

Лечение гепатита С у реципиентов печени в Московском центре трансплантации печени в течение 10 лет

М.Ш. Хубутия¹, В.Е. Сюткин¹, А.А. Салиенко¹, И.В. Карандашова²,
В.А. Долгин², В.П. Чуланов², М.С. Новрузбеков¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ Москвы

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия

Контакты: Анастасия Александровна Салиенко, salienko@pochta.ru

Проанализирован опыт Московского центра трансплантации печени в области противовирусной терапии гепатита С, развившегося у реципиентов печени. С 2002 по 2012 г. были инициированы 49 курсов лечения у 42 больных. Эрадикация инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), достигнута у 42% пациентов, получивших не менее одной дозы препаратов, и у 56% больных, получивших не менее 80% доз препаратов при более чем 80% запланированной продолжительности терапии. Скорость снижения вирусемии HCV на фоне противовирусной терапии у реципиентов печени более медленная, чем у иммунокомпетентных пациентов, что обосновывает необходимость более продолжительного лечения. Учет фармакогенетических показателей до начала противовирусной терапии позволяет прогнозировать скорость снижения вирусемии HCV. Основным осложнением противовирусной терапии после трансплантации печени являются цитопении. Применение эритропоэтина и филграстима на протяжении всей терапии позволило поддерживать терапевтические дозы противовирусных препаратов и не приводило к развитию серьезных нежелательных явлений.

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

Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients in the Moscow Center for Liver Transplantation within 10 years

M.Sh. Khubutia¹, V.E. Sjutkin¹, A.A. Salienko¹, I.V. Karandashova²,
V.A. Dolgin², V.P. Chulanov², M.S. Novruzbekov¹

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

² Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology»

of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Russia

An experience of the Moscow Center for Liver Transplantation in the field of antiviral therapy of hepatitis C in recipients of liver grafts has been analyzed. From 2002 to 2012 forty nine courses of treatment were initiated in 42 patients. Eradication of infection caused by the hepatitis C virus (HCV) was achieved in 42% patients who received at least one dose of drugs, and in 56% patients who received at least 80% of doses of drugs for more than 80% of the planned duration of therapy. The rate of decrease of HCV viremia during antiviral therapy in liver transplant recipients is slower than in immunocompetent patients, and this fact justifies the need for a more long-term treatment. Accounting for pharmacogenetic indicators prior to antiviral therapy is able to predict the rate of decline in viremia HCV. The main complication of antiviral therapy after liver transplantation was cytopenia. The use of erythropoietin and filgrastim throughout the whole course of therapy allowed to maintain therapeutic doses of antiviral drugs and did not lead to serious adverse events.

Key words: liver transplantation, antiviral therapy, pegylated interferon, ribavirin, hepatitis C.

Исходы хронического гепатита С являются основной причиной, приводящей к ортотопической трансплантации печени (ОТП) во многих странах, в том числе и в России. Иммуносупрессивная терапия обуславливает быстрое прогрессирование гепатита с формированием цирроза трансплантата, в результате чего уменьшается продолжительность жизни трансплантата и реципиента. Гепатит С рецидивирует после ОТП и в подавляющем

большинстве случаев быстро приводит к развитию дисфункции трансплантата. В настоящее время проходят многочисленные клинические испытания лекарственных препаратов с прямым противовирусным действием, два из которых (телапревир и боцепревир) уже зарегистрированы для клинического применения у иммунокомпетентных паци-

ентов. Использование этих препаратов после ОТП ограничено лекарственным взаимодействием с ингибиторами кальциневрина, которые являются основным компонентом иммуносупрессивной терапии реципиентов печени. Поэтому в данной группе больных единственным путем контроля над репликацией *HCV* остается комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) препаратами стандартного или пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) и рибавирина. Нами проанализирован 10-летний опыт Московского центра трансплантации печени в области ПВТ инфекции *HCV* у реципиентов пересаженной печени.

Пациенты и методы

С 2002 по 2012 г. были инициированы 49 курсов ПВТ 42 больным, перенесшим ОТП по поводу терминальных стадий хронического гепатита С (48 курсов) или алкогольного цирроза печени (инфекция *HCV* приобретена после ОТП *de novo*). У 5 пациентов попытка проведения ПВТ предпринималась дважды и в одном случае – трижды. Повторные курсы ПВТ у 3 больных были инициированы в связи с плохим ответом на первый курс лечения (в том числе у 2 пациенток с преждевременной отменой ПВТ в связи с развитием гемолиза). У 3 других больных повторные курсы ПВТ были инициированы в связи с рецидивом репликации *HCV* после первого курса лечения.

Первый курс ПВТ, проведенный в 2002 г., осуществляли препаратами рекомбинантного ИФН и рибавирина, остальные – комбинированной терапией ПЕГ-ИФН и рибавирином (44 курса) или монотерапией ПЕГ-ИФН (4 курса).

Двум пациентам была проведена трансплантация печени от живого родственного донора, остальные 40 реципиентов получили печень от умершего донора. За время наблюдения умерли 5 больных: 2 – от декомпенсированного цирроза трансплантата печени в исходе гепатита С, 2 – от прогрессирования гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), в одном случае смерть наступила от печеночной недостаточности, развившейся в исходе фиброзирующего холестатического гепатита.

В 2002 г. был инициирован 1 курс ПВТ, в 2004 г. – 3 курса, в 2007 г. – 1 курс, в 2008 г. – 4 курса. Начиная с 2009 г. количество реципиентов, которым начата ПВТ, значительно возрастает: 9 курсов инициированы в 2009 г., 10 – в 2010 г., 10 – в 2011 г., 11 – в 2012 г.

Принципы проведения ПВТ до и после 2008 г. имели ряд отличий. До 2008 г. ПВТ характеризовалась частым уменьшением доз противовирусных препаратов вследствие развития цитопений, отсутствием применения факторов клеточного роста, повышенной настороженностью в плане риска развития острого клеточного отторжения. Ранняя вирусная кинетика не принималась в расчет при планировании продолжительности лечения и прогнозировании его эффективности. Большинство больных, инфицированных *HCV* 1-го генотипа, не получили полного (48-недельного) курса ПВТ в связи с развитием нежелательных явлений.

Начиная с 2009 г. при проведении ПВТ мы стали стремиться к максимальному повышению приверженности пациентов к лечению. Активно использовали эритропоэтин в высоких дозах (30 000 Ед/нед) и филграстим (300 мкг/нед) для профилактики и коррекции цитопений, часто на протяжении всей ПВТ. При определении предстоящей длительности терапии учитывали сроки получения авиремии.

Характеристика реципиентов печени, получавших ПВТ, представлена в табл. 1. Все больные, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию одним из ингибиторов кальциневрина. Концентрация такролимуса в крови поддерживалась на уровне 5–12 нг/мл, концентрация циклоспорина – на уровне 80–150 нг/мл. В 5 случаях пациенты получали сниженные дозы такролимуса или циклоспорина в сочетании с эверолимусом, концентрация которого поддерживалась на уровне 3–8 нг/мл.

Характеристика реципиентов печени, получавших ПВТ, представлена в табл. 1. Все больные, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию одним из ингибиторов кальциневрина. Концентрация такролимуса в крови поддерживалась на уровне 5–12 нг/мл, концентрация циклоспорина – на уровне 80–150 нг/мл. В 5 случаях пациенты получали сниженные дозы такролимуса или циклоспорина в сочетании с эверолимусом, концентрация которого поддерживалась на уровне 3–8 нг/мл.

Таблица 1. Характеристика 42 больных гепатитом С трансплантата печени, получавших противовирусную терапию в Центре трансплантации печени в 2002–2012 гг.

Характеристики	Значения
Пол, м/ж	28/14
Возраст при начале ПВТ (М (95% ДИ)), годы	49,5 (46,8; 51,3)
Начало ПВТ, месяц после ОТП (Ме (Q25; Q75))	8 (5; 13)
Генотипы <i>HCV</i> (1/2/3; n)	33/1/8
Виремия (\log_{10} МЕ/мл, М (95% ДИ))	7,06 (6,8; 7,3)
Иммуносупрессия (такролимус/циклоспорин)	26/16
Масса тела (М (95% ДИ)), кг	76,7 (72; 81,4)
Индекс массы тела (М (95% ДИ)), кг/м ²	25,8 (24,4; 27,2)

Перед началом 40 курсов ПВТ активность АЛТ была повышена, в том числе у 6 больных она превышала 10-кратный уровень, 3 реципиента получали лечение по поводу фиброзирующего холестатического гепатита. В остальных 9 случаях ПВТ начата

при исходно нормальных показателях активности АЛТ.

У 38 пациентов исследованы однонуклеотидные полиморфизмы *rs12979860* и *rs8099917* в гене интерлейкина (ИЛ) 28В. Для определения указанных полиморфизмов использовали набор реагентов «АмплиСенс® Геноскрин-IL28В-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Результаты

К моменту проведения анализа 33 пациента завершили запланированный курс ПВТ и наблюдение по его окончании, что позволяет оценить эффективность лечения. Шесть больных продолжают ПВТ, два – наблюдение после завершения курса. Одна пациентка умерла через 4 мес после завершения ПВТ (которая была завершена досрочно) от прогрессирования ГЦР.

Стойкий вирусологический ответ (СВО) отмечен у 14 реципиентов, у которых ПВТ завершена, и длительность наблюдения после ее окончания составляет 6 мес и более. Если проводить анализ в зависимости от назначенного лечения, т.е. по отношению ко всем пациентам, получившим, по крайней мере, одну дозу ПЕГ-ИФН, частота СВО в нашей группе больных составит 42,4% (табл. 2). Рецидив репликации HCV отмечен у 9 пациентов, в 10 случаях снижения вирусемии через 12 нед после начала ПВТ не наблюдалось (нулевой ответ). Биохимический ответ был получен при проведении 30 из 40 курсов ПВТ, начатых при повышенных показателях активности АЛТ, АСТ.

Таблица 2. Результаты противовирусной терапии

Исходы	Анализ в зависимости от назначенного лечения (n=33)	Анализ в зависимости от фактически полученного лечения (per protocol) (n=18)
Стойкий ответ	14 (42,4%)	10 (55,5%)
Рецидив	9 (27,3%)	3 (16,7%)
Нулевой ответ	10 (30,3%)	5 (27,8%)

Более интересным нам представляется анализ *per protocol*. Он подразумевает выполнение так называемого правила «80/80/80». То есть больные должны получить не менее 80% от расчетных доз ПЕГ-ИФН и рибавирина при длительности лечения не менее 80% от расчетной. Снижение вирусемии менее чем в 100 раз после 12 нед терапии позволяет квалифицировать ответ как нулевой и применять правило остановки терапии.

Из 8 больных, у которых ПВТ оказалась неуспешной, 5 являлись истинными «нулевыми ответчиками». У 3 других пациентов после окончания ПВТ наблюдался рецидив заболевания. В 2 случаях ПВТ проводили больным, инфицированным HCV 1-го генотипа, в течение 48 нед, причем доза фактически полученного рибавирина составляла 12,4 мг/кг и 14 мг/кг массы тела (м.т.) соответственно. Авиремия отмечена на 12-й нед лечения, но уже через месяц после окончания терапии наблюдался рецидив. Третьему пациенту, инфицированному HCV 3-го генотипа, проведено лечение Пегасисом и рибавирином в адекватных дозах в течение 24 нед. Авиремия была получена быстро (на 4-й нед), однако уже через 2 мес после отмены ПВТ зарегистрирован вирусологический рецидив. При гистологическом исследовании ткани печени – картина субтотального стеатоза, гепатит минимальный. Исходы ПВТ в зависимости от назначенного и фактически полученного лечения представлены в табл. 2.

Интересным и важным нам представляется тот факт, что СВО был отмечен в 4 случаях, когда правило «80/80/80» выполнено не было. У 3 пациентов имелись инфекция HCV 3-го генотипа и относительно невысокая (5,3–6,2 \log_{10} МЕ/мл) вирусемия. Во всех 3 наблюдениях авиремия была зарегистрирована впервые на 4–6-й нед ПВТ. Причины невыполнения правила «80/80/80» во всех этих случаях были различны. У одного пациента была отменена ПВТ на 16-й нед в связи с нарастанием тромбоцитопении, у другого – рибавирин с 6-й нед из-за выраженной анемии. В третьем случае монотерапию Пегасисом проводили с самого начала в связи с низкой клубочковой фильтрацией, а с 12-й нед его доза была снижена до 135 мкг/нед по причине нарастания тромбоцитопении. Особенно показательным представляется наше четвертое наблюдение, промежуточный анализ которого был опубликован ранее [2]. Нами получен полный клинический, биохимический и вирусологический ответ у больной тяжелым фиброзирующим холестатическим гепатитом С трансплантата печени после 48 нед ПВТ. При лечении этой пациентки с желтухой, с исходной вирусемией более 8 \log_{10} МЕ/мл Пегасисом и рибавирином в стандартных дозах авиремия получена на 8-й нед ПВТ, однако из-за выраженной анемии в условиях сниженной функции почек с этого же времени пришлось отменить рибавирин. Попытка возобновления приема рибавирина на 22-й нед ПВТ была безуспешной из-за возобновления гемолиза.

Шесть пациентов получили повторные курсы ПВТ. В 3 случаях повторные курсы были прове-

дены в связи с рецидивом после окончания первого курса и завершились успехом у 2 больных. При лечении третьего пациента авиремия получена к 24-й нед ПВТ, но из-за значительного увеличения активности АЛТ (в 4 раза от исходного уровня) лечение прервано. Еще у одной больной попытка проведения ПВТ препаратами ПЕГ-ИФН и рибавирина предпринята после безуспешной попытки лечения стандартным ИФН и рибавирином. Это клиническое наблюдение нами описано ранее [1]. И, наконец, в 2 случаях предпринимались повторные попытки провести ПВТ после прерванных в связи с развитием гемолиза первых курсов. Обе пациентки оказались «неответчицами» на комбинированную ПВТ. Приводим наблюдение.

Пациентке 1960 г.р. в июле 2009 г. выполнена ОТП по поводу декомпенсированного цирроза печени в исходе гепатита С. Течение раннего послеоперационного периода осложнилось развитием стриктуры билиарного анастомоза и желтухой, разрешенной повторными дренированиями наружных желчных протоков и баллонной дилатацией стриктуры. Иммуносупрессивная терапия в этот период включала эверолимус и преднизолон, отмененный через 6 мес после ОТП в рамках клинического испытания. В течение всего периода наблюдения активность АЛТ превышала верхнюю границу нормы (ВГН) в 6–10 раз, подтверждена репликация HCV 1-го генотипа ($7,2 \cdot 10^7$ МЕ/мл), в связи с чем с 06.02.2010 назначены Пегасис (180 мкг/нед) и рибавирин (800 мг/сут). Был получен быстрый биохимический ответ, впервые за все время наблюдения у пациентки зарегистрированы нормальные показатели активности АЛТ и АСТ, уровень виремии к 4-й нед ПВТ уменьшился до $9,6 \cdot 10^3$ МЕ/мл. Однако в связи с быстрым развитием гемолиза, сопровождавшимся снижением гемоглобина со 119 до 79 г/л, на 4-й нед лечения был отменен рибавирин, а на 7-й нед – Пегасис. На фоне ПВТ у пациентки отмечено нарастание холестаза, несмотря на многократные попытки последовательного наружновнутреннего дренирования желчных протоков и баллонной дилатации стриктуры, в связи с чем 28.05.10 проведено стентирование гепатикохоледоха. 28.06.2010 выполнена биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени – картина активного гепатита (9 баллов по Knodell, 1981). С мая 2010 г. изменена иммуносупрессивная терапия: после отмены эверолимуса пациентка получала монокомпонентную иммуносупрессию такролимусом. В связи с возобновлением активного гепатита, сопровождавшимся увеличением активности АЛТ до 16 ВГН, с 03.07.2010 предпринята повторная попытка проведения ПВТ Пегасисом (180 мкг/нед) и рибавирином (800 мг/сут – первые 2 нед, 400 мг/сут – еще 2 нед). Несмотря на применение высоких доз эритропоэтина, наблюдалось развитие анемии, поэтому далее была про-

должна монотерапия Пегасисом. В связи с нейтропенией пациентка еженедельно получала филграстим в дозе 300 мкг. К 4-й нед ПВТ вновь отмечен полный биохимический ответ. Однако повторные эпизоды холангита, обтурация и дислокация стента привели к необходимости оперативного лечения. 29.10.10 выполнены холедохотомия, удаление билиарного стента, гепатикоеюностомия «бок-в-бок» на отключенной по Ру петле тощей кишки. В связи с отсутствием вирусологического ответа (РНК HCV – $2,83 \cdot 10^6$ МЕ/мл), развитием инфекционных осложнений (в том числе инфекции EBV), анемии, нейтропении ПВТ отменена на 19-й нед. Биохимический ответ сохранялся до декабря 2010 г. Далее активность АЛТ начинала нарастать и к августу 2011 г. достигала 8–9 ВГН. При гистологическом исследовании ткани печени выявлены признаки формирующегося цирроза трансплантата. С учетом значительного положительного влияния препаратов ИФН альфа на активность АЛТ, АСТ, несмотря на отсутствие вирусологического ответа, в целях спасения трансплантата печени решено предпринять третью попытку ПВТ. Поскольку м.т. пациентки составляла 62 кг, с учетом развития цитопений на фоне ПВТ решено провести монотерапию ПЕГ-ИФН альфа 2b (Пегинтроном) в дозе 90 мкг/нед. Первоначально наблюдалось незначительное уменьшение активности АЛТ, АСТ, которое вскоре сменилось их ростом, достигнув 14 ВГН к 19.09.11. Вирусологический ответ отсутствовал, и лечение было прекращено после 7-й нед. К настоящему времени у пациентки отмечаются нарастание спленомегалии, повышенная активность АЛТ и АСТ, выявляется РНК HCV.

Кинетика виремии HCV у больных, перенесших ОТП, оказалась более медленной, чем у иммунокомпетентных пациентов. Из 33 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, авиремия на 4-й нед получена только у 2 (6%), а на 12-й нед – еще у 10 (30%). У 11 пациентов (33%) авиремия отмечена только между 12-й и 24-й нед ПВТ, у одного – после 24-й нед ПВТ. В половине случаев авиремия HCV, полученная в ранние сроки ПВТ (до 12-й нед), конвертировалась в СВО. Длительность ПВТ у всех этих больных составляла 48 нед. Три пациента продолжают лечение и наблюдение. Из 12 больных, у которых авиремия получена позднее 12-й нед, лечение и наблюдение завершили 7 человек. СВО наблюдался у 3 из 4 пациентов, получавших ПВТ в течение 72 нед. У остальных 3 больных, получавших ПВТ менее 72 нед, отмечен рецидив.

Успех и безопасность длительных курсов ПВТ у пациентов, перенесших ОТП, можно проиллюстрировать следующим наблюдением.

Пациенту К. начинали ПВТ в августе 2008 г. через 26 мес после ОТП (с гистологической картиной формирующегося цирроза трансплантата). В это время нами

практически не применялись факторы клеточного роста, и для коррекции цитопений предпринималось снижение доз противовирусных препаратов. Доза рибавирина у нашего пациента была быстро снижена с 1200 до 800 мг/сут, а прием ПЕГ-ИФН неоднократно прерывался. Дозы препарата редуцировались до 135 мкг/нед и 90 мкг/нед из-за тяжелой нейтропении. В итоге к 32-й нед терапии уровень виремии снизился незначительно (с $1,73 \cdot 10^7$ МЕ/мл до $7,06 \cdot 10^5$ МЕ/мл), что, однако, сопровождалось нормализацией АЛТ и АСТ. С марта 2009 г. ПВТ была продолжена с использованием полных доз препаратов ПЕГ-ИФН альфа 2а (180 мкг/нед) и рибавирина (в дозе 800–1000 мг/сут). Для коррекции анемии пациент получал эритропоэтин в дозе 30 000 Ед/нед, для коррекции нейтропении – филграстим. Через 10 нед ПВТ, проводимой в таком режиме, была отмечена авиремия, которая сохранялась на протяжении всей последующей ПВТ (еще 38 нед), но через 2 мес после окончания ПВТ был зарегистрирован рецидив с возобновлением репликации HCV. К сентябрю 2010 г. вновь определялся прежний уровень виремии HCV ($1,7 \cdot 10^7$ МЕ/мл).

С учетом чувствительности пациента к ИФН, наличия формирующегося цирроза трансплантата встал вопрос о проведении второго курса ПВТ теми же препаратами. При м.т. пациента 95 кг (ИМТ – 33 кг/м²) начальная доза рибавирина составляла 1000 мг/сут. На протяжении всего лечения больной получал эритропоэтин и филграстим. Начиная с 37-й нед доза рибавирина была уменьшена до 800 мг/сут, а с 42-й нед – до 600 мг/сут. К 9-й нед получен биохимический ответ, а к 22-й нед – авиремия HCV. После завершения 72 нед ПВТ наблюдался СВО на протяжении года.

Итак, получение СВО при лечении гепатита С у реципиента печени оказалось возможным даже при большом числе неблагоприятных для прогноза факторов (1-й генотип, высокая виремия, фиброз, избыточная м.т., возраст, пол). Применение пегинтерферона после ОТП в течение 152 нед не привело к развитию отторжения или иных серьезных нежелательных явлений.

Однонуклеотидные полиморфизмы rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ 28В исследованы у 30 реципиентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, и у 8 реципиентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов. Интересно распределение наших больных по полиморфизмам rs12979860 и rs8099917 (рисунок).

Все 11 реципиентов (7 – с 1-м и 4 – со 2-м или 3-м генотипами HCV), у которых определен генотип СС по rs12979860, имели генотип ТТ по rs8099917. Больше всего было пациентов с генотипом СТ по rs12979860 (17 человек с 1-м и 4 – со 2-м или 3-м генотипами HCV соответственно). Эти больные имели генотип ТТ (10 пациентов) или GT (11 пациентов)

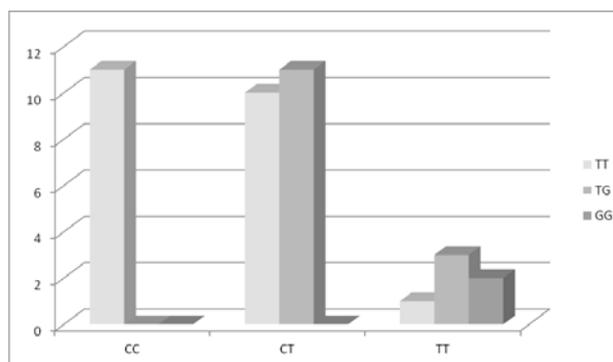


Рисунок. Распределение реципиентов печени, получавших ПВТ, в зависимости от генотипов по полиморфизмам rs12979860 и rs8099917.

по rs8099917. Наконец, только у 6 реципиентов был генотип ТТ по rs12979860. Все эти пациенты были инфицированы HCV 1-го генотипа и имели разные генотипы по rs8099917 (ТТ-1, GT-3, GG-2). Таким образом, по генотипам rs12979860 и rs8099917 в гене ИЛ 28В наблюдалась корреляционная связь: прогностически благоприятный вариант СС (rs12979860) ассоциировался только с благоприятным вариантом ТТ (rs8099917), гетерозиготы СТ – с благоприятным или гетерозиготным вариантом в rs8099917, а гомозиготы ТТ (rs12979860) – преимущественно с неблагоприятной аллелью G (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,61$; $p<0,005$). Эта закономерность наблюдалась при всех генотипах HCV.

Оценка промежуточных результатов ПВТ у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, приведена в табл. 3. У 5 пациентов (71,4%) из 7 с генотипом СС и только у 4 больных (17,4%) из 23 с генотипом СТ или ТТ наблюдался ранний ответ – авиремия получена до 12-й нед ПВТ ($p=0,014$).

Таблица 3. Оценка промежуточных результатов противовирусной терапии у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, в зависимости от полиморфизма гена ИЛ 28В (rs12979860)

Сроки авиремии	СС (n=7)	СТ (n=17)	ТТ (n=6)
4-я нед	2 (28,6%)	0	0
12-я нед	3 (42,9)	3 (17,6%)	1 (16,7%)
Позже 12-й нед	1 (14,3%)	8 (47,1%)	3 (50%)
Не получена	1 (14,3%)	6 (35,3%)	2 (33,3%)

Оценка окончательных результатов ПВТ при анализе подгруппы больных с 1-м генотипом HCV из 7 пациентов с генотипом СС оказалась возможна в 5 случаях (продолжается наблюдение 2 больных). Стойкий ответ получен у 3 из них (60%), а нулевой

ответ – у одного (20%). Из 17 пациентов с генотипом *СТ* оценка окончательных результатов ПВТ была возможна в 13 случаях. Стойкий ответ получен у 5 из них (38,5%), а нулевой ответ – у 6 (46,2%). И, наконец, при оценке окончательных результатов ПВТ у 5 больных с генотипом *ТТ* (*rs12979860*) стойкий ответ наблюдался только в одном случае (20%), а нулевой ответ – в 2 (40%).

Обсуждение

К настоящему времени в лечении инфекции *НСV* у иммунокомпетентных пациентов достигнуты значительные успехи, а ближайшие годы обещают появление новых препаратов прямого противовирусного действия и, возможно, полный отказ от использования ИФН. У больных, перенесших ОТП, инфекция *НСV* по-прежнему представляет серьезную проблему, приводя к дисфункции трансплантата, снижению выживаемости трансплантатов и реципиентов. Инфекция *НСV* после ОТП рецидивирует с частотой, близкой к 100%, причем уровень виремии превышает дотрансплантационный на 1–2 порядка [7].

Стандартом лечения этой группы пациентов остается комбинированная терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином. СВО нами получен у 42% больных хроническим гепатитом *С* трансплантата, получивших не менее одной дозы ПЕГ-ИФН и рибавирина, и у 56% пациентов, которые получили не менее 80% доз противовирусных препаратов при продолжительности терапии более 80% от запланированной. Наши результаты оказались не ниже, чем сообщаются в литературе [14, 15]. Необходимость проведения ПВТ после ОТП при возвратной инфекции *НСV* обосновывается также ее удовлетворительными клиническими результатами даже в отсутствие вирусологического ответа. Нормализация активности АЛТ и АСТ в нашей группе больных наблюдалась при проведении 75% курсов ПВТ. *Tanaka et al.* (2012) сообщают о значительном увеличении выживаемости реципиентов печени, у которых был получен СВО, по сравнению с группой реципиентов с нулевым ответом на ПВТ [16].

Основным осложнением ПВТ, приводящим к снижению доз противовирусных препаратов и (или) преждевременному прекращению лечения, являются цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Длительное использование факторов клеточного роста (эпоэтин бета, филграстим) позволило нам снизить частоту уменьшения доз и отмены противовирусных препаратов, а также поддерживать более высокие дозы рибавирина

в процессе лечения, и не привело к развитию серьезных нежелательных явлений в данной группе пациентов.

В последние годы произошла смена терапевтической парадигмы в лечении иммунокомпетентных больных гепатитом *С*. Вместо «терапии в зависимости от генотипа» предлагается «терапия в зависимости от ответа». Ключевым фактором, определяющим продолжительность ПВТ и ее прогноз, является ранняя вирусная кинетика (скорость уменьшения виремии и сроки получения авиремии). Возникает вопрос: могут ли результаты, полученные в клинических испытаниях, проведенных в группах иммунокомпетентных пациентов, быть экстраполированы на реципиентов, перенесших ОТП?

Скорость уменьшения виремии при возвратной инфекции *НСV* на фоне ПВТ после ОТП более медленная, чем в группах иммунокомпетентных больных гепатитом *С*. В тех случаях, когда к 12-й нед ПВТ виремия снижается более чем в 100 раз от исходного уровня, но в крови сохраняется РНК *НСV*, дальнейшее течение инфекции *НСV* возможно по двум сценариям. Если, несмотря на продолжение ПВТ, к 24-й нед виремия *НСV* сохранится (вирусологический ответ квалифицируется как *частичный*), продолжение ПВТ бессмысленно и опасно. При другом более благоприятном развитии событий виремия продолжит снижаться до полного исчезновения. Такой вирусологический ответ квалифицируется как *полный медленный*, а ПВТ следует продолжить за пределы 48 нед. Данный вариант течения возвратной инфекции *НСV* отмечен нами у 12 больных (36%) из 33, инфицированных *НСV* 1-го генотипа. Наблюдение завершено в 7 случаях: СВО удалось получить у 3 пациентов из 4, прошедших курс ПВТ в течение 72 нед. У 3 пациентов, получавших ПВТ менее 72 нед, отмечен рецидив. О медленном ответе на ПВТ после ОТП сообщают и другие авторы [4]. Медленное снижение виремии *НСV* на фоне ПВТ после ОТП может быть объяснено исходно более высокой виремией, более низкими дозами рибавирина, чем применяемые у иммунокомпетентных больных, а также снижением на фоне иммуносупрессии *Th1*-иммунного ответа, необходимого для элиминации вируса.

Необходимость выполнения длительных курсов ПВТ и, особенно, их безопасность у реципиентов печени требуют тщательного изучения. Исследователи из Франции (2009) проанализировали результаты ПВТ, проводимой ими с 1990 г. [13]. Лечение осуществляли до получения вирусологического ответа или бессрочно длительно при его

отсутствии. К концу 48-й нед лечения РНК *HCV* сохранялась в крови у 32 пациентов, 26 из которых продолжили получать терапию еще в течение более 12 мес, а 21 из них – более 18 мес после завершения стандартного курса. У 34 больных получен СВО. Причем только у 20 из них наблюдался вирусологический ответ (перестала выявляться РНК *HCV*) в первые 6 мес терапии. Из 14 оставшихся реципиентов РНК *HCV* перестала определяться в крови у 6 пациентов между 6-м и 12-м мес лечения, у 5 – между 12-м и 18-м мес и у 3 – после 18 мес ПВТ. Только у 12 пациентов (17%) вынуждены были прекратить лечение из-за побочных эффектов. Вирусологический ответ ассоциировался с высокой частотой биохимического и гистологического ответа. Даже в отсутствие вирусологического ответа скорость прогрессирования фиброза значительно снижалась у больных, получавших ПВТ более 6 мес.

Результаты этих работ позволяют предполагать, что длительные курсы ПВТ ПЕГ-ИФН и рибавирином способствуют увеличению эффективности терапии и не приводят к существенному увеличению частоты нежелательных явлений у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12-й нед на стандартный курс ПВТ. Эффективность и безопасность подобных длительных курсов ПВТ иллюстрирует и приведенное нами наблюдение пациента, получавшего ПВТ в течение 152 нед.

Следующий вопрос, который возникает у исследователя и практического врача: возможно ли прогнозировать характер снижения вирусемии *HCV* до начала терапии? То есть, возможно ли планировать предстоящую длительность ПВТ не после ее начала, а до? При исследованиях, проведенных у иммунокомпетентных больных гепатитом С, выявлено, что полиморфизм в области гена ИЛ 28В существенно связан со стойким ответом при фиксированной (48-недельной) продолжительности терапии [8, 10, 11]. Более того, *Thompson et al.* (2010) показали, что до начала ПВТ полиморфизм гена ИЛ 28В является наиболее сильным прогностическим фактором ее успеха у больных с 1-м генотипом *HCV* [12].

Результаты нашей работы подтверждают результаты, полученные другими исследователями у реципиентов, перенесших ОТП. При стандартной продолжительности терапии наличие аллели

G в rs8099917 и (или) аллели T в rs12979860 препятствует получению авиремии к 12-й нед терапии; у таких пациентов чаще наблюдается медленный вирусологический ответ и реже – СВО, чем у реципиентов с генотипом TT/CC соответственно [3, 6, 9].

Группа больных, перенесших ОТП, особенно сложна для фармакогенетических исследований, поскольку требует учета влияния изменений в геноме не только реципиента, но и донорского органа. *Charlton et al.* (2011) провели ретроспективный анализ когорты, включавшей 60 пациентов с возвратной инфекцией *HCV*, получавших ПВТ после ОТП, в которой генотип ИЛ 28В изучался в ткани печени донора и реципиента [5]. В ДНК донора и реципиента исследовали полиморфизм rs12979860 в гене ИЛ 28В. Частота СВО оказалась сильно связана с генотипом как донора, так и реципиента по данному полиморфизму. При анализе пар «донор-реципиент» – «генотип CC – не-CC» наименьшая частота СВО (16%) наблюдалась в парах с не-CC генотипом реципиента и донора, увеличивалась, если реципиент или донор имели генотип CC (42% и 50%) и была максимальной, если и реципиент, и донор имели генотип CC (86%).

По-видимому, исследование полиморфизмов в гене ИЛ 28В донорского органа позволит улучшить прогноз ПВТ в группе больных гепатитом С трансплантата печени.

Заключение

ПВТ инфекции *HCV* после пересадки печени проводится в Московском центре трансплантации печени с 2002 г. В последние 4 года частота ее назначения значительно возросла, а эффективность повысилась. Это связано с использованием препаратов эритропоэтина и филграстима для коррекции цитопений, учетом ранней кинетики *HCV* при планировании терапии, проведением более длительных курсов лечения у больных с медленным снижением вирусемии. Изучение полиморфизмов в гене ИЛ 28В реципиента позволяет прогнозировать ответ на ПВТ до ее начала. Оценка отдаленных результатов лечения гепатита С в нашей группе больных будет возможна через несколько лет, когда, по-видимому, изменится палитра противовирусных препаратов, применяемых в том числе в группе реципиентов печени.

Литература

1. Сюткин, В.Е. Изучение возможностей противовирусной терапии гепатита С трансплантата печени / В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Чжао // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – № 1. – С. 17–26.
2. Успех ранней противовирусной монотерапии пегилированным интерфероном альфа-2а посттрансплантационного фиброзирующего холестатического гепатита С (клиническое наблюдение) / А.В. Чжао, О.И. Андрейцева, В.Е. Сюткин [и др.] // Трансплантология. – 2011. – № 2–3. – С. 69–74.
3. IL28B polymorphisms predict response to therapy among chronic hepatitis C patients with HCV genotype 4 / N. Antaki, S. Bibert, K. Kebbewar [et al.] // J Viral Hepat. – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 59–64.
4. Hepatitis C virus viral kinetics during alpha-2a or alpha-2b pegylated interferon plus ribavirin therapy in liver transplant recipients with different immunosuppression regimes / M. Berenguer, C. Ortiz-Canto, J. Abellan [et al.] // J Clin Virol. – 2012. – Vol. 53, N 3. – P. 231–238.
5. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection / M.R. Charlton, A. Thompson, B.J. Veldt [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, N 1. – P. 317–324.
6. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C / T. Fukuhara, A. Taketomi, T. Motomura [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 5. – P. 1577–1585.
7. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation / E.J. Gane, N.V. Naoumov, K.P. Qian K.P [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 167–177.
8. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. Thompson [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, N 7262. – P. 399–401.
9. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection / C.M. Lange, D. Moradpour, A. Doehring [et al.] // J Hepatol. – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 322–327.
10. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1100–1104.
11. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1105–1109.
12. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson, A.J. Muir, M.S. Sulkowski [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 120–129.
13. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact / T. Walter, J.Y. Scoazec, O. Guillaud [et al.] // Liver Transpl. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 54–63.
14. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies / E. Xirouchakis, C. Triantos, P. Manousou [et al.] // J Viral Hepat. – 2008. – Vol. 15, N 10. – P. 699–709.
15. Rabie R. Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis / R. Rabie, K. Mumtaz, E. Renner // Liver Transpl. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 36–48. doi: 10.1002/lt.23516.
16. Virological response for recurrent hepatitis C improves long-term survival in liver transplant recipients / T. Tanaka, N. Selzner, G. Therapondos [et al.] // Transpl Int. – 2013. – Vol. 26, N 1. – P. 42–49.