

HSV-инфекция после ортотопической трансплантации печени. 5-летний опыт



**М.Н. Давыденко, А.Н. Лищенко,
А.Ю. Попов, В.А. Порханов**
ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая
больница № 1
им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар
Докладчик – Марина Николаевна Давыденко,
davidenkogastro@rambler.ru

**M.N. Davydenko, A.N. Lishchenko,
A.Yu. Popov, V.A. Porkhanov**
Research Institute – Regional Clinical Hospital № 1
n.a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar

БВО – быстрый вирусологический ответ
ВП – вирусологический прорыв
ВРВП – варикозно-расширенные вены пище-
вода

ГЦН – гепатоцеллюлярная недостаточность
ИГА – индекс гистологической активности
НЯ – нежелательные явления
ПБП – пункционная биопсия печени
ПГ – портальная гипертензия
Пег-ИФН – пегилированный интерферон
РВО – ранний вирусологический ответ
ФХГТ – фиброзирующий холестатический
гепатит трансплантата

FDA – Food and Drug Administration –
Управление по санитарному надзору за каче-
ством пищевых продуктов и медикаментов (США)

MELD – Модель терминальной стадии забо-
левания печени (model for end-stage liver disease)

Об инфекционной природе желтух извест-
но со времен Гиппократ (V в. до н.э.).
Серозидемиологические исследования
70-х годов установили факт существования
группы гепатотропных вирусов, не относящихся
к ранее известным возбудителям (гепатиты ни А,

ни В). В 1988 г. возбудители были идентифициро-
ваны соответственно как вирус С, в 1989 г. была
обнаружена РНК вируса гепатита С. Вирус имеет
6 генотипов и более 90 подтипов, способен к дли-
тельной персистенции в организме, что обуслов-
ливает высокий уровень хронизации инфекции.
Не погибает при нагревании до 50°C, во внешней
среде более устойчив, чем вирус иммунодефици-
та человека. Против него до сих пор нет вакцины.
По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 500
млн хронических носителей вируса гепатита С, в
ближайшие 10–20 лет на 60% может увеличиться
число больных циррозом печени, на 68% – раком.

С апреля 2010 по 2015 г. в нашем центре выпол-
нены 102 ортотопические трансплантации печени
(ОТП) по поводу циррозов различной этиологии и
злокачественных новообразований. Частота цир-
розов вирусного генеза С составила 60,7%. Доля
пациентов с циррозами печени вирусной этиоло-
гии С от общего количества пациентов, которым
проведена ОТП, по годам примерно одинакова и
колеблется от 40 до 60%. По данным многочислен-
ных исследований в мире и нашей стране, цирроз
вирусного генеза С является наиболее частым
показанием к трансплантации – до 40% от всех

трансплантаций, выполняемых в мире. В России этот показатель еще выше. Реинфекция после ОТП наблюдается в 100% случаев, формирование цирроза в течение 3–5 лет без проведения противовирусной терапии (ПВТ) происходит в 30%, HCV-инфекция является причиной дисфункции трансплантата в 60%.

Буквой “N” обозначены наши данные. У большинства пациентов HCV-инфекция протекает в виде хронического гепатита различной степени активности (латентное течение, хронически рецидивирующее, особая форма – прогрессирующий фиброзирующий хронический гепатит – ПФХГ).

Статус наших пациентов на ПВТ: возраст в пределах 32–67 (47,5) лет, соотношение женщины / мужчины – 48/14, масса тела – 56,0–91,8 (72,9), распределение по генотипу вируса у 36/3/23 человек, уровень вирусемии $1,2 \times 10^4$ – $8,9 \times 10^{10}$ – (5,8 x 107) МЕ/мл. Иммуносупрессия: эверолимус – 4 больных, такролимус – 28, циклоспорин – 30.

Проведено исследование совокупности аллельных вариантов полиморфизмов гена интерлейкина 28В у пациентов с первым генотипом. Полиморфизм СС (цитозин–тимин) rs12979860 и ТТ (тимин–гуанин) rs8099917 выявлен у 11 больных, что является высоким предсказательным значением в отношении достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, этот тип полиморфизма распространен в России достаточно широко и встречается у 39–82% пациентов в различных регионах страны.

Лечение мы начинали через 3–13 (6) месяцев после операции. Основная группа пациентов получила классическую 2-компонентную терапию (Пег-ИФН-альфа2а-пегасис – 50 больных), а у 2 была возможность использовать препарат Харвони. Окончил терапию – 41 пациент (у 18 был 1-й генотип, у 23 – 2-й и 3-й). Прервали терапию 8 (17%) больных (ФХГТ со смертельным исходом – у 4, НЯ – у 4). Продолжают лечение 11 пациентов, не начинали – 7, отказались от лечения – 3.

Известен факт, свидетельствующий о том, что эффективность лечения зависит от многих факторов вируса и хозяина, но определяющим является генотип вируса. По статистике, при первом генотипе эффективность лечения составляет не более 40%, при 2–3-м генотипе – до 80%. Мы получили примерно такие же результаты. Разница в терапии в зависимости от генотипа

очевидна: УВО при первом генотипе достигнут в 56% случаев, причем среди тех, кто достиг раннего вирусологического ответа с полиморфизмом гена IL28В – rs12979860 (генотип СС) – 11 больных, не ответили на лечение – 7 (38%). Вирусологический прорыв (ВП) наблюдался у 1 пациента (5%), рецидив – у 6 (28%).

В группе со 2-м и 3-м генотипами УВО достигнут у 20 больных (89%), рецидив развился у 2 (8%). ВП, не ответивших на лечение, не отмечено.

В октябре 2014 г. FDA был одобрен препарат фирмы «Gilead Sciences» Харвони, в состав которого входят ингибитор энзима NS5В РНК-полимеразы sofosbuvir 400 мг и ингибитор протеина NS5А ledipasvir 90 мг. Посредством угнетения этих двух протеинов Харвони препятствует размножению вируса гепатита С и инфицированию новых клеток. Данные проведенных клинических исследований: ION-1, ION-2 и ION-3: 1952 пациента генотип 1, 1952 пациента с вирусом С генотип 1; ELECTRON, 2013; представлены на 20-й Конференции по ретровирусу и оппортунистическим инфекциям (Атланта, 2013): УВО через 12 недель достигал 98–99% и у пациентов с ранее неудачной терапией.

Мы наблюдали 2 больных с неуспешной в прошлом ИНФ-терапией, с полиморфизмом IL28D не СС в позиции rs12979860 и ТТ rs8099917. У обоих после начала курса отмечено быстрое падение вирусной нагрузки в крови, примерно на четыре логарифма к концу 2-й недели лечения, к концу 4-й недели у одного пациента РНК не определялась, у второго была менее 150 МЕ/мл. УВО на 12-й неделе после конца лечения достигнут у обоих больных. ВП или рецидива не отмечено. Побочные эффекты не наблюдались.

Биохимический ответ – нормализация АЛТ, АСТ после ПВТ – нами отмечен у 31 (75,6%) из 41 пациента с исходно повышенными показателями трансаминаз. Интерферонотерапия способствует улучшению гистологической картины (снижение индекса гистологической активности на 5 баллов и более по шкале Knodell) у 69% больных с положительным и у 48% с отрицательным биохимическим ответом. Она также сопровождается уменьшением фиброгенеза в печени, а значит, может предотвращать прогрессирование патологического процесса с исходом в цирроз.

ПФХГ за 5 лет наблюдался у 7 пациентов (11,2%): в 4 случаях наступила смерть, а у 3 больных была выполнена ретрансплантация печени (реОТП).

Приведем клинический пример: пациентка В., 1960 г.р., масса тела – 78 кг, рост – 165 см, группа крови А(II) Rh+. В 2008 г. ей поставлен диагноз цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. ПВТ не проводили. Включена в Лист ожидания в мае 2010 г.

ОТП выполнена 13.12.2010. Диагноз: цирроз печени вирусного генеза С (РНК HCV $3,9 \times 10^4$ МЕ/мл, 1 в), класс В (9 баллов) по Чайлд-Пью; ПГ, декомпенсированная: спленомегалия, ВРВП I ст.; асцит; гиперспленизм; ГЦН I ст.; печеночная энцефалопатия I ст.; оценка тяжести нарушения функции печени по шкале MELD – 16,8.

Клиника ФХГТ от 28.02.2011: билирубин общий/прямой – 280/190 мкмоль/л, АСТ – 980 у/л, АЛТ – 1287 у/л, ЩФ – 909 у/л, ГГТ – 826 у/л. РНК – HCV – $9,6 \times 10^7$ МЕ/мл. Пункционная биопсия печени (ПБП) от 01.03.2011: баллонная дистрофия (1), желчные тромбики в канальцах (2), пролиферация протоков на фоне воспалительной инфильтрации пролиферации, ИГА – 14 баллов по Knodell, F – 2. Признаков отторжения не обнаружено. Начата ПВТ: пегасис, 180 мкг еженедельно в сочетании с рибавирином, 1200 мг/сут. Достигнуто незначительное снижение показателей цитолиза и холестаза. Так как состояние больной ухудшалось, проведены 3 курса экстракорпорального альбуминового диализа. Пациентка поставлена в Лист ожидания на реОТП.

РеОТП выполнена 01.06.11. РНК HCV от 02.07.11 – $1,6 \times 10^3$ МЕ/мл. ПБП от 05.09.11, ИГА – 3 балла по Knodell, F – 0, РНК HCV – $1,2 \times 10^3$ МЕ/мл. От ПВТ воздержались. ПБП от 16.01.12: ИГА – 7 баллов по Knodell (A), F – 1 (B). РНК HCV от 16.01.12 – $3,8 \times 10^6$ МЕ/мл. ПВТ начата 30.01.2012: пегасис, 180 мкг еженедельно в сочетании с рибавирином, 1200 мг/сут в течение 48 нед. РНК HCV от 27.02.12 < 150 МЕ/мл, достигнуты РВО и УВО. ПБП от 16.02.13: ИГА – 2 балла по Knodell, F – 0. РНК HCV с 2013 по 2015 г. отрицательна.

Выводы

1. Подбор схемы ПВТ необходимо осуществлять индивидуально, с учетом следующих факторов: генотипа вируса, исходной вирусной нагрузки, пола, антропометрических показателей пациента и индекса гистологической активности.
2. Определение полиморфизма IL28B позволяет избежать дополнительных побочных эффектов и затрат на тройную терапию с включением ингибиторов протеазы.
3. Цель терапии – эрадикация вируса, но даже при отсутствии УВО при применении схем с ИФН наступает уменьшение степени воспаления, некроза и фиброза ткани печени.
4. Безинтерфероновые режимы лечения более эффективны, лучше переносятся, но значительно дороже и их доступность намного ниже.

HCV-инфекция после трансплантации печени, 5-летний опыт



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Руководитель клиники – член-корр. РАН, профессор В.А. Порханов г. Краснодар, Россия

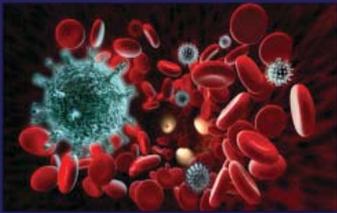
В 1989 г. обнаружена РНК вируса гепатита С

6 генотипов и более 90 подтипов

Устойчивость во внешней среде более выражена, чем у ВИЧ

Нет вакцины

Основная группа заболевших – подростки и лица 20 – 40 лет



Академик РАН, профессор Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, Блажен Н.Д. «Специальные рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С». 04.09.2014



Статус пациентов на ПВТ

Возраст пациентов, годы	32–67 (47,5)
Женщины/мужчины	14 / 48
Масса тела, кг	56,0–91,8 (72,9)
Генотип HCV: 1 / 2 / 3, чел.	36 / 3 / 23
Виремия, МЕ/мл	1,2 x 10 ⁴ –8,9 x 10 ¹⁰ (5,8 x 10 ⁷)
Супрессия: эверолимус / такролимус / циклоспорин, чел.	4 / 28 / 30
Генотип CC rs12979860 и TT rs8099917 / не CC и TT, чел.	11 / 8



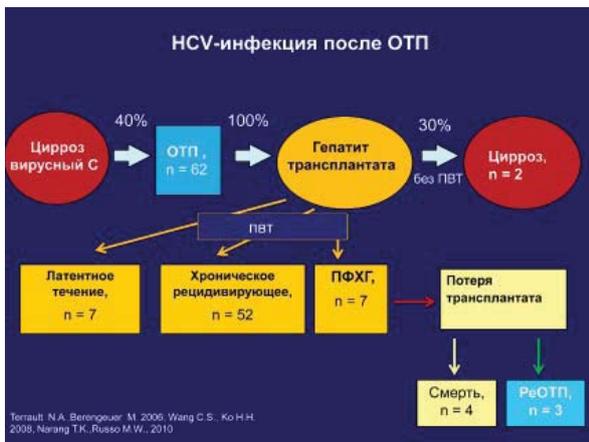
ПВТ после трансплантации в ККБ № 1 (n = 52)

Инициировали терапию через 3–13 мес после ОТП

1-я группа – 50 чел.:
 Пег-ИНФ-альфа2а (пегасис) 180 мкг/нед + рибавирин 800–1200 мг/сут

2-я группа – 2 чел.:
 Harvoni компании «Gilead Sciences» (ледипасвир 90 мг + софосбувир 400 мг) 1 табл./сут + рибавирин 1000–1200 мг/сут

Окончили терапию – 41 чел. (18 – с 1-м генотипом, 23 – со 2-м и 3-м)
 Прервали – 8 (ФХГТ с летальным исходом – 4, НЯ – 4)
 Продолжают – 11
 Не начинали – 7
 Отказ – 3

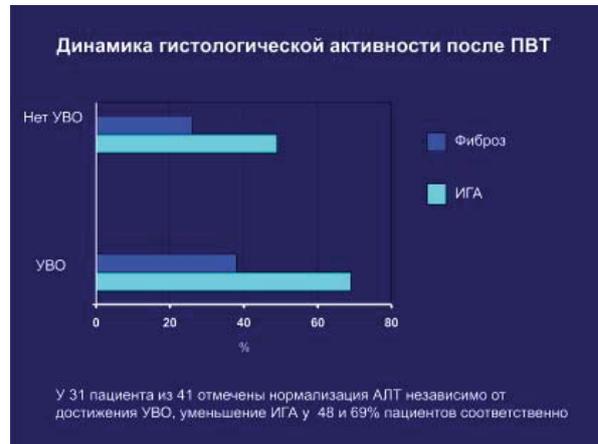


Прогностические факторы УВО

ИСХОДНЫЕ ФАКТОРЫ	ЧАСТОТА УВО, % Пег-ИНФ + рибавирин
HCV RNA < 2 x 10 ⁶ копий/мл	62–78
HCV RNA > 2 x 10 ⁶ копий/мл	42–53
Генотип 2 или 3	76–82
Генотип 1	42–46
Генотип 1 и высокая виремия	30–41
Стадия фиброза 0–2	55–57
Стадия фиброза 3–4	41–44

1. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 2. Ffied MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 3. Marz AJ, et al. N Engl J Med. 2004;350:2265-2271. 4. Conzevarum HS, et al. 2012;131:470-477.

ИТОГИ 6-й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ»



Harvoni «Gilead Sciences»

ингибитор энзима NS5B РНК-полимеразы – sofosbuvir 400 мг + ингибитор протеина NS5A – ledipasvir 90 мг, одобрен FDA в октябре 2014 г.

Исследование	Группа пациентов	Препараты	Длительность	УВО12
ION-1	Нелеченные пациенты с 1-м генотипом вируса, включая 15,7% (136/865) с циррозом	SOF/LDV	12 недель	97,7% (209/214)
		SOF/LDV + RBV	12 недель	97,2% (211/217)
		SOF/LDV	24 недели	Нет данных (217)
ION-2	Пациенты, имевшие неудачную ПВТ, включая 20% (88/440) с циррозом	SOF/LDV	12 недель	93,6% (102/109)
		SOF/LDV + RBV	12 недель	96,4 (107/111)
		SOF/LDV	24 недели	99,1% (109/109)
		SOF/LDV + RBV	24 недели	99,1% (110/111)
ION-3	Нелеченные пациенты с 1-м генотипом вируса	SOF/LDV	8 недель	94,0% (202/216)
		SOF/LDV + RBV	8 недель	93,1 (201/216)
		SOF/LDV	12 недель	95,4% (208/216)

ION-1, ION-2 и ION-3, 2013 г.; 1952 пациента с вирусом С, генотип 1; ELECTRON, 2013 г.; 20-я Конференция по гепатиту С и оппортунистическим инфекциям, Атланта, 2013 г.

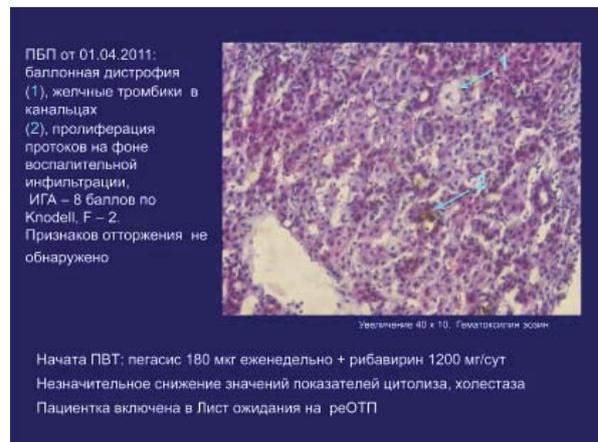
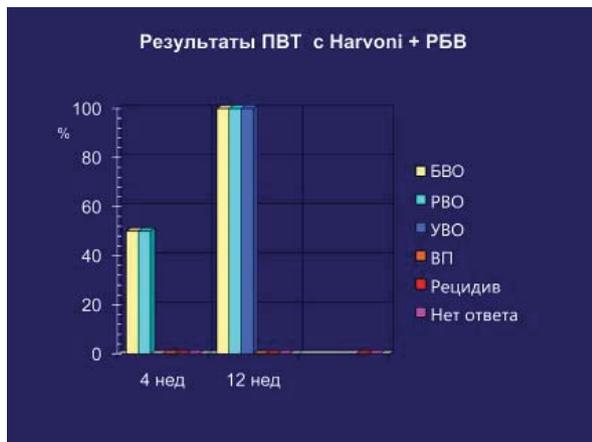
ПФХГ

За 5 лет – 7 (11,2%) случаев: 4 – смерть, 3 – реОТП

Пациентка В., 1960 г.р., масса тела – 79,5кг, рост – 165 см, группа крови А(II) Rh+. В 2008 г. поставлен диагноз цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. ПВТ не выполняли. Поставлена в Лист ожидания в мае 2010 г.

03.12.2010 выполнена ОТП. Диагноз: цирроз печени вирусного генеза С (РНК HCV – $3,9 \times 10^4$ МЕ/мл, 1в), класс В (9 баллов) по Чайлд-Пью. ПГ, декомпенсированная: спленомегалия, ВРВП I ст, асцит; гиперспленизм; ГЦН I ст; печеночная энцефалопатия I ст; MELD – 16,8

Клиника ФХГ от 28.03.2011: билирубин/прямой – 280/190 мкмоль/л, АСТ – 980, АЛТ – 1287, ЩФ – 909, ГГТ – 826 Ед/л
РНК HCV – $9,6 \times 10^8$ МЕ/мл
Исключены хирургические осложнения. Диагноз: ПФХГ?



Р_еОТП от 01.06.11
РНК HCV от 02.07.11 – $1,6 \times 10^3$ МЕ/мл.

ПБП от 05.09.11
ИГА – 3 балла по Knodell, F – 0,
РНК HCV – $1,2 \times 10^3$ МЕ/мл.
От ПВТ воздержались

ПБП от 16.01.12 (рис. 1):
ИГА – 7 баллов по Knodell (A), F – 1 (B).
РНК HCV от 16.01.12 – $3,8 \times 10^6$ МЕ/мл.

30.01.2012 начата ПВТ: пегасис
180 мкг еженедельно + рибавирин
1200 мг/сут – 48 нед
РНК HCV от 27.02.12 < 150 МЕ/мл,
достигнуты РВО, УВО

ПБП от 16.02.13 (рис. 2):
ИГА – 2 балла по Knodell, F – 0.

РНК HCV с 2013 по 2015 гг.
отрицательна

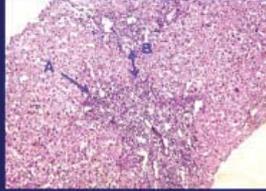


Рис. 1. Увеличение – 10 x 10, гематоксилин-эозин

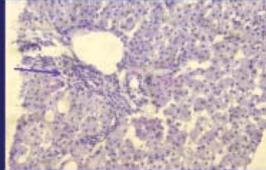


Рис. 2. Увеличение – 10 x 40, гематоксилин-эозин

Выводы

1. Подбор схемы ПВТ необходимо осуществлять индивидуально, с учетом генотипа вируса, исходной вирусной нагрузки, пола, антропометрических показателей пациента и индекса гистологической активности.
2. Цель терапии – эрадикация вируса, но даже при отсутствии УВО при применении схем с ИФН наступает уменьшение степени воспаления, некроза и фиброза.
3. Определение полиморфизма IL28B позволяет избежать дополнительных побочных эффектов и затрат на тройную терапию с включением ингибиторов протеазы.
4. Безинтерфероновые режимы лечения более эффективны, лучше переносятся, но значительно дороже и их доступность намного ниже.