

М.А. Анашкина¹, Е.Н. Бессонова¹, В.В. Базарный², Н.Ф. Климушева¹

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР)

¹ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Введение. Хронический вирусный гепатит С — инфекционное заболевание, широко распространенное среди населения трудоспособного возраста и зачастую диагностируемое на стадии цирроза печени. Возможность бороться с распространением инфекции и развитием ее осложнений появилась с появлением противовирусных препаратов прямого противовирусного действия. Однако проблема лечения пациентов, у которых заболевание достигло стадии декомпенсированного цирроза печени (классы В и С по Child-Pugh) до сих пор является спорной и обсуждаемой, эта категория пациентов является наиболее сложной для терапии. **Цель исследования.** Поиск определенных критериев оценки степени печеночной недостаточности для безопасного назначения ПВТ, определение оптимальных сроков и схем ПВТ для пациентов с декомпенсированным циррозом на основе обзора литературы. **Методы.** Источником информации послужили медицинские библиографические базы данных PubMed, из которых было отобрано 26 оригинальных статей за 2015–2021 гг. **Заключение.** С учетом относительно небольшого количества пациентов, имеющих декомпенсированный цирроз класса С по Child-Pugh, высокой частоты развития нежелательных явлений и декомпенсаций, отсутствия четко обозначенных критериев назначения ПВТ, данная тема требует дальнейшего изучения и проведения исследований.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, декомпенсированный цирроз печени, противовирусная терапия, лист ожидания трансплантации печени

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Анашкина Мария Александровна

Anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Дата поступления: 05.03.2023

Образец цитирования:

Анашкина М.А., Бессонова Е.Н., Базарный В.В., Климушева Н.Ф. Возможности противовирусной терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в исходе вирусного гепатита С (Обзор). [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 3, с. 79–91, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-79-91

Введение

Хронический вирусный гепатит С — это диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени с сохранением ее дольковой структуры, вызванное РНК-содержащим вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus) из группы Flaviviridae. Данный вирус подразделяется на множество субтипов, которые в свою очередь объединены в 6, а по некоторым данным, в 8, основных генотипов [1].

По данным ВОЗ на июнь 2022 г — во всем мире хроническим гепатитом С страдают примерно 58 миллионов человек, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования [2]. Длительное течение хронического вирусного гепатита С неизбежно приводит к исходу

в цирроз печени [1, 3]. Согласно классификации Child-Pugh, тяжесть цирроза печени оценивается как один из трех функциональных классов — А, В или С. Данная шкала включает в себя следующие показатели — выраженность асцита и печеночной энцефалопатии, сывороточные уровни альбумина и общего билирубина, а также уровень МНО. Другая широко применяемая шкала для оценки печеночной функции — MELD (Model of End-stage liver disease), учитывающая уровни креатинина и общего билирубина сыворотки, а также МНО, позволяющая прогнозировать примерную трехмесячную летальность [4].

Хронический вирусный гепатит С, достигнув продвинутых стадий цирроза печени, обычно быстро прогрессирует и имеет неблагоприятный прогноз. В таких случаях довольно ограничены терапевтические возможности, которые можно применить к пациенту, поэтому одной из основных, а также наиболее радикальной, методикой является трансплантация печени [5]. Однако, доступность данного вида высокотехнологичной помощи не позволяет полностью обеспечить потребности нуждающихся в пересадке. Существует проблема высокой смертности в листе ожидания трансплантации печени по причине дефицита донорских органов. Кроме того, пациенты, имеющие определяемую вирусную нагрузку в момент трансплантации, как правило, имеют проявления рецидива вирусной инфекции в трансплантате, что может привести к развитию печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде и иметь неблагоприятные исходы [6].

Современные препараты прямого противовирусного действия (ПППД), применяемые в клинической практике для лечения гепатита С, включают в себя следующие классы.

Таблица 1

Классы и современные представители препаратов прямого противовирусного действия
Table 1
Classes and modern instances of direct acting antivirals

Ингибиторы протеазы NS3/4A/ NS3/4A Protease Inhibitors	Ингибиторы полимеразы NS5A/NS5A Inhibitors	Ингибиторы полимеразы NS5B нуклеотидные/ Nucleoside active site NS5B Inhibitors	Ингибиторы полимеразы NS5B ненуклеотидные/ Non-nucleoside allosteric NS5B Inhibitors
Симепревил/ Simeprevir Асунапревил/ Asunaprevir Паритапревил/ Paritaprevir Нарлапревил/ Narlaprevir Гразопревил/ Grazoprevir Воксилапревил/ Voxilaprevir Глекапревил/ Glecaprevir	Даклатасвил/ Daclatasvir Ледипасвил/ Ledipasvir Омбитасвил/ Ombitasvir Велпатасвил /Velpatasvir Элбасвил/ Elbasvir Пибрентасвил/ Pibrentasvir	Софосбувил/ Sofosbuvir	Дасабувил/ Dasabuvir

В качестве одного из методов лечения, позволяющего замедлить прогрессирование цирроза печени, продлить период компенсации печеночной функции и улучшить качество жизни пациентов с циррозом печени в исходе гепатита С, применяют этиотропную противовирусную терапию (ПВТ) [1]. Данный вид терапии, позволяет с вероятностью 92–98% достигнуть элиминации вируса из организма, то есть — устойчивого вирусологического ответа. С другой стороны, в Клинических рекомендациях Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений, утвержденных в 2021 году МЗ РФ, нет упоминания о ПВТ при циррозе печени вирусной этиологии как самостоятельном методе терапии декомпенсированного цирроза печени [4]. В международных клинических рекомендациях по ведению пациентов с декомпенсированным циррозом печени Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) имеется упоминание о том, что ПВТ у пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С может улучшать исходы, оказывать благотворное влияние на функцию печени, но эти эффекты наблюдались далеко не у всех пролеченных пациентов [6]. В рекомендациях по ведению пациентов с гепатитом С Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), обновленных в 2022 г, подчеркивается высокая частота летальных исходов, ассоциированных с проведением ПВТ у декомпенсированных пациентов и отсутствие четко определенных предикторов улучшения функции печени после проведенной

противовирусной терапии [7]. Таким образом, назначение ПВТ при циррозе печени на стадии декомпенсации не признано обязательным методом терапии, достоверно улучшающим печеночную функцию и приводящим к компенсации процесса.

Несмотря на большое разнообразие ПППД, проблема лечения пациентов, у которых заболевание достигло стадии декомпенсированного цирроза печени (классы Child-Pugh B и C) остается спорной и обсуждаемой. По данным FDA описаны случаи декомпенсации больных циррозом печени и развития острой печеночной недостаточности, в ряде случаев с летальным исходом, на фоне проведения ПВТ препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) вследствие того, что тяжесть цирроза печени у пациентов до начала ПВТ была недооценена [9].

Целью данного обзора является изложение имеющихся литературных данных по этой проблеме и обсуждение результатов проведенных исследований по применению противовирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, в том числе рассматриваемых в качестве кандидатов для трансплантации печени.

Одной из первых крупных работ, изучавших частоту развития печеночных осложнений ПВТ у больных с продвинутой стадией заболевания, было исследование Michael Charlton, Gregory T. Everson с соавторами, изучавшее безопасность и эффективность проведения противовирусной терапии с применением схем, содержащих Софосбувир и Ледипасвир в 29 клинических центрах на территории Соединенных Штатов Америки в период с 2013 года по 2015 год. Данное исследование получило название SOLAR-1. В него включались лица старше 18 лет, инфицированные вирусом гепатита С 1 и 4 генотипов, не имевшие опыта противовирусной терапии, с использованием NS5A — ингибиторов. Все пациенты были поделены на две когорты: А — пациенты с декомпенсированным циррозом печени (функциональные классы B и C по Child-Pugh), В — пациенты после трансплантации печени.

Все пациенты, включенные в когорту А имели уровень гемоглобина выше 100 г/л, уровень тромбоцитов в общем анализе крови — выше 30 тысяч/мл, уровни АСТ, АЛТ и ЩФ, не превышающие десятикратный уровень верхней границы нормы, а также скорость клубочковой фильтрации выше 40 мл/мин. Средний возраст пациентов из этой когорты был 58 лет, все были инфицированы вирусом HCV 1 или 4 генотипа, с вирусной нагрузкой $10^5 - 10^7$ МЕ/мл, около 60% из них имели предыдущий опыт противовирусного лечения интерферон-содержащими схемами.

Пациенты из данной когорты были в свою очередь разделены на 2 группы по степени тяжести печеночной недостаточности. В первую группу было включено 59 пациентов, имеющих Child-Pugh B, из них около 25% имели значения MELD менее 10 баллов, 60% — с MELD от 10 до 15 баллов, около 15% — MELD от 16 до 20 баллов. Во вторую группу включили 49 пациентов, оцениваемых как класс C по Child-Pugh, среди них 37% с MELD 10–15 и 30% с MELD 15–25.

Половина пациентов из каждой группы получали фиксированную комбинацию Софосбувира и Ледипасвира (SOF + LDV) в сочетании с рибавирином (RBV) в течение 12 недель, другая половина — аналогичную комбинацию в течение 24 недель. Устойчивый вирусологический ответ на 12 неделе после терапии был достигнут у 85–88% пациентов — в группе 1 и в 60–75% случаев — в группе 2. Продление срока терапии до 24 недель не было ассоциировано с улучшением эффективности. Однако, несмотря на высокий уровень достижения устойчивого вирусологического ответа, в данном исследовании была отмечена высокая частота нежелательных явлений. Около 4% пациентов досрочно прекратили прием противовирусных препаратов в связи с такими серьезными нежелательными явлениями, как сепсис, острое почечное повреждение и желудочно-кишечное кровотечение. Умерли на фоне приема противовирусной терапии или в первые месяцы после ее завершения почти 4%. Еще у 23% пациентов развилась декомпенсация печеночной недостаточности. Суммарно около 15% пациентов увеличили значение MELD на 2–10 баллов при оценке через 4 недели после окончания терапии, а остальная часть снизили показатель MELD на 2–6 пунктов.

По результатам исследования, несмотря на высокую частоту нежелательных явлений, терапия данной комбинацией препаратов ПППД была признана авторами показанной для применения у пациентов с продвинутыми стадиями цирроза как улучшающую прогноз и снижающую потребность в трансплантации печени [11].

Другое крупное исследование, проведенное примерно в этот же период времени, изучавшее про-

блему лечения вирусного гепатита С у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, было выполнено в Великобритании. Cheung M.C.M. и соавторами сообщили об исследовании, проводимом Университетом Глазго, в которое включались пациенты, получавшие противовирусные препараты — Софосбувир (SOF) в сочетании с Даклатасвиром (DCV) или Софосбувир в сочетании с Ледипасвиром (LDV) в течение 12 недель в сочетании с рибавирином и без него по расширенной Английской программе доступа (English EAP). Все изученные пациенты имели декомпенсацию цирроза печени в прошлом или на момент начала терапии, а именно уровень по Child-Pugh более 7 баллов. У всех до начала терапии проводили исследования для исключения гепатоцеллюлярной карциномы. Общее количество пациентов с декомпенсированным циррозом печени составляло 406 человек, из них 295 человек имели класс В по Child-Pugh и 41 пациент класс С по Child-Pugh. 70 пациентов имели уровень Child-Pugh А, но у них присутствовал опыт декомпенсации в прошлом. Средний уровень тромбоцитов в общем анализе крови составлял 75 тыс./мл. Продолжительность наблюдения составляла 12 месяцев после окончания ПБТ.

На 12 неделе после завершения терапии отрицательный ПЦР-тест имели 81% (329 пациентов), к 24 неделе после курса противовирусных препаратов данный показатель снизился до 78% (317 человек). 12 пациентов развили летальные исходы до срока 12 недель после окончания терапии, еще 12 летальных исходов в период с 12 до 24 недель после окончания противовирусной терапии.

При анализе в конце периода наблюдения динамики показателя MELD у пациентов, достигших SVR24 и не получивших трансплантацию печени, были получены следующие данные — из 26 человек с исходным MELD \leq 9 — 19 сохранили уровень и 7 человек стали иметь MELD 10–15. Среди 41 пациента с исходным MELD 10–15, 20 человек сохранили уровень, 10 человек улучшили функцию печени до MELD \leq 9, и 11 человек ухудшили показатель MELD $>$ 15. Среди 7 наиболее тяжелых исходно пациентов с MELD $>$ 15 — трое не улучшили функции печени и 4 — улучшили.

Всего за 15 месяцев наблюдения среди исследуемых зарегистрировано 40 летальных случаев (9,9%). У 27 (6,6%) пациентов из общего пула получавших ПБТ в течение периода наблюдения впервые была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома, 46 пациентов (11,3%) перенесли трансплантацию печени. В сумме у 87 пациентов (21%) были зарегистрированы значимые декомпенсации печеночной функции. Ретроспективно была изучена когорта сравнения (261 пациент) с декомпенсированным циррозом печени, не получавших противовирусную терапию, с периодом наблюдения 6 месяцев. Данные сравнения представлены в таблице 2.

Полученные данные в сравнении, а именно количество нежелательных явлений среди пролеченных пациентов, объяснены авторами высоким уровнем осложнений среди пациентов, не достигших вирусологического ответа [12].

В заключении к исследованию авторы приходят к выводу об отсутствии статистически значимой разницы в частоте декомпенсаций и малигнизаций между группами пролеченных противовирусными препаратами пациентов и не получавших терапию, а также рекомендуют ПБТ препаратами прямого противовирусного действия к использованию для лечения пациентов даже с продвинутыми стадиями заболевания. Указанные данные об отсутствии разницы в частоте декомпенсаций и малигнизаций заставляют усомниться в целесообразности и необходимости проведения ПБТ у данной группы пациентов, так как в международных рекомендациях цель лечения HCV-инфекции сформулирована как снижение смертности, частоты декомпенсаций и снижение вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы [7]. Данные цели у данной группы пациентов не всегда достигаются путем проведения ПБТ.

Среди многообразия применяемых в настоящее время для лечения гепатита С противовирусных препаратов имеется класс ингибиторов протеаз, противопоказанный для применения у пациентов, имеющих декомпенсированный цирроз печени (классы В и С по Child-Pugh) либо опыт декомпенсации печеночной функции в прошлом [10]. В международных рекомендациях AASLD не рекомендовано применение любых режимов ПБТ, содержащих ингибиторы протеаз для пациентов с декомпенсированным циррозом. В этих рекомендациях сформулировано суждение о недостаточности данных о безопасности применения данного класса препаратов [7]. В исследовании C-SALT, проводимом Ira M. Jacobson, Fred Poordad и соавторами в Соединенных Штатах Америки с 2014 г по 2015 г изучалась безопасность и эффективность применения комбинации Гразопревир/Элбасвир для пациентов с декомпенсированным циррозом, в заключении авторы не рекомендуют

данную схему терапии для этой группы больных ввиду плохой переносимости и подчеркивают необходимость дальнейших исследований [13]. Кроме того, в инструкциях к наиболее современным препаратам, содержащим ингибиторы протеаз, таким как Зепатир (комбинация Гразопревивир/Элбасвир) и Викейра Пак (комбинация Дасабувир, Омбитасвир, Паритапревивир и Ритонавир) — цирроз печени Child-Pugh классов В и С является противопоказанием [14, 15].

Таблица 2
Значимые нежелательные явления у пациентов с декомпенсированным циррозом в сравнении пролеченных пациентов и пациентов без ПВТ

Table 2
Significant adverse events in patients with decompensated liver cirrhosis in comparison of DAA-treated and untreated patients

Нежелательные явления/ Adverse events	Группа пациентов, не получавших ПВТ 261 человек/ Group of untreated patients, 261 persons		Группа пациентов, получавших ПВТ 406 человек/ Group of DAA-treated patients		
	Период наблюдения 0-6 месяцев/ Monitoring period 0 – 6 months	Период наблюдения 0-6 месяцев/ Monitoring period 0-6 months	Период наблюдения 6-15 месяцев/ Monitoring period 6 – 15 months	Общее количество за период 0-15 месяцев/ Total number for the period 0 – 15 months	
Летальные исходы/ Deaths	13 (5 %)	14 (3,4 %)	26 (6,4 %)	40 (9,9 %)	
Гепатоцеллюлярная карцинома/ Hepatocellular carcinoma	11 (4,2 %)	17 (4,2 %)	10 (2,5 %)	27 (6,7 %)	
Ортотопическая трансплантация печени/ Orthotopic liver transplantation	10 (3,8 %)	29 (7,1 %)	17 (4,2 %)	46 (11,3 %)	
Декомпенсации печеночной функции/ Liver function decompensation	73 (28 %)	72 (17,7 %)	30 (7,4 %)	87 (21,4 %)	

Заслуживает отдельного внимания проблема противовирусного лечения пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Дилемма заключается в сроках проведения ПВТ – до оперативного лечения или после. Отсутствие четких критериев и подходов к этому вопросу побуждает исследователей изучать аспекты целесообразности, безопасности и экономической эффективности лечения вируса у данной группы пациентов. Изучением этого вопроса занимались Luca Saverio Belli, Marina Berenguer и другие европейские исследователи, члены европейской ассоциации по изучению болезней печени и кишечника (ELITA). Исследование проводилось в 2014–2016 гг в 11 Европейских медицинских центрах. В ходе исследования 103 пациента, имеющие цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С, включенные в лист ожидания трансплантации печени получали противовирусную терапию с использованием ПППД (применялись схемы, содержащие препараты — софосбувир, рибавирин, даклатасвир, симепривир, ледипасвир). Все пациенты имели показатель MELD выше 15, либо пациенты с MELD менее 15, но в сочетании с другими показаниями для проведения трансплантации печени, такими как гепато-пульмональный синдром, печеночная энцефалопатия, рецидивирующие кровотечения, наличие операции TIPS в анамнезе.

Пациенты имели равное распределение по генотипам вируса, средний возраст составлял 54 года, 70% были мужчинами, средний показатель MELD составлял 16, а средний уровень Child-Pugh — 10 баллов. Средний срок наблюдения за пациентами составлял 51 неделю.

Данные по вирусологической эффективности лечения пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Вирусологические исходы лечения препаратами прямого противовирусного действия пациентов с декомпенсированным циррозом печени, ожидающих трансплантацию печени

Table 3

Virological outcomes of DAA-treatment of liver listed patients with decompensated liver cirrhosis

Режим ПВТ/ Antiviral regimen	Софосбувир + рибавирин на протяжении 24–48 недель – 52 человека/ Sofosbuvir and ribavirin for 24–48 weeks, n = 52	Софосбувир + другой препарат прямого противовирусного действия (даклатасвир/симепревивир/ледипасвир) на протяжении 12–24 недель 51 человек/ Sofosbuvir + second DAA (Daclatasvir or Simeprevir or Ledipasvir) for 12–24 weeks, n = 51
Достижение отрицательного ПЦР через 4 недели терапии, чел. (%)/ Rapid virological response, n (%)	32/52 (61 %)	34/51 (67 %)
Достижение отрицательного ПЦР через 12 недель терапии, чел./ Early virological response, n (%)	48/49	50/51
Исходы/ Outcomes	22 пациента в дальнейшем подверглись ОТП, из них после операции 1 рецидив вирусной инфекции/ 22 liver transplantations were performed, of which 1 virological relapse was 30 пациентов продолжали ожидать ОТП, среди них 4 рецидива вирусной инфекции/ 30 patients remained in the list, of which 4 virological relapses were	19 пациентов в дальнейшем подверглись ОТП, из них после операции 1 рецидив вирусной инфекции/ 19 liver transplantations were performed, of which 1 virological relapse was 32 пациентов продолжали ожидать ОТП, среди них рецидивов вирусной инфекции не было/ 32 patients remained in the list without virological relapses

При анализе нежелательных явлений было отмечено, что из всей когорты из 103 пациентов — 4 (3,9%) умерли в период приема противовирусной терапии, причинами послужили в двух случаях сепсис, в одном - массивное кровотечение и у одного пациента развилась сердечная недостаточность после установки TIPS. 41 (39,8%) получили трансплантацию печени. 22 пациента (21,3%) продолжали состоять в листе ожидания и 34 пациента (33%) выбыли из листа ожидания трансплантации. Из этих 34 пациентов — 31 пациент имел клиническое улучшение, один пациент умер от обширного инфаркта кишечника через 4 месяца после окончания лечения ПППД. 2 оставшихся пациента были исключены листа ожидания ОТП по причинам, не связанным с клиническим улучшением (один из-за проблем с сердечно-сосудистой системой, а другой отказался от трансплантации).

При анализе динамики показателей MELD и Child-Pugh после проведения противовирусной терапии было отмечено, что среднее улучшение по уровню MELD составило 3,4 балла. Средний показатель Child-Pugh до ПВТ у пациентов, выбывших из листа ожидания, составил 9 баллов, а средний показатель MELD — 14 баллов соответственно. Среди пациентов, имевших до ПВТ MELD менее 16 значимого улучшения функции печени для того, чтобы выбыть из листа ожидания, достигло 49% пациентов, среди пациентов с MELD от 16 до 20 выбыло из листа ожидания только 18%, и только 12% среди пациентов с исходным MELD выше 20.

Таким образом, авторы исследования приходят к мысли о высокой эффективности безинтерфероновых схем противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени, но также отмечают, что особого внимания и анализа до ПВТ заслуживают пациенты с MELD более 20. Целесообразно обсуждать предпочтительное применение противовирусных препаратов после трансплантации, нежели на этапе ее ожидания [16].

В связи со сложностями, возникающими при лечении пациентов с высоким уровнем MELD, многие исследователи задаются вопросом поиска факторов, определяющих прогноз пациента после лечения. Именно этой теме касается одноцентровое ретроспективное исследование, о котором

сообщают Tommaso Di Maira, Asunción Torregrosa и другие исследователи. Данное исследование, проведенное в отделении трансплантации печени в университетской клинике в Валенсии с сентября 2014 г по декабрь 2016 г. Было включено 73 пациента со средним возрастом 58,6 лет, имеющих цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, оцениваемый по Child-Pugh от 8 до 10 баллов и уровень MELD от 11 до 17 баллов (средний — 14) и являющихся кандидатами для трансплантации печени.

Отдельно стоящим, безусловно важным и требующим внимания вопросом в данной теме является противовирусное лечение пациентов, имеющих опухолевое поражение печени. Существуют различные мнения по этому вопросу, одни ученые придерживаются мнения о том, что такие пациенты должны получать лечение HCV-инфекции после трансплантации печени, а другие напротив — считают, что избавление от вируса улучшает прогноз таких пациентов [16], особенно на фоне специфического лечения. В данном исследовании авторы также касаются этого вопроса, потому что среди включенных пациентов также были пациенты с ГЦК, объем поражения удовлетворял Миланским критериям.

Включенные пациенты получали лечение препаратами прямого противовирусного действия в течение 12 или 24 недель, в зависимости от режима терапии. Из 73 человек дальнейшему анализу подвергли 42 пациента, достигших устойчивого вирусологического ответа. Период наблюдения за пациентами составлял 1 год.

Ко всем 42 пациентам в течение одного года до начала противовирусной терапии с использованием препаратов прямого противовирусного действия применяли хотя бы одну из визуализирующих органы брюшной полости методик, а именно КТ или МРТ. С помощью данных диагностических методик рассчитывались объемы печени и селезенки, скорректированные на площадь поверхности тела. Для пациентов, имеющих опухолевое поражение паренхимы печени, рассчитывался объем паренхимы печени, не пораженный опухолью.

Из 42 пациентов в течение периода наблюдения — двое имели летальные исходы вследствие декомпенсации печеночной функции, 8 человек были подвергнуты трансплантации печени и 9 имели значимую декомпенсацию цирроза печени.

Результатами данного исследования стали выводы о положительном влиянии достижения устойчивого вирусологического ответа на функциональные печеночные тесты, а именно — улучшение показателя MELD от исходного уровня до последнего контроля в среднем на 6 баллов и улучшение уровня Child-Pugh на 3 балла в среднем. Отмечено, что пациенты с ГЦК настолько значимого улучшения функции печени не достигали. Среди пациентов, улучшивших функцию печени, было только 2 пациента, исходно имевших MELD более 20. Такой уровень MELD расценивается как «точка невозврата» для пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С [18].

Данное исследование также показывает, что улучшение показателей MELD и Child-Pugh со временем независимо ассоциировалось с большим исходным показателем LV/BSA (объем паренхимы печени, скорректированный на площадь поверхности тела), в то время как меньший объем печени также был связан с неблагоприятными исходами, такими как декомпенсация цирроза печени и смерти. Таким образом, в данном исследовании предлагается использование расчета объема печени как неинвазивного инструмента для прогнозирования течения заболевания после противовирусной терапии [19].

В другом крупном ретроспективном многоцентровом национальном исследовании Carlos Fernandez Carrillo, Sabela Lens и соавторы занимались изучением течения цирроза печени после проведения противовирусной терапии различными безинтерфероновыми схемами. Исследование проводилось в Испании с 2013 г по 2015 г, включало в себя анализ данных национального регистра Нера-С. Пациенты наблюдались в течение 12 или 24 недель в зависимости от режима противовирусной терапии и еще 12 недель после ее окончания.

Общее количество включенных пациентов составило 843 человека, из которых 564 пациента имели класс А по Child-Pugh, 162 человека соответствовали классу В и только 13 — классу С по классификации Child-Pugh. 7% исследуемых состояли в листе ожидания ОТП. Из включенных пациентов полноценные данные об эффективности терапии имелись у 673 пациентов, из которых 604 (90%) достигли устойчивого вирусологического ответа, 16 человек (2%) имели летальный исход, у 9 пациентов (1%) наблюдался вирусологический прорыв и у 45 (7%) пациентов наблюдался

рецидив вирусной инфекции. Частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в период получения ПВТ составила 20%, наиболее частыми из них служили анемии, требующие гемотрансфузий и декомпенсации цирроза печени.

При анализе динамики показателя MELD 36% пациентов продемонстрировали улучшение показателя, 31% — не изменили значение данного показателя и 33% — ухудшили значение MELD в сравнении с базовым уровнем.

В обсуждении результатов авторы исследования подчеркивают высокую эффективность ПВТ для пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, удовлетворительную переносимость терапии, но отмечают проблему лечения кандидатов для трансплантации печени, которая заключается в том, что достижение УВО может не ассоциироваться с достаточным улучшением функции печени для достижения качества жизни, позволяющего пациентам избежать трансплантации печени длительное время, или для снижения риска ГЦК [20].

В другом интересном исследовании ASTRAL-4 М.Р. Curry, J.G. O’Leary и другие исследователи предпринимали попытки оценки функции печени после противовирусной терапии у пациентов с продвинутым циррозом печени. Данное исследование открытое, многоцентровое проводилось в 2014 г в 47 центрах на территории Соединенных Штатов Америки. В исследование было включено 267 пациентов, имеющих цирроз печени, класса В по Child-Pugh (от 7 до 9 баллов), инфицированные различными генотипами вируса, средний показатель MELD исследуемых составлял 10, но большинство пациентов имели уровень MELD 15 и меньше (95%). В исследование не включались пациенты, ожидающие трансплантацию печени непосредственно в течение 24 недель от начала ПВТ.

Все пациенты получали ПВТ с использованием Софосбувира и Велпатасвира в течение 12 или 24 недель, как с добавлением Рибавирина, так и без него. В результате лечения устойчивого вирусологического ответа достигли 83–86% в зависимости от режима терапии.

При оценке влияния ПВТ на функцию печени авторы учитывали динамику показателей по Child-Pugh и MELD. Полноценные данные для расчета этих показателей через 12 недель после окончания терапии имелись лишь у 250 пациентов. 117 пациентов (47%) улучшили показатель Child-Pugh, 106 (42%) — не изменили его и 27 пациент (11%) ухудшили данный показатель. Анализируя динамику показателя MELD, исследователи разделили 250 пациентов на группы — 223 из них имели изначально показатель MELD меньше 15, а в другой группе — 27 более тяжелых пациентов, имевших базовый показатель MELD более 15.

Таблица 4

Динамика показателя MELD у пролеченных пациентов в исследовании ASTRAL-4

Table 4

Dynamics of indicator MELD in DAA-treated patients in the ASTRAL-4 study

Исходный MELD ≤ 15 – 223 пациента/ Baseline MELD less than 15, n = 223			Исходный MELD ≥ 15 – 27 пациентов/ Baseline MELD more than 15, n = 27		
Улучшили показатель/ Improvement of MELD	Показатель не изменился/ MELD coincided with the baseline level	Показатель ухудшился/ Deterioration of MELD	Улучшили показатель/ Improvement of MELD	Показатель не изменился/ MELD coincided with the baseline level	Показатель ухудшился/ Deterioration of MELD
114 чел	49 чел	60 чел	22 чел	3 чел	2 чел
51 %	22 %	27 %	81 %	11 %	7 %

Безопасность терапии оценивалась с помощью регистрации нежелательных явлений. Наиболее распространенными такими серьезными нежелательными явлениями служили сепсис и печеночная энцефалопатия. Данные явления регистрировались у каждого пятого пациента из начавших лечение. Также среди нежелательных явлений отмечали снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов, диарея и рвота. За время проведения исследования зарегистрировано 9 летальных случаев, по причине прогрессирования печеночной недостаточности.

Во всех приведенных исследованиях при лечении ПППД больных с декомпенсированным циррозом, по классификации Child-Pugh более 9 баллов и MELD более 15 баллов отмечался высокий

уровень развития серьезных нежелательных явлений и летальности. Однако ни в одном из них не дано четкое определение предикторов развития данных осложнений (например, конкретные лабораторные или клинические признаки печеночной недостаточности), не позволяющих рассматривать возможность назначения ПВТ. Все авторы отмечают, что исследование имело определенные ограничения, связанные с относительно малым количеством включенных пациентов с выраженной печеночной недостаточностью (MELD более 15), к лечению которых назначением ПППД большинство авторов относится с осторожностью и подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования для оценки применения безинтерфероновых схем у таких пациентов [21].

Заключение

В статье представлены исследования, касающиеся противовирусного лечения пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С, в том числе с продвинутыми стадиями заболевания. В каждом из исследований авторы упоминают о высокой эффективности препаратов для данной когорты пациентов, о достаточных уровнях безопасности и демонстрируют случаи улучшения печеночной функции после проведения этиотропного лечения. Но наряду с этим, обращает на себя внимание частота серьезных нежелательных явлений на фоне приема и после отмены противовирусных препаратов, более низкая эффективность терапии у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Также наблюдалась неприемлемо высокая частота летальных случаев и достаточно большой пул пациентов, у которых не происходило значимого улучшения качества жизни и печеночной функции после элиминации вируса. В дополнение ко всему вышеизложенному, можно отметить ограниченное количество изученных пациентов, имеющих декомпенсированный цирроз печени, например, класса С по Child-Pugh, поэтому отсутствуют четко определенные критерии применения противовирусных препаратов у этого пула пациентов. Совокупность этих моментов позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения этой темы, проведения дальнейших исследований безопасности и эффективности применения противовирусной терапии у пациентов с тяжелыми формами поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации «Хронический вирусный гепатит С», 2021 г.
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Francesco Negro, Nina Weis and Jeffrey Lazarus, EASL policy statement Hepatitis C Elimination, June 2019.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):56–102. doi.org/10.22416/13824376-2021-31-6-56-102
5. Национальные клинические рекомендации: Трансплантация печени, Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2016.
6. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
7. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2022 AASLD and IDSA v2022.1
8. Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey //Gastroenterology. – 2002. – No 122 – 4 – P. 889-96.
9. «Serious Liver Injury Tied to HCV Drugs in Rare Cases, FDA Warns», Rabia S. Tuma, Medscape.
10. Practice guideline: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series//J. Hepatol. – 2020 – P. 1170 – 1218.
11. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr. et al., SOLAR-1

Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149 (3):649-59. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010. Epub 2015 May 15. PMID: 25985734.

12. Cheung, M. C.M. et al. (2016) Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 65(4), pp. 741-747. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.019

13. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Firpi-Morell R. Elbasvir/grazoprevir in people with hepatitis C genotype 1 infection and Child-Pugh class B cirrhosis: the C-SALT study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00007.

14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зепатир, согласованная Минздравом РФ, Государственный реестр лекарственных средств.

15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Викейра Пак, согласованная Минздравом РФ, Государственный реестр лекарственных средств.

16. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S et al., European Liver and Intestine Association (ELITA). Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):524-31. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010. Epub 2016 May 17. PMID: 27212241.

17. Dhanasekaran, R. and Kwo, P.Y. (2021), Hepatitis C and Hepatocellular Cancer: To Treat or Not to Treat. *Clinical Liver Disease*, 17: 169-173. <https://doi.org/10.1002/cld.1003>

18. Foster GR, McLauchlan J, Irving W, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl 2):S190–S191.

19. Di Maira T, Torregrosa A, Navarro V, Sánchez D, Fornés V, Berenguer M. Liver Volume as a Predictor of Functional Improvement Post-DAA Treatment. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2):e74-e81. doi: 10.1097/TP.0000000000001990. PMID: 29087972.

20. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Fernandez I, Baliellas C et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J. Hepatol*. 2016;64(Suppl. 2):S133. 1810-1822. doi: 10.1002/hep.29097. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28170112.

21. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al.; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26569658.

Авторы

Анашкина Мария Александровна

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»

Врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологического

Anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Екатеринбург, Российская Федерация

Бессонова Елена Николаевна

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»

Доктор медицинских наук, доцент, руководитель Свердловского областного гепатологического центра

bess.elena@bk.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Базарный Владимир Викторович

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии

vlad-bazarny@yandex.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Климусева Наталья Федоровна
ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»
Доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии, заместитель главного врача по лечебной работе
klimusheva@mis66.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

M.A. Anashkina¹, E.N. Bessonova¹, V.V. Bazarnyi², N.F. Klimusheva¹

AVAILABLE OPTIONS FOR HCV INFECTION TREATMENT IN DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS PATIENTS

¹ State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1»
Yekaterinburg, Russian Federation;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Introduction. Chronic viral hepatitis C is an infectious disease that is widespread among the working-age population and is often diagnosed at liver cirrhosis stage. The opportunity to slow down the progress of infection and subsequent complications appeared when the drugs with direct antiviral action became widely available. However, the problem of antiviral treatment decompensated liver cirrhosis patients (Child-Pugh classes B and C) is still controversial and discussed. This category of patients is still the most difficult to treat. **Research objectives.** Search for a comprehension of the optimal liver function for the safe administration of DAA, determination of the optimal timing and DAA regimen for patients with decompensated cirrhosis based on a review of the literature. **Methods.** The source of information was PubMed medical bibliographic databases, from which 26 original articles for 2015–2021 were selected. **Conclusion.** Relatively small number of patients with cirrhosis Child-Pugh C, the high incidence of adverse events and decompensations, and the absence of clearly defined criteria for prescribing DAA, this problem requires further study and research.

Keywords: viral hepatitis C, decompensated liver cirrhosis, antiviral therapy, waiting list for liver transplantation

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Maria A. Anashkina

Anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Received 05.03.2023

For citation:

Anashkina M.A., Bessonova E.N., Bazarnyi V.V., Klimusheva N.F. Available options for HCV infection treatment in decompensated liver cirrhosis patients. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 3, pp. 79–91. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-3-79-91 (In Russ)

REFERENCES:

1. Clinical guideline «Chronic viral hepatitis HCV» 2021 г. Russian Ministry of Health.
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Francesco Negro, Nina Weis and Jeffrey Lazarus, EASL policy statement Hepatitis C Elimination,

June 2019.

4. Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kicenko E.A., Manuk'jan G.V., Truhmanov A.S., Maev I.V., Tihonov I.N., Deeva T.A. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskoj gastrojenterologicheskoy asociacii po diagnostike i lecheniju fibroza i cirroza pecheni i ih oslozhnenij. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.. 2021;31(6):56–102. doi.org/10.22416/13824376-2021-31-6-56-102

5. National medical recommendations: Liver transplantation, Professional setting: All-Russian public organization of transplantologists «Russian Transplant Society», 2016.

6. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

7. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2022 AASLD and IDSA v2022.1

8. Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey //Gastroenterology. – 2002. – No 122 – 4 – P. 889-96.

9. «Serious Liver Injury Tied to HCV Drugs in Rare Cases, FDA Warns», Rabia S. Tuma, Medscape.

10. Practice guideline: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series//J. Hepatol. – 2020 – P. 1170 – 1218.

11. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr. et al., SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 Sep;149 (3):649-59. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010. Epub 2015 May 15. PMID: 25985734.

12. Cheung, M. C.M. et al. (2016) Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology, 65(4), pp. 741-747. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.019

13. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Firpi-Morell R. Elbasvir/grazoprevir in people with hepatitis C genotype 1 infection and Child-Pugh class B cirrhosis: the C-SALT study. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(4):e00007.

14. Instructions for the medical use of the drug Zepatir, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, State Register of Medicines.

15. Instructions for the medical use of the drug Vikeyra Pak, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, State Register of Medicines.

Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S et al., European Liver and Intestine Association (ELITA). Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. J Hepatol. 2016 Sep;65(3):524-31. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010. Epub 2016 May 17. PMID: 27212241.

14. Dhanasekaran, R. and Kwo, P.Y. (2021), Hepatitis C and Hepatocellular Cancer: To Treat or Not to Treat. Clinical Liver Disease, 17: 169-173. <https://doi.org/10.1002/cld.1003>

15. Foster GR, McLauchlan J, Irving W, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. J Hepatol. 2015;62(Suppl 2):S190–S191.

16. Di Maira T, Torregrosa A, Navarro V, Sánchez D, Fornés V, Berenguer M. Liver Volume as a Predictor of Functional Improvement Post-DAA Treatment. Transplantation. 2018 Feb;102(2):e74-e81. doi: 10.1097/TP.0000000000001990. PMID: 29087972.

17. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Fernandez I, Baliellas C et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. J. Hepatol. 2016;64(Suppl. 2):S133. 1810-1822. doi: 10.1002/hep.29097. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28170112.

18. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al.; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26569658.

Authors

Maria A. Anashkina

State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1»

Gastroenterologist of the gastroenterology department

Anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Elena N. Bessonova

State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1»

MD, PhD, head of gastroenterology department

bess.elena@bk.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Vladimir V. Bazarnyi

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

MD, PhD, Professor of the Department of clinical laboratory diagnostics and bacteriology

vlad-bazarny@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Natalia F. Klimusheva

State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1»

MD, PhD, Deputy Director for Clinical Care

klimusheva@mis66.ru

Yekaterinburg, Russian Federation