

Современные взгляды на противовирусную терапию цирроза печени в исходе хронического гепатита С

Э.З. Бурневич

*Кафедра терапии и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева
1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

В статье представлены современные данные о лечении хронического гепатита С на стадии цирроза печени (ЦП). Обращено внимание на особенности лечения больных на стадии “истинного” компенсированного ЦП, ЦП с начальными признаками портальной гипертензии и на стадии декомпенсированного ЦП. Основу лечения компенсированного ЦП составляет комбинация пегилированного интерферона- α и рибавирина, в то время как при декомпенсированном ЦП показано лечение по LADR-протоколу.

Ключевые слова: цирроз печени, хронический гепатит С, противовирусная терапия, пегилированный интерферон- α , рибавирин.

Хроническая инфекция **вирусом гепатита С (HCV)** является одной из наиболее частых причин развития **цирроза печени (ЦП)** [1], причем в течение ближайших нескольких десятилетий ожидается увеличение частоты ЦП в исходе **хронического гепатита С (ХГС)** [2]. У больных ЦП, сформировавшимся в исходе ХГС, ближайший прогноз является неблагоприятным в связи с высокой частотой декомпенсации ЦП, формирования **гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)** и летального исхода.

Формирование ЦП при хронической HCV-инфекции является критической стадией течения инфекционного процесса в печени — внутripеченочное сосудистое шунтирование с последующим образованием регенераторных узлов знаменует собой качественно новый этап заболевания, характеризующийся высоким риском декомпенсации ЦП и развития ГЦК. Развитие **портальной гипертензии (ПГ)** с повыше-

нием градиента давления в печеночных венах >12 мм рт. ст. становится 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 на этиологический фактор ЦП, не предотвращают истощение функционального резерва гепатоцитов и не снижают риск развития ГЦК. Неуклонное прогрессирование вирусного ЦП приближает момент, когда единственным жизнеспасающим методом лечения становится **ортопическая трансплантация печени (ОТП)**, однако неизбежный рецидив HCV-инфекции в трансплантате впоследствии приводит к быстрым темпам и высокой частоте развития ЦП в трансплантированной печени (15–30% в течение 5 лет) с крайне высоким риском его последующей декомпенсации (40% в течение 1 года) [3, 4]. Кроме того, частота потери трансплантата после ОТП в связи с ЦП в

Контактная информация: Бурневич Эдуард Збигневич, eduard.z.burnevich@mtu-net.ru

исходе ХГС достигает 25–30%, и этим объясняется более низкая выживаемость больных с HCV-инфекцией, чем больных с другими показаниями для ОТП [5]. Хотя в настоящее время в практику ведения больных в посттрансплантационном периоде активно внедряется **противовирусная терапия (ПВТ)**, многие аспекты ее проведения не разработаны, частота **стойкого вирусологического ответа (СВО)** относительно невелика, а лечение сопровождается большим количеством **нежелательных явлений (НЯ)**, в том числе реакцией отторжения донорского органа.

Таким образом, до момента проведения ОТП наряду с симптоматическим и патогенетическим лечением целесообразной является этиотропная (противовирусная) терапия ЦП в исходе ХГС. В 2003 г. был предложен алгоритм выбора лечебной тактики при ЦП в исходе ХГС [4], подробно изложенный ранее на страницах данного журнала [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 позволяет констатировать тот факт, что надежды, возлагавшиеся на ПВТ у больных декомпенсированным ЦП, во многом не оправдались, а возможность отдаления ОТП не подтвердилась в клинических исследованиях, в связи с чем сейчас существенно пересмотрены многие аспекты предложенных ранее терапевтических подходов [8–10].

Противовирусная терапия “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 Чайлда–Пью), а цирротичес-

кая трансформация печеночной паренхимы выявляется при биопсии печени (или с помощью методов неинвазивной диагностики фиброза – сывороточных тестов, эластографии печени). Таким больным необходима ПВТ, причем ее эффективность, особенно при использовании современного стандарта лечения – комбинации пегилированного интерферона-α (Пег-ИФН-α) и рибавирина, – только в некоторой степени уступает результатам лечения больных ХГС без выраженного фиброза печени (табл. 1), а частота СВО в данных группах больных составляет 43 и 44% соответственно [11, 12].

Важно понимать, что ПВТ у больных компенсированным ЦП преследует ту же цель, что и лечение больных ХГС без выраженного фиброза, – достижение СВО, который в подавляющем большинстве случаев свидетельствует об эрадикации HCV, приводя к резкому снижению риска декомпенсации ЦП, развития ГЦК и наступления “печеночной” смерти [13–15]. Кроме того, в результате лечения больных компенсированным ЦП была опровергнута долгое время существовавшая догма о необратимости ЦП [14, 16, 17]. Регрессирование фиброза в цирротически измененной печени, равно как и уменьшение или исчезновение некротически-воспалительных изменений в результате эрадикации HCV-инфекции, представляют собой важные механизмы ремоделирования печени, что отражается в улучшении прогноза больных [18]. Однако необходимо помнить, что, несмотря на достижение СВО у больных компенсированным ЦП, возможно дальнейшее прогрессирование печеночного процесса. При 10-летнем наблюдении за больными ЦП в исходе ХГС было обнаружено, что риск печеночных осложнений составляет 40% в отсутствие эффекта ПВТ и только 10% при достигнутом СВО, а риск развития декомпенсации ЦП, ГЦК и “печеночной” смерти на 100 человеко-лет – 1,9; 2,1 и 1,4 и 0; 0,66 и 0,19 соответственно [19, 20]. Эти данные диктуют необходимость длительного

Таблица 1. Противовирусная терапия компенсированного ЦП в исходе ХГС

Автор	Год	n	Тип Пег-ИФН- α , доза	Рибавирин, мг/сут*	Продолжительность лечения, нед	Преждевременное прекращение лечения, %	Частота СВО в зависимости от генотипа HCV, %			
							все	1-й и 4-й	2-й и 3-й	5
Heathcote [21]	2000	96	2a, 90 мкг/нед	—	48	18,7	15	5	29	
		87	2a, 180 мкг/нед			14,9	30	12	51	
Everson [18]	2008	61	2a, 90 мкг/нед	—	48	НД	16	НД	НД	НД
		68	2a, 180 мкг/нед			НД	37	НД	НД	НД
Abergel [22]	2006	101	2b, 1,5 мкг/кг/нед	800	48	29,7	44,5	25	73,2	
		102	2b, 0,75 мкг/кг/нед			27,4	37,2	16,9	73	
Helbling [23]	2006	64	2a, 180 мкг/нед	1000–1200	48	28	52	32	72	
		60	2a, 180 мкг/нед	600–800		38	38	32	45	
Syed [24]	2008	47	2a, 180 мкг/нед	1000	24/48**	46	24	13	41	
		57	2b, 1,0–1,5 мкг/кг/нед (средняя доза)							
Roffi [25]	2008	56	2b, 1,0 мкг/кг/нед	800–1200	48	10,7	44	24	70,4	
Floreani [26]	2008	87	2b, 80–100 мкг/нед*	1000–1200	24/48**	20,7	45,9	20,5	72,1	
Marrache [27]	2005	40	2b, 1,0–1,5 мкг/кг/нед	800–1200	24/48**	18,7	43,7	41,6	80	
Aghemo [28]	2006	11	2b, 1,5 мкг/кг/нед	800–1200	24	НД	НД	НД	35,3 [#]	
		6	интерферон- $\alpha 2b$, 3 млн МЕ 3 раза/нед							

* В зависимости от массы тела.

** В зависимости от генотипа HCV.

Включались только пациенты с 3-м генотипом HCV. Обозначения: НД — нет данных.

наблюдения за больными ЦП в исходе ХГС даже при достижении СВО, поскольку части из них в конечном итоге может потребоваться ОТП в связи с декомпенсацией ЦП и/или развитием ГЦК.

Противовирусная терапия у больных компенсированным ЦП характеризуется более частым развитием НЯ, в том числе требующих преждевременного прекращения лечения (см. табл. 1) [18, 21–28]. В связи с этим необходимо обеспечивать высокую приверженность лечению, используя тщательный и частый лабораторный контроль для раннего выявления НЯ, прежде всего гематологических — анемии, нейтропении и тромбоцитопении.

Для коррекции анемии рекомендуются эритропоэтин- α и дарбэпоэтин, позволяющие поддерживать достаточный уровень гемоглобина, что обеспечивает сохранение терапевтических доз противовирусных препаратов и улучшает качество жизни больных. Однако применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина- α несет в себе риск развития серьезных НЯ, среди которых наиболее опасны тромботические осложнения и парциальная красноклеточная аплазия костного мозга [29].

Хотя у больных ХГС без выраженного фиброза и с компенсированным ЦП при терапии комбинацией Пег-ИФН- α и рибавирином не выявлена корреляция между числом нейтрофилов и инфекционными осложнениями [30, 31], тем не менее для коррекции нейтропении рекомендуется использовать гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор [32].

Тромбоцитопения часто впервые появляется у больных “истинным” компенсированным ЦП во время ПВТ, но в большинстве случаев не достигает критических степеней. В ближайшие годы свое место в коррекции тромбоцитопении займет элтромбопаг — пероральный фактор роста тромбоцитов [33]. С другой стороны, место факторов роста в коррекции НЯ при ПВТ

не совсем понятно: помимо их высокой стоимости, в целом ряде исследований частота СВО в результате их применения не повышалась, несмотря на сохранение исходных доз противовирусных препаратов.

Многие вопросы ПВТ у больных компенсированным ЦП в исходе ХГС также остаются без ответа. Главным из них является продолжительность лечения: 48 нед вне зависимости от генотипа HCV или дифференцированный подход — 48 нед при инфицировании HCV 1-го генотипа и 24 нед при HCV 2-го и 3-го генотипов? К сожалению, пока не проводилось проспективных контролируемых исследований, которые могли бы ответить на этот вопрос.

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

Противовирусная терапия компенсированного ЦП с портальной гипертензией

Нередко у больных компенсированным ЦП в исходе ХГС выявляются начальные признаки ПГ: небольшая спленомегалия с умеренной тромбоцитопенией ($80\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$), варикозно-расширенные вены пищевода I степени, но при этом оценка по шкале Чайлда–Пью составляет 5 баллов. Хотя в приведенные в табл. 1 исследования включались и больные с признаками ПГ, но только одна работа посвящена оценке

эффективности ПВТ именно у больных ЦП с ПГ [34]. В исследование был включен 51 больной ЦП в исходе ХГС (у 81% — HCV 1-го генотипа) с ВРВП I степени, тромбоцитопенией ($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалией (длина по данным ультразвукового исследования ≥ 13 см). В результате терапии Пег-ИФН- $\alpha 2b$ 1,0 мкг/кг/нед и рибавирином 800 мг/сут в течение 52 нед частота СВО составила только 21,6% (13,3% при 1-м и 4-м генотипах, 83,3% при 2-м и 3-м генотипах). Преждевременно прекратили лечение из-за развития НЯ 37% больных. Таким образом, результаты лечения у больных компенсированным ЦП с признаками ПГ 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 ПГ [13].

Длительная низкодозовая ПВТ при компенсированном ЦП

Во многих исследованиях было показано, что если полный ранний вирусологический ответ не достигнут, то шансы получить СВО при продолжении ПВТ до 48 нед крайне низки. До недавнего времени предполагалось, что ввиду серьезного ближайшего прогноза у данных больных рационально назначать длительную низкодозовую поддерживающую монотерапию Пег-ИФН- α . К настоящему времени закончились три крупных клинических исследования (HALT-C, COPLOT, EPIC3), которые были призваны оценить целесообразность такого терапевтического подхода.

В исследовании HALT-C 1050 больных компенсированным ЦП без эффекта от стандартной ПВТ были рандомизированы в две группы: первая ($n = 517$) получала Пег-ИФН- $\alpha 2a$ 90 мкг/нед, вторая ($n = 533$) — плацебо. В течение 3,5 года частота наступления конечных точек (летальный исход, декомпенсация ЦП, развитие ГЦК,

прогрессирование фиброза ≥ 2 баллов по K. Ishak et al.) в группах была одинаковой — 34,1 и 33,8% соответственно [35]. Аналогичные результаты получены в исследованиях COPLOT и EPIC3 [36, 37]. Таким образом, в настоящее время низкодозовая поддерживающая терапия у больных компенсированным ЦП в исходе ХГС признана необоснованной.

Противовирусная терапия декомпенсированного ЦП

При наличии асцита, ВРВП высоких степеней, печеночной энцефалопатии, желтухи и лабораторных признаков печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровня альбумина, гипокоагуляция) имеются прямые показания для выполнения ОТП. Однако 100% частота реинфицирования донорской печени заставила начать изучение возможности проведения ПВТ при признаках декомпенсации ЦП (табл. 2) [38–46], хотя эту терапию значительно затрудняют портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, кахексия, нередкие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких), а также исходная панцитопения.

Первое исследование [38] было остановлено из-за высокой частоты серьезных НЯ даже при использовании низких доз рекомбинантного ИФН- α . В дальнейшем у менее тяжелых больных при назначении ИФН- α (при обязательном использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) удалось добиться 20% частоты СВО [39]. В исследовании X. Forns et al. использовали комбинированную ПВТ ИФН- α и рибавирином у больных с расчетным временем выполнения ОТП 4 мес, и из 9 человек с авиремией перед ОТП реинфицирование произошло только у 3 [40]. При использовании режима LADR (Low Accelerating Dosage Regimen — исходно низкие дозы

Таблица 2. Противовирусная терапия декомпенсированного ЦП в исходе ХГС

Автор	Год	n	Тип интерферона-α, доза	Рибавирин, мг / сут**	Продолжительность лечения, нед	Преждевременное прекращение лечения, %	Класс по шкале Чайда—Пью	Частота СВО от генотипа HCV, %	Частота СВО в зависимости от генотипа HCV, %
Giprin [38]	2002	3	2b, 1 млн МЕ/сут	—	До 12 нед	100	С, ожидание	0	0
		6	2b, 3 млн МЕ 3 раза/нед	—			ОТП		
		6	2b, 1 млн МЕ/сут	400					
Thomas [39]	2003	20	2b, 5 млн МЕ/сут	—	В среднем 14 мес	15	С, ожидание	60 [#]	55,5 [#]
Forns [40]	2003	30	2b, 3 млн МЕ/сут	800	В среднем 12 нед	20	А/В/С, ожидание	30 [#]	24 [#]
Everson [41]	2005	124	2b, LADR	LADR	НД	12,9	А/В/С	24	13
Iacobellis [42]	2007	66	Пег-ИФН-α2b, 1,0 мкг/кг/нед	800–1000	6 мес	19,7	В/С	19,7	7
Annichiarico [43]	2008	15	Пег-ИФН-α2b, 1,5 мкг/кг/нед	≥10,6 мг/кг/сут	24/48 нед**	40	С, ожидание	20	0
Tekin [44]	2008	20	Пег-ИФН-α2a, 135 мкг/нед	1000–1200	48 нед	40	А/В	30	НД
Iacobellis [45]	2009	94	Пег-ИФН-α2b, 1,5 мкг/кг/нед	800–1000	24/48 нед**	19,1	А/В	35,1	16
Carrion [46]	2009	51	Пег-ИФН-α2a, 180 мкг/нед	400–1200 ^{&}	В среднем 15 нед	43	А/В/С, ожидание	20 ^{##}	НД

* В зависимости от массы тела.

** 24 нед при 2-м и 3-м генотипе HCV, 48 нед при других генотипах.

Больные с клиренсом РНК HCV из крови перед ОТП.

Больные с авиремией минимум в течение 6 мес после ОТП.

& В зависимости от клиренса креатинина.

Обозначения: НД — нет данных.

Таблица 3. Динамика оценки по шкале Чайлда—Пью у больных декомпенсированным ЦП, достигших СВО в результате противовирусной терапии

Автор	Год	Число больных	Длительность наблюдения, мес	Оценка по шкале Чайлда—Пью, баллы до лечения	Оценка по шкале Чайлда—Пью, баллы в конце наблюдения
Iacobellis [42]	2007	13	30	$8,0 \pm 1,2$	$6,4 \pm 0,7$
Tekin [44]	2008	6	6	$7,4 \pm 1,3$	$6,9 \pm 1,4$
Iacobellis [45]	2009	33	10	$7,6 \pm 1,1$	$6,9 \pm 1,1$

ИФН- α с отсроченным присоединением низких доз рибавирина и последующим увеличением их доз до оптимальных с учетом переносимости) была показана реальная возможность не просто достичь авирии на момент ОТП и снизить частоту HCV-реинфекции, но и добиться СВО (правда, в анализ были включены больные с компенсированным ЦП) [41]. Важно, что только 11 больным из 30, у которых был достигнут СВО, в последующем была выполнена ОТП, причем ни в одном случае не возникла HCV-реинфекция.

В последующие годы изучалась эффективность ПВТ с использованием Пег-ИФН- α и рибавирина. Первое исследование провели А. Iacobellis et al. (2007), однако ни у одного больного ЦП класса С по шкале Чайлда—Пью не удалось достигнуть СВО, при этом отмечалась высокая частота инфекционных осложнений [42]. В других исследованиях использовались низкие дозы Пег-ИФН- α с различной продолжительностью лечения в зависимости от генотипа HCV [44] или традиционные дозы Пег-ИФН- α и низкие дозы рибавирина [43, 45, 46]. Интерпретация полученных данных во многом затруднена из-за неоднородности групп больных (часто в общий анализ включались больные компенсированным ЦП), однако четко прослеживается низкая частота СВО, особенно при инфицировании HCV 1-го генотипа (см. табл. 2).

В отличие от ПВТ у больных компенсированным ЦП, цель которой — формирование СВО, лечение больных декомпенсированным ЦП с учетом крайне низкой частоты

СВО направлено на достижение авирии перед ОТП для профилактики HCV-реинфекции. Безусловно, достижение СВО у больных декомпенсированным ЦП ассоциируется с улучшением функционального резерва печени (табл. 3) [42, 44, 45], однако и после курса ПВТ оценка по шкале Чайлда—Пью составляет 6—7 баллов, а значит, ближайший прогноз у этих больных по-прежнему неблагоприятен и им требуется выполнение ОТП. Впрочем, в этой ситуации возможный срок ожидания ОТП в значительной степени удлинится, что позволяет выполнить трансплантацию в плановом порядке.

Нельзя забывать о том, что во время ПВТ у больных декомпенсированным ЦП еще выше частота серьезных НЯ, заставляющих прекратить лечение. Среди НЯ по частоте и прогностической значимости доминируют инфекционные осложнения. Если у больных ХГС без выраженного фиброза и с компенсированным ЦП нет связи между уровнем нейтрофилов в крови и инфекционными осложнениями во время ПВТ, то такая связь совершенно очевидна у больных декомпенсированным ЦП. В группе больных декомпенсированным ЦП (расчетное время выполнения ОТП <4 мес), получавших ПВТ (Пег-ИФН- α 2а и рибавирин, а также филграстим при развитии нейтропении $<0,75 \times 10^9/\text{л}$), частота инфекционных осложнений составила 25%, а в контрольной группе без лечения — 6% [47]. При этом наиболее часто развивались спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, панны-

Таблица 4. Подходы к противовирусной терапии при ЦП в исходе хронического гепатита С в зависимости от оценки по шкале Чайлда–Пью

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

кулит, пневмония и сепсис. Кроме того, у больных декомпенсированным ЦП во время ПВТ крайне высока частота анемии и тромбоцитопении.

Трудоемкость ПВТ у больных декомпенсированным ЦП объясняется необходимостью комплексной терапии, которая включает профилактику кровотечения из ВРВП (неселективные β -адреноблокаторы, лигирование ВРВП, наложение трансъюгулярного внутripеченочного стент-шунта) и инфекционных осложнений (антибиотики), коррекцию отеочно-асцитического синдрома (диуретики), печеночной энцефалопатии (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, рифаксимин) и печеночно-клеточной недостаточности (инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы).

В многочисленных исследованиях показано, что ПВТ у больных декомпенсированным ЦП часто сопряжена с большим риском осложнений, чем с потенциальной пользой, особенно при оценке по шкале Чайлда–Пью ≥ 10 баллов, поэтому считается обоснованной попытка провести ПВТ для достижения авиремии перед ОТП только у больных с оценкой 6–9 баллов [8, 9].

Заключение

Лечение больных ЦП в исходе хронического гепатита С – трудная задача (табл. 4). Частота СВО прогрессивно снижается параллельно увеличению числа серьезных НЯ по мере нарастания степени тяжести ЦП. Поэтому ПВТ у больных ЦП (особенно декомпенсированным) в исходе ХГС

следует признать малоэффективной и небезопасной, констатируя, таким образом, упущенные возможности для ПВТ на данной стадии печеночного процесса.

Стратегически важно всех больных с явлениями декомпенсации ЦП (≥ 6 баллов по шкале Чайлда–Пью) направлять в центры трансплантации печени для постановки в лист ожидания ОТП. У больных с оценкой 6–9 баллов перед ОТП может быть предпринята попытка ПВТ (предпочтительнее в режиме LADR) с целью достижения авиремии к моменту выполнения операции и предотвращения реинфицирования донорской печени, однако и в случае наступления СВО большинство таких больных нуждаются в выполнении ОТП. При больших степенях декомпенсации (10–11 баллов по шкале Чайлда–Пью) вопрос о назначении ПВТ решается в индивидуальном порядке, а для больных с терминальным ЦП в исходе ХГС (12–15 баллов) жизнеспасующим методом лечения является ОТП. Единственная категория больных, подлежащая ПВТ, согласно современным рекомендациям – больные компенсированным ЦП (оценка 5 баллов), в том числе с начальными признаками портальной гипертензии, когда целью ПВТ является достижение СВО. Длительная низкодозовая поддерживающая терапия у больных ЦП в исходе ХГС, не отвечающих на ПВТ (отсутствие полного раннего вирусологического ответа), на сегодняшний день не является обоснованной.

Перспективы изменения лечебной тактики у 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 внедрения [48, 49]. Реальной альтернативой, вероятно, является специфическая противовирусная терапия с применением ингибиторов вирусной протеазы и/или полимеразы [50].

Список литературы

1. *Brown R.S.* Hepatitis C and liver transplantation // *Nature*. 2005. V. 436. P. 973–978.
2. *Mühlberger 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. V. 9. P. 34.
3. *Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al.* Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation // *Hepatology*. 2000. V. 32. P. 852–858.
4. *Wiesner R.H., 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. V. 9. P. S1–S9.
5. *Rowe I.A., Webb K., Gunson B.K. et al.* The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience // *Transpl. Int.* 2008. V. 21. P. 459–465.
6. *Огурцов П.П., Мазурчик Н.В.* Современные подходы к лечению вирусных циррозов перед трансплантацией печени // *Гепатол. форум*. 2007. № 1. С. 12–20.
7. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., See V.L.B.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. 2009. V. 49. P. 1335–1374.
8. *Iacobellis A., Ippolito A., Andriulli A.* Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition // *World J. Gastroenterol.* 2008. V. 14. P. 6467–6472.
9. *Iacobellis A., Andriulli A.* Antiviral therapy in compensated and decompensated cirrhotic patients with chronic HCV infection // *Expert Opin. Pharmacother.* 2009. V. 10. P. 1929–1938.
10. *Peveling-Oberhag J., Zeuzem S., Hofmann W.P.* Antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with advanced liver disease and after liver transplantation // *Med. Microbiol. Immunol.* 2010. V. 199. P. 1–10.
11. *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347. P. 975–982.
12. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. 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. V. 358. P. 958–965.
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. V. 149. P. 399–403.
14. *Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. 2002. V. 122. P. 1303–1313.
15. *Veldt B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H. et al.* Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 147. P. 677–684.
16. *Pol S., Carnot F., Nalpas B. et al.* Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis // *Hum. Pathol.* 2004. V. 35. P. 107–112.
17. *Serpaggi J., Carnot F., Nalpas B. et al.* Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis // *Hum. Pathol.* 2006. V. 37. P. 1519–1526.
18. *Everson G.T., Balart L., Lee S.S. 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. V. 27. P. 542–551.
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. V. 45. P. 579–587.
20. *Braks R.E., Ganne-Carrie N., Fontaine H. et al.* Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with com-

- compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // *World J. Gastroenterol.* 2007. V. 13. P. 5648–5653.
21. *Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G. et al.* Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 1673–1680.
 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. V. 13. P. 811–820.
 23. *Helbling B., Jochum W., Stamenic I. et al.* HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon α -2a and ribavirin // *J. Viral Hepat.* 2006. V. 13. P. 762–769.
 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. V. 43. P. 1378–1386.
 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. V. 13. P. 663–673.
 26. *Floreani A., Baldo V., Rizzotto E.R. et al.* Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. V. 42. P. 734–737.
 27. *Marrache Y., Consigny M.P., 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. V. 12. P. 421–428.
 28. *Aghemo A., Rumi M.G., Soffredini R. et al.* Impaired response to interferon-alpha2b plus ribavirin in cirrhotic patients with genotype 3a hepatitis C virus infection // *Antivir. Ther.* 2006. V. 11. P. 797–802.
 29. *Moreno López R., Sicilia Aladrén B., Gomollón García F.* Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases // *World J. Gastroenterol.* 2009. V. 15. P. 4675–4685.
 30. *Antonini M.G., 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. V. 36. P. 250–255.
 31. *Cooper C.L., Al-Bedwawi S., Lee C., Garber G.* Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia // *Clin. Infect. Dis.* 2006. V. 42. P. 1674–1678.
 32. *Koirala J., Gandotra S.D., 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 Hepat.* 2007. V. 14. P. 782–787.
 33. *McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.L. et al.* Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 357. P. 2227–2236.
 34. *Di Marco V., Almasio P.L., Ferraro D. et al.* Peginterferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial // *J. Hepatol.* 2007. V. 47. P. 484–491.
 35. *Di Bisceglie A.M., Shiffman M.L., Everson G.T. et al.* Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 2429–2441.
 36. *Bruix J., Poynard T., Colombo M. et al.* Peginteron 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. V. 50. Suppl. P. 49.
 37. *Afdhal N.H., 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. V. 48. P. S4.
 38. *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 Transpl.* 2002. V. 8. P. 350–355.
 39. *Thomas R.M., Brems J.J., Guzman-Hartman G. et al.* Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation // *Liver Transpl.* 2003. V. 9. P. 905–915.
 40. *Forns X., Garcia-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. V. 39. P. 389–396.

41. *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. V. 42. P. 255–262.
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. V. 46. P. 206–212.
43. *Annicchiarico B.E., Siciliano M., Avolio A.W. et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus infection with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2008. V. 40. P. 1918–1920.
44. *Tekin F., Günsar 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. V. 27. P. 1081–1085.
45. *Iacobellis A., Siciliano M., Annicchiarico B.E. et al.* Sustained virologic responses following standard antiviral therapy in decompensated HCV-infected cirrhotic patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. V. 30. P. 146–153.
46. *Carrion J.A., Martínez-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. V. 50. P. 719–728.
47. *Forns X., Bruix J.* Treating hepatitis C in patients with cirrhosis: the effort is worth it // *J. Hepatol.* 2010. V. 52. P. 624–626.
48. *Davis G.L., Nelson D.R., 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. V. 11. P. 941–949.
49. *Schiano T.D., 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. V. 12. P. 1381–1389.
50. *Forestier N., Zeuzem S.* Novel hepatitis C drugs in current trials // *Clin. Liver Dis.* 2008. V. 12. P. 529–555.

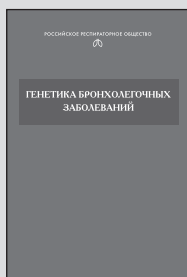
Modern Views on Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis C at Cirrhotic Stage

E.Z. Burnevich

Contemporary data about treatment of chronic hepatitis C at cirrhotic stage are reviewed. Features of treatment of overt compensated cirrhosis, early decompensated cirrhosis with beginning portal hypertension, and decompensated cirrhosis are underlined. Treatment of compensated cirrhosis is based on combination of pegylated interferon- α and ribavirine, whereas treatment of decompensated cirrhosis should be based on LADR-protocol.

Key words: cirrhosis, chronic hepatitis C, antiviral therapy, pegylated interferon- α , ribavirine.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



Генетика бронхолегочных заболеваний: Монография / Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.).

Четвертая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества подготовлена коллективом авторов — специалистов в области медицинской генетики, пульмонологии, педиатрии и клинической фармакологии. Освещены вопросы этиологии и патогенетики менделевских болезней (муковисцидоз и α_1 -антитрипсиновая недостаточность) и заболеваний многофакторной природы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, туберкулез). Рассмотрены генетические аспекты классификации болезней органов дыхания и описаны современные клинико-генеалогические, молекулярно-генетические и цитогенетические подходы для диагностики и прогноза этой группы болезней. 160 с., ил.

Для врачей различных специальностей, научных сотрудников, занимающихся вопросами медицинской генетики, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.