

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

А.А. Сухорук¹, Е.В. Эсауленко¹, А.А. Яковлев², И.В. Хомченко²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

Efficiency of Antiviral Therapy for Recurrence of Chronic Hepatitis C in Patients Undergoing Liver Transplantation

A.A. Sukhoruk¹, E.V. Esaulenko¹, A.A. Yakovlev², I.V. Khomchenko²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg

Резюме. В статье проанализирован собственный опыт наблюдения и лечения рецидива хронического гепатита С у пациентов после трансплантации печени. При выполнении операции на фоне активно текущей инфекции рецидив заболевания неизбежен, а прогрессия быстрее. Эффективность противовирусной терапии на фоне иммуносупрессии ниже, чем у иммунокомпетентных лиц. Частота непосредственного вирусологического ответа составила 55,5%. Устойчивый вирусологический ответ достигнут в 42,9% случаев. Треть пациентов из-за развившихся нежелательных явлений не смогли получить полный курс лечения.

Ключевые слова: гепатит С, трансплантация печени, рецидив, противовирусная терапия.

Введение

Проблема рецидива гепатита С после трансплантации печени — одна из ключевых в трансплантологии и инфектологии. По данным литературы, в течение первого года после ортотопической трансплантации печени (ОТП) рецидив заболевания в трансплантате развивается в 90–100% случаев [1]. По нашим данным, эта проблема не минует 92% реципиентов.

У иммунокомпетентных лиц прогрессия хронического гепатита С (ХГС) в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному занимает несколько десятков лет [2, 3]. В случае рецидива гепатита С в трансплантате течение заболевания неблагоприятно и цирроз печени развивается уже через 5 лет у 30% пациентов, причем риск его декомпенсации в течение года после установления диагноза составляет более 40% [3–6].

Проведение противовирусной терапии (ПВТ) после ОТП сопровождается, кроме обычных нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, гематологические отклонения и т.п.), рядом

Abstract. In the article the analysis data of observation and treatment recurrence hepatitis C after liver transplantation. When performing operations on the background of the current active infection relapse is inevitable, and progression is fast. The effectiveness of antiviral therapy for immunosuppression is low. End-of-treatment response was achieved in 55,5%. Sustained virologic response was achieved in 42,9%. In one-third cases treatment was discontinuation because of adverse events.

Key words: hepatitis C, liver transplantation, recurrence, antiviral therapy.

специфических проблем, таких как риск отторжения трансплантата, колебание концентрации иммунодепрессантов, низкая эффективность ПВТ [7].

Известны два подхода к назначению ПВТ пациентам, перенесшим ОТП. Первый заключается в максимально раннем начале терапии с целью профилактики поражения трансплантата вирусом гепатита С [7–9]. И хотя исследования показывают, что ВН в течение первых 4 недель после ОТП низкая, раннее начало ПВТ может сопровождаться высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений и даже гибелью пациента [7, 9, 10]. Суть второго — лечение сформировавшегося хронического процесса в трансплантате на фоне оптимальной иммуносупрессии и нормальной функции печени и почек, но прогрессирующее фиброза снижает эффективность ПВТ [10].

Цель исследования — оценить динамику изменения вирусной нагрузки на фоне ПВТ у пациентов с рецидивом гепатита С после ОТП.

Материалы и методы

В исследование включены 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 37 до 62 лет ($48,7 \pm 7,6$ лет), перенесших ОТП в 2006 – 2012 гг. по поводу цирроза печени, обусловленного хроническим гепатитом С. ПВТ назначена в хроническую фазу возвратной инфекции (через $21,6 \pm 12,4$ мес. после развития рецидива), срок после ОТП составил $26,8 \pm 15,3$ мес.

Для выявления показаний и противопоказаний к ПВТ всем пациентам до начала терапии выполняли клинический и биохимический анализ крови, проводили молекулярно-биологическое и молекулярно-генетическое обследование, определяли уровень гормонов щитовидной железы, маркеры аутоиммунных заболеваний.

У всех пациентов перед стартом терапии определяли вирусную нагрузку (ВН) и генотип вируса. Медиана вирусной нагрузки составила $2,93 \times 10^6$ МЕ/мл; у большинства – 1b генотип вируса (рис. 1).

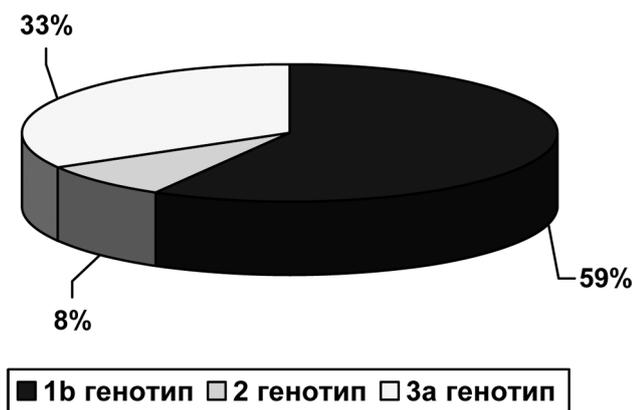


Рис. 1. Распределение пациентов по генотипу вируса

Инструментальное обследование включало в себя УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы. Оценка степени фиброза по METAVIR выполнялась с помощью непрямой эластометрии печени или биопсии (9 и 3 пациента соответственно). Начальные фибротические изменения (F0 – F1) отмечались у 7 пациентов, F2 – F3 – у 5, цирротической стадии диагностировано не было (рис. 2).

У одной пациентки до ОТП была предпринята попытка ПВТ, однако вирусологического и биохимического ответов получено не было. Остальные пациенты ранее ПВТ не получали.

В нашем исследовании ПВТ проводили с использованием пегинтерферона-альфа-2а (Пегасис®, производство F. Hoffmann – La Roche Ltd., Швейцария) в сочетании с рибавирином (Рибавин, производство Lupin Ltd., Индия; Рибавирин, производство Вертекс, Россия).

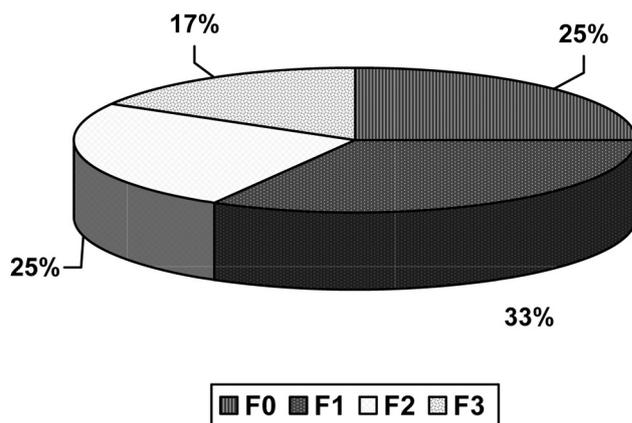


Рис. 2. Распределение пациентов по степени фиброза

Для профилактики отторжения трансплантата все пациенты получали иммуносупрессивную терапию комбинацией ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин А) и микофенолатов (селсепт или майфортик).

ПВТ закончена девяти пациентам, из них пять получили полный 48-недельный курс, срок наблюдения после окончания терапии варьирует от 12 до 68 недель. Три пациента получают терапию в течение 16 – 32 недель и продолжают лечение.

Молекулярно-биологическое исследование с целью контроля вирусной нагрузки проводили на W4, W12, W24, W36 и W48, при наличии показаний – чаще. После окончания терапии пациенты продолжали оставаться под наблюдением, контрольные анализы выполнялись через 4, 12 и 24 недели после окончания ПВТ. В дальнейшем планируется контроль каждые 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Microsoft Excel 2003 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями, а также медианами. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин использовались непараметрические критерии Манна – Уитни (для независимых выборок) и Уилкоксона (для зависимых выборок). Статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организации, а также одобрены этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие, составленное на основании действующего законодательства.

Результаты и обсуждение

Высокая ВН (более 800 000 МЕ/мл) на старте терапии выявлена у 7 пациентов. Не выявлено зависимости уровня ВН от генотипа вируса (p 0,85) и выраженности фиброза (p 0,22). При оценке вирусной кинетики выявлена взаимосвязь между генотипом и сроками элиминации РНК вируса из плазмы крови, что находит подтверждение и в научной литературе [11, 12]

Контрольных точек W4 и W12 достигли 11 пациентов из 12 (рис. 3).

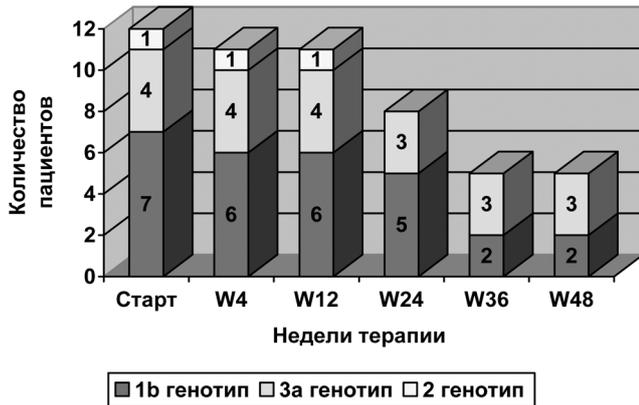


Рис. 3. Количество пациентов и их распределение по генотипам

Одной пациентке с 1b генотипом вируса из-за развившихся нежелательных явлений (панкреатит) ПВТ была отменена на сроке W3.

На W4 терапии у пациентов с 1b генотипом ВН снизилась в среднем на 3 log (p 0,028), у всех пациентов с 3a генотипом достигла неопределяемого уровня, а у пациента со 2 генотипом уменьшилась в 4,2 раза. На W12 у 5 из 6 пациентов с 1b генотипом и у всех пациентов с 2 и 3a генотипами ВН не определялась.

У одной пациентки с 1b генотипом и получавшей ПВТ до ОТП отмечалась замедленная вирусная кинетика. Так, на W4 ВН снизилась только в 1,9 раза, на W12 – на 2 log по сравнению с исходной, а негativaция вируса в плазме произошла на W16.

В интервале W12–W24 ПВТ из-за нежелательных явлений была отменена 3 пациентам. У пациента с 1b генотипом причиной прекращения ПВТ на W 14 стала анемия и последующий отказ пациента от продолжения терапии. У пациентки с 3a генотипом в результате приема сопутствующих препаратов на W17 **развился токсический гепатит**. У пациента со 2 генотипом на W22 произошел вирусологический прорыв (ВН $2,2 \times 10^5$ МЕ/мл), что послужило основанием к прекращению ПВТ.

Контрольной точки W24 достигли семь пациентов, у всех ВН оставалась на неопределяемом уровне.

Контрольных точек W36 и W48 достигли пять пациентов; у всех получен непосредственный вирусологический ответ.

При дальнейшем наблюдении через 4 и 12 недель после окончания ПВТ у всех пациентов ВН продолжает оставаться на неопределяемом уровне.

Три пациента наблюдаются более 24 недель, у всех достигнут устойчивый вирусологический ответ.

В научной литературе большинство авторов считают, что эффективность ПВТ у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, существенно отличается от эффективности у иммунокомпетентных лиц. И хотя ранний вирусологический ответ, так же, как и непосредственный достигается в 48–65% случаев [13, 14], частота устойчивого вирусологического ответа существенно ниже (27–35%) [7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Заключение

Таким образом, быстрый вирусологический ответ получен у 100% пациентов с 3a генотипом вируса; ранний вирусологический ответ достигнут у 71,4% пациентов с 1b генотипом и у 100% – с 3a и 2. Непосредственный вирусологический ответ получен у 55,5% пациентов, а устойчивый – у 42,9% (без учета генотипа).

Литература

1. Ciccorossi, P. Viral load 1week after liver transplantation, donor age and rejections correlate with the outcome of recurrent hepatitis C / P. Ciccorossi [et al.] // *Liver International*. – 2007. – V. 27, Issue 5. – P. 612–619.
2. Seeff, L.B. Natural history of chronic hepatitis C / L.B. Seeff // *Hepatology*. – 2002. – V. 36, Issue suppl. 1. – P. S35–S46.
3. Alcántar, R. B. Treatment of hepatitis C before and after liver transplantation / R.B Alcántar. // *Annals of Hepatology*. – 2006. – V. 5, Suppl. 1. – P. S63–S66.
4. Berenguer, M. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation / M. Berenguer [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – V. 32, № 4. – P. 852–858.
5. Yilmaz, N. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation / N. Yilmaz [et al.] // *Liver Transpl.* – 2007. – V. 13. – P. 975–983.
6. Berenguer, M. Recurrent hepatitis C: worse outcomes established, interventions still inadequate / M. Berenguer // *Liver Transpl.* – 2007. – V. 13. – P. 641–643.
7. Roche, B. Hepatitis C virus treatment pre- and post-liver transplantation / B. Roche, D. Samuel // *Liver Int.* – 2012. – V. 32, Suppl. 1. – P. 120–128.
8. Terrault, N.A. Prophylactic and preemptive therapies for hepatitis C virus-infected patients undergoing liver transplantation / N.A. Terrault // *Liver Transpl.* – 2003. – V. 9, № 11, Suppl. 3. – P. S95–S100.
9. Berenguer, M. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation / M. Berenguer, [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – V. 32, № 5. – P. 712–731.
10. Roche, B. Is early antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation superior to later treatment?

The answer is no / B. Roche, D. Samuel // Liver Transplantation. — 2011. — V. 17, № 5. — P. 488–491.

11. Wang, C.S. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C.S. Wang [et al.] // American Journal of Transplantation. — 2006. — V. 6. — P. 1586–1599.

12. Watt, K. A practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation / K. Watt, B. Veldt, M. Charlton // American Journal of Transplantation. — 2009. — V. 9. — P. 1707–1713.

13. Dinges, S. Pegylated interferon-alpha2a/ribavirin treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation / S. Dinges [et al.] // Transpl. Infect. Dis. — 2009. — V. 11. — P. 33–39.

14. Sharma, P. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence / P. Sharma [et al.] // Liver Transpl. — 2007. — V. 13. — P. 1100–1108.

15. Otona, E. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose peg-interferon and ribavirin / E. Otona [et al.] // American Journal of Transplantation. — 2006. — V. 6. — P. 2348–2355.

16. Gonzalez, S.A. Management of recurrent hepatitis C following liver transplantation / S.A. Gonzalez // Gastroenterology & Hepatology. — 2010. — V. 6, Issue 10. — P. 637–645.

17. Terrault, N.A. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients / N.A. Terrault, M. Berenguer // Liver Transpl. — 2006. — V. 12. — P. 1192–1204.

Авторский коллектив:

Сухорук Анастасия Александровна — очный аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-921-975-31-75, e-mail: amaranta1981@mail.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-324-30-50, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru;

Яковлев Алексей Авенирович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-44-24, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru;

Хомченко Ирина Васильевна — заведующая 29-м отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: + 7-911-739-64-44, e-mail: misskhomchenko@yandex.ru.