

Изменения в Листе ожидания и последующее наблюдение за реципиентами печени, у которых выявлялись анти-HCV: анализ 400 случаев из 1000 трансплантаций

В.Е. Сюткин^{✉1}, О.Д. Олисов^{1,2}, А.А. Салиенко¹, Б.И. Яремин^{1,2},
К.М. Магомедов¹, К.Н. Луцык¹, М.С. Новрузбеков^{1,2}

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Владимир Евгеньевич Сюткин, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, SyutkinVE@sklif.mos.ru

Аннотация

Актуальность. Терминальные стадии хронического гепатита С остаются главным показанием к трансплантации печени в России и в мире.

Цель. Ретроспективно оценить изменения в Листе ожидания трансплантации печени, произошедшие за 22 года работы отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в отношении больных, имеющих анти-HCV в крови; изучить выживаемость реципиентов печени с анти-HCV, особенности течения возвратной инфекции HCV и вирусологические исходы на фоне современной противовирусной терапии.

Материал и методы. Проанализированы результаты 400 анти-HCV+ трансплантаций печени от посмертных доноров, оперированных в отделении трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в течение 22 лет. Изучены изменения в структуре Листа ожидания, выживаемости реципиентов и эффективности противовирусной терапии.

Результаты. Доля анти-HCV+ реципиентов уменьшилась с 44,3% (период с 2007 по 2019 год) до 34,1% (с 2020 по 2022 год, $p=0,0027$). Выживаемость анти-HCV+ реципиентов без гепатоцеллюлярного рака в настоящее время сопоставима с выживаемостью реципиентов, которым трансплантация печени была проведена в связи с заболеваниями печени неинфекционной этиологии. Пятилетняя выживаемость анти-HCV+ реципиентов без признаков рака печени на момент трансплантации печени – 84%, а 10-летняя – 76%. Трех- и пятилетняя выживаемость реципиентов без признаков гепатоцеллюлярного рака на момент трансплантации печени, которым операция проведена до августа 2016 года, была ниже (80% и 77% соответственно), чем трех- и пятилетняя выживаемость (91%) реципиентов, оперированных позднее этой даты ($p=0,01$). До августа 2016 года возврат инфекции HCV после трансплантации печени имел место у > 90% анти-HCV+ реципиентов, у которых имелись сведения о виремии HCV после трансплантации печени. Спонтанный клиренс РНК HCV после трансплантации печени наблюдался в 2,1% случаев. В последние годы частота возвратной инфекции HCV после трансплантации печени значительно снизилась (~25% в 2021–22 гг.). Применение современных препаратов прямого противовирусного действия приводит к >95% эрадикации вируса после 1-го курса. При этом появление полиморфизмов лекарственной устойчивости у больных, имевших неудачный опыт применения препаратов прямого противовирусного действия до трансплантации печени, не является препятствием для успешного применения этих препаратов после трансплантации печени.

Заключение. Возможность быстрого и безопасного излечения от инфекции HCV на фоне нехватки донорских органов обуславливает необходимость пересмотра документов, регламентирующих органное донорство, что должно сделать доступными для трансплантации органы от доноров, имеющих в крови анти-HCV.

Ключевые слова: лист ожидания, трансплантация печени, антитела к вирусу гепатита С, возвратный гепатит С, выживаемость, катамнез

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сюткин В.Е., Олисов О.Д., Салиенко А.А., Яремин Б.И., Магомедов К.М., Луцык К.Н. и др. Изменения в Листе ожидания и последующее наблюдение за реципиентами печени, у которых выявлялись анти-HCV: анализ 400 случаев из 1000 трансплантаций. *Трансплантология*. 2023;15(4):450–463. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-450-463>

© Сюткин В.Е., Олисов О.Д., Салиенко А.А., Яремин Б.И., Магомедов К.М., Луцык К.Н., Новрузбеков М.С., 2023

Waiting list changes and follow-up of anti-HCV positive liver transplant recipients: an analysis of 400 cases out of 1000 transplantations

V.E. Syutkin^{✉1}, O.D. Olisov^{1,2}, A.A. Salienko¹, B.I. Yaremin^{1,2},
K.M. Magomedov¹, K.N. Lutsyk¹, M.S. Novruzbekov^{1,2}

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

² Department of Transplantology and Artificial Organs,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia

✉Corresponding author: Vladimir E. Syutkin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, SyutkinVE@sklif.mos.ru

Abstract

Background. The terminal stages of chronic hepatitis C remain the main indication for liver transplantation in Russia and in the world.

Aim. To retrospectively evaluate the changes in the waiting list of liver transplantation that occurred during 22 years of work of the Department for Liver Transplantation at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in relation to patients with anti-HCV+; and to study the survival rate of anti-HCV+ after liver transplantation, and peculiarities of the course of recurrent HCV infection and virological outcomes of modern antiviral therapy.

Material and methods. We analyzed the results of anti-HCV+ liver transplantations from a deceased donors (n=400) operated in the Department for Liver Transplantation at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine for 22 years. Changes in the Waiting List structure, recipient survival and antiviral therapy efficacy were studied.

Results. The proportion of anti-HCV+ recipients decreased from 44.3% (period from 2007 to 2019) to 34.1% (from 2020 to 2022, p=0.0027). Survival of anti-HCV+ recipients without HCC is currently comparable to survival of non-infectious non-HCC recipients. The 5-year survival of anti-HCV+ recipients without HCC at the time of liver transplantation was 84%, and the 10-year survival was 76%. The 3- and 5-year survival rates of recipients without HCC at the time of liver transplantation who had surgery before August 2016 were lower (80% and 77%, respectively) than the 3- and 5-year survival rates (91%) of liver transplant recipients operated on later than this date (p=0.01). Before August 2016, recurrence of HCV infection occurred in > 90% of anti-HCV+ recipients with known HCV RNA status after liver transplantation. Spontaneous clearance of HCV RNA after liver transplantation was observed in 2.1% of cases. In recent years, the incidence of recurrent HCV infection after liver transplantation has decreased significantly (~25% in 2021–22). The use of modern direct acting antiviral regimens results in >95% viral eradication after the 1st course. The emergence of drug resistance polymorphisms in patients who have had unsuccessful experience of direct acting antiviral before liver transplantation is not an obstacle to the success of direct acting antiviral treatment after liver transplantation.

Conclusion. The possibility of a rapid and safe cure for HCV infection against the backdrop of a shortage of donor organs necessitates a revision of the documents regulating organ donation, which should make organs from donors with anti-HCV in the blood available for transplantation.

Keywords: waiting list, liver transplantation, HCV antibody, recurrent hepatitis C, survival rate, follow-up

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Syutkin VE, Olisov OD, Salienko AA, Yaremin BI, Magomedov KM, Lutsyk KN, et al. Waiting list changes and follow-up of anti-HCV positive liver transplant recipients: an analysis of 400 cases out of 1000 transplantations. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(4):450–463. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-450-463>

АСУНА – асунапревир
ВЕЛПА – велпатасвир
ГРАЗО – гразопревир
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДАК – даклатавир
ИП – ингибитор протеазы
ЛЕД – ледипасвир
ЛО – Лист ожидания
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НВО – непосредственный вирусологический ответ
ОТП НИИ СП – отделение трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

ПВТ – противовирусная терапия
ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон
ПППД – препарат прямого противовирусного действия
Р – рибавирин
СВО – стойкий вирусологический ответ
СИМ – симепревир
СОФ – софосбувир
ТП – трансплантация печени
ФПН – фульминантная печеночная недостаточность
ФХГ – фиброзирующий холестатический гепатит

Введение

Терминальные стадии хронического гепатита С остаются главным показанием к трансплантации печени (ТП) в России и в мире. Репликация HCV после ТП возобновляется у всех реципиентов, у которых она наблюдалась на момент ТП, а прогрессирование болезни в отсутствие противовирусной терапии (ПВТ) значительно ускоряется. С появлением и внедрением в повседневную клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) эрадикация инфекции HCV стала возможна и должна быть достигнута у всех реципиентов с возвратным гепатитом С [1]. В связи с этим в большинстве стран мира пул доступных для трансплантации органов расширился за счет включения доноров, у которых в крови определяются анти-HCV, с незначительным повреждением печени [2, 3]. В Российской Федерации ТП от доноров, имеющих анти-HCV, пока законодательно не разрешена. Анализ работы отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (ОТП НИИ СП), в котором выполнено более 1000 ТП от посмертных доноров за 22 года, нам представляется актуальным и необходимым этапом для обоснования назревших изменений.

Цель. Ретроспективно оценить изменения в Листе ожидания трансплантации печени, произошедшие за 22 года работы отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в отношении пациентов, имеющих анти-HCV в крови; изучить выживаемость реципиентов печени с анти-HCV, особенности течения возвратной инфекции HCV и вирусологические исходы на фоне современной противовирусной терапии.

Материал и методы

С сентября 2000 по август 2022 г. в ОТП НИИ СП было выполнено 1000 ТП от посмертного донора. Из них у 400 (40%) реципиентов на момент ТП в крови выявлялись анти-HCV. Через год после выполнения 1000-й операции (в августе 2023 г.) мы проанализировали характеристики больных с анти-HCV в Листе ожидания (ЛО) ТП, которым была проведена ТП; выживаемость реципиентов; эффективность ПВТ в этой группе реципиентов.

Для сравнения частот в двух несвязанных группах использован критерий χ^2 . Анализ выживаемости реципиентов проведен по мето-

ду Kaplan-Meier с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Сравнение кривых дожития проводилось с использованием теста log-rank.

Результаты

I. Анализ тенденций

Листа ожидания трансплантации печени

В числе оперированных больных 370 (92,5%) имели признаки текущей или перенесенной моноинфекции HCV, 8 – сочетанной инфекции вирусами HBV и HCV (2%); 19 (4,75%) – инфекции тремя (HBV, HCV и HDV) вирусами. Еще у 3 пациентов анти-HCV выявлялись на фоне других заболеваний печени, являвшихся показанием к ТП (болезни Вильсона, альвеококкоза и неалкогольной жировой болезни печени – НАЖБП). Оценить вклад хронической алкогольной интоксикации в повреждение печени у наших пациентов затруднительно. На момент внесения в ЛО ТП мы расценили этиологию болезни как смешанную (вирусную и алкогольную) у 30 больных (7,5%), но предполагаем, что в реальности эти показатели значительно выше.

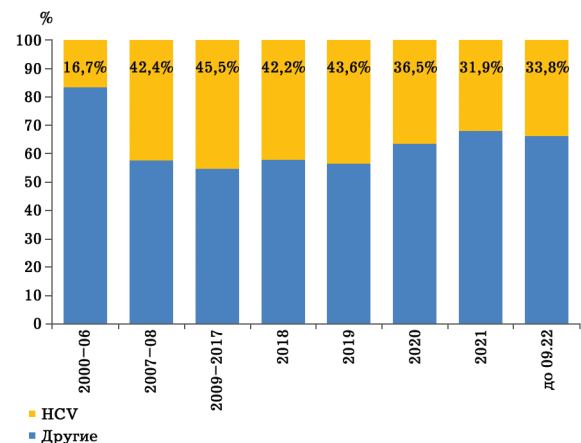


Рис. 1. Доля трансплантаций печени, проведенных больным с анти-HCV, среди всех причин трансплантации печени по годам

Fig. 1. Proportion of liver transplants performed in anti-HCV positive patients among all reasons for liver transplantation by year

Доля реципиентов печени, имевших на момент ТП анти-HCV в крови, в этиологической структуре ТП по годам представлена на рис. 1. В 2000–2006 гг. она составляла 16,7%. В этот начальный период работы ОТП НИИ СП было выполнено 42 ТП (от 2 до 14 операций в год). Преимущество

при выполнении ТП отдавалось реципиентам с невирусной этиологией болезней печени. В 2007–08 гг. число ТП увеличивается до 29–30. Доля анти-HCV+ реципиентов увеличивается до 42,4%. В последующем, с 2009 по 2017 г., число ежегодно выполняемых ТП продолжает увеличиваться, а доля реципиентов печени с анти-HCV среди всех реципиентов составляет 45,5%. Она практически не изменилась в 2018 (42,2%) и 2019 (43,6%) гг. Начиная с 2020 г. доля анти-HCV+ реципиентов в общей структуре трансплантированных составляет 36,5% (2020), 31,9% (2021) и 33,8% (2022). Начиная с 2019 г. в ОТП НИИ СП ежегодно выполняется более 100 ТП (то есть столько, сколько было выполнено за первые 9 лет работы). Таким образом, доля анти-HCV+ реципиентов, оперированных с 2007 по 2019 г., составила 42,2–45,5% (44,3%, n=650), а оперированных с 2020 по 2022 г. – 34,1%, (n=308, p=0,0027).

Общая характеристика реципиентов приведена в табл. 1.

Интересно, что во все годы работы ОТП НИИ СП реципиентов-мужчин с анти-HCV было значительно больше, чем женщин (примерно 4:1); с увеличением опыта врачей ОТП НИИ СП средний возраст реципиентов имел тенденцию к увеличению. В среднем наши реципиенты на момент ТП не имели выраженного ожирения, что снижало риск сопутствующей жировой болезни трансплантата. Трансплантация печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) была проведена 25 (2,5%) из 1000 реципиентов ОТП НИИ СП. Ни в одном случае HCV не являлся причиной развития ФПН. Трансплантация печени у всех наших пациентов, кроме пациентки с альвеококкозом, была проведена по поводу терминальных стадий хронического заболевания печени (цирроз, гепатоцеллюлярный рак). Доля больных с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне цирроза значительно менялась от года к году и в целом составила 40,75% (табл. 1).

Первый реципиент, у которого до ТП был опыт терапии ПППД, был оперирован в августе 2016 г. В целях проведения анализа выживаемости и оценки вирусологических исходов мы разделили период работы ОТП НИИ СП на «эпоху пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН)» (до августа 2016 г.) и «эпоху ПППД» (август 2016 – сентябрь 2022 г.).

В «эпоху ПЕГ-ИФН» были оперированы 166 реципиентов, у 141 из которых (84,9%) в крови присутствовала РНК HCV. Сведения о виремии

HCV после ТП у 10 реципиентов не известны, у 9 наступила смерть в раннем посттрансплантационном периоде; один не наблюдается – в ОТП НИИ СП сведений нет. У 15 реципиентов (9%) РНК HCV не была найдена; в том числе в 7 случаях сочетанной инфекции HBV/HCV/HDV; 4 случаях успешной ПБТ препаратами пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) и рибавирина до внесения в ЛО ТП и в одном случае РНК HCV отсутствовала в крови реципиента до ТП в отсутствие предшествующей ПБТ. У 3 реципиентов (2,1%) из 144 (с выявленной на момент ТП РНК HCV) в крови произошел спонтанный клиренс РНК HCV после ТП. Таким образом возврат инфекции HCV после ТП имел место у 141 (90,4%) из 156 анти-HCV+ реципиентов, у которых имелись сведения о виремии после ТП.

Таблица 1. Характеристика реципиентов печени, у которых на момент трансплантации печени выявлялись анти-HCV в крови

Table 1. Characteristics of liver transplant recipients being anti-HCV positive at the time of liver transplantation

Годы	Число реципиентов	Пол (м/ж)	Возраст на момент ТП (Me (Q25;Q75)), гг.	Индекс массы тела (Me (Q25;Q75)), кг/м²	Число больных с ГЦР, n (%)
2000–08	32	27/5	48,5 (42,5;54,4)	24,9 (22,6;29,4)	16 (50)
2009–11	50	34/16	49,9 (44,2;56,5)	26,6 (22,7;29,1)	10 (20)
2012–14	50	40/10	48,7 (43,8;54,4)	25,7 (23,2;29,8)	16 (32)
2015–16	41	33/8	51,6 (47,3;58,1)	24,1 (22,2;28,4)	13 (31,7)
2017	43	28/15	52,8 (41,7;55,1)	25,7 (22,3;27,1)	14 (32,6)
2018	35	31/4	55,2 (49,1;58,7)	25,1 (22,2;29,1)	16 (45,7)
2019	44	35/9	53,1 (47,6;60,4)	24,1 (20,9;25,7)	19 (43,2)
2020	42	34/8	57,6 (54,0;64,5)	24,4 (21,6;28,9)	25 (59,5)
2021	39	33/6	55,5 (46,3;61,7)	23,8 (22,1;26,0)	22 (56,4)
09.2022	24	23/1	53,7 (46,7;57,0)	25,6 (21,5;26,6)	12 (50)
Всего	400	318/82	52,8 (46,0;57,8)	24,9 (22,2;28,0)	163 (40,75)

Мы ретроспективно проанализировали опыт применения ПППД до ТП у реципиентов, оперированных начиная с 2017 года. В 10–15% случаев информация о проведении и характере ПБТ до ТП оказалась недоступна. Доля реципиентов, не получавших ПППД до ТП, в 2017 году составляла 50%. К 2022 году она уменьшилась до 30% (рис. 2). Особый интерес представляют больные, у которых, несмотря на применение ПППД до ТП, после ТП наблюдался возвратный гепатит С. Ранее мы публиковали первый опыт анализа этой группы больных [4]. Из 46 пациентов, получавших ПППД до ТП, у 14 (30%) репликация HCV возобновилась после ТП. Из этих 14 пациентов 12 (85,7%) имели 3-й генотип вируса и только двое (14,3%) – 1-й генотип. В то же время, среди реципиентов, оперированных до августа 2016 года, 65% имели 1-й генотип HCV и только 29% – 3-й генотип, что соответствовало распределению генотипов HCV в российской популяции [5]. Различия в частоте выявления 1-го и 3-го генотипов у больных с возвратной инфекцией HCV, оперированных до и после августа 2016 года, были статистически значимы ($p < 0,001$). Исследование мутаций, связанных с устойчивостью к ПППД в участках генома вируса NS5A и NS5B, было проведено у 11 из 12 реципиентов с возвратной инфекцией HCV 3-го генотипа. Мутация Y93H выявлена у 6 реципиентов; другие мутации, связанные с лекарственной устойчивостью в NS5A (A30K, L31I), – в 3 случаях. Только у 3 больных отсутствовали клинически значимые мутации лекарственной устойчивости.

На момент проведения настоящего анализа возврат репликации HCV после ТП наблюдался у 22 из 101 реципиента, получившего до ТП терапию ПППД. То есть ПППД оказались неэффективными у каждого пятого больного с продвинутыми стадиями цирроза печени (21,8%). Информация о генотипе HCV имеется у 19 из этих 22 реципиентов. Соотношение 1-го и 3-го генотипов несколько увеличилось (6 против 13). К сожалению, исследование полиморфизмов лекарственной устойчивости в настоящее время нам не доступно.

После внедрения в рутинную клиническую практику ПППД частота больных, у которых на момент ТП в крови выявлялась РНК HCV, сократилась с 60% в 2017 г. до 25% в 2021–22 гг. (рис. 3).

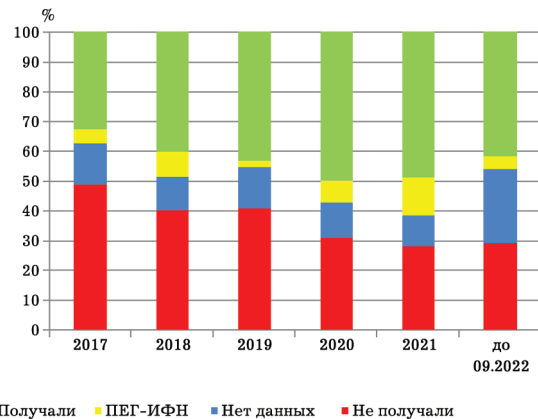


Рис. 2. Сведения о применении препаратов прямого противовирусного действия у анти-HCV+ больных в Листе ожидания трансплантации печени (ПЕГ-ИФН – авиремия HCV в исходе терапии пегилированным интерфероном)

Fig. 2. Information on the use of direct-acting antiviral drugs in anti-HCV+ patients being on the Waiting List for liver transplantation (PEG-IFN – HCV aviremia as a result of pegylated interferon therapy)

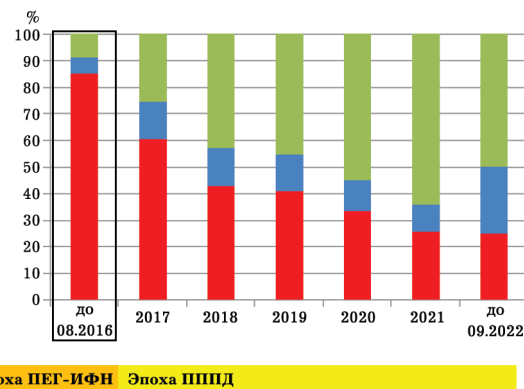


Рис. 3. Частота вiremии HCV (РНК+) к моменту трансплантации печени среди анти-HCV+ реципиентов до и после внедрения в рутинную клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (НД – нет данных)

Fig. 3. The rates of HCV viremia (RNA+) at the time of liver transplantation among anti-HCV+ recipients before and after the implementation of direct-acting antiviral drugs into routine clinical practice (ND – no data)

II. Исходы и анализ

выживаемости реципиентов, имевших на момент трансплантации печени анти-HCV в крови

На момент анализа 248 реципиентов живы; 111 умерли (58 из них – в течение первого года после ТП); 41 реципиент не появлялся в ОТП

НИИ СП более 12 месяцев. Судьба этих реципиентов не известна.

Структура смертности реципиентов в первый год после ТП и в отдаленном периоде представлена в табл. 2. Наиболее частой причиной смерти являлось прогрессирование ГЦР (31 пациент). Подробный анализ течения ГЦР после ТП выходит за рамки настоящей работы, однако относительно высокая доля больных с ГЦР на момент ТП была уже отмечена. Второй по частоте причиной смерти являлась патология трансплантата (27 пациентов). Девятнадцать из них не пережили 1 месяц после операции. Непосредственно от осложнений инфекции HCV умерли 4 пациента: 2 – в раннем посттрансплантационном периоде от фиброзирующего холестатического гепатита (ФХГ) С; и 2 – в отдаленном – от цирроза трансплантата. Таким образом, смертность непосредственно от инфекции HCV составила 3,6% среди всех причин, и 14,8% среди неопухолевых «печеночных» причин. Еще 3 пациента умерли от дисфункции трансплантата неуточненной природы (только в одном случае в крови была выявлена РНК HCV). Один пациент умер от осложнений декомпенсации цирроза трансплантата неуточненной этиологии, РНК HCV в крови отсутствовала в течение всего периода наблюдения (67 месяцев).

Таблица 2. Причины смерти реципиентов в первый год после трансплантации печени и в отдаленном периоде
Table 2. Causes of death in recipients in the first year after liver transplantation and in the long-term period

Причина смерти	Первый год после ТП	Отдаленный период (>12 мес.)
Патология трансплантата	21 (36,2%)	6 (11,3%)
в том числе, связанная с HCV	2 (ФХГ С)	2 (цирроз трансплантата)
Прогрессирование ГЦР	10 (17,2%)	21 (39,6%)
Инфекции, кроме COVID-19	14 (24,1%)	1 (1,9%)
COVID-19	4 (6,9%)	5 (9,4%)
Сердечно-сосудистые заболевания	3 (5,2%)	4 (7,5%)
Онкология (кроме ГЦР)	1 (1,7%)	5 (9,4%)
Прочие	5 (8,6%)	11 (20,8%)
Всего	58	53

В 12 случаях были выполнены ре-ТП. Девять реципиентов умерли (8 – в раннем послеоперационном периоде, 1 – прожил после ре-ТП 22 месяца и умер от осложнений хронической алкогольной интоксикации). Трое пациентов, перенесших ре-ТП, живы на момент проведе-

ния анализа. Причины потери трансплантата: а) осложнения раннего послеоперационного периода (5 пациентов); б) рецидивирующий холангит на фоне множественных стриктур (2); в) тяжелое отторжение, резистентное к кортикостероидам (1); г) фиброзирующий холестатический гепатит С (1); д) прогрессирование ГЦР (1), е) цирроз трансплантата в исходе аутоиммунного гепатита (1). В одном случае причина тяжелой дисфункции трансплантата не уточнена.

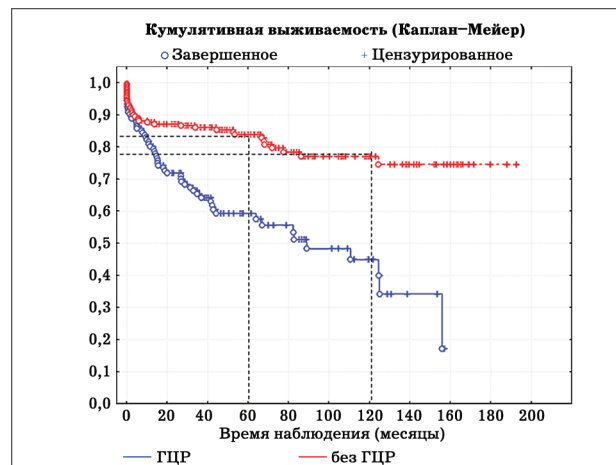


Рис. 4. Выживаемость анти-HCV+ реципиентов в зависимости от наличия гепатоцеллюлярного рака при трансплантации печени

Fig. 4. Survival of anti-HCV+ recipients depending on the presence of hepatocellular carcinoma at liver transplantation

Общая 5-летняя выживаемость реципиентов составила 74%, а 10-летняя – 65%, что, по-видимому, связано с высокой долей больных, у которых наблюдалось прогрессирование ГЦР после ТП. Пятилетняя выживаемость реципиентов, у которых на момент ТП не было ГЦР – 84%, а 10-летняя – 76%. Выживаемость реципиентов представлена на рис. 4 ($p < 0,0001$).

Трехлетняя и 5-летняя выживаемость реципиентов, которым ТП проведена в «эпоху ПППД», была выше (91%), чем 3- и 5-летняя выживаемость реципиентов, которым ТП проведена в «эпоху ПЕГ-ИФН» (80% и 77% соответственно; $p = 0,01$, рис. 5).

III. Результаты ПВТ реципиентов, имевших на момент ТП анти-HCV в крови

Из 400 реципиентов с анти-HCV в крови РНК HCV после ТП была выявлена у 232 (рис. 6). В 182 случаях (78,4%) реципиенты получили один или несколько курсов ПВТ. В 164 случаях (90,1%)

получен стойкий вирусологический ответ (СВО). Еще 3 реципиента продолжают получать ПВТ или наблюдаться после ее завершения на момент проведения настоящего анализа. Стойкий вирусологический ответ был получен в 29 случаях в результате одного или нескольких курсов ПВТ, содержащих ПЕГ-ИФН; в 131 случае – после первого курса ПППД (часть больных, не ответивших на ПЕГ-ИФН, была успешно излечена ПППД). У 6 реципиентов с возвратным гепатитом С первый курс ПППД был неэффективен. То есть частота СВО после первого курса ПППД составляла 95,6% (131 из 137 больных). В 4 случаях СВО был получен после второго курса ПВТ, содержащей ПППД и ПЕГ-ИФН (n=2) или содержащей только ПППД (n=2). Еще 2 реципиента продолжают наблюдаться после завершения повторного курса ПППД.

Режимы ПВТ и результаты лечения этих пациентов представлены в табл. 3.

IV. Особый вариант течения возвратной инфекции HCV – фиброзирующий холестатический гепатит

Фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ) С был диагностирован у 6 (2,6%) из

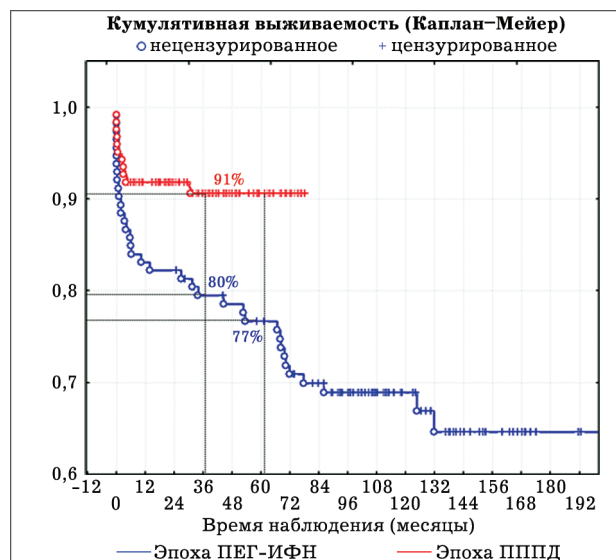


Рис. 5. Выживаемость анти-HCV+ реципиентов без гепатоцеллюлярного рака при трансплантации печени в зависимости от «эры»: до 08.2016 и после 08.2016

Fig. 5. Survival of anti-HCV+ recipients without hepatocellular carcinoma during liver transplantation depending on the "era": before 08.2016 and after 08.2016

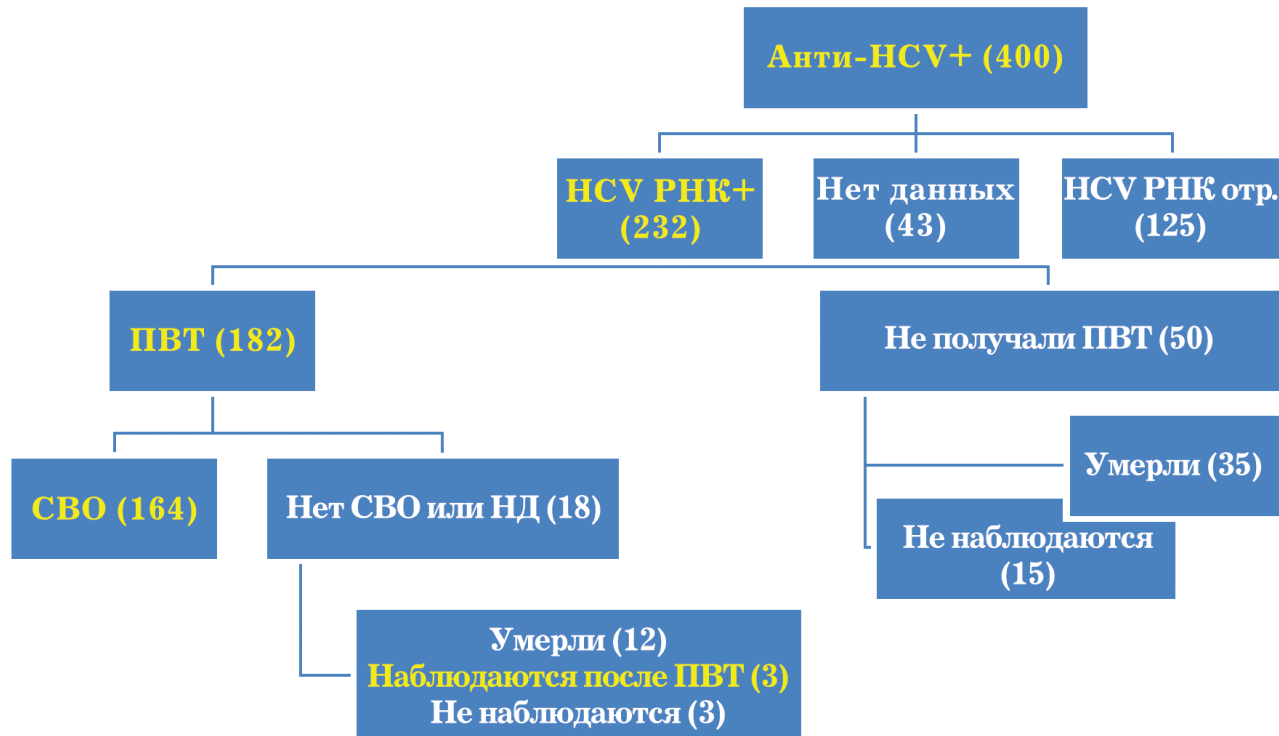


Рис. 6. Результаты противовирусной терапии и исходы лечения реципиентов

Fig. 6. Results of antiviral therapy and recipient outcomes

Таблица 3. Повторные курсы терапии препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени
Table 3. Repeated courses of therapy with direct-acting antiviral drugs in liver transplant recipients

Пациент, пол/возраст	Генотип HCV	1-й курсППД (препараты, продолжительность (недели))	Мутации устойчивости к ПППД	2-й курс ПВТ, (препараты, продолжительность (недели)), год	Результат
МАИ, м/47	1	СОФ/Р 24 нед.	Не найдены	СОФ/ДАК/Р, 24 нед. 2016	СВО
ПВА, ж/60	1	СОФ/СИМ/Р 12 нед.	NS3: T54S, D168E	СОФ/ЛЕД, 24 нед. 2016	СВО
ВАН, м/41	1	СОФ/ДАК/Р 24 нед.	NS5A: L31M, Y93H NS5B: C316N, S556G	СОФ/ПЕГ-ИФН/Р/АСУНА, 24 нед. 2017	СВО
ХХБ, ж/57	1	ДАК/АСУНА 24 нед.	NS3: D168E NS5A: R30Q, L31M	СОФ/ПЕГ-ИФН/Р, 12 нед., 2018	СВО
ШСС, м/40	3	СОФ/ВЕЛПА 12 нед.	Нет данных	СОФ/ВЕЛПА, 24 нед., 2022	НВО
ИАТ, м/50	3	СОФ/ДАК 12 нед.	Нет данных	СОФ/ВЕЛПА, 24 нед., 2022	Авириемия на фоне ПВТ

Примечания: СОФ – софосбувир, Р – рибавирин, ДАК – даклатавир, СИМ – симепревир, АСУНА – асунапревир, ГРАЗО – grazoprevir, ЛЕД – ледипасвир, ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон, ВЕЛПА – велпатасвир, НВО – непосредственный вирусологический ответ (по завершении курса ПВТ), СВО – стойкий вирусологический ответ

232 реципиентов, у которых выявлялась РНК HCV в крови после ТП. В двух случаях он закончился летально (в одном – без ПВТ, в другом – на фоне неуспешного лечения ПЕГ-ИФН и рибавирином). У одного реципиента своевременно начатая монотерапия ПЕГ-ИФН позволила получить СВО. Это наблюдение было нами подробно описано как редкий в те годы случай успешной терапии ФХГ С [6]. Еще два реципиента были успешно излечены ПППД. К сожалению, один из них впоследствии умер от прогрессирования ГЦР. И наконец, особый интерес представляет случай, когда терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином ФХГ не привела к окончательному излечению, но позволила изменить течение болезни с ФХГ на классический хронический гепатит. Это дало отсрочку нашей пациентке, но привело к формированию цирроза трансплантата. Впоследствии эрадикации вируса удалось достичь тройной терапией ПЕГ-ИФН, рибавирином и телапревиром [7]. В литературе имеются описания изменения течения гепатита С с классической формы на ФХГ [8]. По-видимому, возможна и обратная трансформация под воздействием ПВТ. Интересно, что несмотря на общее значительное преобладание мужчин в анализируемой популяции, 5 из 6 наших больных с ФХГ С были женщины. Возможно, это наблюдение является случайностью. В литературе, посвященной ФХГ С, мы не встречали преобладания данного варианта течения гепатита в зависимости от пола пациента (обзор см.[9]). Хотелось бы особо отметить, что после 2017 года с подобным течением возвратной инфекции HCV в рамках работы ОТП НИИ СП мы не сталкивались.

Обсуждение

Проведенный нами анализ работы ОТП НИИ СП за 22 года в отношении больных с терминальными стадиями хронического гепатита С (моно- или коинфекции) позволил выявить тенденции, связанные с изменением клинических и вирусологических характеристик как больных, находящихся в ЛО ТП, так и реципиентов печени.

Во-первых, в последние годы сократилась доля анти-HCV+ реципиентов среди общего числа реципиентов печени, оперированных в ОТП НИИ СП (с 44,3% до 2020 года до 34,1% начиная с 2020 года). Мы связываем эти изменения с последствиями внедрения в рутинную клиническую практику гепатологов ПППД, что привело к уменьшению доли HCV-ассоциированных циррозов среди всех сопоставимых по тяжести циррозов печени. Аналогичные изменения в структуре ЛО ТП отмечают и зарубежные авторы, причем в более ранние годы. Так, G. Crespo et al. (2018) на основании анализа 1483 пациентов сообщают, что доля анти-HCV+ в ЛО ТП снизилась с 47% (2008–2013 гг.) до 35% (2014–16 гг.), и также связывают эти изменения с появлением ПППД [10]. Нам это объяснение испанских исследователей представляется корректным лишь отчасти. Конечно, ПППД в Европе получили широкое распространение раньше (~с 2014 г.), чем в России (~с 2016 г.), но, на наш взгляд, необходимо некоторое время, чтобы вирусологические эффекты от их применения в рутинной клинической практике конвертировались в клинические эффекты. Эти же авторы сообщают об одновременном росте доли больных с циррозом печени в рамках

НАЖБП с 4 до 7% ($p=0,003$). J.A. Flemming et al. (2017) на основании анализа североамериканского регистра, включающего 47 591 больного, внесенного в ЛО ТП, сообщили аналогичные результаты. Эта группа исследователей выделила для анализа целых три «эпохи»: «эпоху интерферона» (2003–2010 гг.), «эпоху ингибиторов протеазы первого поколения» (ИП: 2011–2013 гг.) и «эпоху ПППД» (2014–2015 гг.) [11]. Скорректированная частота ТП у больных с анти-HCV+ декомпенсированным циррозом печени снизилась на 5% в «эпоху ИП» ($p=0,004$) и на 32% в «эпоху ПППД» ($p<0,001$) по сравнению с «эпохой ПЕГ-ИФН». Напротив, частота включения больных с НАЖБП в ЛО ТП увеличилась на 41% в «эпоху ИП», и на 81% в «эпоху ПППД» ($p<0,001$).

Аналогичное деление на «эпохи» приводится в публикации L.S. Belli et al. (2018), посвященной анализу данных Европейского трансплантационного регистра [12]. Из 60 527 ТП более половины (36 382) были выполнены по поводу терминальных стадий вирусных гепатитов (HBV и HCV), алкогольной болезни печени и НАЖБП. Доля ТП, вызванных заболеваниями печени, связанными с HCV, уменьшалась с течением времени ($p<0,0001$), снизившись с 22,8% в «эпоху ПЕГ-ИФН» (2007–2010 гг.) до 17,4% в «эпоху ИП» (2011–2013 гг.), в то время как доля ТП при НАЖБП значительно увеличилась ($p<0,0001$). В «эпоху ПППД» (2014–июнь 2017 г.), доля ТП при терминальных стадиях хронического гепатита С снизилась с 21,1% (I семестр 2014 г.) до 10,6% (I семестр 2017 г. ($p<0,0001$)).

Таким образом, начиная с 2014 года в мире и с 2020 года в России, прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению доли анти-HCV+ больных с декомпенсированным циррозом в ЛО ТП. В странах Запада это может объясняться как популяционным влиянием современной ПВТ, так и увеличением больных с терминальными стадиями НАЖБП. В России рост больных НАЖБП не столь заметен, и более поздние по времени изменения структуры пула реципиентов печени скорее связаны с внедрением в повседневную практику гепатологов ПППД, на фоне чего доля анти-HCV+ больных с декомпенсированным циррозом в ЛО ТП уменьшилась.

Возможность назначения при декомпенсированном циррозе ПППД привела к увеличению числа больных, которые попадают в ЛО ТП с авиремией HCV, или получают ПППД и достигают авиремии во время нахождения в ЛО ТП. Если до 2017 г. большинство больных в ЛО ТП с

анти-HCV в крови имели также признаки текущей инфекции HCV, которая возвращалась после ТП практически у всех реципиентов, то в последние два года только у каждого 4-го реципиента с анти-HCV в крови выявляется РНК HCV. Похожие результаты сообщают D. Goldberg et al. (2017), которые обнаружили, что доля пациентов с анти-HCV, обследованных в 2013–14 гг., у которых определялась РНК HCV, составила 0,5 (95% ДИ [0,42;0,55]); эта величина была значительно ниже, чем в 2010 г. (0,64; 95% ДИ [0,59;0,73]) ($p=0,03$) [13].

С другой стороны, изменилась структура этой группы больных по генотипам вируса. Если до внедрения в клиническую практику ПППД среди больных, находящихся в ЛО ТП, и соответственно, у реципиентов печени, преобладал 1-й генотип вируса, то в последние годы возвратный гепатит С после ТП в подавляющем числе случаев вызван вирусом 3-го генотипа. Большинство больных с опытом ПППД до ТП имеют мутации лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5A. Эти результаты, полученные при анализе значительно меньшей группы больных, мы уже публиковали ранее [4]. Последующий опыт внедрения в рутинную клиническую практику современных режимов ПВТ продемонстрировал низкую клиническую значимость выявленных полиморфизмов. У всех проанализированных в предыдущем исследовании 12 больных с возвратным гепатитом С, вызванным вирусом 3-го генотипа, независимо от наличия и характера полиморфизмов, связанных с лекарственной резистентностью, был получен СВО по итогам первого курса ПППД после ТП. Эта информация является новой для настоящей работы по сравнению с предыдущей публикацией.

Неожиданно высокой оказалась 5- (84%) и 10-летняя (76%) выживаемость наших реципиентов, которым ТП была проведена по поводу вирусного цирроза (без ГЦР). При этом выживаемость реципиентов, оперированных в «эпоху ПЕГ-ИФН» была ниже, чем в «эпоху ПППД». Похожие результаты сообщают G. Crespo et al. (2018 г.). За период исследования 1114 пациентам была проведена ТП: 753 – в 2008–2013 гг. и 361 – в 2014–2016 гг. Трехлетняя выживаемость пациентов после ТП значительно увеличилась во втором периоде во всей когорте (82% против 91%, $p=0,002$) за счет лучшей выживаемости у анти-HCV+ реципиентов (76% против 91%, $p=0,001$), но не у реципиентов без анти-HCV (88% против 91%, $p=0,359$) [10]. Возможно, столь высокие

результаты в нашей когорте больных без ГЦР, оперированных в «эпоху ПППД», связаны с ранним назначением ПППД. С этим же связана низкая (2,6%) частота ФХГ и отсутствие наблюдений посттрансплантационного ФХГ с 2017 г.

В структуре смертности преобладали причины, связанные с прогрессированием ГЦР – 31 (27,9%) из 111 смертей. Результаты анализа Европейского трансплантационного регистра подтверждают, что у реципиентов, перенесших ТП по поводу ГЦР, связанного с HCV, частота рецидивов ГЦР после ТП сохранялась на прежнем уровне в течение всего анализируемого периода и являлась основной причиной смерти анти-HCV+ реципиентов печени, у которых был получен СВО [12]. Согласно результатам анализа регистра Объединенной сети для совместного использования органов (UNOS), в «эпоху ПЕГ-ИФН» реципиенты с инфекцией HCV имели более высокий риск потери трансплантата и смерти, чем реципиенты, оперированные по несвязанным с HCV неопухолевым причинам. В «эпоху ПППД» различия в рисках потери трансплантата и смерти между реципиентами с анти-HCV и без анти-HCV исчезли [14].

Частота СВО после первого курса ПППД составляла 95,6%. В анализ включались больные, получавшие самые разные режимы ПППД, в том числе режимы первого поколения (софосбувир/рибавирин, софосбувир/симепревив, даклата-свир/асунапревив). Эти режимы имеют более низкую эффективность, чем современные пангенотипные лекарственные комбинации, рекомендованные для лечения возвратного гепатита С [15]. Для сравнения можно привести современную публикацию результатов лечения в рамках рутинной клинической практики 136 реципиентов печени с возвратным гепатитом С итальянскими исследователями. В этом исследовании 69% реципиентов получали низкоэффективные режимы ПППД (софосбувир/рибавирин, софосбувир/симепревив). Частота СВО после 1-го курса составила 79%. Частота СВО после 2-го курса ПППД – 96% [16].

Согласно российским и зарубежным рекомендациям, у реципиентов печени могут применяться все три класса современных ПППД. Это ингибиторы протеазы HCV (глекапревив), ингибиторы полимеразы HCV (софосбувир) и ингибиторы NS5A фрагмента вируса (даклатасвир, ледипасвир, велпатасвир). Все эти действующие вещества зарегистрированы на территории РФ в качестве самостоятельных компонентов или

фиксированных лекарственных комбинаций. Лекарственные взаимодействия между этими препаратами и компонентами иммуносупрессии клинически не значимы. Поскольку два наших реципиента не закончили ПБТ на момент проведения анализа, мы не можем писать о 100% эффективности 2-го курса ПППД. Но согласно литературным данным, в распоряжении гепатологов сейчас есть достаточно средств для достижения 100% эрадикации HCV.

В настоящей работе мы делали акцент на вирусологических исходах анти-HCV+ реципиентов. Анализ коморбидности этих реципиентов, внепеченочной заболеваемости, метаболических изменений и влияния длительного приема иммуносупрессантов, так же как и анализ возврата ГЦР, не являлись предметом нашего исследования.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Так, выводы относительно изменения структуры ЛО ТП были нами сделаны на основании анализа структуры реципиентов печени, то есть по факту выполнения ТП, а не на момент внесения пациента в ЛО ТП. Мы полагаем, что подобный подход не привнес серьезные искажения в результаты и выводы нашей работы, поскольку ТП осуществляется по внеозологическим основаниям. То есть пациенты из ЛО ТП с сопоставимой оценкой тяжести (MELD, Child-Pugh) имеют равные шансы получить орган, независимо от этиологии заболевания печени. Соответственно этиологическая структура ЛО ТП пропорциональна структуре оперированных пациентов.

Другим ограничением нашей работы является ее ретроспективный характер, что обусловило неполный характер необходимой для анализа информации. Небольшая часть реципиентов не наблюдаются в ОТП НИИ СП. Другие умерли задолго до проведения анализа, и интересующая нас информация не была найдена в доступной нам медицинской документации. Доля таких реципиентов около 10% (рис. 6). Мы полагаем, что отсутствие этой информации не привело к существенным искажениям результатов наших исследований.

Заключение

Внедрение в повседневную клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия привело к возможности эрадикации инфекции HCV в 95–100% случаев в любой кли-

нической ситуации, в том числе у реципиентов трансплантата печени. Реципиенты печени с возвратной инфекцией HCV перестали быть особой группой больных. Выживаемость анти-HCV+ реципиентов в настоящее время значительно улучшилась и стала сопоставима с выживаемостью реципиентов, которым трансплантация печени была проведена в связи с неинфекционной этиологией. Возможность быстрого и безопасного излечения от инфекции HCV на фоне нехватки донорских органов в большинстве стран мира привела к практике трансплантации органов от анти-HCV+ доноров без значительного повреждения печени. Нам представляется, что в Российской Федерации необходим пересмотр документов, регламентирующих органное донорство, который должен сделать доступным для трансплантации органы от доноров, имеющих в крови анти-HCV.

Выводы

1. Доля реципиентов печени, имеющих анти-HCV, уменьшилась с 44,3% (период с 2007 по 2019 г.) до 34,1% (с 2020 по 2022 г.; $p=0,0027$).
2. В «эпоху интерферона» (в отделении трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» – до августа 2016 г.) возврат инфекции HCV после трансплантации печени имел место у > 90% анти-HCV+ реципиентов, у которых имелись сведения о виремии HCV после трансплантации печени. Спонтанный

клиренс РНК HCV после трансплантации печени наблюдался в 2,1% случаев. В последние годы частота виремии HCV у больных с анти-HCV в крови, и соответственно, возвратной инфекции HCV после трансплантации печени значительно снизилась (~25% в 2021–22 гг.)

3. Все современные режимы противовирусной терапии могут быть успешно применены в любые сроки после трансплантации печени, что приводит к >95% эрадикации вируса после 1-го курса терапии препаратами прямого противовирусного действия.

4. Появление полиморфизмов лекарственной устойчивости у больных, имевших неудачный опыт противовирусной терапии до трансплантации печени, не является препятствием для успешной противовирусной терапии после трансплантации печени.

5. Пятилетняя выживаемость анти-HCV+ реципиентов без признаков гепатоцеллюлярного рака на момент трансплантации печени – 84%, а десятилетняя – 76%. Смертность непосредственно от инфекции HCV составила 3,6% среди всех причин, и 14,8% – среди неопухолевых «печеночных» причин. Трех- и пятилетняя выживаемость (80% и 77% соответственно) реципиентов без признаков гепатоцеллюлярного рака на момент трансплантации печени, которым операция проведена до августа 2016 г. ниже, чем трех- и пятилетняя выживаемость (91%) реципиентов, оперированных позднее этой даты ($p=0,01$).

Список литературы/References

1. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Жаркова М.С. и др. Хронический вирусный гепатит С: клинические рекомендации. Москва; 2021. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Bogomolov PO, Volchkova EV, Dmitriev AS, Zharkova MS, et al. *Khronicheskiy virusnyy gepatit C: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2021. (In Russ.).
2. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. PMID: 32956768 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
3. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2021. Available at: <http://www.hcvguidelines.org> [Accessed September 28, 2023].
4. Сюткин В.Е., Богомолов П.О., Новрузбеков М.С., Чуланов В.П., Буеверов А.О. Современные тенденции в лечении гепатита С до и после трансплантации печени. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):5–13. Syutkin VE, Bogomolov PO, Novruzbekov MS, Chulanov VP, Bueverov AO. Current trends in the treatment of hepatitis C infection before and after liver transplantation. *Infekc bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-5-13>
5. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):5–10. Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, Sagalova OI, Shestakova IV, Pokrovsky VI. Chronic hepatitis C in Russia: current challenges and prospects. *Ter Arkh*. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587115-10>
6. Чжао А.В., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е., Чулунов А.О., Джаграев К.Р., Салиенко А.А. и др. Успех ранней противовирусной монотерапии пегилированным интерфероном альфа-2а посттрансплантационного фиброзирующего холестатического гепатита С (клиническое наблюдение). *Трансплантология*. 2011;(2–3):69–74. Chzhao AV, Andreitseva OI, Syutkin VE, Chugunov AO, Dzhagrayev KR, Saliyenko AA, et al. Success of early antiviral monotherapy with pegylated interferon α -2a for post-transplantation fibrosing cholestatic hepatitis C (a clinical case). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(2–3):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-69-74>
7. Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е., Гейвандова Н.И., Салиенко А.А., Гудзовская Т.В., Новрузбеков М.С. Применение телпревира для лечения гепатита С у больных, перенесших трансплантацию печени (Обзор литературы и собственный опыт). *Трансплантология*. 2015;(1):13–22. Khubutiya MSh, Syutkin VE, Geyvandova NI, Saliyenko AA, Gudzovskaya TV, Novruzbekov MS. The use of telaprevir for the treatment of hepatitis C in patients undergoing liver transplantation (Literature review and clinical experience). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2015;(1):13–22. (In Russ.).
8. Morii K, Yamamoto T, Hatono T, Yokoyama M, Omori M, Takata M, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2012;1(8):165–170. <https://doi.org/10.6051/j.issn.2224-3992.2012.01.124>
9. Narang TK, Ahrens W, Russo MW. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl*. 2010;16(11):1228–1235. PMID: 21031537 <https://doi.org/10.1002/lt.22175>
10. Crespo G, Trota N, Londoño M-C, Mauro E, Baliellas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018;69(1):11–17. PMID: 29481821 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.012>
11. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65(3):804–812. PMID: 28012259 <https://doi.org/10.1002/hep.28923>
12. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018;69(4):810–817. PMID: 29940268 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.010>
13. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090–1099. PMID: 28088461 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.003>
14. Young K, Liu B, Bhuket T, Wong RJ. Lower likelihood of post-transplant graft failure, death, and retransplantation in the era of direct-acting antivirals. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(6):581–589. PMID: 33311895 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.02.003>
15. 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. 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>
16. Gambato M, Manuli C, Lynch EN, Battistella S, Germani G, Senzolo M, et al. Long-term impact of direct-acting antivirals on liver fibrosis and survival in HCV-infected liver transplant recipients. *Viruses*. 2023;15(8):1702. PMID: 37632044 <https://doi.org/10.3390/v15081702>

Информация об авторах

Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 , SyutkinVE@sklif.mos.ru 25% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи
Олег Даниелович Олисов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 , OlishovOD@sklif.mos.ru 20% – сбор и анализ данных
Анастасия Александровна Салиенко	врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2732-684X , SalienkoAA@sklif.mos.ru 20% – сбор и интерпретация данных, анализ данных
Борис Иванович Яремин	доц., канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , YareminBI@sklif.mos.ru 10% – сбор и интерпретация данных
Кубай Магомедович Магомедов	врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5057-6628 , MagomedovKM@sklif.mos.ru 10% – сбор и интерпретация данных
Константин Николаевич Луцык	канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-2305-4055 , LutsykKN@sklif.mos.ru 5% – сбор данных
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий и профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 10% – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors

Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 , SyutkinVE@sklif.mos.ru 25%, development of the study concept and design, data analysis, writing the text of the article
Oleg D. Olisov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 , OlisovOD@sklif.mos.ru 20%, data collection and analysis
Anastasiya A. Salienko	Surgeon of the Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2732-684X , SalienkoAA@sklif.mos.ru 20%, data collection and interpretation, data analysis
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , YareminBI@sklif.mos.ru 10%, data collection and interpretation
Kubay M. Magomedov	Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5057-6628 , MagomedovKM@sklif.mos.ru 10%, data collection and interpretation
Konstantin N. Lutsyk	Cand. Sci. (Med.), Head of the Operating Theatre, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-2305-4055 , LutsykKN@sklif.mos.ru 5%, data collection
Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head and Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 10%, rationale for writing the manuscript, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 20.09.2023;
одобрена после рецензирования 26.09.2023;
принята к публикации 27.09.2023

The article was received on September 20, 2023;
approved after reviewing September 26, 2023;
accepted for publication September 27, 2023