

HBV-ИНФЕКЦИЯ *DE NOVO* У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

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

Вирусный гепатит В (HBV-инфекция) *de novo* после трансплантации печени представляет собой развитие инфекции у пациента, страдавшего заболеванием печени, этиологически не связанным с HBV-инфекцией, и не имевшего маркеров HBV-инфекции до операции. **Цель исследования:** проанализировать клинические особенности и характеристики HBV-инфекции *de novo* и оценить эффективность терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени. **Материалы и методы.** В исследовании было рассмотрено 247 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени от посмертного донора в период с 2016-го по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и не имевших до трансплантации маркеров HBV-инфекции. **Результаты.** У 22 (7%) из 247 пациентов были выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* в срок от 5 до 69 месяцев. На момент выявления ДНК HBV среднее значение АЛТ у пациентов составило $53,3 \pm 36,4$ Ед/л, АСТ – $54,5 \pm 33,0$ Ед/л. Всем пациентам были назначены аналоги нуклеотидов. В результате проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение среднего значения АЛТ до $31,5 \pm 24,2$ Ед/л ($p = 0,049$), АСТ до $33,33 \pm 21,5$ Ед/л ($p = 0,025$). После лечения (6 ± 3 мес.) в большинстве случаев (18 человек, 81%) наличие ДНК HBV в плазме крови не определялось. **Заключение.** При своевременном выявлении факторов риска развития HBV-инфекции *de novo*, диагностике ее на ранней стадии и немедленном начале лечения можно предотвратить серьезное повреждение трансплантата.

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

DE NOVO HEPATITIS B VIRUS INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

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

De novo hepatitis B virus (HBV) infection developing after liver transplantation (LTx) is the development of infection in a patient with liver disease etiologically unrelated to HBV infection and who had no preoperative HBV markers. **Objective:** to analyze the clinical features and characteristics of *de novo* HBV infection and evaluate the efficacy of nucleos(t)ide analogue therapy in liver transplant recipients. **Materials and methods.** The study involved 247 adult patients who underwent deceased donor LTx from 2016 to 2022 at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs and who had no pre-transplant HBV markers. **Results.** Twenty-two (7%) of 247 patients had *de novo* HBV markers from 5 to 69 months. At the time HBV DNA was detected, the mean alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in the patients was 53.3 ± 36.4 IU/L and 54.5 ± 33.0 IU/L, respectively. All patients received nucleos(t)ide analogues (NAs). The therapy led to a statistically significant decrease in the mean ALT level to 31.5 ± 24.2 IU/L ($p = 0.049$).

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

and AST to 33.33 ± 21.5 IU/L ($p = 0.025$). In most cases (18 persons, 81%), no serum HBV DNA was detected after treatment (6 ± 3 months). **Conclusion.** Timely detection of *de novo* HBV risk factors, early diagnosis and immediate treatment can prevent severe graft damage.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит В (HBV-инфекция) *de novo* после трансплантации печени представляет собой развитие инфекции у пациента/реципиента, страдавшего заболеванием печени, этиологически не связанным с HBV-инфекцией, и не имевшего маркеров HBV-инфекции до операции. По данным литературы, у пациентов без репликации вируса и даже у пациентов без маркеров перенесенной HBV-инфекции HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [1]. HBV-инфекция без лечения приводит к тяжелому заболеванию печени, быстрой потере функции трансплантата, развитию цирроза трансплантата, а также к риску ко/супер-инфицирования вирусом гепатита D (HDV).

Цель исследования: проанализировать клинические особенности и характеристики HBV-инфекции *de novo* и оценить эффективность терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании было рассмотрено 247 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени от посмертного донора в период с 2016-го по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и не имевших до трансплантации маркеров HBV-ин-

фекции. Пациентам после трансплантации печени не реже 1 раза в 3 месяца проводилось стандартное клиническое обследование, включающее опрос и осмотр, рутинные лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, определение уровня концентраций иммуносупрессивных препаратов в крови, серологический анализ крови – антитела к гепатиту С, поверхностный антиген гепатита В, HBsAg) и инструментальные (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) исследования. При выявлении положительного HBsAg выполнялось качественное и количественное определение ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции, исследование HBV-профиля (HBeAg, anti-HBe, HbcAg, anti-HBc IgM) и антител к вирусу гепатита D. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию в различных сочетаниях. При выявлении маркеров HBV-инфекции пациентам были назначены высокобарьерные аналоги нуклеотидов – энтекавир или тенофовир.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы Statistica 12.6. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 22 (7%) (8 мужчин и 14 женщин) из 247 пациентов были выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* (ДНК HBV, HBsAg) в срок от 5 до 69 месяцев (среднее значение составило $21,4 \pm 17,3$ мес., медиана 17 мес.). Не было выявлено ни одного случая ко/суперинфекции гепатита D.

Наиболее часто показанием к трансплантации печени был цирроз в исходе аутоиммунных заболеваний печени (в исходе аутоиммунного гепатита – АИГ, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита – ПСХ), вирусного гепатита С и токсического поражения печени. Также показанием к трансплантации служила дисфункция трансплантата печени (ретрансплантация по поводу возврата основного заболевания – 1 АИГ и 1 ПСХ), альвеококковое поражение печени, болезнь Байлера и метастазы нейроэндокринной опухоли. Одной пациентке была выполнена симультанная трансплантация печени и почки в связи с наличием поликистоза печени/почек (табл. 1).

У одного пациента HBV-инфекция развилась через 248 мес. после трансплантации печени и привела к поражению трансплантата, потребовавшему

Таблица 1

Исходные заболевания, приведшие к трансплантации печени у пациентов с HBV *de novo*

Underlying diseases leading to liver transplantation in *de novo* HBV infection

Исходное заболевание	Количество пациентов
Аутоиммунный гепатит	4
Гепатит С	3
Первичный билиарный холангит	3
Первичный склерозирующий холангит	3
Токсический гепатит	2
Дисфункция трансплантата печени	2
Альвеококковое поражение печени	1
Поликистоз печени	1
Болезнь Вильсона–Коновалова	1
Метастазы нейроэндокринной опухоли	1
Болезнь Байлера	1

ретрансплантации. У остальных пациентов HBV-инфекция протекала без тяжелых клинических проявлений.

Пациенты продолжали получать иммуносупрессивную терапию в том же объеме, что и до выявления маркеров HBV-инфекции *de novo*. Большинство пациентов получали двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (10 пациентов, 45%) или монотерапию такролимусом (8 пациентов, 36%), 18% имели трехкомпонентный иммуносупрессивный протокол (табл. 2). Средняя концентрация такролимуса в цельной крови составляла $6,05 \pm 2,01$ нг/мл.

На момент выявления ДНК HBV среднее значение АЛТ у пациентов составило $53,3 \pm 36,4$ Ед/л, АСТ – $54,5 \pm 33,0$ Ед/л. Всем пациентам с положительным ДНК HBV были назначены высокобарьерные аналоги нуклеотидов энтекавир и тенофовир, трем пациентам изначально назначен энтекавир, затем была выполнена конверсия на тенофовира дизопраксила фумарат в связи с сохраняющейся виремией. Одна пациентка получала ламивудин, который был в последующем заменен на энтекавир в связи с наличием резистентности к ламивудину (табл. 3).

В результате проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение среднего значения АЛТ до $31,5 \pm 24,2$ Ед/л ($p = 0,049$), АСТ до $33,33 \pm 21,5$ Ед/л ($p = 0,025$). В большинстве случаев (18 человек, 81%) после 6 ± 3 мес. лечения ДНК HBV не определялась. Также у 10 (45%) пациентов зафиксирована сероконверсия HBsAg через $19,7 \pm 9,5$ мес. Из них 7 получали терапию энтекавиром, 3 – тенофовира дизопраксила фумаратом. 12 пациентов (54%) оставались HBsAg-позитивными в отсутствие виремии. У двух пациентов (9%) терапия аналогами нуклеотидов проводилась не более 4 мес. и вирусная нагрузка составляла $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Источником HBV-инфекции, как и в общей популяции, могут являться трансфузии компонентов крови, оперативные вмешательства, в т. ч. стоматологические, и др. Соответственно, выявление маркеров HBV-инфекции возможно на протяжении всей жизни реципиента, что и демонстрирует наше исследование – средний срок до момента появления инфекции составил почти два года. В нашей выборке распространенность HBV-инфекции *de novo* соответствовала данным литературы [2].

Наибольшему риску HBV-инфекции *de novo* подвержены HBsAb- и HBsAb-негативные реципиенты [3]. По данным недавнего исследования, из 1458 пациентов у 21 (1,4%) была выявлена HBV-инфекция *de novo*. Время до выявления инфекции было разным и составляло от 8 до 55 месяцев. У HBsAb-отрицательных реципиентов вероятность развития инфекции *de novo* HBV была статистически значимо

Таблица 2

Иммуносупрессивная терапия у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*

Immunosuppressive therapy in patients with *de novo* HBV infection

Схема терапии	Количество пациентов
Такролимус	8
Такролимус + ММФ	7
Такролимус + ММФ + Метилпреднизолон	4
Такролимус + Эверолимус	2
Такролимус + Метилпреднизолон	1

Примечание. ММФ – микофеноловая кислота / микофенолата мофетил.

Note. ММФ – mycophenolic acid / mycophenolate mofetil.

Таблица 3

Противовирусная терапия у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*

Antiviral therapy in patients with *de novo* HBV infection

Препарат	Количество пациентов
Энтекавир	14
Тенофовира дизопраксила фумарат	3
Энтекавир → Тенофовира дизопраксила фумарат	3
Тенофовира алафенамид	1
Ламивудин → Энтекавир	1

выше, чем у HBsAb-положительных реципиентов (22,6% против 9,1%). Частота инфицирования вирусом гепатита В *de novo* не различалась в зависимости от статуса HBs-антител у реципиента [4].

Для предотвращения развития HBV-инфекции *de novo* имеются три основных подхода: активная иммунизация (вакцинация реципиентов до трансплантации печени), пассивная иммунизация (назначение человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена гепатита В, HBIG) и терапия препаратами прямого противовирусного действия (аналогами нуклеоз(т)идов) в профилактических целях при высоком риске развития инфекции и для лечения при выявлении маркеров инфекции.

Проводятся исследования, рассматривающие активную иммунизацию реципиентов до и после трансплантации печени с мониторингом титров HBs-антител в качестве меры профилактики развития HBV-инфекции *de novo*. Одно из них было представлено в 2017 г., в данной работе Wang et al. рассматривали группу из 71 реципиента печени, которые проходили вакцинацию против вируса гепатита В до и после трансплантации от HBsAb-позитивных доноров. Средний период наблюдения составил 8 лет, при этом было зарегистрировано только 3 (4%) случая

HBV-инфекции *de novo*. Все пациенты относились к группе, в которой вырабатывался недостаточный уровень иммунного ответа на вакцинацию (anti-HBs менее 100 МЕ/л). Выявленная инфекция протекала без значимых отклонений в биохимическом анализе крови, которые бы потребовали проведения биопсии печени, и влияние на результаты трансплантации не оказывала. На протяжении всего исследования требовалось довольно большое количество введений вакцины для поддержания иммунитета (в среднем 4 дозы; диапазон 1–9 доз), при этом 9 пациентов никогда не вакцинировались после трансплантации из-за наличия противопоказаний. Таким образом, исследователи отмечают, что описанный подход дешевле, однако вакцины менее эффективны при циррозе печени и требуют тщательного мониторинга реакции после вакцинации. Сроки вакцинации трудно предсказать, вакцинация может занять месяцы, и у части пациентов не достигаются целевые уровни anti-HBs по разным причинам. Данный подход скорее применим в условиях трансплантации печени от живого донора, когда оперативное вмешательство проходит в плановом порядке [5].

Как и у пациентов с исходной HBV-инфекцией, у пациентов с HBV-инфекцией *de novo* используется человеческий иммуноглобулин против HBsAg (HBIg). Некоторые исследования указывают на эффективность монотерапии HBIg с очень низким риском развития HBV-инфекции *de novo* у реципиентов, получивших трансплантат от анти-HBc-положительного донора и у которых титр anti-HBs составляет более 100 МЕ/л [5]. Однако отсутствие долгосрочных данных, риск снижения титров anti-HBs с течением времени и необходимость сопутствующей противовирусной профилактики у лиц, не ответивших на лечение, привели к значительному сокращению применения этой стратегии. По данным ряда исследований, дополнительное введение HBIg к назначению аналогов нуклеоз(т)идов не усиливало эффективность лечения [6, 7]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени и Европейская ассоциация по изучению печени рекомендовали в качестве профилактики и лечения HBV-инфекции *de novo* монотерапию аналогами нуклеоз(т)идов, учитывая отсутствие различия в эффективности исходов лечения с и без HBIg, низкую частоту инфицирования HBV *de novo*, высокую стоимость иммуноглобулина и необходимость внутривенного пути введения данного препарата [8].

В течение многих лет ламивудин был стандартом профилактики HBV-инфекции, при этом примерно у 3% пациентов развивалась данная инфекция, несмотря на прием препарата [9]. В дальнейшем было выявлено наличие различных первичных и вторичных мутаций, приводящих к резистентности к лечению ламивудином. Наиболее часто первичные мутации,

связанные с резистентностью к ламивудину, встречаются в кодоне 204 в участке тирозин-метионин-аспартат-аспартат (YMDD) и приводят к замене аминокислот – rtM204V/I (замена метионина валином или изолейцином). Эти изменения вызывают более чем 100-кратное снижение чувствительности к ламивудину [10]. Резистентность к ламивудину развивается постепенно во время лечения: с частотой от 14 до 32% в первый год лечения и превышает 70% после 48 месяцев терапии [11]. Также в литературе имелись данные об эффективности применения аденофовируса [12]. Однако в настоящее время, ввиду высокого процента резистентности, необходимости долгосрочной профилактики/лечения и развития ряда побочных эффектов, в клинической практике используются высокобарьерные аналоги нуклеотидов – энтекавир, тенофовирус дезопрасила фумарат и тенофовирус алафенамид [6, 7, 13].

В нашем исследовании применялась наиболее современная схема лечения пациентов с HBV-инфекцией – высокобарьерные ингибиторы обратной транскриптазы, аналоги нуклеотидов – энтекавир и соли тенофовируса. Благодаря своевременному назначению данных препаратов течение HBV-инфекции *de novo* было в подавляющем большинстве случаев легким, без клинических проявлений и с минимальными изменениями лабораторных показателей (повышение АЛТ, АСТ максимально до 2–2,5 нормы). В результате проводимой терапии было отмечено статистически значимое снижение печеночных аминотрансфераз, у всех пациентов было достигнуто неопределяемое количество ДНК HBV методом ПЦР. В 45% случаев наблюдалась сероконверсия HBsAg. Результаты нашей работы соотносятся с другими исследованиями. Одна из наиболее объемных работ опубликована в 2021 г. Saidy et al., из 2686 реципиентов печени у 32 пациентов (1,2%) была выявлена HBV-инфекция *de novo* без очевидного источника инфекции. Кроме того, 78 (2,9%) пациентов без маркеров HBV-инфекции получили HBcAb-положительные трансплантаты. В этой подгруппе у 14 (17,9%) пациентов диагностирована HBV-инфекция *de novo*. После установления диагноза было назначено лечение энтекавиром или тенофовирусом. Авторы отметили значительное уменьшение признаков воспаления и отсутствие прогрессирования стеатоза по данным биопсии трансплантата после начала терапии, не было выявлено различия в выживаемости между пациентами с HBV-инфекцией *de novo* и без нее [14]. Следовательно, при своевременном выявлении факторов риска развития HBV-инфекции *de novo*, диагностике ее на ранней стадии и немедленном начале лечения можно предотвратить серьезное повреждение трансплантата, что подтверждено в различных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение HBV-инфекции *de novo* у обследованных пациентов характеризуется легким течением с минимальными клинико-лабораторными проявлениями, в связи с чем своевременное выявление и инициация ПВТ позволит увеличить сроки выживания трансплантата у данной категории больных.
2. Проведение ПВТ аналогами нуклеозидов эффективно на фоне иммуносупрессивной терапии и сопровождается у большинства пациентов (81%) исчезновением маркеров репликации через 6 ± 3 месяца после начала ПВТ, сероконверсия HBsAg зафиксирована у 45% через $19,7 \pm 9,5$ месяца.
3. Эффективность высокобарьерных аналогов нуклеотидов достаточная и не требует назначения дополнительных методов лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Castells L, Vargas V, Rodríguez F, Allende H, Buti M, Sánchez-Avila JF 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.
2. Nugroho A, Lee KW, Kim H, Yi NJ, Suh KS. *De novo* Hepatitis B Virus Infection After Liver Transplantation in Hepatitis B Core-positive Recipients Using Hepatitis B Core-negative Grafts. *Transplant Proc.* 2019; 51 (3): 842–844.
3. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transplant.* 2018; 24 (4): 465–469.
4. Jung H-S, Choi Y, Yoon KC, Hong SY, Suh S, Hong K et al. Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis for *de novo* hepatitis B infection in liver transplantation: a 30-year experience. *Ann Transl Med.* 2022; 10 (5): 243.
5. Wang SH, Loh PY, Lin TL, Lin LM, Li WF, Lin YH 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.
6. Hornuss D, Rudi A, Koerner L, Mohr I, Merle U, Wehling C et al. HBV-infection rate and long-term outcome after liver-transplantation of anti-HBc-positive liver-grafts to HBV-naïve recipients: A retrospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 45 (2): 101496.
7. Riveiro-Barciela M. Outcome and risk of *de novo* Hepatitis B after liver transplantation: Are all anti-HBc-positive grafts the same? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020; 44 (6): 791–793.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599.
9. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatol.* 2010; 52 (2): 272–279.
10. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghanay MG, Pawlotsky JM et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology.* 2007; 46 (1): 254–265.
11. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2012; 56 (Suppl 1): S112–S122.
12. Katz LH, Tur-Kaspa R, Guy DG, Paul M. Lamivudine or adefovir dipivoxil alone or combined with immunoglobulin for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Cochrane database Syst Rev.* 2010. 7 (7): CD006005.
13. Wong TC, Fung JY, Cui TY, Lam AH, Dai JW, Chan AC et al. Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis. *J Hepatol.* 2019; 70 (6): 1114–1122.
14. Ossami Saidy RR, Eurich F, Postel MP, Dobrindt EM, Feldkamp J, Schaper SJ et al. Clinical and Histological Long-Term Follow-Up of *De novo* HBV-Infection after Liver Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (8): 767.

Статья поступила в редакцию 9.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 9.05.2022