

Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1b)

П.О. Богомолов¹, М.В. Мациевич¹, А.О. Буеверов^{1,2}, В.Д. Безносенко¹,
Е.В. Федосова, М.Ю. Петраченкова¹, С.В. Коблов¹, К.Ю. Кокина¹,
О.С. Кузьмина¹, Н.В. Воронкова¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy and safety of 3D-therapy at HCV-related subcompensated liver cirrhosis (genotype 1b)

P.O. Bogomolov¹, M.V. Matsiyevich¹, A.O. Buyeverov^{1,2}, V.D. Beznosenko¹, Ye.V. Fedosova¹,
M.Yu. Petrachenkova¹, S.V. Koblov¹, K.Yu. Kokina¹, O.S. Kuzmina¹, N.V. Voronkova¹

¹ State government-financed healthcare institution of the Moscow region «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow, Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель. Оценить эффективность и безопасность безинтерфероновой терапии в режиме 3D у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени (ЦП) HCV-этиологии (генотип 1b).

Материал и методы. В анализ включены данные 66 пациентов (26 мужчин и 40 женщин) с субкомпенсированным ЦП HCV-этиологии (генотип 1b), которым была назначена безинтерфероновая терапия омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, дасабувиром и рибавирином на 12 недель (последний был отменен в связи с получением новых данных об эффективности лечения через 4 недели от начала терапии) в сентябре 2015 г., до внесения изменений в инструкцию к препарату. Средний возраст больных составил 56,4±10,0 года. На момент начала этиотропной терапии у 21 (31,8%) пациента сумма

Aim of the study. To estimate efficacy and safety of 3D mode of interferon-free therapy in patients with subcompensated liver cirrhosis (LC) of HCV etiology (genotype 1b).

Material and methods. Original study included the data of 66 patients (26 men and 40 women) with subcompensated LC of HCV etiology (genotype 1b) who underwent interferon-free therapy by ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin for 12 weeks (the latter was cancelled at receiving the new data on treatment efficacy after 4 weeks of therapy) in September, 2015, before the drug instruction was updated. Mean age of patients was 56.4±10.0 years. At onset of etiological therapy 21 patients (31.8%) had Child-Pugh score of 9, eleven patients (16.7%) had Child-Pugh 8, 34 patients (51.5%) had Child-Pugh 7. The causes

Буеверов Алексей Олегович – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 1199991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Buyeverov Alexey O. – MD, PhD, professor, chair of medico-social expertise, urgent and polyclinic therapy, Sechenov First Moscow State Medical University. Senior research associate, clinical diagnostic department, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute. Contact information: bcl72@yandex.ru; 1199991, Moscow, Trubetskaya st., 8, bld. 2.

Поступила: 13.02.2017 / Received: 13.02.2017

баллов по шкале Чайлда–Пью составила 9, у 11 (16,7%) человек — 8 баллов, у 34 (51,5%) — 7 баллов. Причиной неэффективности предшествующих схем комбинированной *противовирусной терапии* (ПВТ) в 43,9% случаев явилось отсутствие вирусологического ответа, в 30,3% — рецидив репликации HCV, в 16,7% — вирусологический прорыв, в 9,1% — развитие серьезных нежелательных явлений. С учетом изменения численности группы в процессе лечения, связанного с отменой терапии в целях безопасности и последующей оценки ее эффективности у досрочно прекративших лечение пациентов, основным методом представления результатов был модифицированный анализ «intent-to-treat — ИТТ». Дополнительно проводился анализ по принципу «per protocol — РР».

Результаты. В процессе лечения авиремия через 14 дней была достигнута у 53,8% (у 35 пациентов из 65), быстрый вирусологический ответ — у 79,7% (у 51 из 64 человек). У всех пациентов, получивших полноценный 12-недельный курс ПВТ ($n=60$), а также у тех, кому лечение было отменено в целях безопасности ($n=3$) — в сроки от 14 до 30 дней — был зарегистрирован *устойчивый вирусологический ответ* (УВО) 12 нед и УВО 24 нед. Оценка степени компенсации функции печени через 6 мес после окончания ПВТ показала уменьшение на 3–4 балла по шкале Чайлда–Пью у 21 (33,9%) пациента, на 1–2 балла у 35 (56,5%) больных. По шкале MELD клинического улучшения достигли 66,1% пациентов. Досрочное прекращение терапии было обусловлено прогрессированием симптомов печеночной энцефалопатии и/или развитием желтухи (4 больных). Большинство случаев прекращения лечения из-за прогрессирования явлений печеночной недостаточности оказались обратимыми после прерывания ПВТ. Зарегистрировано 3 летальных исхода после досрочного прекращения лечения и 1 случай смерти в процессе периода наблюдения.

Выводы. ПВТ в режиме 3D у пациентов с субкомпенсированным ЦП оказалась высокоэффективной не только у тех, кто получил полноценный курс лечения, но и у досрочно прекративших терапию. Анализ профиля безопасности 3D-терапии показал, что формирование серьезных нежелательных явлений на фоне лечения может быть сопоставимо с исходами естественного течения ЦП на стадии субкомпенсации при отсутствии этиотропной терапии.

Ключевые слова: HCV-инфекция, цирроз печени, противовирусная терапия, 3D-терапия, эффективность, безопасность.

of inefficacy of previous modes of combined antiviral therapy (CAT) included absence of virologic response in 43.9% of the cases, recurrence of HCV replication — in 30.3%, virological breakthrough — in 16.7%, development of serious adverse effects — in 9.1%. Taking into account the change of the group quantity during the course of therapy because of treatment cancellation for safety reasons and the subsequent assessment of its efficacy in patients with early treatment cancellation, the modified «intent-to-treat» (ITT) analysis was the basic method of results evaluation. Along with that «per protocol» (PP) analysis was carried out as well.

Results. During the treatment course aviremia in 14 days was achieved in 53.8% of patients (in 35 patients of 65), prompt virologic response — at 79.7% (in 51 of 64 patients). All patients underwent complete 12 week course of CAT ($n=60$) and those for whom treatment was canceled for safety reasons ($n=3$) — in terms from 14 to 30 days — sustained virologic response (SVR) in 12 weeks and SVR in 24 weeks was registered. The assessment of liver function compensation degree in 6 months after CAT termination demonstrated 3 to 4 points reduction of the Child–Pugh Score in 21 patients (33.9%), 1 to 2 points in 35 patients (56.5%). According to the MELD score the clinical improvement was achieved in 66.1% of patients. The early treatment termination was caused by progression of hepatic encephalopathy symptoms and/or jaundice development (4 cases). Most cases of the progression-related treatment termination due to liver failure were reversible after CAT interruption. Three lethal outcomes after the early treatment termination and 1 patients death in follow-up period were registered.

Conclusion. Antiviral therapy in 3D mode for subcompensated LC is highly effective not only in those patients who received complete treatment course, but also in those with early treatment secession. Profiling of 3D therapy safety demonstrated that development of serious adverse effects during the treatment is comparable to outcomes at natural course of subcompensated LC in the absence of etiological therapy.

Key words: HCV infection, liver cirrhosis, antiviral therapy, 3D therapy, efficacy, safety.

Для цитирования: Богомолов П.О., Мациевич М.В., Буеверов А.О., Безносенко В.Д., Федосова Е.В., Петраченкова М.Ю., Коблов С.В., Кокина К.Ю., Кузьмина О.С., Воронкова Н.В. Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1b). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):41-51. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-41-51

For citation: Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Buyeverov A.O., Beznosenko V.D., Fedosova Ye.V., Petrachenkova M.Yu., Koblov S.V., Kokina K.Yu., Kuzmina O.S., Voronkova N.V. Efficacy and safety of 3D-therapy at HCV-related subcompensated liver cirrhosis (genotype 1b). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):41-51. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-41-51

Хронические заболевания печени с многолетним бессимптомным течением часто служат причиной ранней нетрудоспособности и смертности от тяжелых осложнений — *цирроза печени* (ЦП) и рака печени. На сегодняшний день устойчивый рост новых случаев подобных исходов заболевания во всем мире отражает массовость инфицирования населения во второй половине XX века, а необходимость обращения за медицинской помощью является следствием поздних осложнений болезни. Таким образом, нередко впервые выявленная хроническая вирусная патология печени диагностируется на стадии некомпенсированного ЦП.

Как известно, ЦП относится к числу значимых факторов, ухудшающих прогноз жизни пациента [1, 2], при этом риск таких исходов как развитие печеночной недостаточности, *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и смерти, связанной с болезнью печени, составляет 2,9, 3,2 и 2,7% соответственно [3]. Кумулятивные данные по естественному течению хронического гепатита С позволили констатировать, что приблизительно у 16% пациентов в течение 20 лет развивается ЦП [4]. Наряду с этим опубликованы сведения о более высоком кумулятивном риске развития ЦП: примерно 15% в течение 5-летнего периода наблюдения [5]. Следует подчеркнуть разноречивость результатов таких наблюдений, однако накапливаемый клинический опыт позволяет согласиться с последним утверждением. Наиболее частыми причинами, ухудшающими прогноз течения болезни, являются злоупотребление алкоголем и метаболические расстройства, провоцирующие формирование жировой болезни печени. Очевидным является и тот факт, что из-за постепенного старения поколения «беби-бумеров» отмечен существенный рост HCV-индуцированных циррозов и числа осложненных форм заболевания печени [6].

Еще одним следствием указанных процессов является увеличение заболеваемости ГЦК. В противоположность стабильному прогнозу формирования первичного рака печени при хронической HBV-инфекции, рост случаев ГЦК среди лиц с длительной персистенцией HCV-инфекции становится социальным и экономическим бременем на уровне государства в целом [7]. Таким образом, растет и необходимость в проведении трансплантации печени, что, помимо дефицита донорских органов во многих странах мира, влечет за собой немалые финансовые затраты на высокотехнологичную медицинскую помощь [8].

В эпоху интерферона *противовирусная терапия* (ПВТ) была противопоказана подавляющему большинству лиц в листе ожидания трансплантации печени. Лечение с применением интерферонсодержащих схем рассматривалось лишь в том случае, когда сумма баллов не превышала 8 по шкале Чайлда–Пью и 16–17 баллов по шкале MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*). Главной целью этиотропной

терапии у таких пациентов было достижение авиремии во избежание повторного инициирования после трансплантации [9]. Существенными ограничивающими факторами в данном случае представлялись высокие риски развития тяжелых нежелательных явлений и низкая вероятность достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО). Тем не менее, единственная доступная опция до появления препаратов прямого противовирусного действия позволила получить наглядные результаты, демонстрирующие увеличение выживаемости таких пациентов и снижение числа случаев формирования ГЦК [10].

Надежды на увеличение эффективности стандартной терапии совместно с ингибиторами протеазы первых генераций были омрачены результатами постмаркетинговых исследований, продемонстрировавших ухудшение профиля безопасности лечения у больных ЦП. Результаты исследования CUPIC [11] показали, что выбор «тройной» ПВТ в подобных случаях не всегда бывает оправданным. Так, при уровне тромбоцитов менее 100 тыс. и альбумина менее 35 г/л сохраняются ничтожно малые шансы на излечение при высокой вероятности тяжелых осложнений и декомпенсации функции печени. В данном случае вероятность УВО не превышает 12%, а более чем 50% шансы на развитие серьезных осложнений такой схемы лечения не дают оснований даже рассматривать ее в качестве альтернативы.

Появление полностью пероральных безинтерфероновых режимов ПВТ, а также модификация подходов к ее назначению в последние несколько лет дали возможность надеяться на ликвидацию HCV-инфекции во всем мире. Принципиально новая концепция терапии, высокая вероятность излечения, существенное нивелирование таких ограничивающих факторов, как сопутствующая патология, позволили расширить показания для лечения сложной категории больных — лиц с прогрессирующим ЦП в исходе многолетней HCV-инфекции.

Регистрация 3D-терапии на территории РФ в апреле 2015 г., дальнейшая возможность использования этой схемы без рибавирина явилась единственной надеждой на излечение для пациентов с финальной стадией заболевания. Эта схема оказалась той самой «терапией отчаяния», которая на основании результатов регистрационных клинических исследований показала независимость от ранее значимых факторов на частоту достижения УВО, а также продемонстрировала наилучший профиль ее безопасности на стадии компенсированного заболевания печени. В случае нарастания признаков печеночной недостаточности от терапии в режиме 3D рекомендовано воздержаться. Это продиктовано сообщениями о серьезных нежелательных явлениях, повлекших развитие смертельных исходов и необходимость в срочном проведении трансплантации печени [12]. С другой стороны, отсутствие этиотропного лечения для таких больных позволяет прогно-

зирать пессимистический сценарий естественного течения болезни.

Таким образом, клиническая дилемма о необходимости терапевтического вмешательства на поздних стадиях заболевания печени, главным образом у пациентов с ЦП класса В и С по Чайлду–Пью, остается открытой по сей день. Именно поэтому выбор между бездействием в целях безопасности и принятием решения о начале ЗД-терапии является очевидным.

Материал и методы исследования

Противовирусная терапия в ЗД-режиме была назначена в сентябре 2015 г. 66 пациентам с субкомпенсированным ЦП в исходе хронического гепатита С (генотип 1b) на основании заключения врачебной комиссии по жизненным показаниям. На момент начала этиотропной терапии у 21 (31,8%) пациента сумма баллов по шкале Чайлда–Пью составила 9, у 11 (16,7%) человек – 8 баллов, у 34 (51,5%) – 7 баллов. Наибольший вклад в формирование печеночной недостаточности у отобранных для лечения пациентов вносили снижение уровня альбумина, гипербилирубинемия и печеночная энцефалопатия.

В группу лечения вошли 26 мужчин и 40 женщин в возрасте от 36 до 68 лет (табл. 1). Пациенты получали 2 таблетки омбитасвира 12,5 мг/паритапревира 75 мг/ритонавира 50 мг один раз в сутки утром и 1 таблетку дасабувира 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Кроме того, в соответствии с инструкцией к препарату, всем больным был назначен рибавирин в суточной дозе 1000 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг – с массой тела более 75 кг (в 2 приема). Старт терапии для всех пациентов состоялся в одно и то же время. Планируемая продолжительность лечения для всех пациентов составляла 12 недель. Однако через 4 недели от начала терапии врачебной комиссией было принято решение об отмене рибавирина в силу полученных результатов клинического исследования TURQUOISE-III [13] и с целью повышения безопасности лечения при аналогичных результатах терапии вне зависимости от стадии заболевания. Таким образом, с 5-й недели все пациенты продолжили терапию только препаратами прямого противовирусного действия.

Для оценки эффективности лечения использовался модифицированный ИТТ (intent-to-treat) анализ (mITT), который включал данные всех пациентов, получивших хотя бы 1 дозу препаратов и у которых удалось оценить итоговую эффективность противовирусной терапии. На основании принципа ИТТ-анализа, досрочное выбывание пациента по любым причинам, отсутствие или потеря данных рассматривались как неудача лечения. Кроме того, для оценки эффективности противовирусной терапии дополнительно использовался РР (per protocol) анализ, который включал данные всех пациентов,

Параметры	Число пациентов, абс. (%)
Пол:	
мужчины	26 (39,4)
женщины	40 (60,6)
Возрастные группы:	
моложе 50 лет	17 (25,8)
старше 50 лет	49 (74,2)
Индекс массы тела:	
<25 кг/м ²	20 (30,3)
25–29,9 кг/м ²	29 (43,9)
≥30 кг/м ²	17 (25,8)
Полиморфизм гена IL28b:	
СС	15 (22,7)
СТ	44 (66,7)
ТТ	7 (10,6)
Исходная вирусная нагрузка:	
<800000 МЕ/мл	57 (86,4)
≥800000 МЕ/мл	9 (13,6)
Сумма баллов по шкале Чайлда–Пью:	
7	34 (51,5)
8	11 (16,7)
9	21 (31,8)
Уровень тромбоцитов:	
<50 тыс.	6 (9,1)
50–75 тыс.	13 (19,7)
75–100 тыс.	11 (16,7)
>100 тыс.	36 (54,5)

прошедших 12-недельный курс лечения. Получение лекарственной помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, а также мониторинг эффективности и безопасности терапии был проведен в дневных стационарах учреждений здравоохранения Московской области.

Средний срок наблюдения пациентов в гепатологическом отделении МОНИКИ с момента первичного обращения до начала настоящего курса ПВТ составил 2,8±1,8 года. У подавляющего большинства пациентов диагноз ЦП, помимо клинических, лабораторных и инструментальных данных был основан на результатах эластографии печени. Средний показатель плотности печеночной ткани составил 38,4±17,1 кПа. Лишь у 5 (7,6%) пациентов ранее удалось провести пункционную биопсию печени и получить подтверждающие диагноз результаты. Впервые диагностированный ЦП HCV-этиологии в стадии субкомпенсации (Чайлд–Пью В 7–9 бал-

Таблица 2

Анамнестические характеристики пациентов

Параметры	Число пациентов, абс. (%)
Предшествующая ПВТ:	
ПЭГ-ИФН α + рибавирин	14 (21,2)
ПЭГ-ИФН α + рибавирин + ИП	13 (19,7)
LADR	5 (7,6)
терапии не было	34 (51,5)
Причины неэффективности предшествующей ПВТ:	
«нулевой» ответ	29 (43,9)
рецидив	20 (30,3)
вирусологический прорыв	11 (16,7)
развитие серьезных нежелательных явлений	6 (9,1)
Сопутствующие соматические заболевания:	
ожирение	12 (18,2)
артериальная гипертония	10 (15,1)
сахарный диабет 2 типа	7 (10,6)
ишемическая болезнь сердца	5 (7,6)
аутоиммунный гепатит	2 (3,0)
злокачественные новообразования в анамнезе	2 (3,0)
псориаз	2 (3,0)
хроническая почечная недостаточность	2 (3,0)
криоглобулинемический васкулит	1 (1,5)
Сопутствующие заболевания печени:	
алкогольная болезнь печени	7 (10,6)
НАЖБП	6 (9,1)
наследственный гемохроматоз	6 (9,1)
аутоиммунный гепатит	2 (3,0)
Наличие проявлений портальной гипертензии:	
ВРВП 1–2 степени	37 (56,1)
ВРВП 3 степени	12 (18,2)
кровотечение в анамнезе	9 (13,6)
лигирование вен пищевода	20 (30,3)
Госпитализация за последние 6 мес. по поводу ухудшения функции печени:	
асцит и печеночная энцефалопатия	11 (16,7)
печеночная энцефалопатия	20 (33,3)
кровотечение из ВРВП	6 (9,1)

лов) выявлен у 42 (63,6%) пациентов. Меньшая часть больных первоначально обращалась за специализированной помощью по поводу компенсированного ЦП, а ухудшение течения заболевания было зафиксировано в процессе наблюдения пациентов. Причинами прогрессирования цирроза, по нашему мнению, могли быть сопутствующие заболевания печени (алкогольная болезнь печени, наследственный гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические поражения печени при ожирении и сахарном диабете 2 типа), отягощенный соматический фон (предшествующая полихимиотерапия по поводу зло-

качественных опухолей в анамнезе, сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение артериальной гипертонии и псориаза, ишемическая болезнь сердца), возраст пациентов (74,2% лиц старше 50 лет), невозможность назначения ПВТ и/или безуспешность мер предшествующего этиотропного и патогенетического лечения.

Таким образом, 34 (51,5%) пациента ранее не получали ПВТ вовсе, 5 пациентам была назначена интерферонотерапия в режиме LADR в виду невозможности лечения полными дозами, у 14 предшествующий курс стандартной терапии оказался

неэффективным. Остальные 13 больных задолго до начала безынтерфероновой терапии получали «тройную» терапию с ингибиторами протеазы 1-го поколения (боцепревил, теллапревил). Причинами неэффективности получаемых схем комбинированной ПВТ явились 43,9% случаев отсутствия вирусологического ответа на лечение, 30,3% рецидивов репликации HCV RNA, 16,7% вирусологических прорывов и 9,1% развития серьезных нежелательных явлений (табл. 2).

Невозможность достижения компенсации функции печени была наиболее значимым фактором, ограничивающим повторные курсы ПВТ до появления безынтерфероновой терапии. Более чем 50% больных потребовалось стационарное лечение в предшествующие инициации 3D-терапии 6 мес. Наиболее частыми причинами госпитализации послужило прогрессирование печеночной энцефалопатии (30,3% случаев), формирование ненапряженного асцита (16,7%), а также кровотечение из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП, 9,1% случаев). По итогам предварительного обследования ВРВП до начала 3D-терапии выявлено у 74,2% пациентов, при этом у 30,3% было выполнено их лигирование (табл. 2).

Результаты исследования

Оценка эффективности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП. В силу клинических особенностей и тяжести течения заболевания, в процессе проведения ПВТ у части пациентов было принято решение о ее прекращении из-за развития нежелательных явлений, потенциально ухудшающих течение ЦП. Так, зарегистрировать авиремию через 14 дней от начала терапии удалось у 53,8% пациентов (у 35 из 65), быстрый вирусологический ответ достигнут у 79,7% (у 51 из 64 человек, рис. 1). Через 8 недель лечения у всех 62 пациентов, продолжающих на тот момент терапию, HCV RNA обнаружено не было. По итогам лечения оказалось, что лишь 60 пациентов получили полноценный 12-недельный курс терапии. У всех этих больных был получен отрицательный качественный тест на HCV RNA. За тремя пациентами, кому лечение было отменено в целях безопасности, продолжили наблюдение в стандартные сроки контроля ПЦР периода наблюдения. Оказалось, что, несмотря на раннюю отмену терапии — в период от 14 до 30 дней — все они на момент оценки УВО12 и УВО24 достигли излечения. Подобные результаты явились весьма неожиданными, учитывая тяжесть заболевания печени, а именно наличие субкомпенсированного ЦП и невозможность назначения ранее полных курсов ПВТ.

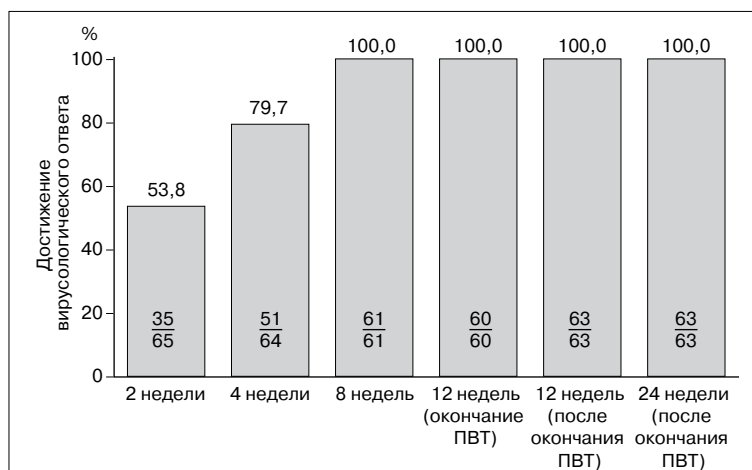


Рис. 1. Оценка вирусной кинетики и итоговой эффективности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП (mITT анализ)

Fig. 1. Assessment of virus kinetics and final efficacy of 3D-therapy at subcompensated LC (mITT analysis)

Таким образом, анализ результатов лечения пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии (n=60) и прервавших ее в ранние сроки (n=3), у кого удалось зафиксировать результат через 12 и 24 недели после окончания ПВТ, показал 100% эффективность используемой схемы (рис. 1).

Анализ эффективности терапии согласно назначенному лечению (ITT анализ) с учетом зарегистрированных летальных исходов показал, что 93,9% больных достигли УВО24 (62 пациента из 66, рис. 2).

Оценка безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП. В процессе проведения ПВТ в режиме 3D у пациентов были зарегистрированы такие нежелательные явления, как тошнота (9,4%), головная боль (14,1%), кожный зуд (13,8%) и появление элементов локальной кожной

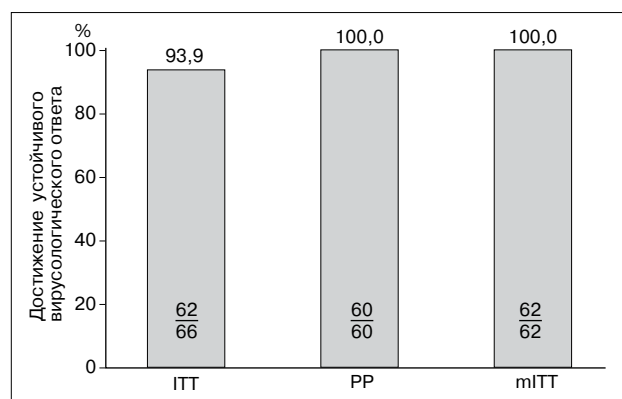


Рис. 2. Итоговая эффективность 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП

ITT (intention to treat), PP (per protocol), mITT (modified intention to treat)

Fig. 2. Final efficacy of 3D-therapy at subcompensated LC.

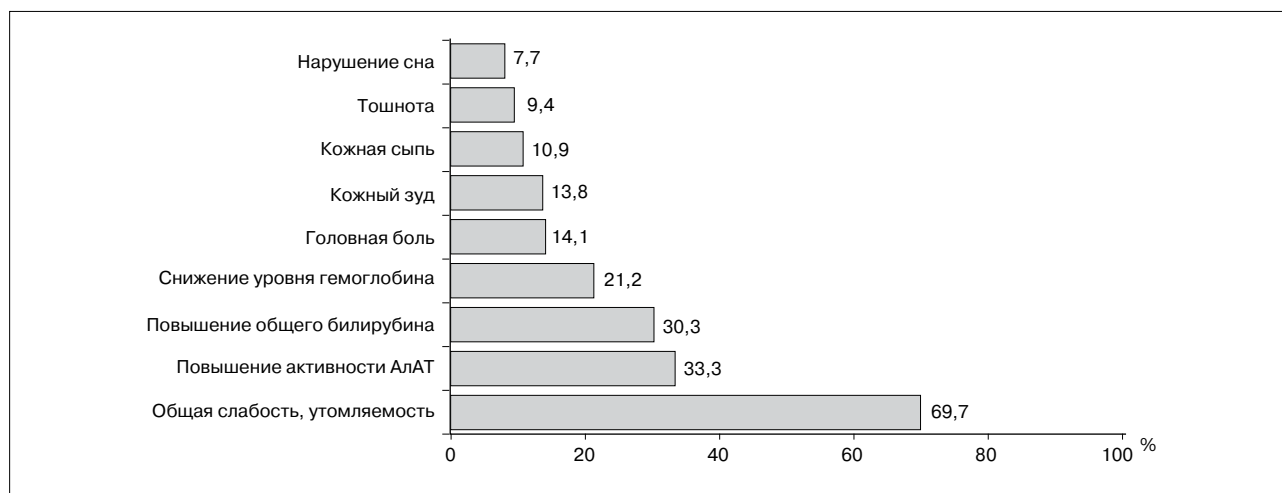


Рис. 3. Частота формирования нежелательного явления на фоне 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП, %

Fig. 3. Spectrum of symptoms and laboratory changes at 3D-therapy at subcompensated LC

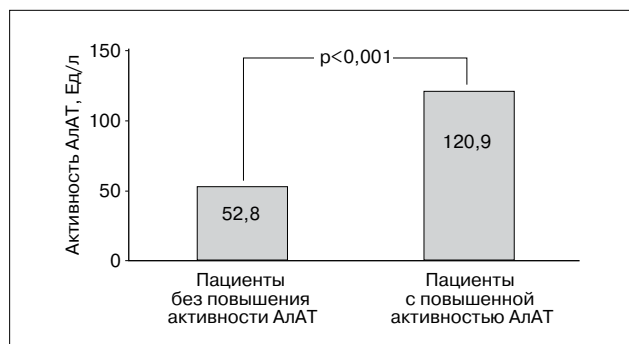


Рис. 4. Различия исходных показателей активности АлАТ у пациентов без повышения и с повышением показателя в процессе 3D-терапии

Fig. 4. Differences in baseline scores of ALT activity in patients with and without subsequent elevation of the score during 3D-therapy

сыпи (10,9%). Кроме того, 7,7% больных сообщили о появлении бессонницы или, наоборот, о сонливости днем, что могло быть свидетельством наличия или некоторого прогрессирования печеночной энцефалопатии. Наиболее частыми симптомами оказались жалобы на усиление общей слабости и утомляемости (69,7%, рис. 3).

Кроме того, у 14 (21,2%) пациентов отмечено снижение уровня гемоглобина, но не ниже 100 г/л. Анемия была ассоциирована с применением рибавирина в первые 4 недели лечения, поскольку отмена последнего через короткий период времени способствовала минимизации изменений гемоглобина и даже нормализации показателя к 8-й неделе ПВТ.

Особого внимания заслуживают лабораторные отклонения исходного уровня трансаминаз и общего билирубина. Их повышение в процессе лечения отмечено у 33,3% и 30,3% пациентов соответственно (рис. 3). При анализе случаев активизации цито-

лиза обращает на себя внимание краткосрочность этих изменений — у 4 пациентов в течение первых 2 недель, у остальных 18 — до 4 недель, а также отсутствие повышения активности АлАТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы. Оценка факторов, влияющих на данный показатель, позволяет констатировать, что рост уровня АлАТ был отмечен лишь у тех пациентов, у кого исходные значения трансаминаз были выше среднего значения по группе в целом (в большинстве случаев превышали 100 Ед/л, рис. 4).

Таким образом, кратковременное повышение активности АлАТ до 5-кратных лимитов нормы ($120,9 \pm 27,6$ Ед/л) по группе может быть расценено как незначительное и не связанное с гепатотоксичностью используемых препаратов у данной категории больных.

Динамика уровня общего билирубина в процессе проведения безынтерфероновой терапии показала максимальное увеличение этого показателя в среднем на 57,2% к концу 4-й неделе лечения, составив 55,9 мкмоль/л по группе в целом ($p < 0,001$). Через 8 недель терапии было отмечено снижение среднего значения до 30,5 мкмоль/л, а к моменту окончания терапии — до 29,2 мкмоль/л ($p < 0,001$, рис. 5). Так, оказалось, что у 18 пациентов превышение уровня этого показателя в первые 4–8 недель не превысило 3-кратного увеличения верхней границы нормы, у 17 — 5-кратного повышения. Двоим пациентам с увеличением уровня билирубина более 10 норм терапия была отменена на 15-й и 31-й день лечения. В целом следует отметить, что с ростом уровня билирубина не было отмечено ухудшений показателей по другим составляющим шкалы Чайлда–Пью.

Очевидным положительным результатом проведенной терапии оказалась динамика лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих степень компенсации функции печени у пациен-

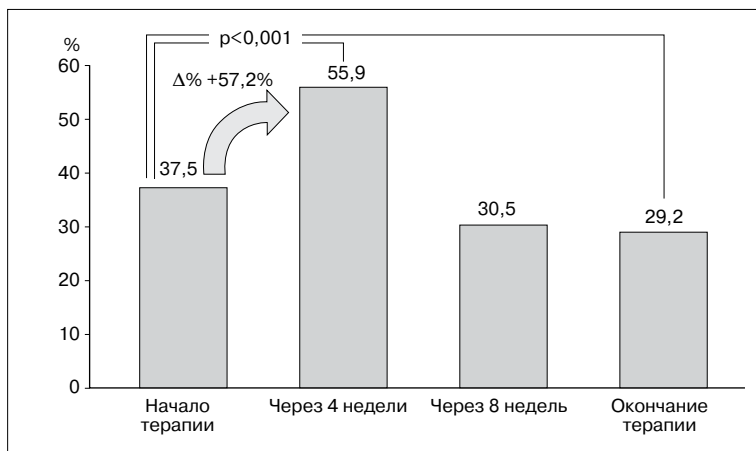


Рис. 5. Динамика уровня общего билирубина, оцененная на разных сроках 3D-терапии пациентов с субкомпенсированным ЦП

Fig. 5. Dynamics of total bilirubin serum level and different terms of 3D – therapy at subcompensated LC

тов до лечения и после констатации УВО. Так, у 21 (33,9%) пациента зафиксировано уменьшение нарушения функции печени по шкале Чайлда–Пью на 3–4 балла, у 35 (56,5%) – уменьшение на 1–2 балла. У 4 (6,5%) больных с отсутствием динамики по шкале Чайлда–Пью процесс восстановления функции печени после успешно проведенного лечения, вероятно, требует более длительного срока. Остальные 2 (3,2%) пациента с приростом количества баллов были включены в лист ожидания трансплантации печени (рис. 6).

Аналогичная оценка динамики лабораторных показателей была проведена по шкале MELD. Улучшение функции печени, оцененное с помощью данной шкалы, было отмечено у 66,1% пациентов, достигших УВО. У 12 (19,4%) человек динамики выявлено не было, тогда как у 9 (14,5%) констатирован негативный результат – прирост баллов по

шкале MELD (рис. 7). Увеличение MELD score на 4 балла по итогам лечения было достигнуто теми же 2 пациентами, которые показали повышение суммы баллов по шкале Чайлда–Пью.

Такие факторы, как тяжесть основного заболевания, наличие осложнений ЦП, возраст пациентов, спектр сопутствующей патологии обусловили и ряд тяжелых нежелательных явлений, зафиксированных в процессе проведения 3D-терапии. 3 случая отмены терапии были связаны с нарастанием декомпенсации функции печени. Также было зарегистрировано 3 летальных исхода после досрочного прекращения лечения и 1 случай смерти в процессе наблюдения.

У пациентки В. 48 лет с сахарным диабетом 2 типа тяжелого течения, морбидным ожирением, криоглобулинемическим васкулитом, тяжелой тромбоцитопенией (29 тыс./мкл), с тяжестью ЦП 9 баллов по Чайлда–Пью через 7 дней от начала ПВТ появилась желтуха (увеличение общего билирубина с 59 до 375 мкмоль/л) без признаков гемолиза, а также прогрессирование печеночной энцефалопатии. Терапия была отменена через 14 дней, что и привело к обратному развитию декомпенсации функции печени с возвратом к исходным показателям.

Пациент Б. 54 лет с лигированием ВРВП в анамнезе по поводу кровотечения, тяжелой тромбоцитопенией (36 тыс./мкл) на момент начала ПВТ без проявлений геморрагического синдрома, с суммой баллов по Чайлда–Пью 9, а также с сочетанным алкогольным ЦП через 20 дней ПВТ был в экстренном порядке госпитализирован в связи с неадекватным поведением, сменившимся угнетением сознания. ПВТ отменена, симптомы печеночной энцефалопатии устранены в процессе стационарного лечения.

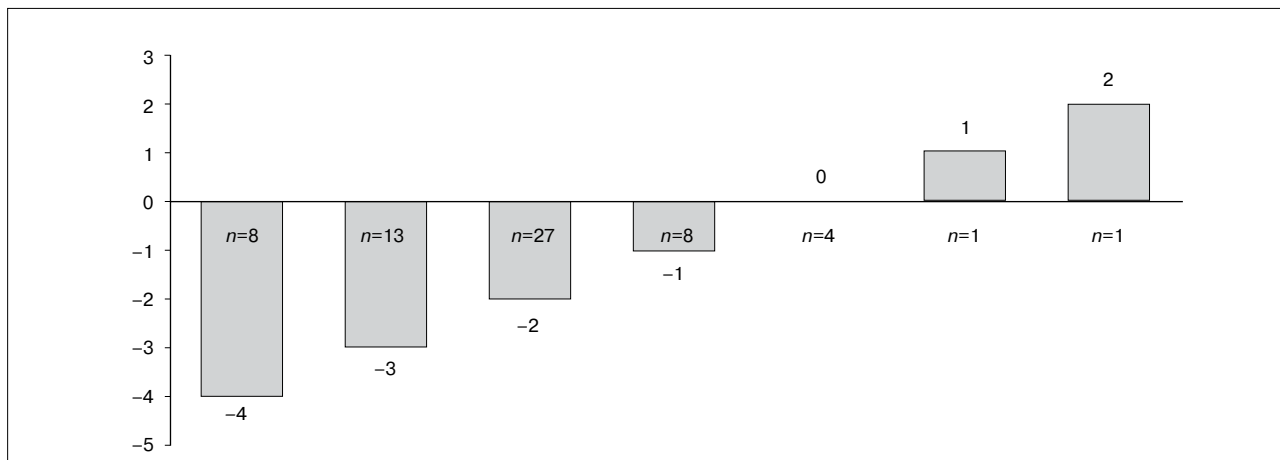


Рис. 6. Динамика суммы баллов по шкале Чайлда–Пью до лечения и через 24 недели после его окончания (n=62)

Fig. 6. Dynamics of Child-Pugh score before treatment and in 24 weeks after termination (n=62)

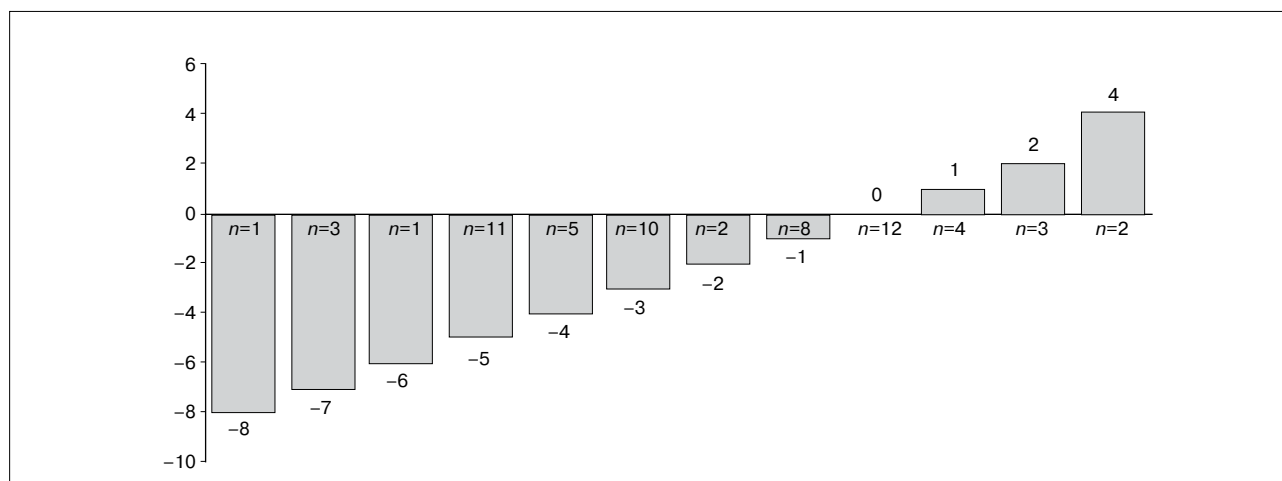


Рис. 7. Динамика суммы баллов по шкале MELD до лечения и через 24 недели после его окончания ($n=62$)
 Fig. 7. Dynamics of MELD score before treatment and in 24 weeks after its termination ($n=62$)

У пациентки М. 57 лет через 30 дней терапии, также как и в первом случае, обнаружено резкое увеличение уровня билирубина (с 26,8 до 315 мкмоль/л), что стало поводом для отмены лечения. Исходные показатели, полученные при обследовании больной, соответствовали 7 баллам по шкале Чайлда–Пью. В дальнейшем отмечено быстрое разрешение желтухи.

Прогрессирование печеночной энцефалопатии наблюдалось у пациентки К. 68 лет с длительным анамнезом ЦП и частыми госпитализациями. Исходная сумма по шкале Чайлда–Пью составила 9 баллов. ПВТ отменена через 40 дней, при этом существенных изменений лабораторных показателей на фоне проводимой терапии отмечено не было. Несмотря на начатое патогенетическое лечение, через 23-е суток зарегистрирована смерть в результате печёночно комы.

Пациент М. 48 лет с длительным анамнезом заболевания печени, 7 баллов по шкале Чайлда–Пью на старте этиотропной терапии, сопутствующим алкогольным ЦП, ранним сахарным диабетом 2 типа, был госпитализирован через 8 недель ПВТ с фебрильной лихорадкой и подозрением на пневмонию. ПВТ была прекращена. Начатая антибактериальная терапия оказалась малоэффективной, состояние пациента прогрессивно ухудшалось — снижение уровня сывороточного альбумина, присоединение анемии, дыхательной недостаточности, полисерозита. Через 3,5 недели пациент скончался. Причиной летального исхода послужило развитие бактериального эндокардита на фоне дилатационной кардиомиопатии алкогольного генеза без проявлений нарушения кровообращения. Кроме того, не исключен возможный прием алкоголя в процессе ПВТ.

Пациентка П. 63 лет с наличием исходно небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости (сумма баллов по шкале Чайлда–Пью 9) через 8,5 недель терапии была госпитализирована с признаками желудочно-кишечного кровотечения.

На протяжении 3 дней кровотечение остановить не удалось, пациентка скончалась. Источником кровотечения оказались язвенные дефекты слизистой оболочки желудка, обусловленные наличием порտальной гастропатии.

Еще один летальный исход зарегистрирован через 14 недель после окончания ПВТ в результате развившейся гепатоцеллюлярной карциномы у пациентки З. 54 лет. Больная успешно завершила курс терапии при сохранявшемся незначительном повышении уровня альфа-фетопротеина (до 10,17 МЕ/мл). Исходный статус пациентки составлял 8 баллов по шкале Чайлда–Пью за счет проявлений печеночной энцефалопатии.

Обсуждение результатов исследования

Появление безынтерфероновых схем лечения хронического гепатита С обозначило грандиозный прорыв на пути преодоления существовавших ранее барьеров в назначении ПВТ «трудной» категории больных. Шансом на излечение при всем многообразии клинических проявлений финальной стадии заболевания печени в исходе HCV-инфекции ранее могли воспользоваться лишь пациенты с компенсированным ЦП и минимальной выраженностью цитопений. Ограничивающим фактором также являлся широкий спектр сопутствующей соматической патологии. Первая зарегистрированная в мире и в России схема без интерферона — 3D-терапия, оказавшаяся долгожданным решением проблемы этиотропного лечения для «сложных» пациентов, позволила расширить границы показаний к ее назначению. Появление этой схемы оказалось долгожданным шансом на выздоровление для пациентов с некомпенсированным ЦП, особенно при неэффективности предшествующих режимов терапии.

В нашей работе ПВТ у пациентов с субкомпенсированным ЦП позволила достичь максимально

высоких результатов даже у тех больных, у кого по причинам безопасности лечение было прервано на ранних сроках (от 14 до 30 дней). Достижение УВО у пациентов вне зависимости от составляющих печеночной недостаточности, наличия традиционных негативных предикторов ответа на ПВТ (возраста, метаболического статуса, сроков достижения авиремии, типа вирусологического ответа на предшествующую ПВТ и др.) позволило сделать вывод об отсутствии абсолютных противопоказаний.

Вместе с тем, на фоне ПВТ и после ее завершения отмечены 3 случая отмены лечения и 4 летальных исхода. Доля серьезных нежелательных явлений в изучаемой группе пациентов составила 10,6%.

Возникает закономерный вопрос, связаны ли подобные результаты с препаратами 3D-терапии и стоит ли платить такую цену за потенциальный эффект? Как известно, наличие некомпенсированного цирроза печени является первостепенным фактором, определяющим прогноз течения заболевания. Поэтому декомпенсация функции печени и сопряженный с ней риск летального исхода у данной категории больных принято считать естественным течением болезни. Обсуждая каждый случай декомпенсации заболевания, в том числе приведшей к смерти пациента, получающего безинтерфероновую терапию, не стоит забывать о более высокой вероятности такого развития событий в отсутствие лечения. Как могло бы развиваться заболевание у пожилой пациентки с очередным эпизодом печеночной энцефалопатии, повлекшей формирование комы и смерть без ПВТ? Нестабильное течение ЦП с 9 баллами по шкале Чайлда–Пью не исключает подобного исхода и без назначенного лечения. В другом случае с аналогичным исходом течение некомпенсированного цирроза печени усугубило наличие алкогольной болезни печени и неблагоприятного соматического статуса в виде сахарного диабета 2 типа и дилатационной кардиомиопатии алкогольного генеза.

Таким образом, инициацию ПВТ в описанных случаях нельзя считать основополагающей причиной декомпенсации функции печени. Отсутствие причинно-следственной связи двух других случаев смертельного исхода на фоне ПВТ не вызывает сомнения: вовремя нераспознанное желудочно-кишечное кро-

воотечение из язвенных дефектов слизистой оболочки желудка на протяжении нескольких дней в первом случае и недиагностированная гепатоцеллюлярная карцинома при нормальном уровне альфа-фетопротеина до начала ПВТ во втором.

Несмотря на описанный спектр нежелательных явлений, частоту возникновения жалоб и лабораторных изменений, терапия OBV / PTV / г ± DSV ± рибавирином у пациентов с субкомпенсированным ЦП оказалась в целом хорошо переносимой. Предположительно негативный вклад в спектр побочных эффектов мог быть обусловлен принимаемым рибавирином на протяжении первых 4 недель лечения. Доля всех нежелательных явлений составила 90,9% в изучаемой когорте больных с субкомпенсированным ЦП. Этот показатель не отличался от результатов по безопасности регистрационных исследований препарата как у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) (67–92%) [14, 15], так и у лиц с компенсированным ЦП (90,7–91,8%) [16].

Несмотря на отсутствие прямых показаний к назначению 3D-терапии больным с некомпенсированной функцией печени (Чайлда–Пью В), постмаркетинговые сообщения о нарастании печеночной недостаточности не подтверждают прямую причинно-следственную связь между использованием данной схемы ПВТ и прогрессированием нарушений функции печени [17]

Взгляд на итоги проведенной терапии с другой стороны позволяет сделать выводы о том, что 62 пациентам, вопреки общепринятым отказам в назначении 3D-терапии на стадии некомпенсированного цирроза печени проведенное лечение позволило достичь клиренса HCV. Это значит, что у каждого из них есть немалые шансы как минимум на замедление процессов прогрессирования цирроза печени. Наглядным доказательством этого является уменьшение баллов по шкалам Чайлда–Пью и MELD через 6 мес. после завершения лечения.

Таким образом, ясное понимание негативных перспектив прогрессирования болезни при невысокой вероятности развития осложнений дает основание воспользоваться единственным шансом для спасения жизни пациента. И лишь в этом случае риск может быть оправданным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. *Fattovich, G., Pantalena, M., Zagni, I., Realdi, G., Schalm, S.W., and Christensen, E.* Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2886-95.
2. *Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., Tremolada, F., Diodati, G., Almasio P. et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997; 112: 463-72.
3. *Singal A.G., Volk M.L., Jensen D., Di Bisceglie A.M., and Schoenfeld P.S.* A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 280-8.

4. *Thein H.H., Yi Q., Dore G.J. and Krahn M.D.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48: 418-31.
5. *Butt A.A., Yan P., Lo Re V. 3rd, Rimland D., Goetz M.B., Leaf D.* et al. Liver fibrosis progression in hepatitis C virus infection after seroconversion. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 178-85.
6. *Davis G.L., Alter M.J., El-Serag H., Poynard T., and Jennings L.W.* Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010; 138: 513-21.
7. *Waziry R., Grebely J., Amin J., Alavi M., Hajarizadeh B., George J., Matthews GV., Law M., Dore G.J.* Trends in hepatocellular carcinoma among people with HBV or HCV notification in Australia (2000-2014). *J Hepatol*. 2016 Aug 26. pii: S0168-8278(16)30442-1. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.010.
8. *Kanwal F., Hoang T., Kramer J.R., Asch S.M., Goetz M.B., Zeringue A.* et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1182-8.
9. *Forns X., Garcia-Retortillo M., Serrano T., Feliu A., Suarez F., de la Mata M.* et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol*. 2003; 39: 389-96.
10. *Iacobellis A., Siciliano M., Perri F., Annicchiarico B.E., Leandro G., Caruso N.* et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol*. 2007; 46:206-12.
11. *Hézode C., Fontaine H., Dorival C.* et al. CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42.
12. *Ferenci P.* Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;12(5):284-92.
13. *Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y., Elkhashab M., Bernstein D.E., Younes Z., Reindollar R.W., Larsen L., Fu B., Howieson K., Polepally A.R., Pangerl A., Shulman N.S., Poordad F.* Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):301-7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.005. Epub 2015 Oct 22.
14. *Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., Cohen D., Luo Y., Cooper C.* et al. PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1983-92.
15. *Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., Marinho R.T., Poordad F., Bourlière M., Sulkowski M.S., Wedemeyer H., Tam E., Desmond P., Jensen D.M., Di Bisceglie A.M., 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 Apr 24;370(17):1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561. Epub 2014 Apr 10.
16. *Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K.V., Zeuzem S., Agarwal K., Shiffman M.L., Wedemeyer H., Berg T., Yoshida E.M., Fornis X., Lovell S.S., Da Silva-Tillmann B., Collins C.A., Campbell A.L., Podsadecki T., Bernstein B.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1973-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402869. Epub 2014 Apr 11.
17. US Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm> (accessed 17 April 2016). European Medicines Agency (EMA) Committee for medicinal products for human use (CHMP) assessment report. Viekirax. International non-proprietary name: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Procedure No. EMEA/H/C/003839/0000. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf (accessed 17 April 2016). European Medicines Agency (EMA) Committee for medicinal products for human use (CHMP) assessment report. Exviera. International non-proprietary name: dasabuvir. Procedure No. EMEA/H/C/003837/0000. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf (accessed 17 April 2016).