

Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного наблюдения

Е.А. Набатчикова¹, Д.Т. Абдурахманов¹, Е.Н. Никулкина¹, Т.П. Розина^{1,2}, Е.Л. Танащук¹, Н.В. Никифорова¹, В.С. Адоньева³, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина», Орел, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение динамики показателей функции печени и портальной гипертензии, частоты и факторов риска развития осложнений, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), у больных циррозом печени (ЦП) в исходе хронического гепатита С (ХГС) после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы. У больных ЦП в исходе ХГС ($n=200$) после достижения УВО оценивали параметры портальной гипертензии, белково-синтетической функции печени, индексы MELD и Чайлда–Пью (ЧП), развитие осложнений ЦП, в том числе ГЦК, каждые 3–6 мес. Медиана наблюдения от окончания лечения составила 24 [18; 30] мес.

Результаты. К концу наблюдения доля больных ЦП класса А по ЧП увеличилась с 72 до 85%, ЦП класса В по ЧП уменьшилась с 23,5 до 12,5%, ЦП класса С по ЧП – с 4,5 до 2,5%. По данным эластометрии печени в 86% случаев наблюдался регресс фиброза с 23,5 [16,9; 28] до 15,0 [10,2; 21,3] кПа ($p<0,005$), у каждого третьего больного – уменьшение стадии фиброза печени до F2 или F3. У 19 (9,5%) больных отмечено развитие осложнений ЦП, включая ГЦК ($n=9$). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса независимыми факторами риска ГЦК оказались исходно более высокий уровень общего билирубина (≥ 34 мкмоль/л) [отношение шансов (ОШ) 11,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–57,8; $p<0,005$] и асцит (ОШ 17,6; 95% ДИ 2,1–144,8; $p=0,008$).

Заключение. У больных ЦП в исходе ХГС сохраняется риск развития ГЦК, несмотря на элиминацию ВГС. Необходимо более тщательное наблюдение (ультразвуковое исследование печени и определение альфа-фетопротеина сыворотки 1 раз в 3–6 мес), включая контрастные методы исследования, периодичность которых предстоит определить.

Ключевые слова: вирус гепатита С, цирроз печени, препараты прямого противовирусного действия, устойчивый вирусологический ответ.

Для цитирования: Набатчикова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Никулкина Е.Н. и др. Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного наблюдения. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 34–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000511

The long-term prospective study of patients with liver cirrhosis after elimination of the hepatitis C virus

E.A. Nabatchikova¹, D.T. Abdurakhmanov¹, E.N. Nikulkina¹, T.P. Rozina^{1,2}, E.L. Tanaschuk¹, N.V. Nikiforova¹, V.S. Adonyeva³, S.V. Moiseev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Botkin City Hospital, Orel, Russia

Aim. To study liver function and portal hypertension, incidence and risk factors of liver-related complications, including hepatocellular carcinoma (HCC), in patients with HCV-related liver cirrhosis achieved sustained virologic response (SVR) after direct-acting antiviral therapy.

Materials and methods. Patients with HCV-related liver cirrhosis were followed up after achievement SVR with assessment of liver function parameters, portal hypertension, Model for End-stage Liver Disease (MELD) and Child – Pugh (CP) scores, complications development, including HCC, every 3–6 months. The median follow-up duration was 24 [18; 30] months after end of treatment.

Results. At last observation, a number of cirrhotic patients with CP class A increased from 72% to 85%, with CP class B reduced from 23.5% to 12.5%, with CP class C – from 4.5% to 2.5%. In 89% patients were identified a regress of liver fibrosis (from 23.5 [16.9; 28] to 15.0 [10.2; 21.3] kPa, $p<0.005$), each third patient – reduction of fibrosis stage to F2/F3. In 19 (9.5%) patients were occurred liver-related complications, including HCC (in 9 patients). Baseline high total bilirubin level (≥ 34 $\mu\text{mol/l}$) (Hazard ratio (HR) 11.5, 95% confidence interval (CI) 2.3–57.8, $p<0.005$) and ascites (HR=17.6, 95% CI 2.1–144.8, $p=0.008$) were independent risk factors associated with HCC development.

Conclusion. The risk of HCC development remains in patients with HCV-related liver cirrhosis, despite on eradication of hepatitis C virus. Therefore, these patients should continue to undergo more intensive examination (ultrasound examination and determination of alpha-fetoprotein level each 3–6 months), including contrast-enhanced methods of imaging, the frequency of which should be determined.

Keywords: hepatitis C virus, liver cirrhosis, direct-acting antiviral agents, sustained virologic response.

For citation: Nabatchikova E.A., Abdurakhmanov D.T., Nikulkina E.N., et al. The long-term prospective study of patients with liver cirrhosis after elimination of the hepatitis C virus. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 34–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000511

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеин

ВГС – вирус гепатита С
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФН- α – интерферон- α
 ОШ – отношение шансов
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПППД – препараты прямого противовирусного действия
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПТП – плотность ткани печени

ТП – трансплантация печени
 УВО – устойчивый вирусологический ответ
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХГС – хронический гепатит С
 ЦП – цирроз печени
 ЧП – индекс Чайлда–Пью
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 MELD – индекс модели терминальной стадии заболевания печени

Введение

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, хроническим гепатитом С (ХГС) страдают около 71 млн человек в мире и ежегодно регистрируются 1,75 млн новых случаев заражения вирусом гепатита С (ВГС) [1]. В России в период с 2014 по 2017 г. отмечена тенденция к снижению числа зарегистрированных случаев ХГС с 39,4 до 34,6 случая на 100 тыс. населения [2]. Однако общее число больных ХГС остается высоким и достигает 4,9 млн человек [3].

ХГС является одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и «печеночной» смертности [4]. Частота развития ЦП при ХГС зависит от возраста и пола, наличия сопутствующих факторов поражения печени и в среднем составляет 16% в течение 20 лет после инфицирования [5]. У больных с ЦП ежегодный риск развития декомпенсации и ГЦК составляет 5,7–13,4 и 2,4–8,3% соответственно [6–8]. В течение следующего года после эпизода декомпенсации смертность достигает 10–20%.

Цель противовирусной терапии (ПВТ) – достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяют как отсутствие РНК ВГС в крови через 12 нед после окончания лечения. УВО у больных с ЦП ассоциируется со снижением риска развития осложнений, в том числе ГЦК, и улучшением выживаемости [9, 10]. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α (ИФН- α) и ибавирином была стандартом лечения ХГС на протяжении 15 лет. Однако низкая эффективность и высокая частота серьезных нежелательных явлений ограничивали лечение больных ЦП [11, 12]. Внедрение в клиническую практику

препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), блокирующих различные этапы репликации вируса, позволило повысить эффективность лечения до 90% и более, в том числе у больных ЦП [13–15]. Элиминация ВГС в результате лечения ПППД приводит к улучшению функции печени, уменьшению выраженности портальной гипертензии и, соответственно, снижению индексов модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) и Чайлда–Пью (ЧП) [16, 17]. Однако влияние УВО на отдаленный прогноз больных ЦП изучено недостаточно.

Цель исследования. Изучить динамику показателей функции печени и портальной гипертензии, частоту и факторы риска развития ГЦК у больных ЦП в исходе ХГС с УВО в результате лечения ПППД.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включили 200 больных ЦП в исходе ХГС, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, нефрологии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и достигших УВО в результате лечения ПППД. Диагноз ЦП устанавливался на основании выявления клинико-лабораторных и инструментальных признаков портальной гипертензии, печеночной недостаточности, данных эластометрии печени [на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция); показатель плотности ткани печени (ПТП) >12,5 кПа] и морфологического исследования. Критерии исключения: возраст <18 лет, другие заболевания печени (хронический гепатит В, болезнь Вильсона–Коновалова, холестатические заболевания печени, аутоиммунный гепатит), ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, трансплантация печени в анамнезе. У всех больных оценивали демографические, клинико-лабораторные и инструментальные показатели, баллы по шкалам ЧП и MELD. Определяли генотип ВГС, вирусную нагрузку, активность печеночных трансаминаз, уровни альбумина, общего билирубина, креатинина, протромбинового индекса (ПТИ), альфа-фетопротейна (АФП). Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) для оценки варикозного расширения вен пищевода (ВРВП), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и/или контрастные методы визуализации (мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография).

Схемы противовирусной терапии: 85 (42,5%) больных получали софосбувир + даклатасвир, 30 (15%) – паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир, 29 (14,5%) – софосбувир/ледипасвир, 23 (11,5%) – асунапревир + даклатасвир, 23 (11,5%) – софосбувир/велпатасвир, 3 (1,5%) – софосбувир + симепревир, 7 (3,5%) – софосбувир + рибавирин.

Сведения об авторах:

Абдурахманов Джамал Тинович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Розина Тэона Павловна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; доц. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Никулкина Елена Николаевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Танацук Елена Львовна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Никифорова Наталья Владимировна – зав. отд.-нием гепатологии Клиники ревматологии, нефрологии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Адоньева Виктория Сергеевна – зав. областным гепатологическим центром БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина»

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; проф. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Контактная информация:

Набатчикова Екатерина Андреевна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(916)482-19-92; e-mail: e.nabat4ikova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4534-7991

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Параметр	Значение
Мужчины, <i>n</i> (%)	95 (47,5)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [48; 60]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,1 [26; 31]
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	37 (18,5)
Злоупотребление алкоголем, <i>n</i> (%)	34 (17)
Генотип ВГС, <i>n</i> (%):	
1	152 (76)
2	4 (2)
3	44 (22)
РНК ВГС, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,1·10 ⁴ [1,4·10 ³ ; 7·10 ⁶]
Получали ранее противовирусную терапию, <i>n</i> (%)	62 (31)
Софосбувир-содержащие схемы, <i>n</i> (%)	200 (73,5)
Рибавирин, <i>n</i> (%)	88 (44)
Класс по Чайлду–Пью, <i>n</i> (%):	
А	144 (72)
В	47 (23,5)
С	9 (4,5)
Индекс MELD, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [9; 13]
Индекс MELD ≥15, <i>n</i> (%)	36 (18)
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74,5 [52,5; 105,7]
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	72,5 [48; 109]
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	95,5 [70; 144,5]
Альбумин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38 [34,3; 40,3]
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,3 [14,9; 28,3]
ПТИ, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	71,5 [62,5; 87]
АФП, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [3,5; 11,1]
Асцит, <i>n</i> (%)	47 (23,5)
ВРВП, <i>n</i> (%)	118 (59)
ВРВП 2–3-й степени, <i>n</i> (%)	76 (38)
Энцефалопатия, <i>n</i> (%)	33 (16,5)
Эластометрия печени, кПа, Ме [25-й; 75-й перцентили], <i>n</i> =105	23,5 [16,8; 28,2]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АСТ – аспартат-аминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Всего 88 (44%) больных получали дополнительно рибавирин. Длительность лечения составляла 12 или 24 нед. УВО определяли как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 12 нед после окончания терапии.

Наблюдение. После УВО пациенты наблюдались каждые 3–6 мес. Во время каждого визита оценивали параметры портальной гипертензии, белково-синтетической функции печени, индексы MELD и ЧП, развитие ГЦК и опасных для жизни осложнений ЦП (кровотечение из ВРВП, напряженный асцит, печеночная энцефалопатия ≥2-й стадии, желтуха, тяжелые бактериальные инфекции, гепаторенальный синдром). Диагноз ГЦК устанавливали при выявлении типичной васкуляризации опухоли контрастными методами исследования и/или результатов морфологического исследования.

Медиана времени от окончания лечения составила 24 [18; 30] мес. Исходные характеристики больных представлены в **табл. 1**.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и GraphPad Prism 8. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Изучение динамики показателей проведено с помощью критерия знаков (количество наблюдений >50) и критерия Вилкоксона (количество наблюдений ≤50). Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных, критерия χ^2 – для качественных переменных. Для оценки кумулятивной частоты наступления событий применяли анализ Каплана–Майера, сравнение проводили с помощью log-rank теста. Регрессионный анализ Кокса использовался для выявления независимых факторов риска наступления событий. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Биохимический ответ. К концу наблюдения активность АЛТ снизилась с 72,5 [48; 109] до 22,5 [19; 31] ед/л ($p < 0,005$), АСТ – с 74,5 [52,5; 105,7] до 25 [21; 36] ед/л ($p < 0,005$). Нормализация активности АЛТ и АСТ отмечена у 93,1% (136/146) и 68,2% (122/179) больных, соответственно.

Белково-синтетическая функция печени и портальная гипертензия. Проведена оценка динамики параметров функции печени в общей группе и в группе больных с отклонениями исходных значений от референсного диапазона. Улучшение показателей альбумина и общего билирубина сыворотки крови отмечено в каждой группе (**рис. 1, а, б**). Улучшение ПТИ наблюдалось в группе с исходным значением ≤70% (**рис. 1, в**). К концу наблюдения нормализация уровня альбумина, общего билирубина и ПТИ отмечена в 66% (39/59), 37,8% (34/90) и 50,5% (46/91) случаев, соответственно.

В ходе исследования количество тромбоцитов повысилось с $95,5 \cdot 10^9$ /л до $112 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,005$; **рис. 1, г**). У 31 (65%) и 2 (4,7%) из 47 больных отмечено купирование и уменьшение выраженности асцита, соответственно ($p < 0,005$). Исчезновение и уменьшение выраженности ВРВП отмечено у 6 (7,6%) и 20 (17%) из 118 больных ($p = 0,007$), соответственно. У 15 (45,4%) из 33 больных отмечено купирование печеночной энцефалопатии ($p = 0,008$).

Динамика индексов MELD и ЧП. В общей группе индекс MELD достоверно не изменился (11 [9; 13] и 10 [9; 12]; $p = 0,367$). В группе больных с исходным индексом MELD >15 установлено достоверное снижение показателя с 16 [15; 18] до 14 [12; 16] ($p < 0,005$) к концу наблюдения.

Индекс MELD улучшился у 99 (49,5%) больных, медиана улучшения составила 2 [1; 4] балла, не изменился – у 43 (21,5%) больных. У 58 (29%) больных отмечено ухудшение индекса MELD, у 10 из них – на 3 балла и более.

У 65 (32,5%) больных отмечено снижение индекса ЧП, медиана снижения составила 2 [1; 3] балла, у 22 (11%) больных – увеличение индекса ЧП, медиана увеличения составила 1 [1; 2] балл, у 111 (55,5%) больных индекс ЧП не изменился.

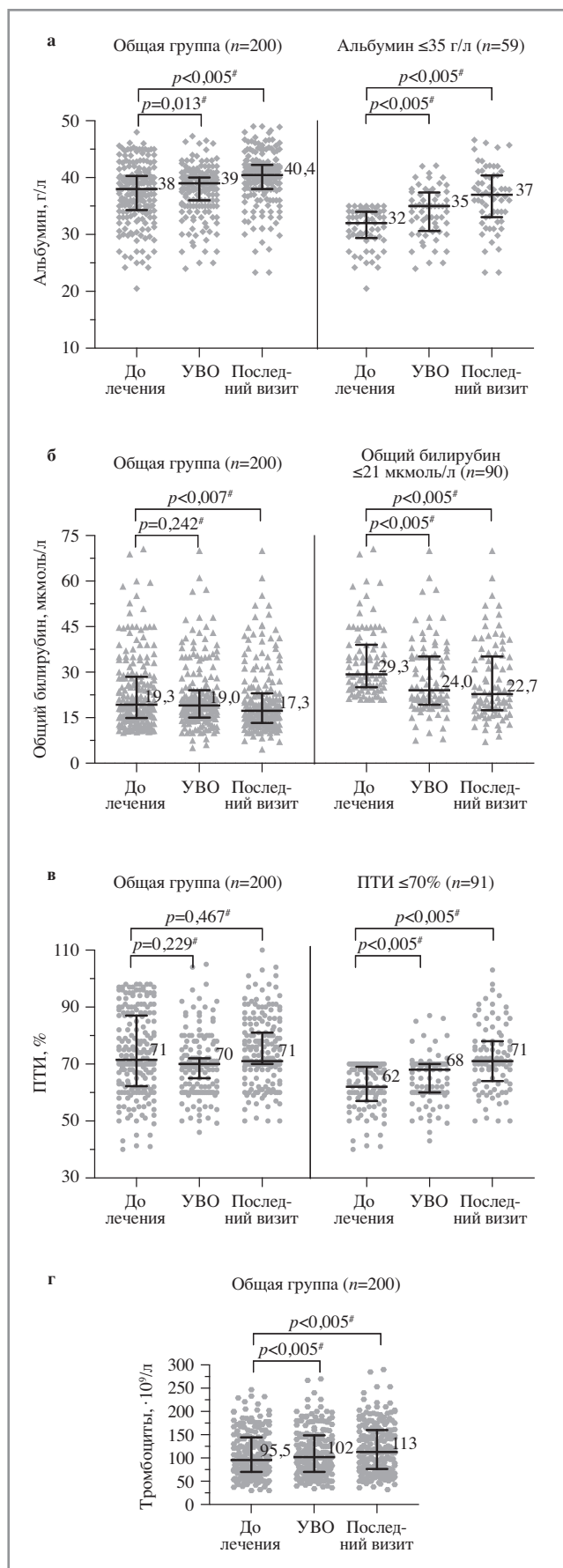


Рис. 1. Динамика уровней альбумина (а), общего билирубина (б), ПТИ (в), тромбоцитов (г). # – критерий знаков.

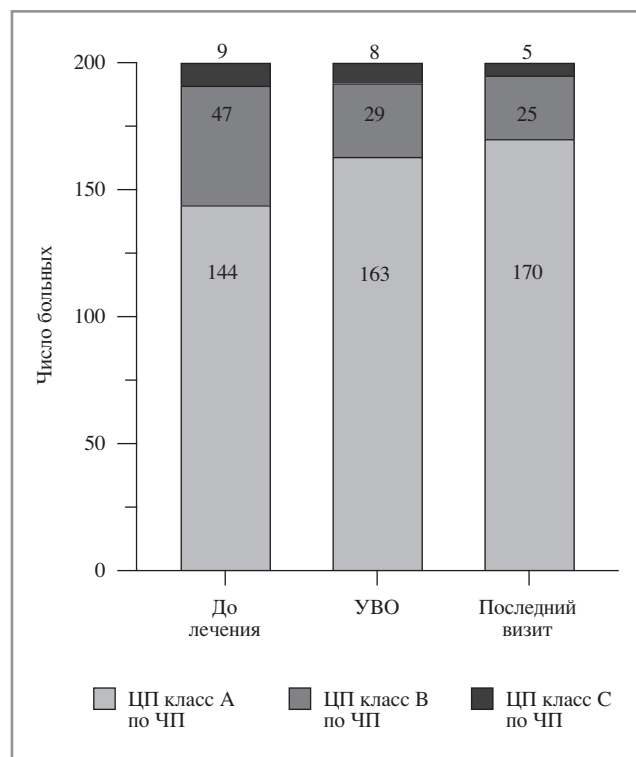


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от класса ЦП до лечения, на момент УВО и последнего визита.

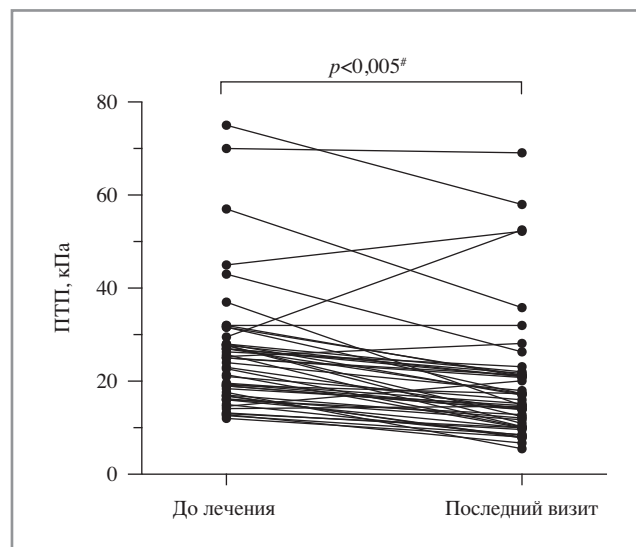


Рис. 3. Динамика ПТП. # – критерий Вилкоксона.

К концу наблюдения доля пациентов с ЦП класса А по ЧП увеличилась с 72% (144/200) до 85% (170/200), с ЦП класса В по ЧП уменьшилась с 23,5% (47/200) до 12,5% (25/200), с ЦП класса С по ЧП – с 4,5% (9/200) до 2,5% (5/200; рис. 2).

Динамика фиброза печени. Оценка ПТП в динамике выполнена у 50 больных. Медиана времени между первым и последним измерением составила 25,5 [22,5; 36] мес. В ходе наблюдения установлено достоверное снижение показателя ПТП с 23,5 [16,9; 28] до 15,0 [10,2; 21,3] кПа ($p < 0,005$). В целом, у 41 больного (82%) наблюдалось снижение значения ПТП, у 22 из них – на 30% и более. К концу наблюдения у 7 (14%) и 10 (20%) больных отмечен регресс фиброза до стадии F2 и F3, соответственно (рис. 3).

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с ГЦК и без ГЦК

Исходные параметры	Больные без ГЦК (n=191)	Больные с ГЦК (n=9)	p
Мужчины, n (%)	88 (46)	7 (77,8)	0,063*
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [48; 60]	53 [48,5; 63,5]	0,934**
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,2 [26; 31]	26 [24,3; 28,6]	0,097**
Сахарный диабет, n (%)	35 (18,3)	2 (22,2)	0,717*
Злоупотребление алкоголем, n (%)	31 (16,2)	3 (33,3)	0,096*
Генотип ВГС, n (%):			
1	146 (76,4)	6 (66,7)	
2	4 (2,1)	0	0,496**
3	41 (21,5)	3 (33,3)	
Класс по ЧП, n (%):			
A	143 (74,9)	1 (11,1)	
B	41 (21,4)	6 (66,7)	<0,005**
C	7 (3,7)	2 (22,2)	
Индекс MELD, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [9; 13]	17 [13,5; 19]	<0,005**
Индекс MELD ≥15, n (%)	29 (15,2)	7 (77,8)	<0,005*
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74 [52; 105]	101 [70,5; 145,5]	0,092**
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	72 [48; 113]	81 [51; 101,5]	0,967**
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [72; 146]	55 [52; 75,5]	<0,005**
Альбумин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,3 [35; 40,5]	31,3 [26,4; 35,1]	<0,005**
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [14,2; 27,4]	35 [26; 45]	<0,005**
ПТИ, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	72 [63; 87]	63 [56; 85,5]	0,186**
АФП, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [3,5; 11,7]	6,1 [3,2; 8,2]	0,882**
Асцит, n (%)	39 (20,4)	8 (88,9)	<0,005*
ВРВП, n (%)	109 (57)	9 (100)	<0,005*
ВРВП 2–3-й степени, n (%)	68 (35,6)	8 (88,9)	<0,005*
Энцефалопатия, n (%)	30 (15,7)	3 (33,3)	0,169*

Примечание. * – критерий χ^2 , ** – U-критерий Манна–Уитни.

Частота и факторы риска развития ГЦК. За период наблюдения у 9 (4,5%) больных развилась ГЦК. Медиана времени от окончания лечения до развития ГЦК составила 12 [6; 24] мес.

У больных с развитием ГЦК было исходно (до начала ПВТ) более тяжелое поражение печени, в частности, выраженность печеночной недостаточности и портальной гипертензии (табл. 2). Развитие ГЦК отмечено у 1 больного (0,7%) с исходным ЦП класса А по ЧП, у 6 (12,8%) – с ЦП класса В по ЧП и у 2 (22,3%) – с ЦП класса С по ЧП. У трех больных очаговые образования печени не определялись при УЗИ и выявлены только с помощью контрастных методов исследования. ГЦК проявилась развитием асцита (n=6), желтухи (n=5), печеночной энцефалопатии (n=3). У одного больного выявлен тромбоз воротной вены. Уровень АФП в сыворотке крови на момент диагноза ГЦК составил в среднем 5,8 [2,5; 27,2] МЕ/мл, у 5 больных уровень АФП находился в пределах референсных значений.

Кумулятивный риск ГЦК через 12 и 36 мес после окончания ПВТ составил 2,6 и 7,5%, соответственно. Ежегодный риск развития ГЦК составил 2,45%. Более высокая кумулятивная частота развития ГЦК наблюдалась у больных с исходно декомпенсированным ЦП: отношение шансов (ОШ) 22,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 5,1–98,3; log-rank $p<0,005$, индексом MELD ≥ 15 (ОШ 18,5; 95% ДИ 3,1–110,2; log-rank $p<0,005$), уровнем общего билирубина ≥ 34 мкмоль/л (ОШ 19,1; 95% ДИ 3,1–116,4; log-rank $p<0,005$), асцитом (ОШ 28,4; 95% ДИ 5,9–137,4; log-rank $p<0,005$) и ВРВП 2/3-й степени (ОШ 12,7; 95% ДИ 2,7–44,6; log-rank $p=0,002$).

С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что исходный уровень общего билирубина ≥ 34 мкмоль/л и асцит независимо ассоциируются с более высоким риском развития ГЦК (табл. 3). На основании полученных результатов больные разделены на три группы: 1-я группа – больные без факторов риска ГЦК, 2-я группа – больные с одним фактором риска ГЦК, 3-я группа – больные с двумя факторами риска ГЦК. Анализ Каплана–Мейера показал значительное увеличение кумулятивной частоты ГЦК у больных 3-й группы (до 26,5 и 67,8% через 12 и 36 мес после окончания ПВТ, соответственно; рис. 4).

Восемь (89%) больных, у которых распространенность опухолевого процесса соответствовала Миланским критериям (наличие одного узла до 5 см в диаметре или двух-трех узлов в сумме до 6,5 см, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов), включены в лист ожидания трансплантации печени (ТП). Всем больным проведено локорегионарное лечение (радиочастотная абляция и/или трансартериальная химиоэмболизация) опухоли печени, трем больным дополнительно назначена системная терапия.

Опасные для жизни осложнения ЦП. В ходе исследования опасные для жизни осложнения ЦП наблюдались у 10 (5%) больных, у троих из них – с развитием более чем одного осложнения. Всего отмечено пять случаев напряженного асцита, четыре случая желтухи, три случая кровотечения из ВРВП, два случая спонтанного бактериального перитонита и один случай печеночной энцефалопатии 3-й степени. У пяти больных обнаружен тромбоз воротной вены. Опасные для жизни осложнения ЦП сопровождалась повышением индекса ЧП с 7,5 [7; 9] до 9 [8; 10] баллов ($p=0,016$), при этом индекс MELD достоверно не изменился (с 15 [13; 18] до 15,5 [14; 17], $p=0,394$). У одного больного с эпизодом кровотечения из ВРВП отмечена компенсация ЦП через 3 мес. Девять больных включены в лист ожидания ТП. Медиана времени от окончания лечения до развития опасных для жизни осложнений составила 7,5 [6; 30] мес.

Таблица 3. Факторы риска, ассоциированные с развитием ГЦК

Исходные параметры	Однофакторный регрессионный анализ Кокса		Многофакторный регрессионный анализ Кокса	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ЦП класс В/С по ЧП	22,5 (2,8–180,2)	<0,005		
Индекс MELD ≥15 баллов	19,1 (3,9–92,3)	<0,005		
Альбумин ≤35 г/л	9,2 (1,9–11,7)	0,006		
Общий билирубин ≥34 мкмоль/л	19,6 (4,0–94,8)	<0,005	11,5 (2,3–57,8)	0,003
ВРВП 2/3-й степени	12,8 (1,6–103,8)	0,016		
Асцит	28,7 (3,6–229,8)	<0,005	17,6 (2,1–144,8)	0,008

Кумулятивный риск развития опасных для жизни осложнений ЦП через 12 и 36 мес после окончания лечения составил 3,6 и 10,3%, соответственно. Ежегодный риск составил 3,35%. Кумулятивная частота оказалась выше у больных с исходно декомпенсированным ЦП (ОШ 24,3; 95% ДИ 6,1–98,1; log-rank $p<0,005$), индексом MELD ≥15 (ОШ 11,4; 95% ДИ 2,2–59,2; log-rank $p<0,005$), асцитом (ОШ 8,2; 95% ДИ 1,8–36,2; log-rank $p<0,005$), 3-м генотипом ВГС (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,3–30,0; log-rank $p<0,005$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что исходно декомпенсированный ЦП и 3-й генотип ВГС являются независимыми факторами риска развития опасных для жизни осложнений ЦП (табл. 4). При анализе Каплана–Майера кумулятивная частота развития опасных для жизни осложнений ЦП у больных с указанными факторами риска составила 23,6 и 59,2% через 12 и 36 мес после окончания ПВТ, соответственно (рис. 5).

Исходы больных с ГЦК и опасными для жизни осложнениями ЦП. На момент проведения анализа смерть наступила у 1 больного (0,05%) с прогрессирующей ГЦК и тромбозом воротной вены через 36 мес после окончания ПВТ и 9 мес после постановки диагноза ГЦК. ТП выполнена четверем больным (трех больным с ГЦК и одному больному с клинически значимым тромбозом воротной вены). Восемь больных ожидают ТП.

Обсуждение

Мы представляем первые в России результаты проспективного когортного исследования больных ЦП в исходе ХГС, достигших УВО после лечения ПППД.

В нашем исследовании показана возможность компенсации ЦП после успешной терапии ПППД (доля больных с декомпенсированным ЦП уменьшилась к концу наблюдения с 28 до 15%). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных авторов. Так, в работах М. Essa и соавт. и К. Kozbial и соавт. компенсация ЦП наблюдалась в 40% (у 30 из 75) и 54% (у 41 из 76) случаев через 24 и 48 нед после окончания ПВТ, соответственно [18, 19]. В многоцентровом исследовании, проведенном в США, у 69% (157 из 227) больных отмечена компенсация ЦП в среднем через 54 нед после достижения УВО [20].

У большинства больных (86%) уменьшилась ПТП (с 23,5 до 15,0 кПа; $p<0,005$), у 34% – отмечен регресс фиброза до стадии F2 или F3. В работах I. Sporea и соавт. ($n=211$) и V. Кпор и соавт. ($n=54$) уменьшение выраженности фиброза печени наблюдалось у 75,2 и 88% больных с ЦП через 12 и 24 нед после окончания ПВТ, соответственно [21, 22]. А. Fassiorusso и соавт. ($n=36/112$) отметили уменьшение доли больных с ЦП с 32 до 7,1% через 2 года после окончания лечения [23]. В небольшом российском ис-

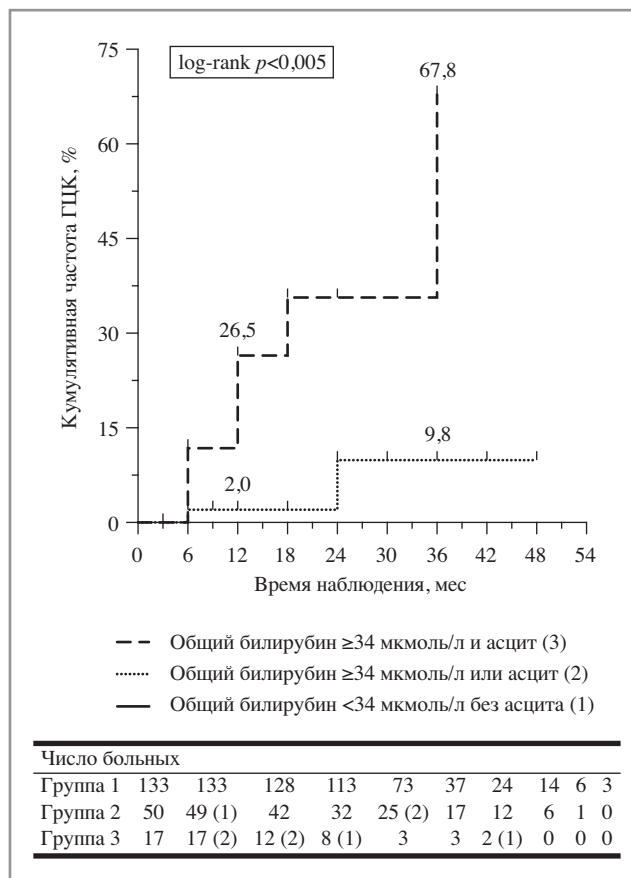


Рис. 4. Кумулятивная частота ГЦК.

следовании ($n=13$) уменьшение ПТП наблюдалось у всех больных с ЦП через 8–28 нед после окончания ПВТ (с 26 до 17,5 кПа; $p<0,005$), у трети из них отмечается регресс фиброза печени до стадии F2 и F3 [24].

Развитие ГЦК отмечено у 9 (4,5%) больных, при этом ежегодный риск составил 2,45%, что соответствует целому ряду аналогичных исследований в США и Европе (2,5–2,6% в год) [25–27].

Также в нашей работе показано, что декомпенсированный ЦП является одним из наиболее значимых исходных (до проведения ПВТ) факторов риска развития ГЦК. Мы выявили более высокую частоту ГЦК у больных с исходно декомпенсированным в сравнении с компенсированным ЦП (6,5% в год против 0,65% в год; $p<0,005$), что соответствует результатам двух европейских исследований (7,9 и 3,2% в год, $p=0,06$; 7,8 и 2,1% в год, $p<0,001$, соответственно) [19, 27]. Исходно более высокий уровень общего билирубина (ОШ 11,5; 95% ДИ 2,3–57,8; $p<0,003$) и асцит (ОШ 17,6;

Таблица 4. Факторы риска, ассоциированные с опасными для жизни осложнениями ЦП

Исходные параметры	Однофакторный регрессионный анализ Кокса		Многофакторный регрессионный анализ Кокса	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
ЦП класс В/С по ЧП	24,5 (3,1–193,6)	<0,005	19,1 (2,4–153,7)	0,006
Индекс MELD ≥15 баллов	11,5 (2,9–44,5)	<0,005		
Альбумин ≤35 г/л	3,9 (1,1–13,7)	0,036		
Общий билирубин ≥34 мкмоль/л	4,8 (1,4–16,6)	0,013		
ПТИ ≤60%	4,9 (1,4–17,5)	0,015		
Асцит	8,2 (2,1–31,7)	<0,005		
3-й генотип ВГС	2,4 (1,2–4,5)	0,009	1,9 (1,1–3,8)	0,035

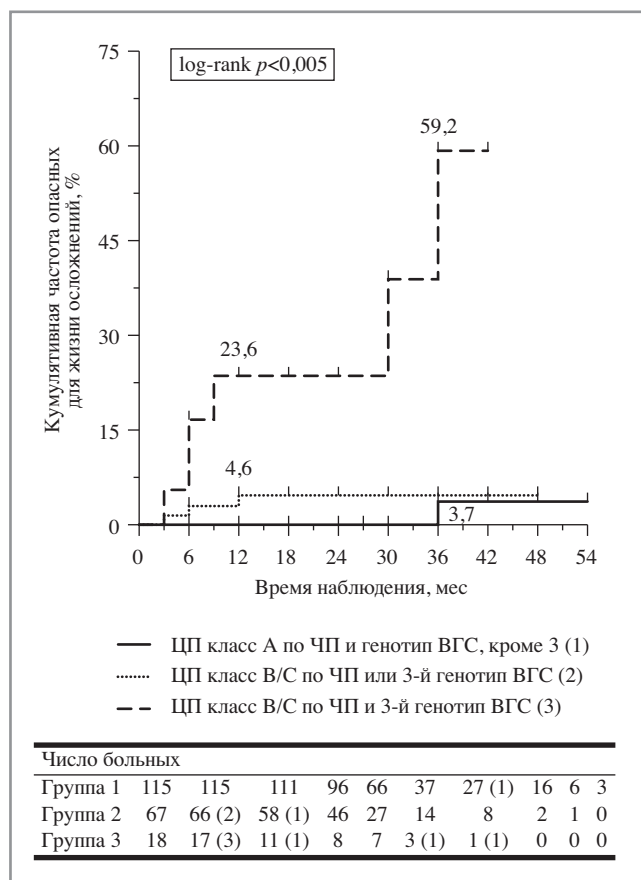


Рис. 5. Кумулятивная частота опасных для жизни осложнений.

95% ДИ 2,1–144,8; $p=0,008$) оказались независимыми факторами риска развития ГЦК. Пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, микст-инфекция с ВГВ, низкий уровень альбумина и тромбоцитов также рассматриваются в других работах как факторы риска развития ГЦК у больных ЦП после лечения ПППД [25–28].

Развитие опасных для жизни осложнений ЦП мы наблюдали в 5% случаев (ежегодный риск составил 3,35%). Исходно декомпенсированный ЦП (ОШ 19,1; 95% ДИ 2,4–153,7; $p=0,006$) и 3-й генотип ВГС (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,8; $p=0,035$) оказались независимыми факторами риска развития опасных для жизни осложнений ЦП. Аналогичные результаты получены в исследовании К. Kozbial и соавт., в котором осложнения ЦП установлены у 5,2% больных через 18,5 мес после окончания ПВТ [19]. В другой работе развитие осложнений ЦП отмечено в 3,8% случаев в течение 21 мес наблюдения, 3-летняя кумулятивная частота со-

ставила 4,1% [25]. В многоцентровом европейском исследовании ($n=842$) осложнения ЦП наблюдались в 3,1% случаев в течение 5,7 года наблюдения, 8-летний кумулятивный риск составил 4,1% [29].

Третий генотип ВГС рассматривается как фактор более высокого риска развития ЦП и ГЦК при ХГС. Сохраняет ли свое значение этот фактор после элиминации вируса у больных ЦП – остается предметом дискуссий. В крупном ретроспективном исследовании, проведенном в США среди больных ХГС, установлено, что 3-й генотип ВГС, по сравнению с 1-м генотипом ВГС, ассоциируется с повышенным риском развития ЦП и ГЦК (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,2–1,4 и ОШ 1,8; 95% ДИ 1,6–2,1, соответственно) [30]. В то же время в европейском исследовании более высокий риск ГЦК отмечен у больных, инфицированных 1-м генотипом ВГС (ОШ 3,02; 95% ДИ 1,40–6,53) [31].

Учитывая проспективный характер исследования, мы не проводили сравнение частоты развития осложнений ЦП, включая ГЦК, между пациентами с успешной элиминацией вируса после лечения ПППД и препаратами ИФН-α или с пациентами с неудачей лечения. В настоящее время уже установлено, что элиминация вируса у больных ЦП сопровождается значительным уменьшением риска развития осложнений и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными больными и больными с неудачей лечения, независимо от вида противовирусной терапии (ПППД или ИФН-α). Первые данные о возможном более высоком риске развития ГЦК после успешного лечения ПППД в сравнении с лечением препаратами ИФН-α [32–34] не нашли своего подтверждения после коррекции и учета исходных характеристик и сопутствующих факторов риска ГЦК (пожилой возраст, декомпенсированный ЦП, сахарный диабет), которые более часто встречались у больных, получавших ПППД [35–37].

Заключение

В результате УВО нами отмечено уменьшение доли больных с декомпенсированным ЦП (с 28 до 15%), при этом регресс фиброза (по данным эластометрии печени) наблюдался в 86% случаев, уменьшение стадии фиброза печени до F2 или F3 – у каждого третьего больного.

У 19 (9,5%) больных отмечено развитие осложнений ЦП, включая ГЦК (у 9 больных). У больных ЦП с исходно повышенным уровнем билирубина (≥34 мкмоль/л) и асцитом сохраняется высокий риск развития ГЦК, несмотря на элиминацию вируса. Эти больные нуждаются в более тщательном наблюдении (УЗИ печени и АФП сыворотки 1 раз в 3–6 мес), включая контрастные методы исследования, периодичность которых еще предстоит определить.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. ISBN 978-92-4-156545-5
- Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):37-45 [Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases*. 2018;16(3):37-45 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
- Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A, Muljono DH, et al. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529-38. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.2013
- Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31. doi: 10.1002/hep.22375
- Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie MD, Bonkovsky HL, Kim H-Y, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;54(2):396-405. doi: 10.1002/hep.24370
- Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol*. 2006;48(4):459-65. doi: 10.1002/jmv.20562
- Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, et al. All-cause mortality and progression risks to hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2015;62(3):289-97. doi: 10.1093/cid/civ860
- Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2012.144878
- Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y, Sood GK. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):192-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.026
- Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. *Hepatology*. 2006;44(6):1675-84. doi: 10.1002/hep.21440
- Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, Marcellin P. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*. 2009;51(2):388-97. doi: 10.1002/hep.23340
- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010
- Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C-infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(3):715-25. doi: 10.1002/hep.27922
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Зубкин М.Л., Кижло С.Н. и др. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):52-62 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Abdurakhmanov DT, Bakulin IG, Zubkin ML, Kizhlo SN, et al. The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(6):52-62 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62
- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *New Engl J Med*. 2015;373(27):2618-28. doi: 10.1056/nejmoa1512614
- Богомолов П.О., Мадиевич М.В., Буеверов А.О., Безносенко В.Д., Федосова Е.В., Петраченко М.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV этиологии (генотип 1b). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):41-51 [Bogomolov PO, Matsiyevich MV, Bueverov AO, Beznosenko VD, Fedosova YeV, Petrachenkova MYu, et al. Efficacy and safety of 3D-therapy at HCV related subcompensated liver cirrhosis (genotype 1b). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(4):41-51 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382437620172744151
- Essa M, Sabry A, Abdelsameea E, Tharwa E, Salama M. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(1):53-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001250
- Kozbial K, Moser S, Al-Zoairy R, Schwarzer R, Datz C, Stauber R, et al. Follow-up of sustained virologic responders with hepatitis C and advanced liver disease after interferon/ribavirin-free treatment. *Liver Int*. 2018;38(6):1028-35. doi: 10.1111/liv.13629
- Mangia A, Lawitz E, Gane E, Conway B, Ruane P, Abergel A, Mcnabb B, et al. Long-term follow-up of patients with chronic HCV infection and compensated or decompensated cirrhosis following treatment with sofosbuvir-based regimens. *J Hepatol*. 2018;68:S67-S68. doi: 10.1016/s0168-8278(18)30356-8
- Sporea I, Lupusoru R, Mare R, Popescu A, Gheorghe L, Iacob S, Sirlu R. Dynamics of liver stiffness values by means of transient elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(2):145-50. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.262.dyn
- Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2016;23(12):994-1002. doi: 10.1111/jvh.12578
- Facciorusso A, Del Prete V, Turco A, Buccino RV, Nacchiero MC, Muscatiello N. Long-term liver stiffness assessment in HCV patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):942-9. doi: 10.1111/jgh.14008
- Морозов В.Г., Фролов А.В., Топорнина Л.М., Синельников М.И., Жаркова Е.В., Рыбкина А.А. и др. Эффективность и безопасность противовирусной терапии Паритапревир/ритонавир + Омбитасвир + Дасабувир + Рибавирин у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С. *Инфекционные болезни*. 2016;14(4):37-43 [Morozov VG, Frolov AV, Topornina LM, Sinel'nikov MI, Zharkova EV, Rybkina AA, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy with Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirin in patients with liver cirrhosis associated with chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases*. 2016;14(4):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2016-4-37-43
- Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology*. 2018;155:1436-50. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.015
- Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon JF, Stanley A, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: Role of the treatment regimen. *J Hepatol*. 2018;68:646-54. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.033
- Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2018;155:411-21. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.008
- Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chermello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients

- with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol.* 2018;69:345-52. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.009
29. Van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2017;66:485-93. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.017
30. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98-105. doi: 10.1002/hep.27095
31. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology.* 2007;46(5):1350-6. doi: 10.1002/hep.21826
32. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016;65:727-33. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015
33. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with SVR following IFN-free DAA treatment. *J Hepatol.* 2016;65(4):856-58. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.009
34. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV. *Hepatology.* 2016;64(5):1818-9. doi: 10.1002/hep.28632
35. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;68:25-32. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.030
36. Singer AW, Reddy KR, Telep LE, Osinusi AO, Brainard DM, Buti M, Chokkalingam AP. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. *Aliment Pharm Ther.* 2018;47(9):1278-87. doi: 10.1111/apt.14593
37. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An Erchives study. *Hepatology.* 2018;67(6):2244-53. doi: 10.1002/hep.29707

Поступила 22.10.2019