

Комбинированная профилактика инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В

О.И. Андрейцева, С.В. Журавель, А.А. Салиенко, А.В. Козлова

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Combined prevention of liver graft infection with hepatitis B virus

O.I. Andreitseva, S.V. Zhuravel, A.A. Salienko, A.V. Kozlova

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

The paper describes a case of successful cadaveric orthotopic liver transplantation (OLT) in a patient with hepatic B virus (HBV)-induced liver cirrhosis. It considers preoperative antiviral therapy with nucleoside analogues, including the occurrence of lamivudine-resistant mutation in HBV (YMDD mutations) during long-term Zeffix therapy, the necessity of converting to entecavir (Baraclude). A combined immunoprophylaxis scheme using specific immunoglobulin (HB Ig, Neohepatex) and entecavir (Baraclude) is given for liver graft infection with HBV. The result of treating the patient was that the liver graft was not infected with HBV within 420 days after OLT.

Пациент Г., 48 лет, считает себя больным с лета 2003 г., когда у него впервые появился асцит. В январе 2004 г. при обследовании в ГКБ им. С.П. Боткина были диагностированы цирроз печени HBV-этиологии, портальная гипертензия, асцит, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) II—III степени; проводилось консервативное симптоматическое лечение. Весной того же года в связи с кровотечением пациенту выполнено эндоскопическое лигирование (ЭЛ) ВРВП.

В январе 2005 г. больной обследован в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и внесен в «лист ожидания» трансплантации печени (ЛО ТП) Центра трансплантации печени (ЦТП) с диагнозом: цирроз печени HBV-этиологии, Child-Pugh B (7 баллов), MELD — 12; портальная гипертензия: ВРВП I—II степени, ЭЛ ВРВП — в апреле 2004 г.; тромбоцитопения. Динамика вирусной нагрузки (по результатам полимеразной цепной реакции — ПЦР) в период проведения предоперационной противовирусной терапии (с марта 2005 г. по январь 2008 г.) отражена на рис. 1. В течение первого года наблюдения (март 2005 г. — март 2006 г.) больной получал зеффикс (ламивудин) в дозе 100 мг/сут. В течение следующего года пациент на амбулаторные приемы не являлся и повторно обратился в ЦТП в связи с ухудшением общего состояния, нарастанием желтухи, появлением асцита и прогрессированием энцефалопатии только в марте 2007 г. При обследовании, кроме значительного увеличения уровня вирусной нагрузки (см. рис. 1), была выявлена YMDD-мутация ВГВ (устойчивость к ламивудину). Противовирусная терапия продолжена препаратом энтекавир в дозе 1 мг/сут.

В последующие 9 мес. пациент неоднократно госпитализировался в НИИ скорой помощи для проведения поддерживающей терапии.

Приводим некоторые данные обследования при последнем, предоперационном, поступлении.

19.12.2007. Состояние больного тяжелое, вял, заторможен. В месте и времени ориентирован. Состояние питания снижено. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Температура тела 36,6°C. Дыхание везикулярное, ослаблено над нижними отделами легких. Сердечные тоны приглушены, ритмичны. Пульс 76 в 1 мин. АД 100/60 мм рт.

ст. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпаторно не увеличена. Селезенка увеличена, нижний полюс пальпируется на 3 см ниже реберной дуги. Симптомов раздражения брюшины нет. Диурез снижен на фоне приема 200 мг верошипрона в сутки.

Обследование:

— ВИЧ, RW, HCVAb отрицательные; HBsAg положительный;

— группа крови 0 (I) — первая, резус-принадлежность положительная;

— рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачные, свободного газа, жидкости нет. Диафрагма четкая. Тень средостения без особенностей. Тень сердца расширена в поперечнике за счет обоих желудочков;

— УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость в брюшной полости с разобщением листков брюшины до 5,1 см над латеральными каналами и в малом тазе. Печень: правая доля 12,3 см, левая — 7,9 см, контур неровный, эхогенность повышена. Желчный пузырь обычной формы, протоки не расширены. Поджелудочная железа не визуализируется. Воротная вена 2,5 см, селезеночная вена 2,1 см. Селезеночная артерия в проксимальном отделе 0,8 см; в области ворот селезенки локальное расширение до 1,95×2,77 см (рис. 2). Почки нормаль-

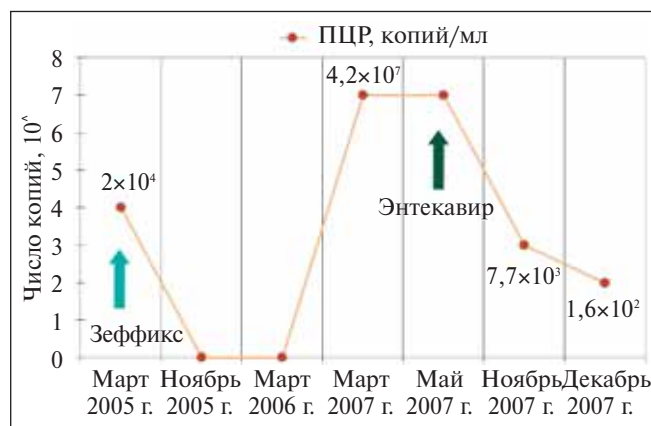


Рис. 1. Уровень репликации ВГВ до ОТП



Рис. 2. Аневризма селезеночной артерии в воротах селезенки (доплерография)

ных размеров, чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Индекс резистентности на почечной артерии 0,68. Разобщения листков плевры нет. Заключение: эхопризнаки цирроза печени, портальной гипертензии, аневризмы селезеночной артерии, нарушения гемодинамики почек.

Анализ крови: общий белок 57 г/л; альбумин 26 г/л; глобулины 31 г/л; мочевины 7,6 ммоль/л; общий билирубин 122,3 мкмоль/л; глюкоза 9,2 ммоль/л; аспартатамино-трансфераза (АСТ) 197 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) 240 Ед/л; лактатдегидрогеназа 281 Ед/л; щелочная фосфатаза 153 Ед/л; амилаза 58 Ед/л; гемоглобин 128 г/л; эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$; тромбоциты $53 \times 10^9/л$; лейкоциты $7,7 \times 10^9/л$; протромбиновый индекс 43%.

По результатам обследования сформулирован диагноз: цирроз печени HBV-этиологии, Child-Pugh C (14 баллов) MELD — 19; портальная гипертензия: ВРВП II—III степени, ЭЛ ВРВП — в апреле 2004 г.; паренхиматозная желтуха, печеночная энцефалопатия III степени. Тромбоцитопения.

Пациенту проводилась симптоматическая терапия, однако сохранялись энцефалопатия, периферические отеки, низкий диурез.

В январе 2008 г. пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация печени — ОТП (гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены; кава-кавальный анастомоз «бок-в-бок»; билиарная реконструкция в варианте холедохо-холедохоанастомоза без наружного желчного дренажа). После ОТП проводилась иммуносупрессивная, антибактериальная, антифунгальная, инфузионная терапия, парентеральное и энтеральное зондовое питание.

Послеоперационный период осложнился дисфункцией печеночного трансплантата, острым нарушением мозгового кровообращения, пневмонией, острой почечной недостаточностью (ОПН), анемией, гипергликемией, тромбоцитопенией, гипопроотеинемией, гипоальбуминемией; пациент был выписан из клиники через 82 сут после операции.

При гистологическом исследовании биоптата печени после реперфузии было выявлено следующее (приводим полное описание).

Дольково-трабекулярная структура печени сохранена. Портальные тракты инфильтрированы единичными лимфоцитами и гистиоцитами. Большая часть (около 70%) гепатоцитов со светлой или оптически пустой цитоплазмой; колликвационный некроз отдельных гепатоцитов и отсутствие в их цитоплазме гликогена. В субкапсулярной зоне — узкая полоса некробиоза гепатоцитов. Заключение: обширные очаго-

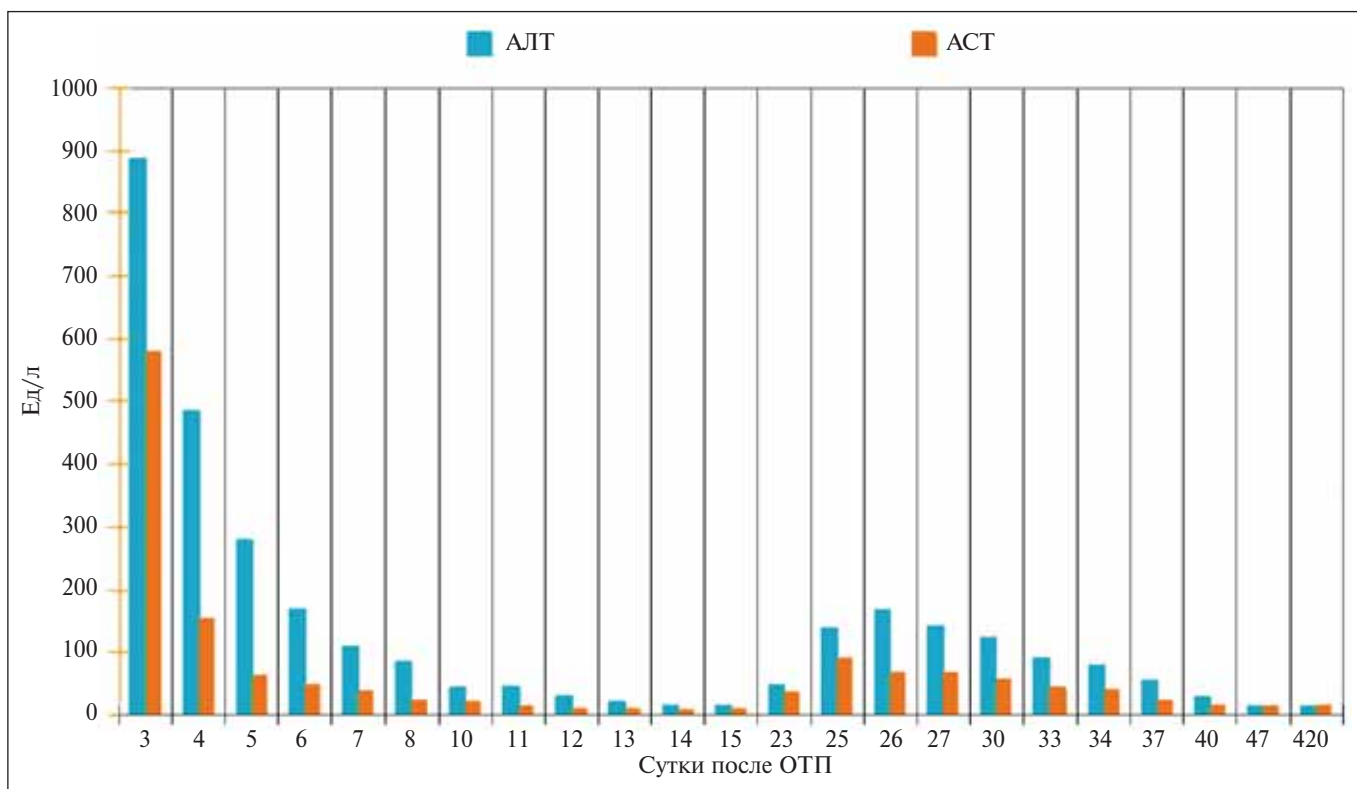


Рис. 3. Динамика уровней АЛТ и АСТ после ОТП

вые изменения гепатоцитов ишемического характера.

Динамика АЛТ и АСТ, отражающая степень ишемически-реперфузионного повреждения печеночного трансплантата, представлена на рис. 3.

Пациент был экстубирован на 9-е сутки после операции. После экстубации у больного было отмечено острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения, проявлявшееся парезом голосовых связок и мягкого неба, тремором верхних конечностей, неадекватностью поведения, отсутствием глотательного рефлекса. На фоне терапии, включавшей мексидол, сирдалуд и берлитион, была отмечена положительная неврологическая динамика. Однако сохранявшийся парез голосовых связок и дыхательная недостаточность (связанная с развитием рентгенологически подтвержденной послеоперационной пневмонии) обусловили повторную интубацию и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с 12-х суток после ОТП. На 17-е сутки пациенту была наложена трахеостома. ИВЛ во вспомогательных режимах проводили до 36-х суток после ОТП. В связи с длительно сохранявшимся парезом голосовых связок и высоким риском аспирации деканюляцию трахеи провели только на 52-е сутки.

В связи с тяжелой ОПН до восстановления функции почек пациенту проводили продленную вено-венозную гемодиализацию (всего 10 сеансов).

По поводу железодефицитной анемии вводили венофер (по 100 мг внутривенно, через день, до общей дозы 1000 мг) и эритропоэтин (аранесп, по 300 мкг внутривенно, еженедельно, всего 6 введений).

Гипергликемия развилась в раннем послеоперационном периоде на фоне проведения иммуносупрессивной терапии (максимальный уровень глюкозы крови 22 ммоль/л) и корригировалась введением инсулина. Уровень глюкозы нормализовался через 35 сут после ОТП.

В послеоперационном периоде пациенту проводили 3-компонентную иммуносупрессию (сандимун неорал, селлсепт и глюкокортикоиды), а через 3 мес после ОТП — монокомпонентную иммуносупрессию препаратом сандимун неорал в дозе 250 мг/сут.

Принимая во внимание сохранявшуюся непосредственно перед ОТП репликацию ВГВ, особое внимание мы

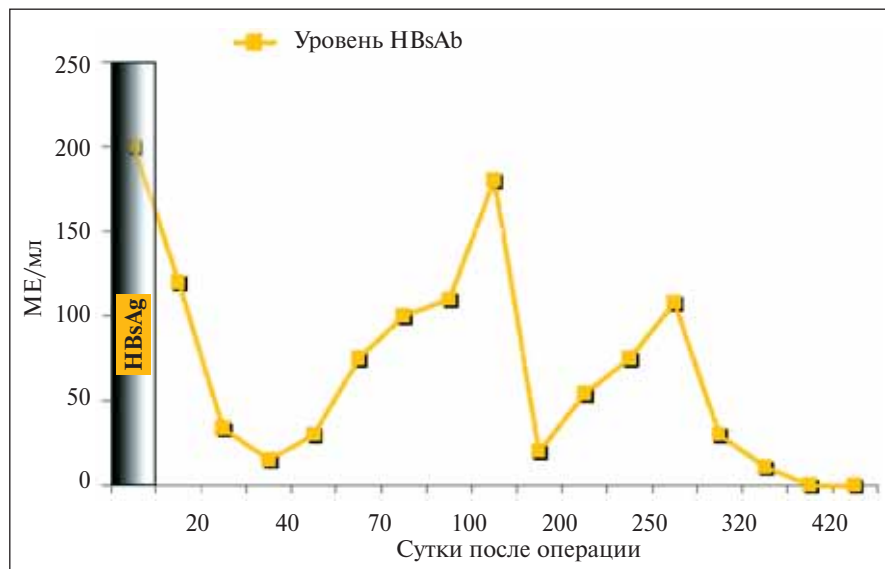


Рис. 4. Динамика вирусологических маркеров после ОТП

уделяли комбинированной профилактике повторного (ре-)инфицирования вирусом гепатита В печеночного трансплантата. Во время агепатического периода оперативного вмешательства пациенту было введено внутривенно 10 000 МЕ специфического иммуноглобулина против гепатита В (HB Ig неогепатект). В течение первой послеоперационной недели, ежедневно пациенту вводили по 2000 МЕ этого препарата, в последующем — 1 раз в 2 нед по 1000—2000 МЕ. С 5-х суток после операции возобновлено ежедневное назначение энтекавира в дозе 1 мг/сут. Комбинированная профилактика инфицирования печеночного трансплантата препаратами неогепатект (1000—2000 МЕ 2 раза в месяц) и энтекавир (1 мг/сут ежедневно) продолжалась до 320-х суток после ОТП. На фоне этой терапии у пациента с 7-х суток не определялся в крови HBsAg, стал определяться уровень HBsAb (от 10 до 200 МЕ/мл). С 320-х суток неогепатект был отменен. Терапия энтекавиром в прежней дозе продолжается (планируется ее проведение в течение 18 мес после ОТП). Антитела к HBsAg перестали определяться в крови пациента с 360-х суток после ОТП (через 40 сут после отмены терапии HB Ig). ПЦР на HBV остается отрицательной в течение всего времени наблюдения после операции. Динамика маркеров HBV-инфекции на фоне проведения комбинированной профилактики (рис. 4) свидетельствует о ее высокой эффективности. Таким образом, в настоящее время выживание печеночного трансплантата и пациента не ограничено инфекцией вируса гепатита В.