

HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Д. Никогосова¹, Д.В. Умрик¹, О.М. Цирульникова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Хроническое инфицирование вирусом гепатита В (HBV-инфекция) широко распространено во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 300 млн человек в мире имеют маркеры HBV-инфекции, распространенность варьирует от 0,4 до 8,5% в зависимости от региона. HBV-инфекция без лечения, по крайней мере, у одной трети пациентов приводит к тяжелому заболеванию печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. В то время как вакцинация и новые противовирусные препараты эффективны в предотвращении тяжелых последствий HBV-инфекции, трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения пациентов с циррозом печени на фоне поражения печени HBV-инфекцией. У больных с репликацией HBV рецидив в трансплантате возникает в 100% случаев, что требует проведения противовирусной терапии в сочетании с иммуносупрессивной. По данным литературы, у пациентов без репликации и даже у пациентов без маркеров перенесенной HBV-инфекции HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [Castells L. et al., 2002]. После трансплантации печени реципиентам печени с исходным хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии.

Ключевые слова: HBV-инфекция, *de novo*, трансплантация печени, аналоги нуклеоз(т)идов, энтекавир, тенофовир.

POST-LIVER TRANSPLANT HBV INFECTION (REVIEW)

A.D. Nikogosova¹, D.V. Umrik¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is common throughout the world. According to the World Health Organization, about 300 million people around the world are living with the HBV infection markers, with prevalence ranging from 0.4% to 8.5%, depending on the region. Untreated HBV infection results in severe liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), in at least one third of patients. While vaccination and new antiviral drugs are effective in preventing the severe consequences of HBV infection, liver transplantation remains the ultimate therapy for patients with HBV in cirrhosis. In patients with HBV replication, recurrence in the graft occurs in 100% of cases, which requires antiviral therapy combined with immunosuppressive therapy. According to the literature, *de novo* HBV infection after orthotopic liver transplantation (OLTx) in patients without replication and even in patients negative for hepatitis B surface antigen is between 1.7% and 5% [Castells L. et al., 2002]. After OLTx, liver recipients with baseline chronic HBV infection and patients with *de novo* HBV infection occurring after transplantation are indicated for long-term antiviral therapy.

Keywords: HBV infection, *de novo*, liver transplantation, nucleos(t)ide analogues, entecavir, tenofovir.

Для корреспонденции: Никогосова Анна Дмитриевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (958) 828-32-09. E-mail: benevolenskaya.a@gmail.com

Corresponding author: Anna Nikogosova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (958) 828-32-09. E-mail: benevolenskaya.a@gmail.com

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вирус гепатита В (HBV) из семейства гепадна-вирусов представляет собой ДНК-вирус с частично двухцепочечной кольцевой ДНК (кДНК). В соответствии с различной последовательностью генома HBV подразделяют на 10 генотипов (А–J) [1]. Геном HBV в основном кодирует четыре вида антигенов, а именно HBsAg, HBcAg, HBeAg и HBxAg. Оболочка вируса состоит из двойного липидного слоя и различных белков. Липидный бислой содержит антиген S, а также антигены пре-S1 и пре-S2, которые вместе составляют большую, среднюю и малую белковые формы на оболочке, известные под общим названием «поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)». Под липидным бислоем находится вирусный капсид, состоящий из корового антигена HBV (HBcAg). Капсид содержит кольцевую, частично двухцепочечную, ДНК и ДНК-полимеразу (кодируется геном Р). Кроме того, в сыворотке имеется родственный нуклеокапсиду растворимый антиген Е, называемый HBeAg. В некоторых мутантных штаммах этот антиген может отсутствовать. Ген Х кодирует белок, тесно связанный со способностью HBV вызывать вирус-ассоциированный первичный рак печени [2].

Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV-инфекция) широко распространена во всем мире. Согласно данным ВОЗ, около 300 млн человек в мире имеют маркеры HBV-инфекции, распространенность варьирует от 0,4 до 8,5% в зависимости от региона.

Исход острой инфекции HBV зависит от возраста. Примерно у 95% новорожденных, 20–30% детей (в возрасте 1–5 лет) и менее 5% взрослых развивается хроническая инфекция [3]. Хроническая HBV-инфекция без лечения, по крайней мере, у одной трети пациентов приводит к тяжелому заболеванию печени, включая цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, а также к риску ко/супер-инфицирования вирусом гепатита D (HDV) [4, 5]. Распространенность HDV-инфекции составляет около 0,98% (95% ДИ 0,61–1,42) и 14,57% (95% ДИ 12,93–16,27) у пациентов с HBV-инфекцией [6].

В то время как вакцинация и новые противовирусные препараты эффективны в предотвращении тяжелых последствий HBV-инфекции, трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения пациентов с тяжелыми формами поражения печени HBV-инфекцией [7]. Кроме того, в силу нехватки донорских органов в клинической практике некоторых зарубежных стран, особенно в эндемичных зонах вируса гепатита В, для трансплантации используются органы от доноров, имеющих маркеры HBV-инфекции [8]. По данным литературы, HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [9].

После трансплантации печени пациентам с хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Реактивация HBV-инфекции после трансплантации печени связана с различными предтрансплантационными факторами, такими как вирусная нагрузка на момент трансплантации, наличие HBeAg, развитие гепатоцеллюлярной карциномы. В различных исследованиях демонстрируется, что определенные генотипы HBV могут быть связаны с более высоким риском рецидива инфекции. Например, было продемонстрировано наличие такого потенциала у генотипа D по сравнению с генотипом А [10]. При вирусной нагрузке на момент трансплантации выше 10^5 копий/мл, или 20 000 МЕ/мл, пациент относится к категории высокого риска рецидива HBV-инфекции [10]. кДНК вируса достаточно стабильна в инфицированных клетках и может сохраняться в латентном состоянии в качестве источника для реактивации инфекции. Давно известно, что кДНК вируса гепатита В может сохраняться в печени пациентов спустя десятилетия после клинко-лабораторного выздоровления от инфекции [11–13]. Эта персистенция происходит несмотря на активный иммунный ответ против вируса. Кроме того, клинические исследования продемонстрировали, что терапия аналогами нуклеоз(т)идов может сильно подавлять репликацию ДНК HBV, но уменьшение количества кДНК через год лечения было незначительным [14]. В связи с этой особенностью HBV-инфекцию довольно трудно искоренить, а ее персистенция, хоть и на низком уровне, объясняет возможность реактивации гепатита у любых лиц, инфицированных вирусом, в том числе после трансплантации печени.

Элиминация вируса происходит при развитии устойчивого, поликлонального, мультиспецифического CD4+ и CD8+ Т-клеточного ответа, а также благодаря В-клеточному ответу и продукции нейтрализующих анти-HBs антител. HBV-специфические Т-клетки как непосредственно нацелены на инфицированные клетки для элиминации с помощью цитопатических механизмов, так и подавляют репликацию вируса через интерферон-опосредованные пути [15, 16]. Нейтрализующие антитела, продуцируемые активированными В-клетками, дополнительно ограничивают распространение HBV-инфекции. Хотя этих иммунных механизмов достаточно для контроля активной репликации HBV, они, вероятно, недостаточно эффективны, чтобы уничтожить весь пул инфицированных клеток, содержащих либо «латентную» кДНК HBV, либо HBV с низким уровнем репликации,

которые избегают воздействия HBV-специфических иммунных клеток [17]. Таким образом, эти клетки представляют собой резервуар персистирующего HBV. Хотя размер и природа этого резервуара у лиц с серологическими признаками выздоровления HBV неизвестны, очевидно, что он является источником реактивации HBV после нарушения или подавления механизмов иммунного контроля. Реактивация HBV после трансплантации печени связана с подавлением иммунного ответа иммуносупрессивными препаратами. Глюкокортикостероиды подавляют клеточно-опосредованный иммунитет путем ингибирования продукции интерлейкинов, необходимых для пролиферации Т- и В-клеток [17]. Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин и такролимус, подавляют функции Т-лимфоцитов путем связывания с белками иммуофилинами и ингибированием продукции интерлейкинов [18]. Таким образом, неудивительно, что после трансплантации печени и начала иммуносупрессивной терапии риск потенциальной реактивации HBV-инфекции возрастает.

HBV-ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ *DE NOVO*

HBV-инфекция *de novo* после трансплантации печени представляет собой развитие инфекции у пациента без предшествующего наличия маркеров HBV-инфекции и прошедшего оперативное лечение по поводу другого заболевания печени. Источником HBV-инфекции, как и в общей популяции, могут являться трансфузии компонентов крови, оперативные вмешательства, в т. ч. стоматологические, половые партнеры и т. д. Также у пациентов после трансплантации печени источником может быть донор с отрицательным статусом по HBsAg, но имеющий HBc-антитела в сыворотке крови и кДНК HBV в гепатоцитах. После трансплантации такого органа реципиенту вирус реактивируется на фоне иммуносупрессивной терапии, что приводит к хроническому воспалению трансплантата [19].

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

Рецидив HBV-инфекции после ОТП является важным фактором, снижающим выживаемость трансплантатов и реципиентов, значительно ухудшая отдаленный прогноз. Без профилактического лечения частота рецидивов HBV-инфекции очень высока и достигает 80–100%. Рецидив заболевания обычно происходит между 6 и 12 месяцами после трансплантации печени [20].

С 1988-го по 2016 год, согласно европейскому регистру трансплантации печени [21], было выполнено 5822 операции по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции, что составляет 5% от общего количества трансплантаций за этот период. За последние 15 лет вклад HBV-инфекции в развитие цирроза печени, требующего трансплантации, снизился до 4%. Выживаемость трансплантатов и пациентов через 1 год составила 82 и 86% соответственно, через 5 лет – 72 и 76%, через 10 лет – 66 и 70%, через 15 лет – 57 и 62%. Интересно, что выживаемость после трансплантации по поводу цирроза печени алкогольной этиологии через 1 год и 5 лет была схожа с пациентами с исходной HBV-инфекцией, а 10- и 15-летняя выживаемость у пациентов с алкогольным циррозом была значительно ниже – 55 и 59% через 10 лет, 40 и 43% через 15 лет. Выживаемость трансплантатов и реципиентов с циррозом печени в исходе HCV-инфекции ниже, чем с HBV-инфекцией (табл.).

По поводу цирроза печени в исходе HBV + HDV-инфекции было выполнено 1939 трансплантаций печени, что составило 2% от общего количества операций. Выживаемость трансплантатов и пациентов оказалась выше, чем при моноинфекции гепатита В: через 1 год составила 89 и 93% соответственно, через 5 лет – 84 и 89%, через 10 лет – 79 и 83%, через 15 лет – 75 и 78%. В 16% случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне существующего

Таблица

Показания к трансплантации печени и соответствующая выживаемость трансплантатов и реципиентов. Европейский регистр трансплантации печени, данные с января 2002 года по декабрь 2016 года [21]

Indications for liver transplantation and corresponding graft and recipient survival. European Liver Transplant Registry, data from January 2002 to December 2016 [21]

Причина трансплантации печени	Количество пациентов	% от общего числа трансплантаций	Выживаемость трансплантата / реципиента, %			
			1-летняя	5-летняя	10-летняя	15-летняя
HBV	3826	4	82 / 86	72 / 76	66 / 70	57 / 62
HBV + HDV	1431	2	89 / 93	84 / 89	79 / 83	75 / 78
HCV	10 495	12	78 / 81	59 / 64	46 / 51	36 / 40
Алкогольный цирроз	18 135	20	83 / 86	71 / 75	55 / 59	40 / 43
Аутоиммунные заболевания	2027	2	83 / 88	74 / 80	63 / 72	45 / 57

цирроза печени причиной цирроза печени была HBV-инфекция [21].

Доказано, что пациенты с отсутствием репликации HBV после трансплантации в результате эффективной противовирусной терапии имеют более высокую выживаемость по сравнению с реципиентами с сохраняющейся вирусемией. Проведение эффективной противовирусной терапии является необходимым фактором, позволяющим значительно улучшить отдаленные результаты трансплантации у данной категории пациентов [22, 23].

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

К факторам риска развития и прогрессирования HBV-инфекции после трансплантации печени относятся [21]:

- уровень вирусной нагрузки на момент трансплантации печени (более/менее 10^5 копий/мл HBV ДНК в сыворотке крови);
- наличие/отсутствие HBeAg;
- наличие/отсутствие резистентности к противовирусным препаратам;
- применение иммуносупрессивных препаратов.

Риск реактивации условно разделяется на высокий (если частота реактивации HBV-инфекции составляет $\geq 10\%$), умеренный (если риск реактивации составляет от 1 до 10%) и низкий (если риск реактивации $< 1\%$) в зависимости от типа иммуносупрессивной терапии и по наличию HBsAg или отсутствию HBsAg, но положительным анти-HBcAb. Лечение ингибиторами кальциневрина относится к умеренному фактору риска реактивации (частота реактивации HBV 1– 10%) [24]. Терапия низкими дозами кортикостероидов (преднизолон 10 мг перорально ежедневно в течение 4 недель) может увеличить риск реактивации до 10% у HBsAg-позитивных лиц. Кортикостероиды в средних дозах (10–20 мг перорально в день) могут увеличить риск обратной сероконверсии у HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных лиц [25]. Поэтому эти лица требуют тщательного наблюдения. Рутинный скрининг на HBV-инфекцию в виде определения HBsAg и анти-HBc рекомендуется всем пациентам с риском реактивации HBV [26]. Профилактическая терапия пероральными анти-ВГВ-препаратами настоятельно рекомендуется для пациентов с высоким или средним риском реактивации. Для пациентов с низким риском реактивации рекомендуется либо упреждающая терапия, либо выжидательное наблюдение. Среди HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных пациентов данные о риске реактивации ВГВ и упреждающей терапии во многих ситуациях весьма противоречивы. В целом риск реактивации HBV намного ниже у

HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных пациентов, чем у HBsAg-положительных пациентов. Наибольший риск реактивации, требующий упреждающей терапии, связан с использованием схем лечения, истощающих В-клетки или при трансплантации. В большинстве других случаев у пациентов с HBsAg-отрицательным и анти-HBc-положительным результатом рекомендуется тщательное наблюдение.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В конце 1980-х и начале 1990-х годов были опубликованы исследования, которые показывали, что пациенты после трансплантации печени по поводу HBV-инфекции без противовирусной терапии имеют высокий риск рецидива инфекции в трансплантате. Причем у пациентов без репликации и при отсутствии HBeAg частота реинфекции так же высока (от 50 до 75%), как и среди пациентов без этих маркеров вирусной репликации [27]. У реципиентов печени на фоне иммуносупрессивной терапии и с персистенцией HBV-инфекции развивалась агрессивная форма хронического гепатита, переходящая в цирроз печени или отторжение трансплантата в течение 1–2 лет. В 1991 г. Davies et al. ввели термин «фиброзно-холестатический гепатит» для описания уникальной и фатальной формы рецидива HBV-инфекции. Гистологически фиброзно-холестатический гепатит характеризуется баллонной дегенерацией гепатоцитов, умеренным воспалением или его отсутствием, различной степенью перисинусоидального фиброза и холестаза, а также выраженной экспрессией HBsAg и HBeAg при иммуногистохимии [28]. Повышенная внутриклеточная экспрессия антигенов HBV в значительной степени является результатом действия иммунодепрессантов, которые ослабляют иммунный ответ против инфицированных клеток печени и могут напрямую стимулировать репликацию вируса. Трехлетняя выживаемость пациентов с гепатитом В, перенесших трансплантацию в США с 1987-го по 1991 г., составила всего 55% по сравнению с $68\text{--}78\%$ у пациентов, перенесших трансплантацию печени по другим показаниям [29, 30]. Многоцентровое исследование в 1994 г. показало, что ретрансплантация печени при HBV-инфекции была связана с быстрым инфицированием трансплантата и высокой смертностью [31]. В связи с этим наличие у пациентов HBsAg и HBeAg являлось абсолютным противопоказанием для выполнения трансплантации печени, а наличие HBsAg без HBeAg рассматривалось в качестве относительного противопоказания [32].

После разработки протоколов длительной профилактики гепатита В человеческим иммуноглобулином против поверхностного антигена гепатита В (HBIG) в 1987 г. заболевания печени, связанные с

HBV-инфекцией, были включены в показания для выполнения ортотопической трансплантации печени в Европе [33]. Однако в США до середины 1990-х гг. наличие гепатита В являлось относительным противопоказанием к трансплантации.

Препараты интерферонов в свое время были основной противовирусной терапией HBV-инфекции до трансплантации печени, а также использовались и после трансплантации печени, так как без противовирусной терапии выживаемость трансплантата была очень низкой [34]. Связывание интерферона альфа 1-го типа с клеточным рецептором инициирует путь передачи сигнала, ведущий к индукции ряда генов, называемых генами, стимулируемыми интерфероном. Эти гены кодируют множество белков, которые опосредуют противовирусные эффекты интерферона, а также его побочные эффекты. Количество и тяжесть побочных эффектов вместе с инъекционным способом введения и малой эффективностью данной терапии являются основными причинами, почему препараты интерферонов в настоящее время практически не используются. В клинических испытаниях почти у всех пациентов наблюдалось как минимум одно нежелательное явление. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 10% пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2а, и у 17% пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2b. Около 40% пациентов необходима была коррекция дозы из-за развития побочных эффектов. Наиболее частыми причинами изменения дозы были нейтропения (27% при применении пегинтерферона альфа-2а и 18% – пегинтерферона альфа-2b) и тромбоцитопения (4 и 3% соответственно); 14 и 10% пациентам пришлось прекратить терапию из-за нежелательных явлений [35]. Наиболее распространенными причинами прекращения терапии были психиатрические (депрессия и раздражительность), системные (например, усталость, головная боль) или диспепсические явления. Большинство пациентов сталкивалось с гриппоподобным синдромом, включающим такие явления, как усталость, лихорадка, озноб, миалгии, артралгии, боли в спине, головная боль, анорексия, тошнота, диарея, нарушение концентрации внимания, нарушение сна, потеря веса, снижение либидо, выпадение волос и подавление костного мозга [36]. Также интерфероновая терапия стимулирует иммунные реакции организма, повышая риск развития отторжения трансплантата, составляя, в среднем 5%. После трансплантации также встречаются гематологические проявления – цитопения, анемия, требующие не только коррекции дозы препаратов, но и введения стимуляторов гемо-, лейкопоза и даже гемотрансфузий (до 50% реципиентов) [37].

В практике многих трансплантационных центров до сих пор используется человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепа-

тита В (HBIG). Некоторые исследования показали, что комбинация HBIG и препаратов прямого противовирусного действия эффективна для предотвращения реактивации HBV [38, 39]. В метаанализе, включающем 1484 пациента, комбинированная терапия HBIG с аналогами нуклеоз(т)идов оказалась более эффективной с точки зрения рецидива HBV-инфекции, чем монотерапия препаратами прямого противовирусного действия, однако в подавляющем большинстве включенных исследований использовался ламивудин, адефовир или их комбинация [40].

В то же время имеется достаточно данных о высокой эффективности монотерапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов после трансплантации печени. Было проведено 53-месячное исследование 362 реципиентов печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции. Ни один из пациентов не получал человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепатита В. Половина пациентов получали ламивудин, 39% получали энтекавир, а 12% получали комбинированную терапию ламивудином и адефовиром. Через 3 года частота рецидива HBV-инфекции составила 17; 0 и 7% соответственно в каждой группе [41].

С появлением новых аналогов нуклеозидов с высоким порогом резистентности (энтекавир, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид) концепция необходимости пожизненного применения HBIG для профилактики рецидива HBV ввиду его высокой стоимости, отсутствия стандартных протоколов и неудобства применения в долгосрочной перспективе (только парентеральное введение) начала претерпевать значительные изменения: уменьшение дозы, сокращение курса приема, только интраоперационное введение, что не сопровождалось повышенным риском рецидива HBV при условии совместного применения сильнодействующих аналогов нуклеозидов. В настоящее время продолжают дальнейшие исследования возможности полного исключения HBIG из противовирусной терапии и профилактики рецидива HBV после трансплантации печени [42–44].

Противовирусные препараты для лечения HBV-инфекции можно разделить на три класса:

- интерфероны;
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, телбивудин, энтекавир);
- нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (адефовир, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид).

В настоящее время препараты интерферона, а также ламивудин, телбивудин и адефовир практически не используются, особенно после трансплантации печени, ввиду высокого риска развития побочных явлений, резистентности и низкой эффективности данных препаратов. Несколько метаанализов пока-

зали менее благоприятный исход использования ламивудина для лечения и профилактики реактивации HBV по сравнению с энтекавиром или тенофовиром [45–47]. В качестве монотерапии используются наиболее мощные противовирусные препараты, характеризующиеся высоким генетическим барьером резистентности – тенофовир и энтекавир. Целью противовирусной терапии является достижение и поддержание отрицательного уровня ДНК HBV.

Энтекавир – пероральный аналог нуклеотида, фосфорилируется с образованием активного трифосфата. Путем конкуренции с естественным субстратом, деоксигуанозина-трифосфатом, энтекавира трифосфат ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: 1) прайминг HBV полимеразы, 2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и 3) синтез позитивной нити HBV ДНК. Энтекавира трифосфат является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз. Наличие мутаций устойчивости HBV к ламивудину повышает риск развития резистентности к энтекавиру. В связи с этим у ламивудин-резистентных пациентов требуется проведение частого мониторинга вирусной нагрузки и при необходимости смена противовирусной терапии. Применяется препарат в дозе 0,5–1 мг/сут.

Тенофовира дизопроксила фумарат в организме превращается в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата. Тенофовир в последующем превращается в активный метаболит – тенофовира дифосфат. Является нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы. Применяется препарат в дозе 300 мг/сут.

Тенофовира алафенамид представляет собой фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). Проникает в первичные гепатоциты путем пассивной диффузии и переносится транспортерами печеночного захвата – транспортными полипептидами органических анионов. В первичных гепатоцитах тенофовира алафенамид в первую очередь гидролизуетсся с помощью карбоксилэстеразы-1 с образованием тенофовира. Внутриклеточный тенофовир впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию вируса гепатита В путем внедрения в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы вируса гепатита В, что приводит к обрыву цепи ДНК. Препарат применяется в дозе 25 мг/сут.

Еще одной стратегией профилактики рецидива HBV-инфекции является индукция активного иммунитета путем вакцинации [48]. Исследования Bienzle et al. показали возможность успешной вакцинации после трансплантации печени [49]. Вакцины, нацеленные на домен preS1, которые потенциально могут преодолеть иммунную толерантность к HBV, демонс-

трируют многообещающую эффективность в развитии иммунного ответа в клинических исследованиях. С другой стороны, вакцины против HBV могут быть более эффективными в профилактике инфекции *de novo* гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов. В исследовании 71 HBsAg-отрицательного пациента, получившего анти-HBc-положительные трансплантаты, у 54 пациентов, у которых была проведена вакцинация, HBV-инфекция *de novo* не развилась [50].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Возможности проведения противовирусной терапии энтекавиром и тенофовиром дезопраксил фумаратом для лечения HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде могут быть ограничены развитием резистентности к длительно принимаемому препарату, почечной дисфункции на фоне сочетанного приема с нефротоксичными препаратами, прежде всего с ингибиторами кальциневрина, а также наличием остеопороза.

При нарушении функции почек доза тенофовира дизопроксила фумарата должна корректироваться при клиренсе креатинина <50 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин увеличивается интервал между приемами в два раза. Пациентам с клиренсом креатинина от 10 до 29 мл/мин следует применять тенофовира дизопроксила фумарат один или два раза в неделю. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, тенофовир дизопроксил можно использовать после каждого сеанса гемодиализа или каждые 7 дней.

Проводились исследования, изучающие эффективность и безопасность приема тенофовира алафенамида у пациентов с хронической болезнью почек, которые показали превосходство препарата в сравнении с тенофовира дезопраксил фумаратом в воздействии на почечную функцию и ремоделирование костной ткани на 48-й и 96-й неделях. Продемонстрирована достоверная разница в снижении СКФ: 0,6 мл/мин против 5,4 мл/мин у HBeAg-позитивных пациентов ($p < 0,0001$), 1,8 мл/мин против 4,8 мл/мин у HBeAg-негативных пациентов ($p = 0,004$). Также сообщалось о значительно меньшем процентном снижении минеральной плотности кости в области тазобедренного сустава по сравнению с пациентами, получавшими тенофовир дезопраксил фумарат (0,10% против 1,72% у HBeAg-положительных пациентов, $p < 0,0001$; и 0,29% против 2,16% у HBeAg-отрицательных, $p < 0,0001$) и позвоночника (0,42% против 2,29% у HBeAg-положительных, 0,88% против 2,51% у HBeAg-отрицательных) [51]. Также проводились исследования по применению тенофовира алафенамида у пациентов после транс-

плантации печени при наличии хронической болезни почек (ID NCT02862548). Было продемонстрировано достоверное увеличение СКФ через 48 недель после начала приема тенофовира алафенамида у пациентов после трансплантации печени, принимающих ингибиторы кальциневрина, снижение уровня АЛТ по сравнению с его активностью на фоне приема тенофовира дизопроксила фумарата [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени при отсутствии противовирусной терапии высокий, что является важным прогностическим фактором, снижающим выживаемость реципиентов и трансплантатов печени. Также имеется определенный риск развития HBV-инфекции *de novo* после трансплантации печени, что требует назначения противовирусной терапии.

На основании анализа опубликованных работ, посвященных изучению реактивации HBV-инфекции и HBV-инфекции *de novo* у пациентов, перенесших трансплантацию печени, можно констатировать, что проведение эффективной противовирусной терапии необходимо для улучшения исходов трансплантации и выживаемости пациентов.

С учетом отсутствия общепринятых протоколов, описывающих особенности лечения HBV-инфекции после трансплантации печени, а также наличия небольшого количества исследований, посвященных изучению применения препаратов прямого противовирусного действия после трансплантации печени, в настоящем исследовании предпринята попытка объединения имеющихся данных о течении HBV-инфекции после трансплантации печени, эффективности противовирусной терапии, отдаленных результатов – выживаемости трансплантатов и пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (1): 14–21.
2. Jiang Y et al. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell carcinoma.* 2021; 8: 435–450.
3. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol.* 2009; 19 (4): 231–234.
4. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31 (3): 249–255.
5. Chen Y, Tian Z. HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC. *Front Immunol.* 2019 Aug; 10: 2048.
6. Chen HY et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019; 68 (3): 512–521.
7. Terrault NA et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63 (1): 261–283.
8. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017; 21 (2): 289–301.
9. Castells L et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8 (10): 892–900.
10. Devarbhavi HC et al. Preliminary results: outcome of liver transplantation for hepatitis B virus varies by hepatitis B virus genotype. *Liver Transpl.* 2002; 8 (6): 550–555.
11. Marzano A et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl.* 2005; 11 (4): 402–409.
12. Roche B, Samuel D. Withdrawal of posttransplant hepatitis B virus prophylaxis: A blind test. *Liver Transpl.* 2016; 22 (9): 1183–1185.
13. Faria LC et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008; 134 (7): 1890–1899.
14. Rehmann B et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2 (10): 1104–1108.
15. Werle-Lapostolle B et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004; 126 (7): 1750–1758.
16. Sung JY et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology.* 2005; 128 (7): 1890–1897.
17. Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu. Rev. Pathol.* 2006; 1: 23–61.
18. Löwenberg M et al. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med.* 2007; 13 (4): 158–163.
19. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol.* 2013; 191 (12): 5785–5791.
20. Shu-Sen Zheng et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B virus reinfection following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002; 1 (3): 327–329.
21. Adam R et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018; 31 (12): 1293–1317.
22. Li MS et al. The strategy and efficacy of prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for HBV-related diseases in the era of potent nucleos(t)ide analogues: A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2021; 22 (2): 91–101.
23. Saidy RRO et al. Clinical and Histological Long-Term Follow-Up of *De Novo* HBV-Infection after Liver Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (8): 767.

24. Adil B et al. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Recurrence in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis B Virus and Hepatitis B Virus Plus Hepatitis D Virus. *Transplant Proc.* 2016; 48 (6): 2119–2123.
25. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (8): 983–989.
26. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA.* 2015; 313 (16): 1617–1618.
27. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50 (3): 661–662.
28. O'Grady JG et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol.* 1992; 14 (1): 104–111.
29. Davies SE et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology.* 1991; 13 (1): 150–157.
30. Harrison RF et al. Recurrent hepatitis B in liver allografts: a distinctive form of rapidly developing cirrhosis. *Histopathology.* 1993; 23 (1): 21–28.
31. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Trends in liver transplantation in the United States. *Clin Transpl.* 1993; 19: 35.
32. Crippin J et al. Retransplantation in hepatitis B – a multicenter experience. *Transplantation.* 1994; 57 (6): 823–826.
33. Van Thiel DH et al. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology.* 1984; 4 (1 Suppl): 79S–83S.
34. Lauchart W, Müller R, Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19 (5): 4051–4053.
35. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (11): 1629–1636.
36. Terrault NA et al. Interferon alfa for recurrent hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996; 2 (2): 132–138.
37. Crespo G et al. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology.* 2012; 142 (6): 1373–1383.e1.
38. Karasu Z et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther.* 2004; 9 (6): 921–927.
39. Takaki A, Yagi T, Yamamoto K. Safe and cost-effective control of post-transplantation recurrence of hepatitis B. *Hepatol Res.* 2015; 45 (1): 38–47.
40. Wang P et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104480.
41. Fung J et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (6): 942–948.
42. Готье СВ и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (1): 6–14. Gauthier SV et al. One hundred deceased donor liver transplantations at a single center. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (1): 6–14.
43. Маломуз ОИ, Чекецова ЕВ, Хизроев ХМ, Пец ВА, Фокин СВ, Таранов ВА и др. HBV-инфекция de novo у пациентов после ортотопической трансплантации печени: клиническая и вирусологическая характеристика пациентов, оценка эффективности противовирусной терапии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (3): 24–30. Malomuzh OI, Chekletsova EV, Khizroyev XM, Pets VA, Fokin SV, Taranov VA et al. HBV-infection de novo after orthotopic liver transplantation: clinical and virological characteristics, assessment of antiviral therapy effectiveness. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (3): 24–30.
44. Цирульникова ОМ, Умрик ДВ, Монахов АР, Зубенко СИ. Профилактика рецидива гепатита В после трансплантации печени: а так ли необходим иммуноглобулин? *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (S): 60–61. Tsirul'nikova OM, Umrik DV, Monakhov AR, Zubenko SI. Profilaktika retsidiva gepatita B posle transplantatsii pecheni: a tak li neobkhodim immunoglobulin? *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2021; 23 (S): 60–61.
45. Huang KW et al. Efficacy and Safety of Lamivudine Versus Entecavir for Treating Chronic Hepatitis B Virus-related Acute Exacerbation and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51 (6): 539–547.
46. Govan L et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27 (8): 882–894.
47. Chun Yang et al. Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation. *Ann Hepatol.* 2016; 15 (4): 501–511.
48. Fung J. HBV therapeutic vaccines and cccDNA inhibitors – emergence of a cure. *Liver Transpl.* 2016; 22 (S1): 52–56.
49. Bienzele U et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology.* 2003; 38 (4): 811–819.
50. Wang SH et al. Active immunization for prevention of de novo hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen-positive graft. *Liver Transpl.* 2017; 23 (10): 1266–1272.
51. Chan HLY et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBsAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1 (3): 185–195.
52. Sripongpun P et al. Potential Benefits of Switching Liver Transplant Recipients to Tenofovir Alafenamide Prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (3): 747–749.

Статья поступила в редакцию 7.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 7.04.2022