

Бессонова Е. Н.¹, Сюткин В. Е.², Андрейцева О. И.², Чжао А. В.²

Опыт лечения возвратной инфекции вирусом гепатита С после трансплантации печени

1 - областной гепатологический центр ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Министерство здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург; 2 - Московский центр трансплантации печени НИИ СП им. НВ Склифосовского, г. Москва

Bessonova E. N., Sutkin V. E., Andreitseva O. I., Zhao A. V.

The experience of recurrent hepatitis c treatment after liver transplantation

Резюме

Рецидив гепатита С после пересадки наблюдается у абсолютного большинства пациентов. В статье представлен совместный собственный опыт противовирусной терапии возвратной инфекции HCV после трансплантации печени по поводу цирроза вирусной этиологии. С 2002г. по 2010г. 22 пациента получили курс лечения пегилированными интерферонами и рибавирином. Стойкий вирусологический ответ составил 23,5%. При анализе в зависимости от фактически полученного лечения (per protocol), частота стойкого вирусологического ответа составит 40%. При анализе полученных результатов была отмечена достаточно медленная ранняя вирусная кинетика в изученной группе больных, что обосновывает увеличение продолжительности противовирусной терапии более 48 недель.

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

Summary

The absolute majority of the patients have hepatitis C recurrence after liver transplantation. Combined own experience of antiviral therapy of recurrent HCV infection in post transplantation period in the patients operated for HCV-related cirrhosis presented in the article. From 2002 to 2010 overall 22 patients were treated with Peginterferon alfa-2 plus ribavirin. Sustained virological response was achieved in 23.5%. Per protocol analysis (depending on the actually time of treatment) the incidence of sustained virological response was 40%. Rather slow virological kinetics in the study group revealed in analysis. So increasing the duration of treatment longer than 48 weeks should be considered.

Key words: hepatitis C, liver transplantation, antiviral treatment, pegilated interferon, ribavirine

Введение

Тяжелые заболевания печени, являющиеся следствием HCV инфекции, во всем мире продолжают оставаться наиболее частым показанием к трансплантации печени. Рецидив гепатита С после пересадки наблюдается у 95% пациентов [1]. Послетрансплантационная противовирусная терапия может быть назначена до появления каких-либо клинических проявлений рецидива инфекции (предупреждающая терапия), при первых клинических признаках рецидива (ранняя послетрансплантационная терапия), или только тогда, когда заболевание имеет прогрессирующее течение или выявляются явные тяжелые гистологические признаки воспаления и склероза (отсроченная послетрансплантационная терапия). Идеального времени для начала противовирусной терапии после трансплантации печени (ранняя против отсроченной) проводимыми исследованиями пока четко не определено. Частота вирусологического отве-

та у больных, начавших раннюю противовирусную терапию, не превышает ее в сравнении с другими режимами, а переносимость лечения существенно лимитирует его возможности [1]. Таким образом, в настоящее время единое мнение сводится к тому, что оптимальным является назначение терапии тогда, когда появляются клинические признаки рецидива заболевания. Пегилированный интерферон и рибавирин приводит к устойчивому вирусологическому ответу примерно у 30% пролеченных больных [2]. Переносимость терапии более ограничена, в сравнении с нетрансплантированными пациентами, так как считается, что на фоне проводимой терапии чаще развиваются разного рода иммунологические осложнения, включая острое и хроническое отторжение, аутоиммунно-подобный гепатит [3].

В последние годы в России также наблюдается рост числа реципиентов, которым проведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в связи с осложнениями

гепатита С. В Московском Центре трансплантации печени за период с 2000г по 2010г и в Свердловской областной клинической больнице №1 с 2005г по 2010г было проведено 73 трансплантации печени по поводу терминальных стадий хронического гепатита С. Возвратная инфекция HCV приводит к развитию хронического гепатита (ХГ) более чем у половины реципиентов в течение первого года после ОТП и практически в 100% случаев в течение ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз трансплантата [4, 5, 6, 7]. Большинство исследователей предлагают начинать противовирусную терапию (ПВТ) не ранее, чем через 3 – 6 месяцев после ОТП, после подтверждения гистологических признаков болезни трансплантата. Опубликовано несколько систематических обзоров, посвященных анализу результатов ПВТ возвратной инфекции HCV после ОТП препаратами пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) и рибавирина (РБВ). Стойкий вирусологический ответ (СВО) составляет 24% - 30% [8, 9, 10, 11]. Большинство работ, включенных в мета-анализы, охватывали небольшое число больных при значительной вариабельности схем лечения, изменявшихся с течением времени. Существенным ограничением ПВТ после ОТП является переносимость терапии. Значительное число реципиентов вынуждены прерывать терапию или уменьшать дозы противовирусных препаратов в связи с развитием цитопений, что отрицательно сказывается на возможности эрадикации вируса. Кроме того, в литературе нет единого мнения по поводу возможности развития острого клеточного отторжения, а также индукции аутоиммунитета под воздействием интерферона альфа в этой группе больных.

Цель исследования - оценить эффективность проведения противовирусной терапии больным с гепатитом С трансплантата в двух центрах (Московском Центре трансплантации печени и в Свердловском областном гепатологическом центре) за период с 2002 по 2010 гг.

Материалы и методы

Противовирусное лечение по поводу гепатита С было проведено 22 больным, перенесшим ОТП по поводу терминальных стадий ХГ С. Всего больные получили 26 курсов ПВТ (у 4 пациентов попытка проведения ПВТ предпринималась дважды). Лечение проводилось с использованием комбинированной терапии Пегилирован-

ным интерфероном альфа 2 и рибавирином (ПЕГ-ИФН и РБВ) - 24 курса или монотерапией ПЕГ-ИФН (2 курса). При определении предстоящей длительности терапии учитывались параметры ранней вирусной кинетики (быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), правило отмены ПВТ при отсутствии РВО на 12 неделе и др. Эти черты характеризуют настоящий этап проведения лечения больным хроническим гепатитом С трансплантата. Характеристика больных, получивших ПВТ приведена в таблице 1.

Двум пациенткам попытка проведения ПВТ предпринималась повторно после отмены лечения вследствие быстрого развития тяжелой гемолитической анемии. Повторный курс лечения проводился в режиме монотерапии ПЕГ-ИФН. Двум пациентам, после не успешной попытки лечения ранее, проведен повторный курс ПВТ.

Результаты и обсуждение

Длительность ПВТ у больных, инфицированных HCV 1 генотипа, составила в 7-ми случаях 17 -25 недель, в 5-и случаях – 32-45 недель, и в одном случае – 80 недель. Длительность ПВТ у больных, инфицированных HCV 3 генотипа, составила 20 и 23 недели. У 9 из 22 (40,2%) пациентов в процессе проведения ПВТ приходилось снижать дозу ПЕГ-ИФН или прерывать терапию из-за развития цитопений, Г-КСФ до 2008 г. не применялся. Снижение дозы или отмена РБВ вследствие развития анемии требовались у 4 из 22 больных (18,2%). Эритроцитин назначался двум из них в низких дозах (по 2000 Ед 3 раза в неделю) в течение небольшого периода времени, и не приводил к достаточной компенсации анемии. Так, у одного из пациентов последние 15 недель ПВТ содержание гемоглобина в крови не превышало 90 г/л.

Быстрый вирусологический ответ не был получен ни в одном из случаев (в трех случаях уровень виремии на 4 неделе ПВТ не исследовался), а полный РВО – у 6 пациентов. У 3-х из них впоследствии наступил рецидив.

Учитывая тот факт, что больным, перенесшим трансплантацию печени противовирусная терапия проводится на фоне постоянно продолжающейся иммуносупрессивной терапии, данный контингент больных является крайне сложным и в отношении развития аутоиммунных реакций. Следующее клиническое наблюдение на наш взгляд хорошо отражает часто не простые ситуа-

Таблица 1. Характеристика больных, получавших ПВТ после трансплантации печени в 2002 – 2010 гг.

Характеристики	2002 - 2010 гг. (n=22)
М/Ж	15/7
Возраст при начале ПВТ (М (95%ДИ), годы)	47,3 (45,5; 56,5)
Месяцы после ОТП (Ме (Q25; Q75))	8,5 (4; 12,5)
Генотип I/не I генотип	16/6
Виремия (log10 МЕ/мл, М (95%ДИ))	7,3 (6,8; 7,9)
Иммуносупрессия (ЦИК-А/ТАК)	11/11
Масса тела (М (95%ДИ)), кг	71,5 (60,9; 81,4)
Среднесуточная доза РБВ, мг/кг (М (SD))	9,7 (2,3)
Частота снижения дозы или отмены ПЕГ ИФН	9 (40,9%)
Частота использования гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора	9 (40,9%)

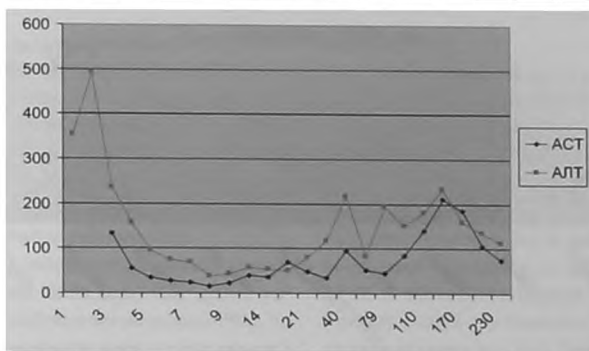


Рис. 1. Динамика АСТ и АЛТ после трансплантации по поводу HCV цирроза печени у больной А. (дни)

ции, возникающие у больных, перенесших пересадку печени и получающих противовирусную терапию по поводу рецидива гепатита С в трансплантате.

Б., ж, 38 лет. 13.04.2006 перенесла ОТП по поводу ЦП в исходе хронического гепатита С. Ранний послеоперационный период протекал гладко. Ишемически-реперфузионные повреждения легкой степени тяжести с нормализацией функциональных печеночных проб к 10 дню после операции. Иммуносупрессивная терапия – циклоспорин-А, микофеноловая кислота, преднизолон. Дальнейшая динамика уровня трансаминаз показана на рисунке 1.

В конце 1-го месяца после ОТП увеличение активности АЛТ в 3 раза и в дальнейшем сохранение высоких показателей щитовидки безусловно было связано с развитием рецидива гепатита С. В крови появилась РНК HCV 1b генотипа ($2,9 \times 10^6$ копий/мл). Противовирусная терапия препаратами Пегасис (180 мг п/к 1 раз в неделю) и рибавирин в дозе 1000 мг – 800 мг внутрь ежедневно была начата через 14 мес. после операции. Лечение сопровождалось развитием анемии (Hb 85 -95 г/л) и умеренной лейкоцитопении (лейкоциты -2,7 тыс./мкл; нейтрофилы – 1,1 тыс./мкл.) Дозу рибавирина приходилось сокращать до 600 мг сроком на 3,5 недели. После восстановления уровня Hb более 100 г/л доза возобновлялась. Через 7 месяцев ПВТ вирусемия не определялась. Однако, был зафиксирован резкий подъем трансаминаз, появление геморрагического васкулита и криоглобулинемии в крови. Ход дальнейшего лечения данной пациентки пред-

ставлено на рисунке. 2.

Больной была отменена ПВТ, и назначен преднизолон в дозе 30 мг, на фоне чего произошло быстрое снижение и нормализация лабораторных показателей. Динамика уровня вирусной нагрузки у данной больной представлена на рисунке 3.

В дальнейшем преднизолон был снижен до поддерживающей дозы 5 мг, а через 8 месяцев отменен полностью. После отмены ПВТ уровень вирусемии появился вновь, вирусная нагрузка первое время даже превышала исходную, однако в дальнейшем она составила постоянный низкий уровень $1,2 \times 10^3$ копий/мл. С этого времени у пациентки сохраняется уровень АЛТ и АСТ не превышающий 1,5 нормы. В настоящее время срок жизни больной после пересадки приближается к 5 годам, уровень иммуносупрессии в настоящее время минимален. Каких-либо клинических проявлений прогрессирования печеночного процесса у больной не регистрируется.

На момент проведения анализа 19 больных завершили ПВТ, 3 – продолжают получать лечение. Однако окончательная оценка эффективности ПВТ возможна только у 17 из 19 пациентов (2 пациента наблюдаются после завершения ПВТ менее 6 месяцев). Три из этих 17 больных оказались «не ответчиками», в двух случаях произошел рецидив после отмены ПВТ.

Итак, к моменту настоящего анализа СВО наступил у 4 пациентов, у которых ПВТ завершена, и длительность наблюдения после ее окончания составляет 6 и более ме-

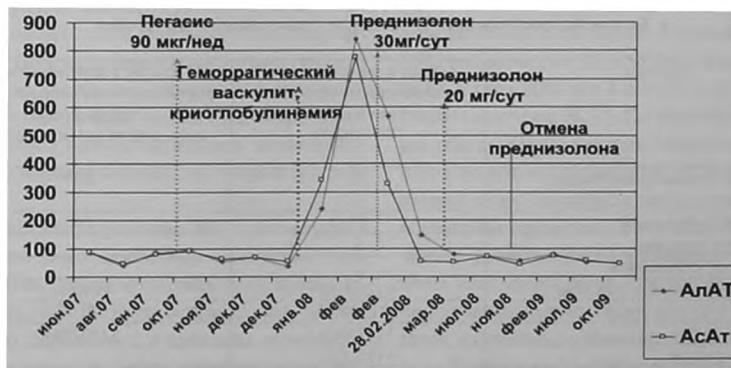


Рис. 2. Динамика АСТ и АЛТ во время и после ПВТ

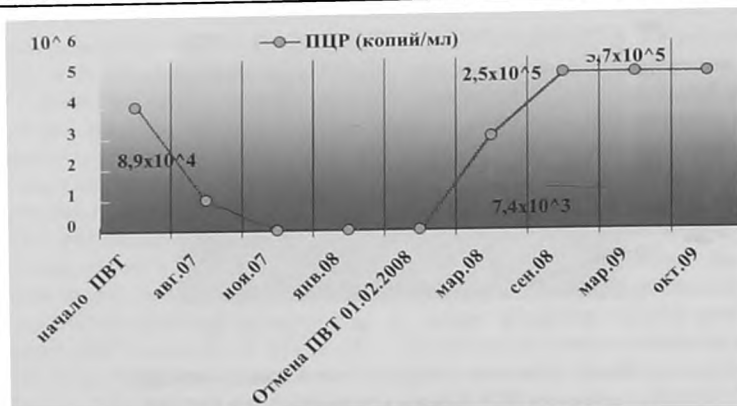


Рис. 3. Уровень вирусологической нагрузки HCV на фоне противовирусной терапии

сцев. Если проводить анализ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ), то есть по отношению ко всем больным, получившим, по крайней мере, 1 дозу ПЕГ-ИФН (22 больных), частота СВО составит 18,2%. При анализе в зависимости от фактически полученного лечения (per protocol), частота СВО составит 40%, поскольку только 10 пациентов получили адекватный по длительности (не менее 20 недель при 3 генотипе HCV, и не менее 40 недель – при 1 генотипе HCV) и приверженности к терапии (отсутствие перерывов в приеме ПЕГ-ИФН) курс ПВТ. Результаты ПВТ в зависимости от назначенного и фактически полученного лечения представлены в таблице 2.

Большинство больных, у которых наступил рецидив (58,8%) после отмены ПВТ, получали неадекватные дозы с перерывами в терапии ПЕГ ИФН (6 пациентов).

Более интересным нам представляется анализ per protocol. Он подразумевает выполнение так называемого правила «80/80/80». То есть, больные должны получить не менее 80% расчетных доз ПЕГ-ИФН и РБВ при длительности лечения не менее 80% запланированной. Отсутствие РВО после 12 недель терапии позволяет применять другое правило – прекращения терапии (stopping rule). Три пациента являлись истинными «не ответчиками». То есть, при получении адекватных доз препаратов к 12 неделе лечения РВО не наблюдался. У трех других

пациентов рецидив наблюдался после окончания ПВТ, у 7 пациентов - на фоне ПВТ.

Особенности ранней вирусной кинетики при лечении больных гепатитом С трансплантата

Быстрый вирусологический ответ (элиминация РНК HCV из сыворотки крови на 4-ой неделе ПВТ) наблюдался нами только у 2-х пациентов (с 2 и 3 генотипами вируса) из 19 (10,5%). В обоих случаях виремия до начала ПВТ была относительно невысокой (не превышала \log_{10} - 6,6 МЕ/мл).

Полный ранний вирусологический ответ (элиминация РНК HCV из сыворотки крови не позднее 12-ой недели после начала ПВТ) наблюдался у 10 (58,8%) наших пациентов из 19 случаев, когда он мог быть оценен. В двух случаях преждевременное прекращение терапии или не адекватные дозы ПЕГ-ИФН не позволили ему конвертироваться в СВО. Двое больных продолжают наблюдаться после завершения ПВТ. У двух пациентов наблюдается рецидив, у 4-х полный РВО конвертировался в СВО. Таким образом, при анализе per protocol, у 4-х (67%) из 6 пациентов, у которых получен полный РВО он конвертировался в СВО. Полный РВО был получен во всех 6 курсах ПВТ больных, инфицированных HCV 2 или 3 генотипа, и

Таблица 2. Результаты противовирусной терапии у больных, получавших ПВТ после трансплантации печени

Исходы	Анализ в зависимости от назначенного лечения (Получили 1 и более доз ПЕГ-ИФН)	Анализ в зависимости от фактически полученного лечения (per protocol) (выполнили правило 80/80/80)
Количество больных, получивших ПВТ	22	10
Завершили наблюдение	17	10
Продолжают терапию	3	
Продолжают наблюдение	2	
Стойкий вирусологический ответ	4 (23,5%)	4 (40%)
Рецидив	10 (58,8%)	3 (30,0%)
Нет ответа	3 (17,6%)	3 (30,0%)
Прервали лечение	4 (18,2%)	
Биохимический ответ (%)	13 (59,1%)	8 (80%)

только у 5 из 13 больных, инфицированных HCV 1 генотипа (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,036$). Нам не удалось выявить статистически значимого влияния пола, возраста, массы тела пациентов, срока начала ПБТ после ОТП, уровня вирусемии до ПБТ, характера иммуносупрессии (циклоsporин или такролимус), а также среднекурсовой дозы рибавирина (в расчете на кг массы тела) на вероятность получения полного РВО.

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

Клиническая эффективность ПБТ

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

Двадцать один курс ПБТ был начат больным с повышенными показателями активности АЛТ и АСТ. В 14 (66,7%) из них противовирусная терапия препаратами пегилированного интерферона и рибавирина привела к нормализации активности АЛТ и АСТ. В 5-ти случаях после полной нормализации активности АЛТ и АСТ вскоре после начала ПБТ, при продолжении терапии активность аминотрансфераз вновь незначительно увеличивалась на фоне сохраняющейся вирусемии. Такую динамику аминотрансфераз можно связать с предполагаемой индукцией аутоиммунитета под воздействием ИФН. Мы не наблюдали гистологически доказанного острого клеточного отторжения ни в одном случае ПБТ. Имелось одно наблюдение за пациенткой, у которой предполагалось острое клеточное отторжение на 18 неделе ПБТ, однако гистологическое исследование ткани печени проведено не было. ПБТ была прервана, несмотря на получение РВО, и вскоре после отмены ПБТ наблюдался вирусологический рецидив. Показатели активности аминотрансфераз сохранялись повышенными. У другого пациента после окончания ПБТ наблюдалось некоторое уменьшение активности АЛТ и АСТ, однако, из-за вирусологического рецидива после курса ПБТ их нормализация не наступила. В двух других случаях повышение активности аминотрансфераз в последние недели ПБТ носило транзиторный характер. После отмены лечения активность аминотрансфераз постепенно нормализовалась, что сопровождалось СВО.

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

кации HCV.

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

Мы проанализировали собственный опыт противовирусной терапии в очень непростой для лечения группе больных – реципиентов печени с возвратной инфекцией HCV после ОТП. Первая пациентка начала получать лечение в 2002 г. в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, когда только появились основополагающие публикации Manns с соавт. (2001) и Fried с соавт. (2002), регламентирующие использование комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина у иммунокомпетентных больных гепатитом С [12, 13]. Сообщения из крупнейших мировых центров трансплантации печени, посвященные возможности применения интерферона и рибавирина после ОТП, были немногочисленны, противоречивы в оценке целесообразности, эффективности и переносимости ПБТ в этой группе больных [14].

Обсуждались сроки начала ПБТ после ОТП, риск развития отторжения, дозы интерферона и рибавирина. Постепенно накалывался собственный опыт лечения таких больных. Основной проблемой, как и в сообщениях других авторов [15,16], явились цитопении, что приводило к необходимости снижения доз противовирусных препаратов, перерывам в лечении, и, как следствие, снижению эффективности терапии. Начиная с 2009 г., мы стали активно использовать препараты эритропоэтина альфа в высоких дозах (30.000 – 40.000 Ед/нед.) и Г-КСФ (филграстим). Это позволило выполнять намеченный протокол в отношении доз и длительности противовирусной терапии. К сожалению, мы не можем пока проанализировать влияние этого фактора на результаты лечения из-за малого числа наблюдений.

Полученная нами частота СВО сопоставима со средней частотой СВО, сообщаемой в литературе [8,10]. Эффективность ПБТ у больных гепатитом С трансплантата печени при стандартных дозах препаратов и длительности терапии в 1,5 – 2 раза ниже, чем у иммунокомпетентных больных ХГ С, а частота развития цитопений у этих больных существенно выше. Согласно литературным данным СВО в группе больных гепатитом С после ОТП составляет от 20 до 45%, в зависимости от генотипа HCV (60 – 70% при 2 или 3 генотипе и 15 – 30% - при 1 или 4 генотипе HCV). По-видимому, несколько факторов обуславливают низкую эффективность ПБТ у больных с возвратной инфекцией HCV после ОТП. Это различия в кинетике вируса у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных больных [17, 18], более высокая частота резистентности к инсулину и плохая переносимость ПБТ, приводящая к преждевременному прекращению лечения и уменьшению доз противовирусных препаратов, у больных, перенесших ОТП. [19, 20, 21].

Приемлемость СВО как маркера клинической эффективности ПБТ была подтверждена в ряде исследова-

ний. Было показано, что у больных с СВО уменьшается скорость нарастания фиброза печени, увеличивается продолжительность жизни печеночных трансплантатов и реципиентов. [22, 23, 24, 25, 26].

В нашем исследовании частота биохимического ответа составляла 59,1%. Мы допускаем возможность систематической ошибки, связанной с отбором пациентов для ПВТ. Интересны результаты исследований японских авторов (2009), которые оценили клиническую и гистологическую эффективность ПВТ в зависимости от варианта ответа на лечение. Оказалось, что даже при отсутствии СВО, в тех случаях, когда наблюдался вирусологический ответ в конце терапии, или хотя бы только биохимический ответ, активность аминотрансфераз сыворотки и содержание коллагена IV типа оставались на низком уровне в течение 3-х лет после начала ПВТ. В группе больных, у которых был получен СВО, значительно улучшались гистологические признаки активности и фиброза ($P < 0,01$). Наоборот, при отсутствии как вирусологического, так и биохимического ответа на лечение, прогрессирование фиброза было более быстрым ($P < 0,01$), а активность аминотрансфераз и уровень коллагена IV типа – значительно выше, чем в остальных группах больных. Пятилетняя выживаемость составляла 91% -100% при наличии вирусологического и/или биохимического ответов на ПВТ, и была значительно ниже (62%, $p < 0,05$) при их отсутствии. Таким образом, возможно, что лечение ПЕГ-ИФН и РБВ больных гепатитом С после ОТП улучшает выживаемость реципиентов не только при получении СВО, но и при получении хотя бы краткосрочного вирусологического и/или биохимического ответа на лечение [27]. С этими результатами согласны и другие исследователи. Так, Lilly L. с соавт. (2008) сообщают, что в группе реципиентов печени, получавших комбинированную терапию ПЕГ-ИНФ и РБВ по поводу гистологически подтвержденного гепатита С, пятилетняя выживаемость оказалась выше не только в группе больных, у которых был получен СВО (96%), но и в группе больных с рецидивом после курса ПВТ (93%) по сравнению с группой не ответивших на лечение пациентов (83%) [28].

При оценке перспективности предстоящей ПВТ и планировании ее длительности значительное внимание уделяется ранней вирусной кинетике, то есть срокам уменьшения вирусной нагрузки и исчезновения РНК HCV из сыворотки крови после начала ПВТ. При получении БВО обсуждается возможность сокращения длительности лечения, и, наоборот, отсутствие какого-либо уменьшения вирусной нагрузки к 4-ой неделе ПВТ ставит под вопрос целесообразность ее продолжения [29]. Имеется ряд сообщений о частоте и роли БВО в группе больных, получающих лечение после ОТП. Так, в исследовании Naponueh с соавт. (2008) у всех больных, у которых наблюдался БВО, был получен СВО. В свою очередь у 88% больных, у которых БВО отсутствовал, отсутствовал СВО. Donato M. с соавт. (2008) также сообщают о высокой – 86% положительной прогностической ценности БВО и только о 78% - отрицательной [30].

Уровень вирусной нагрузки до начала лечения является важ-

ным фактором, влияющим на эффективность терапии. Sheiner PA с соавт. (1998) показали, что у больных с очень высокой вирусной нагрузкой противовирусное лечение не эффективно [31]. В исследованиях, посвященных эффективности ПВТ, проводящихся в группах, не трансплантированных больных ХГС, высокой считается вирусная нагрузка $5,6 - 5,9 \log_{10}$ МЕ/мл (400.000 -800.000 МЕ/мл). В нашей группе больных, как уже упоминалось, средняя вирусная нагрузка была значительно более высокой $7,3 (0,9) \log_{10}$ МЕ/мл, что согласно с литературными данными [31].

Общезвестен факт, что больные гепатитом С, инфицированные I генотипом вируса, хуже отвечают на ПВТ. Ранний вирусологический ответ был получен у всех 6 больных, инфицированных HCV 2 или 3 генотипа и только у 5 из 13 больных, инфицированных HCV I генотипа. Исходный уровень вирусной нагрузки был сопоставим в группах больных с I и не I генотипами. Интересным представляется тот факт, что у трети больных, инфицированных I генотипом HCV, наблюдался неполный РВО, причем при продолжении терапии вирусная нагрузка была получена во всех случаях в различные сроки.

Особенностью, характеризующей вирусную кинетику в нашей группе больных, явилась ее более медленная динамика, чем у иммунокомпетентных больных хроническим гепатитом С. Мы полагаем, что такая кинетика HCV связана с исходно более высоким уровнем вирусной нагрузки, более старшим возрастом пациентов, влиянием иммуносупрессивной терапии, а также не возможностью использовать более высокие дозы рибавирина, которые рекомендованы для лечения иммунокомпетентных пациентов. Исследования последних лет, проведенные у больных ХГС до ОТП, позволяют предположить, что в группе пациентов, у которых исчезновение РНК HCV наблюдается только после 24 недель лечения, увеличение длительности ПВТ до 72 недель приводит к повышению ее эффективности [32]. Обсуждение этих результатов вызывает особый интерес в условиях, когда ПВТ проводится после ОТП, и дозы противовирусных препаратов оказываются сниженными из-за плохой переносимости, что приводит к высокой частоте рецидивов после стандартного 48-недельного курса ПВТ.

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

Результаты этих работ позволяют предполагать, что

длительные курсы ПВТ препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствуют увеличению эффективности терапии и не приводят к существенному увеличению частоты побочных эффектов у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12 неделе на стандартный курс ПВТ.

Выводы

Противовирусная терапия препаратами пегилированного интерферона альфа 2 и рибавирин является методом выбора лечения возвратной инфекции HCV, и возможно, способствует увеличению выживаемости реципиентов. Нормализация активности АЛТ и АСТ после начала ПВТ наблюдается у большинства (59,1%) больных хроническим гепатитом С трансплантата, даже при отсутствии вирусологического ответа. Стойкий вирусологический ответ получен у 23,5% больных хроническим гепатитом С трансплантата, получивших не менее одной дозы ПЕГ ИФН и рибавирин, и у 40% больных, которые получили не менее 80% доз противовирусных препаратов при адекватной продолжительности терапии. Основным осложнением ПВТ, приводящим к снижению доз противовирусных препаратов и/или преждевременному прекращению лечения, являются цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Длительное использование факторов клеточного роста (эритропоэтина альфа, Г-КСФ) позволяет снизить частоту уменьшения доз и отмены противовирусных препаратов и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений в данной группе больных.

Ранняя вирусная кинетика у больных, перенесших ОТП более медленная, чем у не трансплантированных пациентов. Быстрый вирусологический ответ наблюдается редко у больных, инфицированных HCV 2 или 3 гено-

типа, полный РВО - у половины больных. Полный РВО чаще наблюдается у больных, инфицированных HCV не 1 генотипа, чем у больных с 1 генотипом вируса. У трети больных, инфицированных HCV 1 генотипа, наблюдается медленный вирусологический ответ, что требует увеличения продолжительности терапии.

Немаловажным фактором является то, что больные после ОТП, находящиеся на постоянной иммуносупрессивной терапии, представляют собой сложный контингент больных, у которых часто бывает трудно предугадать ход ответа на интерферонотерапию. Факторы реципиента, донора, факторы вирусной инфекции, также вносят свой вклад в течение рецидивной HCV инфекции у реципиента. Возможность возникновения аутоиммунных реакций, которые в свою очередь, вероятно, вносят свой вклад и в развитие цитопений, требуют тщательного наблюдения за больным в специализированном центре. ■

Бессонова Е. Н. – к. м. н., главный специалист гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Областным гепатологическим центром ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург; Сюткин В. Е. – к.м.н., научный сотрудник Московского центра трансплантации печени НИИ СП им. НВ Склифосовского, г. Москва; Андрейцева О. И. – к.м.н., старший научный сотрудник Московского центра трансплантации печени НИИ СП им. НВ Склифосовского, г. Москва; Чжао А. В. – д.м.н., профессор, руководитель Московского центра трансплантации печени НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, г. Москва; Автор, ответственный за переписку – Бессонова Елена Николаевна, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185. Тел.: (343) 351 15 37, e-mail: ben@okb1.ru.

Литература:

1. Bzowej N., Nelson D., Thommes J., Hamzeh F. et al. A randomized controlled trial of prophylactically administered peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs no prophylaxis following orthotopic liver transplantation for hepatitis C: a report of initial safety and tolerability. *Hepatology* 2006; 44(1):188-189.
2. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274-287.
3. Norah A. Terrault. Hepatitis C Therapy Before and After Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2008; 14: 58- 66.
4. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Diseases* 2000; 20: 17-35.
5. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852- 858.
6. Castells L., Vargas V., Allende H. et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43: 53 - 59.
7. Veldt B.J., Poterucha J.J., Watt K.D. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transpl* 2008; 8: 2426-2433.
8. Berenguer M., Palau A., Fernandez A. et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006; 12: 1067-1076.
9. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
10. Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P. et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *Journal of Viral Hepatitis* 2008; 15: 699-709.
11. Zimmermann T., Bocher W.O., Biesterfeld S. et al.

- Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:583-590.
12. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virological response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation* 2007; 83: 351-353.
 13. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
 14. Hanouneh I.A., Miller C., Aucejo F. et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl* 2008;14: 53-58.
 15. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy K.R. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:/311-318.
 16. Gurusamy K.S., Tsochatzis E., Xirouchakis E. et al. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD006803.
 17. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive patients—treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 75-87.
 18. Torriani F.J., Ribeiro R.M., Gilbert T.L. et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis* 2003;188:1498-1507.
 19. Dumortier J., Scoazec J.Y., Chevallier P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40: 669-674.
 20. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy K.R. Management of Hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:/311-318.
 21. Oton E., Barcena R., Moreno-Planas J.M. et al. Hepatitis C recurrence after Liver transplantation: viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant* 2006; 6: 2348-2355.
 22. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virological response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation* 2007; 83: 351-353.
 23. Bizillon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2005; 5: 1909-1913.
 24. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G. et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007; 46: 459-465.
 25. Ueda Y., Takada Y., Haga H. et al. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009; 85: 855-862.
 26. Walter T., Scoazec J.Y., Guillaud O. et al. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact. *Liver Transpl* 2009; 15: 54-63.
 27. Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al. The benefits of interferon treatment in patients without sustained viral response after living donor liver transplantation for hepatitis C. *Transplant Proc* 2009; 41(10): 4246-4252.
 28. Lilly L., Selzner N., Therapondos G. et al. Improved survival in liver transplant recipients (LT) treated for recurrent hepatitis C (HCV) is seen in both relapsers and in sustained responders. *American Transplant Congress; May 31-June 4, 2008; Canada.*
 29. Сюткин В.Е. Стратегия лечения больных хроническим гепатитом С на современном этапе. *Клиническая фармакология и терапия* 2008; 17 (2): 16-18.
 30. Donato M., Agnelli F., Rigamonti C. et al. Might Rapid Virological Response Be Used as a Stopping Rule in Liver Transplant Recipients Treated with Pegylated Interferon Plus Ribavirin? *Liver transplantation* 2008; 14: 1383-1384.
 31. Gane E.J., Naoumov N.V., Qian K.P. et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110:167-177.
 32. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Инфекционные болезни* 2009; 7(2): 55 - 59.
 33. Moeller M., Divine G., Brown K.A. Impact of length of therapy and predictive value models on SVR in HCV patients post OLT. *Hepatology* 2009; 50: 391.