

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И HBV-ИНФЕКЦИЯ

Андрейцева О.И., Козлова А.В., Сюткин В.Е.

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва

В статье представлены современные данные по трансплантации печени при HBV-инфекции. Показано, что пациенты с циррозом печени HBV-этиологии, ожидающие трансплантации печени, должны длительно получать аналоги нуклеоз(т)идов вплоть до ОТП. Обсуждаются различные схемы профилактики возвратной HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде и специфическое лечение *de novo* гепатита В после ОТП, возможность выполнения ОТП пациентам с ГЦР в исходе цирроза печени HBV-этиологии.

Ключевые слова: трансплантация печени, возвратная HBV-инфекция, *de novo* гепатит В, иммуноглобулин против гепатита В (HBIG), ламивудин, энтекавир

LIVER TRANSPLANTATION AND HBV INFECTION

Andreytseva O.I., Kozlova A.V., Sutkin V.E.

N.V. Sklifosovsky Research Institute for emergency, Moscow

The paper describes the modern approaches in treatment of hepatitis B virus (HBV)-infected patients who underwent liver transplantation. The patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation (OLT) have to receive long-term therapy with nucleos(t)ide analogs right up to liver transplantation. The paper discuss the different schemes of prophylaxis of recurrent HBV infection during post-transplantation and specific treatment of HBV infection after liver transplantation as well as possibilities of orthotopic liver transplantation for patients with liver cancer.

Key words: liver transplantation, recurrent HBV infection, *de novo* hepatitis B, immunoglobulin against HBV (HBIG), lamivudine, entecavir

Со времени активного внедрения ортотопической трансплантации печени (ОТП) в клиническую практику – середины 80-х годов XX века – проблема инфицирования пересаженной печени вирусами гепатита В и С, а также развитие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на фоне вирусной инфекции до и после трансплантации печени не утратила своей актуальности.

Как известно, выживаемость реципиентов печени зависит от многих причин, как хирургических, так и не связанных с самим оперативным вмешательством. В этой последней группе причин наиболее частыми являются инфекционные осложнения, быстро прогрессирующие на фоне медикаментозной иммуносупрессии. Не составляет исключения и инфицирование печеночного трансплантата вирусом гепатита В у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени HBV-этиологии (возвратная HBV-инфекция), а также *de novo* гепатит В, развившийся после трансплантации у пациентов, оперированных по поводу заболе-

ваний печени, не связанных с HBV-инфекцией. Еще одной серьезной проблемой среди пациентов, страдающих циррозом печени HBV-этиологии, является гепатоцеллюлярный рак.

Тактика ведения больных с заболеваниями печени HBV-этиологии, ГЦР на фоне цирроза печени HBV-этиологии, критерии отбора пациентов для выполнения трансплантации печени, пути улучшения результатов оперативного лечения (увеличение сроков выживания печеночных трансплантатов и реципиентов) активно обсуждаются в литературе в последние 10–15 лет.

Все авторы отмечают, что трансплантация печени у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери печеночного трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной HBV-инфекции. Темпы прогрессирования гепатита В в пересаженной печени значительно выше, чем в собственной печени реципиента до операции, и также нередко отмечается развитие *de novo* ГЦР в

Статья поступила в редакцию 14.09.09 г.

Контакты: Андрейцева Ольга Ивановна, к. м. н., ст. научный сотрудник отделения трансплантации печени.

Тел. 8-910-461-94-14, **e-mail:** olga-lte@rambler.ru

трансплантате [1, 36]. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров США цирроз печени HBV-этиологии даже рассматривался как противопоказание к ОТП [28].

Это заставило исследователей искать меры, которые могли бы максимально увеличить сроки выживания печеночных трансплантатов и реципиентов, перенесших операцию по поводу HBV-ассоциированного поражения печени, а также предотвратить *de novo* инфицирование пересаженной печени вирусом гепатита В, улучшить результаты оперативного лечения больных с ГЦР на фоне цирроза печени HBV-этиологии. Таким образом, вопросы профилактики инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В давно находятся в центре внимания многих ученых. Все авторы отмечают, что профилактика инфицирования пересаженной печени ведет к повышению сроков выживания печеночных трансплантатов и реципиентов. Однако вопросы периоперационного ведения таких пациентов, длительность назначения медикаментозных препаратов и их дозы до настоящего времени активно обсуждаются.

Профилактику возвратной HBV-инфекции можно разделить на три этапа: дооперационный, интраоперационный и послеоперационный.

В дотрансплантационном периоде необходимо добиться подавления или, как минимум, значительного снижения уровня репликации вируса гепатита В, что ведет к снижению риска инфицирования пересаженной печени [28]. Для этого в дооперационном периоде пациентам назначается противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов. Ранее единственным препаратом в этой группе был ламивудин (LAM), который назначался по 100 мг ежедневно. Следует отметить, что данный препарат не обладает гепатотоксичностью, может назначаться пациентам с декомпенсированным циррозом печени. Если репликация вируса прекращена, а пациент продолжает находиться в листе ожидания трансплантации печени, лечение следует продолжить до проведения операции, так как после прекращения приема препарата возможно возвращение активности вируса [19, 30, 39, 52, 54, 55]. Однако при длительном применении препарата имеется риск развития у пациента мутантного ламивудинустойчивого штамма вируса гепатита В [35, 39].

В последние годы появились новые поколения аналогов нуклеоз(т)идов: адефовир (ADV), энтекавир (ETV), тенофовир, телбивудин и др. Эти препараты могут быть использованы в послеоперационной комбинированной профилактике инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В.

Pellicelli и соавт. сообщают об эффективности препарата энтекавир и применении его в качестве «терапии спасения» у пациентов с ламивудинрезистентными штаммами вируса гепатита В, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Главной целью назначения аналогов нуклеоз(т)идов

до ОТП является подавление репликации вируса в краткосрочной перспективе для снижения риска инфицирования трансплантата. В представленной работе 82 ламивудинрезистентных пациента с циррозом печени HBV-этиологии, ожидающих ОТП, были рандомизированы в 3 группы (в соотношении 2: 1: 1): группа ETV, группа ADV и группа ADV + LAM. Из 82 пациентов 42 был назначен ETV в дозе 1 мг/сут (группа 1), 20 – ADV в дозе 10 мг/сут (группа 2) и 20 – ADV 10 мг/сут в комбинации с LAM 100 мг/сут (группа 3). Через 3 мес. неопределяемый уровень виремии (ДНК HBV < 15 МЕ/мл, Taqman Roche) был достигнут у 33 пациентов в 1-й группе (78,5%), у 7 пациентов во 2-й группе (35%), и у 10 больных в 3-й группе (50%). К 6 мес. ДНК HBV стала ниже порога определения еще у 3 пациентов в 1-й группе (85%), у 1 пациента во 2-й группе (40%), и еще у двух пациентов в 3-й группе – (60%).

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что энтекавир высокоэффективен в отношении снижения уровня ДНК HBV и АЛТ в течение первых 6 мес. терапии у пациентов с ламивудинрезистентным вирусом гепатита В, ожидающих трансплантации печени. При этом энтекавир более эффективен, чем комбинация ADV+ LAM [38].

Интра- и послеоперационная профилактика инфицирования печеночного трансплантата.

В то время, когда ОТП выполнялась без проведения профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В, возврат инфекции, диагностируемый по наличию HBs-Ag и ДНК HBV в крови, отмечался в 70% случаев в ранние сроки после операции [43, 44]. С тех пор как в профилактических целях оперированным пациентам стали назначаться либо специфический иммуноглобулин против гепатита В (HBIG), либо ламивудин в монотерапии, число случаев возвратной инфекции уменьшилось примерно до 50% [19, 44].

HBIG-монотерапия

Впервые в 1987 г. Lauchart с соавт. показали, что применение HBIG не менее 6 мес. после ОТП с поддержанием уровня HBs-Ab в крови не менее 100 МЕ/мл позволяет предотвратить инфицирование печеночного трансплантата [27]. В 1993 г. было проведено многоцентровое исследование, в котором было показано, что актуаральный риск возвратной HBV-инфекции в течение 3 лет после ОТП у пациентов без иммунопрофилактики составляет $75 \pm 6\%$; при проведении краткосрочной (2 мес.) профилактики – $74 \pm 5\%$; при проведении длительной (>6 мес.) профилактики – $36 \pm 4\%$ [44]. Параллельно проведенные исследования по фармакокинетике HBIG позволили сделать вывод о том, что обеспечение уровня HBs-Ab > 500 МЕ/мл в течение 1-й посттрансплантационной недели, > 250 МЕ/мл со 2-й по 12-ю неделю и поддержание в дальнейшем

уровня > 100 МЕ/мл минимизирует риск возвратной инфекции [33]. При этом начальная доза HBIg, вводимая интраоперационно внутривенно, во всех случаях составляла 10 000 МЕ, затем дозы и пути введения (внутривенно или внутримышечно) разнились в различных трансплантационных центрах.

В 2008 г. Hwang и соавт. провели ретроспективное исследование 639 взрослых пациентов, перенесших ОТП по поводу цирроза печени HBV-этиологии и получивших длительную монотерапию высокими дозами HBIg, и показали, что случаи возвратной инфекции в течение 5 лет составили в этой группе 7,3% [21].

Терапия HBIg является весьма дорогостоящей. Стоимость лечения в течение первого года после ОТП составляет около 100 000 USD, в течение последующих лет – от 40 000 до 50 000 USD [37]. Очевидно, что стремление к поиску иных схем профилактики возвратной HBV-инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени, является оправданным.

LAM-монотерапия

После 1990 г. и вплоть до 2000 г. проводились исследования по профилактике инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В с применением препарата ламивудин. К сожалению, надежды, возложенные на этот препарат, не оправдались. Были получены данные, что применение ламивудина в течение года даже у иммунокомпетентных пациентов с активной HBV-инфекцией вызывает развитие мутантного ламивудинрезистентного штамма вируса в 15% случаев, а у иммуносупрессированных больных после ОТП – 45% [31, 46]. При проведении монотерапии ламивудином в исследованиях разных авторов приводятся различные данные о частоте возвратной HBV-инфекции после ОТП. Так, Grellier с соавт. приводит данные о 10% реинфекции [19], Lo с соавт. – 24% [30], Perrillo с соавт. – 41% [39], Mutimer и соавт. [34] – 50% через 12, 16, 36 и 36 мес. после ОТП соответственно. Другие авторы приводят данные о частоте возврата посттрансплантационной HBV-инфекции через 1 год – у 8–27% реципиентов, через 2 года – у 13–40%, через 3 года – у 26–28%, через 4 и 5 лет – у 35% и через 6 лет – у 49% [22, 29, 56].

В связи с этим примерно с 2000 г. большинство центров отказались от идеи монотерапии препаратом ламивудин при проведении профилактики инфицирования печеночного трансплантата и пришли к выводу о необходимости комбинированной профилактики с применением HBIg и ламивудина.

Комбинированная профилактика

В последние 10 лет в большинстве центров получила распространение схема комбинированной профилактики возвратной HBV-инфекции, включа-

ющая внутривенное введение высоких доз HBIg в сочетании с назначением LAM. HBIg начинали вводить во время беспеченочного периода операции в дозе 10 000 МЕ, продолжали введение ежедневно в течение первой посттрансплантационной недели по 2000 МЕ, затем – 1 раз в 2 недели в течение 6–12 мес. после ОТП от 500 до 2000 МЕ. Доза зависела от уровня HBs-Ag в крови реципиента, который стремились поддерживать >100 МЕ/мл [28].

Еще в 1998 г. Markowitz и соавт. сообщили о том, что применение комбинации препаратов (HBI + LAM) позволило снизить риск послеоперационного инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В до 5% в течение 5 лет после ОТП [32]. Li Jiang и соавт. отмечают, что, несмотря на назначение высоких доз внутривенного иммуноглобулина В в сочетании с ламивудином в течение 10 лет после ОТП, при отсутствии у реципиента HBs-Ag, у 45% пациентов после ОТП определялась репликация вируса в мононуклеарах периферической крови и/или ткани печени [28]. Схожие данные представлены ранее Hussain с соавт. о том, что более чем у 80% пациентов с отсутствием HBs-Ag и активности вируса в периферической крови после ОТП определяется активность вируса гепатита В в ткани печени [20].

Эти данные позволяют предположить, что комбинированная терапия HBIg в сочетании с LAM не приводит к полной эрадикации HBV-инфекции после ОТП и поэтому показана большинству пациентов на протяжении всей жизни.

В последние годы появились работы, посвященные минимизации доз HBIg при использовании внутримышечного пути введения препарата. Так, в нескольких трансплантационных центрах были применены разные схемы дозирования: в день операции – от 800 до 4000 МЕ препарата, вводимого внутримышечно, затем ежедневно в течение 6–7 дней от 800 до 2000 МЕ, затем по 800 МЕ ежедневно в течение 3 недель до достижения уровня HBs-Ag в крови реципиента не менее 200 МЕ/мл, затем ежемесячно в среднем по 800 МЕ с поддержанием уровня HBs-Ag не менее 100 МЕ/мл. При этом стоимость терапии снизилась более чем на 50% [3, 18, 23, 24, 56]. Все авторы отметили сопоставимые данные по эффективности применения высоких доз внутривенного и низких доз внутримышечного иммуноглобулина в сочетании с ламивудином после ОТП у ламивудин-нерезистентных пациентов с циррозом печени HBV-этиологии при условии отсутствия или низкого уровня вирусной нагрузки до трансплантации. Однако Zheng с соавт. сообщают, что у 14% пациентов, получавших внутримышечно HBIg в сочетании с LAM, развилась возвратная HBV-инфекция в среднем через 15,8 мес. после операции. Объяснить это можно тем, что треть этих пациентов были в группе высокого риска возврата инфекции в связи с наличием на момент ОТП уровня

репликации ДНК HBV $> 10^5$ копий/мл и/или ламивудинрезистентного штамма вируса гепатита В [56].

Таким образом, большинство авторов придерживается необходимости пожизненного назначения комбинированной профилактики возвратной HBV-инфекции с применением различных схем дозирования и путей введения HBIG в сочетании с различными аналогами нуклеоз(т)идов. При этом подавляющее большинство трансплантационных центров в настоящее время отдают предпочтение назначению малых доз HBIG при внутримышечном пути введения и отмечают возможность конверсии с внутривенного на внутримышечный путь введения препарата в процессе наблюдения.

Однако существуют и другие стратегии послеоперационного ведения. Некоторые авторы приводят данные о возможности отмены HBIG после 2 лет лечения и переводе пациентов на монотерапию ламивудином. Так, Dodson и соавт. сообщают о 16 пациентах, которым после 2 лет лечения был отменен HBIG и продолжена терапия ламивудином. Ни у одного из этих пациентов не зафиксирован возврат инфекции в течение 51 месяца после ОТП [14]. В другое исследование было включено 29 пациентов, ДНК-HBV-негативных на момент операции. Все они получили комбинированную терапию высокими дозами HBIG в сочетании с ламивудином в течение 1 мес. после ОТП, а затем были рандомизированы в 2 группы: 1-я – перевод на монотерапию LAM ($n = 14$); 2-я – продолжение комбинированной терапии ($n = 15$). Ни у кого из пациентов не отмечено возврата HBV-инфекции за время исследования [6]. Оптимальными кандидатами для отмены HBIG после 2-летнего послеоперационного применения являются пациенты с неопределяемым уровнем ДНК HBV на момент ОТП, не имеющие репликации вируса гепатита В к моменту отмены препарата [28].

Angus и соавт. сообщают о возможности назначения ADV в сочетании с ламивудином для профилактики возвратной HBV-инфекции после окончания терапии HBIG. Схема дозирования HBIG была следующей: 800 МЕ HBIG внутримышечно интраоперационно, затем ежедневно в течение первой недели после операции, затем – ежемесячно по 800 МЕ. В ближайшие сроки после операции к лечению добавлялся ламивудин. 34 пациента через 12 мес. были разделены на 2 группы: 1-я – продолжение указанной терапии ($n = 18$), средний срок наблюдения 21,1 мес.; 2-я – отмена HBIG, продолжение терапии LAM + ADV ($n = 16$), средний срок наблюдения 21,8 мес. Во второй группе у одного пациента через 5 мес. стал определяться HBs-Ag при отрицательной ДНК HBV. Стоимость годичного курса терапии в 1-й группе составила 13 718 USD, во второй – 8290 USD. Учитывая отсутствие достоверной разницы в результатах применения этих двух схем терапии и существенное удешевление лечения пациентов 2-й группы, авто-

ры делают вывод о возможности конверсии HBIG на адефовир через 1 год после ОТП [4].

Отмечено, что появившиеся в последние годы новые аналоги нуклеоз(т)идов (энтекавир и тенофовир) являются перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной терапии у пациентов с HBV-инфекцией, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании [37].

Вакцинация

Еще одна послеоперационная стратегия заключается в послетрансплантационной активной иммунизации пациента путем троекратной вакцинации против гепатита В. Однако данные различных авторов об успешности этой стратегии слишком разноречивы. Sanchez-Fueyo и соавт. сообщают об успешной активной иммунизации 14 из 17 (82%) пациентов после ОТП. При этом авторы отмечают, что все отобранные пациенты были из группы низкого риска возврата HBV-инфекции [45]. Данные других исследований выглядят менее оптимистично: только в 18% случаев удается добиться определяемого уровня HBs-Ab в крови реципиентов после троекратной вакцинации после окончания курса терапии HBIG [2]. Сегодня появляются все новые рекомбинантные вакцины против гепатита В, с которыми связаны надежды исследователей на возможность проведения эффективной посттрансплантационной профилактики возвратной HBV-инфекции без применения HBIG, что может позволить значительно удешевить послеоперационное лечение у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии.

ГЦР на фоне HBV-ассоциированного заболевания печени

В статье Lampertico и соавт. был проведен ретроспективный анализ всех случаев ОТП по поводу ГЦР на фоне цирроза печени HBV-этиологии в период с января 1999 г. по сентябрь 2007 г. в двух трансплантационных центрах Италии (78 пациентов). До ОТП все пациенты получали противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов и радиочастотную абляцию (РЧА) очагов ГЦР и/или химиоэмболизацию печеночной артерии. Интра- и послеоперационная профилактика инфицирования пересаженной печени проведена в 3 вариантах: в первой группе пациентов (63%) применена комбинация препаратов LAM+HBIG; во 2-й (32%) – комбинация LAM+ADV+HBIG; в 3-й (5%) – монотерапия HBIG. Изучаемыми критериями эффективности была общая выживаемость и частота рецидива HBV-инфекции и ГЦР. Средний срок наблюдения составил 48 (2–110) мес. У 5 пациентов диагностирован рецидив ГЦР (6%) через 3–39 мес. (медиана 15 мес.); рецидив HBV-инфекции выявлен у 4 пациентов (5%) на 1, 3, 18 и 38-м месяце. Шесть пациентов умерли (7%):

2 – вследствие рецидива ГЦР, 2 – вследствие инфекционных осложнений, 1 пациент – вследствие возникновения *de novo* онкозаболевания и 1 – вследствие хирургических осложнений. Кумулятивная частота рецидива ГЦР, возвратной HBV-инфекции и выживаемости составила 9, 7 и 91%.

Среди всех больных у 69 (88,5%) распространенность опухолевого процесса не выходила за рамки Миланских критериев. Рецидив ГЦР в этой группе возник у 3 пациентов (4,3%); 9 (11,5%) опухолей не укладывались в Миланские критерии. Рецидив ГЦР выявлен в этой группе у 2 больных (22,2%). У пациентов, удовлетворявших Миланским критериям, 5-летняя кумулятивная частота рецидива ГЦР, возвратной HBV-инфекции и выживаемость составили соответственно 6, 7 и 92%. Возврат HBV-инфекции после ОТП имел место у 4 (67%) из 6 пациентов с дооперационным уровнем виремии $>10^5$ копий/мл, при этом у всех четырех был выявлен ламивудинрезистентный штамм вируса гепатита В. У 72 человек с дооперационным уровнем виремии $<10^5$ копий/мл отсутствовали признаки инфицирования печеночного трансплантата [26].

Degertekin и соавт. приводят данные мультицентрового исследования NIN HBV-OLT, проведенного в 15 центрах США, в которое включили 191 пациента после ОТП по поводу HBV-ассоциированного заболевания печени. У 98 (51%) из них диагностирован ГЦР: у 77 – при постановке в лист ожидания трансплантации печени (ЛО ТП), у 17 ГЦР развился во время нахождения в ЛО ТП, у 8 ГЦР диагностирован при исследовании удаленной печени. У 76% пациентов, находившихся в ЛО ТП, распространенность опухоли не выходила за рамки Миланских критериев, а при морфологическом исследовании удаленной печени только 55% случаев соответствовали Миланским критериям, 17% выходили за их пределы, но были в пределах критериев Калифорнийского университета (UCSF).

Так как в ряде ранее опубликованных работ было показано, что рецидив ГЦР после трансплантации печени связан с возвратом репликации ДНК HBV, то одной из задач данного исследования было изучение факторов, ассоциированных с рецидивом ГЦР и выживаемостью после ОТП. Рецидив ГЦР выявлен у 12 (12%) пациентов. Кумулятивная частота рецидива ГЦР через 1, 3 и 5 лет составила 5, 12 и 17% соответственно. Ни у одного из 8 пациентов, у которых опухоль была диагностирована в удаленной печени, рецидива ГЦР не было. При многофакторном анализе было установлено, что уровень альфа-фетопротеина (АФП) на момент трансплантации печени и мужской пол были связаны с риском рецидива ГЦР после ОТП при анализе всех случаев (из анализа были исключены пациенты с не диагностированными до операции опухолями). Уровень АФП перед ОТП, мужской пол и лечение ГЦР перед ОТП были ассоциированы с рецидивом. Несоответствие Ми-

ланским или UCSF-критериям (как до ОТП, так и по результатам морфологического исследования) не было связано с рецидивом ГЦР после трансплантации печени. Аналогичным образом наличие HBe-Ag и ДНК HBV при постановке в лист ожидания, на момент трансплантации, а также рецидив HBV-инфекции после ОТП не были связаны с рецидивом ГЦР. Кумулятивная 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после ОТП у пациентов с рецидивом ГЦР составила 67, 58 и 47%, без рецидива – 98, 93 и 91% соответственно. Данное исследование продемонстрировало тот факт, что в последнее время у большого количества пациентов с HBV-ассоциированными заболеваниями показанием к трансплантации печени становится ГЦР. В то же время в группе трансплантируемых больных уменьшилось число пациентов с терминальными стадиями цирроза печени HBV-этиологии, что связано с эффективностью современной противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов [12].

De novo гепатит В после ОТП

Инфекция HBV, возникшая *de novo* после ОТП, определяется как появление HBsAg у больного после ОТП, у которого до операции этот маркер отсутствовал. Такое определение позволяет объединить в одну группу как больных с реактивацией собственной латентной инфекции HBV, так и лиц, заразившихся интра- и послеоперационно. Однако по данным значительного числа исследований, основным источником манифестации инфекции HBV в посттрансплантационном периоде у не инфицированных ранее лиц является реактивация инфекции HBV, полученной с донорским органом [13]. Более того, риск заражения реципиента, не имеющего маркеров инфекции HBV, через трансплантат, полученный от анти-HBc – положительного донора, составляет до 94% при отсутствии профилактики [50].

Инфекция HBV после ОТП *de novo* наблюдается в 1,7–5% случаев в неэндемичных по гепатиту В районах [9, 41, 17]. При распространенности анти-HBc среди доноров 3–4% риск манифестации инфекции HBV *de novo* при пересадке печени от носителя анти-HBc составляет 33–78% [13, 16, 53]. В эндемичных по гепатиту В регионах частота инфекции HBV *de novo* после ОТП более высокая. По данным исследователей из Тайваня, этот показатель составил 15,3% у детей, перенесших ОТП [48].

Согласно мнению большинства исследователей, наличие анти-HBs в момент ОТП в количестве более 100 МЕ/л способно предотвратить появление инфекции HBV *de novo* в посттрансплантационном периоде у больных, находящихся в группе риска (то есть получающих донорский орган от анти-HBc положительного донора). Защитные антитела могут быть получены или за счет пассивной иммунопрофилактики в момент ОТП и после нее, или путем вакцинации против гепатита В. Иммунопрофилактика, как уже

упоминалось, является крайне дорогостоящей процедурой, а вакцинация больных с терминальными стадиями заболеваний печени недостаточно эффективна [2, 5, 8, 48]. Другой стратегией, направленной на профилактику развития инфекции HBV *de novo* после ОТП, является назначение аналогов нуклеозидов на продолжительный период всем реципиентам, получившим орган от носителей анти-HBc.

Инфекция HBV в этой группе больных появляется обычно в сроки от 4–6 до 12 мес. с момента ОТП. В серии наблюдений Prieto с соавт. этот интервал составлял до 24 мес., а у Castells с соавт. – до 48 мес. [9, 40]. Такой продолжительный инкубационный период свидетельствует о возможности под влиянием иммуносупрессивной терапии манифестации инфекции, полученной реципиентом в очень малом количестве.

Со времени первого описания инфекции HBV, возникшей *de novo* после трансплантации печени в связи с причинами, не связанными с гепатитом В, в 1992 г. [15] опубликовано значительное количество работ, посвященных этой проблеме. В большинстве своем они представляют описания отдельных клинических наблюдений или серий случаев (3–20 человек). Литературные данные, посвященные естественному течению инфекции HBV *de novo*, противоречивы. Большинство авторов отмечают, что течение инфекции HBV *de novo* более легкое по сравнению с рецидивом HBV у больных, оперированных в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени [9, 41, 16]. Показатели активности АЛТ остаются нормальными у половины больных [17]. По наблюдениям Chazouilleres с соавт., только у 10 из 20 больных, инфицированных HBV после ОТП *de novo*, развился хронический гепатит, и только в одном случае потребовалась ретрансплантация печени из-за тяжелой дисфункции, связанной с гепатитом В [10]. Другие авторы указывают на возможность более тяжелого течения болезни. У 1 из 3 больных, наблюдавшихся Wachs с соавт., развился хронический активный гепатит, а у 2 других сформировался цирроз печени [53]. Группа испанских исследователей в 1999 г. впервые описала фульминантную печеночную недостаточность (ФПН) у двух из 6 больных с *de novo* инфекцией HBV [11]. Segovia с соавт. также наблюдали 3 случая ФПН в группе из 19 больных. Более того, эти авторы при сопоставлении течения инфекции HBV, полученной *de novo* и рецидивировавшей, не нашли отличий в частоте тяжелого гепатита (63 и 62%), потери трансплантата (37 и 38%) и смерти, связанной с HBV (21 и 33%) [47]. Uemoto с соавт. описали развитие *de novo* фиброзирующего холестатического гепатита В [50]. Douglas с соавт. связывают тяжелое поражение печени с высокой вирусемией [16]. На возможность тяжелого течения инфекции HBV *de novo* указывают также другие исследователи [7, 40]. При этом независимо от наблюдавшейся тяжести гепатита подав-

ляющее большинство исследователей сообщает о хронизации инфекции. Спонтанная сероконверсия в анти-HBs наблюдалась казуистически редко.

После регистрации ламивудина для лечения хронического гепатита В в литературе появляются сообщения о его успешном применении для лечения и профилактики инфекции HBV, возникшей *de novo* у больных после ОТП. Большинство исследователей начинали противовирусную терапию в сроки до 3 месяцев после появления HBsAg после ОТП. Castells с соавт. сообщили о результатах лечения ламивудином семи пациентов, перенесших ОТП, у которых появилась инфекция HBV *de novo*. Средняя длительность лечения составляла 24,5 мес. ДНК HBV перестала определяться у 5, а HBeAg – у 3 больных. Ни в одном случае не наблюдалось печеночной недостаточности или потери трансплантата [9]. Успеха достигли также японские исследователи [51], назначавшие ламивудин 6 больным, у 5 из которых HBsAg перестал определяться через 1–11 мес. после начала лечения (медиана – 4,6 мес.). Напротив, Roque-Afonso с соавт. сообщают о неудовлетворительных результатах лечения ламивудином 5 больных, у которых развилась инфекция HBV *de novo*. У всех пациентов инфекция хронизировалась: после 12–16 мес. терапии появилась лекарственная устойчивость, и ДНК HBV вернулась к исходному уровню [42]. Несмотря на значительное число сообщений, факторы, влияющие на эффективность терапии ламивудином в данной группе больных, остаются неизученными. В последние годы появились отдельные сообщения об эффективности адефовира у больных с инфекцией HBV, развившейся *de novo* после ОТП [25, 49]. В описанном Toniutto с соавт. случае донор был вакцинирован от гепатита В. Авторы предполагают, что на клиренс HBsAg у реципиента мог повлиять перенос антител донора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с циррозом печени HBV-этиологии, ожидающие трансплантации печени, должны длительно получать аналоги нуклеоз(т)идов вплоть до ОТП с целью подавления вирусной активности. Ламивудин, ранее назначавшийся с этой целью, имеет высокий профиль резистентности, в связи с чем сегодня следует рассматривать в качестве терапии первой линии у данной группы пациентов новые аналоги нуклеоз(т)идов, такие как адефовир или энтекавир.

Самой эффективной и рентабельной стратегией профилактики возвратной HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде является внутримышечное введение низких доз HBIG в сочетании с ламивудином (у ЛАМ-нерезистентных пациентов) или другими нуклеоз(т)идными аналогами (при развитии резистентности к ЛАМ).

Стратегия активной иммунизации пациентов после ОТП, без использования HBIG, в настоящее

время не может быть рекомендована к широкому применению. Необходимо создание новых современных вакцин, новых противовирусных препаратов и строгий отбор пациентов с низким риском возврата инфекции.

ОТП, выполненная пациентам с ГЦР в исходе HBV-цирроза печени, удовлетворяющим Миланским критериям и получающим ПБТ, характеризуется высокой 5-летней общей выживаемостью с незначительным уровнем рецидива ГЦР и HBV. При этом возврат HBV-инфекции не ассоциирован с повышением риска рецидива ГЦР.

De novo гепатит В после ОТП обычно связан с пересадкой печени от носителя анти-HBc реципиенту без признаков перенесенной HBV-инфекции. Учитывая высокий риск быстрого прогрессирования инфекции у иммуносупрессированных пациентов, терапию аналогами нуклеоз(т)идов следует назначать немедленно после выявления HBsAg.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шерлок Ш., Дули Д. Рецидив болезни // Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. С. 756.
2. Angelico M., Di Paolo D., Trinito M.O. et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. P. 176–181.
3. Angus P.W., McCaughan G.W., Gane E.J. et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B // *Liver Transpl.* 2000. Vol. 6. P. 429–433.
4. Angus P.W., Patterson S.J., Strasser S.I. et al. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 1460–1466.
5. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (13). P. 2070–2074.
6. Buti M., Mas A., Prieto M. et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. P. 811–817.
7. Cahlin C., Olausson M., Friman S. Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33 (4). P. 2467–2468.
8. Castells L., Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 13 (4). P. 359–361.
9. Castells L., Vargas V., Rodríguez F. et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in de novo hepatitis B infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2002. Vol. 8 (10). P. 892–900.
10. Chazouilleres O., Mamish D., Kim M. et al. «Occult» hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients // *Lancet*. 1994. Vol. 343 (8890). P. 142–146.
11. Crespo J., Fábrega E., Casafont F. et al. Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation // *Liver Transpl. Surg.* 1999. № 5 (3). P. 175–183.
12. Degertekin B., Lok A.F. Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the main Indication for Liver Transplantation (OLT) among HBV Patients in the era of Nucleos(tide) Analogue Therapies, 59th AASLD Meeting, October 31–November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. 2008; 48 (abstract 1437).
13. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // *Gastroenterology*. 1997. Vol. 113 (5). P. 1668–1674.
14. Dodson S.F., de Vera M.E., Bonham C.A. et al. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2000. Vol. 6. P. 434–439.
15. Douglas D.D., Rakela J., Taswell H. et al. Transmission of hepatitis B virus infection from orthotopic donor livers [abstract] // *Hepatology*. 1992. Vol. 16. P. 49A.
16. Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L. et al. The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient // *Liver Transpl. Surg.* 1997. Vol. 3 (2). P. 105–111.
17. Fabia R., Levy M., Crippin J. et al. De novo hepatitis B infection after liver transplantation: sources of disease, incidence and impact // *Liver. Transpl. Surg.* 1997. Vol. 4. P. 119–127.
18. Gane E.J., Angus P.W., Strasser S. et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 931–937.
19. Grellier L., Mutimer D., Ahmed M. et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis // *Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 1212–1215.
20. Hussain M., Soldevila-Pico C., Emre S. et al. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. P. 1137–1144.
21. Hwang S., Lee S.G., Ahn C.S. et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14. P. 770–778.
22. Jiao Z.Y., Jiao Z. Prophylaxis of recurrent hepatitis B in Chinese patients after liver transplantation using lamivudine combined with hepatitis B immune globulin according to the titer of antibody to hepatitis B surface antigen // *Transplant. Proc.* 2007. Vol. 39. P. 1533–1536.
23. Jiao Z.Y., Yan L.N., Li B. et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B patients with lamivudine monotherapy or lamivudine combined with individualized low-dose hepatitis B immunoglobulin treatment // *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*. 2007. Vol. 15. P. 804–808.
24. Karademir S., Astarcioglu H., Akarsu M. et al. Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 579–583.
25. Kim K.K., Kim K.H., Hwang S. et al. Therapeutic effect of adefovir dipivoxil on recurrent or de novo infection of hepatitis B virus after liver transplantation: a preliminary report. Article in Korean // *Korean J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 45 (3). P. 174–180.

26. Lampertico P., Viganò M., Donato M. et al. Excellent 5-year overall survival in patients with HBV-related cirrhosis undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma, 59th AASLD Meeting, October 31–November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. 2008. Vol. 48 (abstract 621).
27. Lauchart W., Muller R., Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 4051–4053.
28. Li Jiang, Li-Sheng Jiang, Nan-Sheng Cheng and Lu-Nan Yan. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *World. J. Gastroenterol.* 2009 May 28. № 15 (20). P. 2489–2499.
29. Limquiacco J.L., Wong J., Wong V.W. et al. Lamivudine monophylaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study // *J. Med. Virol.* 2009. Vol. 81. P. 224–229.
30. Lo C.M., Cheung S.T., Lai C.L. et al. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 233. P. 276–281.
31. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. Management of hepatitis B: 2000 – summary of a workshop // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P. 1828–1853.
32. Markowitz J.S., Martin P., Conrad A.J. et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin // *Hepatology*. 1998. Vol. 28. P. 585–589.
33. McGory R.W., Ishitani M.B., Oliveira W.M. et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization // *Transplantation*. 1996. Vol. 61. P. 1358–1364.
34. Mutimer D., Dusheiko G., Barrett C. et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up // *Transplantation*. 2000. Vol. 70. P. 809–815.
35. Mutimer D., Pillay D., Dragon E. et al. High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 715–721.
36. Nevin Yilmaz, Mitchell L. Shiffman, R. Todd Stravitz et al. Prophylaxis Against Recurrence of Hepatitis B Virus After Liver Transplantation: A Retrospective Analysis Spanning 20 Years // *J. Liver International*. January 2008. Vol. 28 (1). P. 72–78.
37. Patterson S.J., Angus P.W. Post-liver transplant hepatitis B prophylaxis: the role of oral nucleos(t)ide analogues // *Current opinion in organ transplantation*. 2009. Vol. 14. P. 225–230.
38. Pellicelli A.M., Barbaro G., Barbarini G. et al. Efficacy of Entecavir as rescue therapy in lamivudine-resistant patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation, 59th AASLD Meeting, October 31 – November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. 2008. Vol. 48: 4 (suppl.). P. 701A (abstract 885).
39. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al. A multicenter United States–Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. P. 424–432.
40. Prieto M., Gomez M., Berenguer M. et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population // *Liver Transpl.* 2001. № 7. P. 51–58.
41. Roche B., Samuel D., Gigou M. et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 1997. Vol. 26 (3). P. 517–526.
42. Roque-Afonso A.M., Fery C., Samuel D. et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors // *Gut*. 2002. Vol. 50 (1). P. 95–99.
43. Samuel D., Bismuth A., Mathieu D. et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBs-Ag-positive patients // *Lancet*. 1991. Vol. 337. P. 813–815.
44. Samuel D., Muller M., Alexander G. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 1842–1847.
45. Sanchez-Fueyo A., Rimola A., Grande L. et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 496–501.
46. Seehofer D., Rayes N., Berg T. et al. Lamivudine as first- and second-line treatment of hepatitis B infection after liver transplantation // *Transpl. Int.* 2000. Vol. 13. P. 290–296.
47. Segovia R., Sanchez-Fueyo A., Rimola A. et al. Evidence of serious graft damage induced by de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2001. № 7. P. 106–112.
48. Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H. et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 48 (2). P. 203–208.
49. Toniutto P., Fumo E., Caldato M. et al. Favourable outcome of adefovir-dipivoxil treatment in acute de novo hepatitis B after liver transplantation // *Transplantation*. 2004. Vol. 15; 77 (3). P. 472–473.
50. Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants // *Transplantation*. 1998. Vol. 65 (4). P. 494–499.
51. Umeda M., Marusawa H., Ueda M. et al. Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6 (11). P. 2680–2685.
52. Villeneuve J.P., Condreay L.D., Willems B. et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 207–210.
53. Wachs M.E., Amend W.J., Ascher N.L. et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(–), HBcAb(+), HBIGM(–) organ donors // *Transplantation*. 1995. Vol. 59 (2). P. 230–234.
54. Yao F.Y., Bass N.M. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 33. P. 301–307.
55. Yao F.Y., Terrault N.A., Freise C. et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. P. 411–416.
56. Zheng S., Chen Y., Liang T. et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. P. 253–258.