

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Е.Н. Платова, М.М. Морозова, Л.А. Шишло, Н.Г. Дашкова, Э.Л. Салимов, О.Е. Кузнецов, А.В. Матвеев, И.М. Нечаенко

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Москва

Купирование гепатита С у реципиента аллотрансплантированной почки при помощи циклоспорина А

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, **тел.:** (499) 248-13-44, **e-mail:** vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 04.10.2010 г., **принята к печати:** 10.03.2011 г.

108

Персистирующее инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) считалось значительным этиологическим фактором развития гепатитов ни А ни В [1, 2], было тесным образом связано с такими болезнями печени, как хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [3]. Эффективная анти-ВГС-терапия ограничивалась применением интерферона или комбинацией интерферона и рибавирина. Но связи с тем, что при терапии этими препаратами вирус гепатита С продолжает персистировать в организме половины инфицированных больных [4], потребовалась разработка альтернативных подходов к лечению ВГС-инфекции [5].

В доступной литературе мы нашли публикации, касающиеся, главным образом, трансплантации печени, и в связи с этим сочли целесообразным описать клинический случай успешной ликвидации гепатита С у пациентки после повторной трансплантации трупной почки. Пациентка К., 1984 года рождения, поступила в отделение трансплантации почки с диагнозом: «Гипоплазия почек. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Состояние при проведении программного гемодиализа». Процедура программного гемодиализа начата с 16.12.1992 года. Вскоре у больной был диагностирован гепатит С, по поводу которого ей проведено соответствующее лечение. Однако, ВГС-виремия сохранялась.

04.11.1994 г. больной была выполнена аллотрансплантация трупной почки. Донор почки — труп мужчины, 35 лет, погибшего от черепно-мозговой травмы. Совместимость донора и реципиента — по АВО и двум антигенам системы HLA-A, B, Dq, несовместимость — по а3 и b12. Вскоре после включения почки в кровоток в ней развился острый тромбоз, и трансплантат пришлось удалить. Больной продолжено программное экстракорпоральное очищение крови.

19.10.1995 г. больной была выполнена повторная пересадка трупной почки. Донор — труп мужчины 40 лет, погибшего от черепно-мозговой травмы. Совместимость между донором и реципиентом — по АВО и двум антигенам системы HLA-A, B, Dq, несовместимость — по а3 и b12. В посттрансплантационном периоде назначена иммуносупрессивная терапия: кортикостероиды и циклоспорин А (Сандиммун Неорал). Больная была выписана под наблюдение специалиста по месту жительства. При катamnестическом обследовании в 1997 г. зафиксировано повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 74,3 ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 59,7 ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) — до 271 ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 339 ед/л. Больной проводилась гепатотропная терапия. Протокол иммуносупрессивной терапии был следующим: циклоспорин А в дозе

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, E.N. Platova, M.M. Morozova, L.A. Shishlo, N.G. Dashkova, E.L. Salimov, O.E. Kuznetzov, A.V. Matveev, I.M. Nechayenko

B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery of RAMS

Relief of hepatitis C with cyclosporin A in the allografted kidney recipient

150 мг/сут, азатиоприн — 25 мг/сут, преднизолон — 6,25 мг/сут.

В мае 2008 г. выявлена протеинурия (600 мг/сут). При обследовании по месту жительства отмечено дальнейшее ее нарастание до 1000 мг/сут. Для купирования протеинурии больной были назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, однако их применение оказалось безрезультатным.

27.10. 2008 г. была выполнена пункционная биопсия трансплантированной почки. Морфологическое исследование пунктата: в препарате 19 клубочков, из них нормальных — 13, склерозированных — 6; склероз стромы — до 70%; t — 0, v — 0, i — 0, g — 0, ah — 3, ct — 2, ci — 2, cv — 2, cg — 1, mm — 1. Заключение: хроническая трансплантационная нефропатия 2-й степени, хроническая гломеруллопатия 1-й степени, артериолопатия 3-й степени. Тогда же зафиксировано нарастание креатинина крови до 1,6 мг%. В связи с выраженной нефропатией выполнено постепенное снижение дозы циклоспорина до полной его отмены с одновременным наращиванием дозы микофеноловой кислоты (Майфортик).

Вследствие проведенных изменений в терапии отмечено незначительное снижение уровня трансаминаз, протеинурия сохранялась на уровне 550 мг/сут, креатинин крови составлял 1,9 мг%.

При повторном катamnестическом обследовании содержание печеночных энзимов в сыворотке крови оставалось повышенным (АЛТ — 237 ед/л, АСТ — 281 ед/л, ЛДГ — 458 ед/л). Помимо этого отмечено повышение уровня билирубина в крови до 34,8 мкмоль/л и снижение альбумина — до 28 г/л. После внутривенного введения гепатотропных препаратов и инфузии витамина С отмечено снижение уровня трансаминаз. Постепенно проводилось снижение дозы преднизолона по причине активного гепатита С. Весной 2009 г. была увеличена доза микофеноловой кислоты до 1440 мг/сут, и вновь назначен ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. Протеинурия сохранялась в пределах 1100 мг/л. В течение 2009 г. проводилось дозированное снижение преднизолона (по 1,25 мг 1 раз в 6 мес); потеря белка с мочой составляла 412–820 мг/сут, уровень креатинина крови — 1,2 мг%.

Ухудшение общего состояния было отмечено 07.09.2010 г.: больная жаловалась на вздутие живота, диарею, лихорадку (до 38,5 °С). Указанная клиническая картина развилась после увеличения дозы микофеноловой кислоты весной 2009 г. Наблюдалось обострение гепатита С, сопровождавшееся повышением общего билирубина в крови до 33,7 мкмоль/л, АСТ — до 139 ед/л, АЛТ — до 158 ед/л, ЩФ — до 626 ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы — до 419 ед/л. Отмечалась анемия (эритроциты крови — 2,39 млн/мл, гемоглобин — 67 г/л, гематокрит — 19%), в связи с чем был назначен препарат Мирцера по 75 мкг 1 раз в 2 нед, а также была снижена доза микофеноловой кислоты до 1080 мг/сут; ципрофлоксацин применяли по 500 мг 2 раза в сут перорально.

Состояние больной ухудшалось: на фоне активного гепатита С прогрессировал асцит и сохранялась диарея, несмотря на прием ципрофлоксацина. Антибактериальная

терапия была усилена ванкомицином и гентамицином (*per os*). Одновременно доза микофеноловой кислоты вновь была снижена до 360 мг 2 раза в сут, а затем на 2 дня совсем отменена. Состояние больной несколько улучшилось, вследствие чего было решено возобновить прием Майфортика в дозе 180 мг 2 раза в сут. Сразу же наблюдался рецидив диареи, вследствие чего было решено отказаться от терапии микофеноловой кислотой и перевести больную на циклоспорин А, который был назначен в дозе 100 мг/сут. Наблюдалось нарастание асцита на фоне активного гепатита С. 04.10.2010 г. был выполнен лапароцентез, удалено 3,5 л асцитической жидкости; проведены инфузии альбумина, продолжена антибиотикотерапия.

После перевода больной на циклоспорин отмечено улучшение общего состояния, но с сохранением анемии (эритроциты крови — 3,25 млн/мм³, гемоглобин — 76 г/л, гематокрит — 24%). По поводу анемии доза Мирцеры была увеличена до 150 мкг на одно введение. Назначены препараты железа. В связи с выраженным холестазом, был назначен Урсофальк; в качестве гепатотропной терапии — Гептрал по 800 мг в сут.

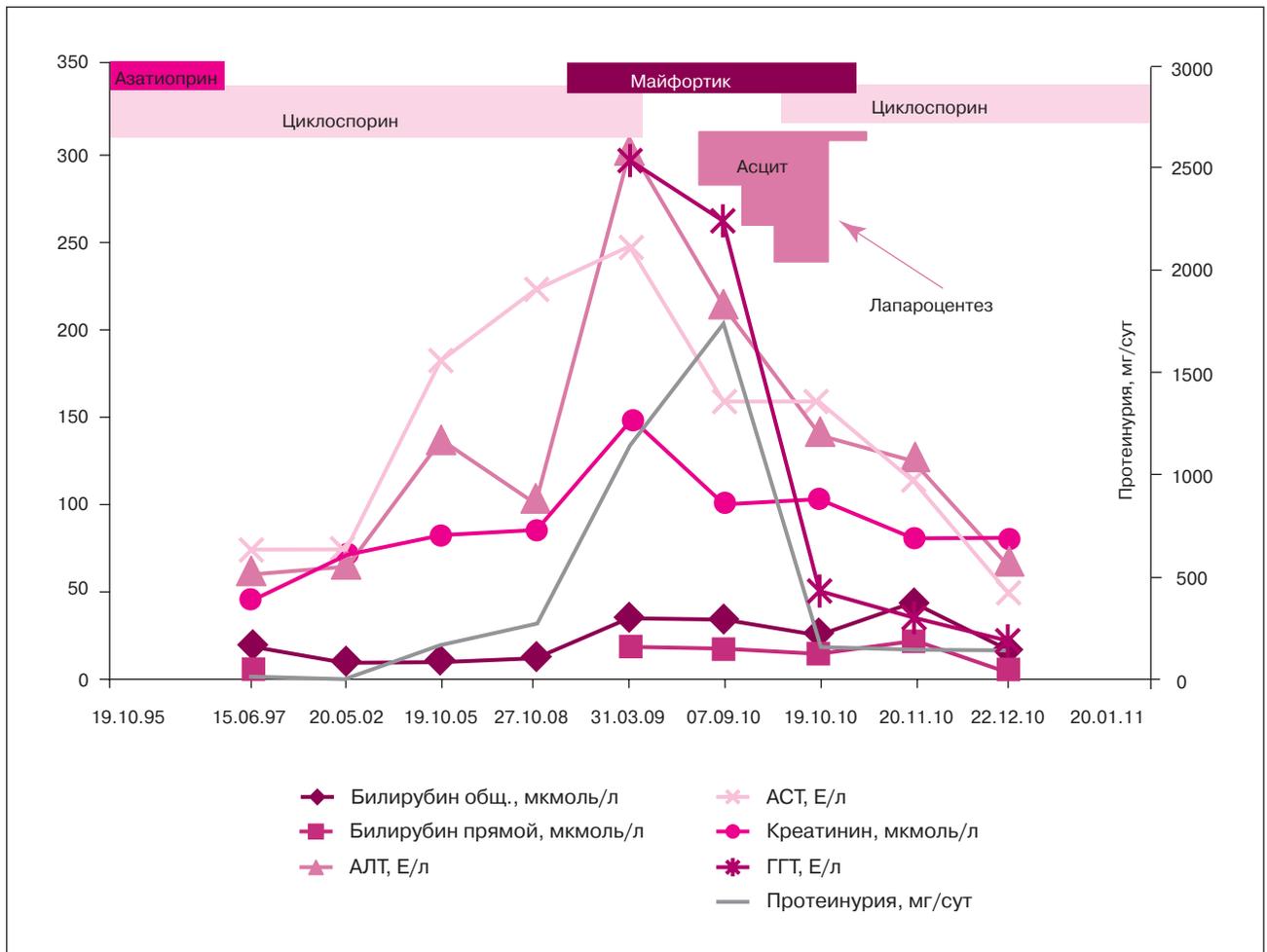
В настоящее время (на 31.12.2010 г.) состояние больной расценивается как средней тяжести. Функция трансплантата удовлетворительная (мочевина крови — 55 мг%, креатинин — 1,0 мг%), сохраняется незначительная гипербилирубинемия и гиперэнзимемия (билирубин крови общий — 15,2 мкмоль/л, АСТ — 48 ед/л, АЛТ — 66 ед/л). Динамика некоторых параметров на протяжении всего периода наблюдения приведена на рис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмена циклоспорина А через 14 лет после трансплантации почки способствовала снижению трансаминаз и креатинина крови, однако сопровождалась ростом протеинурии и появлением асцита. Возвращение циклоспорина А через 1 год после отмены в протокол иммуносупрессивной терапии способствовало купированию как клинической, так и лабораторной картины гепатита С. Циклоспорин А, являясь иммуносупрессантом, одновременно способен подавлять репликацию вируса гепатита С, причем обе функции не блокируют друг друга, и «в нужный момент» любая из них вступает в действие. При анализе описываемого клинического наблюдения мы столкнулись с некоего рода противоречием: с одной стороны, на более ранних этапах посттрансплантационного периода (в 2008 г.) мы были вынуждены отменить циклоспорин А из-за его гепатотоксического действия, сопровождавшегося резким нарастанием уровня трансаминаз в крови. Через 2 года после этого, в 2010 г., когда иммуносупрессия с применением микофенолата мофетила осложнилась обострением гепатита С (гипериммуносупрессия) с резким нарастанием уровней АСТ и АЛТ, мы отменили микофенолата мофетил и ввели в протокол иммуносупрессии циклоспорин А, что не замедлило купировать гепатит со снижением уровней АСТ и АЛТ.

Поражения печени являются основной причиной смертности реципиентов трансплантированных органов. Нарушения функции печени наблюдаются у 7–24%

Рис. Динамика параметров на протяжении всего периода наблюдения



реципиентов аллогенных органов [6]. Причиной половины этих поражений служит вирус гепатита С [7]. Циклоспорин А и его дериваты обладают выраженным угнетающим действием на вирус гепатита С [8], следовательно, его можно считать средством подавления указанного вируса. Об этом убедительно свидетельству-

ет приведенное нами описание клинического случая. Можно предполагать, что более широкое внедрение в практику представленного метода подавления вируса гепатита С будет способствовать дальнейшему улучшению результатов пересадки органов вообще и почки в частности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W. et al. Detection of antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis // *New Engl. J. Med.* — 1989; 321: 1494–1500.
2. Choo Q.L., Kun G., Weiner A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science.* — 1989; 246: 359–362.
3. Liang T.J., Jeffers L.J., Reddy K.R. et al. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States // *Hepatology.* — 1993; 18: 1326–1333.
4. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon-alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *New Engl. J. Med.* — 1998; 339: 1485–1492.
5. Watashi K., Hijikata M., Hosaka M. et al. Cyclosporin A suppresses replication of Hepatitis C viral genome in cultured hepatocytes // *Hepatology.* — 2003; 38: 1282–1288.
6. Natov S.N., Lau J.Y., Ruthazer R. et al. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates // *The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Kidney Int.* — 1999; 56: 700.
7. Rao K.V., Anderson W.R., Kasiske B.L. et al. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients // *Amer. J. Med.* — 1993; 94 (3): 241–250.
8. Feng Y., Jason M., Robotham B. Nelson et al. Cyclophilin A is an Essential Cofactor for Hepatitis C virus infection and the Principal Mediator of Cyclosporine Resistance in Vitro // *Journal of Virology.* — 2008; 82 (11): 5269–5278.