

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Сюткин В.Е.¹, Андрейцева О.И.¹, Чжао А.В.^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ

Обобщен собственный опыт противовирусной терапии возвратной инфекции HCV после трансплантации печени. С 2002 по 2010 гг. 19 пациентов получили 22 курса лечения пегилированными интерферонами и рибавирином. Стойкий вирусологический ответ составил 25% при анализе в зависимости от назначенного лечения и 40% при анализе per protocol. Применение факторов роста позволило уменьшить частоту снижения доз противовирусных препаратов и перерывов в терапии. Авторы обращают внимание на медленную раннюю вирусную кинетику в изученной группе больных, что обосновывает увеличение продолжительности противовирусной терапии более 48 недель.

Ключевые слова: трансплантация печени, противовирусная терапия, пегилированные интерфероны, рибавирин, гепатит С

POSSIBILITIES OF HEPATITIS C ANTIVIRAL TREATMENT IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

Syutkin V.E.¹, Andreytzeva O.I.¹, Chzhao A.V.^{1, 2}

¹ N.V. Sklifosovsky institute research of Emergency Medicine, Moscow

² Chair of transplantology of the 3d Moscow Medical University

The results of 21 courses of antiviral therapy (AT) in 18 pts with HCV infection after cadaveric liver transplantation have been analyzed. (One recipient received AT twice due to noncompliance and two patients re-started AT PEG-IFN monotherapy). AT included PEG-IFN alpha-2a (180 mcg/w) in 18 cases or PEG-IFN alpha-2b (1,5 mcg/kg/w) in 3 cases combined with RBV (9,9 (3,3) mg/kg/day). Since 2008 epoetin-alfa (30,000 U/w) and filgrastim (300 mcg/w) were added to correct cytopenias for all treatment duration. Sustained virologic response was achieved in 25% cases (ITT) or in 40% cases (completed 80/80/80 rule per protocol). Rapid virologic response occurred only in 2 patients with non-1 genotype HCV with respectively low viral load, and complete early virologic response (EVR) – in 10 (56%) of 18 patients. Complete EVR occurred in all non-1 genotype pts, but only in 5/13 pts with HCV genotype 1 ($p = 0,036$). Four pts achieved negative serum HCV RNA post 12 week of AT. The early viral dynamic is slower in AT of recurrent HCV infection in liver transplant recipients than in non-transplanted patients. Growth factors can safely and effectively be used in complex treatment of hepatitis C after liver transplantation.

Key words: liver transplantation, antiviral therapy, PEG-IFN, ribavirin, hepatitis C

Терминальные стадии хронического гепатита С (цирроз, гепатоцеллюлярный рак) являются ведущими причинами трансплантации печени в США и Европе [29]. В последние годы в России также наблюдается рост числа реципиентов, которым проведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в связи с осложнениями гепатита С. В Мо-

сковском центре трансплантации печени (ЦТП) за период с сентября 2000 по сентябрь 2010 гг. проведена 171 ОТП 163 пациентам, в том числе 60 ТП (36,8%) – по поводу терминальных стадий хронического гепатита С. Возвратная инфекция HCV приводит к развитию хронического гепатита (ХГ) по крайней мере у половины реципиентов в тече-

Статья поступила в редакцию 18.10.10 г.

Контакты: Сюткин Владимир Евгеньевич, к. м. н., научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Тел. 8-903-127-94-78, e-mail: vsyutkin@rambler.ru

ние первого года после ОТП и практически в 100% случаев – в течение ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз трансплантата [4, 7, 8, 29]. Большинство исследователей предлагают начинать противовирусную терапию (ПВТ) не ранее, чем через 3–6 месяцев после ОТП, после подтверждения гистологических признаков болезни трансплантата. Опубликовано несколько систематических обзоров, посвященных анализу результатов ПВТ возвратной инфекции HCV после ОТП препаратами пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) и рибавирина (РБВ). Стойкий вирусологический ответ (СВО) составляет 24–30% [6, 17, 34, 35]. Большинство работ, включенных в мета-анализы, охватывали небольшое число больных при значительной вариабельности схем лечения, изменявшихся с течением времени. Существенным ограничением ПВТ после ОТП является переносимость терапии. Значительное число реципиентов вынуждены прерывать терапию или уменьшать дозы противовирусных препаратов в связи с развитием цитопении, что отрицательно сказывается на возможности эрадикации вируса. Кроме того, в литературе нет единого мнения по поводу возможности развития острого клеточного отторжения (ОКО), а также индукции аутоиммунитета под воздействием α -интерферона в этой группе больных.

В настоящей работе мы обобщили опыт проведения противовирусной терапии больным с гепатитом С трансплантата в Московском центре трансплантации печени за период с 2002 по 2010 гг.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы инициировали 22 курса ПВТ 19 больным, перенесшим ОТП по поводу терминальных стадий ХГ С (у 3 пациентов попытка проведения ПВТ предпринималась дважды).

Первый курс ПВТ, проведенный в 2002 г., осуществлялся препаратами рекомбинантного ИФН и рибавирина, остальные – комбинированной терапией ПЕГ-ИФН и РБВ (21 курс) или монотерапией ПЕГ-ИФН (2 курса).

Условно можно выделить два этапа изучения возможностей ПВТ в данной группе больных.

Первый этап (2002–2008 гг.) характеризовался частым уменьшением доз противовирусных препаратов вследствие развития цитопении, отсутствием применения факторов клеточного роста (эритропоэтина, гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)), повышенной настороженностью в плане риска развития ОКО. Ранняя вирусная кинетика не принималась в расчет при планировании продолжительности лечения и прогнозировании его эффективности. Большинство пациентов, инфици-

рованных HCV 1-го генотипа, не получили полного (48-недельного) курса ПВТ в связи с развитием нежелательных явлений. В течение этого периода было инициировано 10 курсов ПВТ 9 больным (табл. 1).

Начиная с 2009 г. при проведении ПВТ мы стали стремиться к максимальному повышению приверженности пациентов к лечению. Активно используются эритропоэтин в высоких дозах (30.000 Ед в неделю) и Г-КСФ (300 мкг/неделю) для профилактики и коррекции цитопении, часто на протяжении всей ПВТ. При определении предстоящей длительности терапии учитываются параметры ранней вирусной кинетики (быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), правило отмены ПВТ при отсутствии РВО на 12-й неделе и др.) Эти черты характеризуют *настоящий этап* проведения лечения больным хроническим гепатитом С трансплантата в Московском центре трансплантации печени.

На момент проведения анализа инициировано 12 курсов ПВТ 10 пациентам. Двум пациенткам попытка проведения ПВТ предпринималась повторно после отмены лечения вследствие быстрого развития тяжелой гемолитической анемии. Повторный курс лечения проводился в режиме монотерапии ПЕГ-ИФН. Одному из пациентов после неуспешной попытки лечения проведен повторный курс ПВТ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных, получавших ПВТ в ЦТП в 2002–2008 гг. и после 2008 г.

Характеристики	2002–2008 гг. (n = 9)	2009–2010 гг. (n = 10)
Пол мужской/женский	8/1	6/4
Возраст при начале ПВТ (М (95% ДИ)), годы	51 (45,5; 56,5)	46,3 (38,4; 54,2)
Месяц после ОТП (Ме (Q25; Q75))	9,5 (6; 12)	7,5 (4; 12,5)
1-й / не 1-й генотип	7/2	7/3
Виремия (log10 МЕ/мл, М (95% ДИ))	7,3 (6,8; 7,9)	7,2 (6,6; 7,8)
Иммуносупрессия (ЦИК-А/ТАК)	7/2	4/6
Масса тела (М (95%ДИ)), кг	73,8 (57,7; 89,9)	71,2 (60,9; 81,4)
Среднесуточная доза РБВ, мг/кг (М (SD))	8,9 (2,0)	10,6 (2,7)
Частота снижения дозы или отмены ПЕГ-ИФН	7/9*	0/10*
Частота использования Г-КСФ	1/9**	8/10**

Примечание. * P = 0,027; ** p = 0,008.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Результаты противовирусной терапии больных гепатитом С трансплантата, получавших лечение до 2009 г.

Длительность ПВТ у больных, инфицированных HCV 3-го генотипа, составила 20 и 23 недели. Длительность ПВТ у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, составила в 4 случаях 17–25 недель, в 3 случаях – 32–45 недель, и в одном случае – 80 недель.

Этот пациент начинал ПВТ в августе 2008 г. В течение первых 32 недель лечение имело все черты первого этапа ПВТ в ЦТП. Доза РБВ была быстро снижена с 1200 до 800 мг/сутки, а прием ПЕГ-ИФН неоднократно прерывался. Дозы препарата редуцировались до 135 и 90 мкг/нед. из-за тяжелой нейтропении, факторы клеточного роста не применялись. В итоге к 32-й неделе терапии уровень виремии снизился незначительно (с $1,73 \times 10^{*7}$ МЕ/мл до $7,06 \times 10^{*5}$ МЕ/мл), что, однако, сопровождалось нормализацией АЛТ и АСТ. С марта 2009 г. ПВТ была продолжена с использованием полных доз препаратов ПЕГ-ИФН альфа2а (180 мкг/нед.) и РБВ в дозе 800–1000 мг/сутки. Для коррекции анемии пациент получал эритропоэтин в дозе 30.000 Ед/неделю, для коррекции нейтропении – Г-КСФ в дозе 300 мкг/нед. за сутки до введения ПЕГ-ИФН. Через 10 недель ПВТ, проводимой в таком режиме, был получен полный РВО, авиремия сохранялась на протяжении всего курса ПВТ, но через 2 месяца после окончания ПВТ был зарегистрирован рецидив с возобновлением репликации HCV.

У 7 из 9 пациентов в процессе проведения ПВТ приходилось снижать дозу ПЕГ-ИФН или прерывать терапию из-за развития цитопений, Г-КСФ до 2008 г. не применялся. Снижение дозы или отмена РБВ вследствие развития анемии требовались у 4 из 9 больных. Эритропоэтин назначался двум из них в низких дозах (по 2000 Ед 3 раза в неделю) в течение небольшого периода времени и не приводил к достаточной компенсации анемии. Так, у одного из пациентов последние 15 недель ПВТ содержание гемоглобина в крови не превышало 90 г/л.

Быстрый вирусологический ответ не был получен ни в одном из семи случаев (в трех случаях уровень виремии на 4-й неделе ПВТ не исследовался), а полный РВО – у 5 пациентов. У 2 из них впоследствии наступил рецидив.

Стойкий вирусологический ответ был получен у 3 из 9 пациентов (33%). Он наблюдался у 2 больных с возвратной инфекцией HCV 1-го генотипа при продолжительности ПВТ в течение 40 и 45 недель и у одного больного, инфицированного вирусом 3-го генотипа при продолжительности терапии 20 недель.

Двух из 9 больных (22%) можно квалифицировать как «неотвечиков» на лечение ПЕГ-ИФН и

РБВ. У 4 из 9 пациентов после отмены ПВТ наступил рецидив (44%).

Следующее клиническое наблюдение, на наш взгляд, хорошо отражает основные черты первого этапа противовирусной терапии больных хроническим гепатитом трансплантата печени в ЦТП.

Б., ж, 53 года.

В дотрансплантационном периоде проводилась склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода. 26.12.2001 перенесла ОТП по поводу ЦП в исходе ХГ С. Ранний послеоперационный период протекал гладко. Ишемически-реперфузионные повреждения легкой степени тяжести с нормализацией функциональных печеночных проб к 18-му дню. Иммуносупрессивная терапия – циклоспорин-А, азатиоприн, преднизолон. В начале 2-го месяца после ОТП кратковременное увеличение активности АЛТ шестикратно, АСТ троекратно с нормализацией в течение 2 недель. В крови появилась РНК HCV 1-го генотипа ($2,7 \times 10^6$ копий/мл). Несмотря на стойко нормальные показатели активности АЛТ, АСТ через 5 месяцев после ОТП проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени: хронический активный гепатит с инфильтрацией портальных трактов зрелыми лимфоцитами, с выходом инфильтратов за пограничную пластинку и в дольки.

Начата противовирусная терапия препаратами Интрон А (3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю) и рибавирин в дозе 1000–800 мг внутрь ежедневно. (Вес пациентки 45 кг.) Лечение сопровождалось развитием значительной анемии (Hb 80–90 г/л) и умеренной лейкоцитопенией (лейкоциты – 2,5 тыс./мкл; нейтрофилы – 1,2 тыс./мкл.) Лечение рибавирином приходилось прекращать 4 раза сроком на 2–2,5 недели. После восстановления уровня Hb более 100 г/л лечение возобновлялось. Через 6 месяцев ПВТ виремия составляла $8,8 \times 10^3$ копий/мл, при гистологическом исследовании ткани печени – признаки активного гепатита с умеренной гистологической активностью, прекращено лечение интерфероном. Продолжена терапия Ребетолом еще в течение 6 месяцев.

В июле 2003 г. у пациентки диагностирована обширная язва пищевода на фоне рубцовой стриктуры пищевода и стойкого кардиоспазма. При консервативной терапии проходимость пищевода восстанавливалась. С этого времени у пациентки впервые наблюдается незначительное увеличение активности АЛТ и АСТ, которое периодически сменяется нормальными показателями.

С февраля 2004 г. отмечает нарастание дисфагии. Проведено несколько сеансов бужирования пищевода с положительным эффектом. Пациентка после выписки питалась самостоятельно. Употребляла в пищу обычные продукты. Переведена на монокомпонентную иммуносупрессию циклоспорином А. Преднизолон отменен.

С этого времени отмечается резкое увеличение активности аминотрансфераз до 7–10-кратного, повышение активности ГГТ и ЩФ в 3–5 раз. 28.05.04 по результатам биопсии печени диагностирован активный хронический гепатит С (ИГА 16 баллов).

С 1.06.04 возобновлена противовирусная терапия препаратами Пегасис (135 мг п/к еженедельно) и рибавирин (400 мг/сутки). К 10-й неделе ПВТ получен биохимический ответ, а к 12-й неделе – полный РВО. Однако в связи с лейкопенией ($900\text{--}1200$ клеток/мкл) и анемией ($Hb - \text{до } 75 \text{ г/л}$), за этот период времени трижды полностью отменяется ПВТ, в остальное время пациентка получает редуцированные дозы Пегасиса (90 мг/нед.) Базовая концентрация циклоспорина в этот период составляет $200\text{--}250$ нг/мл. Вскоре после получения РВО отмечается постепенное увеличение активности АЛТ, АСТ, ГГТ до 3–5 ВГН, при нормальном содержании билирубина.

На 19-й неделе ПВТ (18.10.04) появились признаки декомпенсации болезни печени (гипоальбуминемия 26 г/л , гипокоагуляция, асцит). Обсуждалось ОКО, без гистологической верификации проведен «пульс» метилпреднизолоном (500 мг в/в), внутрь добавлен микофенолат (2000 мг/сутки), преднизолон. Репликация HCV возобновилась ($1,4 \times 10^4$ копий/мл). Через 17 дней (4.11.04) проведена пункционная биопсия печени. По данным гистологического исследования биоптата – хронический активный гепатит, цирроз печени. Активность АЛТ и АСТ уменьшилась до 1,5 ВГН. Признаки гипоальбуминемии и гипопротромбинемии сохранялись.

С 7.03.05 отметила затруднение прохождения пищи по пищеводу, вынуждена была перейти на прием полужидкой пищи. Сеансы бужирования пищевода без существенного эффекта. 8.11.05 проведена гастростомия, антеградное бужирование пищевода. При осмотре в операционной ране – картина цирроза печени. Виремия – 3×10^8 копий/мл. В послеоперационном периоде пациентка принимала пищу в гастростому, прибавила в весе, компенсировались лабораторные показатели.

18.01.07 пациентке проведено стентирование пищевода. Пациентка начала питаться через рот. При ЭГДС отмечено наличие ВРВП* 1–2-й ст. 20.04.07 оперативное закрытие гастростомы. Во время операции эвакуировано 7 л асцитической жидкости. С июля по ноябрь 2007 г. неоднократно выполнялось дренирование брюшной полости, переливание альбумина.

15.11.07 у пациентки произошло кровотечение из ВРВП с последующим развитием печеночной комы и смерти.

2. Результаты противовирусной терапии больных гепатитом С трансплантата, получавших лечение с 2009 г.

На момент проведения анализа 7 больных завершили ПВТ, 3 продолжают получать лечение. Однако окончательная оценка эффективности ПВТ возможна только у 5 из 7 пациентов (2 пациента наблюдаются после завершения ПВТ менее 6 месяцев). Два из этих 5 больных оказались «неответчиками», в двух случаях произошел рецидив после отмены ПВТ. У последнего больного после повторного курса ПВТ, проводившегося в условиях высокой приверженности к терапии, наблюдается СВО.

Факторы роста назначались длительно большинству пациентов. Восемь из 10 больных в процессе ПВТ получали Г-КСФ, шесть – эритропоэтин в высоких дозах. Благодаря использованию факторов роста дозу ПЕГ-ИФН не требовалось уменьшать ни в одном случае. К сожалению, дозу РБВ пришлось временно уменьшать у шести пациентов, а в двух случаях – отказаться от его использования при проведении повторных курсов ПВТ. (Первые курсы были прерваны через 5 и 7 недель из-за тяжелого гемолиза.) При проведении ПВТ в этой группе больных содержание гемоглобина поддерживалось на уровне не ниже 100 г/л.

Быстрый вирусологический ответ был получен у 2 больных, а полный РВО – у 6 пациентов. Интересно, что рецидив наступил через 2 месяца после отмены ПВТ у одного из пациентов, инфицированного HCV 3-го генотипа, получавшего ПВТ на протяжении 24 недель (ПЕГ-ИФН альфа 2а 180 мг/нед. и РБВ в дозе 800 мг/сутки в течение первых 12 недель, 600 мг – в течение последующих 12 недель). У этого пациента наблюдался БВО, авиремия сохранялась весь период терапии.

3. Эффективность противовирусной терапии в зависимости от назначенного или фактически полученного лечения

Итак, к моменту настоящего анализа СВО наступил у 4 пациентов, у которых ПВТ завершена, и длительность наблюдения после ее окончания составляет 6 и более месяцев. Если проводить анализ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ), то есть по отношению ко всем больным, получившим по крайней мере 1 дозу ПЕГ-ИФН (16 больных), частота СВО в нашей группе больных составит 25%. При анализе в зависимости от фактически полученного лечения (*per protocol*) частота СВО составит 40%, поскольку только 10 пациентов получили адекватный по длительности (не менее 20 недель при 3-м генотипе HCV, и не менее 40 недель – при 1-м генотипе HCV) и приверженности к терапии (отсутствие перерывов в приеме ПЕГ-ИФН) курс ПВТ. Результаты

*ВРВП – варикознорасширенные вены пищевода (прим. н. редактора).

ПВТ в зависимости от назначенного и фактически полученного лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты противовирусной терапии

Исходы	Анализ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ): получили 1 и более доз ПЕГ-ИФН	Анализ в зависимости от фактически полученного лечения – <i>per protocol</i> : выполнили правило 80/80/80
Количество курсов ПВТ	21	10
Завершили наблюдение	16	10
Продолжают терапию	3	
Продолжают наблюдение	2	
Стойкий вирусологический ответ	4 (25%)	4 (40%)
Рецидив	6 (37,5%)	3 (30%)
Нет ответа	4 (25%)	3 (30%)
Прервали лечение (гемолиз)	2 (12,5%)	
Биохимический ответ	72%	80%

Вариант анализа результатов ПВТ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) нами фактически обсужден выше. Большинство больных, у которых наступил рецидив (67%) после отмены ПВТ, не получали лечение достаточно длительно (2 пациента) или получали неадекватные дозы с перерывами в терапии ПЕГ-ИФН (2 пациента).

Более интересным нам представляется анализ *per protocol*. Он подразумевает выполнение так называемого правила «80/80/80». То есть больные должны получить не менее 80% расчетных доз ПЕГ-ИФН и РБВ при длительности лечения не менее 80% от запланированной. Отсутствие РВО после 12 недель терапии позволяет применять другое правило – прекращения терапии (*stopping rule*). Из 6 больных, у которых ПВТ оказалась неуспешной, 3 являлись истинными «неответчиками». То есть при получении адекватных доз препаратов к 12-й неделе лечения РВО не наблюдался. У трех других пациентов после окончания ПВТ наблюдался рецидив. В одном случае, который был уже подробно описан нами ранее, больной, инфицированный HCV 1-го генотипа, в течение первых 32 недель ПВТ получал неадекватные дозы ПЕГ-ИФН и РБВ, но после возобновления терапии в адек-

ватных дозах к 10-й неделе имел авиремию, биохимический ответ и продолжал получать ПВТ до 80 недель. Другой пациент, инфицированный HCV 3-го генотипа, получал лечение ПЕГ-ИФН и РБВ в адекватных дозах в течение 24 недель. Наблюдался БВО, однако уже через 2 месяца после отмены ПВТ зарегистрирован вирусологический рецидив. При гистологическом исследовании ткани печени – картина субтотального стеатоза, гепатит минимальный. В третьем случае лечение проводилось в течение 48 недель полными дозами Пегасиса и рибавирина (800 мг/сутки) при весе пациента 61 кг по поводу инфекции HCV 1-го генотипа. Получен полный РВО, но уже через месяц после окончания терапии наблюдался рецидив.

4. Особенности ранней вирусной кинетики при лечении больных гепатитом С трансплантата

Быстрый вирусологический ответ (элиминация РНК HCV из сыворотки крови на 4-й неделе ПВТ) наблюдался нами только у 2 пациентов (со 2-м и 3-м генотипами вируса) из 18 (11%). В обоих случаях виремия до начала ПВТ была *относительно* невысокой (не превышала нижний квартиль log 10–6,6 МЕ/мл).

Полный ранний вирусологический ответ (элиминация РНК HCV из сыворотки крови не позднее 12-й недели после начала ПВТ) наблюдался у 10 (56%) наших пациентов из 18 случаев, когда он мог быть оценен. В двух случаях преждевременное прекращение терапии или неадекватные дозы ПЕГ-ИФН не позволили ему конвертироваться в СВО. Двое больных продолжают наблюдаться после завершения ПВТ. У двух пациентов наблюдается рецидив, у 4 полный РВО конвертировался в СВО. Таким образом, при анализе *per protocol* у 4 (67%) из 6 пациентов, у которых получен полный РВО, он конвертировался в СВО. Полный РВО был получен во всех 5 курсах ПВТ больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, и только у 5 из 13 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,036$). Нам не удалось выявить статистически значимого влияния пола, возраста, массы тела пациентов, срока начала ПВТ после ОТП, уровня виремии до ПВТ, характера иммуносупрессии (циклоsporин или такролимус), а также среднекурсовой дозы рибавирина (в расчете на кг массы тела) на вероятность получения полного РВО.

У 4 (30,8%) из 13 пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, у которых была возможна оценка виремии на 12-й неделе ПВТ, наблюдался неполный РВО. То есть к 12-й неделе ПВТ, происходило уменьшение виремии в 100 и более раз, но РНК HCV продолжала определяться в крови. У всех этих больных авиремия была получена в последующем (на 18, 22, 23 и 42-й неделях ПВТ), то есть наблюдался медленный (в 3 случаях) и очень медленный

(1 пациент) вирусологический ответ. В одном случае лечение было прекращено на 32-й неделе, что привело к рецидиву репликации HCV. У другого пациента общая продолжительность ПВТ в 80 недель, по-видимому, оказалась недостаточной для получения СВО. Двое больных продолжают получать терапию. Планируемая продолжительность курса – 72 недели.

5. Клиническая эффективность ПВТ

Помимо вирусологической эффективности чрезвычайно важна оценка клинической эффективности ПВТ, а также динамика активности АЛТ и АСТ (биохимический ответ) и изменение ИГА (гистологический ответ).

Восемнадцать курсов ПВТ были начаты больным с повышенными показателями активности АЛТ и АСТ. В 13 (72%) из них противовирусная терапия препаратами пегилированного интерферона и рибавирина привела к нормализации активности АЛТ и АСТ. В 4 случаях после полной нормализации активности АЛТ и АСТ вскоре после начала ПВТ при продолжении терапии активность аминотрансфераз вновь незначительно увеличивалась на фоне сохраняющейся авиремии. Такую динамику аминотрансфераз можно связать с предполагаемой индукцией аутоиммунитета под воздействием ИФН. Мы не наблюдали гистологически доказанного ОКО ни в одном случае ПВТ. Выше мы привели наблюдение за пациенткой, у которой предполагалось ОКО на 18-й неделе ПВТ, однако гистологическое исследование ткани печени проведено не было. ПВТ была прервана, несмотря на получение РВО, и вскоре после отмены ПВТ наблюдался вирусологический рецидив. Показатели активности аминотрансфераз сохранялись повышенными. У другого пациента после окончания ПВТ наблюдалось некоторое уменьшение активности АЛТ и АСТ, однако из-за вирусологического рецидива после курса ПВТ их нормализация не наступила. В двух других случаях повышение активности аминотрансфераз в последние недели ПВТ носило транзиторный характер. После отмены лечения активность аминотрансфераз постепенно нормализовалась, что сопровождалось СВО.

В 3 случаях после прекращения ПВТ и полного биохимического ответа вновь возобновился активный гепатит, что было связано с возобновлением (или продолжением) репликации HCV. У двух больных, получавших ПВТ при исходно нормальных показателях активности аминотрансфераз, она повышалась впервые после прекращения терапии также на фоне возобновления репликации HCV.

Гистологический ответ на ПВТ был оценен у 8 пациентов, завершивших ПВТ. У 6 из них ИГА после окончания лечения снизился на 3 и более балла (Knodell). Интересно, что у 3 из этих пациентов вирусологический ответ отсутствовал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали собственный опыт противовирусной терапии в очень непростой для лечения группе больных – реципиентов печени с возвратной инфекцией HCV после ОТП. Первая пациентка начала получать лечение в 2002 г., когда только появились основополагающие публикации Manns с соавт. (2001) и Fried с соавт. (2002), регламентирующие использование комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина у иммунокомпетентных больных гепатитом С [14, 21]. Сообщения из крупнейших мировых центров трансплантации печени, посвященные возможности применения интерферона и рибавирина после ОТП, были немногочисленны, противоречивы в оценке целесообразности, эффективности и переносимости ПВТ в этой группе больных [25].

Обсуждались сроки начала ПВТ после ОТП, риск развития ОКО, дозы интерферона и рибавирина. Постепенно накапливался собственный опыт лечения таких больных. Основной проблемой, как и в сообщениях других авторов [10, 11, 36], явились цитопении, что приводило к необходимости снижения доз противовирусных препаратов, перерывам в лечении и, как следствие, снижению эффективности терапии. Начиная с 2009 г. мы стали активно использовать препараты эритропоэтина альфа в высоких дозах (30.000 – 40.000 Ед/нед.) и Г-КСФ (филграстим). Это позволило выполнять намеченный протокол в отношении доз и длительности противовирусной терапии. К сожалению, мы не можем пока проанализировать влияние этого фактора на результаты лечения из-за малого числа наблюдений.

Полученная нами частота СВО сопоставима со средней частотой СВО, сообщаемой в литературе [6, 34]. Эффективность ПВТ у больных гепатитом С трансплантата печени при стандартных дозах препаратов и длительности терапии в 1,5–2 раза ниже, чем у иммунокомпетентных больных ХГ С, а частота развития цитопений у этих больных существенно выше. Согласно литературным данным, СВО в группе больных гепатитом С после ОТП составляет от 20 до 45% в зависимости от генотипа HCV (60–70% при 2-м или 3-м генотипе и 15–30% – при 1-м или 4-м генотипе HCV). По-видимому, несколько факторов обуславливают низкую эффективность ПВТ у больных с возвратной инфекцией HCV после ОТП. Это различия в кинетике вируса у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных больных [3, 30], более высокая частота резистентности к инсину и плохая переносимость ПВТ, приводящая к преждевременному прекращению лечения и уменьшению доз противовирусных препаратов, у больных, перенесших ОТП. [7, 13, 16, 23, 29].

Приемлемость СВО как маркера клинической эффективности ПВТ была подтверждена в ряде

исследований. Было показано, что у больных с СВО уменьшается скорость нарастания фиброза печени, увеличивается продолжительность жизни печеночных трансплантатов и реципиентов [5, 9, 24, 31, 33].

В нашем исследовании частота биохимического ответа составляла 72%, что сопровождалось снижением гистологических признаков активности гепатита у 6 из 8 пациентов с повторными биопсиями. В этом контексте интересны результаты исследований японских авторов (2009), которые оценили клиническую и гистологическую эффективность ПБТ в зависимости от варианта ответа на лечение. Оказалось, что даже при отсутствии СВО, в тех случаях, когда наблюдался вирусологический ответ в конце терапии или хотя бы только биохимический ответ, активность аминотрансфераз сыворотки и содержание коллагена IV типа оставались на низком уровне в течение 3 лет после начала ПБТ. В группе больных, у которых был получен СВО, значительно улучшались гистологические признаки активности и фиброза ($P < 0,01$). Наоборот, при отсутствии как вирусологического, так и биохимического ответа на лечение, прогрессирование фиброза было более быстрым ($P < 0,01$), а активность аминотрансфераз и уровень коллагена IV типа – значительно выше, чем в остальных группах больных. Пятилетняя выживаемость составляла 91–100% при наличии вирусологического и/или биохимического ответов на ПБТ и была значительно ниже (62%, $p < 0,05$) при их отсутствии. Таким образом, возможно, что лечение ПЕГ-ИНФ и РБВ больных гепатитом С после ОТП улучшает прогноз реципиентов не только при получении СВО, но и при получении хотя бы краткосрочного вирусологического и/или биохимического ответа на лечение [19]. С этими результатами согласны и другие исследователи. Так, Lilly L с соавт. (2008) сообщают, что в группе реципиентов печени, получавших комбинированную терапию ПЕГ-ИНФ и РБВ по поводу гистологически подтвержденного гепатита С, пятилетняя выживаемость оказалась выше не только в группе больных, у которых был получен СВО (96%), но и в группе больных с рецидивом после курса ПБТ (93%) по сравнению с группой не ответивших на лечение пациентов (83%) [20].

Большинство наших больных начали получать ПБТ в первый год после ОТП (медиана – 8,5 месяца). Veldt с соавт. (2008) проанализировали выживаемость трансплантатов печени и реципиентов, за период с 1995 по 2005 гг. в клинике Мейо (Рочестер). Из 215 реципиентов, которым была проведена ОТП по поводу терминальных стадий ХГ С, в 165 случаях гистологически был диагностирован гепатит С печеночного трансплантата, 78 реципиентов получали ПБТ [32]. Длительность наблюде-

ния составила в среднем 4,4 года. Между группами реципиентов, получавших и не получавших ПБТ, не было различий в тяжести заболевания печени по шкале MELD, стадии фиброза или времени регистрации возвратной инфекции HCV после ОТП. Выживаемость трансплантатов печени оказалась выше у больных, у которых ПБТ начали проводить в первые 6 месяцев после реинфекции, по сравнению с больными, у которых ПБТ начали проводить позднее (log rank $p = 0,002$). После проведения регрессионного анализа (Cox) оказалось, что ПБТ возвратной инфекции HCV связана со значительным уменьшением риска потери трансплантата (ОШ – 0,34; 95% ДИ 0,15–0,77; $p = 0,009$).

При оценке перспективности предстоящей ПБТ и планировании ее длительности значительное внимание уделяется ранней вирусной кинетике, то есть срокам уменьшения виремии и исчезновения РНК HCV из сыворотки крови после начала ПБТ. При получении БВО обсуждается возможность сокращения длительности лечения, и наоборот, отсутствие какого-либо уменьшения виремии к 4-й неделе ПБТ ставит под вопрос целесообразность ее продолжения [1]. Имеется ряд сообщений о частоте и роли БВО в группе больных, получающих лечение после ОТП. Так, в исследовании Naponne с соавт. (2008) у всех больных, у которых наблюдался БВО, был получен СВО [18]. В свою очередь у 88% больных, у которых БВО отсутствовал, отсутствовал СВО. Donato M. с соавт. (2008) также сообщают о высокой – 86% – положительной прогностической ценности БВО и только в 78% – отрицательной [12]. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований Samuel с соавт. (2003), которые сообщают, что у 20 из 25 больных, у которых БВО отсутствовал, ПБТ оказалась неэффективной (т. е. отрицательная прогностическая ценность составила 80%). [26].

Samuel с соавт. (2003) наблюдали БВО у 3 (10,7%) из 28 пациентов, получавших ПБТ [26]. В нашей группе больных также БВО был получен только в двух случаях (11%). Оба пациента были инфицированы HCV не 1-го генотипа и имели до начала лечения относительно низкую виремию (не превышавшую нижний квартиль – 6,6 log₁₀ МЕ/мл). Уровень виремии до начала лечения является важным фактором, влияющим на эффективность терапии. Sheiner P.A. с соавт. (1998) показали, что у больных с очень высокой виремией противовирусное лечение не эффективно [28]. В исследованиях, посвященных эффективности ПБТ, проводящихся в группах нетрансплантированных больных ХГ С, высокой считается виремия более 5,6–5,9 log₁₀ МЕ/мл (400.000–800.000 МЕ/мл). В нашей группе больных, как уже упоминалось, средняя виремия была значительно более высокой – 7,3 (0,9) log₁₀ МЕ/мл, что согласуется с литературными данными [15].

Полный РВО получен у всех 5 больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа и только у 5 из 13 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа. Исходный уровень виремии был сопоставим в группах больных с 1-м и не 1-м генотипами. Общеизвестен факт, что больные гепатитом С, инфицированные 1-м генотипом вируса, хуже отвечают на ПБТ. Несмотря на то, что различия между группами наших больных оказались статистически значимы, мы не спешим делать какие-либо заключения. Более интересным нам представляется факт, что у трети больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, наблюдался неполный РВО, причем при продолжении терапии авиремия была получена во всех случаях в различные сроки.

К главным особенностям, характеризующим вирусную кинетику в нашей группе больных, следует отнести ее более медленный характер, чем у иммунокомпетентных больных хроническим гепатитом С. Мы полагаем, что такая кинетика HCV связана с исходно более высоким уровнем виремии, более старшим возрастом пациентов, влиянием иммуносупрессивной терапии, а также невозможностью использовать более высокие дозы рибавирина, которые рекомендованы для лечения иммунокомпетентных пациентов. Исследования последних лет, проведенные у больных ХГС до ОТП, позволяют предположить, что в группе пациентов, у которых исчезновение РНК HCV наблюдается только после 24 недель лечения, увеличение длительности ПБТ до 72 недель приводит к повышению ее эффективности [2]. Обсуждение этих результатов вызывает особый интерес в условиях, когда ПБТ проводится после ОТП и дозы противовирусных препаратов оказываются сниженными из-за плохой переносимости, что приводит к высокой частоте рецидивов после стандартного 48-недельного курса ПБТ.

Группа авторов из Германии (2009) получила СВО у 26 из 83 (31,3%) пролеченных пациентов. РВО наблюдался у 47 пациентов, причем у 11 из них полный вирусологический ответ так и не наступил, и наоборот, у 5 пациентов, у которых к 12-й неделе отсутствовало снижение виремии в 100 и более раз (РВО), был получен СВО. Наилучшей положительной прогностической ценностью (92%) обладала авиремия на 24-й неделе лечения. Высокий уровень СВО у больных без РВО позволяет предполагать, что продолжительные (более 48 недель) курсы ПБТ способны увеличить эффективность терапии [27].

Исследователи из Франции (2009) ретроспективно проанализировали результаты ПБТ, проводимой ими с 1990 г. препаратами стандартного или пегилированного ИФН в сочетании с РБВ или без него [33]. Терапия проводилась до получения вирусологического ответа или бессрочно длительно при его отсутствии. К концу 48-й недели лечения РНК

HCV сохранялась в крови у 32 пациентов. Комбинированная ПБТ была продолжена более 12 месяцев у 26 больных, а более 18 месяцев – у 21 пациента. Средняя длительность ПБТ составила 16 месяцев (от 1 до 62 месяцев). У 34 пациентов получен СВО. Причем только у 20 из них наблюдался вирусологический ответ (перестала выявляться РНК HCV) в первые 6 месяцев терапии. Из 14 оставшихся РНК HCV перестала определяться в крови у 6 пациентов между 6-м и 12-м месяцами лечения, у 5 – между 12-м и 18-м месяцами, и у 3 – после 18 месяцев ПБТ. Только 12 пациентов вынуждены были прекратить лечение из-за побочных эффектов. Вирусологический ответ ассоциировался с высокой частотой биохимического и гистологического ответа. Даже в отсутствие вирусологического ответа скорость прогрессирования фиброза значительно снижалась у больных, получавших ПБТ более 6 месяцев.

Moeller M., с соавт. (2009) сообщают аналогичные результаты лечения 66 больных гепатитом С трансплантата печени. Комбинированная ПБТ проводилась в течение 52 недель после того, как РНК HCV переставала выявляться в крови. СВО составил 33%, а частота рецидивов – только 8%. Интересно, что у 32% пациентов вирусологический ответ наблюдался в первые 12 недель ПБТ, у 32% – между 12-й и 24-й неделями терапии, у 36% больных – после 24 недель ПБТ (у 23% – после 48-й недели). Положительная прогностическая ценность вирусологического ответа, полученного на 4, 12 или 24-й неделе ПБТ, составляла 80, 80 и 81% соответственно. Однако отрицательная предсказательная ценность ответа на 12-й и 24-й неделях была значительно ниже (62 и 65%). Вирусологический ответ после 24-й недели ПБТ наблюдался у трети пациентов, у которых получен СВО [22].

Результаты этих работ позволяют предполагать, что длительные курсы ПБТ препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствуют увеличению эффективности терапии и не приводят к существенному увеличению частоты побочных эффектов у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12-й неделе на стандартный курс ПБТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противовирусная терапия препаратами пегилированного α -интерферона 2 и рибавирина является методом выбора лечения возвратной инфекции HCV. Нормализация активности АЛТ и АСТ после начала ПБТ наблюдается у большинства (72%) больных хроническим гепатитом С трансплантата даже при отсутствии вирусологического ответа. Стойкий вирусологический ответ получен у 25% больных хроническим гепатитом С трансплантата, получивших не менее одной дозы ПЕГ-ИФН и ри-

бавирина, и у 40% больных, которые получили не менее 80% доз противовирусных препаратов при адекватной продолжительности терапии. Основным осложнением ПБТ, приводящим к снижению доз противовирусных препаратов и/или преждевременному прекращению лечения, являются цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Длительное использование факторов клеточного роста (эритропоэтина альфа, Г-КСФ) позволяет снизить частоту уменьшения доз и отмены противовирусных препаратов и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений в данной группе больных.

Ранняя вирусная кинетика у больных, перенесших ОТП, более медленная, чем у нетрансплантированных пациентов. Быстрый вирусологический ответ наблюдается редко (в 11% случаев) у больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, у которых исходная виремия не превышала $6,6 \log_{10}$ МЕ/мл, полный РВО – у половины больных. Полный РВО чаще наблюдается у больных, инфицированных HCV не 1-го генотипа, чем у больных с 1-м генотипом вируса. У трети больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, наблюдается медленный вирусологический ответ, что требует увеличения продолжительности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сюткин В.Е. Стратегия лечения больных хроническим гепатитом С на современном этапе // Клиническая фармакология и терапия. 2008. Т. 17 (2). С. 16–19.
2. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 2. С. 55–59.
3. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive patients—treatment and liver disease outcomes // J Clin Gastroenterol. 2007. Vol. 41. P. 75–87.
4. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis. 2000. Vol. 20. P. 17–35.
5. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy) // Transplantation. 2007. Vol. 83. P. 351–353.
6. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin // J Hepatol. 2008. Vol. 49. P. 274–287.
7. Berenguer M., Palau A., Fernandez A. et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. Liver Transpl. 2006. Vol. 12. P. 1067–1076.
8. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology. 2000. 32. P. 852–858.
9. Bizollon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. P. 1909–1913.
10. Castells L., Vargas V., Allende H. et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation // J. Hepatol. 2005. Vol. 43. P. 53–59.
11. Chalasani N., Manzarbeitia C., Ferenci P. et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trial (published erratum appears in Hepatology 2005. Vol. 42. P. 506). Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 289–298.
12. Donato M., Agnelli F., Rigamonti C. et al. Might Rapid Virological Response Be Used as a Stopping Rule in Liver Transplant Recipients Treated with Pegylated Interferon Plus Ribavirin? Liver transplantation. 2008. Vol. 14. P. 1383–1384.
13. Dumortier J., Scoazec J.Y., Chevallier P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 669–674.
14. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 975–982.
15. Gane E.J., Naoumov N.V., Qian K.P. et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 167–177.
16. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy K.R. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005. Vol. 3. P. 311–318.
17. Gurusamy K.S., Tsochatzis E., Xirouchakis E. et al. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus. Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 20 (1). CD006803. Review.
18. Hanouneh I.A., Miller C., Aucejo F. et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy // Liver Transpl. 2008. Vol. 14. P. 53–58.
19. Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al. The benefits of interferon treatment in patients without sustained viral response after living donor liver transplantation for hepatitis C // Transplant Proc. 2009. Vol. 41 (10). P. 4246–4252.
20. Lilly L., Selzner N., Therapondos G. et al. Improved survival in liver transplant recipients (LT) treated for recurrent hepatitis C (HCV) is seen in both relapsers and in sustained responders. Paper presented at: 2008 American Transplant Congress; May 31–June 4, 2008. Toronto, Canada.
21. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001. Vol. 358. P. 958–965.
22. Moeller M., Divine G., Brown K.A. Impact of length of therapy and predictive value models on SVR in HCV patients post OLT. Hepatology. 2009. Vol. 50. 391A.

23. Oton E., Barcena R., Moreno-Planas J.M. et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 2348–2355.
24. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G. et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 459–465.
25. Roche B. and Samuel D. Aspects of hepatitis C virus infection relating to liver transplantation. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 18. P. 313–320.
26. Samuel D., Bizollon T., Feray C. et al. Interferon-a2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. P. 642–650.
27. Schmidt S.C., Bahra M., Bayraktar S. et al. Antiviral Treatment of Patients with Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation with Pegylated Interferon. *Dig Dis. Sci.* 2010. Vol. 55 (7). P. 2063–2069.
28. Sheiner P.A., Boros P., Klion F.M. et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 1998. Vol. 28. P. 831–838.
29. Terrault N.A., Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. P. 1192–1204.
30. Torriani F.J., Ribeiro R.M., Gilbert T.L. et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188. P. 1498–1507.
31. Ueda Y., Takada Y., Haga H. et al. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2008. Vol. 85. P. 855–862.
32. Veldt B.J., Poterucha J.J., Watt K.D.S. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection // *Am. J. Transpl.* 2008. Vol. 8. P. 2426–2433.
33. Walter T., Scoazec J.Y., Guillaud O. et al. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact. *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 54–63.
34. Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M. et al. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 1586–1599.
35. Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P. et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies // *Journal of Viral Hepatitis.* 2008. Vol. 15. P. 699–709.
36. Zimmermann T., Bocher W.O., Biesterfeld S. et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int.* 2007. Vol. 20. P. 583–590.