

Лечение возвратной инфекции HCV после трансплантации печени по поводу терминальных стадий хронического гепатита С

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Козлова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин vsyutkin@rambler.ru

В обзоре обсуждаются возможности проведения противовирусной терапии возвратной инфекции вирусного гепатита С (HCV) после трансплантации печени. Проанализированы концепции упреждающей терапии, начатой в первые недели после трансплантации, а также терапии «по факту» гистологического подтверждения активного гепатита и/или фиброза печени. Рассмотрены возможности и ограничения в использовании пегилированных интерферонов и рибавирина в виде монотерапии или комбинированного лечения. Особое внимание уделено роли вирусной кинетики в определении продолжительности предстоящей терапии, в том числе возможности ее продления >12 мес. Представлены аргументы в пользу более благоприятного течения возвратной инфекции HCV у больных, получающих циклоспорин, по сравнению с пациентами, принимающими такролимус.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пегилированный интерферон, рибавирин, циклоспорин, трансплантация печени

Treatment for recurrent HCV infection after liver transplantation for final stages of chronic hepatitis C

V.E. Syutkin, O.I. Andreitseva, A.V. Kozlova
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

The review discusses whether antiviral therapy for recurrent hepatitis C virus (HCV) infection may be used following liver transplantation. It analyzes the concepts of pre-emptive therapy initiated within the first weeks after the transplantation, as well as therapy for histologically verified active hepatitis and/or liver fibrosis. Capabilities and limits in the use of pegylated interferons and ribavirin as monotherapy or combination therapy are considered. Particular emphasis is placed on the role of viral kinetics in the determination of the duration of further therapy, including the possibility of its prolongation up to > 12 months. There are arguments in favor of a better course of recurrent HCV infection in patients receiving cyclosporine versus those taking tacrolimus.

Key words: chronic hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, cyclosporine, liver transplantation

Введение

Терминальные стадии хронического гепатита С — ХГС (цирроз, гепатоцеллюлярный рак) являются ведущими причинами выполнения трансплантации печени (ТП) в США и Европе [1]. В последнее время в России также наблюдается рост числа реципиентов, подвергшихся ТП в связи с развитием у них осложнений вирусного гепатита С (HCV-инфекция).

В Московском городском центре трансплантации печени в период с сентября 2000 г. по май 2010 г. было проведено 159 ортотопических ТП 152 пациентам, в том числе 58 (38,2%) — по поводу терминальных стадий ХГС (у 22 пациентов был гепатоцеллюлярный рак).

В случае если на момент проведения ТП РНК HCV присутствует в крови реципиента, возникновение возвратной инфекции трансплантата неминуемо [2]. Возвратная инфекция HCV приводит к развитию ХГС по крайней мере у половины реципиентов уже в течение первого года после выполнения ТП, и практически в 100% случаев — на протяжении ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз

печеночного трансплантата [1–5]. Вероятность декомпенсации цирроза в течение года после установления диагноза составляет >40% [6]. Трехлетняя выживаемость реципиентов, подвергшихся трансплантации в связи с наличием у них терминальных стадий ХГС, таким образом, значительно ниже, чем реципиентов, не имеющих HCV (78,5% против 81,4%; отношение рисков — ОР 1,14; 95% доверительный интервал — ДИ 1,05–1,23; $p=0,001$) [7]. В группе больных с подтвержденным циррозом печеночного трансплантата 5-летняя выживаемость составляет только 30% [8].

Концепции проведения противовирусной терапии возвратной инфекции HCV

Обсуждаются 2 различные концепции осуществления противовирусной терапии (ПВТ) возвратной инфекции HCV: упреждающая ПВТ, которая предполагает начало лечения до того, как инфекция HCV приведет к серьезным гистологическим изменениям, или терапия «по факту», т.е. только после получения гистологического подтверждения болезни печени.

Упреждающая ПВТ направлена на предотвращение развития гепатита С в трансплантате. Поскольку возвратная инфекция трансплантата возникает в первые дни после операции, лечение начинают максимально рано после ТП всем реципиентам, не имеющим противопоказаний к проведению ПВТ. Концепция упреждающей терапии может считаться оправданной, поскольку в первые недели после осуществления ТП уровень виремии ниже, чем в последующем, а фиброз печени, препятствующий эффективной терапии, выражен незначительно. Уровень виремии до начала лечения является важным фактором, влияющим на эффективность терапии. P.A. Sheiner и соавт. [9] показали, что у больных с очень высокой виремией упреждающее лечение неэффективно. Ограничение к применению упреждающей ПВТ — наличие осложнений раннего посттрансплантационного периода (анемия, тромбоцитопения, нарушение функции почек).

Множество исследовательских коллективов применяли упреждающую ПВТ с использованием стандартного или пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) в комбинации с рибавирином (РБВ) [9–18]. Три работы посвящены изучению применения ПЕГ-ИФН в режиме монотерапии [15] или в комбинации с РБВ [16, 17]. В исследовании, проведенном N. Chalasani и соавт. [15], 54 реципиентам монотерапия ПЕГ-ИФН была начата в первые 3 нед после выполнения ТП. Стойкий вирусологический ответ (СВО) наблюдался только в 8% случаев (5% — в группе больных с 1-м и 14% — со 2-м или 3-м генотипом HCV). В 31% наблюдений пациенты были вынуждены прервать лечение, а в 42% — потребовалось уменьшение дозы ПЕГ-ИФН. В двух других исследованиях комбинированное лечение ПЕГ-ИФН и РБВ начиналось в среднем через 3,4 [16] и 3,8 [17] мес после осуществления ТП. В группе больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, СВО составил 35 и 13% соответственно, а в группе пациентов, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, — 66%. Уменьшение доз препаратов в процессе лечения потребовалось в 57–65% случаев, а 11,5 [16] и 13% [17] больных были вынуждены рано прекратить лечение.

Влияние упреждающей ПВТ на прогрессирование фиброза печени проанализировали A. Кюо и соавт. [18], сравнившие биоптаты печени, полученные от реципиентов, которым проводилась ПВТ, с биоптатами реципиентов, которым упреждающая ПВТ не проводилась. Всем реципиентам ПВТ была начата в первые 6 нед после выполнения ТП. Кумулятивная вероятность развития умеренного или тяжелого фиброза (оценка фиброза по шкале Баттса–Людвига ≥ 2 балла) через 48 мес после ТП составила 22% в группе больных, получавших упреждающую ПВТ, и 49% — в контрольной группе ($p=0,08$). После проведения многофакторного анализа оказалось, что упреждающая ПВТ приводит к снижению риска развития значительного фиброза печени (т.е. по шкале Баттса–Людвига ≥ 2 балла) на 48% ($p=0,09$).

Несмотря на очевидные преимущества упреждающей терапии, связанные с предотвращением развития гепатита и фиброза печеночного трансплантата, значительным ограничением, как уже упоминалось, является переносимость терапии. Большинство реципиентов вынуждены прерывать терапию или уменьшать дозы используемых противовирусных препаратов, что отрицательно сказывается на возможности эрадикации вируса.

Эффективность ПВТ в отношении вирусологических показателей

Большинство исследователей предпочитают проводить ПВТ гепатита С в отдаленные сроки после ТП, после получения гистологического подтверждения болезни трансплантата. Опубликовано 2 систематических обзора, посвященных анализу результатов ПВТ возвратной инфекции HCV после ТП препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ. В обзоре C.S. Wang и соавт. [19] проведен анализ 16 исследований: непосредственный вирусологический ответ (НВО) в конце терапии составил 42%, СВО — 24%. В обзоре M. Berenguer [20], включившем 19 работ, опубликованных в период с 2002 по 2007 г., НВО составил 42,2%, а СВО — 30,2%. Несмотря на значительный разброс в показателях НВО и СВО между отдельными исследованиями, в группах больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, показатели СВО были ниже, чем в группах пациентов, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа. Эти результаты аналогичны результатам лечения больных гепатитом С до осуществления ТП.

В период с января 2007 г. по май 2010 г. были опубликованы результаты еще 9 исследований [21–29], посвященных лечению гепатита С трансплантата печени, основные параметры которых представлены в таблице. Так же как и предыдущие исследования, большинство работ включали небольшое число больных при значительной вариабельности схем лечения, изменявшихся с течением времени.

В этих 9 работах СВО составил от 25 до 50%, уменьшение доз препаратов — до 60%, прекращение терапии наблюдалось в 11–33% случаев. Предикторами СВО были генотип HCV [24, 25, 27], возраст донора [27, 28], уровень виремии до начала лечения [28, 29] и ранний вирусологический ответ (РВО) [24, 25, 28].

Таким образом, отмечено, что эффективность ПВТ у пациентов с гепатитом С трансплантата печени при применении стандартных доз препаратов и длительности терапии в 1,5–2 раза ниже, чем у иммунокомпетентных больных ХГС. СВО в группе пациентов с гепатитом С после ТП составляет от 20 до 45% в зависимости от генотипа HCV (60–70% при 2-м или 3-м и 15–30% — при 1-м или 4-м генотипе HCV). По-видимому, несколько факторов обуславливают низкую эффективность ПВТ у больных с возвратной инфекцией HCV после ТП. Это различия в кинетике вируса у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов [30, 31], более высокая частота резистентности к инсулину и плохая переносимость

Результаты ПВТ гепатита С трансплантата печени

Автор	Число больных	Режим ПВТ	СВО, %	Уменьшение доз препаратов (%)	Прекращение ПВТ, %
T. Bizollon и соавт. [21]	48	ПЕГ 1,5 мкг/кг/РБВ 48 нед	29,6	Н/д	7
S. Naig и соавт. [22]	50	ПЕГ 1 мкг/кг/РБВ/амантадин против ПЕГ 1/РБВ 48 нед	26/50	ПЕГ (62)/РБВ (66)	33
Y. Ueda и соавт. [23]	40	3–6 МЕ ИФН 3 раза в неделю/РБВ 48–72 нед	35	ИФН (58)/РБВ (65)	22,5
B. Raziortouh и соавт. [24]	36	Различные ИФН/ПЕГ ± РБВ 48 нед	26 (генотип 1)/100 (генотипы 2, 3)	(28)	13
S. Dinges и соавт. [25]	19	ПЕГ 180 мкг/ РБВ 48 нед	47	ПЕГ (42)/РБВ (37)	26
T. Walter и соавт. [26]	70	Различные ИФН/ПЕГ ± РБВ 48 нед	36	Н/д	23
M. Cescon и соавт. [27]	99	Различные ИФН/ПЕГ + РБВ	25	Н/д	11
M. Berenguer и соавт. [28]	107	ПЕГ/РБВ	36,5	ПЕГ (21,5)/РБВ (47)	35 (ПЕГ)/40 (РБВ). Оба 32
A. Jain и соавт. [29]	60	ПЕГ 180/РБВ (n=40) ПЕГ 1,5 мкг/кг/РБВ (n=20)	35	ПЕГ (35)/РБВ (26,7)	40

Примечание. Н/д – нет данных, ПЕГ – ПЕГ-ИФН, ИФН – стандартный интерферон.

ПВТ, приводящая к преждевременному прекращению лечения и уменьшению доз противовирусных препаратов у больных, перенесших ТП [1, 2, 5, 32, 33].

Эффективность ПВТ в отношении клинических и гистологических показателей

Приемлемость СВО как маркера клинической эффективности ПВТ была подтверждена в ряде исследований. Установлено, что у больных с СВО уменьшается скорость нарастания фиброза печени, увеличивается продолжительность жизни печеночных трансплантатов и реципиентов [23, 26, 34–36]. Более того, у реципиентов печени, получавших комбинированную терапию ПЕГ-ИФН и РБВ по поводу наличия у них гистологически подтвержденного гепатита С, 5-летняя выживаемость при сравнении с группой не ответивших на лечение пациентов (83%) оказалась выше не только в группе больных, у которых был получен СВО (96%), но и в группе пациентов с рецидивом, развившимся после получения ими курса ПВТ (93%) [37].

Интересные результаты исследований были опубликованы в 2009 г. японскими авторами, оценившими клиническую и гистологическую эффективность ПВТ в зависимости от варианта ответа на лечение. Оказалось, что даже при отсутствии СВО, в тех случаях, когда наблюдали НВО или хотя бы только биохимический ответ, активность аминотрансфераз сыворотки и коллаген IV типа оставались на низком уровне в течение 3 лет после начала ПВТ. В группе больных, у которых был получен СВО, значительно улучшались гистологические признаки активности и фиброза. Наоборот, при отсутствии как вирусологического, так и биохимического ответа

на лечение, прогрессирование фиброза было более быстрым, а активность аминотрансфераз и уровень коллагена IV типа – значительно выше, чем в остальных группах больных. Пятилетняя выживаемость составляла 91–100% при наличии вирусологического и/или биохимического ответов на ПВТ и была значительно ниже (62%, $p < 0,05$) при их отсутствии. Таким образом, лечение ИФН больных гепатитом С после ТП улучшает прогноз выживания реципиентов не только при достижении СВО, но и при получении хотя бы краткосрочного вирусологического и/или биохимического ответа на лечение [38].

B.J. Veldt и соавт. [39] проанализировали выживаемость трансплантатов печени и реципиентов в клинике Мейо (Рочестер) в период с 1995 по 2005 г. Из 215 реципиентов, которым была проведена ТП по поводу терминальных стадий ХГС, в 165 случаях гистологически был диагностирован гепатит С печеночного трансплантата и 78 реципиентов получали ПВТ. Длительность наблюдения составила в среднем 4,4 года. Между группами реципиентов, получавших и не получавших ПВТ, не было различий в тяжести заболевания печени по шкале MELD, стадии фиброза или времени регистрации возвратной инфекции HCV после ТП. Выживаемость трансплантатов печени оказалась выше у больных, у которых проведение ПВТ было начато в первые 6 мес после возникновения реинфекции, по сравнению с таковой у пациентов с более поздним началом осуществления ПВТ. После выполнения регрессионного анализа оказалось, что ПВТ возвратной инфекции HCV характеризуется значительным уменьшением риска потери трансплантата (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,77; $p=0,009$).

Влияние кинетики HCV на длительность и эффективность ПБТ

При оценке перспективности предстоящей ПБТ и планировании ее длительности значительное внимание уделяется ранней вирусной кинетике, т.е. срокам уменьшения виремии и исчезновения РНК HCV из сыворотки крови после начала ПБТ. В последние годы было опубликовано несколько исследований, в которых оценивали прогностическое значение РВО в отношении СВО у больных после ТП, получающих лечение ПЕГ-ИФН и РБВ в связи с наличием у них гистологически подтвержденного гепатита С трансплантата печени [16, 40–43]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что прекращение ПБТ на 12-й неделе при отсутствии РВО у трансплантированных больных с возвратным гепатитом С является таким же обоснованным, как и у иммунокомпетентных пациентов с ХГС. Отрицательная прогностическая ценность РВО составляет 89–100%, положительная — значительно ниже (49–69,2%).

Более интересными нам представляются исследования, в которых оценивали прогностическое значение быстрого (на 4-й неделе) вирусологического ответа (БВО). Так, в работе I.A. Hanouneh и соавт. [43] у всех больных, имевших БВО, был получен и СВО. В свою очередь, у 88% пациентов, у которых БВО отсутствовал, не было и СВО. М. Donato и соавт. [44] также сообщают о высокой — 86% случаев — положительной прогностической ценности БВО и только о 78% — отрицательной. В более ранней работе D. Samuel и соавт. [45] наблюдали БВО у 3 (10,7%) из 28 пациентов, получавших ПБТ. Только у 1 из них был получен СВО. Напротив, у 20 из 25 больных, у которых БВО отсутствовал, лечение оказалось неэффективным (т.е. отрицательная прогностическая ценность составила 80%). Роль БВО как прогностического фактора предстоящей длительности и эффективности ПБТ в данной группе больных, таким образом, требует дальнейшего изучения.

Исследования последних лет, проведенные у больных ХГС до выполнения им ТП, позволяют предположить, что в группе пациентов, у которых исчезновение РНК HCV наблюдается только после 24 нед лечения, увеличение длительности ПБТ до 72 нед приводит к повышению ее эффективности [46]. Обсуждение этих результатов вызывает особый интерес в условиях, когда ПБТ проводится после ТП и дозы противовирусных препаратов оказываются сниженными из-за плохой переносимости, что приводит к высокой частоте развития рецидивов после осуществления стандартного 48-недельного курса ПБТ.

Группа авторов из Германии [47] получила СВО у 26 (31,3%) из 83 пролеченных пациентов. РВО наблюдался у 47 больных, причем у 11 из них полный вирусологический ответ так и не наступил, и наоборот, у 5 пациентов, у которых к 12-й неделе отсутствовало снижение виремии ≥ 100 раз (РВО) был получен СВО. Наилучшей положительной прогностической ценностью (92%) обладала виремия на 24-й неделе лечения. Высокий уровень СВО

у больных без РВО позволяет предполагать, что назначение более длительных курсов ПБТ способствует повышению эффективности терапии.

Исследователи из Франции [26] ретроспективно проанализировали результаты ПБТ, проводимой ими начиная с 1990 г. препаратами стандартного или ПЕГ-ИФН в сочетании с РБВ или без него. Терапию проводили до получения вирусологического ответа или бессрочно длительно при его отсутствии. К концу 48-й недели лечения РНК HCV-инфекция сохранялась в крови у 32 пациентов. Применение комбинированной ПБТ было продолжено в течение >12 мес у 26 больных и >18 — у 21 пациента. Средняя длительность ПБТ составила 16 (от 1 до 62) мес. У 34 пациентов был получен СВО, причем только у 20 из них наблюдался вирусологический ответ (перестала выявляться РНК HCV) в первые 6 мес терапии. Из 14 оставшихся РНК HCV перестала определяться в крови у 6 пациентов между 6-м и 12-м месяцами лечения, у 5 — между 12-м и 18-м месяцами, и у 3 — после 18 мес получения ПБТ. Только 12 больных вынуждены были прекратить лечение из-за возникновения побочных эффектов. Вирусологический ответ ассоциировался с высокой частотой получения биохимического и гистологического ответов. Даже в отсутствие вирусологического ответа скорость прогрессирования фиброза была значительно снижена у больных, получавших ПБТ на протяжении >6 мес.

М. Moeller и соавт. [48] продемонстрировали аналогичные результаты лечения 66 больных гепатитом С трансплантата печени. Комбинированную ПБТ проводили в течение 52 нед после того, как переставала выявляться в крови РНК HCV. СВО составил 33%, а частота развития рецидивов — только 8%. Интересно, что у 32% пациентов вирусологический ответ наблюдался в первые 12 нед проведения ПБТ, у 32% — между 12-й и 24-й неделями, у 36% — после 24 нед (у 23% — после 48 нед). Положительная прогностическая ценность вирусологического ответа, полученного на 4, 12 или 24-й неделе осуществления ПБТ, составляла 80, 80 и 81% соответственно. Однако отрицательная предсказательная ценность ответа на 12-й и 24-й неделе была значительно ниже (62 и 65%). Вирусологический ответ после 24-й недели проведения ПБТ наблюдался у 1/3 пациентов, у которых был получен СВО.

Результаты этих работ позволяют предполагать, что проведение длительных курсов ПБТ препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствует повышению эффективности терапии и не приводит к существенному увеличению частоты побочных эффектов у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12-й неделе на применение стандартного курса ПБТ.

Роль и дозирование РБВ при проведении ПБТ у больных после ТП

Если необходимость включения РБВ в схемы комбинированного лечения ХГС у пациентов, не подвергавшихся ТП, не вызывает сомнений, то его место в ПБТ

больных после ТП определено менее четко. Это связано с ограниченным числом контролируемых исследований, проведенных в данной группе пациентов, в которых проспективно сравнивалась бы эффективность монотерапии ПЕГ-ИФН и комбинированной терапии ПЕГ-ИФН и РБВ. В единственной известной нам публикации такого рода, принадлежащей М. Angelico и соавт. [49], не выявлено различий в частоте достижения СВО между указанными группами больных. Одной из вероятных причин, по которым дополнительный противовирусный эффект РБВ в этом исследовании отсутствовал, может являться ослабление противовирусного действия РБВ в условиях иммуносупрессии. Другое возможное объяснение отсутствия различий в частоте достижения СВО между группами больных, получавших комбинированную и монотерапию, — неадекватность доз РБВ, полученных пациентами в данном исследовании. Средняя доза РБВ в группе больных, получавших комбинированную терапию, составила только 435 мг/сут, дозу препарата >800 мг/сут (или >10,6 мг/кг/сут) переносило небольшое число пациентов. Так же как и в большинстве других исследований, многим больным требовалось осуществление коррекции дозы РБВ, что было связано с гемолизом.

Механизм противовирусного действия РБВ остается неуточненным. Показано, что РБВ усиливает противовирусный иммунитет за счет переключения фенотипа CD4⁺-клеток с Th₂ на Th₁. Иммуномодулирующие свойства РБВ зависят от концентрации препарата: в низких дозах РБВ потенцирует фенотип Th₁, а в более высоких (>5 мкг/мл) — подавляет пролиферацию лимфоцитов и оказывает иммуносупрессивное действие [50–52].

Применение РБВ у больных ХГС, перенесших ТП, сопряжено с высокой токсичностью. РБВ-индуцированная гемолитическая анемия наблюдается у 70–100% реципиентов печени, получающих комбинированную ПБТ [40, 41, 49]. В связи с тем что вклад РБВ в I фазу снижения виремии не столь значителен, многие исследователи предлагают начинать лечение с постепенного увеличения дозы РБВ до максимально переносимой с учетом показателей креатинина сыворотки и красной крови [40, 42, 49]. Другой возможностью сохранить адекватные дозы РБВ при проведении ПБТ является применение препаратов эритропоэтина. Дозы эритропоэтина должны составлять 30 000–40 000 ЕД/нед. Соблюдение баланса между необходимостью применения высоких (>800 мг/сут) доз РБВ для получения СВО и их высокой гемотоксичностью — одна из проблем проведения ПБТ больным гепатитом С после выполнения у них ТП.

Еще одним интересным аспектом возможного использования РБВ в лечении больных гепатитом С трансплантированной печени является монотерапия низкими дозами РБВ. Показано замедление прогрессирования фиброза и уменьшение активности гепати-

та под влиянием монотерапии РБВ у больных, у которых проведение полноценной комбинированной ПБТ невозможно или она оказалась неэффективной. При этом монотерапия РБВ не влияет на уровень виремии [53, 54]. Поддерживающая монотерапия РБВ приводила к улучшению гистологических признаков гепатита С в группе пациентов, у которых был получен вирусологический ответ на комбинированную ПБТ [55].

Таким образом, показания к назначению и дозы РБВ, применяемые в лечении возвратной инфекции HCV у больных, перенесших ТП, нуждаются в уточнении.

Острое клеточное отторжение и ПБТ

ИФН α активирует экспрессию молекул HLA II класса на эпителии желчных протоков, что, в свою очередь, может явиться пусковым фактором возникновения лимфоцитарной инфильтрации и разрушения желчных протоков. В первых публикациях, посвященных монотерапии препаратами стандартного ИФН возвратной инфекции HCV, сообщалось об увеличении риска развития раннего острого клеточного отторжения — ОКО (по данным отдельных авторов — до 35%) и хронического (до 4%) отторжения у реципиентов печени [56]. Однако в проведенных позднее контролируемых клинических испытаниях, в которых изучали применение комбинированной с РБВ ПБТ, различий в частоте развития ОКО между реципиентами, получавшими и не получавшими препараты ИФН, не выявлено [14, 15, 42, 45].

Интерес представляет сообщение М. Angelico и соавт. [49], наблюдавших 4 эпизода ОКО, возникших на фоне лечения пегасисом и РБВ, причем в группе больных, получавших комбинированную терапию, был отмечен только 1 из них. В 3 из 4 случаев получен СВО, несмотря на то что ПБТ была прервана после диагностики ОКО (к моменту развития ОКО наблюдался вирусологический ответ, а после прекращения комбинированной ПБТ пациенты продолжали получать монотерапию РБВ по 400 мг/сут).

Напротив, в исследовании I.A. Hanouneh и соавт. [43] гистологически подтвержденное ОКО развилось у 3 (5%) больных, получавших ПБТ, и ни в одном из этих случаев не был достигнут СВО. Более того, у одного из этих пациентов через 2 мес после завершения ПБТ возникло хроническое отторжение трансплантата печени, потребовавшее осуществления ретрансплантации. Е. Giostra и соавт. [57] также сообщают о развитии хронического отторжения трансплантата печени, вызванного лечением ИФН и РБВ.

Различия в сообщениях о частоте возникновения ОКО на фоне ПБТ могут быть связаны как с иммуномоделирующим действием РБВ [58], так и с недостаточной диагностикой ОКО у больных, у которых на фоне ПБТ сохраняются высокие показатели активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз, а также с другими причинами (характер и уровень иммуносу-

прессии, стадия заболевания печени). Имеются отдельные сообщения о развитии аутоиммунного гепатита *de novo* как следствия проведения ПБТ [59]. Таким образом, при сохраняющихся высоких показателях активности аминотрансфераз на фоне ПБТ не стоит недооценивать возможность развития ОКО или аутоиммунного гепатита. В тех случаях, когда вирусологические результаты свидетельствуют об эффективном лечении, желательное осуществление гистологического исследования ткани печени.

Влияние иммуносупрессии на эффективность ПБТ

Вскоре после начала активного изучения возможностей использования ПБТ у больных, перенесших ТП, появились работы, в которых было *in vitro* обнаружено подавление репликации HCV под влиянием циклоспорина А [60–62], причем этот эффект не был показан для такролимуса. Подтверждение или опровержение этого факта в клинических испытаниях было затруднено тем, что большинство работ по изучению сравнительной эффективности применения циклоспорина и такролимуса у реципиентов печени включало относительно небольшое число (<100 человек) больных с возвратной инфекцией HCV. Статистическая мощность этих исследований была недостаточной для выявления различий в выживаемости пациентов с гепатитом С, получающих различные виды иммуносупрессии. Тем не менее ряд авторов сообщают о лучших исходах у больных гепатитом С после ТП, получавших циклоспорин, по сравнению с пациентами, принимавшими такролимус [63–67]. Среди исследований, включавших значительное число больных, следует отметить работу М. Berenguer и соавт. [68], которые в многофакторном анализе показали, что использование такролимуса чаще, чем применение циклоспорина ($p=0,009$), и независимо от других факторов ассоциируется с развитием цирроза печени в группе из 283 реципиентов, перенесших ТП по поводу терминальных стадий гепатита С. Ghobrial и соавт. [69] отмечают более быстрое наступление клинических проявлений возвратной инфекции HCV после ТП при применении такролимуса по сравнению с таковым при использовании циклоспорина в качестве базовой иммуносупрессии. Другие исследователи также выявляют тенденцию к более быстрому прогрессированию фиброза у больных гепатитом С трансплантата печени, получавших такролимус [70]. По результатам многоцентрового контролируемого исследования, проведенного G. Levy и соавт. [71], значительно меньшее число больных гепатитом С, получавших циклоспорин (5 из 88; 6%), по сравнению с количеством пациентов, принимавших такролимус (14 из 85; 16%; $p<0,03$), умерли или потеряли трансплантат в течение первого года после осуществления ТП. Обе когорты реципиентов были сопоставимы по таким факторам, как возраст донора, время холодовой ишемии пересаженной печени, тяжесть болезни, оцененная по шкале Чайлда–Пью,

полученная после выполнения ТП ПБТ. При этом никаких различий в показателях смертности или числе случаев потери трансплантата между группами реципиентов, получавших циклоспорин или такролимус при другой этиологии болезни печени, не наблюдалось.

Помимо изучения естественного течения возвратной инфекции HCV в условиях различной иммуносупрессии, появились работы, в которых оценивается влияние иммуносупрессивных препаратов на получение СВО после проведения ПБТ. Так, R.J. Firpi и соавт. [72] показали, что частота достижения СВО после лечения ИФН и РБВ выше в группе больных, получавших циклоспорин (46%), чем в группе пациентов, принимавших такролимус (27%, $p=0,03$). Аналогичные результаты отмечают канадские авторы [73], выполнившие ретроспективный анализ данных 172 реципиентов, которые получали комбинированную ПБТ по поводу гепатита С после ТП. СВО был выше в группе больных, получавших циклоспорин (56%), чем в группе пациентов, принимавших такролимус (44%, $p=0,05$), главным образом за счет уменьшения числа рецидивов (6 против 19%, $p=0,01$). М. Cescon и соавт. [27] изучали влияние на эффективность ПБТ различных факторов риска в группе, состоящей из 99 больных гепатитом С после ТП. По результатам многофакторного анализа на вероятность получения СВО значимо и независимо друг от друга оказывали влияние возраст донора, генотип HCV (кроме 1-го) и использование циклоспорина.

Заключение

ПБТ является главным способом лечения возвратной инфекции HCV, развившейся после выполнения ТП. Проведение упреждающей ПБТ в первые недели после осуществления ТП возможно у небольшого числа реципиентов из-за противопоказаний, плохой переносимости и частого развития побочных эффектов. Большинство исследователей рекомендуют начинать проведение ПБТ после гистологического подтверждения наличия активного гепатита и/или фиброза печени. Цель ПБТ у больных гепатитом С трансплантата печени — полная эрадикация HCV, а СВО отражает клиническую эффективность лечения. Однако даже в отсутствие СВО лечение препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствует замедлению прогрессирования болезни трансплантата печени в случае получения вирусологического и/или биохимического ответа. Длительность ПБТ должна определяться индивидуально, с учетом вирусной кинетики и переносимости препаратов. Применение длительного (>1 года) курса ПБТ может улучшить прогноз пациентов с недостаточным ответом на проведенный им стандартный курс ПБТ. У больных, получающих в качестве иммуносупрессии циклоспорин, течение возвратной инфекции HCV более благоприятное, а эффективность ПБТ — более высокое, чем у пациентов, принимающих такролимус.

1. Terrault N.A., Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1192–204.
2. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy K.R. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:311–8.
3. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17–35.
4. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852–8.
5. Berenguer M., Palau A., Fernandez A. et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006;12:1067–76.
6. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8 (suppl 1):14–8.
7. Thuluvath P.J., Krok K.L., Segev D.L. et al. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl* 2007;13:719–24.
8. Saab S., Niho H., Comulada S. et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Int* 2005;25:940–5.
9. Sheiner P.A., Boros P., Klion F.M. et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831–8.
10. Singh N., Gayowski T., Wannstedt C.F. et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:82–6.
11. Belli L.S., Alberti A.B., Rondinara G.F. et al. Early ribavirin treatment and avoidance of corticosteroids in hepatitis C virus positive liver transplant recipients: interim report of a prospective randomized trial. *Transplant Proc* 2001;33:1353–4.
12. Mazzaferro V., Tagger A., Schiavo M. et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001;33:1355–7.
13. Sugawara Y., Makuuchi M., Matsui Y. et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78:1308–11.
14. Shergill A.K., Khalili M., Straley S. et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:118–24.
15. Chalasani N., Manzarbeitia C., Ferenci P. et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trial (published erratum appears in *Hepatology* 2005;42:506). *Hepatology* 2005; 41:289–98.
16. Castells L., Vargas V., Allende H. et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;43:53–9.
17. Zimmermann T., Bocher W.O., Biesterfeld S. et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:583–90.
18. Kuo A., Tan V., Lan B. et al. Long-term histological effects of preemptive antiviral therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2008;14:1491–7.
19. Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M. et al. Interferon-based combination antiviral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1586–99.
20. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–87.
21. Bizollon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Histological benefit of retreatment by pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus infection posttransplantation. *Am J Transplant* 2007;7:448–53.
22. Nair S., Lipscomb J., Eason J. Efficacy of interferon based antiviral therapy for recurrent hepatitis C in patients who received steroid free immunosuppression for liver transplantation. *Transplantation* 2008;86:418–22.
23. Ueda Y., Takada Y., Haga H. et al. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;85:855–62.
24. Raziorrouh B., Jung M.C., Schirren C.A. et al. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation: sustained virologic response is related to genotype 2/3 and response at week 12. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:778–83.
25. Dinges S., Morard I., Heim M. et al. Pegylated interferon alpha 2a/ribavirin treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:33–9.
26. Walter T., Scoazec J.Y., Guillaud O. et al. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact. *Liver Transpl* 2009; 15:54–63.
27. Cescon M., Grazi G.L., Cucchetti A. et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:782–9.
28. Berenguer M., Aguilera V., Prieto M. et al. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl* 2009;15:738–46.
29. Jain A., Sharma R., Ryan C. et al. Response to antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C viral infection: a single center experience. *Clin Transplant* 2010;24:104–11.
30. Torriani F.J., Ribeiro R.M., Gilbert T.L. et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection. *J Infect Dis* 2003;188:1498–507.
31. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive patients – treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:75–87.
32. Oton E., Barcena R., Moreno-Planas J.M. et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant* 2006;6:2348–55.
33. Dumortier J., Scoazec J.Y., Chevallier P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669–74.
34. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation* 2007;83: 351–3.
35. Bizollon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2005;5:1909–13.
36. Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G. et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459–65.
37. Lilly L., Selzner N., Therapondos G. et al. Improved survival in liver transplant recipients (LT) treated for recurrent hepatitis C (HCV) is seen in both relapsers and in sustained responders. Paper presented at: 2008 American Transplant Congress; May 31–June 4, 2008. Toronto, Canada.
38. Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al. The benefits of interferon treatment in patients without sustained viral response after living donor liver transplantation for hepatitis C. *Transplant Proc* 2009;41(10):4246–52.
39. Veldt B.J., Poterucha J.J., Watt K.D.S. et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C

- infection. *Am J Transpl* 2008;8:2426–33.
40. Fernandez I., Meneu J.C., Colina F. et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1805–12.
41. Sharma P., Marrero J.A., Fontana R.J. et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl* 2007;13:1100–8.
42. Carrion J.A., Navasa M., García-Retortillo M. et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–56.
43. Hanounch I.A., Miller C., Aucejo F. et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl* 2008;14:53–8.
44. Donato M., Agnelli F., Rigamonti C. et al. Might rapid virological response be used as a stopping rule in liver transplant recipients treated with pegylated interferon plus ribavirin? *Liver Transpl* 2008;14:1383–4.
45. Samuel D., Bizollon T., Feray C. et al. Interferon- α 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642–50.
46. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Инфекц бол* 2009;7(2):55–9.
47. Schmidt S.C., Bahra M., Bayraktar S. et al. Antiviral treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon. *Dig Dis Sci*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print].
48. Moeller M., Divine G., Brown K.A. Impact of length of therapy and predictive value models on SVR in HCV patients post OLT. *Hepatology* 2009;50:391.
49. Angelico M., Petrolati A., Lionetti R. et al. A randomized study on Peginterferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:1009–17.
50. Vollmer J., Rankin R., Hartmann H. et al. Immunopharmacology of CpG oligodeoxynucleotides and ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2314–17.
51. Zhang Y., Jamaluddin M., Wang S. et al. Ribavirin treatment up-regulates antiviral gene expression via the interferon-stimulated response element in respiratory syncytial virus-infected epithelial cells. *J Virol* 2003;77:5933–47.
52. Dixit N.M., Layden J., Layden T. et al. Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature* 2004;432:922–4.
53. Calmus Y., Duvoux C., Pageaux G.P. et al. Multicenter randomized trial in HCV infected patients treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin followed by ribavirin alone after liver transplantation: final report. Paper presented at: 2008 American Transplant Congress; May 31–June 4, 2008. Toronto, Canada.
54. Lionetti R., Tisone G., Palmieri G. et al. Maintenance ribavirin monotherapy delays fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C at high risk of progression. *Dig Liver Dis* 2010;42(4):297–303.
55. Brok J., Gluud L.L., Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane hepato-biliary group systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):842–7.
56. Stravitz R.T., Shiffman M.L., Sanyal A.J. et al. Effects of interferon treatment on liver histology and allograft rejection in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *LiverTranspl* 2004;10:850–8.
57. Giostra E., Kullak-Ublick G.A., Keller W. et al. Ribavirin/interferon alpha sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17:169–76.
58. Jolley W.B., Call T.W., Alvord L.S., Hinshaw D.B. Immunosuppressive activity of ribavirin using the rabbit skin allograft model. *Ann NY Acad Sci* 1977;284:230–2.
59. Kontorinis N., Agarwal K., Elhajj N. et al. Pegylated interferon induced immune-mediated hepatitis post-liver transplantation. *LiverTranspl* 2006; 12:827–30.
60. Watashi K., Hijakata M., Hosaka M. et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282–8.
61. Nakagawa M., Sakamoto N., Enomoto N. et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:42–7.
62. Manire T., Ethier C., Raymond V.A. et al. Evaluation of the effect of immunosuppressive agents on hepatitis C: cyclosporine reduces viral replication in the replicon model [abstract]. *Transplantation* 2004;78 (suppl 1):13–4.
63. Sheiner P.A., Schwartz M.E., Mor E. et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:30–4.
64. Johnson M.W., Washburn W.K., Freeman R.B. et al. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. *Arch Surg* 1996;131:284–91.
65. Paik S.W., Tan H.P., Klein A.S. et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:450–5.
66. Duvoux C., Mennecier D., Pageaux G. et al. Immunosuppression with tacrolimus an absence of antihypertensive therapy are associated with fibrosis progression after hepatitis C virus (HCV) graft reinfection. *International Society of Transplantation Congress 2002* [abstract 2652]. *Transplantation* 2002;74(Suppl).
67. Hunt J., Gordon F.D., Lewis W.D. et al. Histological recurrence and progression of hepatitis C after orthotopic liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens. *Liver Transpl* 2001;7:1056–63.
68. Berenguer M., Prieto M., San Juan F. et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202–10.
69. Ghoobrial R.M., Farmer D.G., Baquerizo A. et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-years single-center experience. *Ann Surg* 1999;6:824–33.
70. Neumann U.P., Berg T., Bahra M. et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226–31.
71. Levy G., Grazi G.L., Sanjuan F. et al. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2006;12:1464–72.
72. Firpi R.J., Zhu H., Morelli G. et al. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51–7.
73. Selzner N., Renner E.L., Selzner M. et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation* 2009;88(10):1214–21.