

УДК 616.36-004-085.281.8

Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции

Е.Н. Бессонова

(Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1», Областной гепатологический центр, г. Екатеринбург)

Potentials of antiviral therapy at patients with liver cirrhosis in an outcome of HCV-infection

E.N. Bessonova

Цель исследования. Изучение эффективности и осложнений противовирусной терапии у больных циррозом печени HCV-этиологии.

Материал и методы. В исследование было включено 57 больных циррозом HCV-этиологии классов А и В по шкале Child-Pugh, лечившихся в Свердловском областном гепатологическом центре на базе ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) в период 2008–2010 гг. Обследуемые были разделены на две группы: первая (27 человек) получала противовирусную терапию (ПВТ), вторая (30 человек) – не получала.

Результаты. Наиболее значимым фактором положительного ответа на ПВТ (даже временно-го) является не 1-й генотип вируса С. Различия в средних показателях MELD в исследуемых группах пациентов на момент начала наблюдения и после его окончания показывают, что проведение ПВТ позволяло сохранить степень тяжести цирроза на прежнем уровне без дальнейшего прогрессирования, а в некоторых случаях при достижении положительного ответа на противовирусное лечение достичь определенного регресса заболевания.

Выводы. Оптимальными кандидатами для проведения противовирусной терапии являются больные более молодого возраста с HCV-ассоциированным циррозом печени класса А по шкале Child-Pugh, с не 1-м генотипом. При назначении данного лечения следует учитывать высокий риск развития инфекционных осложнений.

Ключевые слова: цирроз печени, противовирусная терапия, генотип вируса.

Aim of investigation. To study efficacy and complications of antiviral therapy in patients with liver cirrhosis of HCV-etiology.

Material and methods. Original study included 57 patients with liver cirrhosis of HCV-etiology of A and B classes by Child-Pugh, treated in Sverdlovsk regional center of hepatology, based on «Sverdlovsk regional hospital №1» (Yekaterinburg) in 2008 to 2010. All patients were separated into two groups: the first (27 cases) received *antiviral therapy* (AVT), the second (30 cases) – received no AVT.

Results. The most significant factor of the positive response to AVT (even transient) was presence of non-1-st genotype of the virus C. Differences in average MELD indices in studied groups of patients at the moment of the investigation onset and after its termination show, that AVT allowed to maintain the degree of severity of cirrhosis at initial level without further progression, and in some cases at achievement of the positive response to antiviral treatment, to reach certain regression of disease.

Conclusions. Optimal candidates for antiviral therapy are patients of younger age with the HCV-associated liver cirrhosis of Child-Pugh A and B classes, with non 1-st genotype. At prescription of this treatment it is necessary to take into account high risk of infections development.

Key words: liver cirrhosis, antiviral therapy, virus genotype.

Бессонова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, главный специалист-гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Областным гепатологическим центром. Контактная информация для переписки: ben@okb1.ru

Тяжелые заболевания печени, являющиеся следствием HCV-инфекции, во всем мире продолжают оставаться самым частым показанием к трансплантации органа. После того как установлен диагноз *цирроза печени* (ЦП) указанной этиологии, частота декомпенсации составляет около 5% в год [15]. Несмотря на то, что воздействие вируса гепатита С на морфологию трансплантата у реципиентов существенно варьирует, печеночная недостаточность после пересадки, как следствие рецидива HCV-инфекции, является наиболее частой причиной смерти и ретрансплантации. Острый лобулярный гепатит развивается примерно у 75% HCV-реципиентов в первые 6 мес после пересадки печени [10–12]. К 5-му году после операции более 80% HCV-инфицированных реципиентов имеют гистологические признаки хронического повреждения трансплантата вирусом гепатита С, из них у 30% есть признаки цирроза [2, 11, 16]. Однако, несмотря на влияние рецидива HCV-инфекции на трансплантат, отдаленные результаты выживания реципиентов сравнимы с таковыми при большинстве других терминальных заболеваний печени [4, 9].

Современные подходы к терапии HCV-инфекции у больных, нуждающихся в трансплантации, можно было бы разделить на 2 категории: претрансплантационная *противовирусная терапия* (ПВТ), которая назначается с целью предотвращения реинфекции, и посттрансплантационная, назначаемая с целью эрадикации рецидивизирующей инфекции и предотвращения потери трансплантата. Претрансплантационная терапия с использованием малых, постепенно увеличивающихся доз интерферона (low-accelerating dose regimen – LADR) является эффективной методикой лечения, но может быть использована лишь у подходящих для этого пациентов [6]. Достижение вирусологического ответа во время лечения существенно снижает риск рецидива HCV-инфекции после операции [6, 7, 9].

Вероятно, оптимальным результатом претрансплантационной ПВТ следует считать достижение неопределяемого уровня РНК HCV до трансплантации с целью устранить риск рецидива инфекции. Вторая задача, которая еще более труднодостижима, – обратное развитие декомпенсации ЦП и таким образом снятие необходимости пересадки печени.

Два исследования, подтверждающих то, что претрансплантационная терапия может снизить частоту и уменьшить последствия рецидива HCV-инфекции после трансплантации, были опубликованы в 2004 и 2005 гг. [6, 8]. G.T. Everson и соавт. (University of Colorado) опубликовали предварительные результаты лечения 124 больных с декомпенсированным HCV-ассоциированным ЦП, получивших лечение пегилированным и непегилированным интерфероном и рибавирином. Средний балл по шкале Child–Pugh у пациентов данной

группы составлял 7,4, по шкале MELD (Model of End Stage Liver Disease) – 11. Вирусологический ответ во время лечения достигал 46%, устойчивый вирусологический ответ – 24%. Показатели были достоверно выше у больных с генотипом вируса 2 или 3 (50%), чем у больных с генотипом 1 (13%). Рецидив HCV-инфекции удалось предотвратить у всех пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. В исследовании X. Forns и соавт. из университета Барселоны было пролечено 30 больных (50% класс А по Child–Pugh) в среднем в течение 12 нед. Рецидив HCV-инфекции предупрежден у $\frac{2}{3}$ пациентов, снижение дозы потребовалось в 60% случаев, в 20% пришлось преждевременно прервать терапию [9]. В среднем, по данным разных авторов, несмотря на различия в режиме терапии, вирусологический ответ во время лечения достигался примерно у 30% больных (от 18 до 56%) при 1-м генотипе и у 83% (от 82 до 100%) при 2–3-м генотипах [14].

Риск, связанный с ПВТ у больных с HCV-инфекцией и декомпенсированным циррозом, находящихся в Листе ожидания пересадки печени, обусловлен развитием тяжелых осложнений лечения. Необходимость снижения дозы или прерывания терапии возникает почти у 30% больных из-за развития тяжелых побочных эффектов [14]. У пациентов с циррозом печени, получающих противовирусное лечение, частота инфекционных осложнений выше по сравнению с больными, не получающими терапию. Факторами, связанными с развитием инфекции, являются более высокий балл по шкале Child–Pugh и нейтропения – $0,9 \times 10^9/\text{л}$ и менее [13].

Учитывая риск возникновения у больных циррозом осложнений противовирусной терапии, проводить ее рекомендуется только в специализированных гепатологических центрах, располагающих большим опытом лечения таких больных. Подобная тактика терапии лимитирована тем, что она может быть использована для пациентов с умеренной декомпенсацией ЦП, так как при ее выраженной форме (Child–Pugh класс В или С, MELD более 20 баллов) имеется крайне высокий, неприемлемый риск развития осложнений [5].

Больные, ранее не ответившие на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, не являются подходящими кандидатами для данной методики, поскольку вероятность достижения неопределяемого уровня РНК у них крайне низка (10%). Напротив, пациенты, у которых развился рецидив после проведенного ранее противовирусного лечения, имеют большую вероятность достижения ответа в ходе терапии [13].

Доступные на сегодняшний день сведения говорят в пользу использования ПВТ у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, имеющих невысокий балл по шкале MELD и по Child–Pugh (табл. 1). Идеальной группой

для такой терапии являются пациенты, готовящиеся к пересадке от живого донора или имеющие компенсированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой, так как эта группа больных обычно имеет более низкий уровень MELD, чем больные с декомпенсированным циррозом, ожидающие трупную трансплантацию [17]. В настоящее время проводится большое мультицентровое исследование эффективности дотрансплантационного противовирусного лечения больных с компенсированным циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, готовящихся к родственной трансплантации [14].

Послетрансплантационная ПВТ может быть назначена до появления каких-либо клинических проявлений рецидива инфекции (предупреждающая терапия): ранняя послетрансплантационная терапия — при первых клинических признаках рецидива, отсроченная послетрансплантационная терапия — только тогда, когда заболевание имеет прогрессирующее течение или выявляются явные тяжелые гистологические признаки воспаления и склероза. Идеальное время для начала ПВТ после трансплантации печени пока четко не определено. Частота вирусологического ответа у больных, начавших раннюю противовирусную терапию, не превышает таковую в сравнении с другими режимами, а переносимость лечения существенно лимитирует его возможности [3].

Таким образом, в настоящее время единое мнение сводится к тому, что оптимальным является назначение терапии в период, когда появляются клинические признаки рецидива заболевания. Применение пегилированного интерферона и рибавирина приводит к устойчивому вирусологическому ответу примерно у 30% пролеченных больных [1]. Переносимость ПВТ более ограничена в сравнении с нетрансплантированными пациентами, так как на фоне проводимой терапии чаще развиваются разного рода иммунологические осложнения, включая острое и хроническое отторжение трансплантата, аутоиммунно-подобный гепатит [14].

В целом по причине недостаточного количества контролируемых рандомизированных исследований, разнородности исследуемых групп по степени тяжести цирроза, различной длительности наблюдения за больными не представляется возможным сказать, являются ли осложнения, развившиеся на фоне противовирусной терапии, частью естественного течения заболевания или следствием проводимого лечения.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 57 больных циррозом печени HCV-этиологии, лечившихся в Свердловском областном гепатологическом центре на базе ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) в период 2008–2010 гг. Диагноз цирроза ставился на осно-

вании результатов УЗИ брюшной полости, при котором выявлены признаки портальной гипертензии (спленоmegалия — площадь селезенки более 70 см², расширение воротной вены более 12 мм и/или развившиеся коллатерали в области пупочной вены, или асцит), а также с учетом данных ЭГДС (расширение вен пищевода I–II степени), наличия тромбоцитопении ($116 \times 10^9/\text{л}$). Критериями отбора пациентов были: выявление цирроза печени со степенью тяжести по шкале Child–Pugh от 5 до 8 баллов и MELD от 5 до 10 баллов, наличие положительных антител к гепатиту С, определяемая RNA HCV в сыворотке крови. У 5 (8,8%) больных диагноз был подтвержден данными биопсии печени с высоким индексом склероза (4 балла по Knodell).

Обследуемые были разделены на две группы: первая (27 человек) получала противовирусную терапию, вторая (30 человек) — не получала.

Критериями исключения являлись:

- класс по Child–Pugh более 8 баллов, MELD более 10 баллов;
- выраженная тромбоцитопения менее $65 \times 10^9/\text{л}$;
- количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- трансплантация органов;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, неконтролируемый сахарный диабет;
- аутоиммунные расстройства;
- гемоглобин менее 80 г/л;
- повышение уровня креатинина выше нормы;
- коинфекция HBV или HIV;
- наличие в анамнезе или имеющиеся на момент обследования депрессия или психические расстройства;
- возраст младше 18 лет и старше 65 лет.

Режим лечения и дозы: пегилированный интерферон α -2a (подкожно, начальная доза 180 мкг со снижением до 90 мкг один раз в неделю) и рибавирин (800–1000 мг/сут *per os*) назначали 21 больному, пегилированный интерферон α -2b получали 6 больных (подкожно один раз в неделю; от начальной дозы в 100 мкг снижение при необходимости до 50 мкг) и рибавирин в той же дозе.

Среди больных, получавших ПВТ, у 9 (33,3%) ранее не удалось добиться эффекта противовирусного лечения по поводу гепатита С в период до развития клинических проявлений цирроза печени, из них у 6 развился рецидив на фоне терапии или сразу после ее окончания и 3 человека не ответили на лечение.

Группу сравнения, полностью соответствующую по полу, возрасту, классу Child–Pugh и MELD, составили 30 больных с циррозом HCV-этиологии, не получавших ПВТ.

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, пациенты обеих групп до начала терапии были сопоставимы по тяжести заболевания. Средняя продолжительность ПВТ

Таблица 1
Результаты ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени до трансплантации по данным разных авторов

Авторы	Количество больных	Противовирусная терапия	Тяжесть заболевания	Вирусологический ответ на фоне противовирусной терапии, %		Стойкий вирусологический ответ, %		Побочные эффекты
				Генотипы 1 и 4	Генотипы 2 и 3	Генотипы 1 и 4	Генотипы 2 и 3	
Противовирусная терапия, продолжавшаяся до момента трансплантации								
Girrip и соавт. [5] Thomas и соавт. [39] Forns и соавт. [9]	15	Интерферон 1 MU 3 раза в неделю или ежедневно, рибавирин 400 мг в день Средняя продолжительность 8 нед	Средний балл по Child–Pugh 11,9	18	100	–	–	20 тяжелых побочных эффектов у 13 пациентов
	20	Интерферон 5 MU ежедневно Средняя продолжительность 14 нед	Средний балл по Child–Pugh 10,0 Средний MELD 12–13	56	100	–	–	Снижение доз не потребовалось. У 15% пациентов лечение временно прерывалось
	30	Интерферон 3 MU ежедневно, и рибавирин 800 мг в день Средняя продолжительность 12 нед	50% класс A по Child–Pugh	30	82	–	–	У 50% больных потребовалось снижение дозы, у 20% – преждевременное окончание лечения
Противовирусная терапия с целью достижения устойчивого вирусологического ответа								
Everson [6]	124	Интерферон 1,5–3 MU 3 раза в неделю (<i>n</i> =119) Пегилированный интерферон (<i>n</i> =5) и рибавирин 600–1200 мг в день Средняя продолжительность 6 мес (для генотипов 2–3) и 12 мес (для генотипа 1)	Средний балл по Child–Pugh 7,4 (45% класс A по Child–Pugh) Средний MELD 11,0	30	83	13	50	У 71% пациентов не достигнуто полной дозы, у 13% – преждевременное окончание терапии
Iacobellis и соавт. [13]	66	Пегилированный интерферон α -2b (1,0 мкг/кг/нед) и рибавирин (800–1000 мг в день) Средняя продолжительность 24 нед	6% класс A по Child–Pugh, 71% класс B по Child–Pugh Средний MELD 14,2	30	83	7	44	У 59% не достигнуто полной дозы/полного курса, у 20% – преждевременное окончание терапии
Tekin и соавт. [17]	20	Пегилированный интерферон α -2a 135 мкг/нед и рибавирин 1–1,2 г в день Средняя продолжительность 48 нед	30% класс A по Child–Pugh 70% класс B по Child–Pugh	45	–	30	–	У 30% преждевременное окончание терапии

Таблица 2

Характеристика пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, получавших ПБТ, и группы сравнения до начала терапии (n = 57)

Показатель	Группа, получавшая ПБТ, n=27	Группа сравнения, n=30	p
Средний MELD, баллы	M=6,85 (95% ДИ: 6,43–7,27) Me=7 (МКД: 6–7,5)	M=6,81 (95% ДИ: 6,36–7,26) Me=7 (МКД: 6–8)	0,92
Средний балл по Child–Pugh, баллы	M=5,78 (95% ДИ: 5,41–6,15) Me=6 (МКД: 5–6)	M=5,72 (95% ДИ: 5,43–6,01) Me=6 (МКД: 5–6)	0,94
Средний возраст, лет	M=43,22 (95% ДИ: 39,67–46,77) Me=43 (МКД: 35–51,5)	M=47,75 (95% ДИ: 44,67–50,83) Me=47,5 (МКД: 44,5–55,25)	0,03
Мужчины	16 (59,26%) (95% ДИ: 38,8–77,61%)	11 (36,67%) (95% ДИ: 19,93–56,14%)	0,11
Женщины	11 (40,74%) (95% ДИ: 22,39–61,2%)	19 (63,33%) (95% ДИ: 43,86–80,07%)	
Ранее получавшие ПБТ	9 (33,33%) (95% ДИ: 16,52–53,96%)	8 (26,67%) (95% ДИ: 12,28–45,89%)	0,77
Средний уровень АлАТ, ЕД/л	M=149,71 (95% ДИ: 113,73–185,69) Me=123 (МКД: 84,5–178)	M=125,9 (95% ДИ: 92,19–159,61) Me=100 (МКД: 63,5–147)	0,19
Средний уровень АсАТ, ЕД/л	M=107,48 (95% ДИ: 82,81–132,15) Me=78 (МКД: 56–138,5)	M=98,13 (95% ДИ: 77,32–118,94) Me=76 (МКД: 53,25–140)	0,46
Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	M=98,22 (95% ДИ: 92,5–103,94) Me=100 (МКД: 89–111)	M=88,58 (95% ДИ: 82,64–94,52) Me=88 (МКД: 76–101,75)	0,02
Средний уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	M=5,23 (95% ДИ: 4,41–6,05) Me=5,1 (МКД: 3,3–6,4)	M=4,28 (95% ДИ: 3,69–4,87) Me=4,15 (МКД: 3,05–5,05)	0,07
Средний уровень ГГТП, ЕД/л	M=88,77 (95% ДИ: 76,08–101,46) Me=82,5 (МКД: 65,25–100,25)	M=84,28 (95% ДИ: 64,69–103,87) Me=75 (МКД: 44,5–105,5)	0,36
Генотип 1 Средняя вирусная нагрузка, копий/мл	18 (66,67%) (95% ДИ: 46,04–83,48%)	22 (73,33%) (95% ДИ: 54,11–87,72%)	0,77
Генотипы 2–3 Средняя вирусная нагрузка, копий/мл	9 (33,33%) (95% ДИ: 16,52–53,96%)	8 (26,67%) (95% ДИ: 12,28–45,89%)	0,77
Индекс массы тела, кг/м ²	M=23,88 (95% ДИ: 23,02–24,74) Me=24,1 (МКД: 22,35–25,2)	M=24,23 (95% ДИ: 22,51–25,95) Me=23,2 (МКД: 20,875–25,425)	0,38

составила 30,8 нед (от 6 до 52 нед). Сокращение срока терапии было вынужденным из-за развития побочных эффектов.

Полученные результаты обработаны статистически. Для их описания использовались сле-

дующие подходы: *количественные показатели* – в виде среднего (М), 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ), медианы (Me), межквартильного диапазона (МКД), минимума и максимума; *качественные данные* – абсолютное

Таблица 3

Результаты ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени

Показатель	Генотип 1, n=18 (66,7%)	Генотипы 2 и 3, n=9 (33,3%)	p
Рецидив во время терапии n=5 (18,52%), 95% ДИ: 6,3–38,08%	4 (14,81%) 95% ДИ: 4,19–33,73%	1 (3,7%) 95% ДИ: 0,09–18,97%	0,64
Устойчивый вирусологический ответ n=4 (14,81%), 95% ДИ: 4,19–33,73%	0 95% ДИ: 0–12,77%	4 (14,81%) 95% ДИ: 4,19–33,73%	0,007
Отсутствие ответа n=7 (25,93%), 95% ДИ: 11,11–46,28%	6 (22,22%) 95% ДИ: 8,62–42,26%	1 (3,7%) 95% ДИ: 0,09–18,97%	0,36
Преждевременная отмена терапии n=11 (40,74%), 95% ДИ: 22,39–61,2%	8 (29,63%) 95% ДИ: 13,75–50,18%	3 (11,11%) 95% ДИ: 2,35–29,16%	0,69

число наблюдений, относительное число наблюдений (%), 95% доверительный интервал для доли, рассчитанный точным биномиальным методом. С целью сравнения групп использовались: для количественных показателей – непараметрический критерий Манна–Уитни, для качественных – точный критерий Фишера. Для того чтобы сделать поправку на возраст и уровень тромбоцитов для количественных данных применялся ковариационный анализ, для качественных – логистическая регрессия. Для сравнения данных «до–после» применен дисперсионный анализ повторных измерений с анализом ковариат.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных циррозом печени HCV-этиологии классов А и В по Child–Pugh (с показателем до 8 баллов) и по MELD до 10 баллов, леченных пегилированным интерфероном α -2 и рибавирином, при наличии 1-го генотипа HCV устойчивого вирусологического ответа не получено ни у одного (против 4 больных с генотипами 2 и 3, $p<0,05$) – табл. 3. Временный вирусологический ответ с быстрым развитием рецидива на фоне терапии отмечен у 5 пациентов, причем у всех рецидив наблюдался в течение первых 3 месяцев терапии. У 7 больных не было отрицательного результата ПЦР по HCV ни после 4 нед, ни после 12 нед лечения, что расценено как отсутствие ответа на ПВТ. Из них 6 пациентов имели 1-й генотип HCV против 1 больного с генотипами 2 и 3.

Обследуемые, у которых не было получено ни вирусологического, ни биохимического ответа, а также те, у кого пришлось преждевременно прекратить ПВТ из-за развития побочных эффектов, были отнесены в подгруппу полностью не ответивших на лечение. Пациенты, достигшие устойчивого вирусологического ответа, и больные, у которых развивался рецидив на фоне терапии, были отнесены к группе, перспективной в отношении излечения вирусной инфекции [13].

В соответствии с полученными данными (табл. 4) наиболее значимым фактором положительного ответа на ПВТ является генотип вируса

($p<0,05$), в то время как фактор вирусной нагрузки для генотипа 1b оказался статистически незначим. Для пациентов с не 1-м генотипом наличие исходно высокой вирусной нагрузки также не повлияло на благоприятный результат противовирусного лечения. Определенную положительную роль играет молодой возраст больных и невысокий уровень цитолиза (АЛТ). Различия в индексе массы тела, ГГТП и уровне тромбоцитопении были недостоверными.

У 11 больных терапия была преждевременно прекращена из-за тех или иных осложнений, развившихся в сроки от 6 до 14 нед (табл. 5). Полной отмене препаратов предшествовала попытка снижения дозы интерферона и рибавирина. Все причины преждевременного прекращения лечения можно разделить на инфекционные и цитопенические.

Как видно из табл. 5, явления лейкопении наблюдались у всех пациентов, получавших ПВТ. У больных данной категории критической считалось снижение уровня гранулоцитов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения оценивалась критической при снижении уровня тромбоцитов до $45 \times 10^9/\text{л}$. Факторы, стимулирующие лейкопоз, в исследовании не применялись. Инфекционные осложнения, послужившие причиной отказа от ПВТ, развились у 22,2% больных, критические цитопении у 18,5%. Критического уровня лейкопении и тромбоцитопении в группе сравнения зарегистрировано не было.

В группе, получавшей ПВТ, общее число инфекционных осложнений составило 9 случаев (33,3%), развившихся у 6 больных, а в группе без ПВТ – 4 случая (13,3%) у 3 пациентов (табл. 6). Появление симптомов инфекции служило поводом для отмены противовирусного лечения и назначения антибактериальной терапии. Сохранение высокой, монотонной лихорадки в сочетании с другими симптомами интоксикации (слабость, головная боль, выраженная потливость) расценивалось как проявление инфекции, однако точной ее локализации выявить не удалось. Назначение антибиотикотерапии во всех случаях (кроме герпетической инфекции) позволило быстро купировать инфекционные осложнения.

Таблица 4

Показатели у группы пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени
в зависимости от ответа на ПБТ

Показатель	Не ответившие на ПБТ (n=18)	Полный или временный ответ на ПБТ (n=9)	P
Возраст, лет	M=45,44 (95% ДИ: 40,94–49,94) Me=45 (МКД: 38,25–54)	M=38,78 (95% ДИ: 33,13–44,43) Me=38 (МКД: 33–44)	0,08
MELD, баллы	M=6,89 (95% ДИ: 6,35–7,43) Me=7 (МКД: 6–7)	M=6,78 (95% ДИ: 5,94–7,62) Me=7 (МКД: 6–8)	0,98
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	M=98,83 (95% ДИ: 91,38–106,28) Me=100 (МКД: 90,75–111,75)	M=97,00 (95% ДИ: 86,15–107,85) Me=94 (МКД: 89–110)	0,60
АлАТ, ЕД/л	M=157,28 (95% ДИ: 111,47–203,09) Me=128,5 (МКД: 99–177,5)	M=134,58 (95% ДИ: 63,83–205,33) Me=87 (МКД: 76–178)	0,38
ГГТП, ЕД/л	M=93,12 (95% ДИ: 75,51–110,73) Me=87 (МКД: 69–129)	M=80,56 (95% ДИ: 61,38–99,74) Me=78 (МКД: 64–91)	0,34
Сахар крови, моль/л	M=5,53 (95% ДИ: 5,13–5,93) Me=5,4 (МКД: 4,95–5,775)	M=5,37 (95% ДИ: 4,74–6) Me=5,1 (МКД: 4,8–5,9)	0,71
Вирусная нагрузка, копий/мл Генотипы 2 и 3	M=386 000 (95% ДИ: –690 197,13–1 462 197,13) Me=56 000 (МКД: 33 500–408 500)	M=899 000 (95% ДИ: –525 281,16–2 323 281,16) Me=430 000 (МКД: 360 000–760 000)	0,28
Вирусная нагрузка, копий/мл Генотип 1b	M=430 478,57 (95% ДИ: –77 056,5–938 013,64) Me=154 000 (МКД: 68 525–258 850)	M=334 725 (95% ДИ: –218 834,15–888 284,15) Me=308 500 (МКД: 53 225–590 000)	0,99
Индекс массы тела, кг/м ²	M=23,86 (95% ДИ: 22,7–25,02) Me=24,2 (МКД: 22,2–25,25)	M=23,93 (95% ДИ: 22,48–25,38) Me=23,3 (МКД: 23,2–25,1)	0,86
Число больных с генотипом 1b	16 (88,89%) (95% ДИ: 65,29–98,62)	2 (22,22%) (95% ДИ: 2,81–60,01)	0,001

Безусловно, конечной целью противовирусного лечения больных с HCV-ассоциированным ЦП является предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и в идеальном случае исключение необходимости трансплантации печени. Переоценка показателя MELD у исследуемой группы больных по окончании срока наблюдения и сравнение его с исходным были единственным объективным способом, определявшим изменение степени прогрессирования цирроза (табл. 7).

При отсутствии противовирусного лечения за время наблюдения выявлено статистически достоверное ухудшение состояния пациентов, что было объективно оценено расчетом количества баллов по шкале MELD (p=0,03).

Различия в средних показателях MELD в группах больных, получавших ПБТ и без нее, на момент начала наблюдения и после его окончания показывают, что проведение противовирусного лечения позволило как минимум сохранить степень тяжести цирроза на прежнем уровне, без дальнейшего прогрессирования, а в некоторых случаях при достижении положительного ответа на ПБТ достичь определенного регресса заболевания (см. рисунок).

Учитывая полученные данные, можно предположить, что проведение ПБТ у больных ЦП класса А (по шкале Child–Pugh) даже при отсутствии вирусологического ответа имеет положительный результат в отношении дальнейшего прогрессирования заболевания. Вероятно, эта тенденция стала

Таблица 5

Причины снижения дозы и преждевременной отмены ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени (n = 11)

Показатель	Снижение дозы	Прекращение терапии	% от общего числа больных
Критическая лейкопения	5	5	18,52 (95% ДИ: 6,3–38,08)
Критическая тромбоцитопения	4	3 (в сочетании с лейкопенией)	11,11 (95% ДИ: 2,35–29,16)
Инфекционные осложнения		6	22,22 (95% ДИ: 8,62–42,26)

Таблица 6

Инфекционные осложнения у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, получавших и не получавших ПВТ, абс. число (%)

Показатель	Получавшие ПВТ (n=27)	Без ПВТ (n=30)	p
Острая пневмония	2 (7,41) (95% ДИ: 0,91–24,29)	2 (6,67) (95% ДИ: 0,82–22,07)	0,87
Грибковые поражения полости рта	1 (3,70) (95% ДИ: 0,09–18,97)	0 (95% ДИ: 0–11,57)	0,54
Герпетическая инфекция	1 (3,70) (95% ДИ: 0,09–18,97)	0 (95% ДИ: 0–11,57)	0,54
Моноотонная лихорадка и другие симптомы интоксикации	5 (18,52) (95% ДИ: 6,3–38,08)	0 (95% ДИ: 0–11,57)	0,04
Рожистое воспаление	0 (95% ДИ: 0–12,77)	2 (6,67) (95% ДИ: 0,82–22,07)	0,56
Всего ...	9 (33,33) (95% ДИ: 16,52–53,96)	4 (13,33) (95% ДИ: 3,76–30,72)	0,17

Таблица 7

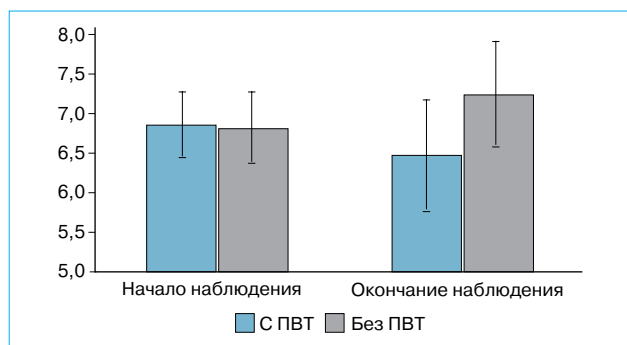
Средний показатель MELD (баллы) в группе пациентов, получавших и не получавших ПВТ на момент начала и окончания наблюдения

Показатель	На момент начала наблюдения	На момент окончания наблюдения	p (между началом и окончанием наблюдения)
Средний MELD в группе с ПВТ	M=6,85 (95% ДИ: 6,43–7,27) Me=7 (МКД: 6,0–7,5)	M=6,46 (95% ДИ: 5,75–7,17) Me=6 (МКД: 5,25–7,00)	0,06
Средний MELD в группе без ПВТ	M=6,81 (95% ДИ: 6,36–7,26) Me=7 (МКД: 6–8)	M=7,23 (95% ДИ: 6,56–7,90) Me=7 (МКД: 6–8)	0,03
p (между группами)	0,92	0,04	

бы более явной при увеличении срока дальнейшего наблюдения за больными.

В целом, говоря об эффективности проведения ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, в данной работе был получен довольно низкий процент устойчивого вирусологического ответа (14,8%) и все ответившие на лечение боль-

ные имели не 1-й генотип вируса. Число инфекционных осложнений на фоне ПВТ существенно превышало их количество у пациентов без ПВТ. В то же время необходимость снижения уровня виремии у пациентов, находящихся в Листе ожидания пересадки печени, крайне важна в плане постоперационного течения реинфекции. Вопрос



Динамика степени тяжести цирроза печени по шкале MELD

отбора больных с циррозом печени для ПВТ, выбора оптимальных доз и длительности терапии требует дальнейшего тщательного изучения.

Список литературы

1. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin // J. Hepatol. — 2008. — N 49. — P. 274–287.
2. Berenguer M., Ferrell L., Watson J. et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, N 4. — P. 673–684.
3. Bzowej N., Nelson D., Thommes J. et al. Randomized controlled trial of prophylactically administered peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs no prophylaxis following orthotopic liver transplantation for hepatitis C: a report of initial safety and tolerability [abstract] // Hepatology. — 2006. — Vol. 44 (suppl 1). — P. 188.
4. Charlton M., Ruppert K., Belle S.H. et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database // Liver Transplant. — 2004. — Vol. 10, N 9. — P. 1120–1130.
5. Crippin J.S., 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 Transplant. — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 350–355.
6. Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42, N 4. — P. 456–462.
7. Everson G.T., Trotter J., Forman L. et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 255–262.
8. Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A. et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122, N 4. — P. 889–896.
9. Forns X., Navasa M., Rodes J. Treatment of HCV infection in patients with advanced cirrhosis // Hepatology. — 2004. — Vol. 40, N 2. — P. 498–501.
10. Gane E.J., Naoumov N.V., Qian K.P. et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110, N 1. — P. 167–177.
11. Gane E.J., Portmann B.C., Naoumov N.V. et al. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334, N 13. — P. 815–820.
12. Guerrero R.B., Batts K.P., Burgart L.J. et al. Early detection of hepatitis C virus reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study // Modern Pathology. — 2000. — Vol. 13, N 3. — P. 229–237.
13. 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. — N 46. — P. 206–212.
14. Norah A., Terrault H. Hepatitis C Therapy Before and After Liver Transplantation. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of California—San Francisco, San Francisco, CA // Liver Transplant. — 2008. — N 14. — P. 58–66.
15. Sangionvanni A., Prati G.M., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 1303–1310.
16. Sreekumar R., Gonzalez-Koch A., Maor-Kendler Y. et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation // Hepatology. — 2000. — Vol. 32, N 5. — P. 1125–1130.
17. 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. — N 27. — P. 1081–1085.

Выводы

Из-за высокого риска развития осложнений больные циррозом печени, получающие противовирусную терапию, должны тщательно наблюдаться в специализированных гепатологических центрах.

Оптимальными кандидатами для проведения противовирусной терапии являются пациенты с классом А по Child–Pugh, имеющие не 1-й генотип вируса гепатита С.

Проведение противовирусной терапии позволяет минимизировать скорость прогрессирования цирроза печени независимо от вирусологического ответа, а в некоторых случаях при достижении положительного ответа на противовирусное лечение достичь определенного его регресса.