

## Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени

М.Ш. Хубутия<sup>1</sup>, С.Э. Восканян<sup>2</sup>, В.Е. Сюткин\*<sup>1</sup>, В.П. Чуланов<sup>3</sup>, М.С. Новрузбеков<sup>1</sup>,  
В.Д. Пасечников<sup>4</sup>, В.Л. Коробка<sup>5</sup>, О.О. Руммо<sup>6</sup>, Е.Н. Бессонова<sup>7</sup>,  
С.Ф. Багненко<sup>8</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>9</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3;

<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127994, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» МЗ РФ,  
355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

<sup>5</sup> ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»,  
344015, Россия, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, д. 170;

<sup>6</sup> ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,  
220116, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8;

<sup>7</sup> ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,  
620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185;

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ,  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;

<sup>9</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ,  
420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

\* Контактная информация: Владимир Евгеньевич Сюткин, д-р мед. наук,  
ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,  
e-mail: vladsyutkin@gmail.com

Хубутия М.Ш., Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Чуланов В.П., Новрузбеков М.С., Пасечников В.Д. и др. Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени. Трансплантология. 2020;12(3):231–244. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244>

## Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients

M.Sh. Khubutiya<sup>1</sup>, S.E. Voskanyan<sup>2</sup>, V.E. Syutkin<sup>\*1</sup>, V.P. Chulanov<sup>3</sup>, M.S. Novruzbekov<sup>1</sup>,  
V.D. Pasechnikov<sup>4</sup>, V.L. Korobka<sup>5</sup>, O.O. Rummo<sup>6</sup>, E.N. Bessonova<sup>7</sup>,  
S.F. Bagnenko<sup>8</sup>, D.I. Abdulganiyeva<sup>9</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

<sup>2</sup> State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency  
of the Russian Federation (FMBA),  
23 Marshal Novikov Str., Moscow 123098 Russia;

<sup>3</sup> National medical research center for phthiopulmonology and infectious diseases,  
4 Bldg. 2 Dostoevsky Str., Moscow 127994 Russia;

<sup>4</sup> Stavropol State Medical University,  
310 Mira Str., Stavropol 355017 Russia;

<sup>5</sup> Rostov Regional Clinical Hospital,  
170 Blagodatnaya Str., Western residential area, Rostov-na-Donu 344015 Russia;

<sup>6</sup> Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,  
8 Semashko Str., Minsk 220116 Republic of Belarus;

<sup>7</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,  
185 Volgogradskaya Str., Ekaterinburg 620102 Russia;

<sup>8</sup> First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Acad. I.P. Pavlov,  
6–8 Leo Tolstoy Str., St. Petersburg 197022 Russia;

<sup>9</sup> Republican Clinical Hospital,  
138 Orenburgskiy trakt, Kazan 420064 Russia

Correspondence to: Vladimir E. Syutkin, Dr. Med. Sci., Leading Research Associate, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: vladsyutkin@gmail.com

Khubutiya MSh, Voskanyan SE, Syutkin VE, Chulanov VP, Novruzbekov MS, Pasechnikov VD, et al. Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(3):231–244. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244>

3D терапия – паритапревир/ритонавир, омбитасвир и дасабувир

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV – вирус гепатита В

HBeAg – растворимый антиген вируса гепатита В

HBIG – специфический иммуноглобулин, обогащенный анти-HBs

HCV – вирус гепатита С

HDV – вирус гепатита D

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АН – аналоги нуклеоз(т)идов

Анти-HBc – антитела к ядерному антигену вируса гепатита В

Анти-HBe – антитела к растворимому антигену вируса гепатита В

Анти-HCV – антитела к вирусу гепатита С

Анти-HDV – антитела к вирусу гепатита D

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АФП – альфа-фетопроtein

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КК – клиренс креатинина

МЕ – международные единицы

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПВТ – противовирусная терапия

ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

РНК – рибонуклеиновая кислота

СВО – стойкий вирусологический ответ

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТДФ – тенофовира дизипроксил фумарат

ТАФ – тенофовира алафенамид

ФХГ – фиброзирующий холестатический гепатит

ФЛК – фиксированная лекарственная комбинация

ЦТП – центр трансплантации печени

ЭТВ – энтекавир

Таблица 1. Качество доказательств и их сила (убедительность)

Качество доказательств	Примечания	Оценка
Высокое	Доказательства и/или общее согласие о том, что данная диагностическая оценка, процедура или лечение полезны и эффективны. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффекта.	A
Среднее	Противоречивые данные и/или расхождение во мнениях относительно полезности и эффективности диагностической оценки, процедуры или лечения. Дальнейшие исследования могут оказать существенное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку.	B
Низкое	Дальнейшие исследования, скорее всего, окажут важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить оценку. Любое изменение оценки является возможным.	C
Сила (убедительность) рекомендаций	Примечания	Оценка
Сильные	Рекомендации основаны на нескольких рандомизированных клинических испытаниях, мета-анализах или эквивалентных публикациях.	1
Средние	Рекомендации получены из одного рандомизированного исследования, нерандомизированных исследований или эквивалентных публикаций	2
Слабые	Консенсусное мнение экспертов, описания случаев или стандарт медицинской помощи	3

### Введение

Хронические гепатиты В и С (HBV и HCV) являются основной причиной развития терминальных стадий хронических заболеваний печени (цирроза и гепатоцеллюлярного рака) – показаний для ортотопической трансплантации печени (ОТП). Вирусы гепатита В и С передаются трансфузионным, половым путями и при органном донорстве. В отсутствие эффективной противовирусной терапии инфекции HBV и HCV в условиях иммуносупрессии вызывают быстрое прогрессирование гепатита с формированием цирроза трансплантата, что приводит к уменьшению продолжительности жизни трансплантата и реципиента. Хронические гепатиты В (в сочетании с гепатитом D или без него) и С являются причиной более половины трансплантаций печени, проводимых на территории Российской Федерации.

### Гепатит В

*Первичная консультация в Центре трансплантации печени* больных терминальными стадиями хронического гепатита В должна включать обязательное определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), растворимого антигена вируса гепатита В (HBeAg), антитела к растворимому антигену вируса гепатита В

(анти-HBe), а также количественное определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) HBV. Кроме того, всем больным, у которых в крови выявляется HBsAg, показано определение маркеров вируса гепатита D (HDV) (антитела к вирусу гепатита D – анти-HDV и рибонуклеиновой кислоте – РНК HDV) (A1).

Всем больным с терминальными стадиями хронического гепатита В (HBsAg+), находящимся в *Листе ожидания трансплантации печени*, показана противовирусная терапия (ПВТ), независимо от наличия других маркеров HBV, HDV и активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ). При этом больным с некомпенсированным циррозом печени проведение ПВТ показано даже при отрицательном результате качественной пробы на ДНК HBV в крови (A1).

Для ПВТ в этой группе больных рекомендован прием одного из следующих аналогов нуклеоз(т)ида (АН): энтекавир (ЭТВ) (0,5 мг/сут при компенсированном циррозе и 1 мг/сут при некомпенсированном циррозе); тенофовира дизипроксил фумарат (ТДФ) (300 мг/сут) или тенофовира алафенамид (ТАФ) (25 мг/сут). Доза и кратность приема ЭТВ и ТДФ может быть изменена в зависимости от функции почек (A1).

ПВТ следует проводить до ОТП и продолжать после ОТП (A1).

**Профилактика инфекции вируса гепатита В после трансплантации печени**

Стандартом профилактики возврата инфекции HBV после трансплантации печени у всех реципиентов, у которых на момент ОТП в крови выявлялся HBsAg, является комбинированная профилактика: 1) иммунопрофилактика путем введения препаратов специфического иммуноглобулина против гепатита В и 2) противовирусная профилактика АН (ЭТВ, ТДФ или ТАФ) (А3).

Специфический иммуноглобулин, обогащенный анти-HBs (HBIG) начинают вводить внутривенно во время беспеченочного периода операции в дозе 10 000 МЕ, продолжают введение ежедневно в течение первой недели по 2000 МЕ, затем – 1 раз в 2–4 недели длительно в дозах 500–2000 МЕ. Дозу HBIG в эти сроки следует определять индивидуально, под контролем содержания анти-HBs в крови (В1).

Для минимизации риска возвратной инфекции HBV после ОТП необходимо обеспечение уровня анти-HBs более 500 мМЕ/мл в течение 1-й недели, более 250 мМЕ/мл со 2-й по 12-ю неделю и поддержание в дальнейшем уровня более 50–100 мМЕ/мл (В2).

У реципиентов, у которых на момент ОТП не выявлялась ДНК HBV в крови и которые не имеют факторов высокого риска возврата HBV (коинфекции HDV, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), плохой приверженности к приему лекарств, устойчивого к АН варианта HBV, гепатоцеллюлярный рак – ГЦР), могут получать пожизненную профилактику АН без иммунопрофилактики HBIG (В2).

АН назначают внутрь в стандартных дозах: ЭТВ 0,5 мг/сут, ТДФ – 300 мг/сут, ТАФ – 25 мг/сут с учетом приема сопутствующих лекарственных препаратов и функции почек (А1).

**Вакцинация реципиентов печени**

Привлекательной стратегией, которая могла бы обеспечить наличие анти-HBs в крови в достаточной концентрации, является активная иммунизация пациентов, находящихся в листе ожидания и после ОТП. Коммерчески доступные рекомбинантные вакцины используются для профилактики инфекции HBV у различных групп больных и имеют хороший профиль безопасности.

Проведение вакцинации против HBV иммунокомпетентным взрослым осуществляется по схеме 0-й, 1-й и 6-й месяцы. Вводится по 20 мкг рекомбинантной вакцины глубоко в дельтовидную мышцу. При этом анти-HBs в достаточной

концентрации появляются в крови в 95% случаев. Прием иммуносупрессивных препаратов существенно снижает эффективность вакцинации, проведенной по стандартному протоколу. Достаточный уровень анти-HBs обеспечивается не более чем в четверти случаев. Причем у большинства реципиентов анти-HBs быстро исчезают в раннем посттрансплантационном периоде.

Вакцинация против гепатита В реципиентов печени может служить дополнительным способом профилактики возврата репликации HBV у реципиентов печени (В2).

Для повышения иммуногенности вакцины против HBV у больных, перенесших ОТП, изучаются различные способы. В некоторых ЦТП практикуется увеличение разовой дозы вакцины до 40 мкг и даже до 80 мкг, сокращение интервалов между введениями вакцины, применение различных адъювантов. Учитывая высокую стоимость HBIG, проводятся попытки заменить часть введений HBIG повторными курсами вакцинации. Все эти режимы носят исследовательский характер и не могут быть рекомендованы для рутинной клинической практики.

**Варианты инфекции вируса гепатита В после ортотопической трансплантации печени**

Возвратная инфекция HBV может развиваться у реципиентов печени, у которых до ОТП в крови выявлялся HBsAg. Если ОТП была проведена по причинам, не связанным с гепатитом В, в посттрансплантационном периоде в крови также могут впервые появиться HBsAg и ДНК HBV. Основным источником такой инфекции является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBs, то есть маркеры ранее перенесенного гепатита В. Данный вариант инфекции HBV у реципиентов печени принято называть «гепатит В de novo» в противоположность возвратному гепатиту В. Гепатит В de novo обычно связан с возобновлением на фоне иммуносупрессивной терапии репликации интегрированных в гепатоцит форм HBV (реактивацией вируса).

При проведении трансплантации печени необходима информация о наличии анти-HBs у донора и реципиента (А1).

При трансплантации печени, полученной от донора, у которого в крови присутствовали анти-HBs, в случае возможности выбора предпочтение при подборе реципиента следует отдавать больным, имеющим HBsAg, или, по крайней мере,

другие маркеры, свидетельствующие о перенесенной инфекции HBV (С2).

При проведении ОТП печени, полученной от донора, у которого в крови присутствовали анти-НВс, реципиенту без признаков перенесенной инфекции HBV (анти-НВс и анти-НВs) показана пожизненная противовирусная профилактика АН (ЭТВ, ТДФ, ТАФ) в стандартных дозах (В1).

В отсутствие профилактики риск заражения реципиента, не имеющего маркеров инфекции HBV, через трансплантат, полученный от анти-НВс-положительного донора, составляет 34–94%.

#### **Лечение инфекции вируса гепатита В после трансплантации печени**

Для лечения инфекции HBV рекомендовано пожизненное применение АН с высоким барьером лекарственной устойчивости (ЭТВ, ТДФ, ТАФ). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сут ежедневно всем больным, которые не получили ранее ламивудин, и не имеют устойчивых к ламивудину вариантов HBV. ТДФ назначается в дозе 300 мг/сут, ТАФ назначается в дозе 25 мг/сут, независимо от предшествующего опыта противовирусной терапии инфекции HBV. У больных старше 60 лет, получающих стероидные или другие препараты, вызывающие снижение минеральной плотности костной ткани, с переломами костей по причине хрупкости костной ткани в анамнезе, остеопорозом, при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурией более 30 мг/24 часа или умеренной протеинурией, низким уровнем фосфатов в крови (менее 2,5 мг/дл) или у пациентов на гемодиализе рекомендуется отдавать предпочтение ЭТВ или ТАФ перед ТДФ. При этом следует учитывать, что у пациентов, ранее получавших аналоги нуклеотидов, применение ТАФ более предпочтительно, чем ЭТВ; а также дозу ЭТВ следует корректировать при рСКФ менее 50 мл/мин; не требуется коррекция дозы ТАФ у взрослых или подростков (не менее 12 лет и массой тела не менее 35 кг) с расчетным клиренсом креатинина (КК) не менее 15 мл/мин или у пациентов с КК менее 15 мл/мин, находящихся на гемодиализе. Применение АН в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией HBV, но сероконверсия HBsAg в анти-НВs происходит редко. Инфекция HBV трансплантата *de novo* на фоне применения АН у большинства больных протекает циклически, и в течение двух лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем – сероконверсией в анти-НВs.

В качестве критерия эффективности лечения используется также сероконверсия HBeAg в анти-НВе, как и у иммунокомпетентных пациентов.

#### **Гепатит D**

Вирус гепатита D является содержащим РНК патогеном, репликация которого зависит от ферментных систем гепатоцита хозяина, а сборка вириона – от белковых структур HBV. Соответственно, инфекция HDV может развиваться только при наличии HBsAg. У больных с терминальными стадиями хронического гепатита D обычно выявляется РНК HDV в отсутствие ДНК HBV (которая может также выявляться в следовых количествах). До недавнего времени эффективной ПВТ для лечения инфекции HDV у больных с некомпенсированным циррозом печени не было. В конце 2019 г. в России зарегистрирован новый противовирусный препарат – булевирид, эффективный в лечении больных с компенсированными формами хронического гепатита D. Булевирид представляет собой ингибитор проникновения HDV и HBV в клетку. Это синтетический полипептид, состоящий из 47 аминокислот PreS1 области L-HBsAg с присоединенным остатком миристиновой кислоты. Его структура повторяет участок оболочечного белка вируса L-HBsAg, который взаимодействует с NTCP. Мимикрируя под белок вирусной оболочки, булевирид присоединяется к NTCP и блокирует проникновение вируса гепатита В в гепатоцит. Снижение количества зараженных клеток печени приводит к снижению виремии HDV и сопутствующего повреждения печени. У больных с некомпенсированным циррозом печени и у реципиентов печени результаты применения булевирида не изучены. Хороший профиль безопасности и отсутствие эффективной ПВТ позволяют предполагать возможность применения булевирида в этих группах больных.

У реципиентов трансплантированной печени гепатит D встречается редко и обычно связан с плохой приверженностью больных к комбинированной профилактике гепатита В. Часто развивается гепатит высокой степени активности с репликацией обоих вирусов (HBV, HDV) и наличием HBeAg. Риск потери трансплантата высокий.

При выявлении РНК HDV в крови реципиентов показано применение препаратов ПЕГ-ИФН альфа-2, которые, к сожалению, обладают низкой эффективностью в данной группе больных (С2).

### Гепатит С

Терминальные стадии поражения печени, вызванные инфекцией HCV, остаются основным показанием к ОТП в России и мире. Несмотря на успехи, достигнутые в выявлении и лечении больных хроническим гепатитом С, моделирование эпидемиологической ситуации позволяет предположить, что число осложнений инфекции HCV продолжит увеличиваться в течение следующих 10–15 лет. До появления безынтерфероновых режимов ПВТ лечение больных с некомпенсированным циррозом, а также реципиентов печени с возвратным гепатитом С представляло серьезную проблему. Противовирусная терапия характеризовалась относительно низкой эффективностью и значительным числом нежелательных явлений. В связи с этим больные с терминальными стадиями хронического гепатита С становились кандидатами на проведение ОТП на фоне сохраняющейся вирусемии HCV.

В последние годы парадигма ПВТ хронического гепатита С полностью изменилась. Ассоциации гепатологов и инфекционистов Европейского союза и США более не рекомендуют назначение препаратов интерферона альфа в первой линии ПВТ хронического гепатита С. Режимы ПВТ, основанные на комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) (в ряде случаев с добавлением рибавирина) имеют более чем 95% эффективность, простоту применения (таблетированные лекарственные формы), краткость курса терапии (8–12 недель) и очень хороший профиль переносимости и безопасности. Эти характеристики современной ПВТ позволили распространить ее применение на больных, у которых раньше ПВТ не проводилась или была сопряжена с высокими рисками развития нежелательных явлений.

#### *Естественное течение инфекции вируса гепатита С*

##### *до и после трансплантации печени*

Хронический гепатит С у иммунокомпетентных больных прогрессирует медленно. Цирроз печени развивается у 10–40% больных через 20–30 лет с момента заражения. После формирования цирроза печени прогрессирование болезни продолжается по двум путям: развитие признаков декомпенсации (3–6% в год) и/или гепатоцеллюлярного рака (1–5% в год). После первого эпизода декомпенсации риск наступления смерти в течение ближайшего года составляет около 15–20%, и трансплантация печени является

единственным способом лечения, позволяющим спасти жизнь таким пациентам.

После ОТП репликация HCV возобновляется у всех реципиентов, у которых она наблюдалась до ОТП, причем вирусемия обычно возрастает в 50–100 раз. Обычно трансплантат печени заражается во время операции при восстановлении кровотока, а максимальное увеличение вирусемии HCV приходится на 3–4-й месяцы после ОТП, часто сопровождается увеличением активности АЛТ, АСТ, вплоть до развития картины острого гепатита. В ряде случаев активность АЛТ и АСТ нормализуется, но уровень вирусемии HCV по-прежнему остается высоким. Фиброз трансплантата прогрессирует быстрее, чем у иммунокомпетентных больных. Через 5 лет цирроз печени развивается у 20–30% реципиентов, не получавших ПВТ.

Особым вариантом течения инфекции HCV в условиях иммуносупрессивной терапии является фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ), который наблюдается у 2–9% реципиентов. Эта нозологическая форма проявления инфекции HCV качественно отличается от хронического гепатита. Фиброзирующий холестатический гепатит С обычно развивается в первый год после ОТП, отличается злокачественным течением и, в отсутствие эффективной ПВТ, быстро приводит к потере трансплантата. С гистологической точки зрения ФХГ характеризуется минимальной инфильтрацией, расширением портальных трактов за счет пролиферации протоков (без дуктопении) и фиброза, а также баллонной дистрофией гепатоцитов в центральной части долек.

Патогенез ФХГ С к настоящему времени плохо изучен. Интересной представляется гипотеза о том, что ФХГ С обусловлен прямым цитопатическим действием HCV, которое отсутствует у иммунокомпетентных пациентов, но может проявляться в условиях иммуносупрессии, сопровождающейся особенно высокой вирусемией (более 30–50 млн МЕ/мл) и низкой гетерогенностью квазивида HCV. Полагают также, что проявлению цитопатического действия HCV способствует быстрая регенерация гепатоцитов после ОТП. Более высокая чувствительность делящихся гепатоцитов к повреждающему действию HCV подтверждается исследованиями *in vitro*. С иммунологической точки зрения при ФХГ иммунный ответ преимущественно реализуется по Th2 пути, в противоположность обычному варианту течения хронического гепатита С, а лимфоциты в печени не имеют анти-HCV специфичности.

У реципиентов с ФХГ наблюдается увеличение концентрации в крови интерлейкин-10 и 4.

**Препараты прямого противовирусного действия, применяемые для лечения гепатита С**

Для лечения гепатита С применяются три класса ПППД, различающихся по механизму действия. Это ингибиторы сериновой протеазы HCV («-превиры»), ингибиторы полимеразы HCV («-бувиры»), а также ингибиторы комплекса NS5A, играющего важную роль в репликации HCV («-асвиры»). В каждом классе препаратов зарегистрировано от 2 до 6 лекарственных форм и несколько их комбинаций (фиксированных и произвольных). Кроме софосбувира, который выводится из организма с мочой, все ПППД метаболизируются в печени и их концентрация возрастает у больных с печеночной недостаточностью. Особенно существенно увеличивается концентрация ингибиторов протеазы вируса, что делает противопоказанным их применение при некомпенсированном циррозе печени. Фармакокинетика софосбувира, а также ингибиторов NS5A-фрагмента HCV даклатавира, ледипасвира и велпатасвира у больных с некомпенсированным циррозом существенно не меняется. Рибавирин обладает значительным объемом распределения и выделяется, главным образом, с мочой. Концентрация этого препарата в крови у больных циррозом печени существенно не изменяется. Степень выраженности анемии, связанной с применением рибавирина, у больных с некомпенсированным циррозом печени увеличивается из-за гиперспленизма, снижения выработки эритропоэтина и скрытых кровопотерь. Суточная доза рибавирина распределяется на два приема, препарат рекомендуется принимать во время еды. Применение рибавирина противопоказано при выраженной анемии (гемоглобин менее 100 г/л) и нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ менее 50 мл/ч).

При назначении рибавирина больным с некомпенсированным циррозом печени необходим тщательный мониторинг лабораторных показателей (B1).

Начинать ПВТ больным с некомпенсированным циррозом печени следует со сниженной дозы рибавирина (600 мг/сут), постепенно увеличивая ее при хорошей переносимости до полной дозы (при массе тела менее 75 кг – 1000 мг/сут; не менее 75 кг – 1200 мг/сут) (B1).

После ОТП число возможных лекарственных комбинаций ПППД увеличивается. Допустимо включать в режимы ПВТ любые ингибиторы протеазы HCV, но следует учитывать возможные лекарственные взаимодействия с иммуносупрессантами. Коррекция доз такролимуса и циклоспорина не требуется при применении софосбувира, даклатавира, рибавирина, софосбувира/ледипасвира и софосбувира/велпатасвира. Коррекция дозы такролимуса не требуется при применении фиксированной лекарственной комбинации (ФЛК) глекапревир/пибрентасвир, grazoprevir/элбасвир. Ритонавир, входящий в состав 3D-терапии, является сильным ингибитором цитохрома, что приводит к увеличению концентрации такролимуса в 57 раз, а циклоспорина – в 5 раз. Назначение ПВТ в режиме 3D допустимо у реципиентов печени с низким фиброзом трансплантата под жестким контролем концентрации ингибиторов кальциневрина. Одновременное назначение этой терапии и иммуносупрессии эверолимусом не рекомендовано. Симепревир может применяться в комбинации с такролимусом, но его применение у больного, получающего иммуносупрессию циклоспорином, не рекомендовано из-за пятикратного увеличения концентрации симепревира и возможных токсических явлений. Сочетание ФЛК grazoprevir/элбасвир с циклоспорином не рекомендовано из-за значительного (в 15 раз) увеличения концентрации grazoprevira в плазме крови. Также следует избегать применения ФЛК глекапревир/пибрентасвир у реципиентов, получающих циклоспорин в дозах, превышающих 100 мг/сут, из-за увеличения концентрации глекапревира в 5 раз.

Всем реципиентам печени, которым проводится ПВТ, необходимо тщательно мониторировать концентрацию иммуносупрессантов (A1).

Оценка совместимости иммуносупрессантов и других лекарственных препаратов с ПППД при планировании ПВТ обязательна. Удобным ресурсом для этого является сайт Ливерпульского университета, <https://www.hep-druginteractions.org/>

**Противовирусная терапия инфекции вируса гепатита С у больных с некомпенсированным циррозом печени, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени**

Эффективность ПВТ у больных с некомпенсированным циррозом печени имеет вирусологическое и клиническое измерение.

С вирусологической точки зрения целью противовирусной терапии является эрадикация вируса из организма, которая оценивается по получению стойкого вирусологического ответа (СВО), то есть авиремии HCV на протяжении 12–24 недель после завершения ПВТ. Рецидивы HCV в более поздние сроки по завершении ПВТ казуистически редки (если возможны). Выявление РНК HCV через 24 недели после завершения ПВТ скорее связано с реинфекцией HCV.

СВО является эквивалентом излечения от инфекции HCV и ассоциируется со снижением смертности, частоты развития рака печени, необходимости в ОТП при выраженном фиброзе и компенсированном циррозе печени. Единственной группой больных, в которой связь между СВО и клиническим улучшением не столь очевидна, являются больные с некомпенсированным циррозом печени. Назначая ПВТ больным с некомпенсированным циррозом, мы предполагаем, что достижение СВО конвертируется в клиническое улучшение функции печени.

Вирусологическая эффективность ПВТ при некомпенсированном циррозе печени зависит от генотипа HCV (3-й генотип уступает ПВТ хуже, чем 1-й) и выраженности печеночной недостаточности. Частота СВО у больных циррозом Чайлд-Пью С составляет 70–80%; циррозом Чайлд-Пью В – более 90%.

С клинической точки зрения целью ПВТ у больных с некомпенсированным циррозом печени, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени являются:

1. Предотвращение инфицирования трансплантата печени.

Риск заражения трансплантата печени минимален, если авиремия HCV на фоне приемаПППД сохраняется не менее 30 дней. Возможно продолжение приемаПППД сразу после ОТП («мост») или отмена ПВТ. Длительность курса ПВТ в таких случаях не определена.

2. Улучшение состояния пациента перед операцией.

Оценивается по клиническим показателям, а также по шкалам Чайлд-Пью и MELD. Улучшение оценки по шкале MELD наблюдается у 60% больных с некомпенсированным циррозом, завершивших 12-недельный курс ПВТ. Это улучшение тем более вероятно и тем сильнее выражено, чем ниже оценка по шкале MELD до начала терапии.

3. Выведение пациента из Листа ожидания трансплантации печени.

До 20% больных с некомпенсированным циррозом печени могут иметь стойкое улучшение (компенсацию) цирроза, что позволяет вывести их из Листа ожидания ОТП. Выживаемость таких пациентов на протяжении 3 лет не ниже, чем в группе реципиентов печени, которым была проведена ОТП, сопоставимых по исходной оценке по шкале MELD.

Сравнительная целесообразность назначения ПВТ больным с некомпенсированным циррозом печени, находящимся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентам печени суммирована в табл. 2.

**Таблица 2. Назначение противовирусной терапии больным с некомпенсированным циррозом печени, находящимся в Листе ожидания трансплантации печени. «За» и «против»**

ЗА	ПРОТИВ
Возможно улучшение функции печени (~ 60%)	Сохраняется риск прогрессирования болезни (~ 40%)
Трансплантация печени может быть отложена	Сохраняется риск ГЦР, кровотечений из ВРВП
Сохранение органа для других реципиентов	Делает невозможным использование органов от анти-HCV+ доноров†
Предотвращение возврата HCV после ОТП	Риск непроведения ОТП – единственного радикального способа лечения цирроза печени
Является единственным шансом в тех случаях, когда проведение ОТП невозможно	В случае неуспеха ПВТ – риск развития лекарственной резистентности

Примечания: † трансплантация органов от анти-HCV + доноров на территории РФ не разрешена; ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

Принятие решения о начале ПВТ больному с некомпенсированным циррозом печени, находящемуся в Листе ожидания трансплантации печени, основывается на оценке тяжести поражения печени (С2).

Больным с некомпенсированным циррозом (Чайлд-Пью В или С) без ГЦР, ожидающим ОТП, следует назначать ПВТ, если оценка их состояния по шкале MELD менее 20 баллов. ПВТ следует начинать как можно быстрее, чтобы завершить курс и оценить ответ до трансплантации (А1).

Больным с некомпенсированным циррозом без ГЦР, ожидающим трансплантации печени с оценкой их состояния по шкале MELD не менее 20 баллов следует провести ОТП, не назначая ПВТ. Лечение HCV следует провести после трансплантации (В1).

Больные с декомпенсированным циррозом без ГЦР, ожидающие ОТП, с оценкой их состояния по шкале MELD не менее 20 баллов могут начать лечение до ОТП, если предполагаемый срок ожидания органа превышает 6 месяцев (по ситуации в центре трансплантации печени – ЦТП) (B2).

Если для больного, ожидающего ОТП, которому проводится ПВТ, доступен орган и есть данные об отрицательных результатах определения РНК HCV в крови в течение не менее 30 дней, после ОТП противовирусная терапия может быть прекращена (B2).

Если для больного, ожидающего ОТП, которому проводится ПВТ, доступен орган, и нет данных о результатах определения РНК HCV в крови или РНК HCV продолжает выявляться, или РНК HCV в крови не выявляется в течение менее 30 дней, после ОТП противовирусная терапия должна быть продолжена (B2). Возможная длительность курса 4 недели (C2).

**Противовирусная терапия инфекции вируса гепатита С у больных гепатоцеллюлярным раком, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени**

Противовирусная терапияПППД не ухудшает прогноз больных с ГЦР, не увеличивает вероятность прогрессирования ГЦР после резекции, абляции или локо-региональной терапии и не увеличивает риск рецидива ГЦР после ОТП (A1).

Решение о ПВТ больным с ГЦР, ожидающим ОТП, принимается индивидуально, учитывая безусловный приоритет ОТП над всеми остальными способами лечения (A1).

ПВТ больным с ГЦР, ожидающим ОТП, может быть начата до ОТП или отложена на посттрансплантационный период (A2).

Частота СВО в результате терапииПППД при циррозе печени и ГЦР ниже, чем при циррозе без ГЦР. На вероятность получения СВО влияет степень радикальности лечения ГЦР. Чем более радикально проведено лечение, тем выше вероятность получения СВО (B2).

Эффективная ПВТ у больных с некомпенсированным циррозом и ГЦР может привести к полной или частичной компенсации цирроза печени и позволить провести “bridge”- или “down-stage”-терапию, снизить периоперационный риск при ОТП (B2).

Выбор режима ПВТ не зависит от факта наличия ГЦР и определяется степенью компенсации цирроза, переносимостью рибавирина, генотипом вируса, опытом предшествующей терапии, а также потенциальными лекарственными взаимодействиями (A1).

**Противовирусная терапия инфекции вируса гепатита С у реципиентов печени**

В связи с широким применениемПППД на дотрансплантационном этапе все большее число потенциальных реципиентов печени не имеет РНК HCV в крови к моменту ОТП.

ПВТ гепатита С трансплантата показана всем реципиентам, у которых выявляется РНК HCV в крови (A1).

Таблица 3. Рекомендованные схемы противовирусной терапии при некомпенсированном циррозе печени (включая больных гепатоцеллюлярным раком) с 1–6-м генотипами вируса гепатита С, которые могут принимать рибавирин

Режимы противовирусной терапии	Длительность	Уровень доказательности
<b>Только при генотипах 1, 4, 5 или 6:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/ледипасвир (90 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела) – однократно в сутки	12 недель	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела) – однократно в сутки	12 недель	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> Софосбувир (400 мг) – однократно в сутки и даклатасвир (60 мг) – однократно в сутки с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела)	12 недель	A1

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## CLINICAL RECOMMENDATIONS

**Таблица 4. Рекомендованные схемы противовирусной терапии при некомпенсированном циррозе печени (включая больных гепатоцеллюлярным раком) с 1–6-м генотипами вируса гепатита С, которые НЕ могут принимать рибавирин**

Режимы противовирусной терапии	Длительность	Уровень доказательности
<b>Только при генотипах 1, 4, 5 или 6:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/ледипасвир (90 мг) – однократно в сутки	24 недели	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) – однократно в сутки	24 недели	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> Софосбувир (400 мг) – однократно в сутки и даклатасвир (60 мг) – однократно в сутки	24 недели	A1

**Таблица 5. Рекомендованные схемы противовирусной терапии при некомпенсированном циррозе печени (включая больных гепатоцеллюлярным раком) с 1–6-м генотипами вируса гепатита С, у которых предшествующий курс препаратов прямого противовирусного действия (софосбувир и/или ингибиторы NS5A) оказался не эффективен**

Режимы противовирусной терапии	Длительность	Уровень доказательности
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости) однократно в сутки	24 недели	B3
<b>Только при генотипах 1, 4, 5 или 6:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/ледипасвир (90 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости) – однократно в сутки†	24 недели	B3

Примечание: † Не показан при опыте лечения ингибиторами NS5A

Раннее начало ПВТ позволяет экономить ресурсы, сокращая ее продолжительность без снижения эффективности. Имеются работы, подтверждающие 95% эффективность 4 недель ПВТ, начатой в первые сутки после ОТП.

ПВТ следует начинать настолько рано после ОТП, насколько это возможно по состоянию пациента. (A1).

Частота СВО у реципиентов печени с компенсированной болезнью трансплантата, получивших запланированный курс ПВТ, составляет более 95%. Стойкий вирусологический ответ ассоциируется с замедлением прогрессирования фиброза и улучшением выживаемости трансплантата и реципиентов.

**Таблица 6. Рекомендованные схемы противовирусной терапии реципиентов трансплантата печени с 1–6-м генотипами HCV без цирроза печени (включая больных фиброзирующим холестатическим гепатитом)**

Режимы ПВТ	Длительность	Уровень доказательности
<b>Только при генотипах 1, 4, 5 или 6:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/ледипасвир (90 мг) – однократно в сутки	12 недель	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> Софосбувир (400 мг) – однократно в сутки и даклатасвир (60 мг) – однократно в сутки	12 недель	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК глекапревир* (300 мг)/пибрентасвир (120 мг), 3 таблетки по 100 мг глекапревира/40 мг пибрентасвира – однократно в сутки	12 недель	A2
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) – однократно в сутки	12 недель	A2

\* следует избегать применения ФЛК глекапревир/пибрентасвир у реципиентов, получающих циклоспорин в дозах, превышающих 100 мг/сут из-за увеличения концентрации глекапревира в крови в 5 раз

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## CLINICAL RECOMMENDATIONS

**Таблица 7. Рекомендованные схемы противовирусной терапии реципиентов трансплантата печени с 1–6-м генотипами вируса гепатита С с компенсированным циррозом печени**

Режимы противовирусной терапии	Длительность	Уровень доказательности
<b>Только при генотипах 1, 4, 5 или 6:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/ледипасвир (90 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела) – однократно в сутки	12 недель	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> Софосбувир 400 мг – однократно в сутки и даклатасвир 60 мг – однократно в сутки с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела)	12 недель	A1
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) – однократно в сутки	12 недель	A2
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК глекапревир* (300 мг)/пибрентасвир (120 мг), 3 таблетки по 100 мг глекапревира/40 мг пибрентасвира – однократно в сутки	12 недель	A3

\* следует избегать применения ФЛК глекапревир/пибрентасвир у реципиентов, получающих циклоспорин в дозах, превышающих 100 мг/сут из-за увеличения концентрации глекапревира в крови в 5 раз

**Таблица 8. Рекомендованные схемы противовирусной терапии реципиентов трансплантата печени с 1–6-м генотипами вируса гепатита С с некомпенсированным циррозом печени**

Режимы противовирусной терапии	Длительность	Уровень доказательности
<b>Только при генотипах 1, 4, 5 или 6:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/ледипасвир (90 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела) – однократно в сутки	12–24 недели	A2
<b>При всех генотипах HCV:</b> Софосбувир 400 мг однократно в сутки и даклатасвир 60 мг – однократно в сутки с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела)	12–24 недели	A2
<b>При всех генотипах HCV:</b> ФЛК софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) с низкой начальной дозой рибавирина (600 мг, увеличивать по переносимости до полной дозы, соответствующей массе тела) – однократно в сутки	12–24 недели	A2

В качестве первой линии ПВТ не рекомендованы для применения после ОТП следующие режимы терапии: стандартный или пегилированный интерферон с рибавирином и любым из препаратов прямого действия (телапревиром,

боцепревиром, симепревиром, софосбувиром); монотерапия препаратами интерферона, рибавирином и любым из препаратов прямого действия (A1) [1–11].

## Литература / References

- Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. AASLD/IDSA HCV guidance panel. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1477–1492. PMID: 30215672 <https://doi.org/10.1002/hep.27950>
- Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. European association for the study of the liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. PMID: 29650333 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- Omata M, Kanda T, Wei L, Yu M-L, Chuang W-L, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendations on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016;10(5):702–726. PMID: 27130427 <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9717-6>
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Kyong-Mi C, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. PMID: 29405329 <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1–98. PMID: 26563120 <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H LA, Papatheodoridis G, et al. European association for the study of the liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398. PMID: 28427875 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view> [Accessed July 23, 2020].
- ZuSiederdisen CH, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):561–567. PMID: 26611779 <https://doi.org/10.1093/cid/civ973>
- Сюткин В.Е., Бессонова Е.Н., Давыденко М.Н. Терапия возвратного гепатита С после трансплантации печени препаратами прямого противовирусного действия: опыт трёх российских центров. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018;23(1):4–14. Syutkin VE, Bessonova EN, Davydenko MN. Therapy of recurrent hepatitis C after transplantation of the liver with direct acting anti-hepatitis C virus drugs: experience of three Russian centers. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018;23(1):4–14. <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-1-4-14>
- Сюткин В.Е., Федина А.Б. Противовирусная терапия инфекции HCV в безинтерфероновую эру: лечить больных с декомпенсированным циррозом до трансплантации печени или с возвратной инфекцией трансплантата? *Инфекционные болезни*. 2017;15(1):48–54. Syutkin VE, Fedina AB. Antiviral therapy for HCV infection in an interferon-free age: shall we treat patients with decompensated cirrhosis before liver transplantation or with recurrent infection of the transplant? *Infectious Diseases*. 2017;15(1):48–54. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-1-48-54>
- Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. Развитие рекомпенсации у больных HCV-ассоциированным декомпенсированным циррозом печени после терапии современными препаратами прямого противовирусного действия. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4–5):11–21. Korobka VL, Pak ES, Pasechnikov VD, Kostyrykin MYu. Compensation of HCV-associated decompensated cirrhosis treated with modern direct-acting antiviral agents. *Russian journal of Evidence-based gastroenterology*. 2019;8(4–5):11–21. <https://doi.org/10.17116/dok-gastro2019804-05111>

Редколлегия журнала «Трансплантология» информирует Вас о том, что 14 июля 2020 года на совместном заседании 2 научных обществ: Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов» (далее МОО ОТ), Национальной ассоциации в области донорства и трансплантологии (далее НАДиТ) и членов редколлегии журнала «Трансплантология» проведено экспертное обсуждение вышеприведенных клинических рекомендаций.

Данное заседание было инициировано президентом МОО ОТ, главным редактором журнала «Трансплантология» академиком РАН М.Ш. Хубутия и председателем совета ассоциации НАДиТ членом-корреспондентом РАН С.Э. Восканяном в связи с необходимостью представления результатов общественного обсуждения представленных авторами материалов,

являющихся чрезвычайно важными и приоритетными для вопросов трансплантологии.

На заседании, проводимом в on-line режиме, присутствовало 25 человек. Заседание открылось презентацией доктора медицинских наук В.Е. Сюткина, который осветил основные разделы представленного материала.

В обсуждении приняли участие: академики РАН М.Ш. Хубутия, С.Ф. Багненко, Л.С. Коков; член-корреспондент РАН С.Э. Восканян; член-корреспондент НАН Республики Беларусь О.О. Руммо; главный внештатный специалист по инфекционным болезням МЗ РФ В.П. Чуланов; профессора и доктора медицинских наук Д.И. Абдулганиева, Е.Н. Бессонова, С.В. Журавель, М.М. Каабак, В.Л. Коробка, Я.Г. Мойсюк, М.С. Новрузбеков и В.Д. Пасечников. Все выступающие отметили актуальность, а также высокую практическую и научную значимость представ-

ленных клинических рекомендаций. Академики М.Ш. Хубутия и С.Ф. Багненко отметили, что в связи с появлением новых высокоэффективных методов лечения вирусных гепатитов назрела необходимость пересмотра ряда приказов МЗ РФ, связанных с донорством и трансплантацией. Отмечалось также, что внедрение в практику здравоохранения данных рекомендаций позволит значительно увеличить пул донорских органов и повысить количество проводимых трансплантаций печени в стране. Представители из различных стран и регионов России (Республика Беларусь, Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Казань, Ставрополь) также активно поддержали данное решение. Академик РАН Л.С. Коков предложил опубликовать клинические рекомендации и результаты их экспертного обсуждения в журнале «Трансплантология». На совещании единогласно принято следующее ПОСТАНОВЛЕНИЕ:

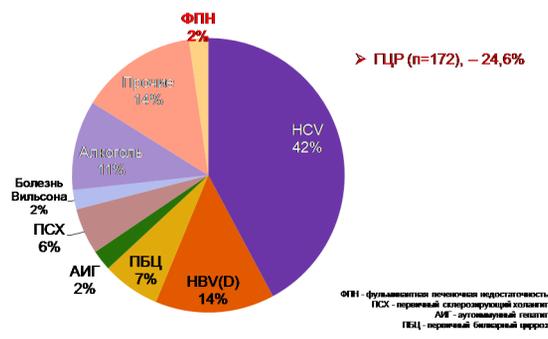
1. Считать представленные авторами Клинические рекомендации высоко доказательными в сфере эффективности их использования в клинической практике у больных, перенесших трансплантацию печени.

2. Предложить авторам оформить и передать клинические рекомендации для дальнейшего рассмотрения и согласования в вышестоящие инстанции.

3. В связи с появлением новых высокоэффективных методов лечения вирусных гепатитов рекомендовать Правлению НАДиТ обратиться в МЗ России с просьбой пересмотреть инструкцию по медицинскому освидетельствованию доноров крови МЗ России от 16.11.1998 г. и приказ МЗ РФ № 336 от 07.09.2000 г. «О случае трансплантации почки в Областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга от донора, зараженного ВИЧ и гепатитом С» для разрешения использования донорской печени, полученной от доноров с положительным результатом теста на анти-НСV.

4. Результаты обсуждения клинических рекомендаций, принятых на совместном заседании 2 научных обществ: Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», Национальной ассоциации в области донорства и трансплантологии и членов редколлегии журнала «Трансплантология» опубликовать в журнале «Трансплантология».

Показания к трансплантации печени в Московском центре трансплантации: сентябрь 2000 – январь 2020 г. (n=700)



Современные тенденции Листа ожидания трансплантации печени по поводу терминальных стадий НCV

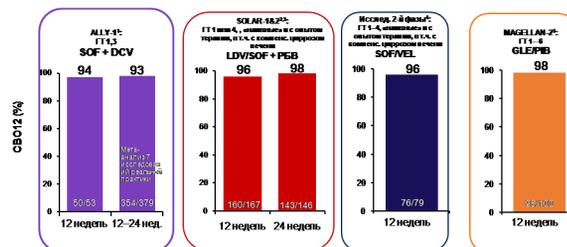
- Возможность назначения ПВТ при декомпенсированном циррозе – увеличение числа больных с авиремией (СВО)
- Возвратный гепатит С после ОТП в подавляющем числе случаев вызван вирусом 3-го генотипа
- Большинство больных с опытом ПВТ до ОТП имеют мутации лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5A

В.Е. Сопкин с соавт. «Современные тенденции в лечении гепатита С до и после трансплантации печени». Инфекционные болезни 2020;19:2

### Что нового за последние 5 лет?

- **HCV:** Отказ от препаратов интерферона в пользу препаратов прямого противовирусного действия (все основные комбинации доступны в РФ)
  - 95–99% эффективность
  - Внутрь 8–12 недель
  - Минимум нежелательных явлений
  - Учет лекарственных взаимодействий
- **HBV:** Тенофовира алафенамид (доступен в РФ)
- **HDV:** Булевирид (производство РФ)

### Высокая частота СВО при терапии ПППД у пациентов после трансплантации печени



Данные об СВО получены в разных исследованиях в различных популяциях, и поэтому подлежат прямому сравнению

1. Prasad R, et al. Hepatology. 2016; May; 62(5):1462-1469.  
 2. Sulkowski M, et al. Gastroenterology. 2015; 148(4):848-855.  
 3. Nelson M, et al. Lancet. 2016; 387(10050):1052-1059.  
 4. Arora S, et al. J Hepatol. 2016; 65(2):302-310.  
 5. Sulkowski M, et al. J Hepatol. 2017; 66(2):302-310.  
 6. Linn H. Clin Liver Hepatol. 2017; 4(2):262-271.

Представлены исследования у пациентов с циррозом печени и без ГТ-генотипа, LDV: ледipasивир, SOF: софосбувир, СВО: стойкий вирусологический ответ, VEL: велпаситасвир, DCV: даклопасвир, GLE: гласивир, PEB: пегинтрасвир

### Современные Российские рекомендации ведения больных с ВГ до и после ТП должны отражать...

- В отношении HCV:
  - Тотальный охват ПВТ всех инфицированных HCV лиц
  - Определение сроков проведения ПВТ (до или после ТП)
  - Запрет на применение препаратов ИФН в качестве первой линии терапии гепатита С после ТП
  - Корректный выбор современных ПППД у больных с декомпенсированным циррозом и реципиентов печени с учетом ФК и лекарственных взаимодействий
  - Раннее начало ПВТ после ТП
- В отношении HBV:
  - Дифференцированный подход к назначению HB-Ig больным с высоким и низким рисками возврата HBV
  - Пожизненное применение АН реципиентам с риском реактивации HBV из донорской печени