ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С: ТРУДНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина
Кафедра терапии и профболезней МПФ ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России, Москва

Рассмотрены показания к противовирусной терапии (ПВТ) цирроза печени при HCV-инфекции (комбинация пегилированного интерферона α и рибавирина). Обсуждаются особенности ПВТ и трудности ее проведения у этой категории больных, в т. ч. готовящихся к трансплантации печени. Подчеркивается, что единственная категория из указанной группы больных, подлежащая ПВТ согласно всем современным правилам ее проведения, – пациенты с компенсированным циррозом печени (5 баллов по шкале Child–Turcotte–Pugh), в т. ч. с начальными признаками портальной гипертензии, когда в качестве цели ПВТ преследуется достижение стойкого вирусологического ответа.
Ключевые слова: *HCV-инфекция, цирроз печени, противовирусная терапия, пегилированный интерферон α, рибавирин*

The article considers the indications for antiviral therapy (AVT) of liver cirrhosis against the background of HCV-infection (a combination of pegylated interferon-α and ribavirin). The features of AVT and the difficulties of treatment of such patients, including preparing for a liver transplant operation, are discussed. It is emphasized that patients with compensated liver cirrhosis (Child–Turcotte–Pugh score = 5), particularly with initial signs of portal hypertension – are the only category of this group of patients entitled to AVT in accordance with all the modern guidelines, when AVT is targeted to achieve of sustained virological response.
Key words: *HCV-infection, liver cirrhosis, antiviral therapy, pegylated interferon-α, ribavirin*

Хроническая HCV-инфекция является одной из наиболее частых причин развития цирроза печени (ЦП) [1], причем в течение ближайших нескольких десятилетий ожидается рост частоты ЦП в исходе хронического гепатита С (ХГС) [2]. Как известно, больные ЦП в исходе ХГС характеризуются неблагоприятным ближайшим прогнозом в связи с высокой частотой развития декомпенсации цирроза, формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, следовательно, летального исхода.

Как известно, формирование ЦП при хронической HCV-инфекции является критической стадией течения инфекционного процесса в печени – развитие внутрипеченочного сосудистого шунтирования с последующим образованием регенераторных узлов знаменует собой качественно новый этап заболевания, характеризующийся высоким риском развития декомпенсации ЦП и ГЦК. Рост портального давления в печеночных венах выше 12 мм рт. ст. является следующим шагом в сторону декомпенсации ЦП. Фармакологическое снижение портального давления, эндоскопические и хирургические процедуры, снижающие риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), не влияя на HCV как этиологический фактор ЦП, не предотвращают истощения функционального резерва гепатоцитов, тем более не снижают риск развития ГЦК. Неуклонное прогрессирование вирусного ЦП приближает момент, когда единственным жизнеспасающим методом лечения становится ортотопическая трансплантация печени (ОТП), однако рецидив HCV-инфекции в трансплантате (частота – 100 %) приводит к высокой частоте развития цирроза в трансплантированной печени (15–30 % в течение 5 лет) с крайне высоким риском его последующей декомпенсации (40 % в течение года) [3, 4]. Кроме того, частота потери трансплантата после ОТП в связи с ЦП в исходе ХГС достигает 25–30 %, что объясняет более низкую выживаемость больных HCV-инфекцией по сравнению с пациентами с другими нозологическими формами поражения печени, по поводу которых выполнялась ОТП [5]. Хотя в настоящее время противовирусная терапия (ПВТ) активно внедряется в практику ведения больных в посттрансплантационном периоде, многие аспекты ее проведения еще не разработаны, частота стойкого вирусологического ответа (СВО) относительно невелика, а лечение сопровождается большим числом нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. реакцией отторжения донорского органа.

Таким образом, до момента проведения ОТП наряду с симптоматическим и патогенетическим лечением целесообразной является этиотропная терапия ЦП в исходе ХГС, т. е. ПВТ. В 2003 г. был предложен алгоритм выбора лечебной тактики при ЦП в исходе ХГС [4], подробно изложенный ранее [6]. На необходимость лечения больных ЦП в исходе ХГС указывается и в последних рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (2009) [7].

Однако накопленный за последние годы опыт ПВТ данной категории больных, к сожалению, свидетельствует, что надежды, возлагавшиеся на ПВТ больных декомпенсированным ЦП, во многом не оправдались и казавшаяся возможность избежать или отдалить момент выполнения ОТП не подтвердилась в клинических исследованиях, что заставило существенно пересмотреть многие аспекты предложенных ранее терапевтических подходов [8–10].

ПВТ "истинного" компенсированного ЦП

Под "истинным" компенсированным ЦП понимается клиническая ситуация, когда по данным традиционных методов лабораторного и инструментального обследования отсутствуют признаки ЦП (5 баллов по шкале Child–Turcotte–Pugh – CTP), а цирротическая трасформация печеночной паренхимы выявляется при биопсии печени (и/или с помощью методов неинвазивной диагностики фиброза – сывороточных тестов, эластографии печени). Данные больные в обязательном порядке подлежат ПВТ, причем ее эффективность, особенно при использовании современного стандарта лечения – комбинации пегилированного интерферона α (Пег-ИФН-α) и рибавирина, только в небольшой степени уступает результатам лечения больных ХГС без продвинутого фиброза печени (*табл. 1*), что подтверждается в данных группах больных в регистрационных исследованиях M.W. Fried и соавт. и M.P. Manns и соавт.: частота СВО – 43 и 44 соответственно [11, 12].

Важно понимать, что ПВТ больных компенсированным ЦП преследует те же цели, что и лечение больных ХГС без продвинутого фиброза: достижение СВО, который в подавляющем большинстве случаев свидетельствует об эрадикации HCV-инфекции, что реализуется резким снижением риска декомпенсации ЦП, развития ГЦК и наступления "печеночной смерти" [13–15]. Кроме того, благодаря лечению больных компенсированным ЦП была опровергнута долгое время существовавшая догма о необратимости ЦП [14, 16, 17]. Регресс фиброза в цирротической печени, равно как уменьшение или исчезновение некровоспалительных изменений в результате эрадикации HCV-инфекции, представляет собой важные механизмы ремоделирования печени, что отражается в улучшении прогноза больных [18]. Однако необходимо учитывать, что, несмотря на достижение СВО у больных компенсированным ЦП, возможно дальнейшее прогрессирование печеночного процесса. Так, 10-летнее наблюдение за больными ЦП в исходе ХГС свидетельствует, что риск печеночных осложнений составляет 40 % в отсутствие эффекта ПВТ и только 10 % у больных с СВО, а риск развития декомпенсации ЦП, ГЦК и "печеночной" смерти на 100 человеко-лет равен соответственно 1,9; 2,1 и 1,4 против 0; 0,66 и 0,19 [19, 20]. Эти данные диктуют необходимость длительного наблюдения за больными ЦП в исходе ХГС даже при достижении СВО, поскольку части из них в конечном итоге может потребоваться выполнение ОТП в связи с декомпенсацией ЦП и/или развитием ГЦК.

Необходимо помнить, что ПВТ больных компенсированным ЦП характеризуется более частым развитием НЯ, в т. ч. приводящих к преждевременному прекращению лечения (*табл. 1*) [18, 21–28]. В связи с этим необходимо более тщательное обеспечение

Таблица 1. **Противовирусная терапия компенсированного цирроза в исходе хронического гепатита С**

Автор	Год	n	Тип Пег-ИФН-α, доза	Рибавирин, мг/сут	Продолжительность лечения, недель	Преждевременное прекращение лечения, %	СВО (все генотипы), %	СВО (1-й и 4-й генотипы), %	СВО (2-й и 3-й генотипы), %
Heathcote [21]	2000	96 87	2a, 90 мкг/нед 2a, 180 мкг/нед	–	48	18,7 14,9	15 30	5 12	29 51
Everson [18]	2008	61 68	2a, 90 мкг/нед 2a, 180 мкг/нед	–	48	НД НД	16 37	НД НД	НД НД
Abergel [22]	2006	101 102	2b, 1,5 мкг/кг/нед 2b, 0,75 мкг/кг/нед	800	48	29,7 27,4	44,5 37,2	25,0 16,9	73,2 73,0
Hebling [23]	2006	64 60	2a, 180 мкг/нед 2a, 180 мкг/нед	⩽ 75 кг – 1000 >75 кг – 1200 ⩽ 75 кг – 600 >75 кг – 800	48	28,0 38,0	52,0 38,0	32,0 32,0	72,0 45,0
Syed [24]	2008	47 57	2a, 180 мкг/нед 2b, 1,0–1,5 мкг/кг/нед	Средняя доза – 1000	$^{24}/_{48}$: генотипы $^{2}/_{3}$ 48: другие генотипы	46,0	24,0	13,0	41,0
Roffi [25]	2008	56	2b, 1,0 мкг/кг/нед	< 65 кг – 800 65–85 кг – 1000 > 85 кг – 1200	48	10,7	44,0	24,0	70,4
Floreani [26]	2008	87	2b, 80 мкг/нед (⩽ 65 кг) 2b, 100 мкг/нед (> 65 кг)	⩽ 75 кг – 1000 > 75 кг – 1200	24: генотипы $^{2}/_{3}$ 48: другие генотипы	20,7	45,9	20,5	72,1
Marrache [27]	2005	40	2b, 1,0–1,5 мкг/кг/нед	< 65 кг – 800 65–85 кг – 1000 > 85 кг – 1200	24: генотипы $^{2}/_{3}$ 48: другие генотипы	18,7	43,7	41,6	80,0
Aghemo [28] *	2006	11 6	2b, 1,5 мкг/кг/нед ИФН-α 2b, 3 млн МЕ 3 р/нед	< 65 кг – 800 65–85 кг – 1000 > 85 кг – 1200	24	НД НД	НД НД	НД НД	35,3

Примечание. НД – нет данных. * Только 3-й генотип HCV.

высокой приверженности лечению путем тщательного и частого лабораторного контроля с целью раннего выявления НЯ, прежде всего гематологических – анемии, нейтропении, тромбоцитопении.

В настоящее время для коррекции анемии рекомендуются эритропоэтин альфа и дарбпоэтин, позволяющие поддерживать достаточный уровень гемоглобина, что в свою очередь обеспечивает возможность сохранения терапевтических доз противовирусных препаратов и улучшает качество жизни больных, однако применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина альфа сопряжено с риском развития серьезных НЯ, среди которых наиболее опасны тромботические осложнения и парциальная красноклеточная аплазия костного мозга [29].

Несмотря на тот факт, что у больных ХГС без продвинутого фиброза и в случае компенсированного ЦП при ПВТ комбинацией Пег-ИФН-α и рибавирином не показана корреляция между числом нейтрофилов и инфекционными осложнения [30, 31], для коррекции нейтропении, тем не менее, рекомендуется использование гранулоцитрного колониестимулирующего фактора [32].

Тромбоцитопения нередко впервые появляется у больных "истинным" компенсированным ЦП во время ПВТ, но в большинстве случаев не достигает критических степеней. В ближайшие годы достойное место в коррекции тромбоцитопении займет эльтромбопаг – пероральный фактор роста тромбоцитов [33].

Однако, с другой стороны, место факторов роста в коррекции НЯ при ПВТ не совсем понятно – помимо их высокой стоимости в ряде исследований не было продемонстрировано повышение частоты СВО в результате их применения, несмотря на сохранение исходных доз противовирусных препаратов. Многие вопросы ПВТ больных компенсированным ЦП в исходе ХГС также остаются без ответа. Главным из них является продолжительность лечения: 48 недель вне зависимости от генотипа HCV или дифференцированный подход – 48 недель при инфицировании HCV 1-го генотипа и 24 недели при HCV 2-го и 3-го генотипов. К сожалению, в настоящее время нет проспективных контролируемых исследований, которые могли бы ответить на этот вопрос.

В ряде исследований показано положительное прогностическое значение полного раннего вирусологического ответа (РВО; авиремия через 12 недель ПВТ) при лечении данной категории больных, однако, совершенно не изучены вопросы пролонгации ПВТ при формировании медленного вирусологического ответа (достижение авиремии только через 24 недели лечения), равно как и не определено значение быстрого вирусологического ответа (авиремия через 4 недели лечения) в аспекте сокращения курса лечения. Для ответа на эти вопросы требуется проведение соответствующих клинических исследований.

ПВТ компенсированного ЦП с признаками портальной гипертензии

Нередко у больных компенсированным ЦП в исходе ХГС выявляются начальные признаки портальной гипертензии – небольшая спленомегалия с "мягкой" тромбоцитопенией (80–100 × 10^9/л), ВРВП I ст., тем не менее по шкале CTP сумма баллов составляет 5. Несмотря на то что в приведенные в *табл. 1* исследования также включались больные с признаками портальной гипертензии, только одна работа посвящена оценке эффективности ПВТ именно у этой категории пациентов [34]. В исследовании, включившем 51 больного ЦП в исходе ХГС (81 % – HCV 1-го генотипа) с ВРВП I ст., тромбоцитопенией (⩽ 100 × 10^9/л) и спленомегалией (длинник по селезенке ⩾ 13 см), частота СВО в результате ПВТ Пег-ИФН-α2b по 1,0 мкг/кг/нед и рибавирином в дозе 800 мг/сут в течение 52 недель составила только 21,6 % (13,3% при генотипах 1 и 4, 83,3% – при генотипах 2 и 3), при этом преждевременно прекратили лечение из-за развития НЯ у 37 % больных. Это свидетельствует о том, что результаты лечения пациентов с компенсированным ЦП и признаками портальной гипертензии хуже, чем у больных "истинным" компенсированным ЦП. В то же время в результате ПВТ наряду с регрессированием фиброза печени отмечается уменьшение выраженности, а часто и исчезновение признаков портальной гипертензии [13].

Длительная низкодозовая поддерживающая терапия больных компенсированным ЦП

Во многих исследованиях было показано, что в случае недостижения полного РВО шанс на формирование СВО при продолжении ПВТ до 48 недель крайне низок. До недавнего времени предполагалось, что ввиду серьезного ближайшего прогноза у данных больных будет рациональна длительная низкодозовая поддерживающая монотерапия Пег-ИФН-α. К настоящему времени закончились три крупных клинических исследования (HALT-C, COPILOT, EPIC[3]), которые были призваны оценить целесообразность такого терапевтического подхода.

В исследовании HALT-C 1050 больных компенсированным ЦП, получавших без эффекта стандартную ПВТ, были рандомизированы в две группы: первая (n = 517) получала Пег-ИФН-α2a по 90 мкг/нед, вторая (n = 533) – плацебо (в течение 3,5 лет). Оказалось, что частота достижения конечных точек (летальный исход, декомпенсация ЦП, развитие ГЦК, прогрессирование фиброза по K. Ishak и соавт. ⩾ 2 баллов) была сопоставимой – 34,1 и 33,8 % соответственно [35]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследованиях COPILOT и EPIC [36, 37].

Таким образом, в настоящее время низкодозовая поддерживающая терапия больных компенсированным ЦП в исходе ХГС признана необоснованной.

ПВТ декомпенсированного ЦП

При наличии асцита, ВРВП высоких степеней, печеночной энцефалопатии, желтухи и лабораторных признаков печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровня альбумина, гипокоагуляция) имеются прямые показания к выполнению ОТП, однако 100 %-ная частота реинфицирования донорской печени заставила десятилетие назад

начать изучение возможности проведения ПВТ при признаках декомпенсации ЦП (*табл. 2*) [38–46], хотя портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, кахексия, нередкие сопутствующие заболевания у таких больных (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные заболевания легких), а также исходная панцитопения в значительной степени затрудняют противовирусное лечение.

Первое исследование J.S. Crippin и соавт. (2002) было остановлено из-за высокой частоты серьезных НЯ даже при использовании низких доз рекомбинантного ИФН-α [38]. В дальнейшем R.M. Thomas и соавт. (2003) в группе больных с меньшим числом баллов по шкале CTP в сравнении с больными J.S. Crippin и соавт. (10 ± 0,5 и 11,9 ± 1,2 соответственно) при облигатном использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора удалось добиться 20 %-ной частоты СВО при назначении ИФН-α [39]. В то же время X. Forns и соавт. (2003) использовали комбинированную ПВТ ИФН-α и рибавирином у больных, у которых расчетное время выполнения ОТП составляло 4 месяца: из 9 человек с авиремией перед ОТП реинфицирование было отмечено только у 3 [40]. G.T. Everson и соавт. (2005), используя режим LADR (Low Accelerating Dosage Regimen – исходно низкие дозы ИФН-α с отсроченным присоединением низких доз рибавирина и последующим увеличением доз противовирусных препаратов по переносимости до оптимальных), продемонстрировали реальную возможность не просто достижения авиремии на момент ОТП, что снижало частоту HCV-реинфекции, но и формирования СВО (правда, в анализ были включены больные с компенсированным ЦП) [41]. Важно, что только 11 больным из 30, продемонстрировавшим СВО, в последующем была выполнена ОТП, причем ни в одном случае не зарегистрирована HCV-реинфекция.

В последующие годы происходила оценка эффективности ПВТ с использованием Пег-ИФН-α и рибавирина. Первое исследование провели A. Iacobellis и соавт. (2007), однако авторы сразу указали на тот факт, что ни у одного больного ЦП класса С по шкале CTP не удалось достигнуть СВО, при этом отмечалась высокая частота инфекционных осложнений [42]. В других исследованиях использовались низкие дозы Пег-ИФН-α с различной продолжительностью применения в зависимости от генотипа HCV [44] или традиционные дозы Пег-ИФН-α при низких дозах рибавирина [43, 45, 46]. Интерпретация полученных данных во многом затруднена неоднородностью групп больных (в частности, часто в общий анализ включались пациенты с компенсированным ЦП), однако четко прослеживается низкая частота СВО, особенно при инфицировании HCV 1-го генотипа (*табл. 2*).

В отличие от цели ПВТ больных компенсированным ЦП в исходе ХГС (формирование СВО) лечение больных декомпенсированным ЦП с учетом крайне низкой частоты СВО (особенно при инфицировании HCV 1-го генотипа) предусматривает в качестве задачи достижение авиремии перед ОТП

XVII РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

РГА RGA

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – XVII Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 10 по 12 октября 2011 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро "Юго-Западная").

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии и эндоскопии, курс последипломного обучения.

Перед Неделей **7–9 октября 2011** года будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов. В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес Оргкомитета для справок:
Россия, 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»
Электронная почта: rgas@orc.ru , rga-org@yandex.ru
Телефоны для справок: +7 926 213-25-52
Адреса в интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru

Реклама

Таблица 2. **ПВТ декомпенсированного ЦП в исходе ХГС**

Автор	Год	Число больных	Тип ИФН-α, доза	Рибавирин, мг/сут	Продолжительность лечения, недель	Преждевременное прекращение лечения, %	Child-Pugh, класс	СВО (все генотипы), %	СВО (1-й и 4-й генотипы), %	СВО (2-й и 3-й генотипы), %
Crippin [38]	2002	3 6 6	2b, 1 млн МЕ ежедн. 2b, 3 млн МЕ 3 р/нед 2b, 1 млн МЕ ежедн.	Не было Не было 400	⩽ 12	100	C, ожидание ОТП	0	0	0
Thomas [39]	2003	20	2b, 5 млн ежедн.	Не было	В среднем 14	15,0	C, ожидание ОТП	60,0 *	55,5 *	100 *
Forns [40]	2003	30	2b, 3 млн ежедн.	800	В среднем 12	20,0	A; B/C, ожидание ОТП	30,0 *	24,0 *	60,0 *
Everson [41]	2005	124	2b, LADR	LADR	Нет данных	12,9	A/B/C	24,0	13,0	50,0
Iacobellis [42]	2007	66	Пег-ИФН-α2b, 1,0 мкг/кг/нед	⩽ 75 кг – 800 > 75 кг – 1000	6	19,7	B/C	19,7	7,0	43,5
Annicchiarico [43]	2008	15	Пег-ИФН-α2b, 1,5 мкг/кг/нед	⩾ 10,6 мг/кг/сут	24: генотипы $^2/_3$, 48: остальные генотипы	40,0	C, ожидание ОТП	20,0	0	42,8
Tekin [44]	2008	20	Пег-ИФН-α2a, 135 мкг/нед	75 кг – 1000 > 75 кг – 1200	48	40,0	A/B	30	НД	НД
Iacobellis [45]	2009	94	Пег-ИФН-α2b, 1,5 мкг/кг/нед	75 кг – 800 > 75 кг – 1000	24: генотипы $^2/_3$, 48: остальные генотипы	19,1	A/B	35,1	16,0	56,8
Carrion [46]	2009	51	Пег-ИФН-α2a, 180 мкг/нед	По клиренсу креатинина: 400–1200	В среднем 15	43,0	A; B/C, ожидание ОТП	20 **	НД	НД

Примечание. LADR – Low Accelerating Dosage Regimen, НД – нет данных. * Больные с клиренсом HCV RNA из крови перед ОТП, ** больные с авиремией минимум в течение 6 месяцев после ОТП.

для профилактики HCV-реинфекции в посттрансплантационном периоде. Безусловно достижение СВО у больных декомпенсированным ЦП ассоциируется с улучшением функционального резерва печени (*табл. 3*) [42, 44, 45], однако обращает на себя внимание, что после курса ПВТ средний балл по шкале CTP составляет 6–7, а значит, по-прежнему ближайший прогноз этих больных не благоприятен и им требуется выполнение ОТП. Правда, в этой ситуации срок ожидания ОТП в значительной степени удлиняется и позволяет выполнять оперативное пособие в плановом порядке.

Не стоит забывать о том, что во время ПВТ у больных декомпенсированным ЦП еще выше частота серьезных НЯ, являющихся причиной остановки лечения. Среди НЯ доминирующими по частоте и прогностически значимыми являются инфекционные осложнения. Если у больных ХГС без продвинутого фиброза и компенсированным ЦП нет взаимосвязи между числом нейтрофилов и инфекционными осложнениями во время ПВТ, о чем было сказано выше, то эта взаимосвязь совершенно очевидна у пациентов с декомпенсированным ЦП. Так, по данным X. Forns и соавт., в группе больных декомпенсированным ЦП (расчетное время выпол-

Таблица 3. **Динамика баллов по шкале Child–Turcotte–Pugh у больных декомпенсированным ЦП, достигших СВО в результате ПВТ**

Автор	Год	Число больных	Child-Turcotte-Pugh, баллы		Период наблюдения, месяцы
			до лечения	в конце периода наблюдения	
Iacobellis [44]	2007	13	8,0 ± 1,2	6,4 ± 0,7	30
Tekin [42]	2008	6	7,4 ± 1,3	6,9 ± 1,4	6
Iacobellis [45]	2009	33	7,6 ± 1,1	6,9 ± 1,1	10

Таблица 4. **Противовирусная терапия при циррозе печени в исходе хронического гепатита С согласно балльной оценке по системе Child–Turcotte–Pugh**

Класс A			Класс B				Класс C			
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Стандартная ПВТ	Ортотопическая трансплантация печени									
	Перед ОТП возможна ПВТ (наиболее рационален режим LADR)				Индивидуальный подход к назначению ПВТ перед ОТП		ПВТ не показана			

нения ОТП < 4 месяцев), получавших ПВТ Пег-ИФН-α2а и рибавирином, а также филграстимом при развитии нейтропении < 750 × 10^6/л, частота инфекционных осложнений составила 25 %, в то время как в контрольной группе без лечения – 6 %, при этом наиболее часто развивались спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевыводящих путей, панникулит, пневмония, сепсис [47]. Также важно, что у больных декомпенсированным ЦП во время ПВТ крайне высока частота анемии и тромбоцитопении.

Трудоемкость ПВТ больных декомпенсированным ЦП объясняется необходимостью комплексной терапии, включающей коррекцию отечно-асцитического синдрома (мочегонные), профилактику кровотечения из ВРВП (неселективные β-адреноблокаторы, лигирование ВРВП, наложение трансъю-гулярного внутрипеченочного стент-шунта) и инфекционных осложнений (антибиотики), коррекцию печеночной энцефалопатии (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, рифаксимин) и печеночно-клеточной недостаточности (инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы).

Многочисленные исследования показали, что ПВТ больных декомпенсированным ЦП часто несет бóльший риск осложнений, чем потенциальную пользу, особенно при ⩾ 10 баллов по шкале CTP, поэтому попытка назначения ПВТ для достижения авиремии перед ОТП считается оправданной только у больных с 6–9 баллами по шкале CTP [8, 9].

Заключение

Лечение больных ЦП в исходе ХГС – трудная задача (*табл. 4*). Частота СВО прогрессивно снижается параллельно увеличению числа серьезных НЯ по мере нарастания степени тяжести ЦП по шкале CTP, и, таким образом, ПВТ больных ЦП (особенно декомпенсированным) в исходе ХГС следует признать малоэффективной и небезопасной. Стратегически важно всех больных с явлениями декомпенсации ЦП (⩾ 6 баллов по шкале CTP) направлять в центры трансплантации печени для постановки в лист ожидания ОТП. Больным с 6–9 баллами по шкале CTP перед ОТП может быть предпринята попытка ПВТ (предпочтительнее в LADR-режиме) с целью достижения авиремии к моменту выполнения операции для предотвращения реинфицирования донорской печени. При бóльших степенях декомпенсации (10–11 баллов по шкале CTP) вопрос о назначении противовирусных препаратов решается в индивидуальном порядке, а для больных с терминальным ЦП в исходе ХГС (12–15 баллов по шкале CTP) жизнеспасающим методом лечения является ОТП. Единственная категория пациентов, подлежащая ПВТ согласно всем современным правилам ее проведения, – больные компенсированным ЦП (5 баллов по шкале CTP), в т. ч. с начальными признаками портальной гипертензии, когда в качестве цели ПВТ преследуется достижение СВО. Длительная низкодозовая поддерживающая терапия в лечении больных ЦП в исходе ХГС, не отвечающих на ПВТ (отсутствие полного РВО), на сегодняшний день не обоснованна.

Перспективы изменения лечебной тактики в отношении больных декомпенсированным ЦП связывают с разработкой нейтрализующих антител к HCV, назначаемых в беспеченочную фазу ОТП, однако результаты клинических исследований во многом противоречивы и пока далеки от реальной клинической практики [48, 49]. Реальной альтернативой, вероятно, является специфическая целевая ПВТ (STAT-C) с применением ингибиторов вирусной протеазы и/или полимеразы [50].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. Nature 2005;436:973–78.*
2. *Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health 2009;9:34.*
3. *Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2000;32:852–58.*
4. *Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. The international liver transplantation society expert. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus Conference on liver transplantation and hepatitis C. Liver Transpl 2003;9:S1–S9.*
5. *Rowe IA, Webb K, Gunson BK, et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. Transpl Int 2008;21:459–65.*
6. *Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Современные подходы к лечению вирусных циррозов перед трансплантацией печени // Гепатологический форум 2007. № 1. С. 12–20.*
7. *Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009; 49:1335–74.*
8. *Iacobellis A, Ippolito A, Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition. World J Gastroenterol 2008;14:6467–72.*
9. *Iacobellis A, Andriulli A. Antiviral therapy in compensated and decompensated cirrhotic patients with chronic HCV infection. Expert Opin. Pharmacother 2009;10:1929–38.*
10. *Peveling-Oberhag J, Zeuzem S, Hofmann WP. Antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with advanced liver disease and after liver transplantation. Med Microbiol Immunol 2010; 199:1–10.*
11. *Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975–82.*
12. *Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958–65.*
13. *Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. Ann Intern Med 2008;149:399–403.*
14. *Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver Wbrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology, 2002;122:1303–13.*
15. *Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced firosis. Ann Intern Med 2007;147:677–84.*
16. *Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. Hum Pathol 2004;35:107–12.*

17. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. Hum Pathol 2006;37:1519–26.
18. Everson GT, Balart L, Lee SS, et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:542–51.
19. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alfa is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology 2007; 45:579–87.
20. Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H, et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. World J Gastroenterol 2007;13:5648–53.
21. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000;343:1673–80.
22. Abergel A, Hezode C, Leroy V, et al. French multicenter study group. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial compared two doses of peginterferon alpha-2b. J Viral Hepat 2006; 13:811–20.
23. Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon a-2a and ribavirin. J Viral Hepat 2006; 13:762–69.
24. Syed E, Rahbin N, Weiland O, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2008;43:1378–86.
25. Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. Antivir Ther 2008;13:663–73.
26. Floreani A, Baldo V, Rizzotto ER, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2008;42:734–37.
27. Marrache Y, Consigny MP, Ripault D, et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. J Viral Hepat 2005; 12:421–28.
28. Aghemo A, Rumi MG, Soffredini R, et al. Impaired response to interferon-alpha2b plus ribavirin in cirrhotic patients with genotype 3a hepatitis C virus infection. Antivir Ther 2006;11:797–802.
29. Moreno Lopez R, Sicilia Aladren B, Gomollon Garcia F. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. World J Gastroenterol 2009;15:4675–85.
30. Antonini MG, Babudieri S, Maida I, et al. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin. Infection 2008;36:250–55.
31. Cooper CL, Al-Bedwawi S, Lee C, et al. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. Clin Infect Dis 2006;42:1674–78.
32. Koirala J, Gandotra SD, Rao S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha-induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy. J Viral Hepatol 2007;14:782–87.
33. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007;357:2227–36.
34. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, et al. Peginterferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. J Hepatol 2007;47:484–91.
35. Di Bisceglie AM, ShiVman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med 2008;359:2429–41.
36. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. PegIntron maintenance therapy in cirrhotic (METAVIR F4) HCV patients, who failed to respond to interferon/ribavirin therapy: Wnal results of the EPIC3 cirrhosis maintenance trial. J Hepatol 2009;50(Suppl.):49.
37. Afdhal NH, Levine R, Brown R, et al. Colchicine versus PEG-interferon alfa 2b long term therapy: results of the 4 year copilot trial. J Hepatol 2008;48(Suppl.):3.
38. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:350–55.
39. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, et al. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. Liver Transpl 2003;9:905–15.
40. Forns X, Garcна-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 2003;39:389–96.
41. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. Hepatology 2005;42:255–62.
42. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. J Hepatol 2007;46:206–12.
43. Annicchiarico BE, Siciliano M, Avolio AW, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Transplant Proc 2008;40:1918–20.
44. Tekin F, Gunsar F, Karasu Z, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pegylated-interferon alfa-2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhotics. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:1081–85.
45. Iacobellis A, Siciliano M, Annicchiarico BE, et al. Sustained virologic responses following standard antiviral therapy in decompensated HCV-infected cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:146–53.
46. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. J Hepatol 2009;50:719–28.
47. Forns X, Bruix J. Treating hepatitis C in patients with cirrhosis: the effort is worth it. J Hepatol 2010;52:624–26.
48. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, et al. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin in liver transplant recipients. Liver Transpl 2005;11:941–49.
49. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, et al. Monoclonal antibody HCV-AbXTL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: results of a phase 2 randomized study. Liver Transpl 2006;12:1381–89.
50. Forestier N, Zeuzem S. Novel hepatitis C drugs in current trials. Clin Liver Dis 2008;12:529–55.

Информация об авторах:

Бурневич Эдуард Збигневич *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней МПФ ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России. E-mail: eduard.z.burnevich@mtu-net.ru;*

Никулкина Елена Николаевна *– ассистент кафедры терапии и профболезней МПФ ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России*