

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНФЕКЦИИ HBV У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А., Чугунов А.О., Чжао А.В.

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

Проанализировано 104 реципиента, наблюдавшихся более 6 мес. после трансплантации печени (ТП). Возвратная инфекция HBV развилась у 7 (30,4%) из 23 реципиентов, перенесших ТП в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени, инфекция HBV *de novo* – у 11 (13,6%) из 81 HBsAg (–) реципиента. Инфекция HBV *de novo* протекала бессимптомно в 7 (64%) случаях, в виде безжелтушной (1) и желтушной (2) форм острого гепатита (ОВГ), у 1 реципиента развился хронический гепатит с исходом в цирроз трансплантата. Возвратная инфекция HBV протекала бессимптомно у 3 реципиентов, в виде безжелтушной формы ОВГ – в 4 случаях. HBeAg и IgM анти-HBc наблюдались у 1 (14%) больного с возвратной и у 8 (73%) больных с *de novo* инфекцией HBV. Аналоги нуклеозидов (АН) подавляли репликацию HBV у всех больных. Инфекция HBV *de novo* у большинства реципиентов протекала циклически и завершилась клиренсом HBsAg у 64%, сероконверсией в анти-HBs – у 46% пациентов. Возвратная инфекция HBV протекала как первично хроническая и завершилась клиренсом HBsAg в 1 случае при лечении АН и в одном случае – при лечении Пегасисом. Эффективной стратегией лечения инфекции HBV *de novo* являлась упреждающая терапия АН, при возвратной инфекции HBV обосновано использование пегилированного интерферона.

Ключевые слова: трансплантация печени, пегилированный интерферон, инфекция HBV *de novo*, инфекция HBV возвратная, упреждающая терапия.

DIFFERENT COURSES OF HBV INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Syutkin V.E., Andreytzeva O.I., Salienko A.A., Chugunov A.O., Chzhao A.V.

N.V. Sklifosovsky Institute research of Emergency Medicine, Moscow

To compare clinical and virologic course of *de novo* and recurrent HBV infection 104 liver graft recipients with 6 months and more follow-up after cadaveric transplantation have been analyzed. Recurred HBV infection occurred in 7 (30.4%) out of 23 HBsAg-positive and *de novo* HBV infection – in 11 out of 81 (13.6%) HBsAg-negative recipients. HBeAg and IgM anti-HBc appeared in 8 recipients with *de novo* and in one case – with recurrent infection. Two recipients with *de novo* HBV developed acute hepatitis with jaundice and one – chronic hepatitis with graft cirrhosis. Only one recipient with recurrent HBV developed severe acute hepatitis HBV/HDV, with anti-HBs seroconversion after 12 weeks of peginterferon alfa treatment. Nucleoside analogs (NA) were started in all 11 *de novo* HBV cases and in 5 cases of recurrent HBV infection. Treatment with NA effectively suppressed HBV DNA replication in both recurrent and *de novo* infections; HBsAg clearance occurred in 64% of *de novo* HBV and in 20% – of recurrent HBV cases. No secondary drug resistance occurred. *De novo* HBV infection is a self-limited disease in most cases, and preemptive NA treatment is the best treatment choice. Recurrent HBV infection is usually chronic, and pegylated interferon may be under consideration as well as NA.

Key words: liver transplantation, pegylated interferon, HBV *de novo*, recurrent, preemptive therapy.

Инфекция HBV в посттрансплантационном периоде может протекать в двух вариантах. В том случае, если трансплантация печени (ТП) была про-

ведена в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени и в посттрансплантационном периоде (ПТП) в крови вновь появляется HBsAg и возобнов-

Статья поступила в редакцию 14.03.11 г.

Контакты: Сюткин Владимир Евгеньевич, к. м. н., научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИСП им. Н.В. Склифосовского.

Тел. 8-903-127-94-78, e-mail: vsyutkin@rambler.ru

ляется репликация HBV, принято употреблять термин «возвратная инфекция». Источником такой инфекции является организм реципиента; печень заражается после ТП.

Возвратная инфекция HBV ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низкой выживаемостью реципиентов. Темпы прогрессирования гепатита В в пересаженной печени значительно выше, чем в собственной печени реципиента до операции [29]. В связи с этим в 80-е годы прошлого века во многих трансплантационных центрах цирроз печени в исходе гепатита В рассматривался как противопоказание к ТП [13]. Большинство исследований, посвященных естественному течению возвратной инфекции HBV, относятся к этому периоду. Так, в работе Demetris с соавт. (1990) возвратная инфекция HBV наблюдалась у 37 (82%) из 45 реципиентов печени, перенесших ТП в связи с HBsAg+ циррозом. У 24 (65%) из этих 37 реципиентов инфекция HBV привела к тяжелой болезни трансплантата: хроническому активному гепатиту или субмассивным некрозам. Только у 4 пациентов с возвратной инфекцией HBV сколько-нибудь выраженного повреждения трансплантата не наблюдалось. Поскольку 47% реципиентов на момент ТП имели HBeAg, после операции он определялся в 76% случаев [7]. Девяностые года прошлого века ознаменовались внедрением в клиническую практику трансплантологов специфического HB-иммуноглобулина, позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции HBV.

Первый из аналогов нуклеозидов (АН), эффективный в отношении HBV, ламивудин, был одобрен FDA для клинического применения в декабре 1998 г., а работы, посвященные изучению эффективности этого препарата у больных с возвратной инфекцией HBV, относятся к периоду 1999–2002 гг. Perrillo с соавт. (1999) сообщают о результатах лечения ламивудином 52 больных с возвратной инфекцией HBV, у половины из которых иммунопрофилактика была неэффективной. Авиремия получена у 68% больных к 24-й нед., однако HBsAg исчез только у 3 пациентов (6%). Возобновление репликации устойчивого к ламивудину штамма HBV наблюдалось у 27% больных через 32 недели терапии, и у трети пациентов характеризовалось клиническими и гистологическими признаками прогрессирования гепатита [17]. Другие исследователи также сообщают о первоначальном прекращении репликации у 68–100% реципиентов, однако частота появления устойчивых к ламивудину вариантов HBV с возобновлением репликации наблюдалась в 25% случаев после 12–18 мес. и в 45% случаев после 24–32 мес. ПВТ [14].

Если ТП проведена по отличному от гепатита В причинам, а в ПТП у реципиента в крови впервые

появились HBsAg и ДНК HBV, такой вариант инфекции HBV обозначают термином *de novo*. Основным источником инфекции HBV *de novo* является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, то есть перенесшего ранее гепатит В. Регламенты трансплантационных координаторов во многих странах до настоящего времени не предусматривают обязательного определения анти-HBc у донора, а в связи с ограниченностью донорских органов, печень, полученную от таких доноров, можно использовать для трансплантации [18]. При трансплантации таких органов в случае возможности выбора предпочтение при подборе реципиента следует отдавать больным, имеющим HBsAg или, по крайней мере, другие маркеры перенесенной инфекции HBV. Риск заражения реципиента без маркеров инфекции HBV через трансплантат, полученный от анти-HBc-положительного донора, при отсутствии профилактики составляет 34–86%, а по некоторым данным – до 94% [24, 26]. При наличии у реципиента анти-HBs и/или анти-HBc частота развития инфекции HBV *de novo* значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших признаков столкновения с инфекцией HBV в дотрансплантационном периоде [2, 18]. Трансплантация печени, полученной от доноров, у которых присутствовали анти-HBc, является интересной моделью компартментализации HBV. У лиц, перенесших инфекцию HBV, часто выявляются такие молекулярные доказательства тканевой репликации HBV, как кольцевая, ковалентно связанная ДНК и прегеномная РНК. При этом обычно отсутствует циркуляция вируса в периферической крови [8, 16].

Инфекция HBV трансплантата *de novo* может развиваться и при пересадке печени от донора без анти-HBc. В этих случаях обсуждается возможность реактивации инфекции реципиента, трансфузионный путь заражения или наличие у донора скрытой инфекции HBV.

Со времени первого описания инфекции HBV, возникшей *de novo* после ТП, в 1992 г. [9], опубликовано значительное количество работ, посвященных этой проблеме. В большинстве они представляют описание 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 [4, 10, 20]. Показатели активности АЛТ остаются нормальными у половины больных [12]. По наблюдениям Chazouilleres O. с соавт. (1994), только у 10 из 20 больных с инфекцией HBV после ТП *de novo* развился

хронический гепатит, и только в одном случае потребовалась ретрансплантация печени из-за тяжелой дисфункции, связанной с гепатитом В [5]. Другие авторы указывают на возможность более тяжелого течения болезни. У 1 из 3 больных, наблюдавшихся Wachs M. с соавт. (1995), развился хронический активный гепатит, а у 2 других сформировался цирроз печени [28]. Группа испанских исследователей (1999) впервые описала фульминантную печеночную недостаточность (ФПН) у двух из 6 больных с *de novo* инфекцией HBV [6]. Segovia R. с соавт. (2001) также наблюдали 3 случая ФПН в группе из 19 больных. 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%) [22]. Uemoto S. с соавт. (1998) впервые описали развитие *de novo* фиброзирующего холестатического гепатита В [26]. На возможность тяжелого течения инфекции HBV *de novo* указывают также другие исследователи [3, 18]. При этом независимо от наблюдавшейся тяжести гепатита подавляющее большинство исследователей сообщает о хронизации инфекции. Спонтанная сероконверсия в анти-HBs наблюдалась казуистически редко.

После регистрации ламивудина для лечения хронического гепатита В появляются сообщения о его успешном применении для лечения инфекции HBV, возникшей *de novo* у больных, перенесших ТП. Большинство исследователей начинали противовирусную терапию (ПВТ) в сроки до 3 мес. после появления HBsAg. Castells L. с соавт. (2002) сообщил о результатах лечения ламивудином семи реципиентов, перенесших ТП, у которых появилась инфекция HBV *de novo*. Средняя продолжительность ПВТ 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 [4]. Успеха достигли также японские исследователи [27], 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 A.M. с соавт. (2002) сообщают о неудовлетворительных результатах лечения ламивудином 5 больных, у которых развилась инфекция HBV *de novo*. У всех пациентов она приобрела хроническое течение: после 12–16 мес. терапии появилась лекарственная устойчивость, и вирусная нагрузка вернулась к исходному уровню [21]. В последние годы появились отдельные сообщения об эффективности адефовира у больных с инфекцией HBV, развившейся *de novo* после ТП [15, 25].

Таким образом, клиническое течение инфекции HBV после ТП и ее роль в развитии дисфункции

трансплантата изучены недостаточно. Особенно мало уделено внимания вирусологическим аспектам течения инфекции HBV *de novo* сравнительно с возвратной инфекцией HBV.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить клинические проявления и вирусологическое течение инфекции HBV *de novo* и возвратной инфекции HBV и обосновать выбор лечебной тактики в зависимости от варианта течения инфекции HBV после ТП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 104 реципиента печени, длительность наблюдения за которыми превышала 6 мес. В 23 случаях ТП была проведена в связи с терминальными стадиями HBsAg-положительного заболевания печени; 81 реципиент перенес ТП в связи с заболеванием печени, не связанным этиологически с инфекцией HBV. В 6 из 23 случаев HBsAg+ до ТП имела место моноинфекция HBV, в 15 – сочетанная инфекция HBV/HDV, в 2 случаях – инфекция тремя вирусами (HBV, HCV, HDV). Возвратная инфекция HBV развилась у 7 (30,4%) из 23 HBsAg+-реципиентов, а инфекция HBV *de novo* – у 11 (13,6%) из 81 HBsAg–реципиента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У трех реципиентов возвратная инфекция HBV развилась на фоне приема АН, длительно протекала бессимптомно и не сопровождалась повышением активности аминотрансфераз. В одном из этих случаев на 5-м месяце после выявления HBsAg у пациентки развилось острое клеточное отторжение (ОКО), потребовавшее «пульс-терапии» метилпреднизолоном, после которой активность аминотрансфераз вновь нормализовалась. В трех из 7 наблюдений можно уверенно констатировать ведущую роль инфекции HBV в развитии дисфункции трансплантата печени, в одном – обсуждать ее. В 6 случаях из 7 возвратная инфекция HBV протекала как HBeAg-негативная. В сыворотке крови не определялись также IgM анти-HBc.

Пяти пациентам назначались АН (ламивудин – в 3 случаях, адефовир и энтекавир – по 1), двум – пегилированный интерферон альфа 2а (Пегасис). Лечение АН привело к существенному снижению вирусной нагрузки или авиремии во всех наших наблюдениях, однако HBsAg перестал определяться только у одного пациента, а сероконверсия в анти-HBs не была получена ни в одном случае. Лечение Пегасисом привело к прекращению репликации HBV и ис-

чезновению HBsAg у одной пациентки. Приводим это наблюдение.

У., 40 лет. ТП проведена в связи с циррозом печени в исходе хронического гепатита В и D. В послеоперационном периоде получала иммунопрофилактику возвратной инфекции HBV (47 000 Ед HB-Ig в/в) в течение 13 мес. в сочетании с приемом ламивудина в течение 18 месяцев после ТП. Содержание анти-HBs поддерживалось на уровне 70–100 мМЕ/мл, HBsAg не определялся в течение всего периода иммунопрофилактики и последующие 18 месяцев. При плановом обследовании на фоне клинического благополучия выявлен HBsAg, анти-HBe, через месяц появилась ДНК HBV ($1,6 \times 10^6$ копий/мл, генотип D), YMDD – мутация не обнаружена. Анти-HDV и РНК HDV в крови пациентки не выявляются. Начат прием ламивудина. Через месяц лечения ламивудином у пациентки появились тошнота, многократная рвота, боли в эпигастральной области, субфебрилитет, желтуха. В крови определяются анти-HDV, РНК HDV, HBsAg. Активность АЛТ повышена в 60, АСТ – в 90 раз, содержание билирубина – до 61 мкмоль/л. Маркеры других вирусов гепатита, включая IgM анти-HAV, вирусов герпетической группы не обнаружены. Диагностирован острый гепатит D. На фоне симптоматической терапии, продолжающегося приема ламивудина активность АЛТ и АСТ уменьшилась до 7–10-кратного уровня, перестала определяться ДНК HBV. При гистологическом исследовании ткани печени – картина острого гепатита, признаков ОКО не найдено. Начато лечение пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ 180 мкг/нед. К 12-й нед. ПВТ перестал определяться HBsAg, РНК HDV, нормализовались все функциональные печеночные пробы. Пегасис отменен. Возобновлена иммунопрофилактика HB-Ig.

У 11 больных после ТП была зарегистрирована инфекция HBV *de novo* (в крови появился HBsAg, ДНК HBV). Трех мужчинам и восьми женщинам в возрасте от 21 до 58 лет была проведена ТП в связи с первичным билиарным циррозом (4 случая), болезнью Вильсона (2 случая) или алкогольным циррозом печени (2 случая), аутоиммунным гепатитом (2 случая), а также циррозом печени в исходе гепатита С (1 случай). В одном случае проведена одновременная трансплантация печени и почки. После ТП всем больным регулярно (не реже 1 раза в 3 мес.) проводилось исследование сывороточных маркеров инфекции HBV. Средняя длительность наблюдения за этими реципиентами после появления HBsAg составила 33,3 мес. (95% ДИ 13,9; 52,7), медиана – 20 мес.

В 7 из 11 случаев (64%) клинические проявления инфекции HBV были минимальными, самочувствие не ухудшалось, содержание билирубина оста-

валось нормальным или повышалось незначительно. Одна из этих пациенток на 3-м мес. течения инфекции HBV на фоне нормальной активности аминотрансфераз перенесла ОКО, после лечения которого «пульсом» метилпреднизолона активность аминотрансфераз вновь нормализовалась. Очередной «всплеск» активности гепатита у этой пациентки сопровождался сероконверсией в анти-HBe. У другой пациентки на 11-м мес. после ТП (через 2 мес. после выявления инфекции HBV) развилась стриктура холедохо-холедохо-анастомоза, с увеличением активности АЛТ до семикратного уровня, но без желтухи и повышения билирубина. На фоне консервативной терапии показатели активности АЛТ нормализовались. Через 19 мес. после ТП у пациентки развилась диарея, резкое обезвоживание на фоне нормальных показателей активности АЛТ, АСТ. В связи с увеличением размеров печени по данным УЗИ была проведена пункционная биопсия печени, осложнившаяся массивным плевральным кровотечением, остановка которого потребовала торакотомии. Впоследствии у пациентки развилась тяжелая пневмония, и при явлениях дыхательной недостаточности пациентка скончалась. Причины смерти не были связаны с инфекцией HBV.

Более тяжелое течение инфекции HBV трансплантата *de novo* наблюдалось у 3 реципиентов. Мы наблюдали 2 случая желтушного острого гепатита В. У одного из пациентов *de novo* развился хронический гепатит В трансплантата. В первые два года болезни показатели активности АЛТ колебались в пределах 2–4-кратного увеличения. К 26-му мес. после начала гепатита показатели активности АЛТ увеличились до 10-кратного уровня, что сопровождалось снижением протромбина до 65%. Высокая активность гепатита сохранялась в течение 4 мес. на фоне высокой виремии. При гистологическом исследовании серии биоптатов печени к этому времени можно проследить формирование цирроза трансплантата. Через 6 лет после начала болезни у пациента появились ультразвуковые признаки цирроза (неровный контур печени, асцит).

Наконец, у одной пациентки наблюдался безжелтушный гепатит, сопровождавшийся увеличением активности аминотрансфераз до 10-кратного уровня. Одновременно с ДНК HBV в крови определялась ДНК EBV.

Мы располагаем сведениями о спектре сывороточных маркеров у доноров двух наших пациентов, у которых впоследствии развилась инфекция HBV *de novo*. Оба донора имели признаки перенесенной инфекции HBV (анти-HBs, анти-HBc), при этом реципиенты не имели никаких маркеров HBV.

Из 11 реципиентов, у которых развилась инфекция HBV *de novo*, у 5 (45%) появление анти-HBc на несколько месяцев опережало выявление HBsAg, в

трех случаях эти маркеры были обнаружены одновременно, и только у одного пациента первым был зарегистрирован HBsAg. Отдельно с вирусологических позиций может рассматриваться течение инфекции HBV *de novo* у двух пациентов, у которых выявлялись только HBsAg и ДНК HBV в относительно невысокой концентрации (15 000 и 640 МЕ/мл) при полном отсутствии каких-либо антител.

У 8 больных наблюдалась классическая HBeAg-позитивная инфекция, сопровождавшаяся высоким уровнем виремии. У одного больного, имевшего анти-HBs до ТП, в первые 3 мес. от появления HBsAg в сыворотке отсутствовали маркеры HBe-системы вируса, потом появились анти-HBe, виремия в начале болезни была меньше, чем у остальных пациентов.

Анти-HBc IgM определялись в крови 8 больных вскоре после появления HBsAg. У больных, наблюдение за которыми с момента выявления признаков инфекции HBV составило 20 и более месяцев, они сохранялись длительно (не менее 18 мес.). Особенно интересно, что они сохраняются до настоящего времени у двух пациентов после сероконверсии в анти-HBs и прекращения репликации HBV. Еще в одном случае после длительного (21 мес.) перерыва они вновь были зарегистрированы при отсутствии ДНК HBV и сохраняются до настоящего времени.

Всем реципиентам с инфекцией HBV *de novo* назначались АН. В 10 случаях ПВТ начиналась с ламивудина и в одном – с энтекавира. Длительность терапии ламивудином в 6 случаях составила менее 13 мес., у 4 пациентов – более 18 и 20 мес. Ни в одном из наших наблюдений не было зарегистрировано появления устойчивых к ламивудину штаммов HBV. У двух пациентов наблюдалась первичная резистентность к ламивудину, которую удалось преодолеть назначением энтекавира или тенофовира. То есть в течение первого года ПВТ уровень виремии HBV снизился в 10 000 раз и более у 9 (82%) пациентов, а при длительном лечении авиремия получена в 9 (90%) случаях из 10 оставшихся в живых пациентов. Сероконверсия в анти-HBe наблюдалась у 6 (75%) из 8 больных, длительность наблюдения за которыми с момента появления HBsAg составила 15–98 мес.

Исчезновение HBsAg на фоне ПВТ наблюдалось в 7 случаях, в 5 из них оно сопровождалось появлением анти-HBs, что является эквивалентом выздоровления от острого гепатита В у больных, не получающих иммуносупрессивную терапию. Исчезновение HBsAg произошло в сроки 6–25 мес., а появление соответствующих антител – 8–34 мес. после начала терапии. Серологическое окно продолжалось до 11 мес. Только у одного из 11 пациентов (9%) наблюдалась хронизация инфекции HBV.

Одна пациентка умерла от не связанных с инфекцией HBV причин.

Таким образом, несмотря на высокую частоту развития инфекции HBV трансплантата de novo в нашей группе больных (13,6%), клинически значимая дисфункция трансплантата печени развилась в 4 из 11 случаев, причем в одном из них наблюдалась сочетанная инфекция HBV и EBV, протекавшая без желтухи. В 3 остальных случаях лечение ламивудином начато только после появления клинических проявлений болезни – слабости, желтухи, кожного зуда, что привело к успеху у двух пациентов. У 7 пациентов HBsAg и ДНК HBV были выявлены при плановом лабораторном обследовании до появления симптомов болезни. В этих случаях сразу после выявления HBsAg реципиентам назначался ламивудин в стандартных терапевтических дозах. Такое раннее (по отношению к развитию инфекции HBV) назначение ламивудина позволило предотвратить развитие ДТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлены существенные различия в течение возвратной инфекции HBV и инфекции HBV трансплантата *de novo*. Первым маркером возвратной инфекции HBV, появляющимся в крови реципиента после ТП, обычно является HBsAg. Возвратная инфекция HBV обычно протекает как первично хроническая, HBeAg-негативная, и не приводит к появлению в крови таких маркеров первой встречи с вирусом, как IgM анти-HBc. Первым маркером инфекции HBV *de novo* являются анти-HBc, появляющиеся в крови реципиента в первые месяцы после ТП. Если в сыворотке реципиента определяются анти-HBs в достаточном количестве, то развития инфекции HBV *de novo* не происходит. В случае исчезновения (или отсутствия) защитных анти-HBs через несколько месяцев после появления анти-HBc в сыворотке начинает определяться ДНК вируса, а затем – HBsAg. Инфекция HBV трансплантата *de novo* обычно протекает как острая и сопровождается появлением HBeAg и Ig M анти-HBc.

Объяснением выявленных различий могут являться особенности патогенеза инфекции HBV, вызывающего повреждение печени через иммунные механизмы, а не непосредственно. В случае первого появления инфекции HBV на фоне иммуносупрессивной терапии организм реципиента впервые встречается с вирусом гепатита В, и инфекция HBV *de novo* протекает как острая циклическая. Возможно, на ее хронизацию у небольшого числа больных влияет наличие иммуносупрессивной терапии. В случае возвратной инфекции HBV она для реципиента своя, знакомая иммунной системе, и повтор-

ное заражение донорской печени является непрерывным продолжением ее развития.

Указанные различия в течении возвратной и *de novo* инфекций HBV трансплантата печени обуславливают различия в подходах к их профилактике. Своевременное применение HB-Ig в адекватных дозах препятствует проникновению HBV в незараженные гепатоциты донорской печени. Применение HB-Ig может быть эффективно и в целях профилактики инфекции HBV *de novo* за счет связывания вируса в крови, однако не влияет на его репликацию в гепатоцитах инфицированной донорской печени, и следовательно, патогенетически не обосновано.

Назначение АН приводит к эффективному контролю над репликацией HBV в обоих случаях. Однако при возвратной инфекции HBV исчезновение HBsAg, и тем более сероконверсия в анти-HBs, на фоне такой терапии встречаются редко. Инфекция HBV *de novo* на фоне приема АН обычно протекает циклически и завершается сероконверсией в анти-HBs, или, по крайней мере, клиренсом HBsAg. Этот результат наших исследований позволяет обосновать различия в терапевтической тактике. Целью лечения инфекции HBV трансплантата *de novo* является предотвращение тяжелых дисфункций трансплантата, которые могут привести к смерти пациента или ретрансплантации. Аналоги нуклеозидов (в том числе относительно недорогой ламивудин) являются препаратами выбора. Лечение возвратной инфекции HBV равносильно лечению хронического гепатита В. Основной целью такого лечения является замедление прогрессирования гепатита и предотвращение развития цирроза трансплантата. Отсюда оправданность попыток назначения препаратов пегилированного интерферона, которые могут привести к элиминации HBsAg (что мы и наблюдали у одной из наших пациенток).

Частота инфекции HBV *de novo* в наблюдавшейся нами группе больных составила 13,6%. В эндемичных по HBV регионах сообщается частота, сопоставимая с нашими данными. Согласно данным исследователей из Тайваня, этот показатель составил 15,3% у детей, перенесших ТП [23]. В США и странах Западной Европы инфекция HBV трансплантата печени *de novo* встречается значительно реже [4, 12, 20]. Тем не менее в тех странах, где определение анти-HBc у донора не включено в обязательный протокол трансплантационных координаторов (например, в Испании), сообщается аналогичная нашей частота инфекции HBV *de novo* после ТП. Так, Vargas с соавт. (2006) сообщают об аналогичной частоте выявления инфекции HBV *de novo* (14,5%) [2]. Таким образом, частота инфекции HBV трансплантата *de novo*, по-видимому, связана не только с распространенностью HBV в попу-

ляции, но и с правилами трансплантационной координации, принятыми в стране.

У всех наших больных инфекция HBV появилась через относительно небольшой промежуток времени (от 4 до 17 мес.), прошедший с момента ТП. В серии наблюдений Prieto с соавт. (2001) этот интервал составлял до 24 мес., а у Castells L. с соавт. (2002) – до 48 мес. [4, 18]. Такой продолжительный инкубационный период свидетельствует о возможности под влиянием иммуносупрессивной терапии поздней манифестации инфекции, полученной реципиентом в очень малом количестве. С практической точки зрения мы вправе ждать в нашей группе больных новых случаев проявления инфекции HBV.

Клиническое течение инфекции HBV трансплантата *de novo* в нашей группе больных было бессимптомным в 8 случаях (73%), проявлялось желтушной формой острого гепатита в 2 других случаях, и у одного пациента развился хронический гепатит с формированием цирроза трансплантата. Нам представляется оправданным назначение аналогов нуклеозидов для быстрого снижения вирусемии. На протяжении длительного времени единственным доступным в России препаратом этой группы являлся ламивудин. Douglas с соавт. (1997) связывает тяжелое поражение печени с высокой вирусемией [10]. У нашего пациента инфекция приобрела хронический характер, первоначально уровень вирусемии был ниже, чем у остальных больных, однако в процессе лечения ламивудином, оказавшегося неэффективным, уровень вирусемии увеличился до 10^{10} копий/мл. Корреляция между уровнем вирусемии и тяжестью поражения органа свойственна инфекциям, обладающим непосредственным цитопатическим действием. Возможно, у больных на фоне иммуносупрессии вирус гепатита В начинает реализовывать цитопатическое действие, которое не свойственно ему при инфицировании иммунокомпетентных лиц.

Различия в оценке тяжести клинических проявлений инфекции HBV трансплантата печени *de novo* разными исследовательскими коллективами, подробно описанные нами выше, могут быть связаны с различиями в сроках выявления инфекции и начала терапии. При естественном течении острой инфекции HBV у нетрансплантированных пациентов период от момента заражения до появления клинических проявлений болезни (инкубация) составляет от 1,5 до 6 мес. Использование АН для лечения острой инфекции HBV в настоящее время рекомендовано только в группе больных, у которых гепатит В протекает особенно тяжело [11]. Уменьшение вирусемии под влиянием АН помогает предотвратить заражение новых гепатоцитов и развитие печеночной недостаточности, связанной с гибелью значительной части паренхимы печени. Редкость выявления ин-

фекции HBV в инкубационном периоде затрудняет исследования возможности применения АН на этой стадии болезни. Можно спекулятивно предположить, что клинические проявления инфекции HBV в этом случае будут менее выраженными.

При наблюдении за больными, перенесшими ТП, имеется возможность регулярно исследовать сывороточные маркеры HBV, что позволяет начать терапию на самых ранних стадиях инфекции HBV *de novo*. В обоих наших случаях желтушной формы острого гепатита В *de novo* HBsAg был обнаружен только после появления первых признаков дисфункции трансплантата. Больной, у которого после ТП развился хронический гепатит и цирроз трансплантата в исходе *de novo* инфекции HBV, наблюдался с момента операции более тщательно. Ему проводилось ежемесячное определение всех маркеров HBV- и ДНК-вируса в крови. Неудача лечения, по-видимому, связана с первичной устойчивостью вируса к ламивудину. Других АН, разрешенных к применению в России для лечения инфекции HBV, в 2002–2003 гг. не было. В остальных наших наблюдениях сывороточные маркеры инфекции HBV *de novo* были выявлены раньше, чем развились клинические проявления болезни. Лечение аналогами нуклеозидов (в 7 из 8 случаев – ламивудином) позволило предотвратить развитие дисфункции трансплантата и/или хронизацию инфекции. Ни в одном из наших наблюдений мы не наблюдали появления вторичной лекарственной резистентности. Таким образом, факт развития инфекции HBV *de novo* не повлиял существенно на прогноз и качество жизни этих пациентов. Более того, у половины из них в условиях стандартной иммуносупрессии произошла сероконверсия с появлением анти-HBs.

Стратегия предотвращения развития клинических проявлений инфекции за счет начала ее лечения на доклинической стадии активно используется трансплантологами как альтернатива противовирусной профилактике для предотвращения развития клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции (CMV) и получила название упреждающей (preemptive) терапии. Она предполагает еженедельное исследование ДНК CMV в крови реципиентов и назначение противовирусной терапии немедленно после первого положительного теста [19].

У инфекций HBV *de novo* и CMV, развивающихся после ТП, много общего. Обе инфекции повсеместно распространены, и значительная часть взрослого населения сталкивалась с ними. Острая фаза обеих инфекций часто протекает латентно, но полная эрадикация из организма хозяина не происходит: вирусы длительно сохраняются внутриклеточно, не вызывая проявлений болезни. Под влиянием иммуносупрессивной терапии происходит ре-

активация латентной инфекции, безразлично – донора или реципиента.

Как уже упоминалось выше, для предотвращения развития клинических проявлений инфекции CMV предложены две альтернативные стратегии: противовирусная профилактика, при которой противовирусные препараты назначаются всем реципиентам, не имеющим признаков перенесенной инфекции CMV, или упреждающая (preemptive) терапия, при которой проводится частое исследование крови на ДНК CMV, и при появлении последней назначаются противовирусные препараты.

По нашему мнению, аналогичная стратегия может быть применена для предотвращения развития клинических проявлений инфекции HBV трансплантата *de novo*. Более медленное, чем в случае инфекции CMV, развитие клинических проявлений инфекции HBV *de novo* позволяет проводить тестирование сыворотки крови реципиентов реже. Кроме того, скринирующим тестом для своевременного выявления инфекции HBV *de novo* будет являться не дорогостоящая полимеразная цепная реакция (как в случае CMV), а значительно более дешевый иммуноферментный анализ. Мы предлагаем у всех реципиентов, у которых до ТП отсутствовали анти-HBs, исследовать HBsAg 1 раз в месяц, начиная с 3-го мес. после ТП, на протяжении последующих 15 мес. Группу повышенного риска в плане возможного развития инфекции HBV *de novo* составляют реципиенты, у которых вскоре после ТП появляются анти-HBs. Таким больным может оказаться целесообразным более частое (1 раз в 2 нед.) исследование HBsAg.

Присутствие защитных антител (анти-HBs) в концентрации не ниже 100 мМЕ/мл может в значительной части случаев предотвратить развитие инфекции HBV трансплантата печени *de novo*. В трех наших наблюдениях HBsAg появлялся вскоре после исчезновения анти-HBs. Теоретически наличие анти-HBs может быть обеспечено двумя путями: активной иммунизацией больных или пассивной иммунопрофилактикой специфическим HB-иммуноглобулином. Ранее мы показали относительно низкую эффективность активной иммунизации реципиентов трансплантата печени и больных, находящихся в листе ожидания. Мы показали также, что даже в случае успешной вакцинации больных циррозом печени защитные антитела быстро утрачиваются в первые месяцы после ТП [1]. В связи с высокой стоимостью специфического HB-иммуноглобулина, неопределенной длительностью его использования мы не изучали его эффективность в данной группе больных. Преимущества и недостатки профилактики и упреждающей терапии инфекции HBV трансплантата *de novo* мы обобщили в табл. 1.

Таблица 1

Преимущества и недостатки стратегий предотвращения гепатита В трансплантата *de novo*

Стратегия	Преимущества	Недостатки
Активная иммунизация	Низкая стоимость, безопасность	Низкая эффективность, нестойкий иммунитет
Пассивная иммунопрофилактика	Высокая эффективность	Пожизненное парентеральное введение препарата, высокая стоимость, риск серьезных нежелательных явлений
Профилактика аналогами нуклеоз(т)идов	Низкая стоимость (ЛАМ)	Неопределенная длительность, появление устойчивых штаммов HBV с непредсказуемым течением последующего гепатита (ЛАМ), высокая стоимость (ЭНТ, АДФ, ТНФ), неизбирательность назначения
Упреждающая (preemptive) терапия	Низкая стоимость, ограниченная продолжительность, избирательность назначения	Потенциальный риск развития гепатита при несвоевременном начале лечения

Стратегии предотвращения гепатита В трансплантата *de novo*

- Профилактика инфекции HBV *de novo*
 - Иммунопрофилактика:
 - активная (вакцинация);
 - пассивная (специфический HB-Ig).
 - Аналоги нуклеоз(т)идов.
 - Сочетание иммунопрофилактики и аналогов нуклеоз(т)идов.
- Упреждающая (preemptive) терапия инфекции HBV *de novo*.

Применение АН у всех наших больных с возвратной инфекцией HBV позволяло эффективно контролировать репликацию HBV и не давало возможности развиться клинически значимой дисфункции трансплантата, несмотря на персистенцию HBsAg. Исчезновение HBsAg с одновременным прекращением репликации обоих вирусов наблюдалось нами при лечении возвратной сочетанной инфекции HBV/HDV интерфероном и ламивудином. Это наблюдение позволяет обсуждать возобновление использования современных препаратов интерферона в клинической практике для лечения возвратной инфекции HBV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение инфекции HBV после ОТП в последнее десятилетие стало значительно более мягким, а прогноз ее – более благоприятным, чем в 90-е годы прошлого века. Серьезная дисфункция трансплантата обычно возникает только в отсутствие приема АН.

Особенности течения возвратной и *de novo* инфекции HBV после ТП обуславливают различные подходы к их профилактике и лечению. Поскольку возвратная инфекция HBV протекает как *первично хроническая*, профилактика ее развития должна быть направлена на предотвращение зараже-

ния трансплантата. Этой цели возможно достичь за счет связывания циркулирующего HBsAg специфическим HB-Ig. Использование HB-Ig ограничено его высокой стоимостью, белковой природой и необходимостью длительного (пожизненного?) применения. Если заражение донорской печени все же наступило, *основной задачей лечения хронического гепатита В трансплантата является замедление его прогрессирования*. Применение АН в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией HBV, но сероконверсия в анти-HBs не происходит, что позволяет оправдать использование препаратов пегилированного интерферона у больных с возвратной инфекцией HBV.

Инфекция HBV трансплантата *de novo* у большинства (91%) больных протекает циклически и в течение двух лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем – сероконверсией в анти-HBs. Хронический гепатит В в исходе инфекции HBV *de novo* наблюдался нами только у одного из 11 пациентов. Хронизация инфекции HBV *de novo* может быть обусловлена иммуносупрессией, сверхвысокой вирусемией, а также первичной резистентностью HBV к АН. Поскольку трансплантат в этом случае сам является источником инфекции HBV, *основной целью профилактических и лечебных мероприятий является предотвращение развития тяжелых форм ДТ*. В этой ситуации *оптимальной стратегией ведения таких пациентов*, по нашему мнению, является *упреждающая терапия*, а препаратами выбора – аналоги нуклеоз(т)идов.

Лечение АН привело к снижению вирусемии более чем в 10 000 раз в течение первого года лечения у 9 из 11 пациентов (81,8%), сероконверсии в анти-HBe у 6 (75%) из 8 пациентов (HBeAg+), исчезновению HBsAg у 7 из 11 пациентов (63,6%), сероконверсии в анти-HBs у 5 из 11 пациентов (45,5%). Вирусемия была получена при длительном лечении АН у 9 из 10 доживших больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А. и др. Вакцинация против HBV больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени // Инфекционные болезни. 2010. Vol. 8 (4). P. 45–49.
2. 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.
3. Cahlin C., Olausson M., and Friman S. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // Transplant Proc. 2001. Vol. 33 (4). P. 2467–2468.
4. Castells L., Vargas V., Rodriguez 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.
5. 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.
6. Crespo J., Fabrega E., Casafont F. et al. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // Liver Transpl Surg. 1999. Vol. 5 (3). P. 175–183.
7. Demetris A.J., Todo S., Van Thiel D.H. et al. Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations // Am. J. Pathol. 1990. Vol. 137 (3). P. 667–676.
8. Donataccio D., Roggen F., De Reyck C. et al. Use of anti-HBc positive allografts in adult liver transplantation: toward a safer way to expand the donor pool // Transpl. Int. 2006. Vol. 19 (1). P. 38–43.
9. Douglas D.D., Rakela J., Taswell H. et al. Transmission of hepatitis B virus infection from orthotopic donor livers [abstract] // Hepatology. 1992. Vol. 16 (Suppl). P. 49A.
10. 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.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. 2009. Vol. 50 (2). P. 227–242.
12. Fabia R., Levy M.F., Crippin J. et al. *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation: source of disease, incidence, and impact // Liver Transpl. Surg. 1998. Vol. 4 (2). P. 119–127.
13. Jiang L., Jiang L.S., Cheng N.S. et al. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15 (20). P. 2489–2499.
14. Jiang L. and Yan L.N. Current therapeutic strategies for recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (20). P. 2468–2475.
15. 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 // Korean J. Gastroenterol. 2005. Vol. 45 (3). P. 174–180.
16. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen // Hepatology. 2000. Vol. 31 (2). P. 488–495.
17. Perrillo R., Rakela J., Dienstag J. et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group // Hepatology. 1999. Vol. 29 (5). P. 1581–1586.
18. Prieto M., Gomez M.D., 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. Vol. 7 (1). P. 51–58.
19. Razonable R.R. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14 (31). P. 4849–4860.
20. 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.
21. Roque-Afonso A.M., Feray 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.
22. 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. Vol. 7 (2). P. 106–112.
23. 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.
24. Takemura N., Sugawara Y., Tamura S. et al. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience // Dig Dis Sci. 2007. Vol. 52 (10). P. 2472–2477.
25. 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. 77 (3). P. 472–473.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Yilmaz N., Shiffman M.L., Todd Stravitz R. et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years // Liver Int. 2008. Vol. 28 (1). P. 72–78.