

Элиминация вируса гепатита С у пациентов в листе ожидания трансплантации печени

Е.А. Набатчикова¹, Т.П. Розина², Е.Н. Никулкина¹,
Е.Л. Танащук¹, С.А. Парфенова², Н.Ю. Няйкина², Л.В. Дубровская²,
Е.Е. Старостина³, Д.Т. Абдурахманов³

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сече - новский Университет), Москва, ²Кафедра внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ³Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Для корреспонденции:
Е.А. Набатчикова. Кли - ника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5. e.nabat4ikova@gmail.com

Для цитирования:
Набатчикова Е.А., Розина Т.П., Никулкина Е.Н. и др. Элиминация вируса гепатита С у пациентов в листе ожидания трансплантации печени. Клиническая фармакология и терапия = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4): 29-35 [Nabatcikova E, Rozina T, Nikulkina E, et al. Elimination of hepatitis C virus in patients on the waiting list for liver transplantation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):29-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-29-35.

Цель. Изучить динамику показателей функции печени, портальной гипертензии и клинические исходы после элиминации вируса гепатита С (HCV) в результате лечения препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с циррозом печени (ЦП), ожидающих ортотопическую трансплантацию печени (ОТП).

Материал и методы. У 45 больных декомпенсированным ЦП, ожидающих ОТП, оценивали параметры функции печени, портальной гипертензии, индексы Child-Turcotte-Pugh (СТР) и модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), а также осложнения каждые 1-3 месяца после противовирусной терапии. Пациентов исключали из листа ожидания (делистинг) в случае достижения компенсации ЦП и индекса MELD <15 баллов. Медиана наблюдения составила 24 (12; 27) мес.

Результаты. К концу наблюдения индекс MELD снизился с 16 до 13 баллов ($p < 0,001$), индекс СТР — с 8 до 7 баллов ($p < 0,001$). 26 (57,8%) пациентов были исключены из листа ожидания. Независимыми факторами, ассоциировавшимися с отсутствием делистинга, были мужской пол (отношение рисков [ОР] 3,28; $p = 0,022$), ЦП класса С до лечения (ОР 4,81; $p = 0,003$) и разница протромбинового индекса <2% между исходным значением и на момент устойчивого вирусологического ответа (ОР 3,82; $p = 0,091$). Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) наблюдали у 2 (7,7%) и 6 (31,6%) пациентов, исключенных из листа ожидания и оставшихся в нем, соответственно. Во второй группе варикозное кровотечение было отмечено в 3 (15,8%) случаях, спонтанный бактериальный перитонит — в 2 (10,5%).

Заключение. Элиминация HCV у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ОТП, приводит к улучшению параметров функции печени, портальной гипертензии и исключению

из листа ожидания более половины из них. После делистинга риск ГЦК снижается, но не устраняется полностью, что требует пожизненного динамического наблюдения.

Ключевые слова. Вирус гепатита С, трансплантация печени, цирроз печени, устойчивый вирусологический ответ.

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения общее число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в мире составляет 130-170 млн человек (2-3% мировой популяции), из них 71 млн страдают хронической формой инфекции [1]. Распространенность хронического гепатита С (ХГС) в России остается неизвестной, однако общее число пациентов может достигать 4,9 млн человек [2]. ХГС является одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и “печеночной” смертности [3]. По данным экспертов, в России около 42000 человек ежегодно умирают от декомпенсации ЦП и ГЦК, что составляет 2,2% от общей смертности. 43% случаев декомпенсированного ЦП и 16,5% случаев ГЦК ассоциированы с HCV-инфекцией [2,4]. В течение многих лет ортотопическая трансплантация печени (ОТП) была единственным радикальным методом лечения у пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Однако рецидив HCV после ОТП (частота до 100% при наличии виремии перед ОТП) приводил к быстрому развитию гепатита в трансплантате, прогрессирующего до ЦП у 10-20% пациентов в течение 5 лет [5,6]. Успешная противовирусная терапия (ПВТ) у этих пациентов способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, предотвращению рецидива HCV-

инфекции и улучшению выживаемости после трансплантации [7-9].

К настоящему времени доказаны эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия в лечении ХГС, в том числе у больных с декомпенсированным ЦП, находящихся в листе ожидания ОТП [10-12]. По обобщенным данным литературы, частота устойчивого вирусологического ответа у данной группы пациентов превышает 80% [10,13]. Первые результаты применения препаратов прямого противовирусного действия демонстрируют значительное улучшение функции печени, включая снижение индексов Child-Turcotte-Pugh (СТР) и модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), что привело к исключению из листа ожидания части пациентов [14,15]. В то же время влияние элиминации вируса на отдаленный прогноз заболевания у пациентов, исключенных из листа ожидания или по-прежнему нуждающихся в ОТП, остается предметом активного изучения. Целью исследования было изучение динамики параметров функции печени, портальной гипертензии и клинических исходов (исключение из листа ожидания, ГЦК, опасные для жизни осложнения) после элиминации HCV в результате лечения препаратами прямого противовирусного действия у пациентов, ожидающих ОТП.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включали пациентов с декомпенсированным ЦП, вызванным HCV, которые ожидали ОТП и достигли устойчивого вирусологического ответа после лечения препаратами прямого противовирусного действия в период с 2015 по 2019 г. Пациенты были включены в лист ожидания при наличии декомпенсированного ЦП (класс В/С по СТР) в сочетании с индексом MELD ≥ 15 баллов или тяжелыми осложнениями портальной гипертензии (рефрактерный асцит, хроническая печеночная энцефалопатия, рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – ВРВП). Критериями исключения из исследования были возраст младше 18 лет, острая печеночная недостаточность, ГЦК, другие показания к ОТП (аутоиммунные и холестатические болезни печени, HBV-инфекция, сочетанная дельта-инфекция), злокачественные новообразования, ОТП в анамнезе.

Каждый пациент проходил повторное обследование во время и после лечения с оценкой параметров функции печени, портальной гипертензии, включая оценку MELD и СТР. Пациентов исключали из листа ожидания (делистинг) при наличии: (1) снижения индексов MELD < 15 баллов и СТР < 7 баллов после достижения устойчивого вирусологического ответа и/или последующего наблюдения; (2) стойкого клинического улучшения при значении MELD < 15 баллов и СТР = 7 баллов во время последнего визита.

После делистинга у пациентов определяли следующие клинические исходы: выживаемость, развитие ГЦК, декомпенсация ЦП и повторное включение в лист ожидания. У пациентов, которые оставались в листе ожидания, дополнительно определяли следующие исходы: ОТП, исключение из листа ожидания вследствие клинического ухудшения, прогрессирующей ГЦК и т.д.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения количественных переменных

проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала, качественные признаки – в виде абсолютного числа и процента. Изучение динамики показателей проведено с помощью критерия знаков. Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных, χ^2 критерия – для качественных переменных. Сравнение в двух зависимых группах проводилось с помощью критерия Уилкоксона. Одномерный и многомерный регрессионный анализ Кокса использовался для выявления факторов, связанных с отсутствием делистинга. Для преобразования количественных переменных в номинальные признаки (0 – нет признака, 1 – есть признак) использовали стандартные пороговые значения (лабораторные параметры) или медианы количественного ряда (возраст, индекс массы тела, площадь селезенки, индекс MELD). Однофакторный анализ проводился методом пошагового включения параметров, многофакторный анализ выполнен на основании результатов однофакторного анализа. Результат представлен в виде отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В проспективное когортное исследование были включены 45 пациентов с декомпенсированным ЦП, вызванным HCV (табл. 1). У всех пациентов был достигнут устойчивый вирусологический ответ на лечение асунапревиром и даклатасвиром (11,1%), софосбувиром и велпатасвиром (11,1%), софосбувиром и даклатасвиром (66,7%), омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром + дасабувиром (2,2%), софосбувиром и ледипасвиром (6,7%), софосбувиром и рибавирином (2,2%). Критерием устойчивого вирусологического ответа было отсутствие РНК вируса в сыворотке крови через 12 недель после завершения ПВТ. Медиана наблюдения составила 24 (12; 27) мес после окончания ПВТ.

Динамика показателей функции печени и портальной гипертензии во всей выборке. На момент устойчивого вирусологического ответа средняя активность АЛТ уменьшилась с 64 до 32 Ед/л ($p < 0,001$), АСТ – с 78 до 35 Ед/л ($p < 0,001$), уровень общего билирубина – с 35 до 31 мкмоль/л ($p = 0,003$), в то время как среднее содержание альбумина увеличилось с 31 до 33 г/л ($p < 0,001$), а протромбиновый индекс – с 58 до 62% ($p = 0,001$). После достижения устойчивого вирусологического ответа наблюдалось дальнейшее увеличение содержания альбумина (с 33 до 37 г/л, $p < 0,001$) и протромбинового индекса (с 62 до 68%, $p = 0,001$). Активность сывороточных аминотрансфераз и уровень общего билирубина оставались стабильными. Количество тромбоцитов достоверно не изменилось за период исследования (с $70 \cdot 10^9/л$ до $75 \cdot 10^9/л$, $p = 0,271$).

К концу наблюдения значения АЛТ, АСТ, альбумина, общего билирубина и протромбинового индекса нормализовались в 67,7% (21/31), 42,8% (18/42), 56,4% (22/39), 32,5% (13/40) и 41,5% (17/41) случаев, соответственно. У 18 (52,9%) пациентов отмечено купирование

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов

	Все, n=45	Исключены из листа ожидания (n=26)	Остались в листе ожидания (n=19)	p
Мужчины, n (%)	27 (60)	12 (46,1)	15 (78,9)	0,027
Возраст на момент начала ПВТ, лет	52 (47; 59)	55 (47; 63)	50 (47; 56)	0,140
ИМТ, кг/м ²	27 (26; 31)	28 (25; 32)	27 (26; 28)	0,548
Сахарный диабет, n (%)	9 (20,0)	6 (23,1)	3 (15,8)	0,546
Злоупотребление алкоголем в анамнезе, n (%)	11 (24,4)	4 (15,4)	7 (36,8)	0,098
Генотип HCV, n (%):				0,019
1	30 (66,7)	21 (80,8)	9 (47,4)	
3	15 (33,3)	5 (19,2)	10 (52,6)	
Класс ЦП, n (%):				0,015
В	36 (80,0)	24 (92,3)	12 (63,2)	
С	9 (20,0)	2 (7,7)	7 (36,8)	
Балл СТР	8 (7; 9)	8 (7; 9)	9 (8; 10)	0,002
Индекс MELD	16 (14; 18)	15 (14; 16)	17 (15; 19)	0,001
Индекс MELD, n (%)				0,102
<16	20 (44,5)	15 (57,7)	5 (26,3)	
16-20	24 (53,3)	11 (42,3)	13 (68,4)	
>20	1 (2,2)	0	1 (5,3)	

Примечание: данные представлены как медиана (25-й и 75-й процентиля), если не указано иное, p – достоверность различий показателей между двумя группами. ИМТ – индекс массы тела

асцита, а у 12 (60,0%) наблюдался регресс печеночной энцефалопатии.

Динамика индексов MELD и СТР во всей выборке. К концу наблюдения индекс MELD снизился с 16 до 13 баллов ($p<0,001$), индекс СТР – с 8 до 7 баллов ($p<0,001$). У 36 (80,0%) пациентов наблюдалось улучшение индекса MELD, медиана улучшения составила 3 (1; 4) балла, у 5 (11,1%) пациентов он не изменился, у 4 (8,9%) – ухудшился.

У 26 (57,8%) пациентов наблюдалось улучшение клинико-лабораторных показателей, достаточное для исключения из листа ожидания. Двенадцать из них были исключены на момент устойчивого вирусологического ответа, остальные 14 пациентов – в ходе последнего наблюдения. Время наблюдения от окончания ПВТ до делистинга составило 6 (3; 12) мес, после делистинга – 21 (12; 25) мес. Кумулятивная частота делистинга через 6 и 12 месяцев составила 28,8% и 56,2%, соответственно (рис. 1).

Индекс MELD в группе пациентов, исключенных из листа ожидания, снизился с 15 до 13 баллов ($p<0,001$) баллов и с 13 до 12 ($p<0,001$) баллов на момент устойчивого вирусологического ответа и последнего визита, соответственно. Делистинг наблюдался только у пациентов с исходным MELD ≤ 18 баллов. Аналогично, индекс СТР улучшался в течение всего периода наблюдения (с 8 до 6 баллов, $p<0,001$). У 21 (80,8%) пациента отмечена компенсация ЦП (переход в класс А по СТР), индекс MELD составил менее 15 баллов.

К концу наблюдения 19 (42,2%) пациентов остались в листе ожидания. Медиана наблюдения составила 18 (6-24) мес после окончания лечения. В этой группе индекс MELD снизился с 17 до 16 баллов ($p=0,007$) на момент устойчивого вирусологического ответа и не изменился в ходе дальнейшего наблюдения ($p=0,702$). В

целом, у 14 (73,7%) пациентов индекс MELD улучшился на 1 балл, у 2 (10,5%) не изменился, у 3 (15,8%) ухудшился. Индекс СТР достоверно не изменился за весь период наблюдения (с 9 до 8 баллов, $p=0,112$).

Сравнительная характеристика пациентов двух групп. Доля мужчин (78,9% против 46,1%, $p=0,029$) и инфицированных 3 генотипом HCV (52,6% против 19,2%, $p=0,019$) была выше среди пациентов, оставшихся в листе ожидания (табл. 1). Кроме того, у этих пациентов были выше СТР (9 против 8 баллов, $p=0,002$), MELD (17 против 15 баллов, $p=0,001$) и содержание общего билирубина (39 против 30 мкмоль/л, $p=0,027$) до лечения и отмечалось менее выраженное улучшение протромбинового индекса (+1,0% против +4,7%, $p=0,002$) на момент устойчивого вирусологического ответа по сравнению с таковыми у пациентов, исключенных из листа ожидания (табл. 2).

Факторы, ассоциированные с отсутствием делистинга. По данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми факторами, ассоциированными с отсутствием делистинга, были мужской пол (ОР 3,28, 95% ДИ 1,01–10,63, $p=0,022$), ЦП класса С по СТР до лечения (ОР 4,81, 95% ДИ 1,71–13,5, $p=0,003$) и увеличение протромбинового индекса менее чем на 2% на момент устойчивого вирусологического ответа по сравнению с исходным значением (ОР 3,82; 95% ДИ 1,38–10,56, $p=0,01$).

Развитие неблагоприятных исходов после элиминации HCV. В ходе исследования ГЦК развилась у 8 (17,8%) пациентов, в том числе у 6 из 19 (31,6%) пациентов, оставшихся в листе ожидания и 2 из 26 (7,7%) пациентов, исключенных из него. В целом, 1- и 3-летняя кумулятивная заболеваемость ГЦК составила 12,2% и 22,5%, соответственно. Кумулятивная частота ГЦК была достоверно выше у пациентов, оставшихся в листе ожидания (ОР 6,87, 95% ДИ 1,53–30,99, $p=0,004$) (рис. 2). Среди пациентов, оставшихся в листе ожидания, медиана времени от окончания лечения до постановки диаг-

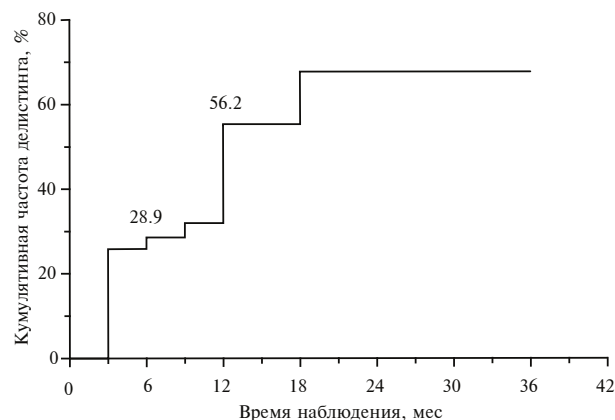


Рис. 1. Кумулятивная частота делистинга после элиминации HCV у пациентов с декомпенсированным ЦП

ТАБЛИЦА 2. Сравнение клинико-лабораторных показателей до лечения и на момент устойчивого вирусологического ответа (УВО)

Показатель	Исключены из листа ожидания (n=26)		Остались в листе ожидания (n=19)		p
	До лечения ₁	УВО ₂	До лечения ₃	УВО ₄	
АСТ, ед/л	70 (57; 111)	32 (27; 41)	79 (61; 143)	35 (31; 60)	1-2<0,001; 3-4<0,001; 1-3=0,323; 2-4=0,060
АЛТ, ед/л	66 (48; 101)	28 (21; 37)	64 (38; 89)	39 (26; 52)	1-2<0,001; 3-4=0,004; 1-3=0,795; 2-4=0,815
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	75 (55; 110)	110 (77; 150)	68 (48; 78)	62 (51; 79)	1-2<0,001; 3-4=0,817; 1-3=0,160; 2-4<0,001
Альбумин, г/л	33 (30; 34)	35 (33; 38)	30 (27; 32)	31 (28; 35)	1-2=0,001; 3-4=0,008; 1-3=0,079; 2-4=0,004
Общий билирубин, мкмоль/л	30 (25; 44)	21 (19; 33)	39 (34; 51)	35 (34; 48)	1-2=0,008; 3-4=0,346; 1-3=0,033; 2-4=0,116
Протромбиновый индекс, %	59 (52; 63)	65 (58; 70)	55 (51; 68)	59 (53; 64)	1-2=0,001; 3-4=0,549; 1-3=0,919; 2-4=0,082
Альфа-фетопроtein, МЕ/мл	6,0 (4,7; 28,1)	3,4 (2,6; 4,7)	4,8 (3,6; 7,2)	5,3 (3,9; 10,7)	1-2<0,001; 3-4=0,037; 1-3=0,091; 2-4=0,650
Асцит, n (%)	18 (69,2)	3 (11,5)*	16 (84,2)	13 (68,4)	1-2<0,001; 3-4=0,058; 1-3=0,065; 2-4<0,001
ВРВП 2/3 степени, n (%)	16 (61,5)	15 (57,7)	14 (73,7)	14 (73,7)	1-2=1,000; 3-4=1,000; 1-3=0,393; 2-4=0,055
Печеночная энцефалопатия, n (%)	12 (46,5)	2 (7,7)**	8 (42,1)	2 (13,3)	1-2=0,008; 3-4=0,021; 1-3=0,787; 2-4=0,071

Примечание: данные представлены как медиана (25-й и 75-й процентиля), если не указано иное, p – достоверность различий соответствующих показателей. *минимальное количество жидкости в брюшной полости, определяется только при ультразвуковом исследовании брюшной полости; **минимальная печеночная энцефалопатия согласно критериям West-Haven

ноза ГЦК составила 12 (6; 24) мес. У 5 пациентов распространенность опухолевого процесса соответствовала Миланским критериям (наличие одного узла до 5 см в диаметре или двух-трех узлов в сумме до 6,5 см, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов). У одного пациента обнаружена быстро прогрессирующая ГЦК. Среди 2 пациентов, исключенных из листа ожидания, ГЦК была диагностирована через 12 и 24 мес после окончания терапии и соответствовала Миланским критериям. Пациенты были повторно включены в лист ожидания.

Опасные для жизни осложнения, не связанные с ГЦК, развились у 5 из 19 пациентов, оставшихся в листе ожидания, в том числе кровотечение из ВРВП у 3 (15,8%) больных и спонтанный бактериальный перитонит у 2 (10,5%). Все опасные для жизни осложнения произошли в течение первых 6 мес после окончания ПВТ. У пациентов, исключенных из листа ожидания, опасные для жизни осложнения не зарегистрированы.

На момент проведения анализа 1 пациент с прогрессирующей ГЦК, оставшийся в листе ожидания, умер. ОТП выполнена 10 пациентам, из них 4 – с ГЦК. Восемь пациентов, оставшихся в листе ожидания, и 2 пациента, повторно включенных в него, ожидают ОТП.

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты проспективного наблюдения за пациентами с декомпенсированным ЦП, ожидающих ОТП, после достижения устойчивого вирусологического ответа в результате лечения препаратами прямого противовирусного действия. Мы показали достоверное снижение индексов MELD (с 16 до 13 баллов, $p<0,001$) и СТР (с 8 до 7 баллов, $p<0,001$), а также компенсацию ЦП у 46,7% пациентов в течение 24 месяцев после окончания терапии. Наши данные сопоставимы с рядом зарубежных исследований, в которых наряду с улучшением показателей MELD и СТР установлена компенсация ЦП у 40-62% пациентов в течение 6-12 месяцев после окончания ПВТ [12,16,17]. Полученные результаты внесли суще-

ственные изменения в сценарий ОТП. Е. Saez-Gonzalez и соавт. [18] и J.A. Flemming и соавт. [19] выявили снижение частоты включения пациентов с декомпенсированным ЦП, вызванным HCV, в лист ожидания после начала применения препаратов прямого противовирусного действия на 21% и 32%, соответственно, по сравнению с периодом, когда использовались интерферон-содержащие схемы лечения. Более того, у пациентов, которые уже были включены в лист ожидания, устойчивый вирусологический ответ ассоциировался со значительным улучшением параметров функции печени и портальной гипертензии, достаточным для делистинга. В нашем исследовании 57,8% пациентов были исключены из листа ожидания в течение 6 мес после окончания ПВТ. Другие исследования продемонстрировали более низкую частоту делистинга пациентов с декомпенсированным ЦП после лечения препаратами прямого противовирусного действия: А. Coilly и соавт. – 16% в течение 68 недель наблюдения [20], J.M. Pascasio и соавт. – 24% в течение 50 недель наблюдения [21], J. Perricone и соавт. – 30,9% в течение 14,8 мес от начала лечения [22]. Выявленные различия, вероятно, связаны с меньшей тяжестью ЦП в нашей когорте. Среди наших пациентов медиана индекса MELD соста-



Рис. 2. Кумулятивная частота развития ГЦК у пациентов с декомпенсированным ЦП после элиминации HCV

вила 16 баллов, индекса СТР – 8 баллов, при этом высокое значение MELD (более 20 баллов) наблюдалось у 2,2% пациентов. В исследовании J.M. Pascasio и соавт., включавшем 16% пациентов без устойчивого вирусологического ответа, медиана индекса СТР составила 9 баллов, а увеличение индекса MELD ≥ 20 баллов наблюдалось в 5,7% случаев [21]. В работе J. Perricone и соавт. медиана индекса MELD равнялась 16 баллам, индекса СТР – 10 баллам, а значение индекса MELD > 20 баллов было отмечено у 10,6% пациентов [22].

Мужской пол, исходный ЦП класса С по СТР и увеличение протромбинового индекса $< 2\%$ на момент устойчивого вирусологического ответа по сравнению с исходным значением оказались независимыми факторами риска отсутствия делистинга в нашем исследовании. В других работах факторами риска отсутствия делистинга были также исходный показатель MELD и меньшее его снижение после ПВТ [14,21]. В нашем исследовании индекс MELD не ассоциировался с делистингом, вероятно, из-за меньшей доли пациентов с высоким значением данного показателя. Однако мы не наблюдали значительного улучшения функции печени у пациентов с показателем MELD > 18 баллов, достаточного для исключения из листа ожидания. Этот результат соответствует предложенному алгоритму ПВТ у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ОТП. Согласно данному алгоритму, пациентам с декомпенсированным ЦП и показателем MELD $< 18-20$ баллов рекомендовано проведение ПВТ до выполнения ОТП, учитывая большую вероятность значительного клинического улучшения после элиминации HCV и последующего исключения из листа ожидания [22,23]. Данные рекомендации одобрены Европейской ассоциацией по изучению печени в 2020 году [24].

В настоящее время широко изучается влияние устойчивого вирусологического ответа на отдаленные исходы у пациентов с декомпенсированным ЦП. В нашем исследовании у 2 (7,7%) пациентов развилась ГЦК через 21 (12; 25) месяц после делистинга. Ежегодная кумулятивная частота ГЦК составила 2,8%. J.M. Pascasio и соавт. выявили ГЦК в 10,3% случаев в течение 88 недель после исключения из листа ожидания [21]. В другом исследовании сообщалось о 2 (4,5%) случаях ГЦК в течение 22,1 месяца после делистинга [22]. В итальянском многоцентровом проспективном исследовании ежегодная кумулятивная частота ГЦК составила 2,8% у пациентов с декомпенсированным ЦП после успешной ПВТ, что в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами с компенсированным ЦП (ОР 2,5; 95% ДИ 1,4-4,8, $p=0,004$) [26].

В России, несмотря на ежегодный рост количества операций по пересадке печени и открытие новых центров, доступность этого вида высокотехнологичной медицинской помощи остается низкой. Так, в 2019 году показатель обеспеченности населения трансплантацией печени составил 4,0 на 1 млн населения, тогда как, например в Испании и США он достигает 26,7 и 25,1, соответственно [27-29].

В нашем исследовании 19 пациентов по-прежнему нуждались в ОТП после элиминации HCV. В ходе наблюдения (медиана 18 мес после окончания лечения) у 6 (31,6%) из них отмечено развитие ГЦК. Ежегодная кумулятивная частота составила 12,9%. Аналогичные результаты были получены у пациентов с декомпенсированным ЦП, не достигших устойчивого вирусологического ответа после лечения препаратами прямого противовирусного действия. По данным V. Calvaruso и соавт., среди 25 пациентов с ЦП класса В по СТР кумулятивная частота ГЦК составила 12,4% в течение 1 года после окончания безуспешного лечения [30]. В работе L.I. Vaskus и соавт. у пациентов с ЦП, не достигших устойчивого вирусологического ответа, частота ГЦК составила 11,5 на 100 пациенто-лет и на 83,5% превышала таковую при наличии устойчивого вирусологического ответа (1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$) [31].

В нашем исследовании смертность пациентов была низкой. Один (2,2%) пациент, оставшийся в листе ожидания после элиминации HCV, умер от быстро прогрессирующей ГЦК. Полученные результаты в целом соответствуют данным зарубежных исследований, в которых показатель смертности пациентов, оставшихся в листе ожидания, составил 5,9% и 6,3% в течение 35 и 42 мес после окончания лечения препаратами прямого противовирусного действия, соответственно [21,22].

A. Kwong и соавт. на основании изучения базы данных OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network – Сеть по закупкам и трансплантации органов) США выявили снижение смертности среди пациентов, находящихся в листе ожидания, на 21% с момента внедрения препаратов прямого противовирусного действия (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67-0,93, $p<0,05$) [32]. В другом крупном когортном исследовании отмечено, что устойчивый вирусологический ответ ассоциируется со снижением ежегодной смертности на 79% у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени (2,6% и 12,3% у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение, соответственно, $p<0,001$) [31].

Ограничениями нашей работы являются небольшой размер выборки, а также относительно невысокие значения MELD, что затрудняет экстраполяцию полученных результатов на пациентов с более высоким показателем. Возможность системной ошибки, которая связана со смещением выборки пациентов в нашей клинике, не позволяет экстраполировать данные на российскую популяцию в целом. Требуется дальнейшее изучение влияния устойчивого вирусологического ответа на прогноз пациентов с ЦП, находящихся в листе ожидания, в рамках более крупных долгосрочных исследований.

Заключение

Элиминация HCV у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ОТП, приводит к улучшению параметров функции печени, портальной гипертензии и исключению из листа ожидания более половины из них. Мужской пол, ЦП класса С по СТР до лечения и уве-

личение протромбинового индекса <2% на момент устойчивого вирусологического ответа по сравнению с исходным значением являются независимыми факторами риска отсутствия делистинга. Определение факторов риска может помочь выявить пациентов с более высокими шансами на исключение из листа ожидания, что позволит снизить потребность в ОТП и сохранить органы для нуждающихся пациентов. После делистинга риск ГЦК снижается, но не устраняется полностью, что требует пожизненного динамического наблюдения.

Конфликт интересов: нет.

1. WHO. Global hepatitis report. 2017:1-83.
2. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В. и др. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни* 2018;16(3):37-45.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45(4):529-38.
4. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. *Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник*. Москва: Росстат, 2017:21.
5. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:975-83.
6. Sheiner P, Rochon C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Mt Sinai J Med* 2012;79(2):190-8.
7. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148(1):100-7.
8. Yoshida EM, Kwo P, Agarwal K, et al. Persistence of virologic response after liver transplant in hepatitis C patients treated with ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin pretransplant. *Ann Hepatol* 2017;16(3):375-81.
9. Fortune BE, Martinez-Camacho A, Kreidler S, et al. Post-transplant survival is improved for hepatitis C recipients who are RNA negative at time of liver transplantation. *Transplant Intern* 2015;28(8):980-9.
10. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-28.
11. Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64:1224-31.
12. Gentile I, Scotto R, Coppola C, 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;13(1):66-74.
13. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59.
14. 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; 65:524-31.
15. Al-Judaibi B, Thomas B, et al. Sofosbuvir-based therapy in the pre-liver transplant setting: The Canadian National Experience. *Ann Hepatol* 2018;17:437-43.
16. Kozbial K, Moser S., Al-Zoairy R, et al. Follow-up of sustained virologic responders with hepatitis C and advanced liver disease after interferon/ribavirin-free treatment. *Liver Int* 2018;38(6):1028-35.
17. Sabry A, Abdelsamea E, Tharwa E, et al. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(1):53-8.
18. Saez-Gonzalez E, Vinaixa C, San Juan F, et al. Impact of hepatitis C (HCV) anti viral treatment on the need for liver transplantation. *Liver Int* 2018;38:1022-7.
19. Flemming J, Kim W, Brosgart C, Terrault N. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct acting anti-viral therapy. *Hepatology* 2017;65:804-12.
20. Coilly A, Pageaux G-P, Houssel-Debry P, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology* 2015;62:257A.
21. Pascasio JM, Vinaxia C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67(6):1168-76.
22. Perricone J, Duvoux C, Berenguer M, et al. Delisting HCV infected transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int* 2018;38(12):2170-7.
23. Verna EC. The dynamic landscape of liver transplant in the era of effective hepatitis C virus therapy. *Hepatology* 2017;65:763-6.
24. Little EC, Berenguer M. The new era of hepatitis C therapy in liver transplant recipient. *Clin Liver Dis* 2017;21(2):421-34.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2020: Final update of the series. *J Hepatol* 2020;73:1170-218.
26. Romano A, Angeli P, Piovesan S, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol* 2018;69:345-52.

27. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020;21(3):8-34.
28. International registry in organ donation and transplantation June 2018 [Internet]. Available from: <http://www.irodat.org/img/database>.
29. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver. *Am J Transplant* 2018;18(1):172-253.
30. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-21.
31. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2019;69(2):487-97.
32. Kwong A, Kim RW, Mannalithara A, et al. Decreasing mortality and disease severity in hepatitis C patients awaiting liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2018;24(6):735-43.

Elimination of hepatitis C virus in patients on the waiting list for liver transplantation

E.A. Nabatchikova¹, T.P. Rozina², E.N. Nikulina¹, E.L. Tanaschuk¹, S.A. Parfenova², N.Y. Nyaikina², L.V. Dubrovskaya³, E.E. Starostina², D.T. Abdurakhmanov³

¹Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov University, Moscow; ²Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Jareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov University, Moscow, Russia

Aim. To study the changes in liver function and portal hypertension, and clinical outcomes after elimination of hepatitis C virus (HCV) by direct-acting antiviral agents in patients awaiting an orthotopic liver transplantation (OLT).

Material and methods. We evaluated liver function, portal hypertension, Child-Turcotte-Pugh (CTP) and models of end-stage liver disease (MELD) scores, and life-threatening complications every 3-6 months after antiviral therapy in 45 patients with decompensated liver cirrhosis (LC) awaiting an OLT. Patients were excluded from the waiting list (delisting) in the case of LC compensation and MELD <15 points. The median follow-up time was 24 (12; 27) months.

Results. During follow-up, the MELD score decreased from 16 to 13 points ($p < 0.001$), and the CTP score decreased from 8 to 7 points ($p < 0.001$). Twenty-six (57.8%) patients were excluded from the waiting list. Male gender (risk ratio [HR] 3.28; $p = 0.022$), baseline CTP class C (HR 4.81; $p = 0.003$) and changes in prothrombin index <2% at the time of sustained virological response (HR 3.82; $p = 0.01$) were independent factors associated with the absence of delisting. HCC developed in 2 (7.7%) delisted patients. Among non-delisted patients, hepatocellular carcinoma (HCC) developed in 6 (31.6%) cases, variceal bleeding in 3 (15.8%) cases, spontaneous bacterial peritonitis in 2 (10.5%) cases.

Conclusion. HCV eradication in patients with decompensated LC waiting for OLT results in an improvement of liver function parameters, portal hypertension and delisting of above 50% of them. After delisting, the risk of HCC is reduced, but not completely eliminated, that necessitates life-long follow-up.

Keywords. Hepatitis C virus, liver transplantation, liver cirrhosis, direct-acting antiviral agents, sustained virologic

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

response.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Nabatchikova. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. e.nabat4ikova@gmail.com.

To cite: Nabatchikova E, Rozina T, Nikulkina E, et al. Elimination of hepatitis C virus in patients on the waiting list for liver transplantation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):29-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-29-35.