

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-26-35

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТНОСТИ В ВЫБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*В.Л. Коробка<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Кострыкин<sup>1</sup>, В.Д. Пасечников<sup>1, 3</sup>, Е.С. Пак<sup>1, 2</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», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

**Цель.** Определить пороговое значение показателя MELD при оценке приоритетности выбора пациентов в качестве кандидатов на трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Проведено когортное исследование 350 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени в период с 2015-го по 2020 г. **Результаты.** Для определения независимых предикторов смертности пациентов в листе ожидания трансплантации печени использовалась логистическая регрессионная модель. Значимыми предикторами смертного исхода стали показатели MELD и альбумина плазмы крови при включении в лист ожидания ( $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно). Предсказательная ценность выявленных предикторов была подтверждена с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) для показателя MELD оказалась равной 0,883 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,828–0,939;  $p < 0,001$ ]. AUC ROC для показателя альбумина оказалась равной 0,841 [95% ДИ 0,775–0,907;  $p < 0,001$ ]. Отношение шансов для развития смертного исхода при условии, если показатель MELD при включении в лист ожидания  $\geq 25$ , оказалось равным 3,778, 95% ДИ (1,619–7,765). Отношение шансов для развития смертного исхода при условии, если концентрация альбумина плазмы крови при включении в лист ожидания  $\leq 30,1$  г/л, оказалось равным 2,979 (95% ДИ 1,63–5,95). При пороговом значении MELD, равном 25 баллам, имелись значимые различия между выживаемостью пациентов при сравнении когорт пациентов с показателями MELD  $\geq 25$  и MELD  $\leq 25$  (Log-rank,  $p < 0,0001$ ). **Заключение.** Исследование подтвердило высокую предсказательную способность модели MELD при определении приоритетности пациентов в листе ожидания для выполнения трансплантации печени. Определено пороговое значение этого показателя, предикторы смертного исхода, показаны значимые различия между выживаемостью пациентов при сравнении когорт пациентов с показателями MELD  $\geq 25$  и MELD  $\leq 25$ .

*Ключевые слова:* лист ожидания трансплантации печени, пороговое значение показателя MELD, выживаемость пациентов, приоритет в выборе пациентов для трансплантации печени.

## PRIORITIZATION FOR LIVER TRANSPLANTATION

*V.L. Korobka<sup>1, 2</sup>, M.Y. Kostykin<sup>1</sup>, V.D. Passetchnikov<sup>1, 3</sup>, E.S. Pak<sup>1, 2</sup>*

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

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

**Objective:** to determine the threshold MELD scores when prioritizing for liver transplantation. **Materials and methods.** We conducted a cohort study of 350 patients who were waitlisted for liver transplantation between 2015 and 2020. **Results.** A logistic regression model was used to identify the independent predictors of liver transplantation waitlist mortality. MELD scores and serum albumin at the time of listing were significant predictors of mortality ( $p = 0.001$  and  $p = 0.004$ , respectively). Their predictive values were confirmed using ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis. The area under the ROC curve (AUC) was 0.883 [95% confidence interval (CI) 0.828–0.939;  $p < 0.001$ ] for MELD, and 0.841 [95% CI 0.775–0.907;  $p < 0.001$ ] for serum albumin.

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

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

Mortality odds ratio was 3.7778, 95% CI (1.619–7.765) provided that the listing MELD score was  $\geq 25$ . Mortality odds ratio was 2.979 (95% CI 1.63–5.95) provided that the listing serum albumin concentration was  $\leq 30.1$  g/L. With a threshold MELD score of 25, there were significant differences between patient survival when comparing patient cohorts with MELD  $\geq 25$  and with MELD  $\leq 25$  (Log-rank,  $p < 0.0001$ ). **Conclusion.** The MELD model has a high predictive ability in prioritization of waitlisted candidates for liver transplantation. The threshold MELD score and mortality predictors were determined. There were significant differences between patient survival among patient cohorts with MELD  $\geq 25$  and with MELD  $\leq 25$ .

*Keywords: liver transplant waiting list, MELD threshold, patient survival, prioritization for liver transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

С момента осуществления первой пересадки печени человеку американским хирургом Томасом Старзлом [1] эта операция коренным образом изменила подходы к терапии тяжелых заболеваний печени, существенно улучшив выживаемость пациентов.

В настоящее время трансплантация печени (ТП) является терапией выбора для терминальных заболеваний печени, фульминантной печеночной недостаточности и для некоторых вариантов гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2]. Расширение показаний, увеличение количества пациентов, включаемых в лист ожидания (ЛО) трансплантации печени обусловило проблему острого дефицита донорской печени, которая существует практически во всех странах [3–5].

В Российской Федерации необходимость ТП большим с различными тяжелыми заболеваниями печени значительно превышает активность трансплантационных центров. По данным национального регистра, на 2018 г. в ЛО состояло 1830 человек, ТП выполнена 505 пациентам в том же году, что составило показатель 3,4 на 1 млн населения [6].

Таким образом, продолжающийся рост количества пациентов, включенных в ЛО ТП во всем мире, ставит задачу перед организаторами здравоохранения, специалистами-трансплантологами определить наилучшие пути в приоритизации пациентов, нуждающихся в этом лечении. С этой целью во многих странах мира созданы организации, регулирующие распределение донорских органов для пациентов с наиболее высоким риском смертности в короткие сроки. В США такую тактику распределения донорских органов выполняет неправительственная организация «The United Network for Organ Sharing» (UNOS) [7].

Оптимальное время для проведения ТП до сих пор не определено, поскольку не ясно, в какие сроки течения цирроза печени возникает необходимость выполнения этой операции [8]. Кроме того, в условиях значительного превышения спроса донорской печени, когда он превышает предложение, перво-степенной задачей является не только определение

сроков пересадки органа, но и правильность отбора реципиентов [8, 9].

На этапах развития ТП для приоритизации пациентов использовались такие методы, как время нахождения в ЛО, степень тяжести заболевания, индекс MELD и др. [10, 12–14]. Однако до сих пор в сообществе трансплантологов нет единого мнения о том, каким же должен быть идеальный показатель распределения донорского органа для ТП. Так, например, существует мнение о том, что приоритизация пациентов при ТП должна определяться на основе разницы между показателем выживаемости после пересадки печени и показателем выживаемости пациентов, оставшихся в ЛО [11].

Наличие идеального показателя для распределения органов позволит определить относительно узкую группу пациентов, то есть такую, которая по размеру схожа с числом доступных доноров, и придерживаться принципа приоритизации в соответствии с медицинскими потребностями. Пороговое значение MELD, выше которого ТП принесет максимальную пользу для снижения смертности пациентов, должно быть принято во внимание при определении приоритетности пациентов в ЛО.

**Цель исследования:** определение порогового значения MELD при оценке приоритетности выбора пациентов в качестве кандидатов на ТП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе когортного исследования пациентов, наблюдавшихся в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, в период с 2015-го по 2020 г. в ЛО были включены 350 пациентов – кандидатов на ТП. Одобрение исследования было получено в Этическом комитете при Ростовской областной клинической больнице.

## Критерии включения в исследование

Абсолютным показанием для включения в ЛО пациентов с терминальными заболеваниями печени являлось отсутствие эффекта консервативной терапии на предшествующих этапах. Дополнительными показаниями стали следующие факторы: развитие асцита или печеночного гидроторакса, купирование

антибиотиками спонтанного бактериального перитонита (СБП) в анамнезе заболевания, наличие холестаза, печеночной энцефалопатии (ПЭ) и/или варикозных кровотечений ЖКТ. Условием включения в ЛО больных с алкогольной болезнью печени (АБП) являлось наличие абстиненции, сохранявшейся как минимум в течение 3 месяцев, подтвержденное заключениями наркологов и психиатров. При включении в ЛО, а также в динамике течения заболевания и развития того или иного исхода рассчитывались следующие показатели: оригинальный и усовершенствованный индексы: MELD [14] и MELD-Na [15] и индекс коморбидности Charlson – CCI и Child-Turcotte-Pugh (СТР). Больные включались в ЛО при индексе MELD  $\geq$ 16.

### Критерии исключения из исследования

Из исследования были исключены пациенты с выраженной легочно-сердечной патологией, а также продолжавшие прием алкоголя на момент исследования. Не вошли в исследование и пациенты с ГЦК, больные, включенные в ЛО вследствие декомпенсации и подвергшиеся делистингу вследствие иных причин, чем рекомпенсация. Из исследования исключались пациенты, включенные в ЛО по причинам, иным, чем декомпенсация (рецидивирующий холангит при первичном склерозирующем холангите), а также пациенты, включенные в ЛО по поводам: распространенного тромбоза воротной вены и ее магистральных притоков; синдрома Бадда–Хиари, синдрома синусоидальной обструкции; поликистоза печени, амилоидоза. Исключению из исследования подлежали пациенты, включенные в ЛО для ретрансплантации, или с предшествующими трансплантациями других органов, а также пациенты с острой печеночной недостаточностью.

### Диагностические исследования

При включении пациентов в ЛО проводился клинический осмотр, осуществлялись лабораторные исследования крови и мочи, биохимические исследования, исследования параметров гемостаза. Скрининг и диагностика HBV- и HCV-инфекции проводились на основе иммуноферментного анализа (ИФА) на маркеры этих инфекций, а также качественного и количественного определения вирусов в крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем пациентам выполнялась эластография, в части случаев – биопсия печени с последующим морфологическим исследованием. У части больных выполнялся анализ асцитической жидкости.

### Лечение

Консервативную терапию больным, включенным в ЛО, проводили посиндромно, с назначением

неселективных  $\beta$ -блокаторов, мочегонных средств, L-орнитин-L-аспартата в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимина (при наличии явной или скрытой ПЭ). У части больных проводили экстракорпоральную гемокоррекцию (плазмасорбция и продленная вено-венозная гемодиализация). В случае диагностики HCV- и HBV-инфекции всем пациентам осуществляли противовирусную терапию, включавшую препараты прямого противовирусного действия (HCV) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (HBV). У больных с аутоиммунными заболеваниями в терапию включали иммуносупрессанты и глюкокортикостероиды.

В связи с рецидивными варикозными кровотечениями у части пациентов проводилось трансюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS) и операция азиго-портального разобщения (АПР) по оригинальной методике (патент РФ 2412657) [16]. Ортопеченочная трансплантация печени (ОТП) была выполнена 59 больным.

### Дизайн исследования

В зависимости от исхода заболевания пациенты из ЛО Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы были распределены на 4 когорты. В первую когорту вошел 51 пациент с рекомпенсацией ЦП, наступившей в результате проводимой терапии. Критериями диагноза «рекомпенсация ЦП» являлись: отсутствие асцита и/или печеночного гидроторакса; отсутствие периферических отеков (при прекращении приема диуретиков); отсутствие ПЭ (без препаратов, направленных на ее купирование); снижение индекса MELD ( $\leq$ 15) и СТР как минимум в течение 6 месяцев, с подтверждением устойчивого состояния компенсации функции печени [17]. Вторую когорту (субкомпенсация функции печени) составили 153 пациента, у которых добиться рекомпенсации ЦП не удалось, они продолжали находиться в ЛО. В третью когорту вошли 87 пациентов со смертным исходом. Четвертая когорта состояла из 59 пациентов, которым была выполнена ОТП.

**Первичной конечной точкой** исследования стало исследование выживаемости пациентов, включенных в ЛО. **Вторичной конечной точкой** исследования стало определение пороговых значений индекса MELD в целях приоритетного выбора кандидатов на ТП.

### Статистическое исследование

Для анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics (v. 21). Определение вида распределения полученных данных и последующий выбор параметрического или непараметрического анализа осуществляли посредством критерия Колмогоро-

ва–Смирнова. В случае нормального распределения выборки данные представляли средними арифметическими величинами (M) и стандартным отклонением (SD, standard deviation) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическую значимость различий между сравниваемыми параметрами при нормальном распределении определяли по t-критерию Стьюдента. Если выборка демонстрировала отсутствие 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, представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (IQR) – интервала между 25-м и 75-м процентилями. Для оценки 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 смертного исхода использовали регрессионный анализ (логистическую регрессию). Рассчитывали отношение шансов для значимых предикторов смертного исхода с определением 95% ДИ. Для оценки качества регрессионной модели (предсказательная способность модели) строили ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) и вычисляли площадь под кривой AUC (Area Under Curve). В качестве нулевой гипотезы принимали утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5 [18].

Оценку выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, определяли среднее и медиану времени

дожития, критерии: Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании критерия Колмогорова–Смирнова нормальному распределению соответствовали показатели возраста пациентов, индекса массы тела (ИМТ), количества лейкоцитов, концентрации альбумина, индексов MELD, MELD-Na на момент включения в ЛО, которые анализировали с помощью методов параметрической статистики.

Показатели степени ПЭ, активности щелочной фосфатазы, концентрации Na, креатинина и билирубина, МНО, индексов CCI и CTP на момент включения в ЛО не соответствовали нормальному распределению, и для их последующего анализа использовали непараметрические методы статистики (критерий Манна–Уитни – U-критерий, Хи-квадрат).

В табл. 1 и 2 представлены показатели демографических, клинических, лабораторных исследований, индексов ИМТ, MELD, MELD-Na, CCI и CTP в когортах больных с рекомпенсацией ЦП (n = 51), субкомпенсацией ЦП (n = 153), умерших в период пребывания в ЛО (n = 87) и перенесших ОТП (n = 59).

На рис. 1 представлены показатели MELD больных из ЛО всех когорт. Показатель MELD в группе больных со смертным исходом значимо отличался от показателей других сравниваемых когорт. Показатели пациентов с рекомпенсацией ЦП и смертным исходом были подвергнуты регрессионному анализу (логистическая регрессия). Значимыми предикторами смертного исхода стали показатели MELD и альбумина плазмы крови ( $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно).

Таблица 1

### Сравнительная характеристика показателей пациентов исследуемых когорт (при нормальном распределении выборки данных)

#### Comparative characteristics of patient indices in study cohorts with normal distribution of the data sample

Показатели на момент включения в ЛО	Когорты больных			
	1 (n = 51) M ± SD	2 (n = 153) M ± SD	3 (n = 87) M ± SD	4 (n = 59) M ± SD
Возраст, годы	48,35 ± 9,93*	51,85 ± 9,32	50,98 ± 11,35 <sup>c</sup>	45,02 ± 11,94 <sup>a</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,72 ± 4,47	26,80 ± 4,46	24,50 ± 4,18 <sup>c</sup>	25,29 ± 4,13 <sup>ad</sup>
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	3,75 ± 0,49*	3,34 ± 0,69 <sup>c</sup>	2,69 ± 0,74 <sup>m</sup>	3,22 ± 0,70 <sup>cd</sup>
Альбумин плазмы, г/л	37,76 ± 4,73	33,27 ± 6,79	28,39 ± 7,67 <sup>m</sup>	31,69 ± 5,18 <sup>acd</sup>
MELD-Na	18,33 ± 1,93*	20,59 ± 4,46 <sup>c</sup>	25,97 ± 8,30 <sup>m</sup>	20,93 ± 5,64 <sup>cd</sup>

Примечание. 1 – рекомпенсация ЦП; 2 – субкомпенсация ЦП; 3 – умершие в ЛО; 4 – ОТП; \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп 1 и 2; <sup>a</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении групп 2 и 4; <sup>c</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении групп 3 и 4; <sup>d</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении групп 1 и 4; <sup>e</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении групп 2 и 3; <sup>m</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении групп 1 и 3.

Note. 1 – LC recompensation; 2 – LC subcompensation; 3 – died in WL; 4 – OLT; \* –  $p < 0,05$  comparison between groups 1 and 2; <sup>a</sup> –  $p < 0,05$  comparison between groups 2 and 4; <sup>c</sup> –  $p < 0,05$  comparison between groups 3 and 4; <sup>d</sup> –  $p < 0,05$  comparison between groups 1 and 4; <sup>e</sup> –  $p < 0,05$  comparison between groups 2 and 3; <sup>m</sup> –  $p < 0,05$  comparison between groups 1 and 3.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей пациентов исследуемых когорт (при отсутствии нормального распределения выборки данных)**

**Comparative characteristics of patient indices in study cohorts in the absence of normal distribution of the data sample**

Показатели на момент включения в ЛО	Когорты больных			
	1 (n = 51) Медиана (IQR) или %	2 (n = 153) Медиана (IQR) или %	3 (n = 87) Медиана (IQR) или %	4 (n = 59) Медиана (IQR) или %
Мужской пол, %	64,7	50,3	55,2	57,6
Степень ПЭ	2,0 (1,0–2,0)*	2,0 (2,0–2,0) <sup>e</sup>	2,0 (3,0–3,0) <sup>m</sup>	2,0 (2,0–3,0) <sup>d</sup>
ССИ	7,0 (5,0–8,0)*	9,0 (7,5–11,0)	14,0 (13,0–14,0) <sup>m</sup>	9,0 (7,0–11,0) <sup>d</sup>
СТР	14,0 (13,0–14,0)	14,0 (12,0–14,0)	14,0 (13,0–14,0)	14,0 (13,0–14,0) <sup>a</sup>
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	94,0 (78,0–126,0)*	67,0 (49,0–96,0) <sup>e</sup>	45,0 (32,0–72,0) <sup>m</sup>	43,0 (58,0–86,0) <sup>cd</sup>
ЩФ, ЕД/л	243,0 (167,0–365,0)	273,0 (148,5–383,5) <sup>e</sup>	387,0 (286,0–500,0) <sup>m</sup>	287,0 (217,0–401,0) <sup>e</sup>
Na, ммоль/л	139,0 (137,0–141,0)*	138,0 (136,0–140,0) <sup>e</sup>	137,0 (136,0–139,0) <sup>m</sup>	138,0 (136,0–140,0) <sup>cd</sup>
Креатинин, мкмоль/л	109,0 (93,0–120,0)	112,0 (86,0–132,5) <sup>e</sup>	139,0 (111,0–187,0) <sup>m</sup>	120,0 (96,0–143,0) <sup>acd</sup>
Билирубин, мкмоль/л	79,0 (61,0–103,0)*	72,0 (51,0–95,0) <sup>e</sup>	93,0 (58,0–198,0) <sup>m</sup>	72,0 (48,0–96,0) <sup>cd</sup>
МНО	1,4 (1,4–1,6)*	1,8 (1,6–2,0) <sup>e</sup>	2,0 (1,6–2,5) <sup>m</sup>	1,6 (1,4–1,8) <sup>ad</sup>

*Примечание.* 1 – рекомпенсация ЦП; 2 – субкомпенсация ЦП; 3 – умершие в ЛО; 4 – ОТП; \* – p < 0,05 при сравнении групп 1 и 2; <sup>a</sup> – p < 0,05 при сравнении групп 2 и 4; <sup>c</sup> – p < 0,05 при сравнении групп 3 и 4; <sup>d</sup> – p < 0,05 при сравнении групп 1 и 4; <sup>e</sup> – p < 0,05 при сравнении групп 2 и 3; <sup>m</sup> – p < 0,05 при сравнении групп 1 и 3.

*Note.* 1 – LC recompensation; 2 – LC subcompensation; 3 – died in WL; 4 – OLT; \* – p < 0,05 comparison between groups 1 and 2; <sup>a</sup> – p < 0,05 comparison between groups 2 and 4; <sup>c</sup> – p < 0,05 comparison between groups 3 and 4; <sup>d</sup> – p < 0,05 comparison between groups 1 and 4; <sup>e</sup> – p < 0,05 comparison between groups 2 and 3; <sup>m</sup> – p < 0,05 comparison between groups 1 and 3.

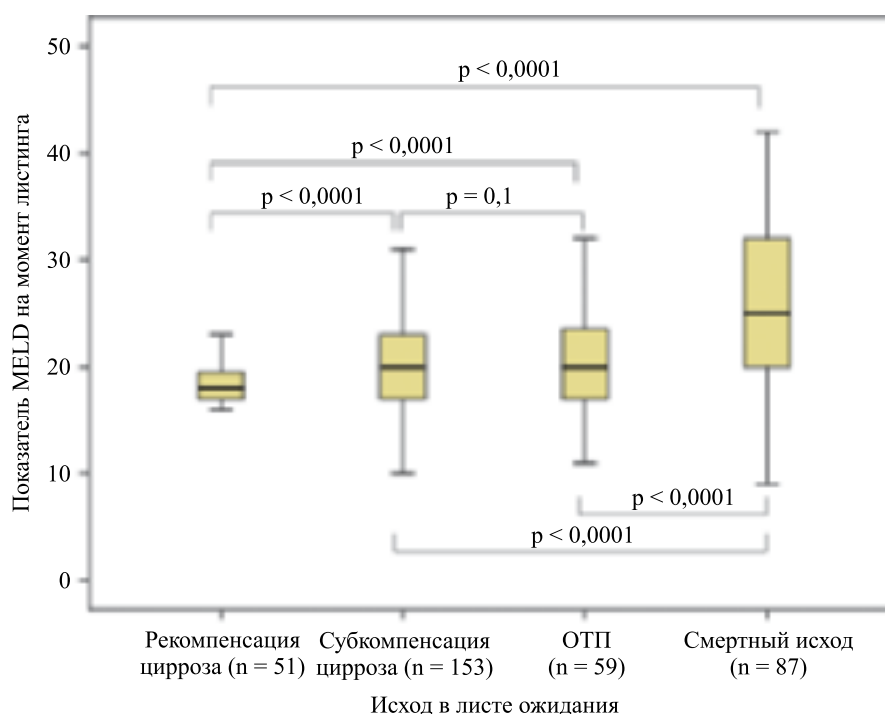


Рис. 1. Индекс MELD в сравниваемых когортах пациентов. Вертикальная черта на бокс-плоте – медиана, верхняя – 75% квартили, нижняя – 25% квартили, размах – 95% ДИ, p – значимость различий между показателями

Fig. 1. MELD index in compared patient cohorts. The vertical bar on the box plot is the median, the upper line is 75% of the quartile, the lower line is 25% of the quartile, the range is 95% CI, p is the significance of the differences between the indicators

Были рассчитаны AUC для показателей MELD и концентрации альбумина, построены кривые ROC для этих показателей (рис. 2).

AUC ROC для показателя MELD оказалась равной 0,883 [95% ДИ 0,828–0,939;  $p < 0,001$ ]. AUC ROC для концентрации альбумина оказалась равной 0,841 [95% ДИ 0,775–0,907;  $p < 0,001$ ].

Отношение шансов (ОШ) для развития смертного исхода при условии, если показатель MELD при включении в ЛО  $\geq 25$ , оказалось равным 3,778, 95% ДИ (1,619–7,765). ОШ для развития смертного исхода, при условии что концентрация альбумина плазмы крови при включении в ЛО  $\leq 30,1$  г/л, оказалось равным 2,979 (95% ДИ 1,63–5,95).

Проведен анализ выживаемости пациентов в зависимости от показателей MELD с использованием метода Каплана–Мейера и критериев: Log-rank (Mantel-Cox), Breslow, Tarone-Ware. Исследование показало, что выживаемость больных в ЛО зависит от величины показателя MELD. Имелись значимые различия между выживаемостью пациентов при сравнении когорт пациентов с показателями MELD  $\geq 25$  и MELD  $\leq 25$  (Log-rank,  $p < 0,0001$ ; Breslow,  $p < 0,0001$ ; Tarone-Ware,  $p < 0,0001$ ). Функция дожития по созданной модели отождествлялась с развитием смертного исхода в определенные сроки для конкретных пациентов (рис. 3).

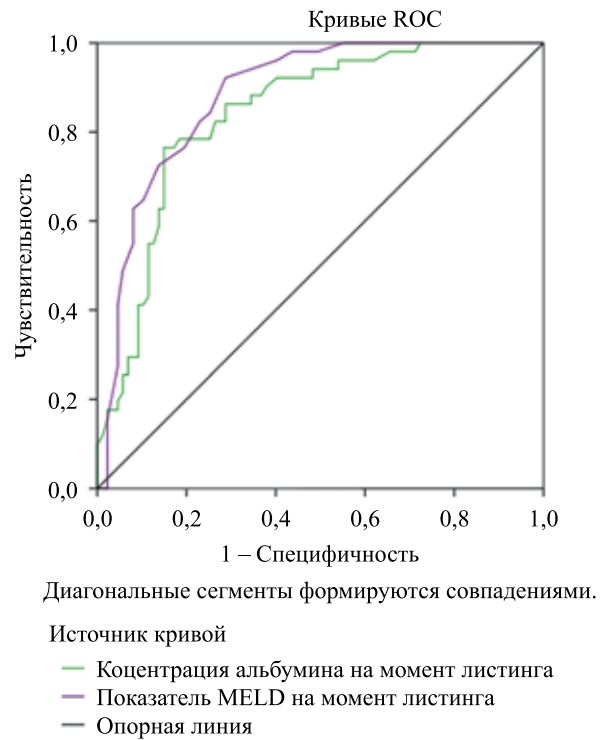


Рис. 2. ROC-кривая для показателей MELD и альбумина в крови у пациентов на момент включения в ЛО как предикторов развития смертного исхода

Fig. 2. ROC-curve for indicators of MELD and albumin in the blood of patients at the time of inclusion in the waiting list as predictors of death

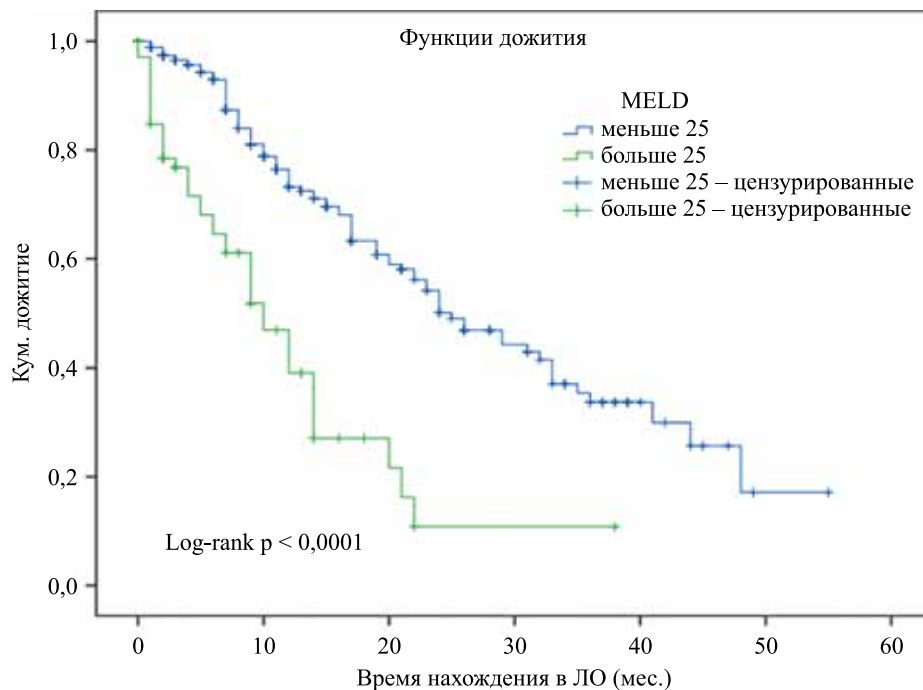


Рис. 3. Сравнение кривых выживаемости пациентов с различными показателями индекса MELD (log-rank-критерий). Показано время ожидания развития смертного исхода для пациентов (период от включения в ЛО до смертного исхода)

Fig. 3. Comparison of survival curves of patients with different indicators of the MELD index using the log-rank criterion. The waiting time for the development of mortality for patients is shown (the period from at the time of inclusion in the waiting list to death)

## ОБСУЖДЕНИЕ

ЦП отличаются высокие показатели заболеваемости и смертности, достигающей ежегодно более 48 тысяч во всем мире, или 2,4% от общего числа смертей. За 27 лет в России число больных с декомпенсированным ЦП увеличилось почти в два раза [19]. Декомпенсированный ЦП ассоциируется с плохим прогнозом и ухудшением качества жизни пациентов. Для большинства пациентов с декомпенсированными ЦП единственным методом лечения остается ТП [20], однако у части больных существует возможность рекомпенсации ЦП (стабилизация функции печени) с последующим делистингом пациентов [17, 21].

Нами установлено, что у пациентов с рекомпенсацией ЦП уровень лейкоцитов и концентрация альбумина были значимо выше в сравнении с другими исследованными когортами. В то же время в данной группе показатели МНО, степени ПЭ, билирубина, уровня Na, тромбоцитов, а также индексов MELD, MELD-Na и CCI были значимо ниже аналогичных показателей в прочих когортах.

Рекомпенсация терминального заболевания печени (ТЗП) различной этиологии возможна при сочетании ряда факторов. Во-первых, сохранившимися резервами печени и наличием «точки возврата» утраченной функции после прекращения действия повреждающих факторов, что подтверждается лучшими по сравнению с другими когортами показателями функции печени при листинге, а во-вторых, лучшим ответом на проводимую терапию.

В 57% случаев больным с рекомпенсацией ЦП проводилась этиологическая и патогенетическая терапия (азатиоприн для пациентов с аутоиммунной этиологией ЦП, препараты прямого противовирусного (HCV) действия – софосбувир + даклатасвир и софосбувир/ледипасвир). В 71% случаев больные получали неселективный  $\beta$ -адреноблокатор (карведилол), в 100% случаев – диуретики и в 84% случаев – терапию ПЭ (внутривенное введение L-орнитин-L-аспартата в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимина). В дополнение к медикаментозной терапии 31% больных было проведено АПР, 47% – однократное эндоскопическое лигирование ВРВ, 22% – неоднократные лигирования. Экстракорпоральную гемокоррекцию провели в 16% случаев.

С точки зрения купирования факторов, вызывающих прогрессирование ЦП и развитие осложнений, в течение последних лет произошел существенный прогресс. Использование вазопрессоров, антибиотиков и методик минимально инвазивной хирургии существенно улучшило прогноз для пациентов с острыми варикозными кровотечениями [22, 23]. Применение современной антимикробной терапии сократило число летальных исходов от сепсиса и

септического шока [24]. Комбинированное лечение ГРС альбумином и вазопрессорами также обусловило значительное улучшение исходов ТЗП. Успешная своевременная эрадикация HCV с последующим снижением ПГ и фиброза может привести к развитию рекомпенсации ЦП, что позволяет существенно «разгрузить» ЛО, что немаловажно в условиях дефицита органа [21, 25, 26].

В качестве вероятных факторов, обуславливающих развитие рекомпенсации ЦП с последующим делистингом пациентов, рассматривается противовирусная терапия, лечение АИГ азатиоприном, TIPS [17]. Мы полагаем, что развитие рекомпенсации у пациентов, вышедших из ЛО, в нашем исследовании определялось такими факторами, как успешно проведенная противовирусная терапия HCV, применение иммуносупрессоров при аутоиммунных заболеваниях, лечение ПЭ, назначение диуретиков и неселективных  $\beta$ -блокаторов. Считаем, что определенный вклад в результаты консервативного лечения пациентов внесли и хирургические методы лечения.

В вопросе приоритизации пациентов в ЛО стоит опираться на показатель индекса СТР, который первоначально использовался для оценки тяжести заболевания печени и предсказания исхода ЦП, а в последнее время применяется для стратификации больных ЦП [20, 27].

В нашем исследовании во всех четырех когортах индекс СТР не имел значимых различий, что демонстрирует его ограниченные возможности из-за субъективности показателей асцита и ПЭ, частым расхождением клинической картины с фактически данными ультрасонографии, психометрического тестирования, электроэнцефалографии [20, 28].

Другие прогностические индексы (MELD и его модификация MELD-Na), рассмотренные нами, в отличие от индекса СТР имели значимые различия их показателей в исследуемых когортах больных: рекомпенсация ЦП и ОТП; рекомпенсация ЦП и смертный исход; субкомпенсация ЦП и смертный исход; ОТП и смертный исход. Индексы MELD и MELD-Na не имели значимых различий между когортами больных с субкомпенсацией ЦП и ОТП.

Одной из самых серьезных проблем для пациентов с ТЗП, ожидающих трансплантации, является риск смерти в ЛО. В нашем исследовании когорте больных с субкомпенсацией ЦП мы уделили особое внимание, поскольку проводимая у них терапия не позволила добиться компенсации функции печени в большинстве случаев. Пациенты этой группы могут переходить в другие когорты. Из-за колебания значений таких лабораторных показателей, как креатинин и билирубин, неизбежно возникающих в ходе лечения больных ЦП, например, при терапии диуретиками или же при наличии у пациента сепсиса или гемолиза, использование индекса MELD может быть

ограничено. Существенным недостатком клинического применения индекса является его способность прогнозировать лишь краткосрочную выживаемость больных ЦП, тогда как время их нахождения в ЛЮТП в 63% случаев может достигать одного года, таким образом, при оценке периода более 3 месяцев прогностическая точность MELD существенно снижается [12, 14, 29, 30].

Несмотря на свою специфичность в отношении оценки тяжести ЦП, MELD не учитывают ряд других не менее важных клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Это уменьшает диагностическую ценность метода и не позволяет в полной мере полагаться на показатель при оценке неблагоприятного исхода заболевания на период более трех месяцев. Прогрессирование ТЗП в ЛЮ может протекать непредсказуемо, а смертность нарастать по экспоненте [31] за счет развития острого декомпенсирующего события (например, СБП, кровотечения из ВРВ пищевода) [30].

Таким образом, пациенты могут жить с низким показателем MELD (и следовательно, с низким прогнозируемым риском смерти) в течение нескольких месяцев или лет, не осознавая, что резкое ухудшение течения ТЗП может произойти уже завтра.

В нашем исследовании у 30% пациентов, находившихся в ЛЮ, развился смертный исход. Среднее пребывание в ЛЮ этой когорты пациентов составило  $10,8 \pm 9,8$  месяца. Индекс MELD-Na варьировал и в 84% случаев превышал показатель 16 баллов, составив в среднем  $25,97 \pm 8,30$  балла. Значимыми предикторами смертного исхода при проведении регрессионного анализа стали показатели MELD и альбумина плазмы крови при включении в ЛЮ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно). Выбранная модель обладала высокой предсказательной способностью, чувствительностью и специфичностью, о чем свидетельствовали показатели AUC для обеих независимых переменных (0,883 и 0,841 соответственно) и ROC-кривые. Это подтверждается расчетом ОШ, показавшим, что у больных с показателем MELD при включении в ЛЮ  $\geq 25$  вероятность развития смертного исхода увеличивается в 3,778 раза.

Несмотря на существование действующей системы приоритизации пациентов с использованием показателя MELD [29] и системы распределения органов (UNOS), один из пяти пациентов (20%), находящихся в ЛЮ, не доживает до выполнения этой операции [30]. Можно предположить, что причиной смерти этих больных стала невыполненная вовремя ТП вследствие неправильной стратификации и/или дефицита донорского органа, а также внезапная декомпенсация ТЗП [30, 31]. Это может свидетельствовать о том, что судьба пациента зависит как от правильной тактики, так и от компетенции врачей, ведущих ЛЮ ТП.

Гипоальбуминемия была еще одним независимым предиктором смертного исхода пациентов в нашем исследовании. Известно, что это состояние является независимым фактором риска для смертности пациентов с ТЗП как маркер мальнутриции, а увеличение концентрации альбумина в плазме крови – предиктором рекомпенсации пациентов [17, 26]. Это подтверждалось расчетом ОШ для развития смертного исхода. В случае если концентрация альбумина плазмы крови при включении в ЛЮ  $\leq 30,1$  г/л, вероятность развития смертного исхода увеличивалась в 2,979 раза.

Заслуживает внимания проведенный нами анализ выживаемости пациентов с использованием метода Каплана–Мейера и критериев: Log-rank (Mantel-Cox), Breslow, Tarone-Ware в зависимости от показателя MELD. Установлено, что выживаемость больных в ЛЮ определяется величиной показателя MELD, а именно его пороговым значением, равным 25 баллам, поскольку имелись значимые различия между выживаемостью пациентов при сравнении когорт пациентов с показателями MELD  $\geq 25$  и MELD  $\leq 25$  (Log-rank,  $p < 0,0001$ ).

Кому же из находящихся в ЛЮ ТП пациентов отдать приоритет? Это очень непростой вопрос, в решении которого должны учитываться многие факторы. Применительно к целям данной работы нами показано, что приоритет должен быть отдан пациентам с показателями MELD  $\geq 25$ .

Адаптация индекса MELD к определению тяжести заболевания и приоритизации доступа пациента к ТП позволила распределять донорские органы самым тяжелым пациентам, независимо от времени их включения в ЛЮ [14]. Такой подход позволил снизить смертность пациентов, ожидающих ТП, во многих странах [32]. Тем не менее по-прежнему имеют место ограничения в использовании показателя MELD, в частности у пациентов с холестатическими заболеваниями печени [14, 15]. У этой категории больных вплоть до развития очень поздней стадии ТЗП, индекс MELD остается низким вследствие нормальных значений его составных частей: МНО и уровня креатинина. Пациенты с рефрактерным асцитом, с гепатопульмонарным синдромом и даже с хронической ПЭ сохраняют в течение длительного периода времени функцию печени [32]. Таким образом, у этих пациентов для своевременного выполнения ТП помимо MELD необходимо учитывать иные показатели [33].

В нашем исследовании смертность после проведения ОТП составила 15% (9 умерших за период до 2 лет после проведения операции). Средний показатель MELD этой категории пациентов был близок, но не превышал 21 пункта. Merion et al. [9] показали, что у пациентов с показателями MELD между 18–20 после проведения ТП риск смертности снизился на



38% в сравнении с теми пациентами, которые остались в ЛО. В то же время больные с индексом MELD между 15–17 имели больший риск смертности (21%) после ТП, чем те пациенты, которые оставались в ЛО. Такое сравнение подчеркнуло отсутствие эффективности ТП при низком MELD, несмотря на то что в целом у этих больных риск смерти оказался ниже на 79% в сравнении с остающимися в ЛО больными [8]. Вариабельность оценки результатов ТП показала необходимость дополнительных требований к отбору пациента и органа для ТП с целью обеспечения ее максимальной эффективности [8, 34]. Для этого предлагается использовать не только приоритизацию на основе MELD, но и индекс риска умершего донора («deceased-donor risk index – DRI»). Установлено, что орган с высоким DRI-индексом обеспечивает хорошую выживаемость реципиентов после ТП с высоким, но не низким уровнем MELD [35, 36]. В исследовании Beal et al. [11] показано, что при MELD <15 ожидаемого эффекта от ТП не наступило. Наше исследование также показало максимальную эффективность ТП при индексе MELD, не превышающем 21 пункт.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение приоритета тех или иных пациентов, находящихся в листе ожидания, как кандидатов на проведение трансплантации печени – трудный выбор для трансплантологов. Наше исследование показало, что одним из подходов для решения этой проблемы, которое бы удовлетворяло поставленным целям – снижение смертности пациентов, ожидающих трансплантацию печени и находящихся в листе ожидания в течение длительного срока, является определение порогового значения MELD. Модель MELD оказалась предсказательной в плане смертного исхода пациентов в ЛО трансплантации печени: значимыми предикторами смертного исхода при проведении регрессионного анализа стали показатели MELD и альбумина плазмы крови при включении в ЛО (листинге) ( $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно). Предсказательная ценность выбранной модели подтверждается расчетом AUC для обеих независимых переменных (0,883 и 0,841 соответственно) и ROC-кривыми, а также ОИШ, показавшим, что у больных с показателем MELD при включении в ЛО  $\geq 25$  вероятность развития смертного исхода увеличивается в 3,778 раза. Отношение шансов для развития смертного исхода при условии, если концентрация альбумина плазмы крови при включении в лист ожидания  $\leq 30,1$  г/л, оказалось равным 2,979 (95% ДИ 1,63–5,95).

Пороговым значением MELD стала величина, равная 25 баллам, поскольку имелись значимые различия между выживаемостью пациентов при срав-

нении когорт пациентов с показателями MELD  $\geq 25$  и MELD  $\leq 25$  (Log-rank,  $p < 0,0001$ ).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; 117: 659–676.
2. Lee J, Lee JG, Jung I et al. Advisory Committee on Improving Liver Allocation. Development of a Korean Liver Allocation System using Model for End Stage Liver Disease Scores: A Nationwide, Multicenter study. *Sci Rep.* 2019; 16; 9 (1): 7495. doi: 10.1038/s41598-019-43965-2.
3. Rapport médical et scientifique de l'Agence de la bio-médecine 2017 n.d. <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-annuel-medical-et?lang=fr>.
4. Organ Procurement and Allocation Transplant Network. National Data. Overall by Organ. Current U.S. Waiting List. Based on OPTN data as of December 7, 2017. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>.
5. Organ Procurement and Allocation Transplant Network. National Data. Transplants by Donor Type. U.S. Transplants Performed January 1, 1988 – October 31, 2017. Based on OPTN data as of December 7, 2017. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/viewdata-reports/national-data/#>.
6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (3): 7–32. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018. 11th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019; 21 (3): 7–32. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.
7. United Network for Organ Sharing / Organ Procurement and Transplantation Network Standard Transplant Analysis and Research Database; 2017. <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/about/OPTNDatabase.asp>.
8. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5 (2): 307–313.
9. Kim WR, Lake JR, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant.* 2015; 15 Suppl 2: 1–28.
10. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004; 10 (1): 7–15.
11. Beal EW, Akateh C, Tumin D et al. Defining a Liver Transplant Benefit Threshold for the Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Score. *Exp Clin Transplant.* 2019 May 2. doi: 10.6002/ect.2018.0346. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31050611.

12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31 (4): 864–871.
13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33 (2): 464–470.
14. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003; 124 (1): 91–96.
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. Коробка ВЛ, Шановалов 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 krvotecheniy pri varikoznom rasshirenii ven pishchevoda i kardial'nogo otдела zheludka. Patent RF № 2412657. <http://www.freepatent.ru/images/patents/48/2412657/patent-2412657.pdf>.
17. 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. <https://doi.org/10.1111/tri.13008>.
18. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*. 1993; 39: 561–577.
19. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (3): 245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
20. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh MELD and Mayo risk scores—where are we and where should we go? *J Hepatol*. 2004; 41: 344–350.
21. 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.
22. de Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63: 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>.
23. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatol Baltim Md*. 2004; 40: 652–659. <https://doi.org/10.1002/hep.20339>.
24. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2014; 42: 1666–1675.
25. 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.
26. 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.
27. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646–649.
28. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005; 42 (Suppl): S100–S107.
29. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004; 10: 7–15.
30. Lai JC, Covinsky KE, Hayssen H et al. Clinician assessments of health status predict mortality in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation. *Liver Int*. 2015; 35 (9): 2167–2173. doi: 10.1111/liv.12792.
31. Massie AB, Segev DL. MELD trajectory prior to death on the liver transplant waitlist. *American journal of transplantation*. 2013; 13: 89–90.
32. 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.
33. Northup PG, Intagliata NM et al. Mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and model for end stage liver disease (MELD) inflation. *Hepatology*. 2015; 61: 285–291.
34. Su F, Yu L, Berry K et al. Aging of liver transplant registrants and recipients: trends and impact on waitlist outcomes, posttransplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology*. 2016; 150 (2): 441–453.
35. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP et al. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008; 8 (2): 419–425.
36. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006; 6 (4): 783–790.

Статья поступила в редакцию 30.06.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 30.06.2020