

Декомпенсация заболевания, ассоциированная с безинтерфероновой противовирусной терапией, у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С

С.Н. Батских, Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, Т.Ю. Хайменова

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Аннотация

На сегодняшний день нет полной ясности относительно патогенетических механизмов развития декомпенсации заболевания, ассоциированной с безинтерфероновой противовирусной терапией (ПВТ), у пациентов с циррозом печени (ЦП) в исходе хронического гепатита С (ХГС). В статье представлен ретроспективный анализ серии клинических случаев декомпенсации (с развитием или усилением печеночной недостаточности и портальной гипертензии) у больных с ЦП в исходе ХГС, получавших терапию препаратами прямого противовирусного действия. Авторами изложены современные представления и собственные предположения о вероятных механизмах развития декомпенсации.

Ключевые слова: гепатит С, цирроз, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия, декомпенсация.

Hepatic decompensation associated with an interferon-free antiviral therapy in patients with HCV-cirrhosis

S.N. Batskikh, E.V. Vinnitskaya, Yu.G. Sandler, T.Yu. Khaimenova

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health, Moscow, Russia

Today, there is no complete clarity about the pathogenetic mechanisms of the hepatic decompensation in patients with HCV-cirrhosis during the course of direct-acting antiviral (DAAs) therapy. The current article describes several clinical observations of decompensation (with the development of liver failure and portal hypertension) in cirrhotic patients during the course of DAAs-therapy of hepatitis C. The authors present contemporary views and their own assumptions about the possible mechanisms of the hepatic decompensation associated with DAAs-therapy in patients with liver cirrhosis.

Keywords: hepatitis C, cirrhosis, antiviral therapy, direct-acting antiviral agents, decompensation.

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
ВГС – вирус гепатита С
ИСГ – ИФН-стимулируемые гены
ИФН-α – интерферон-α
МНО – международное нормализованное отношение
ПВТ – противовирусная терапия

ПППД – препараты прямого противовирусного действия
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
НК – натуральные клетки-киллеры

Создание препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволило принципиально изменить подход к лечению хронического гепатита С (ХГС) и влиять на вирус не только преимущественно через иммунную систему организма больного [как (Пег)интерферон-α в сочетании с рибавирином], а подавлять репликацию вируса гепатита С (ВГС), непосредственно ингибируя его ферменты.

С внедрением ПППД в клиническую практику эффективность и безопасность лечения ХГС существенно возросли. Грамотное применение комбинаций современных ПППД позволяет добиваться устойчивого вирусологического ответа (УВО) более чем у 95% больных ХГС. При этом сложной для лечения категорией остаются пациенты с циррозом печени (ЦП), эффективность и безопасность противовирусной терапии (ПВТ) у которых нуждаются в улучшении.

Необходимость срочного проведения ПВТ у лиц с тяжелым фиброзом и ЦП не вызывает сомнений. Одной из главных целей лечения таких пациентов является предотвращение декомпенсации заболевания и улучшение прогноза.

Как показывает практика, декомпенсация (со значительным ухудшением функций печени и возрастанием риска тяжелого исхода) происходит не только при естественном прогрессировании заболевания, но также может быть связана с

ПВТ различными ПППД. Механизмы декомпенсации, возможности ее профилактики и оптимальные подходы к коррекции на сегодняшний день остаются не совсем ясными.

Декомпенсация течения заболевания характеризуется усилением печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Основными критериями декомпенсации являются: появление (или нарастание) асцита, желтухи, печеночной энцефалопатии, варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) и желудка, развитие кровотечения. Указанные осложнения могут стать новым событием для больного со стабильно компенсированным циррозом или развиваться повторно у пациентов, имеющих в анамнезе эпизод(ы) декомпенсации. Очевидно, что при более тяжелом поражении печени [например, при циррозе класса В по сравнению с классом А по шкале Child-Turcotte-Pugh (СТР)] риск развития декомпенсации, жизнеугрожающих осложнений и появления необходимости экстренной трансплантации печени существенно выше.

В последнее время появляется все больше сообщений о том, что терапия различными комбинациями ПППД у больных с ЦП в исходе ХГС может ассоциироваться с декомпенсацией заболевания и выраженным ухудшением функций печени [1–4]. Эпизод декомпенсации может развиваться в любой момент курса лечения (в дебюте, в разгаре и в ис-

Таблица 1. Основные лабораторные показатели пациента С. (до и после ПВТ)

Показатель / День анализа после ПВТ	До ПВТ	2-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й
Гемоглобин, г/л	153	Нд	139	130	121	125	122	121	121	111
Тромбоциты, тыс./мкл	76	Нд	111	100	86	82	88	78	67	79
АЛТ / АСТ, ЕД/л	40/64	49/106	70/139	50/97	65/133	78/158	52/105	52/109	49/119	47/115
Билирубин общ./пр., мкмоль/л	26/18	500/330	511/313	247/Нд	221/181	235/Нд	277/Нд	344/Нд	469/300	556/314
МНО	1,9	2,6	4,2	2,3	1,2	2,9	2,5	3,3	3,0	4,0
Альбумин, г/л	28	Нд	27	29	Нд	Нд	36	36	32	36
Креатинин, мкмоль/л	80	349	484	349	325	308	290	225	281	238
Лактат, ммоль/л	Нд	Нд	7,2	3,1	1,9	1,2	1,5	1,3	Нд	Нд
Натрий, ммоль/л	136	Нд	128	127	129	130	131	130	134	132
MELD	16	40	40	39	33	40	39	40	40	40

Примечание. Нд – нет данных, МНО – международное нормализованное отношение.

ходе ПВТ), а также после его окончания. Связь декомпенсации с эффективностью ПВТ нуждается в уточнении. Считается, что успешная ПВТ, завершившаяся достижением УВО, снижает риски декомпенсации заболевания и его тяжелых исходов [5–8]. При этом не исключено, что достижение авиремии в ходе курса ПВТ не снижает, а даже временно увеличивает риск развития декомпенсации.

Рецидив вирусной репликации после неуспешного курса ПВТ у больного с ЦП, очевидно, может приводить не только к «всплеску» цитолитического синдрома, но также к появлению (или нарастанию) печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Клинические наблюдения

Пациент С., 39 лет, 16 ноября 2017 г. поступил в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова с жалобами на общую слабость, желтушность кожи, дискомфорт в правом подреберье. Из анамнеза известно, что антигена к ВГС у него впервые выявлены при случайном обследовании в 2000 г. Позднее в крови обнаружена РНК вируса, идентифицирован генотип 3а. По поводу диагностированного ХГС дважды (в 2002 и 2005 гг.) больной проходил 48-недельные курсы ПВТ стандартным интерфероном- α (ИФН α ; с медленным вирусологическим ответом и последующим рецидивом). После двух неудачных попыток лечения длительное время чувствовал себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращался, алкоголь употреблял эпизодически.

В 2016 г. пациент впервые отметил увеличение размеров живота. При стационарном обследовании диагностирован ЦП в исходе ХГС, портальная гипертензия (асцит, ВРВП, расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия). В результате диуретической терапии асцит быстро регрессировал.

В июне 2017 г. после алкогольного эксцесса отмечался астенический синдром и преходящая желтуха. На фоне

проведенного лечения самочувствие больного и лабораторные показатели значительно улучшились. При выписке из стационара клинико-лабораторные данные соответствовали классу В (7 баллов) по шкале СТР. В дальнейшем пациент полностью отказался от употребления алкоголя. Хорошее самочувствие и удовлетворительное общее состояние сохранялись у него до ноября 2017 г.

Пациент самостоятельно 6 ноября 2017 г. начал курс ПВТ комбинацией софосбувира (400 мг/сут) и даклатасвира (60 мг/сут). На 3-и сутки лечения он отметил появление иктеричности склер. На 8-й день терапии самочувствие больного резко ухудшилось: появилась общая слабость, фебрильная лихорадка (сохранявшаяся в течение 12 ч), выраженная желтушность кожи, боли в животе разлитого характера, сопровождавшиеся послаблением стула, в связи с чем (по рекомендации врача) курс ПВТ был прерван досрочно. На 3-й день после отмены терапии пациент госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова.

Объективно (при поступлении): состояние тяжелое. Сознание сохранено. Наблюдаются легкое снижение внимания и скорости мышления. Выраженная иктеричность склер, желтушность кожи. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы – без значимых отклонений. Живот увеличен в размерах, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Перкуторно и методом зыбления выявляются признаки большого количества свободной жидкости в брюшной полости. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 5 см, плотная, умеренно болезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований, выполненных перед госпитализацией и в период нахождения в стационаре, представлены в **табл. 1**.

Тяжесть состояния больного и серьезные отклонения в лабораторных показателях, очевидно, обусловлены острой (развившейся на фоне хронической) печеночной недостаточностью, осложненной гепаторенальным синдромом.

Сведения об авторах:

Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., зав. отделом гепатологии
Сандлер Юлия Григорьевна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела гепатологии
Хайменова Татьяна Юрьевна – к.м.н., зав. отд-нием хронических заболеваний печени

Контактная информация:

Бацких Сергей Николаевич – к.м.н., с.н.с. отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; н.с. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; тел.: 8(916)337-38-07; e-mail: zdoc@mail.ru; ORCID iD 0000-0002-5917-203X



Рис. 1. Динамика некоторых лабораторных показателей у пациента С.

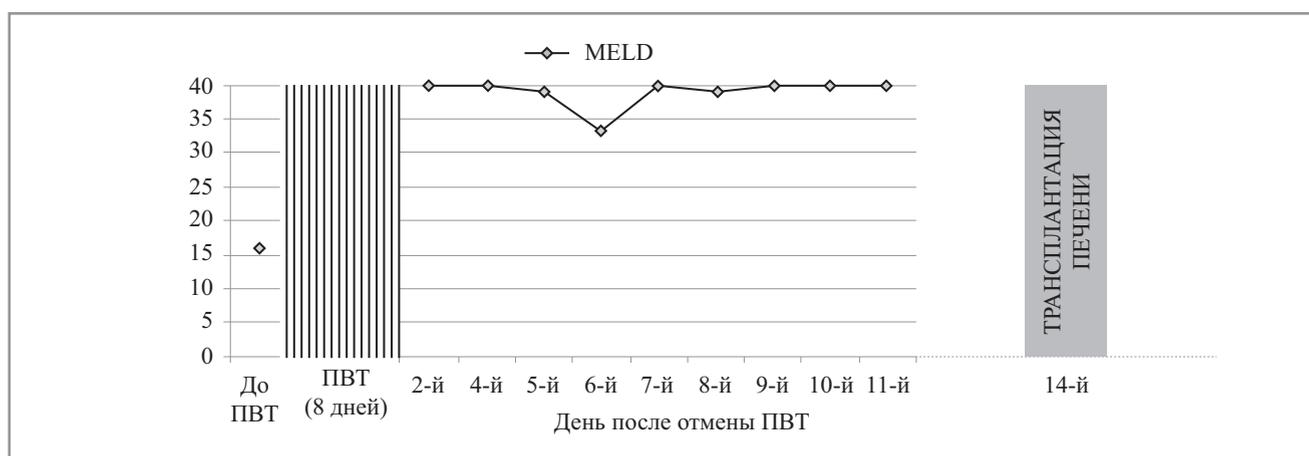


Рис. 2. Динамика значений по MELD у пациента С.

Как видно из табл. 1, наиболее выраженные изменения биохимических показателей крови отмечались на 4-й день после отмены ПВТ. В этот момент уровень общего билирубина достигал 511 мкмоль/л (прямого – 313 мкмоль/л), креатинина – 484 мкмоль/л, лактата – 7,2 ммоль/л, МНО – 4,5.

Несмотря на проводившуюся интенсивную терапию с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции (ультрагемофильтрация, плазмаферез), массивных инфузий альбумина, диуретическую и антибактериальную терапию, устранение водно-электролитных нарушений, отмечался слабый и преходящий эффект от указанных мероприятий (рис. 1, 2).

Как при поступлении, так и в момент выписки из отделения заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова значения по MELD составляли 40 баллов, что указывало на очень высокий риск летального исхода в ближайшей перспективе. Учитывая отсутствие эффекта от прекращения приема ПППД, проводившихся лечебных мероприятий и серьезность прогноза, на 14-й день после отмены ПВТ больному успешно выполнена ортотопическая трансплантация печени. Операция и ближайший послеоперационный период прошли без осложнений.

Данные морфологического исследования экспланта. «Архитектоника печени нарушена за счет образования ложных долек, разделенных соединительнотканнвыми септами различной ширины. Септы инфильтрированы мононуклеарными клетками, преимущественно лимфоцитами. Инфильтраты проникают вглубь отдельных долек и сопровождаются ступенчатыми некрозами гепатоцитов.

Встречаются поля склероза с замурованными протоками и сосудами, пролифераты дуктул. Гепатоциты имеют нормальную структуру, подавляющая часть не содержит гликогена. Гликоген выявляется в гепатоцитах по периферии ложных долек, в этих же гепатоцитах отмечаются признаки внутриклеточного холестаза. Заключение: микронодулярный цирроз печени».

С целью уточнения наиболее вероятного патогенетического механизма декомпенсации заболевания, ассоциированной с безинтерфероновой ПВТ у пациентов с ЦП в исходе ХГС, дополнительно к описанному случаю нами проведен ретроспективный анализ историй болезни еще 5 пациентов, проходивших обследование и лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова в 2016–2017 гг. (табл. 2). У всех описываемых пациентов декомпенсация функций печени (по нашему мнению) была так или иначе связана с безинтерфероновой ПВТ, которую они получали вне указанного учреждения.

Всего в анализ включено 6 человек (5 мужчин и 1 женщина, медиана возраста 47,5 лет). Четверо пациентов инфицированы ВГС генотипа 3, двое – генотипа 1b. Два человека (№4 и №5) сообщили о длительном злоупотреблении алкоголем до момента обнаружения ВГС. Пятеро из 6 больных отмечали в анамнезе эпизоды декомпенсации ЦП в виде развития асцита. У всех пациентов перед началом лечения выявлялись признаки портальной гипертензии (в том числе ВРВП 2–3-й степени). На момент начала ПВТ 2 человека соответствовали классу А, 3 – классу В по шкале СТР, у одного – недостаточно данных для исходного определения класса ЦП.

Четверо пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, и один с ВГС генотипа 1b лечились комбинацией софосбувира и даклатасвира с добавлением (в двух случаях) рибавирина. Один больной с ВГС генотипа 1b получал паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир. Оба пациента, инфицированные ВГС генотипа 1b, и один с ВГС генотипа 3 в результате проведенной ПВТ достигли УВО.

Декомпенсация заболевания с развитием (или усилением) проявлений печеночной недостаточности и портальной гипертензии развилась у 4 человек на фоне ПВТ, а у 2 – уже после ее окончания. Только одному больному, подробно описанному выше и представленному в таблице под №6, терапия отменена досрочно.

Декомпенсация заболевания у наших пациентов сопровождалась значительным возрастанием показателей по MELD и шкале СТР. До проведения ПВТ медиана по СТР составляла 7 баллов, по MELD – 13 баллов, а после развития декомпенсации 10,5 и 25,5 балла соответственно. Четверым больным (с ВРВП 3-й степени) выполнялось эндоскопическое лигирование вен пищевода, двое перенесли трансплантацию печени. На момент подготовки настоящей статьи к публикации все описываемые пациенты живы.

Обсуждение

Точные механизмы, лежащие в основе декомпенсации заболевания у больных с циррозом в исходе ХГС, получающих терапию ПППД, неизвестны. Можно предположить 3 основные причины, обуславливающие внезапное ухудшение состояния пациента, сопровождающееся значительным нарушением функций печени: естественное течение тяжелого заболевания, гепатотоксичность применяемых лекарственных средств и спровоцированное ПВТ изменение иммунного ответа организма [9].

Согласиться с предположением о том, что «осложнения вообще не связаны с терапией и возникают случайно, будучи неотъемлемой частью естественного течения тяжелого цирроза, вызванного гепатитом С» [9], довольно сложно. Слишком четкая связь наблюдается в большинстве случаев между декомпенсацией заболевания и курсом ПВТ. В описанном нами клиническом случае самочувствие больного начало прогрессивно ухудшаться уже с третьих суток ПВТ.

До сих пор не представлено убедительных доказательств, что декомпенсация у больных с ЦП обусловлена гепатотоксичностью современных ПППД. Некоторые авторы считают, что подтверждением наличия у ПППД митохондриальной

Таблица 2. Основные клинические данные пациентов, включенных в анализ

Характеристика	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3	Пациент №4	Пациент №5	Пациент №6
Возраст, лет	36	67	56	36	58	39
Генотип ВГС	3	1b	3	3	1b	3
ПВТ в анамнезе	Не было	Не было	ИФН-α	Не было	Не было	ИФН-α
СТР до ПВТ, класс (баллы)	Нд	A (6)	B (8)	A (6)	B (8)	B (7)
MELD до ПВТ, баллы	Нд	11	13	11	22	16
ВРВП, степень	3-я	3-я	3-я	2-я	3-я	2-я
Проявления декомпенсации в анамнезе	Асцит	Асцит	Асцит	Не было	Асцит	Асцит, желтуха
Схема ПВТ	SOF + DCV + RBV – 24 нед	SOF + DCV + RBV – 12 нед	SOF + DCV – 12 нед	SOF + DCV – 24 нед	OBV/PTV/r + DSV – 12 нед	SOF + DCV
Момент развития декомпенсации	22-я неделя ПВТ	12-я неделя ПВТ	2-я неделя после ПВТ	3-я неделя после ПВТ	6-я неделя ПВТ	3-и сутки ПВТ
Срок отмены ПВТ	Не отменялась	Не отменялась	Не отменялась	Не отменялась	Не отменялась	8-е сутки ПВТ
Эффективность ПВТ	УВО	УВО	Рецидив	Рецидив	УВО	Нд
Проявления/осложнения декомпенсации	Асцит 3-й степени, гидроторакс, СБП, синдром Бадда–Киари	Кровотечение из ВРВП, асцит 2-й степени, ПЭ 1-й степени	Асцит 3-й степени, криоглобулинемический нефрит	Желтуха, ПЭ 2-й степени	Кровотечение из ВРВП, асцит 3-й степени, СБП, желтуха	Желтуха, ПЭ 2-й степени, асцит 3-й степени, гепаторенальный синдром
СТР после ПВТ, класс (баллы)	C (10)	B (8)	C (12)	B (8)	C (11)	C (12)
MELD после ПВТ, баллы	25	25	32	18	26	40
Оперативное лечение	Эндолигирование ВРВП, трансплантация печени	Эндолигирование ВРВП	Эндолигирование ВРВП	Не было	Эндолигирование ВРВП, TIPS	Трансплантация печени

Примечание. СТР – Child-Turcotte-Pugh, MELD – Model for End-Stage Liver Disease, ИФН – интерферон, SOF – софосбувир, DCV – даклатасвир, RBV – рибавирин, OBV/PTV/r + DSV – омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир, ПЭ – печеночная энцефалопатия, СБП – спонтанный бактериальный перитонит, TIPS – трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, Нд – нет данных.

токсичности служит развитие у части пациентов с декомпенсацией в результате ПВТ лактат-ацидоза [10].

У двух наших больных (№5 и №6) отмечалось значительное (≥ 22 -кратное) повышение уровня лактата в крови (без нарушения кислотно-основного состояния), другим пациентам оценка этого показателя не проводилась.

По нашему мнению, однако, пока нет достаточных оснований полагать, что гиперлактатемия и лактацидоз обусловлены именно митохондриальной токсичностью ПППД. Указанный феномен нередко наблюдается при декомпенсации ЦП, не связанной с ПВТ, и, очевидно, может являться следствием ухудшения выведения лактата печенью из-за выраженной печеночной недостаточности [11].

Теоретически ПППД всех трех классов могут обладать митохондриальной токсичностью. В предварительных исследованиях некоторых препаратов описаны нежелательные явления, связанные с этим эффектом. То, что ингибиторы NS3-протеазы HCV могут реализовывать свой токсичный потенциал посредством нежелательного торможения клеточных или митохондриальных протеаз, показано на примере BILN-2061 (ciluprevir) при исследовании на животных моделях [12].

Дозозависимая митохондриальная токсичность в ряде предварительных исследований также выявлена и у отдельных ингибиторов NS5B-полимеразы (BMS-986094) [13]. В основе этого явления лежит потенциальная способность нуклеозидных аналогов служить субстратом и/или ингибитором полимеразы хозяина [14].

Тот факт, что ингибитор NS5B-полимеразы ВГС софосбувир (фторированный метилуридин) близок по химической структуре к нуклеозидным аналогам, обладающим выраженной митохондриальной токсичностью (например, к фиалуридину), несомненно, должен настораживать [15–17]. Однако наличия цито- или митохондриальной токсичности у софосбувира в предварительных исследованиях не выявлено [18].

В реальной клинической практике описаны кардиотоксические эффекты софосбувира в комбинации с даклатасвиром (ингибитором NS5A-полипротеина) у пациентов, получавших сопутствующую терапию амиодароном [19]. Меньше всего данных о потенциальной гепатотоксичности имеется в отношении ингибиторов NS5A-белка репликативного комплекса. Указывает ли это на их наибольшую безопасность из всех ПППД, пока неясно.

Несмотря на то, что декомпенсация заболевания у больных с ЦП возникает при применении (в различных сочетаниях) ПППД всех трех классов, наибольшие опасения в этом плане связаны с ингибиторами NS3/4A-протеазы. Препараты этого класса (элиминирующиеся из организма путем билиарной экскреции) на данный момент не рекомендованы для назначения пациентам с ЦП класса В и противопоказаны больным с ЦП класса С по СТР (в связи со значительным увеличением их экспозиции из-за печеночной недостаточности и отсутствием полных данных по безопасности) [20, 21].

Возможно, опасения, связанные с назначением ингибиторов NS3/4A-протеазы больным с ЦП, усугубляются негативным опытом применения препаратов этого класса «первой волны» (телапревира и боцепревира), показавших себя довольно не безопасными. К современным ингибиторам NS3/4A-протеазы такая характеристика вряд ли относится, а у пациентов с субкомпенсированным ЦП описанные риски, очевидно, могли бы быть минимизированы снижением дозы препарата.

Для митохондриальной токсичности лекарственных средств, наряду с патогномичными признаками при мор-

фологическом исследовании, характерно медленное развитие (от нескольких недель до нескольких месяцев). В описанном нами клиническом случае (пациент №6) против митохондриальной токсичности использовавшихся ПППД свидетельствует быстрое развитие декомпенсации, а также отсутствие микровезикулярного стеатоза и некроза гепатоцитов III зоны ацинуса при гистологическом исследовании экспланта методом световой микроскопии. Возможности выявить или исключить деструкцию митохондрий с помощью электронной микроскопии у нас, к сожалению, не было.

Учитывая вышеизложенное, считаем, что наличие у современных ПППД клинически значимой гепатотоксичности нуждается в дополнительных и более убедительных доказательствах.

Аргументом против митохондриальной токсичности ПППД, как основной причины декомпенсации ЦП, являются факты развития (или усиления) печеночной недостаточности и портальной гипертензии не только во время, но и после окончания курса ПВТ.

У двух наших пациентов (№3 и №4) декомпенсация функций печени после окончания терапии ПППД развивалась на фоне рецидива вирусной репликации в результате неудачного курса лечения софосбувиром с даклатасвиром.

Случаи декомпенсации заболевания после окончания курса безинтерфероновой терапии (в том числе завершившейся достижением УВО) могут служить аргументом в пользу третьего вероятного механизма ее развития, а именно ПВТ-индуцированных изменений иммунного статуса больного.

Не исключено, что декомпенсация развивается в ответ не на сами ПППД, а на производимый ими эффект в виде быстрого подавления вирусной репликации и связанные с этим изменениями иммунного статуса. В случае неуспеха терапии декомпенсация может быть обусловлена реакцией иммунной системы на быстрое восстановление вирусной популяции после ее временной супрессии ПППД.

Какие именно метаморфозы специфического и неспецифического иммунного ответа происходят у больных с ЦП в исходе ХГС в результате безинтерфероновой ПВТ – до конца неясно. Существует точка зрения, что быстрая элиминация вируса с прекращением сопутствующего воспаления приводит к снижению активности иммунного ответа [9]. Косвенным подтверждением такого предположения служит достоверное снижение на фоне безинтерфероновой ПВТ концентраций ИФН- γ индуцибельного белка-10 (IP-10), отождествляемое с уменьшением иммунной активации и выработки эндогенного интерферона [22–24].

Однако есть основания полагать, что характер изменений врожденного иммунного ответа не столь однозначен. Показано, что вирусный клиренс на фоне ПВТ софосбувиром с рибавирином сопровождается быстрым снижением активности ИФН-стимулируемых генов (ИСГ) в печени и крови (независимо от результата лечения) и уменьшением экспрессии ИФН типа II и III (у пациентов, достигших УВО). При этом пациенты с успешным исходом ПВТ демонстрируют к концу лечения более высокую активность внутрипеченочных ИСГ по сравнению с лицами, не достигшими УВО, а экспрессия эндогенного ИФН типа I (ИФН- $\alpha 2$) к моменту окончания терапии у них существенно увеличивается [25].

Постоянная антигенная стимуляция, обусловленная хронической персистенцией ВГС, связана с непрерывной активацией и нарушением функций некоторых популяций иммунных клеток, таких как натуральные клетки-киллеры (NK) и вирус-специфичные Т-клетки. ПППД-опосредованный клиренс ВГС способствует восстановлению функций вирус-специфичных CD8⁺-Т-клеток и NK-клеток, а также

оказывает значительное влияние на внутрипеченочный иммунный ответ [26].

Пластичность иммунного фенотипа и обратимость иммунного истощения показаны в связи с безинтерфероновой ПВТ даже у пациентов с измененной иммунной функцией [27].

Приведенные факты, указывающие на восстановление клеточного ответа и смещение акцентов в интерфероновом гомеостазе, позволяют предположить, что вызванная ПППД своеобразная «перезагрузка» ИСГ в совокупности с восстановлением функций определенных иммунных клеток приводит не к снижению, а к модификации иммунного ответа организма (уменьшению активности одних его компонентов с одновременной активизацией других).

Косвенным подтверждением нашего предположения являются некоторые черты развития декомпенсации у больного С в описанном клиническом случае: острое начало с наличием лихорадки, быстрое прогрессирование, а также признаки выраженной воспалительной активности при гистологическом исследовании экспланта (мононуклеарная инфильтрация септ и долек в сочетании со ступенчатыми некрозами гепатоцитов). Подобная клиническая картина обычно наблюдается при обострении хронического или остром вирусном гепатите.

Возможно, изменение характера внутрипеченочного иммунного ответа сопровождается целым каскадом цитотоксических реакций, к которым более чувствительны пациенты с тяжелым фиброзом печени.

По нашему мнению, именно модификация иммунного ответа организма у больных с ЦП в исходе ХГС является

наиболее вероятной причиной декомпенсации заболевания, связанной с безинтерфероновой ПВТ. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизма декомпенсации, возможностей ее профилактики и разработки оптимальных подходов к коррекции. Если наша гипотеза верна, то одним из эффективных способов лечения при декомпенсации заболевания, ассоциированной с терапией ПППД, может оказаться назначение (возможно, кратковременно, в небольших дозах) иммуносупрессантов (например, глюкокортикостероидов). На данном этапе из-за отсутствия доказательной базы по эффективности и безопасности такого подхода, мы воздерживались от назначения иммуносупрессантов при лечении наших пациентов.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день нет полной ясности относительно патогенетических механизмов декомпенсации заболевания, ассоциированной с безинтерфероновой ПВТ гепатита С, у больных с ЦП.

Предпосылками к развитию (усилению) печеночной недостаточности и портальной гипертензии в связи терапией ПППД у наших пациентов, очевидно, можно считать наличие эпизодов декомпенсации (с развитием асцита) в анамнезе.

Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса для разработки мер профилактики декомпенсации и оптимальных подходов к ее коррекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jessica K. Dyson, John Hutchinson, Laura Harrison, Olorunda Rotimi, Dina Tiniakos, Graham R. Foster, Mark A. Aldersley, Stuart McPherson. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatology*. 2016;64:234-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.041>
- Jonathan G. Stine, Nicolas Intagliata, Neeral L. Shah, Curtis K. Argo, Stephen H. Caldwell, James H. Lewis, Patrick G. Northup. Hepatic decompensation likely attributable to simeprevir in patients with advanced cirrhosis. *Digestive Disease and Sciences*. 2015;60:1031-5. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3422-x>
- Martin-Walter Welker, Stefan Luhne, Christian M. Lange, Johannes Vermehren, Harald Farnik, Eva Herrmann, Tania Welzel, Stefan Zeuzem, Christoph Sarrazin. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/ sofosbuvir treatment. *J Hepatology*. 2016;64:790-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.034>
- Fred Poordad, David R. Nelson, Jordan J. Feld, Michael W. Fried, Heiner Wedemeyer, Lois Larsen, Daniel E. Cohen, Eric Cohen, Niloufar Mobashery, Fernando Tatsch, Graham R. Foster. Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis – A pooled analysis. *J Hepatology*. 2017;67:700-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.011>
- Bart J. Veldt, E. Jenny Heathcote, Heiner Wedemeyer, Juerg Reichen, W. Peter Hofmann, Stefan Zeuzem, Michael P. Manns, Bettina E. Hansen, Solko W. Schalm, Harry L.A. Janssen. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-84. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-10-200711200-00003>
- Adriaan J. van der Meer, Bart J. Veldt, Jordan J. Feld, Heiner Wedemeyer, Jean-François Dufour, Frank Lammert, Andres Duarte-Rojo, E. Jenny Heathcote, Michael P. Manns, Lorenz Kuske, Stefan Zeuzem, W. Peter Hofmann, Robert J. de Knegt, Bettina E. Hansen, Harry L. A. Janssen. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-93. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.144878>
- Rebecca L. Morgan, Brittney Baack, Bryce D. Smith, Anthony Yartel, Marc Pitasi, Yngve Falck-Ytter. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-37. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005>
- Heiner Wedemeyer, Jens Reimer, Petra Sandow, Dietrich Huppe, Thomas Lutz, Kurt Gruengreiff, Joerg Goelz, Stefan Christensen, Heike Pfeiffer-Vornkahl, Ulrich Alshuth, Michael P. Mann. Long-term Outcome of Chronic Hepatitis C (CHC) Virus Infection in a Real-World Setting: The German LOTOS Study. *Liver International*. 2017;37:1468-75. <https://doi.org/10.1111/liv.13399>
- Jay H. Hoofnagle. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatology*. 2016;64:763-5. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.007>
- Welker MW, Luhne S, Lange CM, Farnik H, Herrmann E, Welzel T, Zeuzem S, Christoph S. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/ sofosbuvir treatment. *J Hepatology*. 2016;64:790-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.034>
- Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauer C, Funk GC. Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatology*. 2017;67:1062-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.023>
- Vanwolleghem T, Meuleman P, Libbrecht L, Roskams T, De Vos R, Leroux-Roels G. Ultra-Rapid Cardiotoxicity of the Hepatitis C Virus Protease Inhibitor BILN 2061 in the Urokinase-Type Plasminogen Activator Mouse. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1144-55. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.07.007>
- Sheridan C. Calamitous HCV trial casts shadow over nucleoside drugs. *Nature Biotechnology*. 2012;30:1015-6. <https://doi.org/10.1038/nbt1112-1015>
- Arnold JJ, Sharma SD, Feng JY, Ray AS, Smidansky ED, Kireeva ML, Cho A, Perry J, Vela JE, Park Y, Xu Y, Tian Y, Babusis D, Barauskus O, Peterson BR, Gnat A, Kashlev M, Zhong W, Cameron CE. Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependant Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleosides. *PLoS*

- Pathogens*. 2012;8(11):e1003030. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003030>
15. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, Conjeevaram H, Di Bisceglie AM, Park Y, Savarese B, Kleiner D, Tsokos M, Luciano C, Pruetz T, Stotka JL, Straus SE, Hoofnagle JH. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1995;333:1099-105. <https://doi.org/10.1056/nejm199510263331702>
 16. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011 Apr;8(4):202-11. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.22>
 17. Xu D, Nishimura T, Nishimura S, Zhang H, Zheng M, Guo YY, Masek M, Michie SA, Glenn J, Peltz G. Fialuridine induces acute liver failure in chimeric TK-NOG mice: a model for detecting hepatic drug toxicity prior to human testing. *PLoS Med*. 2014;11:31001628. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001628>
 18. Coats SJ, Garnier-Amblard EC, Amblard F, Ehteshami M, Amiralaci S, Zhang H, Zhou L, Boucle SRL, Lu X, Bondada L, Shelton JR, Li H, Liu P, Li C, Cho JH, Chavre SN, Zhou S, Mathew J, Schinazi RF. Chutes and ladders in hepatitis C nucleoside drug development. *Antiviral Res*. 2014;102:119-47. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.11.008>
 19. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, Duclos-Vallée JC, Algalarrondo V. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1378-80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.051>
 20. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatology*. 2017;66:153-94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
 21. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;4(62)3:932-54. <https://doi.org/10.1002/hep.27950>
 22. Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. *J Immunol*. 2002;168:3195-204. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.7.3195>
 23. Edward J Gane, Stuart K Roberts, Catherine AM Stedman, Peter W Angus, Brett Ritchie, Rob Elston, David Ipe, Peter N Morcos, Linda Baher, Isabel Najera, Tom Chu, Uri Lopatin, M Michelle Berrey, William Bradford, Mark Laughlin, Nancy S Shulman, Patrick F Smith. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2010;376:1467-75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61384-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61384-0)
 24. Meike H. van der Ree, Femke Stelma, Sophie B. Willemse, Anthony Brown, Leo Swadling, Marc van der Valk, Marjan J. Sinnige, Ad C. van Nuenen, J. Marleen L. de Vree, Paul Klenerman, Eleanor Barnes, Neeltje A. Kootstra, Hendrik W. Reesink. Immune responses in DAA treated chronic hepatitis C patients with and without prior RG-101 dosing. *Antiviral Research*. 2017;146:139-45. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.08.016>
 25. Eric G. Meissner, David Wu, Anu Osinusi, Dimitra Bon, Kimmo Virtaneva, Dan Sturdevant, Steve Porcella, Honghui Wang, Eva Herrmann, John McHutchison, Anthony F. Suffredini, Michael Polis, Stephen Hewitt, Ludmila Prokunina-Olsson, Henry Masur, Anthony S. Fauci, Shyamasundaran Kottlil. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome. *J Clinical*. 2014;124:3352-63. <https://doi.org/10.1172/jci75938>
 26. Jens M. Werner, Akinbami Adenugba, Ulrike Protzer. Immune Reconstitution After HCV Clearance With Direct Antiviral Agents: Potential Consequences for Patients With HCC? *Transplantation*. 2017;101(5):904-9. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001606>
 27. Oldford SA, Arseneault K, Barrett L. Early Immune Changes during HCV DAA Therapy in an Incarcerated Population. *J Hepatology*. 2016;64:525-26. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(16\)00926-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(16)00926-0)

Поступила 26.01.2018