

На правах рукописи

СМОЛЯНИНОВА АННА ДМИТРИЕВНА

**HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Цирульникова Ольга Мартеновна

Официальные оппоненты:

Герасимова Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы трансплантологии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «30» мая 2023 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан «___»

2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV-инфекция) широко распространена во всем мире. HBV-инфекция без лечения, по меньшей мере, у одной трети пациентов приводит к тяжелому заболеванию печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, что приводит к необходимости выполнения ортотопической трансплантации печени [Lin C.L., 2017].

После трансплантации печени пациентам с хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии. Без проведения противовирусной терапии происходит реинфицирование трансплантата, что приводит к скорому развитию дисфункции пересаженного органа и снижает выживаемость как трансплантатов, так и реципиентов [Song Z.L., 2015, Todo S., 1991]. Противовирусные протоколы с использованием аналогов нуклеоз(т)идов (ламивудина, энтекавира, тенофовира дизопраксил фумарата и тенофовира алафенамида) имеют ряд побочных эффектов, в т.ч. различной степени нефротоксичность, что особенно важно для пациентов после трансплантации печени, принимающих иммуносупрессивные препараты. Также имеется определенная группа пациентов с резистентностью к проводимой противовирусной терапии, что после трансплантации печени ведет к быстрому развитию дисфункции трансплантата печени и повышенному риску потери трансплантата.

Одной из стратегий лечения HBV-инфекции является введение человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена гепатита В. Сложности данной терапии обусловлены отсутствием стандартного протокола введения препарата, парентеральным его введением и высокой стоимостью.

В федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации накоплен уникальный для мировой практики опыт ведения пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции, а также пациентов с HBV-инфекцией, возникшей *de novo* после трансплантации печени по поводу других заболеваний. Однако особенности течения HBV-инфекции, ее исходы после трансплантации печени и в отечественной, и в зарубежной научной литературе описаны недостаточно; остаются малоизученными вопросы эффективности и безопасности противовирусной терапии у реципиентов печени и нет единого мнения о тактике выбора оптимального протокола лечения.

Цель исследования

Определение возможностей противовирусной терапии у реципиентов печени с исходной HBV-инфекцией и с HBV-инфекцией *de novo*.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности течения HBV-инфекции после трансплантации печени и эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с циррозом печени в исходе HBV-инфекции.
2. Проанализировать клинические особенности и характеристики HBV-инфекции *de novo* после трансплантации печени и эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов.
3. Оценить безопасность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у реципиентов после трансплантации печени.
4. Изучить отдаленные исходы трансплантации печени у пациентов с HBV-инфекцией.

Научная новизна

На основании проведенного исследования охарактеризовано течение HBV-инфекции и проанализированы клинико-лабораторные особенности у реципиентов, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции, а также у пациентов, которые ранее не имели маркеров данного заболевания.

Впервые дана оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у реципиентов печени, что позволит улучшить отдаленные исходы трансплантации печени.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана возможность достижения авиремии и сероконверсии у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени, что расширяет границы применимости высокобарьерных аналогов нуклеотидов у реципиентов печени; изложены факторы, влияющие на достижение сероконверсии у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени.

На основании результатов исследования разработан протокол ведения пациентов с HBV-инфекцией, получающих противовирусную терапию после трансплантации печени, который включает в себя рекомендации по объему и срокам обследования реципиентов, назначению противовирусной терапии и контролю за эффективностью и безопасностью назначенной терапии.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен анализ клинических данных и результаты лабораторных исследований до и после начала противовирусной терапии у взрослых реципиентов с HBV-инфекцией *de novo* после трансплантации печени, а также у пациентов после трансплантации печени по поводу исходной HBV-инфекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Своевременное выявление рецидива HBV-инфекции и HBV-инфекции *de novo* у пациентов после трансплантации печени и назначение противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов позволяет избежать развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.
2. Иммуносупрессивная терапия не оказывает существенного влияния на достижение авиремии и сероконверсии HBsAg при лечении HBV-инфекции высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов.
3. Эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов достаточная и не требует дополнительных методов лечения.
4. Применение противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов, у пациентов, перенесших трансплантацию печени, безопасно, что подтверждается невысокой частотой развития нежелательных явлений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований (63 реципиента печени с исходной HBV-инфекцией после трансплантации печени, 22 пациента с HBV-инфекцией *de novo*), применением современных клинических, лабораторных и статистических методов исследования и анализа.

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.).

Апробация работы состоялась 13.09.2022 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 27-29 сентября 2021 г.), Научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию трансплантационной помощи населению» (Москва, 18-19 февраля 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в отделении терапии, хирургическом отделении № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла сбор материалов для исследования. Автором, являющейся также лечащим врачом, самостоятельно сформирована база данных, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 научные работы, из них 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (3 статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения, 4 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 162 источника, в том числе 21 отечественный и 141 зарубежный. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 30 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с 2016 по 2022 гг. в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова 310 взрослым пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от посмертного донора. Из них перенесли ОТП по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции 63 пациента (39 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 27 до 67 ($46,6 \pm 10,2$) лет. Из них имели коинфекцию HBV+HDV 37 (58,7%) пациентов.

Из 247 взрослых пациентов, не имевших до трансплантации маркеров HBV-инфекции, после ортотопической трансплантации печени у 22 человек (8 мужчин, 36,4%; 14 женщин, 63,6%) была выявлена HBV-инфекция *de novo* на различных сроках после трансплантации печени.

Медиана возраста пациентов на момент выявления маркеров HBV-инфекции *de novo* составила 47,5 [34,8; 52] лет.

Отбор пациентов, их обследование и лечение проводились в клинко-диагностическом и в терапевтическом отделениях ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России.

Обследование пациентов производилось согласно принятой методике нашего Центра. Пациентам после трансплантации печени не реже 1 раза в 3 месяца проводилось стандартное клиническое обследование, включающее:

- опрос и осмотр,
- рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи),
- определение концентраций иммуносупрессивных препаратов в крови,
- серологический анализ крови – антитела к гепатиту С,
- поверхностный антиген гепатита В (HBsAg),
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

С помощью ультразвукового исследования проводилась оценка размеров трансплантата печени, селезенки, поджелудочной железы, структуры паренхимы солидных органов брюшной полости, наличия очаговых образований. Также оценивалась скорость и характеристика кровотока по печеночной артерии, воротной вене и их ветвям, печеночным венам, размеры и характеристики стенок внутрипеченочных желчных протоков. Исследование проводили на аппарате Vivid S70 (GE Medical Systems, Israel Ltd.)

При выявлении положительного HBsAg выполнялось качественное и количественное определение ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции, исследование HBV-профиля (HBeAg, anti-HBe, HbcAg, anti-HBc IgM) и антител к вирусу гепатита D.

Все пациенты после трансплантации печени получали различные схемы иммуносупрессивной терапии. Основой любой схемы служили ингибиторы кальциневрина, они использовались в качестве монотерапии или в различных

сочетаниях с микофеноловой кислотой/микофенолата мофетиллом, эверолимусом, метилпреднизолоном.

Согласно принятой методике Центра, концентрация иммуносупрессантов – такролимуса, эверолимуса – в крови определялась не реже 1 раза в 3 месяца, при наличии показаний данное исследование проводилось чаще.

Измерение концентрации такролимуса, эверолимуса и циклоспорина проводили автоматизированным методом, используя анализатор ARCHITECT i2000 (Abbot, США) и набор реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit (Abbot, США), Cobas e 411 (Roche, США) и набор реагентов Elecsys Tacrolimus, Elecsys Everolimus, Elecsys Cyclosporine в лаборатории иммунологического мониторинга (заведующая клинико-диагностической лабораторией – к.м.н. Н.П. Шмерко).

Согласно международным рекомендациям и принятой методике нашего Центра всем пациентам с ОТП по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции каждые 3 месяца исследовалось наличие ДНК HBV и степень вирусной нагрузки в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [Lampertico P., 2017].

Пациентам без наличия маркеров HBV-инфекции до ОТП каждые 3 месяца исследовалось наличие HBsAg в сыворотке крови. Для определения данного антигена использовался анализатор TECAN Infinite F50 и набор реагентов ВектогенВ-HBs (комплект 2). При обнаружении HBsAg или при обследовании пациента с повышением активности печеночных трансаминаз (повышение уровня АЛТ и/или АСТ более 50 Ед/л), исследовалось наличие ДНК HBV и степень вирусной нагрузки в плазме крови методом полимеразной цепной реакции. Для выделения ДНК использовался набор РеалБест ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ (вариант 0,25-8), а для количественного определения вирусной нагрузки использовался анализатор CFX96 «Real-Time System» (Bio-Rad, США) и набор РеалБест ВГВ ПЦР (комплект 1, Вектор-Бест).

В связи с отсутствием значительного повышения активности печеночных трансаминаз (превышение референсных значений в 3 раза и более) и печеночно-клеточной недостаточности печени у пациентов с выявленными маркерами HBV-инфекции *de novo* биопсии трансплантатов печени не проводились.

При выявлении маркеров HBV-инфекции пациентам были назначены высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов – энтекавир или тенофовира дизопраксил фумарат.

Степень вирусной нагрузки определялась каждые 4 недели, наличие HBsAg – каждые 3 месяца на фоне приема противовирусной терапии.

Критериями эффективности противовирусной терапии считались:

- a) клинические данные – отсутствие жалоб у пациента, удовлетворительные данные объективного статуса
- b) лабораторные данные – уровень активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в пределах референсных значений (менее 50

Ед/л). Пациентам с HBV-инфекцией *de novo* также исследовался уровень маркеров холестаза – общего билирубина (5-21 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ 30-120 ед/л), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ 0-38 ед/л), альбумина (28-44 г/л), протромбинового индекса по Квику (ПТИ 85-105%).

- с) вирусологические данные – снижение виремии более чем на 1000 МЕ/мл от исходного уровня вирусной нагрузки в течение 4 недель и, в последующем, достижение авиремии; конечной точкой в эффективности противовирусной терапии считалась сероконверсия HBsAg

В связи с высоким риском реактивации HBV-инфекции у иммуносупрессированных больных противовирусная терапия не отменялась и проводится пожизненно.

Для оценки безопасности терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов (энтекавир, тенофовира дизопраксила фумарат) в первую очередь проводилась оценка жалоб каждого пациента согласно перечню наиболее частых побочных эффектов препарата по данным производителя.

В качестве лабораторного критерия безопасности проводимой противовирусной терапии выполнена оценка влияния препаратов на функцию почек, как наиболее грозного побочного эффекта в особенности у пациентов постоянно принимающих ингибиторы кальциневрина. Проанализирован уровень креатинина у пациентов через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после трансплантации печени.

Также проведена оценка выживаемости пациентов после трансплантации печени по поводу исходной HBV-инфекции.

Анализ полученных данных производился с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel и стандартных программ для расчета статистических данных: IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США) и StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Во всех случаях отсутствовало нормальное распределение, в связи с чем количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

Результаты исследования

HBV-инфекция до и после трансплантации печени у пациентов с циррозом печени в исходе HBV-инфекции

У 29 (46%) из 63 человек на стадии цирроза печени перед трансплантацией печени имелась вирусная нагрузка. Медиана составила 750 [237,5; 1050] копий/мл. Большинство пациентов до трансплантации получали энтекавир (39; 61,9%), 12-ти (19%) был назначен тенофовира дизопраксила фумарат. Остальные получали до трансплантации печени различные схемы терапии. Основной причиной смены препарата была сохраняющаяся виремия в течение 6 мес и более. Наблюдалось данное явление преимущественно у пациентов, которые получали препараты интерферона или аналоги нуклеозидов (ламивудин). Однако было отмечено 3 случая сохранения виремии на фоне приема энтекавира, который был в последующем заменен на тенофовира дизопраксила фумарат (2 случая) или тенофовира алафенамид (1 случай).

Все пациенты после трансплантации печени получали терапию высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов – энтекавиром (38; 60,3%), тенофовира дизопраксила фумаратом (24; 38,1%) или тенофовира алафенамидом (1; 1,6%). Смена препарата после трансплантации печени не требовалась.

В качестве критерия лабораторной эффективности противовирусной терапии анализировалась активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после выполнения ОТП. Медиана активности АЛТ и АСТ на протяжении 5 лет у обследуемых больных сохранялась в пределах нормальных значений. Ни у одного пациента не было отмечено развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.

Безопасность противовирусной терапии оценивалась клинически – сбором и систематизацией жалоб пациентов. Жалобы, которые были зафиксированы (общая слабость, тремор рук), были связаны с получаемой иммуносупрессивной терапией и корректировались подбором доз препаратов.

В качестве лабораторного критерия безопасности проводимой противовирусной терапии оценивался уровень креатинина в сыворотке крови. Медиана уровня креатинина через 1 месяц после трансплантации составила 92,2 [77,5; 120] мкмоль/л, через 1 год – 80 [70; 92,8] мкмоль/л, а через 5 лет наблюдения 65,6 [60,3; 78,5] мкмоль/л. Несмотря на единичные случаи нарушения функции почек, что скорее было связано не с противовирусной терапией, а с токсичностью ингибиторов кальциневрина, при сравнительном анализе медианы уровней креатинина на разных сроках после трансплантации печени статистической значимости не было выявлено, $p > 0,05$.

После трансплантации печени наличие вирусной нагрузки было зафиксировано у одного пациента. В связи с отсутствием виремии у пациентов после трансплантации печени, основным вирусологическим критерием эффективности противовирусной терапии служило наступление сероконверсии HBsAg.

У 50 пациентов из 63 (79,4%) на фоне противовирусной терапии после выполнения трансплантации печени было отмечено исчезновение HBsAg. Медиана элиминации HBsAg после выполнения ОТП составила 8 [5; 12] мес.

У 13 пациентов (20,6%) HBsAg сохранялся положительным, 5 (7,9%) из которых умерли в течение года после трансплантации, то есть сероконверсия не успела произойти. У умерших пациентов по данным обследования ДНК HBV в плазме крови не определялась и причина смерти не была связана с развитием рецидива HBV-инфекции.

У 4 пациентов, у которых сохранялся HBsAg, срок после трансплантации составил менее 6 месяцев. Еще у 4 пациентов не зафиксирована сероконверсия HBsAg, несмотря на прошествии срока более года после трансплантации печени. Из них двое пациентов через год и два года имели отрицательный результат анализа на HBsAg, однако затем он вновь был выявлен в отсутствие виремии.

Из 29 пациентов с репликацией до ОТП у 18 (62,1%) HBsAg стал отрицательным, в сравнении с 30 из 34 (88,2%) в группе без репликации до ОТП (рисунок 1).

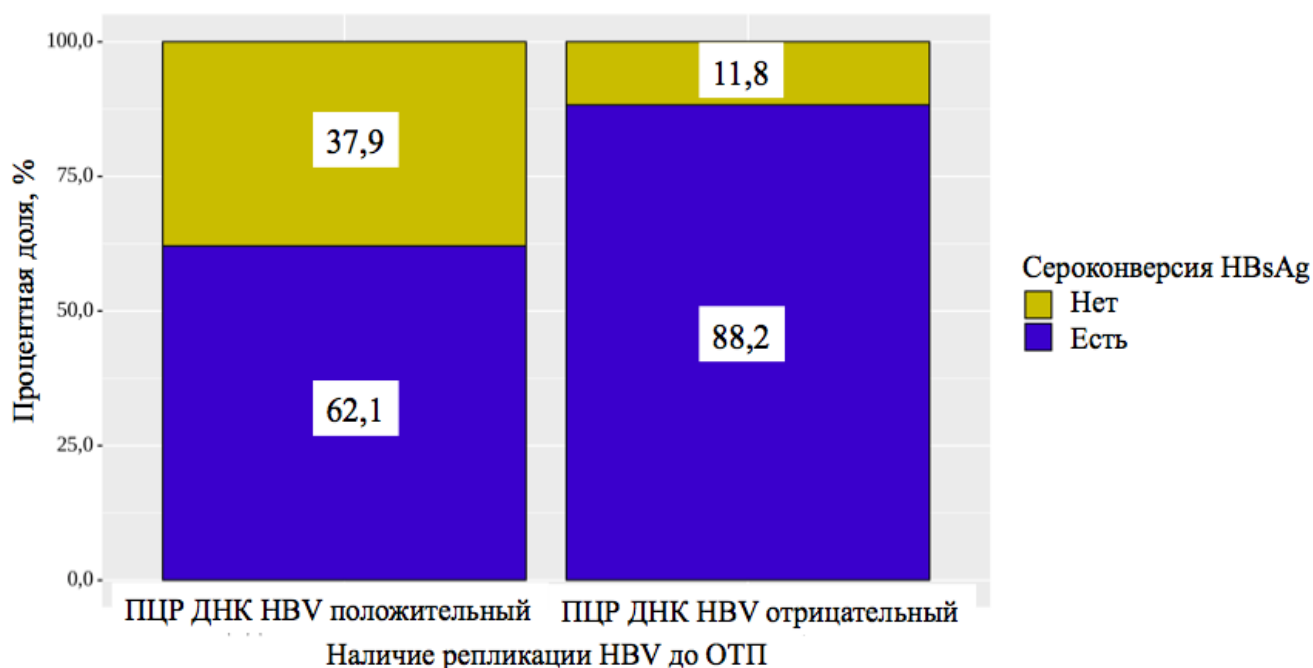


Рисунок 1 – Сероконверсия HBsAg у пациентов после трансплантации печени с наличием или отсутствием репликации HBV до трансплантации печени (ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В)

В группе пациентов, у которых выявлялась репликация HBV до трансплантации печени, реже происходила сероконверсия HBsAg. Сравнительный анализ показал, что данное различие является статистически значимым ($p = 0,019$).

Медиана срока сероконверсии в группе с наличием виремии HBV до ОТП составила 3 [0; 8] мес (29 пациентов), в группе с отсутствием вирусной нагрузки – 6 [4; 12] мес (34 наблюдения), ($p = 0,061$).

Среди пациентов, которые получали энтекавир после трансплантации печени у 33 из 38 (86,8%) произошла сероконверсия HBsAg, из 25 пациентов, принимавших соли тенофовира – у 15 (60%) (рисунок 2).

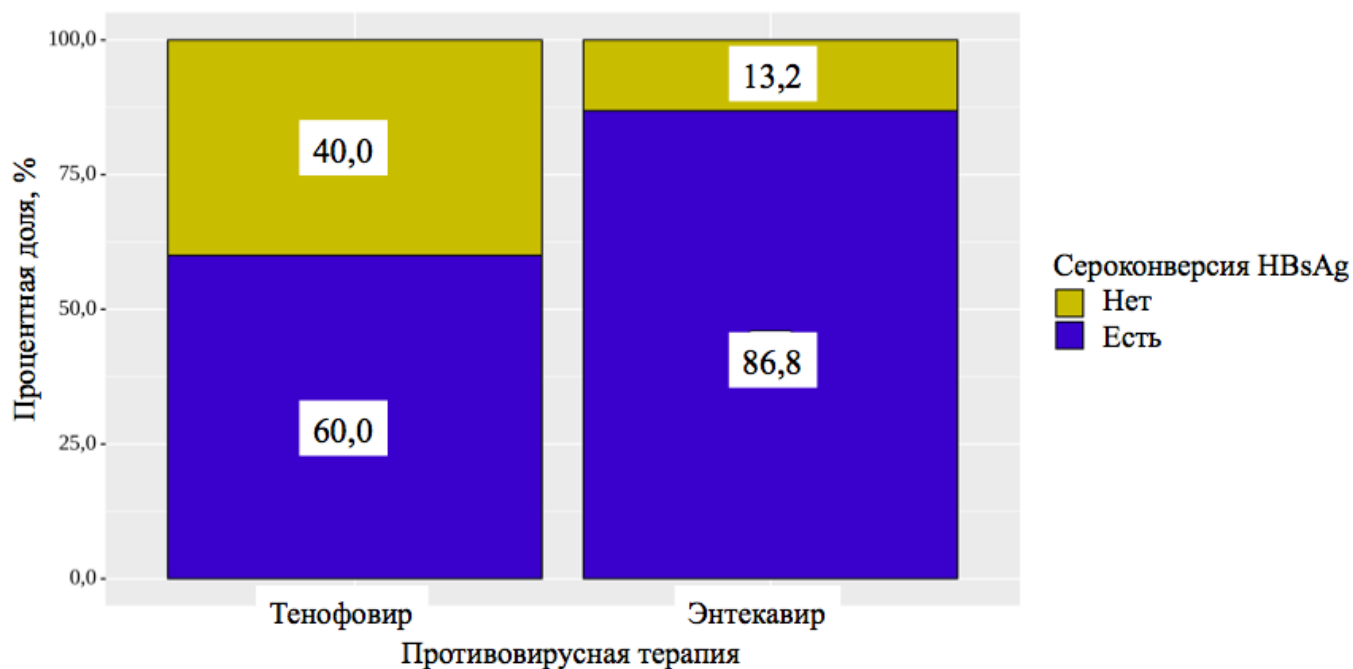


Рисунок 2 – Сероконверсия HBsAg у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия между данными группами ($p=0,032$).

Срок сероконверсии HBsAg у пациентов, принимавших энтекавир составил 6 [3;12] мес (38 пациентов), а у пациентов, получавших тенофовира дизопраксила фумарат – 3 [0;8] мес (25 пациентов), рисунок 3.

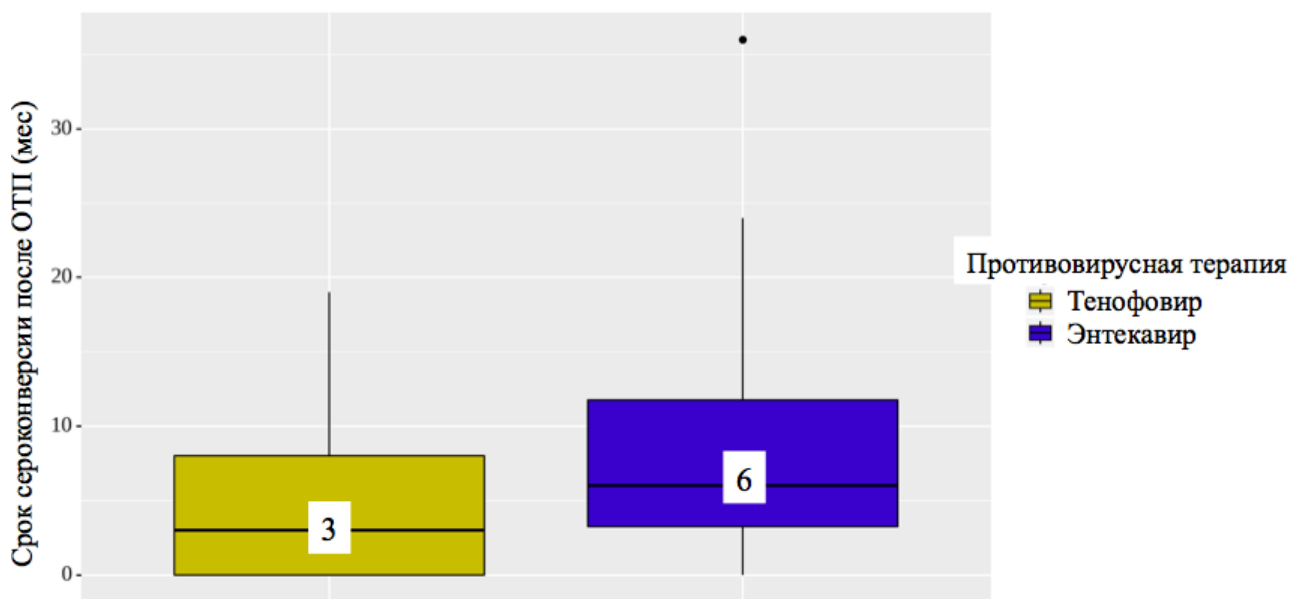


Рисунок 3 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир

Согласно анализу данных, у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, медиана срока достижения сероконверсии HBsAg ниже в сравнении с группой пациентов, принимавших энтекавир ($p = 0,032$).

Основой базовой иммуносупрессивной терапии у большинства пациентов (61; 96,8%) был такролимус. Двое пациентов принимали изначально циклоспорин (2; 3,2%), оба имели отягощенный неврологический анамнез до трансплантации печени. Один пациент принимал циклоспорин все время наблюдения после ОТП в связи с наличием в анамнезе синдрома Гийена-Барре. Другой пациент находился в ургентном состоянии к моменту ОТП, в том числе степень печеночной энцефалопатии достигала 2-3 степени, что послужило поводом к назначению в раннем послеоперационном периоде циклоспорина с целью минимизации риска развития нейротоксичности такролимуса. Однако через 1 год пациента перевели на терапию такролимусом в виду полной нормализации неврологического статуса и с целью достижения оптимальной иммуносупрессии. Наиболее часто схема иммуносупрессивной терапии состояла из монотерапии такролимусом (30; 47,6%) или сочетания такролимуса с препаратами микофенолатов или эверолимусом (25; 39,7%). Восемь пациентов (12,7%) получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, состоявшую из такролимуса, производного микофенолата и эверолимуса или метилпреднизолона (по 3 пациента), и 1 пациент получал циклоспорин с производным микофенолата и метилпреднизолон. 1 пациент имел усиленную иммуносупрессивную терапию из четырех компонентов – такролимуса, микофенолата, эверолимуса и метилпреднизолона.

Через 1 месяц после ОТП медиана концентрации такролимуса составила 7,65 [6,0; 8,94] нг/мл. Также были пациенты (6; 9,5%), которым вводился эверолимус к концу первого месяца после ОТП, медиана концентрации составила 4,4 [3,75; 5,8] нг/мл. Через 1 год медиана концентрации такролимуса составила 6,45 [6,2; 6,7] нг/мл. Уровень не отличался статистической значимостью в сравнении с уровнем концентрации через 1 мес после вмешательства, $p > 0,05$.

Медиана концентрации эверолимуса составила 4,05 [2,2; 4,68] нг/мл. Через 2, 3, 4 года и 5 лет медиана концентрации такролимуса была несколько ниже, чем на более ранних сроках. Однако статистической значимости данная тенденция не показала. Медиана концентрации эверолимуса через 2 и 3 года, наоборот, была выше на 1 нг/мл, чем ранее, однако также статистической значимости не было выявлено. Никто из пациентов через 4 и 5 лет эверолимус не принимал.

Среди пациентов, получавших монотерапию такролимусом или двухкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, у 22 из 29 (75,9%) и у 21 из 26 (80,8%), соответственно была отмечена сероконверсия HBsAg.

В группе с трехкомпонентной схемой терапии сероконверсия произошла у 5 из 8 (62,5%).

На рисунке 4 представлена доля пациентов с наличием сероконверсии HBsAg, в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии.

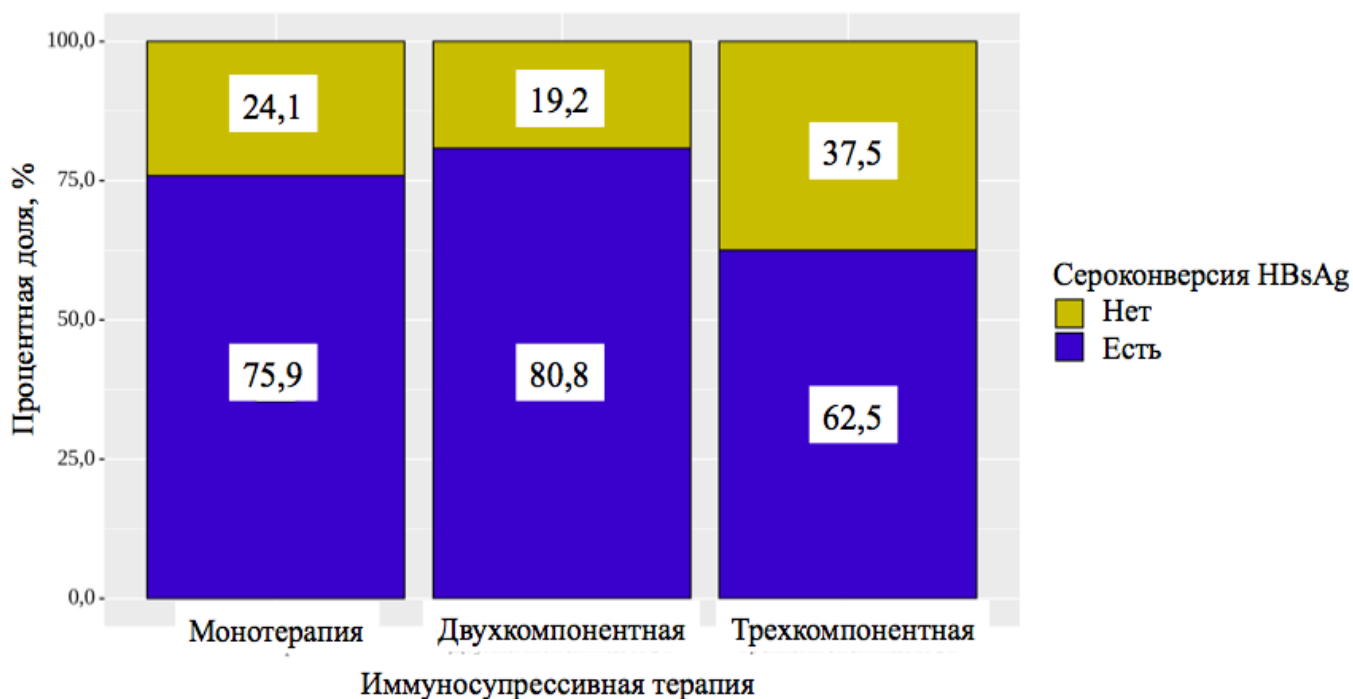


Рисунок 4 – Сероконверсия HBsAg у пациентов с различными схемами иммуносупрессивной терапии

По результатам сравнительного анализа схем иммуносупрессии статистической значимости в различии этих данных выявлено не было ($p = 0,569$).

Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с монотерапией такролимусом и двухкомпонентной схемой ИСТ был практически одинаковым – 6 [2; 12] мес. у 29 пациентов с монотерапией и 5 [3; 12] мес. у 26 пациентов с двойной терапией. Пациентов с трехкомпонентной терапией в выборке было меньше – 8 человек, медиана сероконверсии составила 1 [0; 5] месяцев. При статистическом анализе различия в сроке наступления сероконверсии HBsAg не были значимыми – p составил 0,187.

У 40 пациентов из 63 (63,5%) цирроз печени диагностирован в исходе HBV+HDV инфекции, еще у 5 пациентов была коинфекция HBV+HDV+HCV. Большинство имело положительную вирусную нагрузку HDV – 33 из 45 (82,5%). Одновременно при ПЦР ДНК HBV и РНК HDV были выявлены у 12 пациентов (26,7%). Была отмечена более низкая виремия 265 [100; 425] копий/мл, чем у пациентов с моноинфекцией HBV 750 [237,5; 1050] копий/мл, однако в связи с малой выборкой, это различие статистически не значимо ($p > 0,05$).

После трансплантации печени у 4 пациентов из 45 (8,9%) была выявлена РНК HDV методом ПЦР. В 2 случаях после ОТП прошло 2 месяца, а в остальных через 7 и 12 месяцев. При этом на фоне продолжения противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов у данных пациентов в дальнейшем произошел не только регресс виремии, но и элиминация HBsAg (рисунок 5).

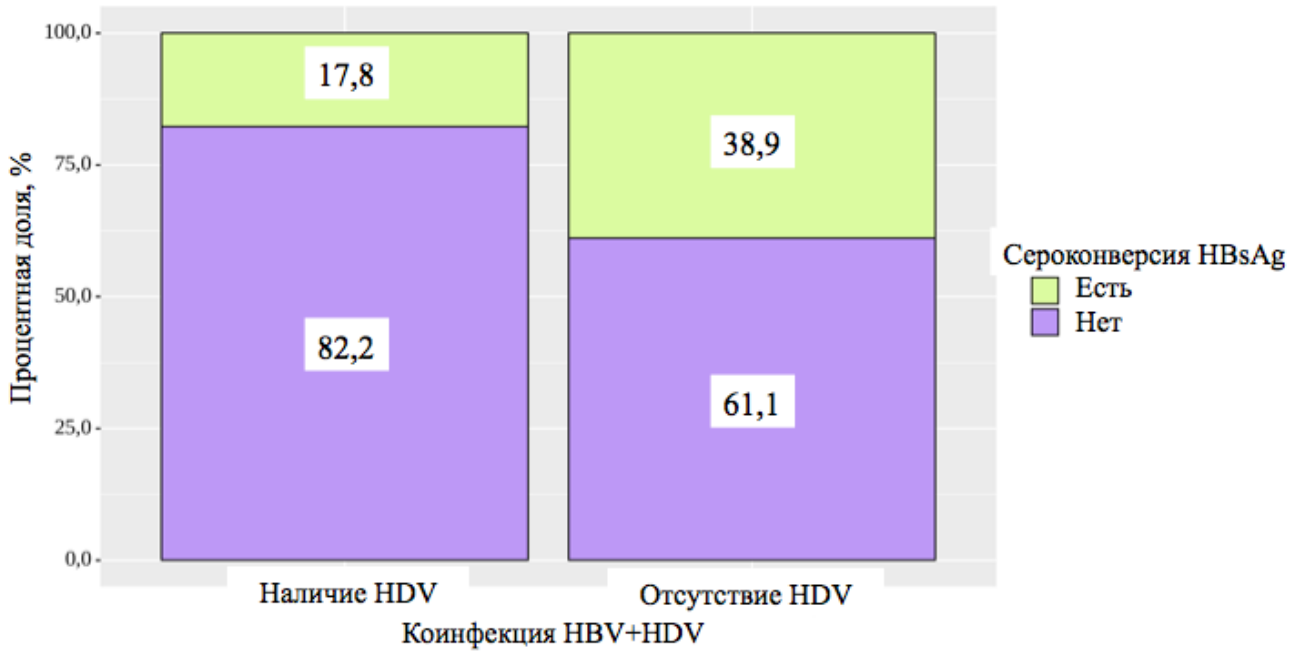


Рисунок 5 – Сероконверсия HBsAg у пациентов с наличием HDV-инфекции

37 пациентов (82,2%) с коинфекцией HDV достигли сероконверсии HBsAg. Не было выявлено статистически значимого различия в наступлении сероконверсии HBsAg между группами пациентов с наличием коинфекции HDV и без нее ($p=0,076$).

Срок сероконверсии HBsAg был несколько меньше у пациентов без коинфекции HDV. Медиана наступления данного события у пациентов с коинфекцией составила 6 [3; 12] мес, а у пациентов без HDV – 2 [0; 8] мес (рисунок 6).

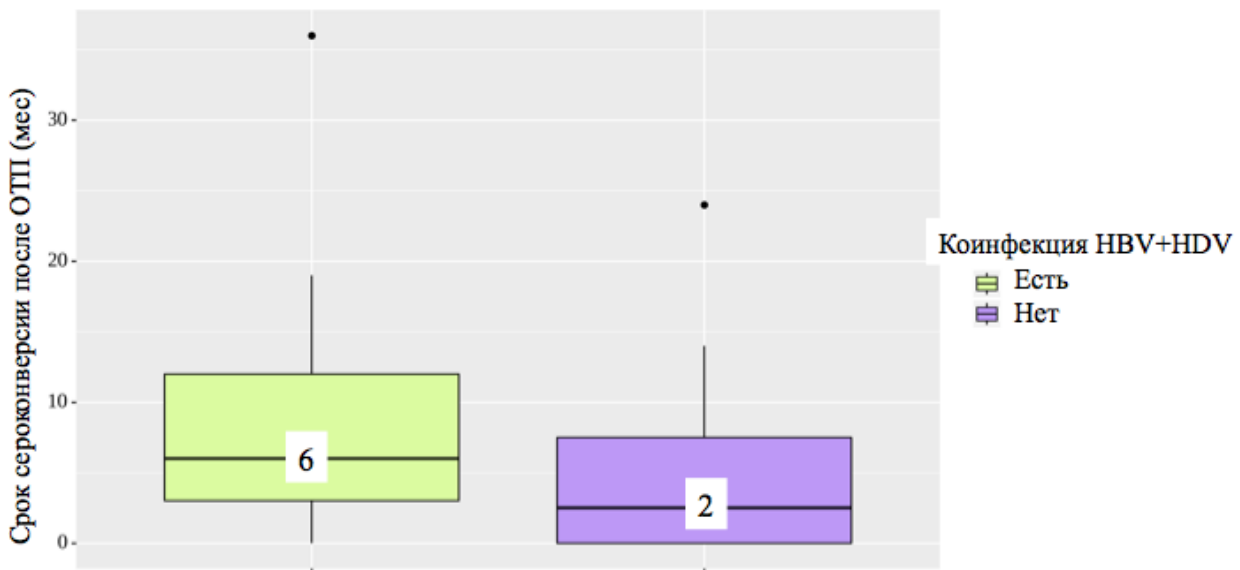


Рисунок 6 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с HDV-коинфекцией. ОТП – ортотопическая трансплантация печени

Однако при сравнительном анализе статистической значимости данные результаты не показали, $p=0,074$.

Среди пациентов, имевших не только серологические маркеры HDV-инфекции, но и репликацию HDV, 78,8% (26 из 33) достигли сероконверсии HBsAg, а у 21,2% (7 из 33) HBsAg сохранялся положительным весь период наблюдения. Из пациентов с HDV-коинфекцией, но без репликации вируса, только у одного из 12 (8,3%) элиминации HBsAg не произошло.

Также как и наличие HDV-инфекции, репликация вируса до ОТП статистически значимо не влияла на факт наступления сероконверсии HBsAg ($p=0,419$).

На рисунке 7 изображены медианы срока сероконверсии у пациентов с коинфекцией HDV с наличием репликации до ОТП – 6 [2; 11] мес. ($n=33$) и без нее – 9 [6; 12] мес. ($n=12$).

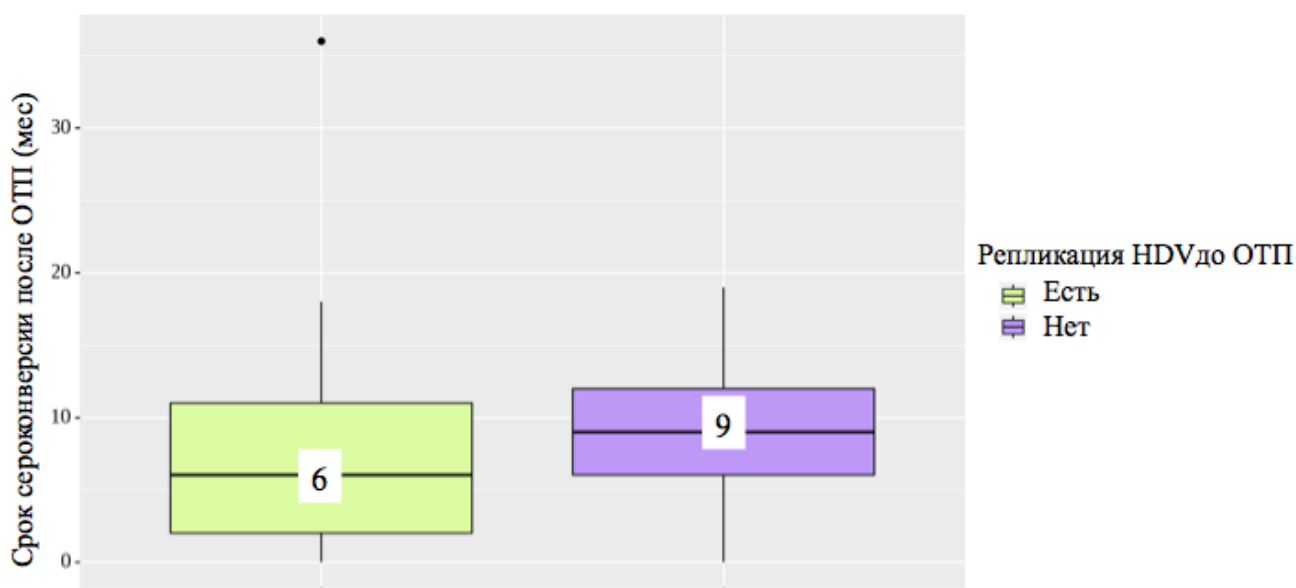


Рисунок 7 – Срок сероконверсии HBsAg в зависимости от репликации HDV до трансплантации печени (ОТП – ортотопическая трансплантация печени)

При сравнении срока сероконверсии HBsAg после ОТП в зависимости от наличия или отсутствия репликации HDV до трансплантации не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,156$).

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых – из 63 человек, перенесших трансплантацию печени, умерло 6 (9,5%) и ни одному не потребовалось проведение ретрансплантации печени в связи с HBV-ассоциированной дисфункцией трансплантата печени (рисунок 8).

Причиной смерти 5 пациентов из 6 (83,3%) стал рецидив гепатоцеллюлярной карциномы и 1 пациент умер вследствие развития псевдомембранозного колита.

У 4 пациентов до трансплантации печени имелось сочетание гепатоцеллюлярной карциномы и HBV-инфекции с репликацией вируса, несмотря на проводимую терапию энтекавиром (2 пациента) или тенофовира дизопраксила фумаратом (2 пациента). После трансплантации печени вирусная нагрузка ни у одного пациента не наблюдалась, HBsAg оставался положительным все время наблюдения. Трое из этих пациентов умерло менее

чем через 1 год после ОТП, один – через 12 месяцев вследствие рецидива гепатоцеллюлярной карциномы и ее метастазирования.

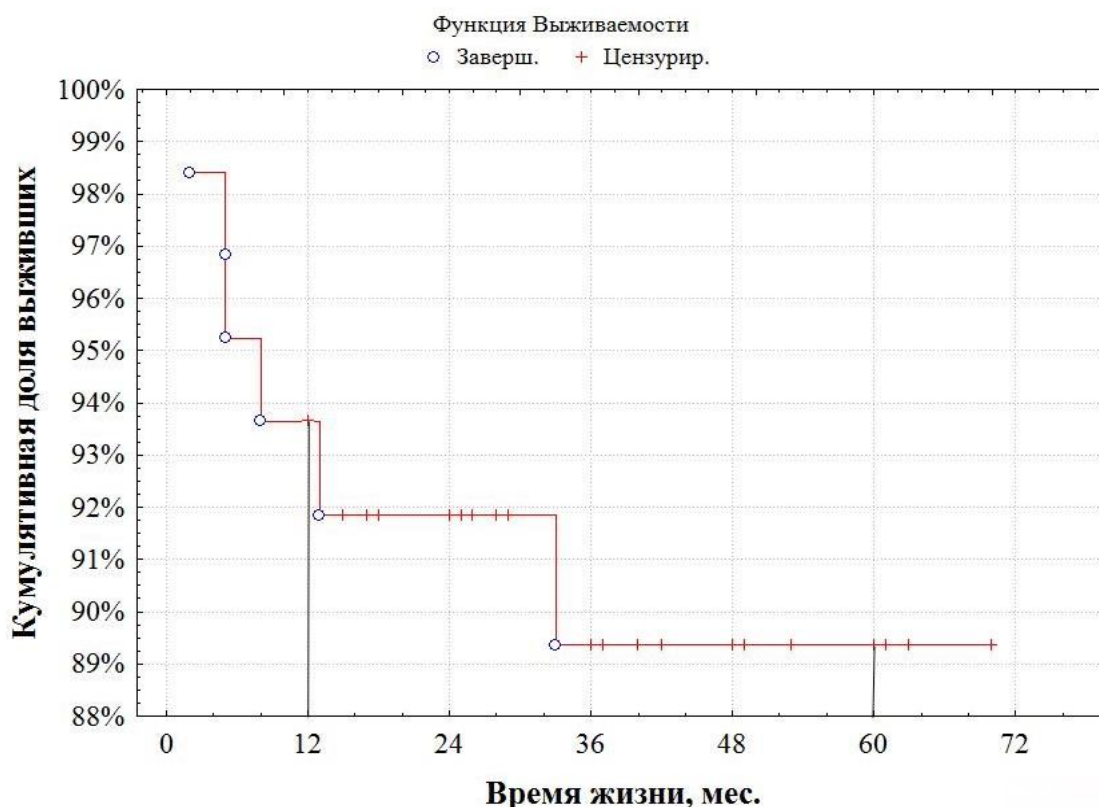


Рисунок 8 – Общая выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции

Годичная выживаемость пациентов с исходной HBV-инфекцией после трансплантации печени составила 93,7%, 2-летняя – 91,9%, 5-летняя выживаемость в группе исследуемых пациентов была выше 89%.

HBV-инфекция de novo

У 22 (7%) (8 мужчин и 14 женщин) из 247 пациентов, не имевших маркеров HBV-инфекции до трансплантации печени, были выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* (ДНК HBV, HBsAg). Не было выявлено ни одного случая ко/суперинфекции гепатита D.

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

Пациенты продолжали получать иммуносупрессивную терапию в том же объеме, что и до выявления маркеров HBV-инфекции *de novo*. Большинство

пациентов получали двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (10 пациентов, 45%) или монотерапию такролимусом (8 пациентов, 36%), 18% имели трехкомпонентный иммуносупрессивный протокол. Средняя концентрация такролимуса в цельной крови составляла $6,05 \pm 2,01$ нг/мл.

Выявление HBV-инфекции *de novo* происходило в срок от 5 до 69 месяцев (среднее значение составило $21,4 \pm 17,3$ мес., медиана 17 мес.).

У одного пациента HBV-инфекция развилась через 248 мес после трансплантации печени. У всех пациентов HBV-инфекция протекала без проявлений печеночно-клеточной недостаточности или синдрома холестаза.

Медианы сроков появления маркеров HBV-инфекции после трансплантации печени в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии составили: при монотерапии такролимусом – 18 [13;26] мес, при двухкомпонентной схеме – 36 [11;40] мес., при трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии – 14 [11;18] мес. (рисунок 9).

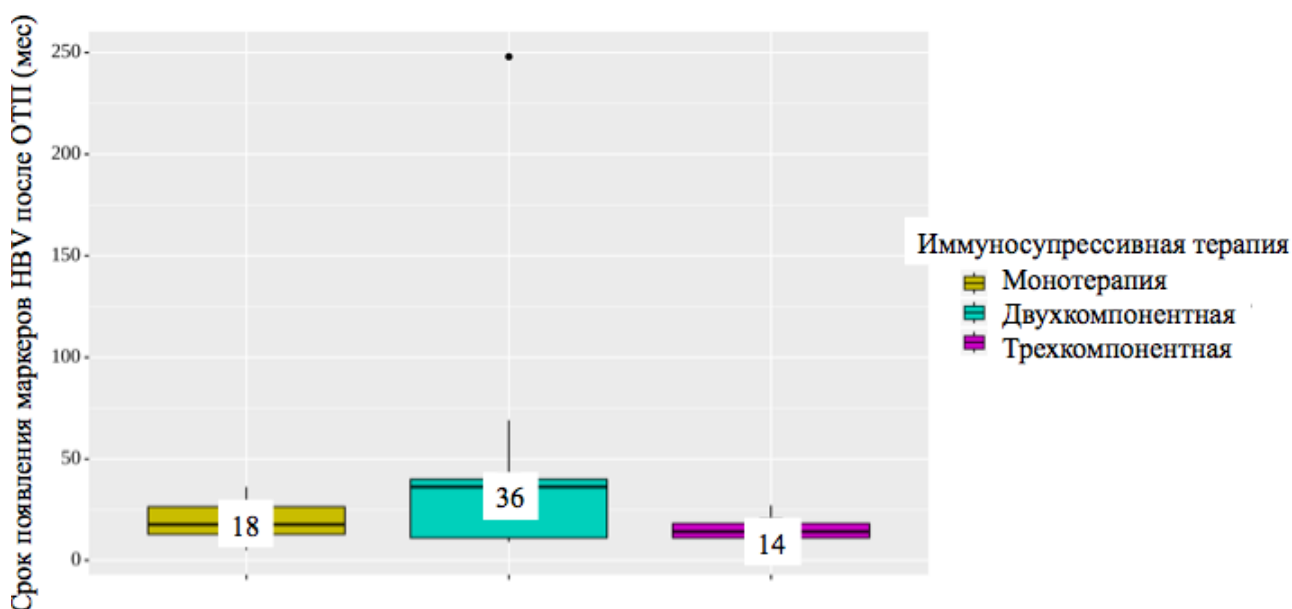


Рисунок 9 – Срок появления маркеров HBV после трансплантации печени при различных схемах иммуносупрессивной терапии (ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ОТП – ортотопическая трансплантация печени)

При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий в сроках возникновения HBV-инфекции *de novo* после ОТП в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии выявлено не было, $p=0,214$.

Всем пациентам с положительной ДНК HBV были назначены высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов энтекавир или тенофовира дизопраксила фумарат и одному пациенту тенофовира алафенамид. Трех пациентам изначально назначен энтекавир, затем была выполнена конверсия на тенофовира дизопраксила фумарат в связи с сохраняющейся вирусемией. Одна пациентка получала ламивудин, который был в последующем заменен на энтекавир в связи с наличием резистентности к ламивудину.

За время наблюдения у пациентов не было зафиксировано жалоб со стороны пищеварительной, нервной, иммунной систем организма, также не было отмечено поражений кожи, общесоматических нежелательных явлений.

На момент выявления ДНК HBV среднее значение АЛТ у пациентов составило $53,3 \pm 36,4$ Ед/л, АСТ – $54,5 \pm 33,0$ Ед/л. В результате проводимой противовирусной терапии отмечено статистически значимое снижение среднего значения АЛТ до $31,5 \pm 24,2$ Ед/л ($p=0,049$), АСТ до $33,33 \pm 21,5$ Ед/л через 6 месяцев после начала противовирусной терапии ($p=0,025$).

Медиана уровня общего билирубина у пациентов при выявлении маркеров HBV-инфекции составила 18 [12;28] мес., через 6 месяцев после начала противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов – 15 [12;17] мес. Несмотря на имеющиеся случаи снижения уровня общего билирубина после начала противовирусной терапии, при сравнительном анализе двух групп статистически достоверной разницы не было выявлено ($p=0,154$).

Среди пациентов с HBV-инфекцией *de novo* имелись случаи отчетливого снижения уровня маркеров холестаза – ЩФ и ГГТ – после начала терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Однако при статистической обработке данных достоверных различий выявлено не было ($p=0,15$). При сравнительном анализе параметров синтетической функции печени (альбумин, протромбиновый индекс) не было выявлено различий между их уровнями до начала ПВТ и после.

Медиана вирусной нагрузки при выявлении HBV-инфекции *de novo* у наших пациентов составила $2,5 \times 10^5$ [$4,2 \times 10^4$; $2,4 \times 10^7$] МЕ/мл.

В большинстве случаев (18 человек, 81%) после 6 ± 3 мес. лечения ДНК HBV не определялась. У четырех пациентов (18,2%) на момент исследования терапия аналогами нуклеоз(т)идов проводилась в течение 4 мес и среднее значение вирусной нагрузки составляло $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл, терапия была продолжена.

В зависимости от вида противовирусного препарата наличие вирусной нагрузки HBV различалось следующим образом: у пациентов принимавших энтекавир у 13 из 14 (92,9%) ДНК HBV был отрицательный, в группе пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, вирусной нагрузки не было у 5 из 8 (62,5%) (рисунок 10).

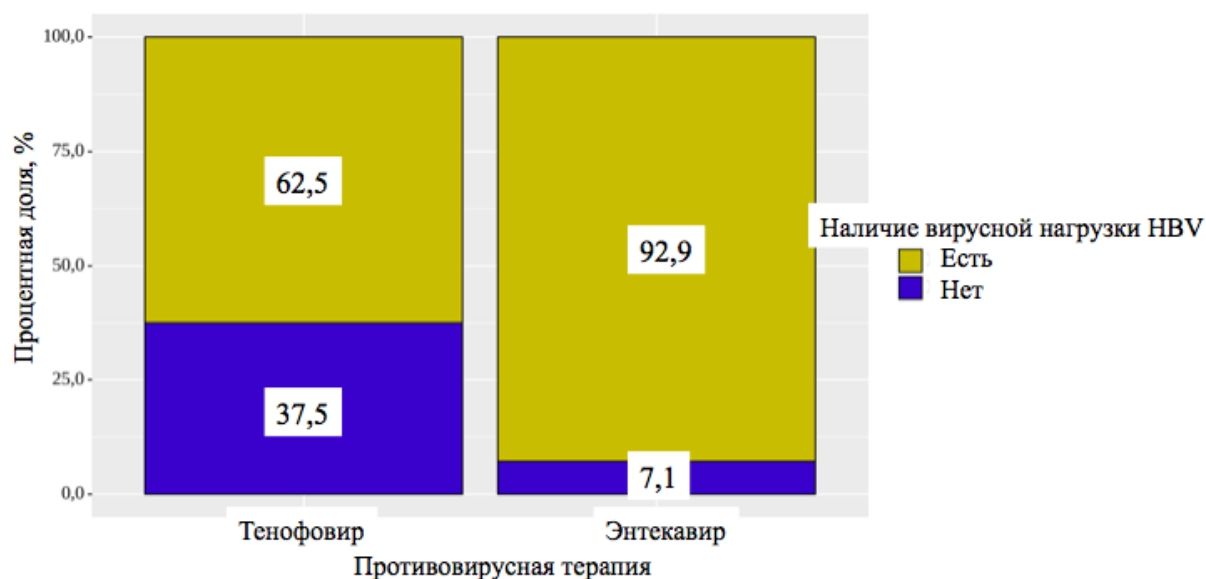


Рисунок 10 – Наличие вирусной нагрузки HBV у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир (ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В)

Статистически значимых различий в исчезновении виремии HBV при сравнении группы пациентов, принимавших энтекавир, и группы пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, установить не удалось ($p=0,117$).

Медиана срока исчезновения вирусной нагрузки HBV в группе пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, составила 4 [4; 6] мес. (5 пациентов) от момента ОТП, в группе принимавших энтекавир – 6 [3; 7] мес. (13 пациентов) (рисунок 11).

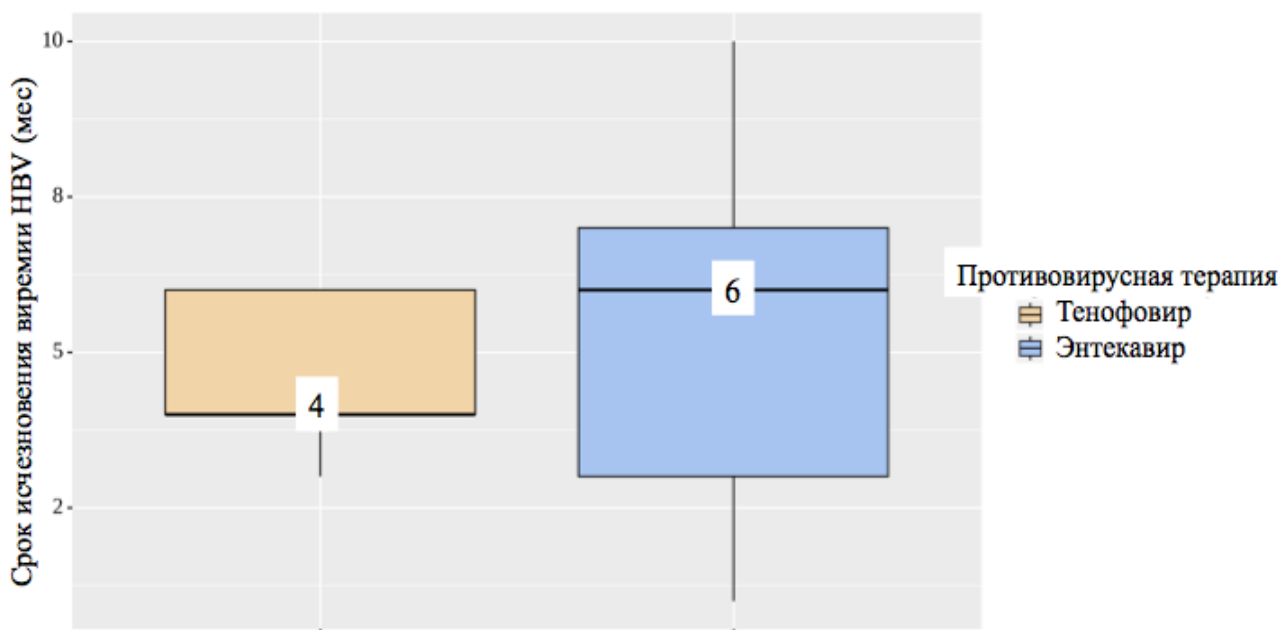


Рисунок 11 – Срок исчезновения вирусной нагрузки HBV у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир

При анализе срока исчезновения виремии у пациентов, принимавших энтекавир, в сравнении с пациентами, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, статистически значимых различий установить не удалось, $p=0,547$

На рисунке 12 представлены доли пациентов с отрицательной ДНК HBV в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии, принимаемой пациентом.

В группе с монотерапией у 7 из 8 (87,5%) и у всех 9 (100%) пациентов с двухкомпонентной схемой терапии исчезла вирусная нагрузка HBV. Количество пациентов без виремии HBV и трехкомпонентной схемой ИСТ было 2 из 5 (40%).

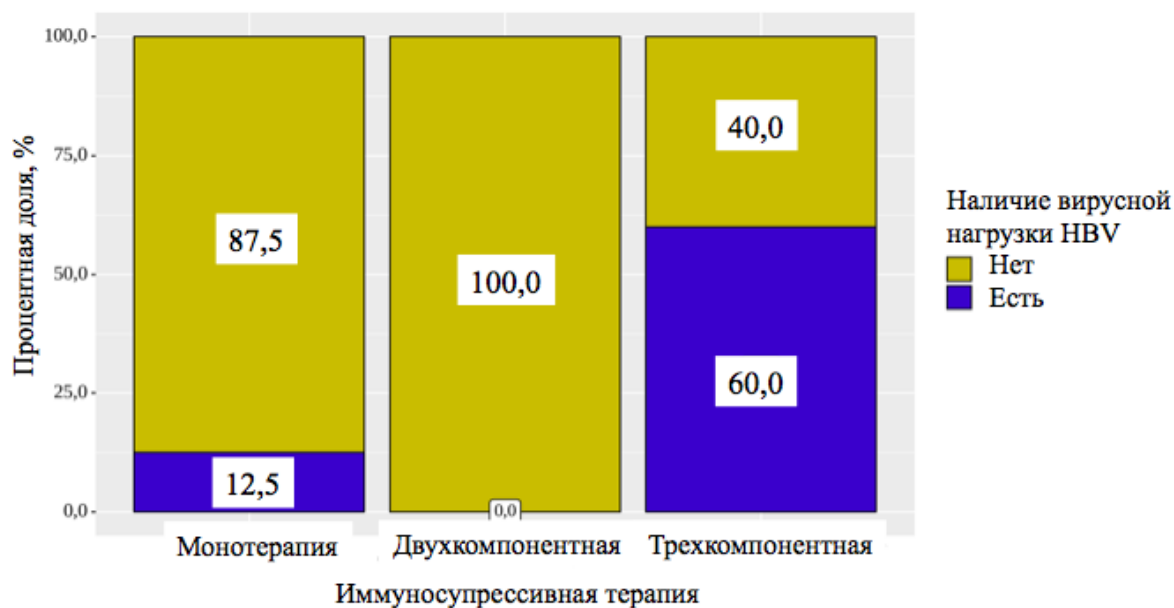


Рисунок 12 – Наличие вирусной нагрузки HBV у пациентов с различной схемой иммуносупрессивной терапии (ПЦР – полимеразная цепная реакция, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В)

При сравнительном анализе были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с моно- и двухкомпонентной иммуносупрессивной терапией и группой с трехкомпонентной схемой лечения ($p = 0,018$).

Медиана срока наступления авиремии в группах пациентов с монотерапией такролимусом составила 6 [5;6] мес. ($n=7$), с двухкомпонентной схемой иммуносупрессивной терапии – 3 [3;6] мес. ($n=9$), а с трехкомпонентной – 6 [5;6] мес. ($n=2$) (рисунок 13).

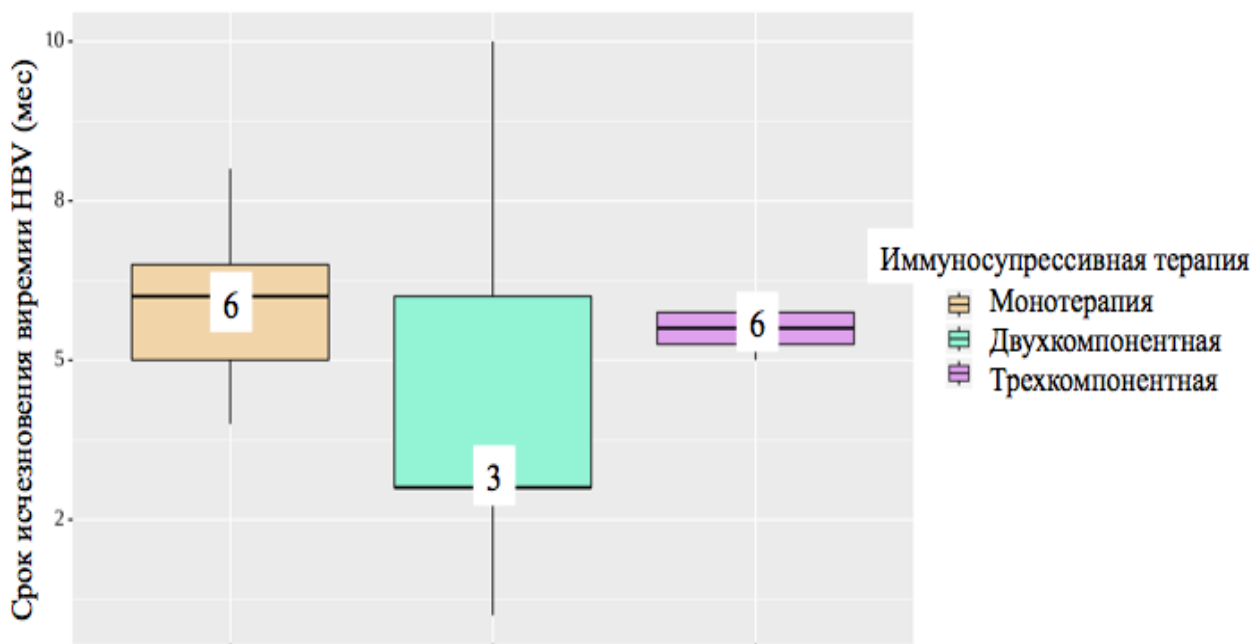


Рисунок 13 – Срок исчезновения виремии HBV у пациентов с различными схемами иммуносупрессивной терапии

При сравнительном анализе статистически значимых различий в сроках исчезновения виремии в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии выявлено не было, $p=0,299$.

У 10 (45%) пациентов зафиксирована сероконверсия HBsAg через $19,7 \pm 9,5$ мес. 12 пациентов (54%) оставались HBsAg-позитивными, 8 (66,7%) из них в отсутствие виремии.

В зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии количество пациентов, у которых HBsAg перестал определяться, оказалось следующим: при монотерапии такролимусом оно составило 5 из 8 (62,5%), при двухкомпонентной схеме иммуносупрессивной терапии – 4 из 9 (44,4%) и при трехкомпонентной схеме – 1 из 5 (20%).

При статистической обработке данных различия в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии были не значимы ($p=0,325$).

Медиана срока сероконверсии HBsAg при монотерапии такролимусом составила 25 [17; 30] мес., при двухкомпонентной терапии – 22 [20; 27], в 1 случае пациент получал трехкомпонентную схему ИСТ и срок сероконверсии составил 12 мес.

Из 14 пациентов, получавших терапию энтекавиром по поводу HBV-инфекции *de novo*, у половины HBsAg не определялся (50%), из 8 пациентов на терапии тенофовира дизопраксила фумаратом – у 3 (37,5%). Пациенты, у которых была зафиксирована сероконверсия HBsAg, получали терапию энтекавиром 7 (70%) и тенофовира дизопраксила фумаратом 3 (30%). Сравнительный анализ сероконверсии в зависимости от получаемой терапии показал отсутствие значимых различий, $p=0,675$.

Медиана в группе тенофовира дизопраксила фумарата составила 21 [19; 26] мес., а в группе энтекавира 24 [14; 28] мес. Сравнительный анализ показал отсутствие значимых отличий между сроками развития сероконверсии HBsAg ($p=0,732$).

В качестве лабораторного критерия безопасности противовирусной терапии оценивалась функция почек посредством измерения уровня креатинина до начала лечения аналогами нуклеоз(т)идов, то есть в момент выявления HBV-инфекции *de novo* и через 6 месяцев после. Медиана уровня креатинина до назначения противовирусной терапии составила 90 [71,75; 112,25] мкмоль/л. Через 6 месяцев после назначения аналогов нуклеоз(т)идов данный показатель статистически значимо не отличался – 88,5 [70; 106,8] мкмоль/л ($p>0,05$).

В ходе исследования было подтверждено, что предупреждение рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени и своевременное лечение HBV-инфекции de novo путем назначения высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов (энтекавира или солей тенофовира) позволяет избежать развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени. Более того в результате данной противовирусной терапии в большинстве случаев возможно достижение сероконверсии HBsAg. Результаты настоящего исследования показывают, что противовирусная терапия высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени позволяет улучшить выживаемость данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. У реципиентов печени после трансплантации по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции при проведении терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов достижима полная авиремия в постоперационном периоде (98,4% пациентов), а также сероконверсия HBsAg (у 79,4% через 8 [5; 12] мес.); при продолжении противовирусной терапии после трансплантации печени в большинстве случаев течение HBV-инфекции возможно без каких-либо клинико-лабораторных проявлений.
2. HBV-инфекция *de novo* у пациентов после трансплантации печени характеризуется легким течением с минимальными клинико-лабораторными проявлениями; проведение противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов эффективно на фоне иммуносупрессивной терапии и сопровождается у большинства пациентов (81%) исчезновением маркеров репликации через 6 ± 3 месяца после начала противовирусной терапии, сероконверсия HBsAg зафиксирована у 45% через $19,7\pm 9,5$ месяцев.
3. Использование высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени является безопасным и не сопровождается развитием нежелательных явлений, требующих дополнительного вмешательства. Функция почек на протяжении всего периода наблюдения оставалась нормальной: уровень креатинина через 1 мес после трансплантации составил $92,2 [77,5; 120]$ мкмоль/л, через 1 год – $80 [70; 92,8]$ мкмоль/л, а через 5 лет – $65,6 [60,3; 78,5]$ мкмоль/л.
4. У реципиентов печени с HBV-инфекцией при лечении высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов однолетняя выживаемость после трансплантации печени составила 93,7%, 5-летняя – 89,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления рецидива HBV-инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу исходной HBV-инфекции, необходимо исследовать наличие вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции каждые 3 месяца.
2. Всем пациентам, не имеющим маркеров HBV-инфекции до трансплантации печени, рекомендовано проводить скрининговое исследование HBsAg каждые 3 месяца.
3. При повышении активности печеночных аминотрансфераз – АЛТ и АСТ – у всех пациентов после трансплантации печени, вне зависимости от наличия или отсутствия HBsAg, необходимо проводить исследование вирусной ДНК для выявления причины цитолиза.
4. При назначении противовирусной терапии следует отдавать предпочтение высокобарьерным аналогам нуклеоз(т)идов – энтекавиру и солям тенофовира.
5. Коррекция иммуносупрессивной терапии должна производиться с учетом рисков развития отторжения у каждого конкретного больного и с подбором дозы в зависимости от концентрации иммуносупрессантов в цельной крови; сама по себе HBV-инфекция не требует радикального изменения иммуносупрессивной терапии.
6. Плановый контроль концентрации иммунодепрессантов должен производиться не реже одного раза в месяц.
7. До начала курса противовирусной терапии, затем каждые 4 недели во время первых шести месяцев лечения, далее – не реже одного раза в 3 месяца необходимо выполнение лабораторно-инструментального обследования, включающего: общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови (с обязательным определением маркеров цитолиза, холестаза, синтетической функции печени, а также показателями, отражающими функцию почек), коагулологический анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование трансплантата.
8. Количественное определение ДНК HBV необходимо производить до начала лечения, каждые 4 недели в течение первых шести месяцев после начала противовирусной терапии, далее – не реже одного раза в 3 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **HBV-инфекция de novo у пациентов после трансплантации печени / Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульникова О.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 37–41.**

2. **HBV-инфекция у пациентов после трансплантации печени (обзор литературы) / Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульникова О.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 31-38.**

3. **Факторы риска неблагоприятного исхода при трансплантации печени / Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А., Салимов В.Р., Смолянинова А.Д., Готье С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – №4. – С. 7-14.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартаминотрансфераза
ГГТ	гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИФН	препараты интерферона
ЛАМ	ламивудин
ММФ	микофеноловая кислота/микофенолата мофетил
ОТП	ортотопическая трансплантация печени
ПВТ	противовирусная терапия
ТДФ	тенофовира дизопраксила фумарат
ТАФ	тенофовира алафенамид
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭНТ	энтекавир
НСV	вирус гепатита С
HDV	вирус гепатита D
HBIG	иммуноглобулин человеческий против поверхностного антигена гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	вирус гепатита В