

Изменение плотности трансплантата после эффективного лечения возвратного гепатита С у реципиентов печени при длительном наблюдении

В.Е. Сюткин¹, Н.В. Мазурчик², А.П. Мальцева³, А.Р. Ниязов⁴, Б.И. Яремин^{✉1, 5, 6}

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

² Центр изучения печени им. проф. П.П. Огурцова
КДЦ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10;

³ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

⁴ ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5;

⁵ Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁶ Московский медицинский университет «Реавиз»,
107564 Россия, Москва, Краснобогатерская ул., д. 2, стр. 2

✉ Автор, ответственный за переписку: Борис Иванович Яремин, доц., канд. мед. наук, врач хирург, научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова; проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз»,
yareminbi@sklif.mos.ru

Аннотация

Актуальность. Главным механизмом, лежащим в основе прогрессирования хронической болезни трансплантата печени, является нарастание фиброза, которое сопровождается увеличением плотности печени. Эффективная противовирусная терапия возвратного гепатита С привела к увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов.

Цель. Изучить долгосрочное влияние эффективной противовирусной терапии на изменения стадий фиброза трансплантата печени у больных возвратным гепатитом С.

Материал и методы. Методом транзитной эластографии изучено изменение плотности трансплантата печени у 33 реципиентов с возвратным гепатитом С до начала противовирусной терапии и через 54 месяца (ИКР 37;59) после ее завершения. Медианы плотности печени до противовирусной терапии и по окончании наблюдения составили 7,8 кПа (ИКР – 6,1;12,0) и 6,4 кПа соответственно (ИКР – 5,5;7,7; $p < 0,0001$). По завершении наблюдения стадия фиброза уменьшилась на 2 у 4 реципиентов (12,1%), на 1 – у 8 (24,2%). В 19 случаях (57,6%) стадия фиброза не изменилась, и у 2 реципиентов (6,1%) увеличилась на 1. Взаимосвязи между уровнями аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, индексом массы тела и показателями плотности печени, оцененными до начала противовирусной терапии и по завершении наблюдения, не выявлено.

Заключение. Эффективная противовирусная терапия приводит к длительному (на протяжении 4–5 лет) снижению плотности печени, которое в значительной степени обусловлено замедлением и обратным развитием фиброза печени. Влияние не связанных с HCV факторов риска на показатели плотности печени в этой подгруппе больных несущественно.

Ключевые слова: плотность печени, транзитная эластография, трансплантация печени, возвратный гепатит С, противовирусная терапия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сюткин В.Е., Мазурчик Н.В., Мальцева А.П., Ниязов А.Р., Яремин Б.И. Изменение плотности трансплантата после эффективного лечения возвратного гепатита С у реципиентов печени при длительном наблюдении. *Трансплантология*. 2024;16(4):447–457. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-447-457>

© Сюткин В.Е., Мазурчик Н.В., Мальцева А.П., Ниязов А.Р., Яремин Б.И., 2024

Changes in graft density after effective treatment of recurrent hepatitis C in liver transplant recipients during long-term follow-up

V.E. Syutkin¹, N.V. Mazurchik², A.P. Maltseva³, A.R. Niyazov⁴, B.I. Yaremin^{✉1, 5, 6}

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

² P.P. Ogurtsov Center for Liver Studies, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia,
10 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198 Russia;

³ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia;

⁴ Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
34/5 Vavilov St., Moscow 119334 Russia;

⁵ Department of Transplantology and Artificial Organs,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

⁶ Moscow Medical University "Reaviz",
2 Bldg. 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564 Russia

✉ Corresponding author: Boris I. Yaremin, Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Research Fellow, 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; Vice-Rector for Medical Affairs, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz", yareminbi@sklif.mos.ru

Abstract

Background. The main mechanism underlying the progression of chronic liver transplant disease is an increase in fibrosis, which is associated with an increase in liver density. An effective antiviral therapy for recurrent hepatitis C has led to the increased graft and recipient survival rates.

Objective. To study the long-term effect of successful antiviral therapy on changes in the graft fibrosis stage in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C.

Material and methods. Transient elastography was used to study the change in liver density in 33 liver transplant recipients with recurrent hepatitis C before the start of antiviral therapy and 54 months (IQR: 37;59) after its completion. The median liver densities before antiviral therapy and at the end of follow-up were 7.8 kPa (IQR: 6.1;12.0), and 6.4 kPa, respectively (IQR: 5.5;7.7; $p < 0.0001$). Upon completion of the follow-up, the fibrosis stage decreased by 2 in 4 (12.1%) recipients, by 1 in 8 (24.2%) recipients. In 19 (57.6%) cases, the stage of fibrosis did not change, and in 2 (6.1%) recipients it increased by 1. No clear correlations were found between any of the following parameters: alanine aminotransferase activity, gamma-glutamyltranspeptidase activity, body mass index and the liver density assessed before the start of antiviral therapy and on follow-up completion.

Conclusion. Effective antiviral therapy leads to a long-term (over 4-5 years) decrease in liver density, which is largely due to the slowdown and reverse progression of liver fibrosis. The effect of non-HCV-related risk factors on liver density in this patient population is not significant.

Keywords: liver density, transient elastography, liver transplantation, recurrent hepatitis C, antiviral therapy

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Syutkin VE, Mazurchik NV, Maltseva AP, Niyazov AR, Yaremin BI. Changes in graft density after effective treatment of recurrent hepatitis C in liver transplant recipients during long-term follow-up. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(4):447–457. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-447-457>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДИ – доверительный интервал
ИКР – интерквартильный размах
ИМТ – индекс массы тела

ПВТ – противовирусная терапия
ПП – плотность печени
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
СВО – стойкий вирусологический ответ
ТП – трансплантация печени
ТЭ – транзиентная эластография

Введение

Главным механизмом, лежащим в основе прогрессирования хронических заболеваний печени, в том числе гепатита С (HCV), с развитием декомпенсированного цирроза, является нарастание фиброза с последующей структурной перестройкой органа. Инфекция HCV возобновляется в первые месяцы после трансплантации печени (ТП) у всех реципиентов, у которых РНК вируса определялась в крови к моменту ТП. На фоне иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени с возвратным гепатитом С скорость прогрессирования фиброза значительно ускоряется.

Стандартом в оценке фиброза печени является гистологическое исследование. Биопсия печени сопряжена с риском развития осложнений и имеет целый ряд ограничений в связи с инвазивностью [1–3]. Кроме того, выраженность фиброза в различных фрагментах ткани печени, полученных при биопсии, различна [4].

В последнее время широкое распространение при определении стадии фиброза у больных хроническими заболеваниями печени получили неинвазивные методы, включающие ряд расчетных показателей, основанных на определении биомаркеров в крови [5], и инструментальная (ультразвуковая или магнитно-резонансная) оценка плотности печени (ПП) – эластография. Наиболее распространенным и хорошо валидированным методом эластографии у иммунокомпетентных пациентов является эластография сдвиговой волной (транзиентная эластография (ТЭ), измеренная прибором Фиброскан; Эхосенс, Париж, Франция) [6]. Клиническая значимость определения ПП методом ТЭ на фоне проведения противовирусной терапии (ПВТ) и при последующем длительном наблюдении за реципиентами с возвратным гепатитом С остается малоизученной.

Цель. Изучить долгосрочное влияние эффективной противовирусной терапии на изменения стадий фиброза трансплантата печени у больных возвратным гепатитом С.

Материал и методы

Мы изучили изменение ПП у 33 реципиентов трансплантата печени с возвратным гепатитом С до начала ПВТ и через некоторое время после ее завершения. Обследовано 22 мужчины и 11 женщин, средний возраст на момент первого обследования составил 54,2 (95% доверительный интервал (ДИ) [51,6–56,8]) года. Трансплантация

печени была проведена по поводу цирроза печени в исходе хронического гепатита С (в 10 случаях – в сочетании с гепатоцеллюлярным раком). За период наблюдения случаев прогрессирования ГЦР не наблюдалось. В двух случаях реципиенты получили фрагмент печени от живого родственного донора, в остальных случаях целый трансплантат получен от посмертного донора. Все больные получали поддерживающую иммуносупрессивную терапию такролимусом ($n=27$), или циклоспорином ($n=6$). Девятнадцать пациентов получали также эверолимус в сочетании с уменьшенной дозой такролимуса ($n=16$) или циклоспорина ($n=3$).

Тридцать один пациент получал противовирусную терапию препаратами прямого действия в течение 12 или 24 недель. В двух случаях терапия включала пегилированный интерферон, софосбувир и рибавирин. Стойкий вирусологический ответ (СВО) получен у всех пациентов.

Всем реципиентам проводилось определение ПП методом транзиентной эластографии (FibroScan-502, Echosens, Франция) до начала ПВТ и повторно, в различные сроки после ее окончания. При наличии нескольких измерений, выполненных по завершении ПВТ, для анализа использовалось значение, полученное в наиболее отдаленные сроки. Обследование проводилось двумя сертифицированными специалистами (А.Р. Ниязов, К.Ю. Бурцев) по стандартной методике. На момент обследований определяли активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Стадия фиброза трансплантата на основании результатов ТЭ квалифицировалась согласно B. Della-Guardia et al. (2017): порог отсечения для 1 (F1) стадии фиброза – 8,1 кПа; для стадии 2 (F2) – 12,3 кПа; для стадии 3 (F3) – 16,5 кПа, и для 4 стадии фиброза – 17,6 кПа [7].

Статистическую обработку цифровых величин производили с использованием программы Statistica 14.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде средней и 95% ДИ для переменных с нормальным распределением; в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР) – для количественных переменных, имевших распределение, отличное от нормального. Для оценки взаимосвязи количественных переменных применялся метод корреляционного анализа по Спирмену (Spearman). Степень статистической значимости различий между сравниваемыми величинами при сравнении двух связанных групп

определяли по критерию Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми, если значение p было менее 0,05.

Результаты

На момент проведения анализа все реципиенты были живы. Медиана периода наблюдения между измерениями составила 58 месяцев (ИКР 44; 72). Медиана периода наблюдения между началом ПВТ и последним измерением – 54 мес. (ИКР 37;59), медиана периода наблюдения между первой точкой измерения и началом ПВТ – 4,5 мес. (ИКР 1,4;7,6). Медиана наблюдения от ТП до начала ПВТ – 24 мес. (ИКР 10;44).

Медиана ПП до ПВТ составила 7,8 кПа (ИКР – 6,1;12,0), медиана ПП по окончании наблюдения – 6,4 кПа (ИКР – 5,5;7,7), $p < 0,0001$, статистически значимо (рисунок).

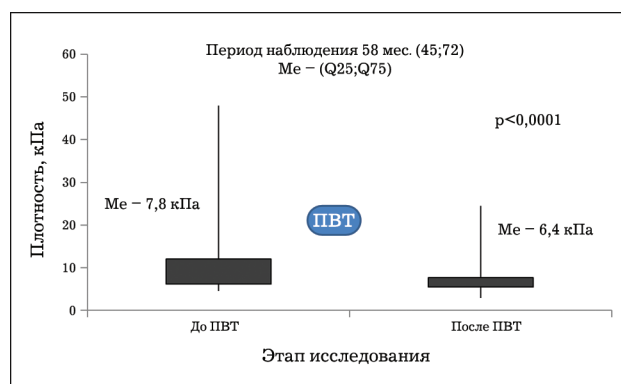


Рисунок. Изменение плотности трансплантата печени после эффективной противовирусной терапии у 33 реципиентов

Figure. Changes in liver graft density after effective antiviral therapy in 33 recipients

Изменение стадий фиброза печени до ПВТ и по окончании наблюдения представлено в таблице.

Таблица. Плотность печени и стадия фиброза трансплантата до противовирусной терапии и по окончании наблюдения

Table. Liver density and stage of graft fibrosis before antiviral therapy and on follow-up completion

Плотность печени (кПа)	Стадия фиброза	Число больных до ПВТ, n (%)	Число больных по окончании наблюдения, n (%)
менее 8,1	0	18 (54,5)	26 (78,8)
не менее 8,1	1	8 (24,2)	6 (18,2)
не менее 12,3	2	6 (18,2)	0
не менее 16,5	3	0	0
не менее 17,6	4	1 (3)	1 (3)

Как видно из таблицы, по завершении наблюдения выраженность фиброза уменьшилась на 2 стадии у 4 (12,1%) пациентов, на 1 стадию – у 8 (24,2%) пациентов. В 19 случаях (57,6%) стадия фиброза не изменилась, и у 2 (6,1%) пациентов – возросла на 1.

Проведение корреляционного анализа не выявило взаимосвязи между активностью АЛТ, ГГТП и показателями ПП, оцененными как до начала ПВТ, так и по завершении наблюдения за больными. В то же время имело место статистически значимое уменьшение активности обоих ферментов при сравнении медиан до ПВТ и по окончании наблюдения. Активность АЛТ на момент проведения исходной ТЭ составила 58,5 (36;148,5) МЕ/л; по окончании наблюдения – 22 (15;34) МЕ/л ($p = 0,0002$, статистически значимо). Активность ГГТП при исходной ТЭ составила 94 (46;265) МЕ/л; по окончании наблюдения – 31 (18;89) МЕ/л ($p = 0,01$, статистически значимо).

Средний ИМТ на момент исходного измерения составил 26,6 (95% ДИ [25,3–28]) кг/м², причем только у 5 реципиентов ИМТ превышал 30 кг/м², (максимально – 34 кг/м²). На момент окончания наблюдения ИМТ составил 27,9 (95% ДИ [26,7–29,2]) кг/м²; значения ИМТ более 30 кг/м² отмечены у 10 реципиентов (максимально – 37,8 кг/м²). Статистически значимой корреляции между показателями ИМТ и ПП для обеих точек исследования не выявлено.

Обсуждение

Мы показали, что эффективная ПВТ возвратного гепатита С у реципиентов печени приводит к стойкому и продолжительному снижению показателей ПП, что, по-видимому, отражает в первую очередь обратное развитие (или замедление нарастания) фиброза трансплантата.

Транзиентная фиброэластография относительно проста в применении, позволяет быстро получить результат, но имеет ряд ограничений. Высокие значения ПП могут быть обусловлены не только фиброзом, но и целым рядом других факторов. Наличие активного воспаления в печени может влиять на результаты ТЭ независимо от стадии фиброза. Так, U. Arena et al. (2008) показали, что среди больных с одинаковым уровнем фиброза, оцененным гистологически, показатели ПП были выше при наличии активного воспаления, чем при его отсутствии [8]. С. Rigamonti et al. (2008) выявили три независимых прогностических фактора, влияющих на результаты ТЭ у

реципиентов печени с возвратным гепатитом С: стадия фиброза ($p < 0,0001$), степень воспалительной активности ($p = 0,0001$) и активность ГГТП более 200 МЕ/л ($p = 0,004$) (все сопоставления статистически значимы) [9]. Напротив, в нескольких исследованиях, проведенных у иммунокомпетентных пациентов, связь между гистологическими признаками некроза и воспаления печени и показателями ТЭ у больных с заболеваниями печени различной этиологии не была выявлена [6, 10–12]. В нашем исследовании биопсия печени не проводилась. Для оценки выраженности воспаления мы использовали показатели активности АЛТ. При этом мы не выявили корреляции между активностью АЛТ и ПП в обеих точках измерения.

Наличие холестаза также влияет на показатели ПП. В одном исследовании у 15 пациентов успешное дренирование желчевыводящих путей, проведенное в связи с их обструкцией при отсутствии заболевания печени, привело к снижению ПП на 8,1 кПа [13]. Высокие значения ПП могут быть связаны с застоем крови в синусоидах вследствие сердечной недостаточности [14, 15] или проведением исследования вскоре после приема пищи [16]. Имеются и специфические ограничения применения ТЭ у реципиентов печени. Это связано с несколько измененным расположением трансплантата в поддиафрагмальном пространстве, его незначительной дислокацией (ротацией по трем осям) и отсутствием фиксации трансплантата нативным связочным аппаратом печени. На результаты ТЭ, проведенной в первый год после ТП, у реципиентов фрагмента печени от живого донора может оказать влияние ускоренная регенерация трансплантата [17]. В нашей группе больных только 2 реципиента получили долю печени от живого родственного донора, в обоих случаях первая ТЭ была проведена более чем через 12 месяцев после ТП.

Ожирение и связанный с ним стеатоз печени не влияют на результаты измерения ПП, но затрудняют проведение ТЭ. Для людей с ожирением был даже специально разработан зонд XL. Авторы из Хорватии недавно опубликовали результаты оценки фиброза методом ТЭ у 175 реципиентов печени, значительная часть которых имела ожирение (34%), сахарный диабет (38%), стеатоз трансплантата (69%), причем у 47% имел место тяжелый стеатоз печени. При многофакторном анализе единственным фактором, значимо и независимо от других связанным с прогрессирующим фиброзом, была активность

ГГТП [18]. Нам не удалось выявить связи между показателями активности ГГТП и ПП, измеренными как до ПБТ, так и по окончании периода наблюдения. Следует отметить, что наша группа реципиентов имела существенно более низкие показатели ИМТ и частоту ожирения по сравнению с обсуждаемой выше. Таким образом, наиболее вероятно, что изменение ПП в нашей популяции реципиентов отражало в первую очередь выраженность фиброза трансплантата.

Влияние эффективной эрадикации HCV на снижение ПП и, соответственно, фиброза трансплантата в реальности могло быть более выраженным, чем нам удалось показать. Во-первых, можно предположить, что продолжительный период от исходного измерения ПП до начала ПБТ способствовал прогрессированию фиброза за счет сохранения репликации вируса, то есть, исходные показатели ПП в этом случае оказались ниже, чем на момент начала ПБТ. Большинство наших реципиентов начинали ПБТ вскоре после измерения исходной ПП (медиана – 4,5 мес.), но в 9 случаях период между исходным измерением ПП до начала ПБТ составил от 14 до 34 мес. Напротив, продолжительный период наблюдения по завершении ПБТ гипотетически может способствовать реализации невирусных механизмов прогрессирования фиброза трансплантата (стеатогепатит, аутоиммунитет, аллоиммунитет). У одного из наших пациентов после успешного излечения от возвратного гепатита С отмечена реактивация HBV (гепатит В de novo), причем ДНК HBV в крови сохранялась на уровне 104 МЕ/мл на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на терапию энтекавиром. При этом показатели ПП за 39 мес. наблюдения не изменились (5,6 кПа исходно; 5,7 кПа по завершении наблюдения). В другом случае у реципиента после успешной эрадикации HCV развилась стриктура анастомоза, что потребовало серии хирургических вмешательств на желчевыводящих путях, завершившихся реконструктивной операцией. В течение длительного периода наблюдения (92 мес.) показатели ПП также не претерпели изменений (6,9 кПа исходно; 7 кПа – по завершении наблюдения). Некоторые наши пациенты имели факторы риска развития стеатогепатита (сахарный диабет, ожирение, дислипидемию, возврат к употреблению значимых доз алкоголя). Возможно, что действие этих и иных невирусных факторов на протяжении нескольких лет наблюдения нивелировало эффект ПБТ гепатита С на ПП и не привело к уменьшению стадии

фиброза трансплантата у 19 наших реципиентов, у которых она осталась прежней. Интересно, что увеличение стадии фиброза на 1 за период наблюдения было отмечено только у 2 реципиентов без очевидных факторов риска.

Ряд проспективных исследований пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии показали, что ТЭ обладает хорошей диагностической точностью при выявлении выраженного фиброза. Однако метод ТЭ оказался менее точным для диагностики фиброза печени средней и легкой степени тяжести, со значительными расхождениями в пороговых значениях в различных исследованиях и популяциях больных. Чувствительность выявления 2-й, 3-й и 4-й стадий фиброза составляла соответственно 55–67, 65–85 и 76–87%, а специфичность – 84–90, 85–95 и 91–97% [11, 19].

Опубликован ряд исследований, посвященных валидации результатов ТЭ на основании гистологического исследования ткани печени, выполненных у реципиентов печени с возвратным гепатитом С. Большинство исследователей приводят пороговые значения плотности печени для разграничения между последовательными стадиями фиброза трансплантата, но в клинической практике считается корректным применение ТЭ для отделения больных с выраженным (F2–F4) и слабым (F0–F1) фиброзом трансплантата. A. Carrion et al. (2006) установили предел в 8,5 кПа для реципиентов с возвратным гепатитом С и 2-й стадией фиброза. В этом анализе с площадью под ROC-кривой составила 0,9 [20]. N. Cholongitas et al. (2010) в систематическом обзоре привели различные пороговые значения ПП для выраженного фиброза (стадия 2 и выше; 7,9–10,1 кПа) и цирроза (10,5–26,5 кПа) у реципиентов печени с возвратным гепатитом С (AUROC 0,89–0,94 и 0,87–0,98 соответственно) [21]. В мета-анализ, проведенный исследователями из Канады (2017), включены работы с различными пороговыми значениями ПП, при которых фиброз считался выраженным. Диапазон таких значений составлял от 7,3 кПа до 12,3 кПа [22].

Одной из наиболее методически корректно выполненных работ нам представляется исследование B. Della-Guardia et al. (2017) [7]. В это исследование включено максимальное из опубликованных ранее число реципиентов. Биопсия печени выполнена 267 больным (из них у 200 имелся гепатит С). ТЭ проводилась в тот же день 259 пациентам. При валидации результатов ТЭ исследователи учли разброс результатов,

полученных разными исследователями или при повторном исследовании одним специалистом. Авторы установили следующие пороговые значениями ПП у больных возвратным гепатитом С: 8,1 кПа для стадии фиброза 1 и выше; 12,3 кПа – для стадии 2 и выше; 16,5 кПа – для стадии 3 и выше и 17,6 кПа – для 4-й стадии фиброза. Интересно, что эти значения оказались максимальными среди тех, о которых ранее сообщалось в литературе для этой группы больных [20, 23–26]. Для оценки наших результатов мы применили данную, наиболее строгую, классификацию стадий фиброза в зависимости от результатов ТЭ.

В ранних публикациях повторное или серийное изучение показателей ПП имело целью определить прогноз реципиентов с возвратным гепатитом С на фоне его естественного течения. Эффективность ПВТ препаратами пегилированного интерферона и рибавирина в этой группе больных не превышала 25%. Так, в исследовании C. Rigamonti et al. (2008) 90 реципиентам печени, 89 из которых имели возвратный гепатит С, выполнялись биопсии печени и ТЭ не ранее 6-го месяца и вплоть до 13 лет после ТП (медиана – 35 месяцев). В 40 случаях были выполнены парные последовательные исследования, интервал между которыми составлял 6 месяцев (21 пациент), 12 месяцев (16 пациентов) и 18–21 (3 пациента) месяцев. Авторы обнаружили, что AUC (area under curve) результатов ТЭ позволяет прогнозировать тяжелый фиброз трансплантата с точностью 0,85 и избегать проведения биопсии при стабильных результатах ТЭ в процессе наблюдения [9].

G. Crespo et al. (2014) в проспективном исследовании показали, что кумулятивная вероятность декомпенсации функции печени через 5 лет после ТП составила 8% у пациентов с ПП менее 8,7 кПа через год после ТП по сравнению с 47% у пациентов с ПП не менее 8,7 кПа ($p < 0,001$, статистически значимо). Пятилетняя суммарная выживаемость трансплантата и пациента составила 90% и 92% у пациентов с ПП менее 8,7 кПа ($p < 0,001$, статистически значимо) и 63% и 64% у пациентов с ПП не менее 8,7 кПа соответственно ($p < 0,001$, статистически значимо). Причем больные с низкими значениями ПП через год после ТП имели хорошие показатели выживаемости независимо от ПВТ и СВО. Напротив, выживаемость трансплантата значительно улучшилась только у тех пациентов с ПП не менее 8,7 кПа, у которых был получен СВО [27].

С внедрением в рутинную клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) оценка прогноза развития болезни при естественном течении возвратного гепатита С утратила актуальность. Все реципиенты, у которых к моменту ТП в крови определяется РНК HCV, подлежат ПБТ как можно в более ранние сроки. У иммунокомпетентных больных хроническим гепатитом С получение СВО ассоциировалось с улучшением плотности печени, оцененной с помощью ТЭ [28]. В другом исследовании значительно более низкие значения ПП наблюдались в группе из 47 больных с СВО по сравнению с группой, включавшей 51 больного без СВО [29]. По сообщению J. Chan et al. (2018), регресс ПП более 30% от исходного наблюдался к 12-му месяцу после завершения терапии ПППД почти у половины больных [30]. Имеются и другие сообщения, подтверждающие уменьшение ПП, оцененной при помощи ТЭ, у больных хроническим гепатитом С после ПБТ.

К сожалению, имеется небольшое число публикаций, посвященных оценке места ТЭ у реципиентов печени, получивших эффективную ПБТ. Так, E. Mauro et al. (2018) изучали влияние СВО, полученного в исходе эффективной ПБТ у реципиентов печени с возвратным гепатитом С, на обратимость фиброза и выраженность портальной гипертензии. Авторы обследовали 112 реципиентов печени, у которых СВО был получен в период с 2001 по 2015 год. Биопсия печени проводилась до ПБТ и через 12 месяцев после СВО. В эти же сроки определялись градиент давления в печеночных венах (HVPГ) и ПП. На основании гистологического исследования ткани печени регрессия фиброза наблюдалась у 67% реципиентов: у 43% реципиентов с циррозом печени и у 72–85% на остальных стадиях ($p=0,002$, статистически значимо). Эти изменения хорошо соотносились с показателями HVPГ и ПП. При этом уменьшение фиброза трансплантата коррелиро-

вало с улучшением функции печени и выживаемостью трансплантатов [31].

Заключение

Ценность нашего исследования обусловлена длительностью наблюдения за пациентами. Медиана наблюдения по окончании ПБТ составила 54 месяца. Такой продолжительный период наблюдения не позволил выявить ранние изменения ПП, имеющие место в первые 12 месяцев по завершении ПБТ, но позволил говорить о стойкости этих изменений на протяжении 4,5 лет наблюдения. Таким образом, мы показали, что эффективная противовирусная терапия приводит к стойкому (на протяжении 4–5 лет) снижению плотности печени, которое в значительной степени обусловлено замедлением и обратным развитием фиброза печени.

Выводы

1. У большинства пациентов (57,6%) после успешной противовирусной терапии стадия фиброза трансплантата не изменилась при длительном наблюдении (от 37 до 59 месяцев). В 36,3% случаев отмечено уменьшение фиброза на 1–2 стадии. Только в 6,1% случаев наблюдалось увеличение стадии фиброза на 1 стадию.
2. Влияние других (не связанных с HCV) факторов риска на показатели плотности печени в этой подгруппе больных незначительно.
3. Статистически значимой корреляции между показателями плотности печени и уровнем в крови аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, а также индексом массы тела не выявлено ни до начала противовирусной терапии, ни после ее завершения. В то же время отмечено статистически значимое снижение уровня этих ферментов после успешного лечения гепатита С ($p<0,005$).

Список литературы/References

- Mcgill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1396–1400. PMID: 2101588 [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)91167-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)91167-5)
- Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S152–160. PMID: 12407589 <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36381>
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500. PMID: 11172192 <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440706>
- Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–1457. PMID: 14647056 <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>
- Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, et al. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):525–534. PMID: 23802661 <https://doi.org/10.1111/petr.12116>
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705–1713. PMID: 14698338 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2003.07.001>
- Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, Marins LV, Salvalaggio PR, Almeida MD. Diagnostic accuracy of transient elastography for detecting liver fibrosis after liver transplantation: a specific cut-off value is really needed? *Dig Dis Sci*. 2017; 62(1):264–272. PMID: 27785710 <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4349-1>
- Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47(2):380–384. PMID: 18095306 <https://doi.org/10.1002/hep.22007>
- Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57(6):821–827. PMID: 18218676 <https://doi.org/10.1136/gut.2007.135046>
- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343–350. PMID: 15685546 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48–54. PMID: 15690481 <https://doi.org/10.1002/hep.20506>
- Corpechot C, El Naggar A, Pouljot-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43(5):1118–1124. PMID: 16628644 <https://doi.org/10.1002/hep.21151>
- Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 2008;48(5):1718–1723. PMID: 18836992 <https://doi.org/10.1002/hep.22577>
- Hopper I, Kemp W, Porapakham P, Sata Y, Condon E, Skiba M, et al. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):621–627. PMID: 22523374 <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs044>
- Mueller S. Does pressure cause liver cirrhosis? The sinusoidal pressure hypothesis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10482–10501. PMID: 28082801 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10482>
- Hagan M, Asrani SK, Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1251–1260. PMID: 26377444 <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1075391>
- Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, et al. Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85(1):69–74. PMID: 18192914 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000297248.18483.16>
- Mikolasevic I, Hauser G, Mijic M, Domislovic V, Radic-Kristo D, Krznaric Z, et al. Assessment of steatosis and fibrosis in liver transplant recipients using controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6657047. PMID: 33628759 <https://doi.org/10.1155/2021/6657047>
- Fraquelli M, Rigamonti C. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography: what is hidden behind misleading results. *Hepatology*. 2007;46(1):282–283. PMID: 17596881 <https://doi.org/10.1002/hep.21653>
- Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1791–1798. PMID: 16823833 <https://doi.org/10.1002/lt.20857>
- Cholongitas E, Tsochatzis E, Goulis J, Burroughs AK. Noninvasive tests for evaluation of fibrosis in HCV recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2010;23(9):861–870. PMID: 20704691 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01142.x>
- Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: a meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(9):e0185192. PMID: 28953939 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185192>
- Kamphues C, Lotz K, Röcken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, et al. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2010;24(5):652–659. PMID: 19925459 <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01152.x>
- Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tamé MR, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis*. 2009;41(3):217–225. PMID: 18672413 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.06.009>
- Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recur-

rence after liver transplantation. *Hepatology*. 2010;51(1):23–34. PMID: 19839063 <https://doi.org/10.1002/hep.23240>

26. Rigamonti C, Donato MF, Colombo M. Transient elastography in the early prediction of progressive recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Hepatology*. 2010;52(2):800–801. PMID: 20683975 <https://doi.org/10.1002/hep.23607>

27. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2014;14(2):375–383. PMID: 24410892 <https://doi.org/10.1111/ajt.12594>

ajt.12594

28. Yada N, Sakurai T, Minami T, Arizumi T, Takita M, Inoue T, et al. Ultrasound elastography correlates treatment response by antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Oncology*. 2014;87(Suppl 1):118–123. PMID: 25427743 <https://doi.org/10.1159/000368155>

29. Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(4):367–373. PMID: 23256119

30. Chan J, Gogela N, Zheng H, Lam-

mert S, Ajayi T, Fricker Z, et al. Direct-acting antiviral therapy for chronic HCV infection results in liver stiffness regression over 12 months post-treatment. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):486–492. PMID: 28887750 <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4749-x>

31. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018;67(5):1683–1694. PMID: 28960366 <https://doi.org/10.1002/hep.29557>

Информация об авторах

Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, врач гастроэнтеролог, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 20% – написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи
Наталья Владимировна Мазурчик	доц., канд. мед. наук, врач гепатолог Центра изучения печени им. проф. П.П. Огурцова КДЦ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», https://orcid.org/0000-0002-2524-9203 20% – редактирование текста статьи
Анна Погосовна Мальцева	аспирант кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-1192-9598 20% – дизайн статьи
Арслан Рамилевич Ниязов	научный сотрудник, врач по авиационной и космической медицине лаборатории разработки средств и методов оказания медицинской помощи в экстремальных условиях ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, https://orcid.org/0000-0002-1920-7189 20% – редактирование текста статьи
Борис Иванович Яремин	доц., канд. мед. наук, врач хирург, научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз», https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , yareminbi@sklif.mos.ru 20% – написание выводов, редактирование текста статьи

Information about the authors

Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Leading Researcher, Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Emergency Medicine Research Institute, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 20%, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article
Natalya V. Mazurchik	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Hepatologist, P.P. Ogurtsov Center for Liver Studies, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, https://orcid.org/0000-0002-2524-9203 20%, editing the text of the article
Anna P. Maltseva	Postgraduate Student, Department of Surgery with courses in Oncology, Anesthesiology and Critical Care, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-1192-9598 20%, design of the article
Arslan R. Niyazov	Researcher, Physician in Aerospace Medicine, Laboratory for the Development of Measures and Methods for Providing Medical Care under Extreme Conditions, Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, https://orcid.org/0000-0002-1920-7189 20%, editing the text of the article
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Research Fellow, 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; Vice-Rector for Medical Affairs, Head of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz", https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , yareminbi@sklif.mos.ru 20%, writing conclusions, editing the text of the article

Статья поступила в редакцию 24.07.2024;
одобрена после рецензирования 12.08.2024;
принята к публикации 18.09.2024

The article was received on July 24, 2024;
approved after reviewing on August 12, 2024;
accepted for publication on September 18, 2024