

## HBV-ИНФЕКЦИЯ *DE NOVO* У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Маломуж О.И., Чеклецова Е.В., Хизроев Х.М., Пец В.А., Фокин С.В., Таранов В.А., Цирульникова О.М., Готье С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

Изучены 11 случаев HBV-инфекции *de novo*, возникшей у пациентов после ортотопической трансплантации печени, оперированных по поводу цирроза печени невирусной этиологии. У всех обследованных реципиентов при вирусологическом исследовании выявлялся HBeAg в сыворотке крови (дикий штамм вируса). Клиническое течение HBV-вирусной инфекции в большинстве случаев было доброкачественным. Лечение энтекавиром оказалось эффективным и привело к элиминации HBsAg (у 4 пациентов); на фоне лечения ламивудином у всех пациентов было зарегистрировано снижение уровня вирусной нагрузки, в одном случае достигнута элиминация HBsAg из сыворотки крови.

*Ключевые слова:* HBV-инфекция, *de novo*, трансплантация печени, энтекавир, ламивудин.

## HBV-INFECTION *DE NOVO* AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: CLINICAL AND VIROLOGICAL CHARACTERISTICS, ASSESSMENT OF ANTIVIRUS THERAPY EFFECTIVENESS

Malomuzh O.I., Chekletsova E.V., Khizroyev X.M., Pets V.A., Taranov V.A., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

We studied 11 cases of HBV-infection *de novo* in patients after orthotopic liver transplantation performed because of non-viral cirrhosis. Serum HBeAg was revealed in all patients. In most cases clinical course of HBV-infection was benign. Treatment with entecavir was more effective than lamivudin, and brought to HBsAg elimination in 4 patients. Treatment with lamivudin led to decrease viral load in all patients and HBsAg elimination in one case.

*Key words:* liver transplantation, *de novo*, HBV-infection, entecavir, lamivudin.

Инфекция вирусом гепатита В (HBV) представляет собой одну из актуальных проблем в здравоохранении во всем мире, поскольку более 350 млн человек являются ее хроническими носителями. В отсутствие лечения приблизительно у 20% больных формируется цирроз печени (ЦП) с последующим развитием его осложнений. Еще у 20% пациен-

тов с компенсированным ЦП в последующие 5 лет развивается декомпенсация болезни. Противовирусное лечение может изменить естественное течение инфекции и уменьшить риск развития ЦП, декомпенсации заболевания и гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время приобретает актуальность проблема вирусного поражения трансплантата

Статья поступила в редакцию 20.06.12 г.

**Контакты:** Маломуж Ольга Игоревна, к. м. н., врач-терапевт отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.  
Тел. 8-906-721-22-22, e-mail: [omalomuzh@mail.ru](mailto:omalomuzh@mail.ru).

*de novo* у пациентов в посттрансплантационном периоде. По данным литературы, HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени (ОТП) наблюдается в 1,7–5% случаев в не эндемичных по гепатиту районах [1, 2].

К основным путям передачи инфекции *de novo* относят: переливание компонентов крови, полученное реципиентом в момент или после операции, реактивация собственной латентной инфекции, пересадка печени от донора с положительными HBsAg, половой путь в ряде случаев.

Литературные данные, посвященные клиническому течению HBV-инфекции *de novo*, противоречивы. Большинство авторов отмечают, что клиническое течение HBV-инфекции более легкое по сравнению с возвратной HBV-инфекцией у пациентов, оперированных по поводу HBsAg положительного заболевания печени [3, 8].

Однако описаны случаи тяжелого поражения трансплантата на фоне HBV-вирусной инфекции *de novo*: от хронического гепатита до фульминантой печеночной недостаточности. По данным Segovia R. et al., из 596 оперированных по поводу ЦП невирусной этиологии пациентов в 3% случаев обнаружены признаки хронического вирусного гепатита В *de novo* [4]. После прохождения в среднем 25 мес. после обнаружения HBsAg у 12 пациентов были обнаружены серьезные признаки поражения трансплантата, ассоциированные с HBV-вирусной инфекцией (цирроз у 6 пациентов, хронический вирусный гепатит В у 4, фульминантный гепатит у 2 пациентов); из них 7 реципиентов (37%) потеряли трансплантат, у 4 пациентов (21%) имел место летальный исход. Все случаи потери трансплантата и летальные исходы были связаны с HBV-вирусной инфекцией *de novo*. Аналогичные цифры тяжелого поражения трансплантата (в 62%), потери трансплантата (в 38%), летальный исход (33%), связанные с HBV-вирусным поражением трансплантата, наблюдались у пациентов с возвратной HBV-вирусной инфекцией. Ответ на противовирусную терапию также был сопоставим в двух группах. Авторами сделан вывод о том, что HBV-вирусная инфекция *de novo* после проведения ОТП ассоциирована с высоким риском заболеваемости и смертности, сопоставимыми с таковыми у пациентов с возвратной HBV-вирусной инфекцией, оперированных по поводу ЦП вирусной этиологии [4].

По данным американских авторов, развитие тяжелой дисфункции трансплантата было ассоциировано с высоким уровнем вирусной нагрузки [8].

Противовирусная терапия HBV-инфекции *de novo* направлена на снижение репликативной активности HBV-инфекции, а соответственно, на замедление прогрессирования хронического гепатита в трансплантате, снижение частоты развития ЦП и его де-

компенсации, и в конечном счете снижения риска ретрансплантации печени.

По данным литературы, в лечении HBV-инфекции *de novo* эффективно используются аналоги нуклеозидов (ламивудин, адефовир, энтекавир).

По данным Umeda M. et al., кратковременная терапия ламивудином в активной фазе HBV-вирусной инфекции может приводить к элиминации HBsAg у значительного количества пациентов после ОТП: в ходе исследования из 6 пациентов, получавших ламивудин, у 5 пациентов в среднем через 4,6 мес. после начала ПВТ была достигнута элиминация HBsAg, несмотря на прекращение терапии ламивудином, у 4 пациентов отсутствие HBsAg сохранялось [12].

По данным Castells L. et al., 7 пациентам с HBV-инфекцией *de novo* проводилась ПВТ ламивудином в течение 24,5 мес.; исчезновение HBV DNA зарегистрировано у 5 из 7 пациентов, сероконверсия по HBeAg зарегистрирована у 6 пациентов. Авторы делают заключение о том, что терапия ламивудином является эффективной в контроле над проявлением активной HBV-вирусной инфекции [1].

Многие зарубежные авторы отмечают высокую эффективность проведения ПВТ HBV-инфекции *de novo* адефовиром (препарат не зарегистрирован на территории РФ).

По данным Kim K.K. et al., в исследовании были проанализированы терапевтические эффекты адефовира при лечении HBV-инфекции *de novo* или в случае возврата вируса гепатита В [13]. На фоне ПВТ адефовиром достигнуто снижение среднего уровня сывороточных аминотрансфераз с 86/80 Ед/л и 140/103 Ед/л до 42/19 и 38/33 Ед/л на фоне ПВТ в течение 2 мес. HBeAg-сероконверсия была достигнута у 4 из 10 пациентов (40%) и HBsAg-сероконверсия была выявлена у 1 пациента из 10 (10%). Уровень HBV DNA снизился до субпорогового уровня у 6 из 7 пациентов в течение первых 2 мес. ПВТ. Побочные эффекты, в том числе нефротоксичность, гипофосфатемия не были обнаружены ни у кого из вышеуказанных пациентов. Базируясь на данных результатах, можно предположить, что терапия адефовиром представляется эффективной, ведущей к ингибированию вируса и клиническому улучшению у пациентов после ОТП с возвратной или *de novo* HBV-вирусной инфекцией.

Также описаны случаи успешного лечения адефовиром пациентов с развившейся резистентностью на фоне терапии ламивудином HBV-инфекции *de novo*. Широко известно, что на фоне лечения HBV-инфекции ламивудином резистентность к терапии в течение 3 лет достигает 50%, в связи с чем представляется целесообразным комбинация противовирусных препаратов с синергичными противовирусными свойствами и различным профилем резистентности для дальнейшей терапии

HBV-вирусной инфекции. В литературе приводятся клинические наблюдения пациентов с HBV-инфекцией *de novo*, у которых была проведена эффективная противовирусная терапия адефовиrom на фоне развившейся резистентности к ламивудину. Добавление адефовира было эффективным с целью терапии YMDD-мутации HBV-инфекции. Через 3 мес. комбинированной терапии был отменен ламивудин и продолжена монотерапия адефовиrom. Сероконверсия HBsAg была достигнута через 12 мес. ПБТ [14, 15].

Toniutto P. et al. описаны серии наблюдений острой HBV-инфекции *de novo* после проведения ОТП леченных адефовиrom (после формирования устойчивости к ламивудину). Были получены превосходные результаты ПБТ с элиминацией вируса и формированием защитного титра антител к поверхностному антигену HBV (HBsAg). Терапия адефовиrom высокоэффективна в лечении пациентов с HBV-инфекцией *de novo* при борьбе с YMDD-резистивными штаммами у пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии. Показана терапевтическая эффективность адефовира при лечении острой формы HBV-вирусной инфекции [16].

По данным Ueda Y. et al. у 19 пациентов (25%) из 75 наблюдаемых реципиентов развились признаки HBV-инфекции *de novo*, среди которых у 7 выявлена мутация в зоне поверхностного антигена (HBsAg). Назначение энтекавира сразу после появления признаков HBV-инфекции приводило к исчезновению на фоне ПБТ HBsAg и HBV DNA у всех пациентов, получавших энтекавир [6].

**Целью исследования** было изучение клинического и вирусологического течения HBV-инфекции *de novo* у пациентов, перенесших ОТП по поводу ЦП невирусной этиологии, оценка эффективности противовирусной терапии аналогами нуклеозидов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находится 440 пациентов (110 взрослых, 330 детей) после ортотопической трансплантации печени, оперированных по поводу ЦП невирусной этиологии. У 11 пациентов после ОТП (8 взрослых, средний возраст  $18,8 \pm 1,2$  года; 3 детей, средний возраст  $8 \pm 3$  года) нами были выявлены маркеры активной HBV-вирусной инфекции *de novo* (HBsAg, HBeAg, HBV DNA в сыворотке крови).

Срок наблюдения за пациентами после проведения ОТП составил в посттрансплантационном периоде от 24 до 98 мес. (в среднем  $51,5 \pm 25,6$  мес.).

Операции трансплантации печени от живого родственного донора были сделаны по поводу цирроза печени невирусной этиологии: ЦП в исходе болезни Вильсона–Коновалова – у 4 пациентов,

первичного билиарного цирроза – у 2 пациентов, болезни Кароли – у 1 пациента, аутоиммунного гепатита – у 2 пациентов, вторичного билиарного цирроза – у 2 пациентов.

В алгоритм обследования всех потенциальных реципиентов наряду со стандартным протоколом обследования входило вирусологическое обследование, включавшее исследование маркеров HBV-инфекции. У всех обследованных пациентов маркеры HBV-инфекции перед проведением трансплантации отсутствовали.

После проведения трансплантации всем пациентам регулярно осуществлялся вирусологический контроль: не реже 1 раза в 3 мес. проводилось исследование сывороточных маркеров HBV-инфекции.

Иммуносупрессивная терапия пациентам после трансплантации печени проводилась в основном по двухкомпонентному протоколу, включавшему в себя глюкокортикостероиды (ГКС) + такролимус или циклоспорин, у двух пациентов проводилась монотерапия циклоспорином и такролимусом соответственно, у одной пациентки – 3-компонентный протокол иммуносупрессии, включавшей в себя ГКС, циклоспорин, рапамицин.

При выявлении маркеров HBV-инфекции проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии, направленная на минимизацию доз иммуносупрессии, включавшую в себя отмену ГКС в ряде случаев, отмену 3-го компонента иммуносупрессивной терапии, снижение доз базовых иммуносупрессивных препаратов (такролимуса, циклоспорина) до минимальных поддерживающих.

На фоне коррекции доз иммуносупрессивной терапии средняя концентрация такролимуса в сыворотке крови составила  $4,3 \pm 2,1$  нг/мл, средняя концентрация циклоспорина составила  $102,25 \pm 30,6$  нг/мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

HBsAg в сыворотке крови был выявлен на сроке от 11 мес. до 8 лет (в среднем  $37,1 \pm 26,04$  мес.) после ОТП.

У всех пациентов был диагностирован HBeAg в сыворотке крови (дикий штамм вируса), зарегистрирован высокий уровень вирусной нагрузки (HBV ДНК выявлена в титре  $10^8$ ,  $10^9$  копий в мл).

5 пациентам проводилась противовирусная терапия энтекавиром 0,5 мг/сут, 6 пациентам, в том числе 3 детям, противовирусная терапия ламивудином в средне-терапевтической дозировке (взрослые в дозе 100 мг/сут, дети из расчета 3 мг/кг/массы тела), у одного ребенка на фоне отсутствия вирусологического ответа на ламивудин проведена конверсия на энтекавир с положительным эффектом (исчезновение HBV ДНК из сыворотки крови) (табл.)

Таблица

**Вирусологическая характеристика пациентов**

№	HBsAg	HBV ДНК, копий/мл	Проводимая ПВТ	HBV ДНК	Исчезновение HBsAg, мес. после начала ПВТ
1	+	10 <sup>8</sup>	Энтекавир	abs	12 мес.
2	+	10 <sup>8</sup>	Энтекавир	abs	Нет
3	+	10 <sup>9</sup>	Энтекавир	abs	7 мес.
4	+	10 <sup>8</sup>	Энтекавир	abs	3 мес.
5	+	10 <sup>8</sup>	Энтекавир	abs	4 мес.
6	+	10 <sup>8</sup>	Ламивудин	abs	7 мес.
7	+	10 <sup>8</sup>	Ламивудин	+10 <sup>4</sup>	Нет
8	+	10 <sup>8</sup>	Ламивудин	+10 <sup>5</sup>	Нет
9	+	10 <sup>8</sup>	Ламивудин 3 мг/кг	+10 <sup>5</sup>	Нет
10	+	10 <sup>8</sup>	Ламивудин 3 мг/кг	580	Нет
11	+	10 <sup>8</sup>	Ламивудин 3 мг/кг – энтекавир	abs	Нет

Клинические проявления HBV-инфекции *de novo* во всех случаях были минимальными, самочувствие оставалось удовлетворительным, повышение активности аминотрансфераз варьировало от низкой до умеренной активности (в пределах 2–10 норм). Лишь у одной пациентки на фоне развития острого вирусного гепатита В было отмечено повышение активности аминотрансфераз до 40 норм, повышение уровня билирубина было незначительным (общий билирубин максимально до 38 мкмоль/л) (клиническое наблюдение № 1).

**Клиническое наблюдение № 1**

Приводим клиническое наблюдение пациентки И., 1992 г. р., которая на фоне беременности в посттрансплантационном периоде через 8 лет после проведения ортотопической трансплантации правой доли печени перенесла острый вирусный гепатит В *«de novo»*.

Из анамнеза известно, что пациентке 15–16.10.2002 г. проведена ортотопическая трансплантация правой доли печени от живого родственного донора (отца) по поводу цирроза печени в исходе болезни Вильсона–Коновалова. Получена удовлетворительная функция трансплантата в посттрансплантационном периоде. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась иммуносупрессивная терапия по 2-компонентному протоколу (метилпреднизолон, циклоспорин А). Функция трансплантата сохранялась стабильной. С 2007 г. отменены ГКС. При контрольных амбулаторных обследованиях в последующем по результатам клинико-инструментального обследования функция трансплантата стабильна:

ферменты цитолиза и холестаза в норме, белково-синтетическая функция трансплантата сохранна. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови на уровне 254–93 нг/мл.

При контрольном амбулаторном обследовании в октябре 2010 г. на фоне беременности сроком 6–7 нед. впервые выявлен HBsAg, HBV ДНК в титре 10<sup>5</sup> копий в мл. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови – 93 нг/мл. Функция трансплантата сохранялась стабильной: ферменты цитолиза и холестаза в норме. Проводимая иммуносупрессивная терапия: сандиммун неорал 100 мг 2 р. в сут.

С пациенткой была проведена беседа о риске заражения плода HBV-вирусной инфекцией. Беременность была сохранена. При контрольном амбулаторном обследовании через 2 нед. отмечено снижение уровня концентрации циклоспорина в сыворотке крови до 40 нг/мл, в связи с чем доза циклоспорина увеличена до 125 мг 2 р. в сут. Функция трансплантата сохранялась стабильной.

С 13.12.10 по 21.12.10 г. находилась в связи с беременностью на плановом обследовании в ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова». При обследовании выявлено изолированное повышение ферментов цитолиза до 40 норм (АСТ макс. 1850 ед./л, АЛТ макс. 1998 ед./л); ЩФ, об. билирубин в норме. ПИ в норме. Концентрация циклоспорина 150 нг/мл (от 13.10.10), в связи с чем доза сандиммуна снижена до 100 мг 2 р. в сут. Самочувствие пациентки сохранялось удовлетворительным. Течение беременности без особенностей. В связи с проявлением дисфункции трансплантата пациентка была госпитализирована в ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова». Генез гиперферментемии при отсутствии признаков холестаза (ГТТ, ЩФ, об. билирубин – норма) был расценен как активизация HBV-вирусной инфекции; отмечено увеличение уровня вирусной нагрузки (уровень HBV ДНК в сыворотке крови от 24.12.10 г. – 10<sup>8</sup> копий в мл); максимальное повышение активности аминотрансфераз за период наблюдения составило: АЛТ до 2109 ед./л, АСТ 1490 ед./л. В связи с этим по жизненным показаниям было начато проведение противовирусной терапии энтекавиром 0,5 мг/сут. Белковосинтетическая функция трансплантата за период наблюдения сохранялась нормальной (ПИ 84%, антитромбин III – 95%, об. белок 69 г/л). Самочувствие пациентки сохранялось удовлетворительным.

На фоне проведения противовирусной терапии энтекавиром 0,5 мг/сут, коррекции иммуносупрессивной терапии отмечалось снижение уровня вирусной нагрузки (HBV ДНК 10<sup>4</sup> копий в мл), снижение уровня цитолиза вплоть до нормализации активности аминотрансфераз сыворотки крови.

Пациентка была выписана в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата. Иммуносупрессия на момент выписки: сандиммун неорал 75 мг 2 р. в сут.

В марте 2011 г. при контрольном обследовании ферменты цитолиза и холестаза в норме (АЛТ – 38 ед./л, АСТ – 31 ед./л, ГГТ – 7,2 ед./л, ЩФ – 243 ед./л, об. билирубин – 16,58 ммоль/л); концентрация циклоспорина сыворотки крови – 92,6 нг/мл. При вирусологическом исследовании: в сыворотке крови сохранялся HBsAg; HBV ДНК в сыворотке крови не была выявлена. Пациентка в удовлетворительном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата в связи с началом родовой деятельности (отхождение околоплодных вод) 01.04.2011 г. была госпитализирована в ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» с целью родоразрешения. 01.04.2011 г. родоразрешение путем кесарева сечения. Плод: вес 2153 г, рост 43 см, 7–8 баллов по шкале Апгар.

При явке на контрольное амбулаторное обследование 12.04.11 г. активность ферментов цитолиза и холестаза в норме. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови – 140 нг/мл. При вирусологическом исследовании отмечена элиминация HBsAg из сыворотки крови, HBV ДНК в сыворотке крови не обнаружена. При последующих контрольных амбулаторных исследованиях (в июле, августе 2011 г., январе, марте 2012 г.) функция трансплантата стабильна, при вирусологическом исследовании

HBsAg, HBV ДНК в сыворотке крови не обнаружена. По данным ультразвукового обследования паренхима трансплантата однородная, изоэхогенная, характеристики афферентного, эфферентного кровотоков трансплантата в норме. Проводимая иммуносупрессивная терапия: сандиммун 75 мг 2 р. в сут.

При вирусологическом исследовании крови ребенка маркеры вирусного гепатита В не обнаружены.

Также заслуживает внимания клиническое наблюдение пациента Ф., 12 лет (клиническое наблюдение № 2), у которого после проведения противовирусной терапии ламивудином в течение года не была достигнута элиминация HBV DNA, в связи с чем пациент был переведен на противовирусную терапию энтекавиром, на фоне лечения которым через 3,5 мес. проведения ПВТ был достигнут вирусологический ответ.

### Клиническое наблюдение № 2

Ребенку Ф., 2000 г. р., 2.07.2008 г. выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, трансплантация правой доли печени от родственного донора (отца) по поводу цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита. Ранний посттрансплантационный период протекал гладко. В дальнейшем отмечалась формирование стриктуры билиарного анастомоза. В январе 2009 г. – билиарная реконструкция с наложением билиодигестивного анастомоза. Послеоперационный период

Больная И., 18 лет	НХЦ 16.10.2002 г.	ФНЦТиИО 15.10.2010 г.	12.2010 г.	Научный центр акушерства им. Кулакова 01.04.2011 г.	ФНЦТиИО им. Шумакова 02.05.2011 г.
<b>ДИАГНОЗ:</b> ЦП в исходе Б. Вильсона 16.10.2002 г. ОТП от живого родственного донора (отца) от 16.10.2002 г.	Т Р А Н С П Л А Н Т А Ц И Я				
	↓				
АСТ/АЛТ (ед./л)	N	N	40N	N	N
ГГТ/ЩФ (ед./л)	N	N	N	N	N
Общ. белок (г/дл)			N	N	
HBs Ag	–	+	+	+	ОТС.
HBV ДНК	–	10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>4</sup>	ОТС.
Концентрация циклоспорина (нг/мл)		93	92	92,3	
Диагноз	ЦП в исходе б. Вильсона	<b>БЕРЕМЕННОСТЬ</b>			
Лечение		<u>ЭНТЕКАВИР 0,5 мг/сут</u> Сандиммун 75 мг 2 р., урсофальк			
					СуА

Рис. 1. График анамнеза пациентки И., 1992 г.р.

протекал без особенностей. Выписан в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата. Проходил плановые обследования, функция трансплантата оставалась удовлетворительной. Проводился двухкомпонентный протокол иммуносупрессивной терапии – ингибиторы кальциневрина (такролимус 3 мг/д) и микофенолаты (майфортик 360 мг/д), уровень концентрации такролимуса в сыворотке крови 5,1–3,5 нг/мл.

При контрольном обследовании в мае 2010 г. (22 мес. после проведения родственной трансплантации части печени) впервые выявлены маркеры вирусного гепатита В с высоким уровнем вирусемии (HBsAg, HBV ДНК  $10^8$  копий/мл). По данным лабораторно-инструментальных методов обследования, функция трансплантата удовлетворительная, АСТ 34 Ед/л, АЛТ 56,6 Ед/л, ГГТ 35,4 Ед/л, ЩФ 744 Ед/л, концентрация такролимуса в сыворотке крови – 3,6 нг/мл. В связи с выявленной HBV-инфекцией назначена противовирусная терапия аналогами нуклеозидов – ламивудин в дозе 100 мг/д. На фоне проведения противовирусной терапии ламивудином через 3 и 6 мес. отмечалось снижение уровня вирусной нагрузки HBV ДНК до  $10^6$  и  $10^4$  копий/мл соответственно; функция трансплантата оставалась стабильной. При дальнейшем наблюдении через 9 и 12 мес. элиминации вируса не наблюдалось на фоне терапии ламивудином, сохранялся низкий уровень вирусологической нагрузки (HBV ДНК в титре  $10^4$  копий/мл). Учитывая сохраняющуюся вирусемию в течение 12 мес. на фоне терапии ламивудином, высокий риск развития дисфункции трансплантата на фоне течения HBV-инфекции, принято решение о проведении противовирусной терапии энтекавиром в дозе 0,5 мг/день. На фоне проведения противовирусной терапии энтекавиром в дозе 0,5 мг/день, через 3 мес. (февраль 2012 г.) отмечена элиминация HBV ДНК из сыворотки крови, нормализация активности аминотрансфераз; показатели функции почек и периферической крови в пределах возрастной нормы. При последнем контрольном амбулаторном обследовании в мае 2012 г. функция трансплантата удовлетворительная, HBV ДНК в сыворотке крови не определяется.

Данный клинический пример иллюстрирует эффективность и хорошую переносимость терапии энтекавиром у ребенка 12 лет с трансплантированной печенью в послеоперационном периоде.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости HBV-инфекции *de novo*, по нашим данным, составляет 2,1%, что сопоставимо с частотой встречаемости в других трансплантационных центрах: по данным испанских авторов, частота встречаемости составляет 1,7–3,5% (4), по

данным трансплантологов из Ганновера, частота встречаемости HBV-вирусной инфекции *de novo*, 1,5% [2], по данным французских авторов, 3,5% случаев среди наблюдаемого контингента пациентов после проведения ОТП [5].

Следует отметить, что течение HBV-инфекции *de novo* более легкое по сравнению с возвратной HBV-инфекцией у оперированных в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени реципиентов. По данным литературы, различают следующие формы течения HBV-инфекции *de novo*: острый вирусный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность, хронический активный гепатит, цирроз печени. Характерна хронизация HBV-инфекции в независимости от тяжести гепатита [3, 4].

Клиническое течение HBV-вирусной инфекции *de novo* у наблюдаемых нами пациентов имело мягкий, практически бессимптомный характер. У одного реципиента развился острый вирусный гепатит В, у 10 больных имели место признаки хронического вирусного гепатита В. Ни в одном случае не было зарегистрировано тяжелой дисфункции трансплантата на фоне хронического вирусного гепатита В *de novo*.

С целью уменьшения уровня вирусемии нашим пациентам проводилась терапия аналогами нуклеозидов (ламивудин, энтекавир). Критерием назначения ПВТ являлось: 1) наличие маркеров активной HBV-вирусной инфекции (HBsAg, HBV DNA в сыворотке крови); 2) наличие подъема ферментов цитолиза выше 2 норм; 3) уровень вирусной нагрузки (более  $10^4$  копий в мл).

Полученные нами данные говорят о высокой эффективности ПВТ энтекавиром HBV-инфекции *de novo*, что сопоставимо с данными зарубежных статей [6].

## ВЫВОДЫ

1. Частота HBV-инфекции *de novo* после проведения ОТП у пациентов, оперированных по поводу ЦП невирусной этиологии, наблюдается в 2,1% случаев, что сопоставимо с данными зарубежных трансплантационных центров.
2. HBV-инфекция *de novo* у пациентов после проведения ОТП характеризуется мягким клиническим течением и сопровождается исчезновением маркеров репликации HBV-инфекции через  $6,8 \pm 3,6$  мес. после начала проведения противовирусной терапии аналогами нуклеозидов.
3. При выявлении признаков HBV-инфекции *de novo* дозы иммуносупрессивной терапии корригируются до минимально поддерживающих, достаточных для подавления реакции отторжения (средняя концентрация такролимуса в сыворотке крови составила  $4,3 \pm 2,1$  нг/мл, средняя

концентрация циклоспорина составила  $102,25 \pm 30,6$  нг/мл).

4. Лечение аналогами нуклеозидов эффективно у данной категории больных: ПВТ энтекавиром привела к исчезновению HBsAg у 5 пациентов; на фоне ПВТ ламивудином отмечено снижение уровня вирусной нагрузки у всех пациентов, в одном клиническом наблюдении – элиминация HBsAg из сыворотки крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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. P. 892–900.
2. *Rambusch E.G., Nashan B., Tillmann H.L. et al.* *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation – evidence for the need of active hepatitis B vaccination of liver transplantation candidates // *Z. Gastroenterol.* 1998 Dec. Vol. 36 (12). P. 1027–1035.
3. *Castells L., Esteban R.* Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001 Apr. Vol. 13 (4). P. 359–361.
4. *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 Feb. Vol. 7 (2). P. 106–112.
5. *Roche B., Samuel D., Gigou M. et al.* *De novo* and apparent *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 1997 Mar. Vol. 26 (3). P. 517–526.
6. *Ueda Y., Marusawa H., Egawa H. et al.* *De novo* activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation // *Antiviral Therapy.* 2011. Vol. 16 (4). P. 479–487.
7. *Gow P.J., Mutimer D.J.* *De novo* hepatitis B infection acquired during liver transplantation // *QJM.* 2001 May. Vol. 94 (5). P. 271–275.
8. *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 / Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L., Krom R.A., Wiesner R.H. // *Liver Transpl Surg.* 1997 Mar. Vol. 3 (2). P. 105–111.
9. *Mutimer D.* Prevention of *de novo* hepatitis B virus infection: more seems no better // *Liver Transplantation.* 2010. Vol. 16. P. 256–258.
10. *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.
11. *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.
12. *Takada Y., Egawa H., Uemoto S., Chiba T.* Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for *de novo* hepatitis B virus reactivation after liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2006 Nov. Vol. 6 (11). P. 2680–2685.
13. *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. Gastroenterology.* 2005 Mar. Vol. 45 (3). P. 174–180.
14. *Fisher K.F., Gutfreund K.S., Tyrrell D.L.* Lamivudine resistance in hepatitis B: mechanisms and clinical implications // *Drug Resist Updat.* 2001 Apr. Vol. 4 (2). P. 118–128.
15. *Zhang F.K., Zhang Y., Zhang J.Y. et al.* Favorable outcome of *de novo* hepatitis B infections after liver transplantation with lamivudine and adefovir therapy // *Transpl. Infect. Dis.* 2009 Dec. Vol. 11 (6). P. 549–552.
16. *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 Feb 15. Vol. 77 (3). P. 472–473.