

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Богомолов П.О., Мацевич М.В., Коблов С.В., Петраченкова М.Ю., Кокина К.Ю.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Несмотря на то что лечение пациентов с циррозом печени вирусной этиологии сопряжено с существенными трудностями, в большинстве выявляемых случаев есть шансы на проведение эффективной терапии. После постановки диагноза цирроза печени незамедлительно должна быть назначена и начата этиотропная терапия. При этом единственным доказанным и оправданным методом лечения является противовирусная терапия. Назначение гепатопротекторов с сомнительной эффективностью у данной категории больных существенно сокращает шансы на излечение, увеличивая вероятность неблагоприятных исходов. Выбор схемы противовирусного лечения напрямую зависит от этиологии заболевания, его стадии и степени компенсации функции печени. Использование для определения стадии цирроза печени общепризнанных шкал, таких как Child – Turcotte – Pugh и MELD, позволяет не только ориентироваться в многообразии современных схем терапии, но и определять прогнозы течения болезни, планировать выбор радикальных методов лечения.

Ключевые слова: цирроз печени вирусной этиологии, современная классификация, этиотропная терапия, показания, выбор препаратов противовирусной терапии.

ANTIVIRAL THERAPY IN LIVER CIRRHOSIS

Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Koblov S.V., Petrachenkova M.Yu., Kokina K.Yu.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Management of patients with liver cirrhosis due to viral hepatitis is complicated; nevertheless, effective treatment is possible in the majority of diagnosed cases. Etiotropic treatment should be initiated as soon as liver cirrhosis is diagnosed. Antiviral therapy is the only evidence-based and justified treatment approach in such patients. Use of hepatoprotectors with doubtful efficacy significantly reduces chances of recovery and increases likelihood of poor outcomes.

During the choice of antiviral regimen, considerations must be given to disease etiology and stage as well as liver functional status. Generally accepted scales for staging of liver cirrhosis (e.g. Child-Turcotte-Pugh and MELD) are helpful in the choice of up-to-date therapy regimen, assessment of the disease prognosis and planning of radical interventions.

Key words: viral cirrhosis, modern classification, etiologic treatment, indications, the choice of drugs for antiviral therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени является причиной непрерывно возрастающей заболеваемости и смертности в экономически развитых странах, занимая 14-е место среди самых распространенных причин смерти во всем мире. Риск летального исхода от осложнений цирроза печени в течение первого года после постановки диагноза варьирует от 1 до 57% [1]. В глобальном масштабе от цирроза печени ежегодно умирают 1,03 млн, при этом на страны Европы приходится около 170 тыс. смертей [2], а на США – 33,5 тыс. [3]. Существенная часть подобных исходов связана с вирусной этиологией заболевания, несмотря на прочные позиции алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.

Цирроз печени представляет собой динамический процесс, который часто поддается контролю с помощью современных терапевтических возмож-

ностей, направленных не только на профилактику смертельно опасных осложнений этого заболевания, но и на его излечение. Современная концепция в лечении пациентов с циррозом печени предполагает ранние превентивные вмешательства, способные стабилизировать прогрессирование заболевания, предотвратить или отсрочить клиническую декомпенсацию болезни и, следовательно, минимизировать необходимость в трансплантации печени.

Несмотря на существенные изменения в тактике ведения пациентов благодаря накопленной доказательной базе, диагноз цирроза печени в исходе вирусных гепатитов до сих пор ассоциирован с безнадёжностью ситуации. В клинической практике нередко единственным методом терапии являются так называемые гепатопротекторы, при этом на данный вид «терапии» расходуются огромные денежные средства. Только в одном 2013 г. в Российской Феде-

рации было продано гепатопротекторов на 12,9 млрд рублей, причем существенная доля этих средств (56-58% от общего объема продаж всех подобных субстанций) была потрачена на эссенциальные фосфолипиды. В том же году объем продаж препаратов противовирусной терапии составил всего 2,9 млрд рублей, что практически в 4,5 раза меньше, чем затраты на «пустышки-гепатопротекторы»¹. Ложные надежды на положительное действие гепатопротекторов и убежденность в их мнимой эффективности лишают возможности излечить пациента, используя этиотропное лечение, каковым является только противовирусная терапия. В отношении эссенциальных фосфолипидов не только смущает отсутствие какой-либо доказательной базы эффективности и безопасности их применения у пациентов с вирусной патологией печени, но и настораживают данные тех исследований, которые были проведены на других когортах больных и где по результатам лечения не было выявлено никаких положительных влияний на функцию печени в сравнении с плацебо. Напротив, было установлено, что при острых и хронических гепатитах (в том числе и вирусных) эссенциальные фосфолипиды противопоказаны из-за усиления холестаза и активности гистологического воспаления [4].

В этой связи очевидно: после верификации диагноза цирроза печени вирусной этиологии необходимо немедленно приступать к лечению, не забывая о возможности проведения противовирусной терапии. На стадии компенсированного цирроза печени эти возможности гораздо шире, однако осложнения заболевания существенно затрудняют и ограничивают проведение такого лечения. После появления первого осложнения цирроза значительно снижается выживаемость пациентов, при этом наиболее частыми причинами смерти являются кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также прогрессирование печеночной энцефалопатии [5].

¹ По данным Центра маркетинговых исследований и на основании информации из базы данных по фармацевтическим рынкам стран СНГ.

С учетом динамичности течения цирроза печени принято выделять пять стадий, соответствующих определенной форме болезни, причем такая субклассификация определяет и прогноз заболевания. На 1-й стадии – при компенсированном циррозе печени и отсутствии варикозно-расширенных вен пищевода – прогноз летальности в течение одного года составляет 1%. Ко 2-й стадии болезни относится компенсированный цирроз печени с наличием варикозно-расширенных вен пищевода. Эта стадия характеризуется 4%-м риском смерти в течение одного года. На 3-й стадии заболевания, включающей декомпенсированный цирроз печени с наличием асцита, ежегодный риск смертельного исхода увеличивается до 20%. При 4-й стадии, когда имеется декомпенсированный цирроз печени и анамнез кровотечения из варикозных вен пищевода, годовая летальность составляет 57%. Наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной является 5-я стадия цирроза печени, предполагающая наличие инфекционных осложнений и развитие почечной недостаточности. На этой стадии прогнозируется 67%-я смертность в течение первого года после декомпенсации [6].

Общепринятой на сегодняшний день классификацией цирроза печени остается шкала Child – Turcotte – Pugh (табл. 1), позволяющая оценить печеночно-клеточную функцию и прогноз заболевания [7]. При сумме баллов не более 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при наличии 12 и более баллов – всего около 2 месяцев. Для компенсированного цирроза печени характерно 5-6 баллов (при этом сумма в 6 баллов чаще всего устанавливается за счет повышения уровня билирубина или уменьшения протромбинового индекса). При субкомпенсированном циррозе печени сумма составляет 7-9 баллов, при декомпенсированном – 10-15.

Другая оценочная шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease – модель для терминальных стадий заболеваний печени) была разработана в 2002 г. в США для определения очередности проведения

Богомолов Павел Олегович – канд. мед. наук, зав. гепатологическим отделением консультативно-диагностического отдела МОНИКИ, руководитель Московского областного гепатологического центра. **Мациевич Мария Владиславовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ. **Коблов Сергей Вячеславович** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ. **Петраченкова Мария Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ. **Кокина Ксения Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ.

Для корреспонденции: Мациевич Мария Владиславовна – 127349, г. Москва, Алтуфьевское ш., 92-347, Российская Федерация. Тел.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Bogomolov Pavel Olegovich – MD, PhD, Head of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI, Head of the Moscow Regional Hepatoly Center. **Matsievich Mariya Vladislavovna** – MD, PhD, researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology, MONIKI. **Koblov Sergey Vyacheslavovich** – MD, physician-gastroenterologist of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI. **Petrachenkova Mariya Yur'evna** – MD, physician-gastroenterologist of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI. **Kokina Kseniya Yur'evna** – MD, physician-gastroenterologist of the Hepatology Department, Consulting and Diagnostic Department, MONIKI.

Correspondence to: Matsievich Mariya Vladislavovna – 347-92 Altuf'evskoe sh., Moscow, 127349, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Таблица 1

Интегральная оценка тяжести цирроза печени и степени его компенсации по шкале Child – Turcotte – Pugh

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	отсутствует	1-2-я стадия	3-4-я стадия
Асцит	отсутствует	умеренный	выраженный
Сывороточный билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34-51 (2-3)	>51 (>3)
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28-35	<28
МНО (протромбиновое время, с)	<1,7 (1-4)	1,7-2,2 (4-6)	>2,2 (>6)

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 2

Оценка выживаемости пациентов с циррозом печени по шкале MELD

Баллы	Степень тяжести	Прогноз выживаемости
6-10	легкая	более 10 лет
11-18	умеренная	примерно 3-5 лет
19-24	тяжелая	менее 1 года
25-39	критическая	менее 3 месяцев
40 и более	терминальная	менее 2 недель

трансплантации печени в зависимости от тяжести состояния пациентов с циррозом печени [8]. Результат, выражаемый также в баллах, строится на основании суммы логарифмов таких показателей, как креатинин, международное нормализованное отношение и уровень общего билирубина. Эта шкала является довольно чувствительным инструментом прогнозирования вероятности смертельного исхода в определенный временной промежуток (табл. 2). Сравнивая две шкалы, следует отметить, что прогностическая ценность повсеместно используемой шкалы Child – Turcotte – Pugh существенно уступает шкале MELD [9, 10]. Использование обеих шкал позволяет не только определить очередность пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени, но и выбрать тактику противовирусной терапии, учитывая все возможные риски [11].

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Цирроз печени, обусловленный вирусным гепатитом С (HCV), приводит к декомпенсации функции печени в 6% случаев в год, при этом в течение года вероятность умереть от осложнений цирроза печени у таких пациентов составляет 4%. На долю формирования гепатоцеллюлярной карциномы приходится от 1,4 до 3,3% в год [12]. Отсутствие регулярного скрининга на наличие гепатоцеллюлярной карциномы у этих больных зачастую исключает возможность резецирования опухоли из-за диагно-

стирования рака на этапе разрастания большого количества очагов размерами более 3 см.

При наличии противопоказаний к проведению противовирусной терапии единственным шансом больного на жизнь является трансплантация печени. Однако в Российской Федерации выполняется удручающе мало операций по пересадке печени относительно числа больных, в такой операции нуждающихся, – то есть тех, кто внесен в лист ожидания. Если в США каждый год проводится 5000 трансплантаций печени, то в России – лишь 100 [13].

Согласно современным рекомендациям, пациенты с компенсированным циррозом печени HCV-этиологии могут лечиться в стандартном режиме пегилированным интерфероном альфа (ПЕГ-ИНФ-α) и рибавирином, однако при этом мониторинг наличия нежелательных явлений должен быть более скрупулезным [14]. При субкомпенсированном циррозе печени HCV-этиологии интерферонотерапия может быть начата с низких доз. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии или 3-4-й стадии по используемой субклассификации должны быть поставлены в лист ожидания трансплантации печени. При использовании шкалы MELD для постановки в лист ожидания необходимо наличие как минимум 15 баллов.

В Российской Федерации до 2012 г. единственной схемой противовирусной терапии, эффективность которой была доказана и признана во всем мире как стандарт лечения, являлась комбинация ПЕГ-ИНФ-α и рибавирина, но шансы достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с циррозом печени были невелики: около 22-43% [15]. Существенное сокращение вероятности излечения (до 22%) отмечается при пролонгировании терапии в связи с отсутствием быстрого и полного раннего вирусологического ответа [16]. Тем не менее шанс получения положительного эффекта от противовирусной терапии должен быть использован всегда.

На сегодняшний день в мире, в том числе и в России, зарегистрирован новый класс препаратов, представители которого являются третьим компонентом, добавленным к стандартной терапии, –

ингибиторы протеазы вируса гепатита С. Это первые препараты с прямым противовирусным действием – теллапревир и боцепревир. Тройная комбинация – ПЕГ-ИНФ- α , рибавирин и ингибитор протеазы вируса гепатита С – позволяет до 75-80% увеличить вероятность излечения пациентов с 1-м генотипом вируса. Однако такая терапия не лишена недостатков – ряда нежелательных явлений, развитие которых диктует необходимость отмены лечения, особенно у лиц с циррозом печени. Среди таких нежелательных явлений следует отметить развитие анемии и появление кожных симптомов (сыпь, зуд). В первом случае основным шагом по крайней мере к стабилизации ситуации является снижение дозы рибавирина. Подчеркнем: доза теллапревира и боцепревир должна оставаться неизменной, несмотря на редукцию доз препаратов стандартной терапии. Для увеличения вероятности успеха лечения весьма важно достижение максимальной возможности сохранения пациента на полнодозовой противовирусной терапии. У больных циррозом печени HCV-этиологии для улучшения качества жизни и сохранения возможности интерферонотерапии могут быть использованы препараты на основе факторов роста. Однако F. Poordad и соавт. в своем исследовании продемонстрировали отсутствие различий в эффективности противовирусной терапии у пациентов на фоне снижения дозы рибавирина по сравнению с пациентами, которым назначался эритропозитин [17].

Выбор тройной противовирусной терапии не всегда бывает оправданным. Как показали результаты недавно проведенного исследования CUPIC (Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C Cirrhosis) [18], дизайн которого был приближен к реальной клинической практике, уровень тромбоцитов менее 100 000 и альбумина менее 35 г/л дает ничтожно малые шансы на излечение, при этом имеется высокая вероятность тяжелых осложнений и декомпенсации функции печени. Так, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа в подобных ситуациях не превышает 12%, а риск развития серьезных осложнений составляет 51%.

Эффективность противовирусной терапии зависит также от варианта ответа на предшествующее лечение. Максимальная вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа на фоне тройной терапии отмечена у лиц с предшествующим рецидивом – появлением рибонуклеиновой кислоты (RNA) HCV после окончания терапии (в периоде наблюдения). Меньше шансов на успех было у пациентов с частичным ответом на предыдущее лечение, то есть снижением вирусной нагрузки на 2 и более десятичных логарифма относительно исходного уровня через 12 недель лечения при сохранении определяемого уровня вирусемии. Крайне низкая ве-

роятность излечения, несмотря на применение трех препаратов противовирусной терапии, отмечена у пациентов с отсутствием ответа на предыдущее лечение. Это та категория пациентов, у которых HCV RNA сохранялась через 12 недель лечения, что послужило поводом для отмены терапии.

Таким образом, трехкомпонентная противовирусная терапия с применением ингибиторов протеазы показана только при компенсированном циррозе печени, причем сумма баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh не должна превышать 5. При 6 баллах по данной шкале следует рассматривать стандартную терапию в качестве оптимального пути достижения устойчивого вирусологического ответа.

При наличии субкомпенсированного цирроза печени (7-9 баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh) проведение полноценной комбинированной противовирусной терапии оказывается невозможным. В этих случаях для предотвращения прогрессирования заболевания используется лечение в режиме LADR (low accelerated dose regimen): пациенту назначают «короткий» интерферон в дозе 500 000 ME 1 раз в неделю в монорежиме, ПЕГ-ИНФ- α -2b в дозе 0,5 мкг/кг/нед или ПЕГ-ИНФ- α -2a в дозе 90 мкг/нед. При оптимальной переносимости интерферонотерапии дозу препаратов увеличивают в 2-3 раза, в последующем доводя ее до полноценной, а если получен ранний вирусологический ответ, к лечению добавляют рибавирин. Эффективность такой терапии, по данным разных авторов, может достигать 13% для больных с 1-м генотипом и 50% – для пациентов со 2-м и 3-м генотипом [19]. Кроме того, вне зависимости от степени компенсации цирроза печени решающим в выборе той или иной схемы противовирусной терапии является уровень тромбоцитов. Тромбоцитопения средней и тяжелой степени исключает назначение интерферонов в полной дозе.

Таким образом, у больных субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии в схеме комбинированной терапии не рекомендуется использование «коротких» интерферонов, за исключением случаев назначения LADR-терапии. У таких больных лечение в монорежиме не проводится: ни ПЕГ-ИНФ- α , ни рибавирином, ни препаратами прямого противовирусного действия.

По прогнозам, полученным на основании проведенных клинических исследований, в ближайший год в России будет зарегистрирована безынтерфероновая противовирусная терапия, которая, вероятно, вытеснит тройную терапию благодаря более высоким шансам на излечение при минимальном количестве и степени выраженности побочных эффектов. Так, проведенное исследование SAPHIRE-II (The Storage and Proper Post-Harvest Improvements for Resource Efficiency Phase II) показало, что у ранее ле-

чившихся пациентов с гепатитом С 1-го генотипа достигнуты высокие значения вирусологического ответа на полностью безынтерфероновом пероральном режиме терапии при использовании комбинации из трех препаратов – паритапревира, омбитасвира или дасабувира в сочетании с рибавирином [20]. Эффективность двенадцатинедельного лечения таких больных составила 92%, а наиболее значимыми побочными эффектами были головная боль, утомляемость и тошнота. Пока единственной официально зарегистрированной безынтерфероновой терапией гепатита С 1-го генотипа в США является комбинация софосбувира и рибавирина.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Приблизительно у 2-5% пациентов в год с компенсированным циррозом печени HBV-этиологии формируется декомпенсация заболевания с появлением асцита, печеночной энцефалопатии и развитием желудочно-кишечного кровотечения [21]. Прогноз пятилетней выживаемости пациентов с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии составляет 14-35% (у пациентов с компенсированным циррозом печени – 84%) [22]. Поскольку риск прогрессирования заболевания тесно связан с уровнем дезоксирибонуклеиновой кислоты (DNA) HBV, эффективная противовирусная терапия способна стойко подавить репликацию вируса и, как следствие, стабилизировать функцию печени, существенно повысить выживаемость [23].

В связи с высокой частотой нежелательных явлений, в частности миелосупрессии, ограниченным сроком терапии, недостаточно высокой противовирусной активностью и риском декомпенсации функции печени использование пегилированных интерферонов у этой категории больных противопоказано. Препаратами первой линии для длительной супрессии HBV DNA при компенсированном циррозе печени являются аналоги нуклеозидов и нуклеотидов – энтекавир и тенофовир [24]. Разрешенная суточная доза энтекавира у больных с декомпенсированным циррозом печени составляет 1 мг (вместо 0,5 мг у пациентов с компенсированным заболеванием). В проведенных исследованиях было показано, что оба препарата эффективны и безопасны у больных с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии [25, 26, 27]. Таким больным рекомендуется пожизненная терапия для достижения и поддержания стойкой авиремии, существенно снижающей риск прогрессирования заболевания. При лечении пациентов с декомпенсированным тяжелым циррозом печени некоторыми аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, особенно энтекавиром, описаны случаи лактатацидоза (индекс MELD > 20)

[28], что требует постоянного мониторинга клинико-лабораторных признаков этого состояния. Кроме того, у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза всех аналогов нуклеозидов/нуклеотидов должна быть снижена.

При декомпенсированном циррозе печени на фоне терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов клиническое улучшение может наступить уже через 3-6 месяцев. В таких случаях можно избежать трансплантации печени. У некоторых больных с тяжелым заболеванием печени и высоким суммарным баллом по шкале Child – Turcotte – Pugh или MELD отмечается непрерывное прогрессирование печеночной недостаточности. Для этих больных прямым показанием является трансплантация печени [29], при этом терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с подавлением репликации HBV DNA снижает риск рецидива HBV-инфекции в трансплантате [30]. Назначение ламивудина в комбинации с иммуноглобулином против гепатита В (HBIG) рекомендуется всем HBsAg-положительным больным до трансплантации печени при HBV-ассоциированной терминальной печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме для достижения наиболее низкого уровня HBV DNA. Такая тактика снижает риск инфекции в трансплантате до уровня менее 10% [31, 32].

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ D

Крайне сложной задачей остается тактика лечения больных циррозом печени, обусловленным вирусным гепатитом D (HDV), вследствие высокой скорости прогрессирования заболевания, крайне малой эффективности лечения и высокой частоты неблагоприятных исходов болезни. По данным ряда наблюдений, формирование гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с коинфекцией HBV и HDV наблюдается практически в четверти случаев, а показатели пятилетней смертности вдвое выше по сравнению с пациентами с моноинфекцией HBV [33]. В настоящее время одобренной схемой лечения таких пациентов является применение ПЕГ-ИНФ-α. Частота устойчивого вирусологического ответа на фоне терапии ПЕГ-ИНФ-α в течение 48 недель колеблется от 10 до 23% [34], причем данный показатель является суммарным для отражения эффективности терапии пациентов как с хроническим гепатитом D, так и с циррозом печени HDV-этиологии. На долю излечившихся пациентов с циррозом печени приходится лишь от 2,5 до 4,9% [35]. Как показали результаты исследований, увеличение продолжительности терапии ПЕГ-ИНФ-α не приводит к существенному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа [36]. Были предприняты попытки высокодозной терапии рекомбинантным интерфероном-α-2b (9 000 000 ЕД 3 раза

в неделю или 5 000 000 ЕД ежедневно в течение 1 года и более) [37]. Эта тактика дала положительные результаты лишь в процессе лечения – достижение биохимического и вирусологического ответов (нормализация аланинаминотрансферазы и отсутствие определения HDV RNA). Использование «коротких» интерферонов оказалось менее оправданным из-за высокой частоты рецидивов инфекции после окончания лечения [38].

Тупиковая ситуация в терапии дельта-инфекции не остановила поиски новых агентов, способных разрушить барьеры на пути к излечению. Новейшей разработкой в этой области является препарат Мирклудекс Б, обладающий активностью против HBV. Его можно охарактеризовать как ингибитор проникновения вирусных частиц внутрь клетки. Предполагаемый механизм действия препарата заключается в его способности прочно связываться со специфическими рецепторами к HBV, расположенными на поверхности клеток печени, и тем самым не позволять вирусным частицам проникать внутрь гепатоцита. В настоящее время исследуются возможности лечения пациентов с HDV-инфекцией препаратом Мирклудекс Б совместно с ПЕГ-ИНФ-α. Вероятно, элиминация инфицированных клеток под действием ПЕГ-ИНФ-α и синергический эффект Мирклудекса Б, направленный на блокаду входа инфекционных частиц в новый гепатоцит, помогут справиться с распространением инфекции.

Литература

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
3. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;61(6):1-51.
4. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(11):1765-72.
5. Chung GE, Lee JH, Kim YJ. Does antiviral therapy reduce complications of cirrhosis? *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7306-11.
6. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiades D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. 2012;56(4):810-8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После верификации диагноза цирроза печени вирусной этиологии единственным в настоящее время и безотлагательным решением является назначение противовирусной терапии. Лечение заболевания на стадии компенсированной функции печени предоставляет довольно широкий выбор используемых схем терапии и позволяет рассчитывать на высокую вероятность излечения. Единственным доказанным вмешательством, способным остановить процесс прогрессирования заболевания печени и повысить выживаемость пациентов, является длительная супрессия репликации гепатотропного вируса при хронической HBV-инфекции с достижением устойчивого вирусологического ответа при циррозе печени HCV-этиологии. Научные достижения в области фармацевтики последних лет позволили расширить спектр препаратов противовирусной терапии и добиться большей эффективности лечения. Таким образом, шансы на излечение цирроза печени вирусной этиологии, которые появляются при применении препаратов противовирусной терапии, должны быть использованы всегда. Только подобная тактика позволяет рассчитывать на избавление от цирроза печени или стабилизацию компенсации функции печени, а также минимизировать вероятность развития жизнеугрожающих осложнений заболевания.

7. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1079-89.
8. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8(9):851-8.
9. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):580-5.
10. Flores-Rendón AR, González-González JA, García-Compean D, Maldonado-Garza HJ, Garza-Galindo AA. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):230-4.
11. Lau T, Ahmad J. Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine. *Hepat Med*. 2013;5:1-10.
12. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-62.

13. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. (Got'e SV, Konstantinov BA, Tsiurul'nikova OM. Liver transplantation. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. Russian).
14. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottitil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.
15. Arnaud C, Trépo C, Petit MA. Predictors of the therapeutic response in hepatitis C. A 2013 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(1):12-7.
16. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, Craxi A. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2007;47(4):484-91.
17. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, Lee SS, Calleja JL, Brown RS Jr, Craxi A, Wedemeyer H, Nyberg L, Nelson DR, Rossaro L, Balart L, Morgan TR, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Deng W, Koury KJ, Pedicone LD, Dutko FJ, Burroughs MH, Alves K, Wahl J, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; Protocol 6086 Investigators. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection – a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1035-1044.e5.
18. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe JJ, Zarski JP, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-142.e4.
19. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology*. 2005;42(2):255-62.
20. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604-14.
21. Chen YC, Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. *Hepatol Int*. 2007;1(1):267-73.
22. McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):39-54.
23. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S72-84.
24. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
25. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52(2):176-82.
26. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinou K, Peschell K, Mondou E, Frederick D, Rousseau F, Schiff ER. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011;53(1):62-72.
27. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS Jr, Jeffers L, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Beebe S, Cooney E. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011;54(1):91-100.
28. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50(6):2001-6.
29. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;57(2):442-50.
30. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int*. 2009;29(9):1294-305.
31. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:55-62.
32. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S; Adefovir Dipivoxil Study 45 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13(3):349-60.
33. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. *Top Antivir Med*. 2014;21(5):157-63.
34. Tugui L, Dumitru M, Iacob S, Gheorghe L, Preda C, Dinu I, Becheanu G, Dumbrava M, Nicolae I, Andrei A, Lupu A, Diclescu M. The efficacy of the Peginterferon treatment in chronic hepatitis HDV and compensate liver cirrhosis. *Rev Med ChirSoc Med Nat Iasi*. 2014;118(2):368-75.
35. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87-97.
36. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, McBurney R, Schmid P, Albrecht J, Kleiner DE, Ghany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):93-104.
37. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat*. 2007;14 Suppl 1:58-63.
38. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749-56.