

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

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

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского
129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Сведения об авторах:

Богомолов Павел Олегович – заведующий гепатологическим отделением консультативно-диагностического отдела МОНИКИ, руководитель Московского областного гепатологического центра, кандидат медицинских наук.

Мациевич Мария Владиславовна – научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ, кандидат медицинских наук.

Коблов Сергей Вячеславович – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ.

Петраченкова Мария Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ.

Кокина Ксения Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ.

Для корреспонденции:

Мациевич Мария Владиславовна, почтовый адрес: 127349 г. Москва, Алтуфьевское шоссе, д.92, кв.347, macievich@gmail.com, тел. 8-925-100-51-22.

Резюме: несмотря на существенные трудности в лечении пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, шансы на эффективно проводимую терапию есть в большинстве выявляемых случаев. После постановки диагноза цирроза печени назначение этиотропной терапии должно быть начато незамедлительно. При этом единственным доказанным и оправданным методом лечения является только противовирусная терапия. Назначение «гепатопротекторов» с сомнительной эффективностью у данной категории больных существенно сокращает шансы на возможность излечения, увеличивая вероятность неблагоприятных исходов. Выбор схемы противовирусного лечения напрямую зависит от этиологии заболевания, его стадии и степени компенсации функции печени. Использование общепризнанных шкал для определения стадии цирроза печени, таких как Child-Turcotte-Pugh, MELD позволяет ориентироваться не только в многообразии современных схем терапии, но и определить прогнозы течения болезни, планировать выбор радикальных методов лечения.

Введение. Цирроз печени (ЦП) является причиной непрерывно возрастающей заболеваемости и смертности в экономически развитых странах, являясь 14-ой самой распространенной причиной смерти во всем мире. Риск летального исхода от осложнений ЦП в течение первого года после постановки диагноза варьирует от 1% до 57% [1]. В глобальном масштабе ЦП является причиной 1,03 млн. смертей ежегодно, при этом на страны Европы приходится около 170 тыс. [2], США – 33,5 тыс. [3] Существенная доля подобных исходов принадлежит ЦП вирусной этиологии, несмотря на прочные позиции алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Таким образом, ЦП является динамическим процессом, который в большом проценте случаев поддается контролю современными терапевтическими возможностями, направленными не только на профилактику смертельно опасных осложнений этого заболевания, но и на излечение. Современная концепция в лечении пациентов с ЦП - это ранние превентивные вмешательства, способные стабилизировать прогрессирование заболевания, предотвратить или отсрочить

клиническую декомпенсацию болезни и, следовательно, минимизировать необходимость в трансплантации печени.

Несмотря на существенные изменения в тактике ведения пациентов благодаря накопленной доказательной базе, диагноз ЦП в исходе вирусных гепатитов до сих пор ассоциирован с безнадежностью ситуации. Как показали результаты реальной клинической практики, нередко в такой ситуации единственным методом терапии являются так называемые «гепатопротекторы». Кроме того, печальным фактом является и ужасающая статистика расходования денежных средств на подобные назначения: так в 2013 году в РФ гепатопротекторов было продано на 12,9 млрд. рублей, причем существенная доля этих средств принадлежала эссенциальным фосфолипидам, составляющая 56-58% от общего объема продаж всех подобных субстанций. Еще более пессимистичные факты приходится констатировать суммируя затраты на препараты противовирусной терапии: в 2013 году было потрачено всего 2,9 млрд руб., что практически в 4,5 раза меньше, чем затраты на «пустышки». Ложные надежды на их положительное действие и мнимая эффективность этих гепатопротекторов упускает возможность излечения пациента, используя этиотропное лечение, коим является только противовирусная терапия.

В отношении эссенциальных фосфолипидов смущает не только отсутствие какой-либо доказательной базы эффективности и безопасности их применения у пациентов с вирусной патологией печени, но истораживают результаты тех исследований на других когортах больных, где по результатам лечения не было выявлено никаких положительных влияний на функцию печени в сравнении с плацебо. Напротив, было установлено, что при острых и хронических гепатитах (в том числе и вирусных) эссенциальные фосфолипиды противопоказаны из-за усиления холестаза и активности гистологического воспаления [4].

Таким образом, после верификации диагноза ЦП вирусной этиологии, необходимо немедленно приступать к лечению – не упуская возможности проведения противовирусной терапии. На стадии компенсированного ЦП эти

возможности гораздо шире, тогда как наличие осложнений существенно усложняет и ограничивает проведение подобного лечения. Кроме того, значительно снижается и выживаемость пациентов после появления первого осложнения цирроза, при этом наиболее частыми причинами смерти пациентов являются кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и прогрессирование печеночной энцефалопатии [5]. На основании динамичности течения ЦП принято выделять 5 стадий, соответствующих определенной форме болезни. Такая субклассификация ЦП определяет и прогноз заболевания: на 1 стадии – при компенсированном ЦП и отсутствии варикозно-расширенных вен пищевода прогноз летальности в течение 1 года составляет 1%, 2 стадия болезни – компенсированный ЦП с наличием варикозно-расширенных вен пищевода – характеризуется 4% риском смерти в течение 1 года. На 3 стадии заболевания, включающей декомпенсированный ЦП с наличием асцита, ежегодный риск смертельного исхода увеличивается до 20%, а при 4 стадии - декомпенсированном ЦП с состоявшимся кровотечением из варикозных вен пищевода, летальность составляет 57% в течение года. Наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная 5 стадия ЦП включает наличие инфекционных осложнений и развитие почечной недостаточности, что прогнозирует 67% смертность в течение первого года после декомпенсации [6].

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

**Шкала Child-Turcotte-Pugh - интегральная оценка тяжести ЦП и степени
его компенсации**

	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	отсутствует	1-2 ст.	3-4 ст.
Асцит	отсутствует	умеренный	выраженный
Сывороточный билирубин (мкмоль/л / мг/дл)	<34 / <2	34-51 / 2-3	>51 / >3
Сывороточный альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
МНО / Протромбиновое время (сек.)	<1,7 / 1-4	1,7-2,2 / 4-6	>2,2 / >6

Другая оценочная шкала — MELD (Model for End-stage Liver Disease — модель для терминальных стадий заболеваний печени) была разработана в 2002 г. в США для определения очередности проведения трансплантации печени в зависимости от тяжести состояния пациентов с ЦП [8]. Результат, выражаемый также в баллах, строится на основании суммы логарифмов таких показателей как креатинин, МНО и уровень общего билирубина. Эта шкала является довольно чувствительным инструментом прогнозирования вероятности смертельного исхода в определенный временной промежуток (Табл. 2). Сравнивая эти две шкалы, следует отметить, что прогностическая ценность повсеместно используемой шкалы Child-Turcotte-Pugh существенно уступает шкале MELD [9, 10]. Использование и той и другой шкалы поможет определить очередность пациентов не только в листе ожидания на трансплантацию печени, но и выбрать тактику противовирусной терапии, учитывая все возможные риски [11].

Оценка выживаемости пациентов с циррозом печени на основании модели для терминальных стадий заболеваний печени (MELD)

Баллы	Классификация	Прогноз выживаемости
6-10	легкая	> 10 лет
11-18	умеренная	~ 3-5 лет
19-24	тяжелая	< 1 года
25-39	критическая	< 3 мес.
40+	терминальная	< 2 нед.

Цирроз печени HCV-этиологии. ЦП HCV-этиологии приводит к декомпенсации функции печени в 6% случаев в год, при этом вероятность умереть от осложнений ЦП у таких пациентов составляет 4% в год. На долю формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) приходится от 1,4% до 3,3% в год [12]. К большому сожалению, отсутствие регулярного скрининга на наличие ГЦК у таких больных зачастую исключает возможность резецирования опухоли из-за диагностирования рака на этапе разрастания большого количества очагов размерами более 3 см. Кроме того, необнадёживающей в РФ является статистика трансплантированных больных относительно количества тех лиц, кто внесен в лист ожидания. Так, в США каждый год проводится 5 тысяч трансплантаций печени, в России - лишь 100 [13]. При этом, трансплантация печени при наличии противопоказаний к проведению противовирусной терапии является единственным шансом на жизнь.

Согласно постулатам современных гайдлайнов [14] пациенты с компенсированным ЦП HCV-этиологии могут лечиться в стандартном режиме (пегинтерфероном-альфа и рибавирином), однако, мониторинг за наличием нежелательных явлений должен быть более скрупулёзным. При субкомпенсированном ЦП HCV-этиологии интерферонотерапия может быть начата с низких доз. Пациенты с декомпенсированным ЦП HCV-этиологии или 3-4 стадии по используемой субклассификация ЦП должны быть поставлены в

лист ожидания трансплантации печени. Ориентируясь на шкалу MELD для постановки в лист ожидания необходимо наличие как минимум 15 баллов.

В РФ до 2012 года единственной схемой противовирусной терапии, эффективность которой была доказана и признана во всем мире как стандарт лечения, являлась комбинация пегилированного интерферона-альфа (ПЕГ-ИНФ-альфа) и рибавирина, однако шансы достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с ЦП были недостаточно велики и составляли около 22-43% [15]. Однако не стоит пренебрегать подобной статистикой. Шанс назначения противовирусной терапии должен быть использован всегда. Существенное сокращение вероятности излечения до 22% отмечается при пролонгировании терапии в связи с отсутствием быстрого и полного раннего вирусологического ответа [16].

На сегодняшний день не только в США, странах Евросоюза, но и в России зарегистрирован новый класс препаратов, представители которого являются третьим компонентом в добавление к стандартной терапии - ингибиторы протеазы (ИП) вируса гепатита С. Это первые препараты с прямым противовирусным действием. Первое поколение препаратов этой группы представлено теллапревиром и боцепревиром. Подобная «тройная» комбинация с добавлением ИП позволяет увеличить вероятность излечения до 75—80% у пациентов с 1 генотипом вируса. Однако, такая терапия не лишена недостатков - ряда нежелательных явлений, развитие которых вынужденно диктует необходимость отмены лечения, особенно у лиц с ЦП. Внимания заслуживает развитие анемии и появление кожных симптомов (сыпь, зуд). В первом случае основным шагом, по крайней мере, к стабилизации ситуации является снижение дозы рибавирина. Необходимо помнить, что доза теллапревира и боцепревира должна оставаться неизменной, несмотря на редукцию доз препаратов стандартной терапии. Очень важным моментом, увеличивающим вероятность на успех лечения, является достижение максимальной возможности сохранения пациента на полнодозовой противовирусной терапии. При ЦП HCV-этиологии для улучшения качества жизни и сохранения

возможности интерферонотерапии у таких больных могут быть использованы факторы роста, однако, в исследовании Poordad F. и соавторов было продемонстрировано отсутствие различий в эффективности противовирусной терапии при снижении дозы рибавирина относительно пациентов, которым назначался эритропоэтин [17].

Выбор «тройной» противовирусной терапии не всегда бывает оправданным. Как показали результаты недавно проведенного исследования CUPIC [18], дизайн которого был приближен к реальной клинической практике, уровень тромбоцитов менее 100 тыс. и альбумина менее 35 г/л дает ничтожно малые шансы на излечение при наличии высокой вероятности тяжелых осложнений и декомпенсации функции печени: так вероятность устойчивого вирусологического ответа (УВО) в подобных ситуациях не превышает 12% при наличии серьезных осложнений в 51% случаев.

Эффективность противовирусной терапии также зависит от варианта ответа на предшествующее лечение. Так, максимальная вероятность достижения УВО на фоне тройной терапии отмечена у лиц с предшествующим рецидивом (появлением HCV RNA после окончания терапии в периоде наблюдения). Меньшие шансы на успех есть у пациентов с частичным ответом на предыдущее лечение (то есть снижение вирусной нагрузки на 2 и более десятичных логарифма относительно исходного уровня через 12 недель лечения при сохранении определяемого уровня виремии). Крайне низкая вероятность излечения, несмотря на применение трех препаратов противовирусной терапии, отмечена у пациентов с отсутствием ответа на предыдущее лечение. Это та категория пациентов, у которых HCV RNA сохранялась через 12 недель лечения, что послужило поводом для отмены терапии.

Таким образом, использование трехкомпонентной противовирусной терапии с применением ИП показано только при компенсированном ЦП, причем сумма баллов по шкале Child-Turcotte-Pugh не должна превышать 5. Наличие 6 баллов по данной шкале оценки стадии заболевания предполагает

рассмотрение стандартной терапии в качестве наиболее оптимального пути достижения УВО.

В случаях наличия субкомпенсированного ЦП (7-9 баллов по шкале Child-Turcotte-Pugh), проведение полноценной комбинированной противовирусной терапии оказывается невозможным. В подобных случаях для предотвращения прогрессирования цирроза печени используется терапия в режиме LADR (Low Accelerated Dose Regimen). Пациенту назначается короткий интерферон в дозе 500 тыс. МЕ 1 раз в неделю в монорежиме или ПЕГ-ИНФ-альфа – 2b в дозе 0,5 мкг/кг/нед или ПЕГ-ИФН-альфа-2a 90 мкг/нед. При оптимальной переносимости интерферонотерапии дозу препаратов увеличивают в 2-3 раза в последующем до полноценной, а при наличии раннего вирусологического ответа добавляют рибавирин. Эффективность подобной терапии, по данным различных авторов, может достигать 13% для 1 генотипа и 50% для пациентов со 2 и 3 генотипом [19].

Кроме того, вне зависимости от степени компенсации ЦП решающим в выборе той или иной схемы противовирусной терапии является уровень тромбоцитов. Тромбоцитопения средней и тяжелой степени исключает назначение интерферонов в полной дозе.

Таким образом, у пациентов с субкомпенсированным ЦП HCV-этиологии не рекомендуется использование коротких интерферонов в схеме комбинированной терапии, за исключением случаев назначения LADR-терапии. Не проводится лечение таких больных в монорежиме ни ПЕГ-ИНФ-альфа, ни одним рибавирином, ни препаратами прямого противовирусного действия. По прогнозам, на основании проведенных клинических исследований, в ближайший год в России будет зарегистрирована безинтерфероновая противовирусная терапия что, вероятно, сместит «тройную терапию» в нише препаратов прямого противовирусного действия из-за более высоких шансов на излечение при минимальном количестве и степени выраженности побочных эффектов.

Например, проведенное исследование SAPPPIRE-II показало, что ранее лечившиеся пациенты с гепатитом С генотипа 1 достигли высоких значений вирусологического ответа на полностью пероральном, безинтерфероновом режиме терапии в комбинации с рибавирином. Это комбинация из 3 препаратов-вирепревира, омбитасвира или дасабувира с рибавирином [20]. Эффективность 12- недельной терапии таких больных составляет 92%, а наиболее значимыми побочными эффектами являлись головная боль, утомляемость и тошнота. Пока единственной официально зарегистрированной безинтерфероновой терапией в США является комбинация софосбувира и рибавирина применимо к 1 генотипу.

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

В связи с высокой частотой нежелательных явлений, в частности миелосупрессии, ограниченным сроком терапии при недостаточно высокой противовирусной активности и риском декомпенсации функции печени, использование пегилированных интерферонов у этой категории больных противопоказано. Препаратами первой линии для длительной супрессии HBV DNA при компенсированном ЦП являются аналоги нуклеоз(т)идов - энтекавир или тенофовир [24]. Разрешенная доза энтекавира у больных с декомпенсированным ЦП составляет 1 мг (вместо 0,5 мг у пациентов с компенсированным заболеванием печени) 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях было показано, что оба препарата не только эффективны, но и безопасны у такой категории лиц [25, 26, 27]. Таким больным рекомендуется

пожизненная терапия для достижения и поддержания стойкой авиремии, существенно снижающей риск прогрессии заболевания. При лечении пациентов с декомпенсированным тяжелым ЦП некоторыми аналогами нуклеоз(т)идов, особенно энтекавиром, описаны случаи лактат-ацидоза (индекс MELD > 20) [28], что требует постоянного мониторинга его клинико-лабораторных признаков. Кроме того, у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза всех аналогов нуклеоз(т)идов должна быть снижена.

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

Цирроз печени HDV-этиологии. Крайне сложной задачей на сегодняшний день остается тактика лечения больных ЦП HDV-этиологии. Трудности терапии таких больных заключаются в высокой скорости прогрессирования заболевания, крайне малой эффективности лечения при высокой частоте неблагоприятных исходов болезни. По данным ряда наблюдений, формирование ГЦК у пациентов с ко-инфекцией HBV и HDV наблюдается практически в четверти случаев, а показатели 5-летней смертности в два раза превышают смертность пациентов с моноинфекцией HBV [33]. В настоящее время одобренной схемой лечения таких пациентов является

применение ПЕГ-ИНФ-альфа. Частота УВО на фоне 48-недельной терапии ПЕГ-ИНФ-альфа колеблется от 10 до 23% [34], причем данный показатель является суммарным для отражения эффективности терапии пациентов как с хроническим гепатитом D, так и болезни на стадии ЦП. На долю излечившихся пациентов с ЦП приходится лишь от 2,5% и 4,9% [35]. Как показали результаты исследований, увеличение продолжительности терапии ПЕГ-ИНФ-альфа не привело к существенному повышению частоты УВО [36]. Были предприняты попытки высокодозовой терапии рекомбинантным интерфероном-альфа-2b (9 миллионов единиц три раза в неделю или 5 миллионов единиц ежедневно в течение не менее одного года) [37]. Подобная тактика показала положительные результаты лишь в процессе лечения – достижение биохимического и вирусологического ответов (нормализация АЛТ и отсутствие определения HDV RNA). Однако, использование коротких интерферонов оказалось менее оправданным по причине высокой частоты рецидивов инфекции после окончания лечения [38].

Несмотря на некоторую тупиковую ситуацию в терапии дельта-инфекции, не прекращаются поиски новых агентов, способных разрушить барьеры на пути к излечению данной патологии. Новейшей разработкой в этой области является препарат мирклюдекс В, обладающий активностью против HBV, который можно было бы охарактеризовать как ингибитор проникновения вирусных частиц внутрь клетки. Предполагаемый механизм действия данного препарата заключается в его способности прочно связываться со специфическими рецепторами к HBV, расположенными на поверхности клеток печени, что не позволяет вирусным частицам проникать внутрь гепатоцита. В настоящее время исследуются возможности терапии мирклюдекса В совместно с ПЕГ-ИНФ-альфа и у пациентов с HDV-инфекцией. Предполагается, что элиминация инфицированных клеток под действием ПЕГ-ИНФ-альфа и синергический эффект мирклюдекса В, направленный на блокаду входа инфекционных частиц в новый гепатоцит, поможет справиться с распространением инфекции.

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

Список литературы

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Blachier M., Leleu H, Peck-Radosavljevic M., Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
3. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012 Oct 10;61(6):1-51.

4. Lieber C.S. et al. «II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease». *Alcohol Clin Exp Res* 2003, 27(11):1765-72.
5. Chung G.E., Lee J.H., Kim Y.J. Does antiviral therapy reduce complications of cirrhosis? *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7306-11.
6. Fede G., D'Amico G., Arvaniti V., Tsochatzis E., Germani G., Georgiadis D., Morabito A., Burroughs A.K. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012;56(4):810-8.
7. Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Vangeli M., Terreni N., Patch D., Burroughs A.K. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1079-89.
8. Freeman R.B. Jr, Wiesner R.H., Harper A., McDiarmid S.V, Lake J, Edwards E., Merion R., Wolfe R., Turcotte J., Teperman L.; UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002;8(9):851-8.
9. Boursier J., Cesbron E., Tropet A.L. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(6):580-5.
10. Flores-Rendón A.R., González-González J.A., García-Compean D., Maldonado-Garza H.J., Garza-Galindo A.A. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol.* 2008;7(3):230-4.
11. Lau T. Ahmad Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine. *J.Hepat Med.* 2013;11;5:1-10.
12. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):553-62.

13. Готье С.В. Трансплантация печени / С.В. Готье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульникова. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. 246 с, с. 8-10.
14. Kohli A., Shaffer A., Sherman A., Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. JAMA. 2014;312(6):631-40.
15. Arnaud C., Trépo C., Petit M.A. Predictors of the therapeutic response in hepatitis C. A 2013 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014;38(1):12-7.
16. Di Marco V., Almasio P.L., Ferraro D., Calvaruso V., Alaimo G., Peralta S., Di Stefano R., Craxì A. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2007;47(4):484-91.
17. Poordad F., Lawitz E., Reddy K.R., Afdhal N.H., Hézode C., Zeuzem S., Lee S.S., Calleja J.L., Brown R.S. Jr, Craxi A., Wedemeyer H., Nyberg L., Nelson D.R., Rossaro L., Balart L., Morgan T.R., Bacon B.R., Flamm S.L., Kowdley K.V., Deng W., Koury K.J., Pedicone L.D., Dutko F.J., Burroughs M.H., Alves K., Wahl J., Brass C.A., Albrecht J.K., Sulkowski M.S. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection-a randomized trial. Gastroenterology. 2013;145(5):1035-1044.
18. Hézode C., Fontaine H., Dorival C., Zoulim F., Larrey D., Canva V., De Ledinghen V., Poynard T., Samuel D., Bourliere M., Alric L., Raabe J.J., Zarski J.P., Marcellin P., Riachi G., Bernard P.H., Loustaud-Ratti V., Chazouilleres O., Abergel A., Guyader D., Metivier S., Tran A., Di Martino V., Causse X., Dao T., Lucidarme D., Portal I., Cacoub P., Gournay J., Grando-Lemaire V., Hillon P., Attali P., Fontanges T., Rosa I., Petrov-Sanchez V., Barthe Y., Pawlotsky JM., Pol S., Carrat F., Bronowicki J.P.; CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Gastroenterology. 2014;147(1):132-142.
19. Everson G.T., Trotter J., Forman L., Kugelmas M., Halprin A., Fey B., Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. Hepatology. 2005;42(2):255-62.

20. Zeuzem S., Jacobson 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;370(17):1604-14.
21. Chen Y.C., Chu C.M., Yeh C.T., Liaw Y.F. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. *Hepatol Int.* 2007;1:267-273.
22. McMahon B.J. Chronic hepatitis B virus infection. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):39-54.
23. Chen C.J., Yang H.I., Iloeje U.H. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49:S72-S84.
24. Anna S. F. Lok, Brian J. Mc Mahon AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. *Hepatology.*2009;50 (3):1-36.
25. Shim J.H., Lee H.C., Kim K.M., Lim Y.S., Chung Y.H., Lee Y.S., et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
26. Liaw Y.F., Sheen I.S., Lee C.M., Akarca U.S., Papatheodoridis G.V., Suet-Hing W.F., et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
27. Liaw Y.F., Raptopoulou-Gigi M., Cheinquer H., Sarin S.K., Tanwandee T., Leung N., et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
28. Lange C.M., Bojunga J., Hofmann W.P., Wunder K., Mihm U., Zeuzem S., et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.

29. Peng C.Y., Chien R.N., Liaw Y.F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol.* 2012;57(2):442-50.
30. Papatheodoridis G.V., Cholongitas E., Archimandritis A.J., Burroughs A.K. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294–1305.
31. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004;24:55–62.
32. Schiff E., Lai C.L., Hadziyannis S., Neuhaus P., Terrault N., Colombo M., et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
33. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. *Top Antivir Med.* 2014;21(5):157-63.
34. Tugui L., Dumitru M., Iacob S., Gheorghe L., Preda C., Dinu I., Becheanu G., Dumbrava M., Nicolae I., Andrei A., Lupu A., Diculescu M. The efficacy of the Peginterferon treatment in chronic hepatitis HDV and compensate liver cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118(2):368-75.
35. Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaçam G., Ratsch B.A., Zachou K., Bremer B., Dalekos G.N., Erhardt A., Tabak F., Yalcin K., Gürel S., Zeuzem S., Cornberg M., Bock C.T., Manns M.P., Wedemeyer H. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2014;60(1):87-97.
36. Heller T., Rotman Y., Koh C., Clark S., Haynes-Williams V., Chang R., McBurney R., Schmid P., Albrecht J., Kleiner D.E., Ghany M.G., Liang T.J., Hoofnagle J. H. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):93-104.
37. Farci P., Chessa L., Balestrieri C., Serra G., Lai M.E. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat.* 2007;14 Suppl 1:58–63.
38. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H., Bozdayi A.M. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2010;17(11):749–56.

