

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

СМОЛЯНИНОВА АННА ДМИТРИЕВНА

**HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ПЕЧЕНИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.14 – ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
ОЛЬГА МАРТЕНОВНА ЦИРУЛЬНИКОВА

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Основные характеристики HBV-инфекции	11
1.2 Особенности течения HBV-инфекции после трансплантации печени	14
1.3 HBV-инфекция после трансплантации печени de novo.....	16
1.4 Отдаленные результаты трансплантации печени у пациентов..... с HBV-инфекцией.....	17
1.5 Факторы риска прогрессирования HBV-инфекции у реципиентов печени после трансплантации.....	18
1.6 Течение HBV-инфекции после трансплантации печени, подходы к профилактике и лечению.....	20
1.6.1 Вакцинация	21
1.6.2 Человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепатита В (HBV Ig).....	23
1.6.3 Противовирусные препараты для лечения HBV-инфекции	24
1.6.3.1 Препараты интерферонов.....	25
1.6.3.2 Аналоги нуклеозидов.....	26
1.6.3.3 Аналоги нуклеотидов	28
1.6.3.4 Нежелательные явления, возникающие при проведении противовирусной терапии	32
1.7 Заключение	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Характеристика клинических наблюдений	36
2.2 Методы обследования пациентов, мониторинг иммуносупрессивной терапии	39
2.3 Методы выявления HBV-инфекции, мониторинг противовирусной терапии	40
2.4 Определение эффективности и безопасности противовирусной терапии	41
2.5 Статистическая обработка результатов исследования.....	44

ГЛАВА 3. HBV-ИНФЕКЦИЯ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ HBV- ИНФЕКЦИИ	45
3.1 Анализ схем противовирусной терапии у пациентов до ортотопической трансплантации печени: наличие вирусной нагрузки и эффективность терапии..	45
3.2 Анализ схем противовирусной терапии у пациентов после ортотопической трансплантации печени: их эффективность и безопасность	46
3.2.1 Анализ биохимических параметров у пациентов после трансплантации печени	46
3.2.2 Сероконверсия HBsAg. Влияние вiremии до ортотопической трансплантации печени и противовирусной терапии на наличие и сроки наступления сероконверсии HBsAg	50
3.2.2.1 Влияние наличия вiremии до ортотопической трансплантации на сероконверсию HBsAg	52
3.2.2.2 Сероконверсия HBsAg в зависимости от выбора противовирусной терапии....	54
3.3 Иммуносупрессивная терапия у пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции.....	56
3.4 Коинфекция HBV и HDV	61
3.5 Выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции	64
3.6 Клиническое наблюдение 1: рецидив HBV-инфекции на фоне отмены противовирусной терапии	66
ГЛАВА 4. HBV-ИНФЕКЦИЯ DE NOVO.....	68
4.1 Характеристика пациентов до трансплантации печени.....	68
4.2 Выявление маркеров HBV-инфекции de novo: сроки после трансплантации печени, влияние иммуносупрессивной терапии	69
4.3 Назначение противовирусной терапии: ее эффективность и безопасность....	71
4.3.1 Биохимические критерии эффективности противовирусной терапии	72
4.3.2 Вирусологический критерий эффективности противовирусной терапии	75
4.3.3 Серологический критерий эффективности противовирусной терапии.....	79

4.4 Клиническое наблюдение 2: успешное использование высокобарьерного аналога нуклеотида в лечении HBV-инфекции de novo после ретрансплантации печени	84
ОБСУЖДЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV-инфекция) широко распространена во всем мире. HBV-инфекция без лечения, по меньшей мере, у одной трети пациентов приводит к тяжелому заболеванию печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, что приводит к необходимости выполнения ортотопической трансплантации печени [91].

После трансплантации печени пациентам с хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии. Без проведения противовирусной терапии происходит реинфицирование трансплантата, что приводит к скорому развитию дисфункции пересаженного органа и снижает выживаемость как трансплантатов, так и реципиентов [129,141]. Противовирусные протоколы с использованием аналогов нуклеоз(т)идов (ламивудина, энтекавира, тенофовира дизопраксил фумарата и тенофовира алафенамида) имеют ряд побочных эффектов, в т.ч. различной степени нефротоксичность, что особенно важно для пациентов после трансплантации печени, принимающих иммуносупрессивные препараты. Также имеется определенная группа пациентов с резистентностью к проводимой противовирусной терапии, что после трансплантации печени ведет к быстрому развитию дисфункции трансплантата печени и повышенному риску потери трансплантата.

Одной из стратегий лечения HBV-инфекции является введение человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена гепатита В. Сложности данной терапии обусловлены отсутствием стандартного протокола введения препарата, парентеральным его введением и высокой стоимостью.

В федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации накоплен уникальный для мировой практики опыт ведения пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции, а также пациентов с HBV-инфекцией, возникшей *de novo* после трансплантации печени по поводу других заболеваний. Однако особенности течения HBV-инфекции, ее исходы после трансплантации печени и в отечественной, и в зарубежной научной литературе описаны недостаточно; остаются малоизученными вопросы эффективности и безопасности противовирусной терапии у реципиентов печени и нет единого мнения о тактике выбора оптимального протокола лечения.

Цель исследования

Определение возможностей противовирусной терапии у реципиентов печени с исходной HBV-инфекцией и с HBV-инфекцией *de novo*.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности течения HBV-инфекции после трансплантации печени и эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с циррозом печени в исходе HBV-инфекции.
2. Проанализировать клинические особенности и характеристики HBV-инфекции *de novo* после трансплантации печени и эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов.
3. Оценить безопасность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у реципиентов после трансплантации печени.
4. Изучить отдаленные исходы трансплантации печени у пациентов с HBV-инфекцией.

Научная новизна

На основании проведенного исследования охарактеризовано течение HBV-инфекции и проанализированы клинико-лабораторные особенности у реципиентов, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции, а также у пациентов, которые ранее не имели маркеров данного заболевания.

Впервые дана оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у реципиентов печени, что позволит улучшить отдаленные исходы трансплантации печени.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана возможность достижения авиремии и сероконверсии у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени, что расширяет границы применимости высокобарьерных аналогов нуклеотидов у реципиентов печени; изложены факторы, влияющие на достижение сероконверсии у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени.

На основании результатов исследования разработан протокол ведения пациентов с HBV-инфекцией, получающих противовирусную терапию после трансплантации печени, который включает в себя рекомендации по объему и срокам обследования реципиентов, назначению противовирусной терапии и контролю за эффективностью и безопасностью назначенной терапии.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен анализ клинических данных и результаты лабораторных исследований до и после начала противовирусной терапии у взрослых реципиентов с HBV-инфекцией *de novo* после трансплантации печени, а также у пациентов после трансплантации печени по поводу исходной HBV-инфекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Своевременное выявление рецидива HBV-инфекции и HBV-инфекции *de novo* у пациентов после трансплантации печени и назначение противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов позволяет избежать развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.
2. Иммуносупрессивная терапия не оказывает существенного влияния на достижение авиремии и сероконверсии HBsAg при лечении HBV-инфекции высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов.
3. Эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов достаточная и не требует дополнительных методов лечения.
4. Применение противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов, у пациентов, перенесших трансплантацию печени, безопасно, что подтверждается невысокой частотой развития нежелательных явлений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований (63 реципиента печени с исходной HBV-инфекцией после трансплантации печени, 22 пациента с HBV-инфекцией *de novo*), применением современных клинических, лабораторных и статистических методов исследования и анализа.

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную

реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.).

Апробация работы состоялась 13.09.2022 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 27-29 сентября 2021 г.), Научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию трансплантационной помощи населению» (Москва, 18-19 февраля 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в отделении терапии, хирургическом отделении № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла сбор материалов для исследования. Автором, являющейся также лечащим врачом, самостоятельно сформирована база данных, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликованы 4 научные работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (3 статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения, 4 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 162 источника, в том числе 21 отечественный и 141 зарубежный. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 30 рисунками.

ГЛАВА 1. HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основные характеристики HBV-инфекции

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой ДНК-вирус из семейства гепаднавирусов с частично двухцепочечной кольцевой ДНК (кДНК). HBV подразделяют на 10 генотипов (А-Ј) в зависимости от последовательности нуклеотидов в геноме [91,125]. Преимущественно в геноме HBV кодируется четыре вида антигенов – HBsAg, HBcAg, HBeAg и HBxAg. Оболочка вируса состоит из двойного липидного слоя и различных белковых молекул. Двойной липидный слой содержит поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), который состоит из большой, средней и малой белковых молекул – антигена S, а также антигенов пре-S1 и пре-S2. Под липидной оболочкой находится вирусный капсид. Капсид содержит кольцевую, частично двухцепочечную ДНК и ДНК-полимеразу (кодируется геном Р), а также кор-антиген HBV (HBcAg). Кроме того, между кор-антигеном HBV и липидным слоем имеется родственный нуклеокапсиду растворимый антиген Е – HBeAg. В некоторых мутантных штаммах этот антиген может отсутствовать [92]. Ген Х кодирует белок, обеспечивающий способность HBV вызывать вирус-ассоциированный первичный рак печени [47,77].

Выявление HBsAg в крови пациента позволяет установить диагноз гепатита В. Хроническая HBV-инфекция диагностируется при наличии положительного HBsAg в течение не менее 6 месяцев. Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV-инфекция) – одна из наиболее распространенных инфекций в мире [96]. Около 300 млн. человек в мире имеют маркеры HBV-инфекции, по данным ВОЗ, распространенность инфекции варьирует от 0,4% до 8,5% в зависимости от региона [22].

HBV-инфекция передается перинатальным и половым путем, также имеются данные о передаче инфекции при тесном контакте между людьми,

например, среди детей в эндемичных районах через различные дефекты кожного покрова [103,116].

Вне организма вирус гепатита В может жить в течение длительного времени [116]. После острой инфекции вероятность развития хронической инфекции у взрослых – менее 5%, у детей в возрасте до 5 лет эта вероятность составляет 25–30%, а у новорожденных от НВсAg-позитивных матерей – 90% [138]. Кроме того, у лиц с ослабленным иммунитетом более вероятно развитие хронической HBV-инфекции.

В связи с наличием у HBV трех антигенов (HBsAg, HBcAg, HBeAg), каждый из которых стимулирует выработку антител к ним (анти-HBs, анти-HBc Ig M и G, анти-HBe), у клиницистов имеется возможность исследования HBV-профиля для определения стадии заболевания (таблица 1).

Таблица 1 – Интерпретация результатов исследования HBV-профиля

HBV-профиль			Значение	Наблюдение и лечение	Вакцинация
HBsAg	Анти-HBc	Анти-HBs			
+	+	-	Хроническая HBV-инфекция	ПЦР ДНК, исследование функции печени, назначение терапии	Нет
-	+	+	Перенесенная HBV-инфекция	ПЦР ДНК при наличии факторов риска рецидива	Нет
-	+	-	Перенесенная HBV-инфекция или начало острой инфекции	Анти-HBc IgM, ПЦР ДНК	Да, если исключена острая инфекция
-	-	+	Вакцинация	Не нуждается	Нет
-	-	-	Не болел, не вакцинировался	Не нуждается	Да

HBV – вирус гепатита В, HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, анти-HBc – антитела к коровому антигену вируса гепатита В, анти-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, Ig M – иммуноглобулин класса М, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Главный маркер HBV-инфекции – HBsAg, в то время как HBeAg является маркером активной репликации вируса. У некоторых людей может быть положительный результат теста на анти-HBc без присутствия HBsAg, у них также может быть или не быть анти-HBs. Обнаружение изолированных антител к HBc (анти-HBc положительный, но отрицательный HBsAg и анти-HBs) может происходить по целому ряду причин. Наиболее распространенной причиной является предыдущее заражение HBV. Такие пациенты имеют в анамнезе острую инфекцию HBV несколько лет назад, за это время титры анти-HBs снизились до неопределяемого уровня. Часть пациентов были хронически инфицированы HBV в течение десятилетий, прежде чем произошла сероконверсия HBsAg [142,162]. В первом случае риск гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) или цирроза печени, вызванных вирусом гепатита В, минимален. Во втором случае эти люди по-прежнему подвержены риску развития цирроза печени, ГЦК [69,93,109]. У этих людей обычно низкий уровень ДНК вируса гепатита В (20-200 МЕ/мл) [76,117].

Исход острой инфекции HBV зависит от возраста. Примерно у 95% новорожденных, 20–30% детей (в возрасте 1–5 лет) и менее 5% взрослых развивается хроническая инфекция [32]. При отсутствии соответствующего лечения хроническая HBV-инфекция у одной трети пациентов приводит к тяжелым последствиям: циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме, а также к риску ко/супер-инфицирования вирусом гепатита D (HDV) [22,47,91]. У пациентов с HBV-инфекцией распространенность HDV-инфекции составляет около 0,98% (95% ДИ от 0,61 до 1,42) и 14,57% (95% ДИ 12,93-16,27) [46].

Вакцинация и своевременное лечение новыми противовирусными препаратами предотвращают тяжелые последствия HBV-инфекции, однако трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения пациентов с запущенными формами поражения печени, вызванными HBV-инфекцией [139]. После трансплантации по поводу любого заболевания печени также может быть выявлена HBV-инфекция – HBV-инфекция *de novo*. Причины возникновения инфекции после трансплантации те же, что и до операции. Кроме того, в связи с дефицитом донорских органов, в клинической практике некоторых

зарубежных стран для трансплантации используются органы от доноров, имеющих маркеры HBV-инфекции [28,37,73,87,120,149,151,154]. По данным литературы, HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [41]. После трансплантации печени пациентам с хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии.

1.2 Особенности течения HBV-инфекции после трансплантации печени

После трансплантации печени возможна реактивация HBV-инфекции. Данное явление связано с различными предтрансплантационными факторами, такими как наличие вирусной нагрузки на момент трансплантации, присутствие HBeAg в крови пациента, развитие гепатоцеллюлярной карциномы в печени реципиента [12,18,68,88]. В различных исследованиях демонстрируется, что определенные генотипы вируса гепатита В связаны с более высоким риском рецидива инфекции. Например, было продемонстрировано наличие такого потенциала у генотипа D по сравнению с генотипом А [45,55]. При вирусной нагрузке на момент трансплантации выше 10^5 копий/мл или 20 000 МЕ/мл пациент относится к категории высокого риска рецидива HBV-инфекции [55]. Известно, что кДНК вируса гепатита В достаточно стабильна в инфицированных клетках и может сохраняться в печени пациентов спустя десятилетия после клиничко-лабораторного выздоровления от инфекции [57,101,122]. Клетки с молекулой ДНК гепатита В в таком латентном состоянии служат источником для реактивации инфекции. Эта персистенция происходит несмотря на активный иммунный ответ против вируса и в отсутствие иммуносупрессивных факторов. Кроме того, клинические исследования показывают, что терапия аналогами нуклеоз(т)идов подавляют репликацию ДНК HBV в плазме крови, однако уменьшение количества кДНК через год лечения незначительное [118]. Это

объясняет сложность терапии HBV-инфекции и причину, по которой данную инфекцию полностью излечить представляется весьма трудной задачей, особенно у людей, нуждающихся в длительной иммуносупрессивной терапии. Персистенция кДНК гепатита В в клетках, хоть и на низком уровне, объясняет возможность реактивации гепатита у любых лиц, имеющих анамнез инфицирования гепатитом В, в том числе после трансплантации печени [4,74].

Элиминация вируса происходит при развитии устойчивого, поликлонального, мультиспецифического CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного ответа. HBV-специфические Т-клетки с помощью цитопатических механизмов непосредственно нацелены на инфицированные клетки, а через интерферон-опосредованные пути подавляют репликацию вируса [74,133,152]. В подавлении вируса гепатита В также участвует гуморальный иммунитет. Активированные В-клетки продуцируют нейтрализующие антитела, что также ограничивает распространение HBV-инфекции [34]. Эти иммунные механизмы подавляют активную репликацию HBV, однако они недостаточно эффективны для уничтожения всего пула инфицированных клеток, содержащих либо «латентную» кДНК HBV, либо HBV с низким уровнем репликации, которые избегают воздействия HBV-специфических иммунных клеток [71,126]. Такие клетки представляют собой резервуар персистирующего гепатита В. Размер и природу этого резервуара у лиц с серологическими признаками выздоровления от HBV-инфекции исследовать представляется затруднительным, но, очевидно, он является источником реактивации HBV после нарушения или подавления механизмов иммунного контроля [100]. Реактивация HBV после трансплантации печени связана с подавлением иммунного ответа иммуносупрессивными препаратами. Глюкокортикостероиды подавляют клеточно-опосредованный иммунитет путем ингибирования продукции интерлейкинов, необходимых для пролиферации Т- и В-клеток [71,98]. Ингибиторы кальциневрина подавляют функции Т-лимфоцитов, связываясь с белками иммуофилинами и ингибируя продукцию интерлейкинов [98]. В связи с эти пациенты после трансплантации

печени и начала иммуносупрессивной терапии являются категорией с высоким риском потенциальной реактивации HBV-инфекции.

1.3 HBV-инфекция после трансплантации печени *de novo*

После трансплантации печени у любого пациента без предшествующего наличия маркеров HBV-инфекции по различным причинам может быть выявлена HBV-инфекция, в таком случае инфекция определяется как HBV-инфекция *de novo*. Причиной появления HBV-инфекции могут быть трансфузии компонентов крови, оперативные вмешательства, половые партнеры, как и в общей популяции [19,36]. Также у пациентов после трансплантации печени источником может быть донор с отрицательным HBsAg, но имеющий HBc-антитела в сыворотке крови и кДНК HBV в гепатоцитах, что не всегда проверяется рутинными методами исследования [49,158]. После трансплантации такого органа реципиенту вирус реактивируется на фоне иммуносупрессивной терапии, что приводит к хронической HBV-инфекции трансплантата [29].

Наибольшему риску HBV-инфекции *de novo* подвержены HBcAb- и HBsAb-негативные реципиенты [143]. По данным недавнего исследования, из 1458 пациентов у 21 (1,4%) была выявлена HBV-инфекция *de novo*. Время до выявления инфекции было разным и составляло от 8 до 55 месяцев. У HBcAb-отрицательных реципиентов вероятность развития инфекции *de novo* HBV была статистически значимо выше, чем у HBcAb-положительных реципиентов (22,6% против 9,1%). Частота инфицирования вирусом гепатита В *de novo* не различалась в зависимости от статуса HBs-антител у реципиента [79].

Выявление маркеров HBV-инфекции возможно на протяжении всей жизни реципиента, что требует регулярного вирусологического обследования [16].

1.4 Отдаленные результаты трансплантации печени у пациентов с HBV-инфекцией

Наличие вирусной нагрузки на момент оперативного вмешательства и отсутствие противовирусной терапии после него приводит к быстрому реинфицированию трансплантата и его дисфункции, что ухудшает прогноз выживаемости реципиента [11,89,123]. Срок возникновения рецидива инфекции после трансплантации печени без противовирусной терапии обычно происходит между 6 и 12 месяцами [128].

Согласно европейскому регистру трансплантации печени, с 1988 по 2016 год было выполнено 5822 операций по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции [23]. Это соответствует 5% от общего количества трансплантаций за данный период. Также в соответствии с регистром доля HBV-инфекции как причины развития цирроза печени, требующего трансплантации, за последние 15 лет снизилась до 4%. В 16% случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне существующего цирроза печени, причиной цирроза печени была HBV-инфекция. В таблице 2 представлены данные по выживаемости трансплантатов и пациентов за 15 лет наблюдения с 2002 по 2016 года через 1 год, через 5, 10 и 15 после трансплантации печени.

Таблица 2 – Показания к трансплантации печени и соответствующая выживаемость трансплантатов и реципиентов. Европейский регистр трансплантации печени, данные с января 2002 года по декабрь 2016 года [23]

Причина трансплантации печени	Кол-во пациентов	% от общего числа трансплантаций	1-летняя выживаемость трансплантата и реципиента, %	5-летняя выживаемость трансплантата и реципиента, %	10-летняя выживаемость трансплантата и реципиента, %	15-летняя выживаемость трансплантата и реципиента, %
HBV	3826	4	82; 86	72; 76	66; 70	57; 62
HBV+HDV	1431	2	89; 93	84; 89	79; 83	75; 78
HCV	10495	12	78; 81	59; 64	46; 51	36; 40

HBV – вирус гепатита В, HDV – вирус гепатита D, HCV – вирус гепатита С

По поводу цирроза печени в исходе HBV+HDV-инфекции с 1988 по 2016 год было выполнено 1939 трансплантаций печени (2% от общего количества операций). Выживаемость трансплантатов и пациентов оказалась выше, чем при моноинфекции гепатита В: через 1 год составила 89% и 93% соответственно, через 5 лет – 84% и 89%, через 10 лет – 79% и 83%, через 15 лет – 75% и 78%. [23].

Выживаемость трансплантатов и реципиентов с циррозом печени в исходе HCV-инфекции значительно ниже, чем в исходе HBV-инфекции, в особенности по прошествии 5 и более лет. При сравнении выживаемости после трансплантации по поводу цирроза печени, например, алкогольной этиологии и в исходе HBV-инфекции через 1 год и 5 лет отмечаются схожие результаты, а 10- и 15-летняя выживаемость у пациентов с алкогольным циррозом значительно ниже – 55% и 59% через 10 лет и 40%, 43% через 15 лет [23].

В целом, у реципиентов печени с исходной HBV-инфекцией при проведении противовирусной терапии выживаемость сопоставима, а в некоторых случаях даже выше, чем при трансплантации печени по поводу других заболеваний печени [6].

1.5 Факторы риска прогрессирования HBV-инфекции у реципиентов печени после трансплантации

Согласно данным литературы, к факторам риска развития и прогрессирования HBV-инфекции после трансплантации печени относятся [30,97,112,153]:

- уровень вирусной нагрузки на момент трансплантации печени более 10^5 копий/мл HBV ДНК в плазме крови
- наличие HBeAg
- количество анти-HBcore антител
- наличие резистентности к противовирусным препаратам
- применение иммуносупрессивных препаратов

Риск реактивации условно разделяется на высокий (если частота реактивации HBV-инфекции составляет $\geq 10\%$), умеренный (если риск реактивации составляет от 1 до 10 %) и низкий (если риск реактивации $< 1\%$). Данное разделение базируется в виде иммуносупрессивной терапии, назначенной пациенту в связи с различными заболеваниями, и на наличии HBsAg и анти-HBcAb, если HBsAg отсутствует. Лечение ингибиторами кальциневрина и низкими дозами кортикостероидов (преднизолон 10 мг перорально ежедневно в течение 4 недель) относится к умеренному фактору риска реактивации, то есть 1–10% [24]. Применение глюкокортикостероидов в средних дозах (10–20 мг перорально в день) увеличивают риск обратной сероконверсии у HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных пациентов [39]. В связи с этим у пациентов с маркерами гепатита В необходим рутинный скрининг на HBV-инфекцию, в виде определения HBsAg и анти-HBc [114]. Пациентам с высоким или средним риском реактивации HBV-инфекции рекомендуется профилактический прием аналогов нуклеоз(т)идов. Пациентам с низким риском реактивации инфекции возможна выжидательная тактика при условии регулярного обследования. При отсутствии у пациента HBsAg и наличии только анти-HBc-антител вопрос о назначении профилактической терапии решается индивидуально, так как в целом риск реактивации HBV намного ниже у HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных пациентов, чем у HBsAg-положительных пациентов. В большинстве случаев у пациентов с отрицательным HBsAg рекомендуется тщательное наблюдение [78,111].

1.6 Течение HBV-инфекции после трансплантации печени, подходы к профилактике и лечению

В 1980-90х годах проводились исследования, которые наглядно показывали, что после трансплантации печени по поводу HBV-инфекции без противовирусной терапии весьма высок риск рецидива инфекции в трансплантате. У пациентов без репликации и при отсутствии HBeAg частота реинфекции составляет от 50% до 75%, как и среди пациентов без этих маркеров вирусной репликации [96]. У реципиентов печени с персистенцией HBV-инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии в течение 1–2 лет развивалась агрессивная форма хронического гепатита, переходящая в отторжение трансплантата и цирроз трансплантата печени. Для описания данной формы рецидива HBV-инфекции в 1991 г. был введен термин – фиброзно-холестатический гепатит [53]. При микроскопическом исследовании биопсийного материала фиброзно-холестатический гепатит характеризуется баллонной дегенерацией гепатоцитов, различной степенью перисинусоидального фиброза и холестаза, воспаление может быть умеренным или отсутствовать, а также при иммуногистохимическом анализе отмечается выраженная экспрессия HBsAg и HBeAg [110]. Повышение внутриклеточной экспрессии антигенов HBV происходит под действием иммунодепрессантов, они ослабляют иммунный ответ против инфицированных клеток печени и могут напрямую стимулировать репликацию вируса. Трехлетняя выживаемость пациентов с гепатитом В, перенесших трансплантацию в США с 1987 по 1991 г., составила всего 55% по сравнению с 68–78% у пациентов, перенесших трансплантацию печени по другим показаниям [72]. Также было доказано, что после трансплантации печени по поводу HBV-инфекции инфицирование трансплантата происходит в короткие сроки и приводит к высокой смертности [33]. В связи с этим наличие у пациентов HBsAg и HBeAg являлось абсолютным противопоказанием для выполнения трансплантации печени, а наличие HBsAg без HBeAg в качестве относительного противопоказания [52].

После появления в клинической практике человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена гепатита В (НВІg) заболевания печени, связанные с HBV-инфекцией, были включены в показания для выполнения ортотопической трансплантации печени в Европе [140]. Однако в США до середины 1990-х гг. наличие гепатита В являлось относительным противопоказанием к трансплантации.

В предотвращении реактивации HBV-инфекции и развития HBV-инфекции *de novo* имеются три основных подхода: активная иммунизация (вакцинация реципиентов до трансплантации печени), пассивная иммунизация (назначение человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена гепатита В (НВІg)) и противовирусная терапия (препараты интерферонов, аналоги нуклеоз(т)идов) в профилактических целях при высоком риске развития инфекции и для лечения при выявлении маркеров инфекции [42,108,114].

1.6.1 Вакцинация

Одной из стратегий профилактики рецидива HBV-инфекции является индукция активного иммунитета путем вакцинации [20,62,90]. Исследование Bienzle et al. показали возможность успешной вакцинации после трансплантации печени [35]. Вакцины, нацеленные на домен preS1, которые потенциально могут преодолеть иммунную толерантность к HBV, демонстрируют многообещающую эффективность в развитии иммунного ответа в клинических исследованиях. С другой стороны, вакцины против HBV могут быть более эффективными в профилактике инфекции *de novo* гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов. Проводятся исследования, рассматривающие активную иммунизацию реципиентов до и после трансплантации печени с мониторингом титров HBs-антител в качестве меры профилактики развития HBV-инфекции *de novo* [20,144,151]. Одно из них было представлено в 2017 г. Wang et al. В данной работе рассматривается группа из 71 реципиента печени, которая проходила вакцинацию против вируса гепатита В до и после трансплантации от HBsAb-положительных

доноров. Средний период наблюдения составил 8 лет, при этом было зарегистрировано только 3 (4%) случая HBV-инфекции *de novo*. Все пациенты относились к группе, у которой вырабатывался недостаточный уровень иммунного ответа на вакцинацию (anti-HBs менее 100 МЕ/л). Выявленная инфекция протекала без значимых отклонений в биохимическом анализе крови, которые бы потребовали проведения биопсии печени, и влияние на результаты трансплантации не оказывала. Однако исследователи отмечают, что вакцины не только менее эффективны при циррозе печени, но и требуют тщательного мониторинга реакции на вакцину. Также сроки ожидания трансплантации от посмертного донора трудно предсказать, а вакцинация может занять месяцы. Из этого можно сделать вывод, что такой подход скорее применим в условиях трансплантации печени от живого донора, когда оперативное вмешательство проходит в плановом порядке. Кроме того, на протяжении всего исследования требовалось довольно большое количество введений вакцины для поддержания иммунитета (в среднем 4 дозы; диапазон 1–9 доз). При этом 9 пациентов никогда не вакцинировались после трансплантации из-за наличия противопоказаний [151]. Также у пациентов могут иметься мутации, снижающие эффективность вакцины. Клинические данные и данные *in vitro* подтверждают устойчивость к вакцине генотипов HBV K141E/I/R и G145A/R [107]. По данным другого исследования были определены однонуклеотидные полиморфизмы, которые ассоциированы с отсутствием или недостаточностью поствакцинального иммунного ответа против HBV-инфекции, определение генетических особенностей пациента играет важную роль в прогнозировании успешности вакцинации [5].

Таким образом, хотя этот подход и дешевле, он более сложен, требует мониторинга, а у части пациентов не достигаются целевые уровни анти-HBs по разным причинам.

1.6.2 Человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепатита В (НВІg)

Первым методом профилактики и лечения HBV-инфекции является человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепатита В (НВІg). До появления в клинической практике противовирусных препаратов это был единственный способ борьбы с уже имеющейся инфекцией. В дальнейшем НВІg использовался преимущественно в сочетании с другими видами лечения гепатита В. Комбинация НВІg и препаратов прямого противовирусного действия, по данным ряда исследований, надежна и эффективна для предотвращения реактивации HBV [80,113,134]. В других исследованиях указывается на эффективность монотерапии НВІg с очень низким риском развития HBV-инфекции *de novo* у реципиентов, получивших трансплантат от анти-НВс-положительного донора и у которых титр анти-НВс составляет более 100 МЕ/л [105]. В метаанализе, включающем 1484 пациента, комбинированная терапия НВІg с аналогами нуклеоз(т)идов оказалась более эффективной с точки зрения рецидива HBV-инфекции, чем монотерапия препаратами прямого противовирусного действия, однако в подавляющем большинстве включенных исследований использовался ламивудин, адефовир или их комбинация [150].

В то же время имеется достаточно данных о высокой эффективности монотерапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени, кроме того, по тем же данным дополнительное введение НВІg к назначению пероральных препаратов не усиливало эффективность лечения [21,94,124]. Было проведено 53-месячное исследование 362 реципиентов печени, оперированных по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции. Ни один из пациентов не получал человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепатита В. Половина пациентов получали ламивудин, 39% получали энтекавир, а 12% получали комбинированную терапию ламивудином и адефовиром. Через 3 года частота рецидива HBV-инфекции составила 17%, 0% и 7% соответственно в каждой группе [63]. Эти данные

свидетельствуют о преимуществе высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов в профилактике и лечении HBV-инфекции.

Применение HBV Ig стало отходить на второй план с появлением новых аналогов нуклеоз(т)идов (энтекавир, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид), которые отличались от предшественников (ламивудина, адефовира) более высоким порогом резистентности. Также на сокращение использования иммуноглобулина повлияла его высокая стоимость, отсутствие стандартных протоколов и неудобство применения в долгосрочной перспективе (только парентеральное введение). Концепция необходимости пожизненного применения HBV Ig для профилактики рецидива HBV постепенно начала претерпевать значительные изменения: уменьшение дозы, сокращение курса приема, использование только во время оперативного вмешательства. Так как при этом параллельно использовались аналогами нуклеоз(т)идов это не сопровождалось повышенным риском рецидива HBV. В настоящее время продолжаются дальнейшие исследования возможности полного исключения HBV Ig из противовирусной терапии и профилактики рецидива HBV после трансплантации печени [9,13,83,89,106]. Следует отметить, что Американская ассоциация по изучению заболеваний печени и Европейская ассоциация по изучению печени уже рекомендовали в качестве профилактики и лечения HBV-инфекции *de novo* монотерапию аналогами нуклеоз(т)идов [56,84,138].

1.6.3 Противовирусные препараты для лечения HBV-инфекции

Противовирусные препараты для лечения HBV-инфекции можно разделить на три класса:

- интерфероны
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, телбивудин, энтекавир)
- нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (адефовир, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид)

1.6.3.1 *Препараты интерферонов*

Препараты интерферонов в свое время были основой противовирусной терапии HBV-инфекции до трансплантации печени, а также использовались и после трансплантации печени, так как без противовирусной терапии выживаемость трансплантата была очень низкой [81,85,145]. Интерфероны это группа цитокинов, которая является одной из основных регуляторов иммунного ответа против различных вирусов. Эндогенные интерфероны разделяют на три основных вида (1, 2 и 3) в зависимости от типов рецепторов, через которые они передают сигналы в клетку [160]. Связывание интерферона альфа 1-го типа с клеточным рецептором IFNAR, которые присутствуют почти на всех клетках, инициирует путь передачи сигнала JAK-STAT, что приводит к экспрессии десятков генов [155]. Активация этих генов приводит к синтезу множества белков, которые опосредуют противовирусные эффекты интерферона, а также его побочные эффекты.

Многочисленность и тяжесть побочных эффектов вместе с инъекционным способом введения и малой эффективностью данной терапии являются основными причинами, по которым, препараты интерферонов в настоящее время практически не используются. В клинических испытаниях почти у всех пациентов наблюдалось как минимум одно нежелательное явление. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 10% пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2а, и у 17% пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2b. Около 40% пациентов необходима была коррекция дозы из-за развития побочных эффектов. Наиболее частыми причинами изменения дозы были нейтропения (27% при применении пегинтерферона альфа-2а и 18% – пегинтерферона альфа-2b) и тромбоцитопения (4% и 3% соответственно). 14% и 10% пациентов пришлось прекратить терапию из-за нежелательных явлений [67]. Наиболее распространенными причинами прекращения терапии были психиатрические (депрессия и раздражительность), системные (например, слабость, головная боль) или диспепсические явления. Большинство пациентов сталкивалось с гриппоподобным синдромом,

включающим такие явления как слабость, лихорадка, озноб, миалгии, артралгии, боли в спине, головная боль, анорексия, тошнота, диарея, нарушение концентрации внимания, нарушения сна, потеря веса, снижение либидо, выпадение волос и подавление костного мозга [137]. Одними из значимых побочных эффектов интерферонов являются гематологические осложнения – цитопения и анемия. При развитии данных осложнений необходимо корректировать дозу вводимого препарата и до 50 % реципиентов нуждаются в введении стимуляторов гемо- и лейкопоеза или в трансфузиях компонентов крови [51]. Также интерфероновая терапия стимулирует иммунные реакции организма, повышая риск развития отторжения трансплантата в среднем на 5% [160].

1.6.3.2 Аналоги нуклеозидов

В течение многих лет ламивудин был стандартом профилактики HBV-инфекции, при этом примерно у 3% пациентов развивалась данная инфекция несмотря на прием препарата [41]. В дальнейшем было выявлено развитие различных первичных и вторичных мутаций, приводящих к резистентности к лечению ламивудином. Мутации первичной лекарственной резистентности обусловлены заменой аминокислот, которые приводят к снижению восприимчивости вируса к противовирусным средствам, в то время как вторичные компенсаторные мутации вызываются аминокислотными заменами, которые восстанавливают функциональные дефекты вирусной полимеразной активности (т.е. приспособленность к репликации), связанные с первичной лекарственной устойчивостью [95].

Наличие резистентности к терапии связано с характеристиками самого вируса (уровень ДНК HBV в плазме крови до лечения, наличие первичных мутаций), пациента (его иммунный статус, особенности фармакодинамики) и лечения (выбор препарата, длительность проводимой терапии, развитие мутаций, приводящих к резистентности к лечению) [40,50].

В исследовании Mooka et al. оценили распространенность полиморфизмов, связанных с лекарственной устойчивостью, в 48 различных участках белка обратной транскриптазы (RT) в общей сложности 2838 полноразмерных последовательностей HBV. 90% (43/48) сайтов имели полиморфизмы, связанные с лекарственной устойчивостью. Генотипы А и С имели наибольшее количество сайтов (9) с полиморфизмами, связанными с лекарственной устойчивостью, с распространенностью >20%.

Наиболее частые первичные мутации, связанные с резистентностью к ламивудину, встречаются в кодоне 204 в участке тирозин-метионин-аспарат-аспарат (YMDD) и приводят к замене аминокислот – rtM204V/I (замена метионина валином или изолейцином) [107]. Эти изменения вызывают более чем 100-кратное снижение чувствительности к ламивудину. Резистентность к ламивудину постепенно развивается во время лечения с частотой от 14% до 32% в первый год лечения и превышает 70% после 48 месяцев терапии [63]. Исследования показали, что адефовир, тенофовир и энтекавир обладают противовирусной активностью в отношении ламивудин-устойчивых мутантов HBV, но активность энтекавира в отношении этих мутантов значительно ниже, чем в отношении HBV «дикого типа» [157].

Энтекавир – пероральный аналог нуклеозида гуанозина, фосфорилируется с образованием активного трифосфата. Путем конкуренции с естественным субстратом деоксигуанозина-трифосфатом, энтекавира трифосфат ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: 1) прайминг HBV полимеразы, 2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и 3) синтез позитивной нити HBV ДНК [58]. Энтекавира трифосфат – слабый ингибитор клеточных ДНК полимераз. Применяется препарат в дозе 0,5–1 мг/сут и в настоящее время является одним из препаратов первой линии противовирусной терапии HBV-инфекции [3,7,15]. Необходимы две или более аминокислотных замены в белке обратной транскриптазы (RT) HBV для придания устойчивости к энтекавиру, которая может проявляться как комбинация M204I/V с одной или несколькими из следующих замен: L80I/V, I163V, I169T, V173L,

L180M, A181S/T/V, T184X, A186T, S202C/G/I/R, M250I/V и/или C256S/G [107]. Общая распространенность резистентности к энтекавиру, определяемая наличием мутаций M204I/V+L180M, составила 2,4% (67/2838); другие комбинации мутаций резистентности к энтекавиру встречались редко (все <0,6%). Как и в случае с другими мутациями резистентности, наиболее часто эти мутации встречались в генотипе С в 3,5% (39/1102 против 28/1736 в других генотипах; $p=0,001$) [107].

При наличии мутаций резистентности к ламивудину, мутации, связанные с устойчивостью к энтекавиру снижают восприимчивость к нему более чем в 100 раз, особенно при наличии 2 или более мутаций, связанных с энтекавиром [136]. Вирусологический прорыв обычно происходит только после появления дополнительных мутаций, связанных с энтекавиром, на фоне уже существовавших мутаций резистентности к ламивудину. При этом пациент необязательно имеет анамнез предыдущей противовирусной терапии. Однако HBV с мутациями резистентности к энтекавиру, чувствительны к адефовиру и тенофовиру [147].

1.6.3.3 Аналоги нуклеотидов

Адефовир – один из первых аналогов нуклеотидов, использовавшихся в терапии HBV-инфекции [27,44]. Адефовир представляет собой нуклеозидный аналог аденина и назначается в неактивной форме адефовира дипивоксила, который метаболизируется в активную молекулу в организме. Основными мутациями устойчивости к адефовиру являются rtN236T и/или rtA181T/V. Вирус HBV с rtN236T восприимчив к лечению ламивудином, в то время как вирус с мутацией rtA181T/V, наоборот, устойчив к лечению ламивудином [146]. HBV с обеими этими мутациями чувствителен к энтекавиру как *in vitro*, так и *in vivo* [146]. Одно из исследований пациентов с резистентным к ламивудину HBV показало, что монотерапия адефовиром приводила к такой же скорости снижения уровня ДНК HBV в плазме крови, как и комбинированная терапия ламивудином и

адефовиrom [115], однако комбинация ламивудина и адефовира более эффективна для предотвращения последующей резистентности к адефовиру [66].

Тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ) в организме превращается в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата. Тенофовир в последующем превращается в активный метаболит – тенофовира дифосфат, который является нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы. Применяется препарат в дозе 300 мг/сут [8].

Тенофовира алафенамид (ТАФ) представляет собой фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксаденозинмонофосфата). Проникает в первичные гепатоциты путем пассивной диффузии и переносится транспортерами печеночного захвата – транспортными полипептидами органических анионов. В первичных гепатоцитах тенофовира алафенамид, в первую очередь, гидролизуется с помощью карбоксилэстеразы-1 с образованием тенофовира. Внутриклеточный тенофовир впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию вируса гепатита В путем внедрения в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы вируса гепатита В, что приводит к обрыву цепи ДНК [8,60].

Оба варианта тенофовира являются аналогами нуклеотида, который ингибирует обратную транскрипцию прегеномной РНК в ДНК НВV. ТАФ более стабилен, чем ТДФ, в плазме и более эффективно доставляет активный метаболит в гепатоциты [59]. Это позволяет использовать более низкие дозы препарата с аналогичной противовирусной активностью, меньшим системным воздействием и, таким образом, с меньшим риском развития побочных эффектов, в том числе со стороны функции почек и костного метаболизма. Одобренная доза ТАФ составляет 25 мг перорально один раз в день, при этом коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда клиренс креатинина <15 мл/мин [70].

Исследование с участием 873 пациентов с положительным НВеAg (26% из них получали в прошлом терапию аналогами нуклеоз(т)идов), получавших ТАФ 25 мг в день или ТДФ 300 мг в день в соотношении 2:1, демонстрирует сходные

результаты лечения через 48 недель. ДНК HBV <29 МЕ/мл было выявлено у 64% пациентов в группе, получавших ТАФ, и у 67%, получавших ТДФ. Нормализация аланинаминотрансферазы (АЛТ) отмечена у 72% и 67% в группах ТАФ и ТДФ соответственно, потеря HBeAg у 14% по сравнению с 12% и потеря HBsAg у 1% против 0,3% в соответствующих группах. Результаты наблюдения на 96-й неделе также показали, что 73% и 75% пациентов имели сывороточную ДНК HBV <29 МЕ/мл, у 22% и 18% отмечена сероконверсия HBeAg и по 1% имели сероконверсию HBsAg в группах ТАФ и ТДФ, соответственно [43].

По результатам наблюдения, через 96 недель у 426 HBeAg-отрицательных пациентов (21% с предшествующей терапией), получавших ТАФ 25 мг ежедневно или ТДФ 300 мг ежедневно в соотношении 2:1, ДНК HBV <29 МЕ/мл у 90% пациентов, получавших ТАФ, и 91% пациентов, получавших ТДФ, при этом у 1 пациента, получавшего ТАФ, исчез HBsAg [43].

В этих исследованиях через 48 недель лечения у пациентов, получавших ТАФ, наблюдалось значительно меньшее снижение плотности костной ткани и почечной функции, чем у пациентов, принимавших ТДФ. У HBeAg-положительных пациентов среднее снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации составило -0,6 мл/мин у пациентов с ТАФ, тогда как снижение в группе ТДФ составило -5,4 мл/мин ($P < 0,0001$). У HBeAg-негативных пациентов среднее снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации составило -1,8 мл/мин у пациентов с ТАФ, тогда как снижение у пациентов с ТДФ составило -4,8 мл/мин ($P = 0,004$). Также было показано, что ТАФ оказывал меньше негативного влияния на минеральную плотность костей и функцию почек. У меньшего числа пациентов, принимавших ТАФ, по сравнению с ТДФ, развивалась проксимальная тубулопатия (0 по сравнению с 4) или требовалось прекращение лечения из-за почечных осложнений (0 по сравнению с 12; $p < 0,001$) [43,61].

Общая распространенность устойчивости к тенофовиру оценивается от 0,04% до 0,1%, что позволяет предположить, что они возникают нечасто и в настоящее время вряд ли имеют клиническое значение. Большинство

последовательностей, определяющих устойчивость к лекарственным средствам, относятся к генотипу С [104].

Мутации L80I/M/V, V173L, L180M, A181T/V и T184X являются общими для ламивудина, энтекавира и тенофовира. M204I/V имеет самую высокую общую распространенность – 3,8% (109/2838). Чаще всего эти мутации встречаются у генотипа С, за исключением L80I/M/V, которая наиболее распространена в генотипе D [107].

Одна из наиболее объемных работ опубликована в 2021 г. Saidy et al. Из 2686 реципиентов печени у 32 пациентов (1,2%) была выявлена HBV-инфекция *de novo* без очевидного источника инфекции. Кроме того, 78 (2,9%) пациентов без маркеров HBV-инфекции получили HBcAb-положительные трансплантаты. В этой подгруппе у 14 (17,9%) пациентов диагностирована HBV-инфекция *de novo*. После установления диагноза было назначено лечение энтекавиром или тенофовиром. Авторы отметили значительное уменьшение признаков воспаления и отсутствие прогрессирования стеатоза по данным биопсии трансплантата после начала терапии. Также не было выявлено разницы в выживаемости между пациентами с HBV-инфекцией *de novo* и без нее [123].

В настоящее время препараты интерферона, а также ламивудин, телбивудин и адефовир практически не используются, особенно после трансплантации печени, ввиду высокого риска развития побочных явлений, резистентности и низкой эффективности данных препаратов. Исследования показали менее благоприятный исход использования ламивудина для лечения и профилактики реактивации HBV по сравнению с энтекавиром или тенофовира дезопраксила фумаратом [14,159].

В современной клинической практике используются высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов – энтекавир, тенофовира дезопраксила фумарат и тенофовира алафенамид [1,3,61,64,130].

1.6.3.4 Нежелательные явления, возникающие при проведении противовирусной терапии

Наиболее грозными нежелательными явлениями, которые могут возникнуть в ходе лечения высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов – энтекавиром и препаратами тенофовира – является развитие почечной недостаточности (в особенности на фоне сочетанного приема с нефротоксичными препаратами, прежде всего – с ингибиторами кальциневрина), развитие остеопении и остеопороза, а также возникновение резистентности к длительно принимаемому препарату [14,75,121].

При лечении аналогами нуклеоз(т)идов крайне важен мониторинг вирусологического ответа. Все пациенты, получающие терапию аналогами нуклеоз(т)идов по поводу HBV-инфекции, проходить регулярное обследование, включающее в себя определение ДНК HBV в плазме крови, а также после прекращения лечения необходим мониторинг вирусологического ответа для определения его продолжительности или рецидива инфекции. ДНК HBV в плазме крови следует тестировать до начала лечения, а затем каждые 3 месяца во время лечения [84]. При отсутствии ответа на лечение международные ассоциации рекомендуют проводить конверсию на альтернативные препараты или использовать комбинацию препаратов, чтобы свести к минимуму резистентность к противовирусным препаратам [84]. Изменения множественной лекарственной устойчивости могут быть обнаружены у пациентов, получавших последовательную монотерапию нуклеозидами, а исследования показали, что в большинстве случаев мутации, связанные с обоими видами лечения, находятся в одном и том же клоне [148]. Пациентов с вирусологическим прорывом следует расспросить о соблюдении режима терапии. Рекомендации по лечению пациентов с резистентной к противовирусным препаратам HBV-инфекции зависят от анамнестических данных о предыдущем лечении, вирусологического ответа на это лечение, при наличии возможности -исследование мутаций, определивших неэффективность терапии [161]. Наиболее эффективным методом лечения HBV-

инфекции с множественной лекарственной устойчивостью является профилактика за счет разумного использования терапии аналогами нуклеоз(т)идов и отказа от последовательной монотерапии. По возможности следует вводить наиболее сильнодействующий препарат с наименьшим уровнем генотипической резистентности и усиливать соблюдение режима лечения. Ответ следует тщательно контролировать и модифицировать лечение у пациентов с первичным отсутствием ответа.

Высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов – энтекавир и соли тенофовира – имеют гораздо меньший спектр и частоту встречаемости побочных эффектов в сравнении с интерферонами, ламивудином, адефовиром и телбивудином (таблица 3) [2]

Таблица 3 – Сравнение побочных эффектов различных противовирусных препаратов

Препарат	Доза	Побочные эффекты
Пег-интерферон-альфа-2а	180 мкг/нед	Гриппоподобный синдром, диспептические явления, цитопения, иммунные нарушения, инфекционные осложнения
Ламивудин	100 мг/сут	Панкреатит, лактат ацидоз
Адефовир	10 мг/сут	Острая почечная недостаточность, синдром Фанкони, лактат ацидоз
Телбивудин	600 мг/сут	Миопатия, нефропатия, лактатацидоз
Энтекавир	0,5-1 мг/сут	Лактатацидоз
Тенофовир дизопраксила фумарат	300 мг/сут	Нефропатия, остеопения, синдром Фанкони, лактатацидоз
Тенофовира алафенамид	25 мг/сут	Лактатацидоз

Доза тенофовира дизопроксила фумарата, согласно рекомендациям производителя, корректируется при клиренсе креатинина <50 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин увеличивается интервал между приемами в два раза. Пациентам с клиренсом креатинина от 10 до 29 мл/мин следует применять тенофовира дизопроксила фумарат один или два раза в неделю. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, тенофовира дизопроксила фумарат можно использовать после каждого сеанса гемодиализа или каждые 7 дней [8,60,86].

В настоящее время идет активное изучение препарата тенофовира алафенамида. По данным исследований, тенофовира алафенамид имеет лучший профиль безопасности в сравнении с тенофовира дизопраксила фумаратом [25,131]. В том числе проводились исследования у пациентов с хронической болезнью почек, и проводилась оценка воздействия препарата на ремоделирование костной ткани на 48-й и 96-й неделях. Продемонстрирована достоверная разница в снижении СКФ: 0,6 мл/мин против 5,4 мл/мин у HBeAg-положительных пациентов ($p<0,0001$), 1,8 мл/мин против 4,8 мл/мин у HBeAg-негативных пациентов ($p=0,004$). Также в данном исследовании продемонстрировано, что при приеме тенофовира алафенамида снижение минеральной плотности кости значительно меньше в сравнении с эффектом от приема тенофовира дезопраксила фумарата (кости таза – 0,10% и 1,72% у HBeAg-положительных пациентов, 0,29% и 2,16% у HBeAg-отрицательных; позвоночник – 0,42% и 2,29% у HBeAg-положительных, 0,88% и 2,51% у HBeAg-отрицательных) [25,43]. Также проводились исследования по применению тенофовира алафенамида у пациентов после трансплантации печени при наличии хронической болезни почек (ID NCT02862548). Было продемонстрировано достоверное увеличение СКФ через 48 недель после начала приема тенофовира алафенамида у пациентов после трансплантации печени, принимающих ингибиторы кальциневрина, снижение уровня АЛТ по сравнению с его активностью на фоне приема тенофовира дизопроксила фумарата [130].

1.7 Заключение

После трансплантации печени по поводу заболеваний печени, связанных с HBV-инфекцией, при отсутствии противовирусной терапии риск рецидива HBV-инфекции может достигать 100%, что снижает выживаемость трансплантатов и реципиентов. Также после трансплантации печени на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии имеется определенный риск возникновения HBV-инфекции *de novo*, что также требует назначения противовирусной терапии.

На основании анализа литературных данных, посвященных изучению рецидива HBV-инфекции и HBV-инфекции *de novo* у пациентов, перенесших трансплантацию печени, можно сделать вывод, что проведение эффективной и безопасной противовирусной терапии необходимо для улучшения исходов трансплантации и выживаемости пациентов [17].

В нашем исследовании планируется осветить особенности течения HBV-инфекции после трансплантации печени, оценить эффективность высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов и отдаленные результаты – выживаемость трансплантатов и пациентов. Эти результаты позволят расширить представление о возможностях применения высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени, в особенности, учитывая отсутствие общепризнанных клинических рекомендаций по ведению данной категории больных.

При своевременном выявлении факторов риска развития HBV-инфекции *de novo*, диагностике ее на ранней стадии и немедленном начале лечения, можно предотвратить серьезное повреждение трансплантата, что подтверждено в различных исследованиях, однако отсутствует единый подход к выбору протокола лечения, что также требует дополнительного изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

В период с 2016 по 2022 гг. в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова 310 взрослым пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от посмертного донора. Из них перенесли ОТП по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции 63 пациента (39 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 27 до 67 ($46,6 \pm 10,2$) лет; в таблице 4 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов с HBV-инфекцией, приведшей к трансплантации печени.

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Количество пациентов	Процентная доля
Мужчины	39	61,9
Женщины	24	38,1
Причина трансплантации печени		
Цирроз печени в исходе HBV	9	14,3
Цирроз печени в исходе HBV+HDV-инфекции	37	58,7
Цирроз печени в исходе HBV+гепатоцеллюлярная карцинома	7	11,1
Цирроз печени в исходе HBV+HDV+гепатоцеллюлярная карцинома	3	4,8
Цирроз печени в исходе HBV+HDV+HCV-инфекции	5	7,9
Цирроз печени в исходе HBV+HCV-инфекции	1	1,6
Цирроз печени в исходе HBV+HCV+гепатоцеллюлярная карцинома	1	1,6

HBV – вирус гепатита В, HDV – вирус гепатита D, HCV – вирус гепатита С

Из 247 взрослых пациентов, не имевших до трансплантации маркеров HBV-инфекции, после ортотопической трансплантации печени у 22 человек (8 мужчин, 36,4%; 14 женщин, 63,6%) была выявлена HBV-инфекция *de novo* на различных сроках после трансплантации печени (рисунок 1).

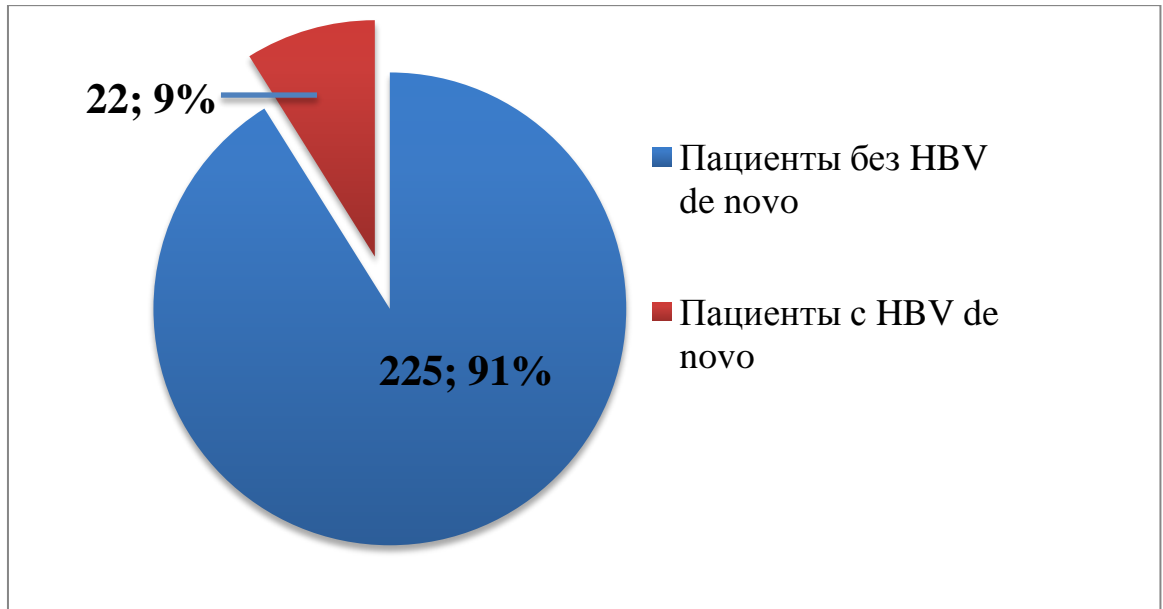


Рисунок 1 – Пациенты с трансплантацией печени без предсуществующих маркеров HBV-инфекции

Медиана возраста пациентов на момент выявления маркеров HBV-инфекции *de novo* составила 47,5 [34,8; 52] лет.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Отбор пациентов, их обследование и лечение проводились в клинко-диагностическом и в терапевтическом отделениях ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России.

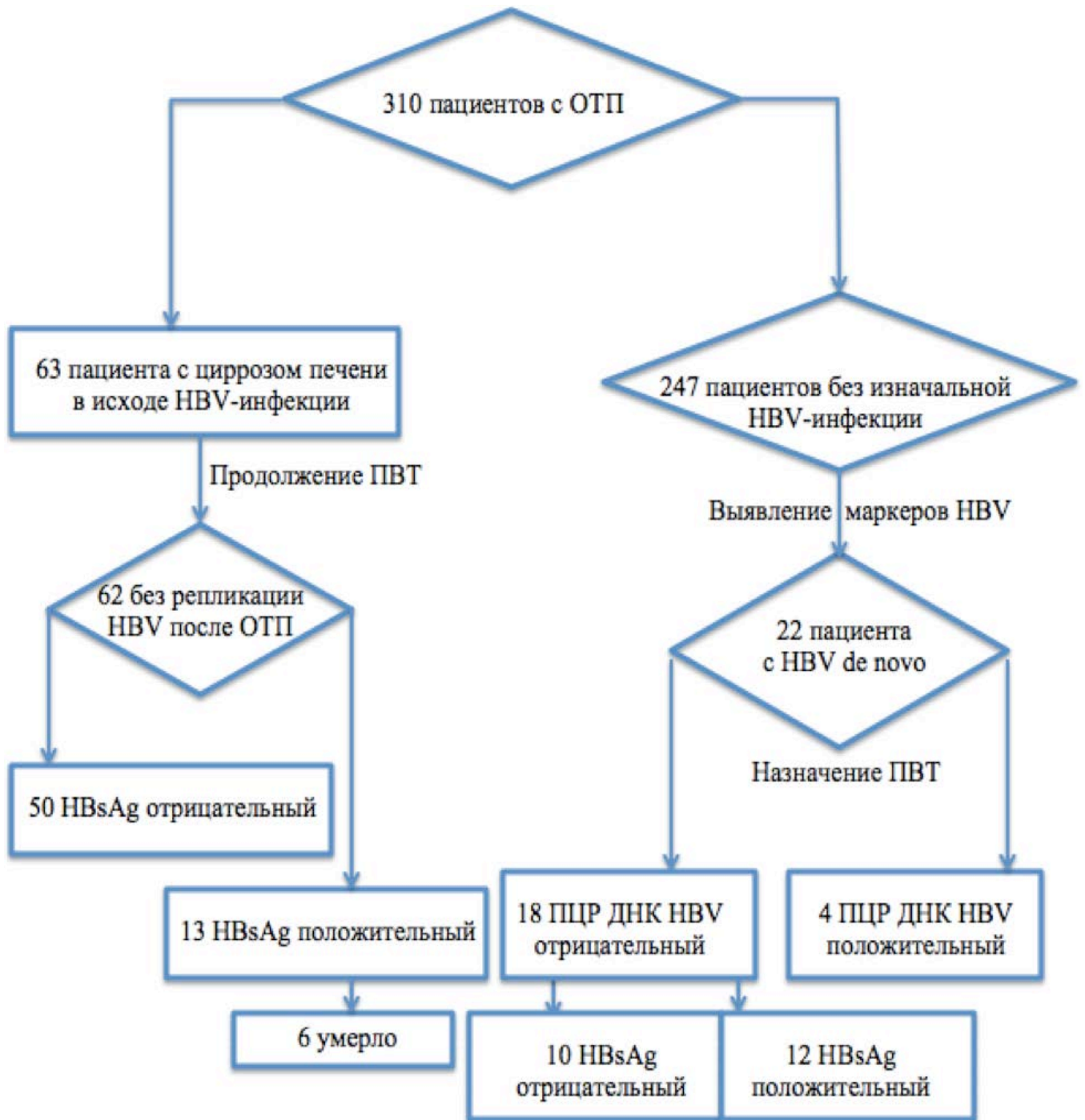


Рисунок 2 – Схема исследования: HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ПВТ – противовирусная терапия

2.2 Методы обследования пациентов, мониторинг иммуносупрессивной терапии

Обследование пациентов производилось согласно принятой методике нашего Центра. Пациентам после трансплантации печени не реже 1 раза в 3 месяца проводилось стандартное клиническое обследование, включающее:

- опрос и осмотр,
- рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи),
- определение концентраций иммуносупрессивных препаратов в крови,
- серологический анализ крови – антитела к гепатиту С,
- поверхностный антиген гепатита В (HBsAg),
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

С помощью ультразвукового исследования проводилась оценка размеров трансплантата печени, селезенки, поджелудочной железы, структуры паренхимы солидных органов брюшной полости, наличия очаговых образований. Также оценивалась скорость и характеристика кровотока по печеночной артерии, воротной вене и их ветвям, печеночным венам, размеры и характеристики стенок внутрипеченочных желчных протоков. Исследование проводили на аппарате Vivid S70 (GE Medical Systems, Israel Ltd.)

При выявлении положительного HBsAg выполнялось качественное и количественное определение ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции, исследование HBV-профиля (HBeAg, anti-HBe, HbcAg, anti-HBc IgM) и антител к вирусу гепатита D.

Все пациенты после трансплантации печени получали различные схемы иммуносупрессивной терапии. Основой любой схемы служили ингибиторы кальциневрина, они использовались в качестве монотерапии или в различных сочетаниях с микофеноловой кислотой/микофенолата мофетиллом, эверолимусом, метилпреднизолоном.

Согласно принятой методике Центра, концентрация иммуносупрессантов – такролимуса, эверолимуса – в крови определялась не реже 1 раза в 3 месяца, при наличии показаний данное исследование проводилось чаще.

Измерение концентрации такролимуса, эверолимуса и циклоспорина проводили автоматизированным методом, используя анализатор ARCHИТЕСТ i2000 (Abbot, США) и набор реагентов ARCHИТЕСТ Tacrolimus Kit (Abbot, США), Cobas e 411 (Roche, США) и набор реагентов Elecsys Tacrolimus, Elecsys Everolimus, Elecsys Cyclosporine в лаборатории иммунологического мониторинга (заведующая клинико-диагностической лабораторией – к.м.н. Н.П. Шмерко).

2.3 Методы выявления HBV-инфекции, мониторинг противовирусной терапии

Согласно международным рекомендациям и принятой методике нашего Центра всем пациентам с ОТП по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции каждые 3 месяца исследовалось наличие ДНК HBV и степень вирусной нагрузки в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [84].

Пациентам без наличия маркеров HBV-инфекции до ОТП каждые 3 месяца исследовалось наличие HBsAg в сыворотке крови. Для определения данного антигена использовался анализатор TECAN Infinite F50 и набор реагентов ВектогенВ-HBs (комплект 2). При обнаружении HBsAg или при обследовании пациента с повышением активности печеночных трансаминаз (повышение уровня АЛТ и/или АСТ более 50 Ед/л), исследовалось наличие ДНК HBV и степень вирусной нагрузки в плазме крови методом полимеразной цепной реакции. Для выделения ДНК использовался набор РеалБест ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ (вариант 0,25-8), а для количественного определения вирусной нагрузки использовался анализатор CFX96 «Real-Time System» (Bio-Rad, США) и набор РеалБест ВГВ ПЦР (комплект 1, Вектор-Бест).

В связи с отсутствием значительного повышения активности печеночных трансаминаз (превышение референсных значений в 3 раза и более) и печеночно-клеточной недостаточности печени у пациентов с выявленными маркерами HBV-инфекции *de novo* биопсии трансплантатов печени не проводились.

При выявлении маркеров HBV-инфекции пациентам были назначены высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов – энтекавир или тенофовира дизопраксил фумарат.

Степень вирусной нагрузки определялась каждые 4 недели, наличие HBsAg – каждые 3 мес на фоне приема противовирусной терапии.

2.4 Определение эффективности и безопасности противовирусной терапии

Критериями эффективности противовирусной терапии считались:

- a) клинические данные – отсутствие жалоб у пациента, удовлетворительные данные объективного статуса
- b) лабораторные данные – уровень активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в пределах референсных значений (менее 50 Ед/л). Пациентам с HBV-инфекцией *de novo* также исследовался уровень маркеров холестаза – общего билирубина (5-21 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ 30-120 ед/л), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ 0-38 ед/л), альбумина (28-44 г/л), протромбинового индекса по Квику (ПТИ 85-105%).
- c) вирусологические данные – снижение виремии более чем на 1000 МЕ/мл от исходного уровня вирусной нагрузки в течение 4 недель и, в последующем, достижение авиремии; конечной точкой в эффективности противовирусной терапии считалась сероконверсия HBsAg

В связи с высоким риском реактивации HBV-инфекции у иммуносупрессированных больных противовирусная терапия не отменялась и проводится пожизненно.

Для оценки безопасности терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов (энтекавир, тенофовира дизопраксила фумарат) в первую очередь проводилась оценка жалоб каждого пациента согласно перечню наиболее частых побочных эффектов препарата по данным производителя.

Нежелательные явления, которые оценивались при приеме энтекавира, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Наиболее частые побочные эффекты, развивающиеся при приеме энтекавира, согласно данным производителя [26,58]

Органы и системы	Нежелательные явления
Пищеварительная	<ul style="list-style-type: none"> – диарея – диспепсия – рвота – боли в брюшной полости – повышение активности АЛТ, АСТ
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> – головная боль – бессонница – головокружение – сонливость
Кожа и подкожная клетчатка	<ul style="list-style-type: none"> – алопеция – сыпь
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> – аллергические реакции
	<ul style="list-style-type: none"> – общая усталость – мышечная слабость

В таблице 6 представлены нежелательные явления, которые оценивались при приеме тенофовира дизопраксила фумарата.

Таблица 6 – Нежелательные явления, наиболее часто встречающиеся при приеме тенофовира дизопраксила фумарата согласно данным производителя [59,60]

Органы и системы	Нежелательные явления
Пищеварительная	<ul style="list-style-type: none"> – диарея – диспепсия – рвота – боли в брюшной полости – метеоризм – повышение активности АЛТ, АСТ
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> – головная боль – головокружение
Кожа и подкожная клетчатка	<ul style="list-style-type: none"> – сыпь
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> – аллергические реакции
Мочевыделительная	<ul style="list-style-type: none"> – нарушение функции почек
	<ul style="list-style-type: none"> – общая усталость – мышечная слабость

В качестве лабораторного критерия безопасности проводимой противовирусной терапии выполнена оценка влияния препаратов на функцию почек, как наиболее грозного побочного эффекта в особенности у пациентов постоянно принимающих ингибиторы кальциневрина. Проанализирован уровень креатинина у пациентов через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после трансплантации печени.

Также проведена оценка выживаемости пациентов после трансплантации печени по поводу исходной HBV-инфекции.

2.5 Статистическая обработка результатов исследования

Анализ полученных данных производился с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel и стандартных программ для расчета статистических данных: IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США) и StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Во всех случаях отсутствовало нормальное распределение, в связи с чем количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

ГЛАВА 3. HBV-ИНФЕКЦИЯ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ HBV-ИНФЕКЦИИ

В данной главе представлены основные характеристики пациентов с циррозом печени в исходе HBV-инфекции после трансплантации печени, схемы противовирусной и иммуносупрессивной терапии данных больных, оценки эффективности и безопасности терапии HBV-инфекции после ортотопической трансплантации печени.

3.1 Анализ схем противовирусной терапии у пациентов до ортотопической трансплантации печени: наличие вирусной нагрузки и эффективность терапии

У 29 (46%) из 63 человек на стадии цирроза печени перед трансплантацией печени имелась вирусная нагрузка. Медиана составила 750 [237,5; 1050] копий/мл. В таблице 7 представлены различные схемы противовирусной терапии до трансплантации печени и причины конверсии одного препарата на другой.

Таблица 7 – Смена противовирусных препаратов до трансплантации печени и их причины

Количество случаев	Схема противовирусной терапии	Причина смены препарата
4	ЭНТ>ТДФ	отсутствие препарата, 1 случай самостоятельной отмены
1	ЭНТ>ТАФ	сохраняющаяся виремия
1	ТДФ>ЭНТ>ТДФ	отсутствие препарата
1	ИФН>ЛАМ>ЭНТ	сохраняющаяся виремия
1	ИФН>ЭНТ>ТДФ	сохраняющаяся виремия
1	ИФН>ТДФ	сохраняющаяся виремия
1	ИФН>ЭНТ	сохраняющаяся виремия
1	ЛАМ>ЭНТ>ТДФ	сохраняющаяся виремия
1	ЛАМ>ТДФ	плохая переносимость

ПВТ – противовирусная терапия, ЭНТ – энтекавир, ТДФ – тенофовира дизопраксила фумарат, ТАФ – тенофовира алафенамид, ИФН – препараты интерферона, ЛАМ – ламивудин

Большинство пациентов до трансплантации получали энтекавир (39; 61,9%), 12-ти (19%) был назначен тенофовира дизопраксила фумарат. Остальные получали до трансплантации печени различные схемы терапии. Основной причиной смены препарата была сохраняющаяся виремия в течение 6 мес и более. Наблюдалось данное явление преимущественно у пациентов, которые получали препараты интерферона или аналоги нуклеозидов (ламивудин). Однако было отмечено 3 случая сохранения виремии на фоне приема энтекавира, который был в последующем заменен на тенофовира дизопраксила фумарат (2 случая) или тенофовира алафенамид (1 случай).

3.2 Анализ схем противовирусной терапии у пациентов после ортотопической трансплантации печени: их эффективность и безопасность

Все пациенты после трансплантации печени получали терапию высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов – энтекавиром (38; 60,3%), тенофовира дизопраксила фумаратом (24; 38,1%) или тенофовира алафенамидом (1; 1,6%). Смена препарата после трансплантации печени не требовалась.

3.2.1 Анализ биохимических параметров у пациентов после трансплантации печени

В качестве критерия лабораторной эффективности противовирусной терапии анализировалась активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после выполнения ОТП.

Сравнительный анализ медианы активности ферментов печени представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Медиана активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в разные сроки после выполнения трансплантации печени

Срок после трансплантации печени	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)
1 месяц	22 [15; 35]	23 [19; 37]
1 год	17,5 [12; 24,5]	21 [17; 27]
2 года	17 [14; 32,5]	22,5 [19; 28,5]
3 года	19 [12,5; 26,8]	21,5 [15,3; 26]
4 года	19 [16; 28,5]	21 [19; 27]
5 лет	18,5 [16; 24]	23 [19,8; 25,5]

На рисунке 3 представлен разброс уровней АЛТ через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после трансплантации печени.

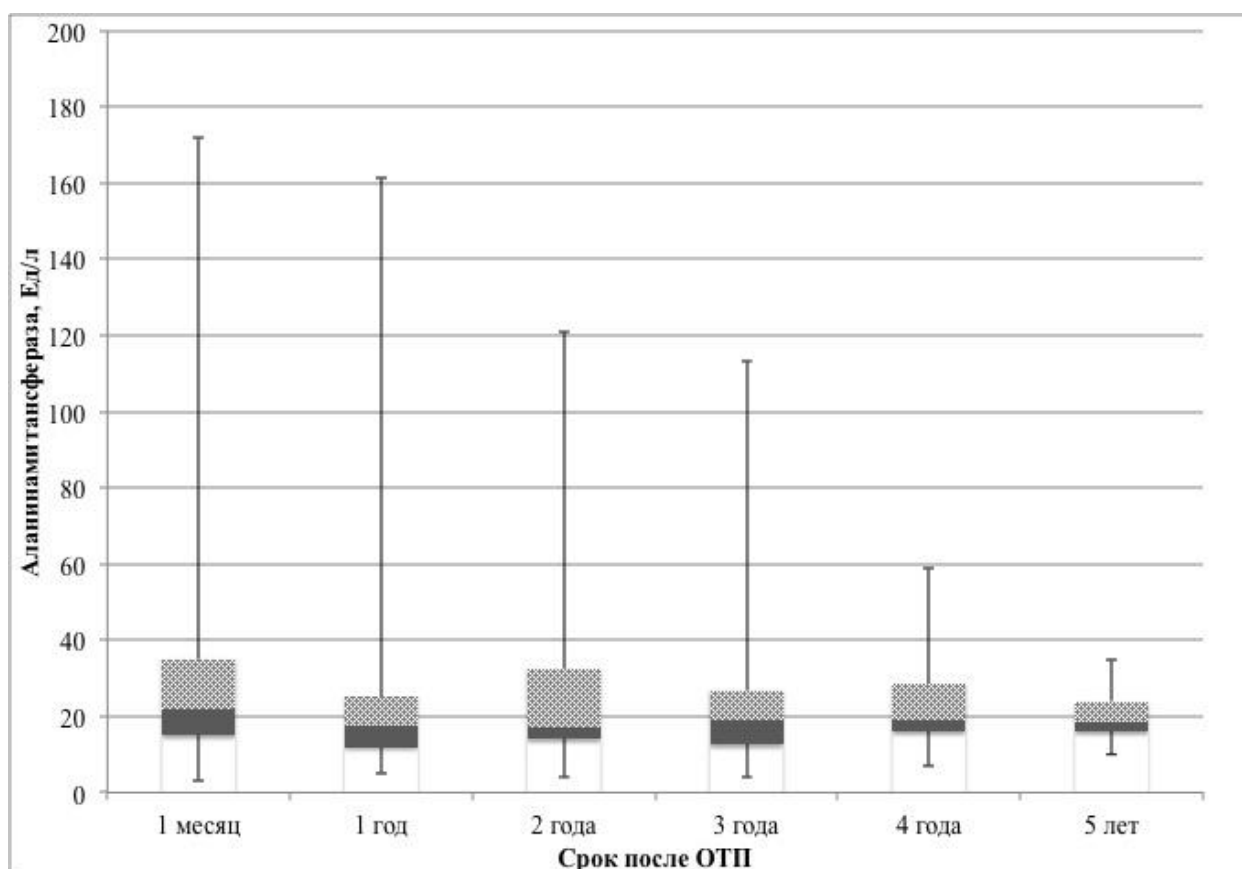


Рисунок 3 – Уровень аланинаминотрансферазы на различных сроках после трансплантации печени. ОПТ – ортотопическая трансплантация печени

Медиана уровня АЛТ сохранялась в пределах нормальных значений на протяжении всех 5 лет, однако отчетливо видна тенденция к уменьшению разброса значений с увеличением срока после трансплантации печени.

Аналогично на рисунке 4 представлен уровень АСТ через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после трансплантации печени.

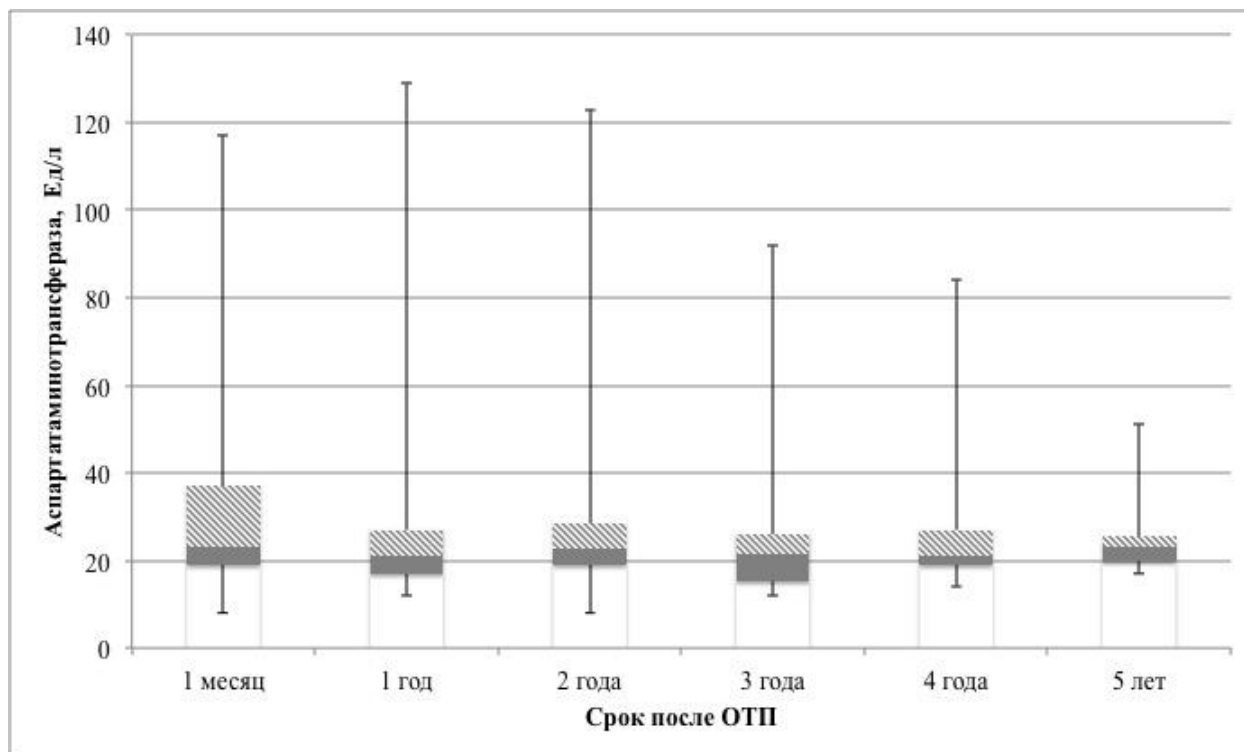


Рисунок 4 – Уровень аспартатаминотрансферазы на различных сроках после трансплантации печени. ОТП – ортотопическая трансплантация печени

Медиана активности АЛТ и АСТ на протяжении 5 лет у обследуемых больных сохранялась в пределах нормальных значений. Ни у одного пациента не было отмечено развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.

Безопасность противовирусной терапии оценивалась клинически – сбором и систематизацией жалоб пациентов. Жалобы, которые были зафиксированы (общая слабость, тремор рук), были связаны с получаемой иммуносупрессивной терапией и корректировались подбором доз препаратов.

В качестве лабораторного критерия безопасности проводимой противовирусной терапии оценивался уровень креатинина в сыворотке крови. На рисунке 5 представлен разброс уровня креатинина на различных сроках после трансплантации печени.

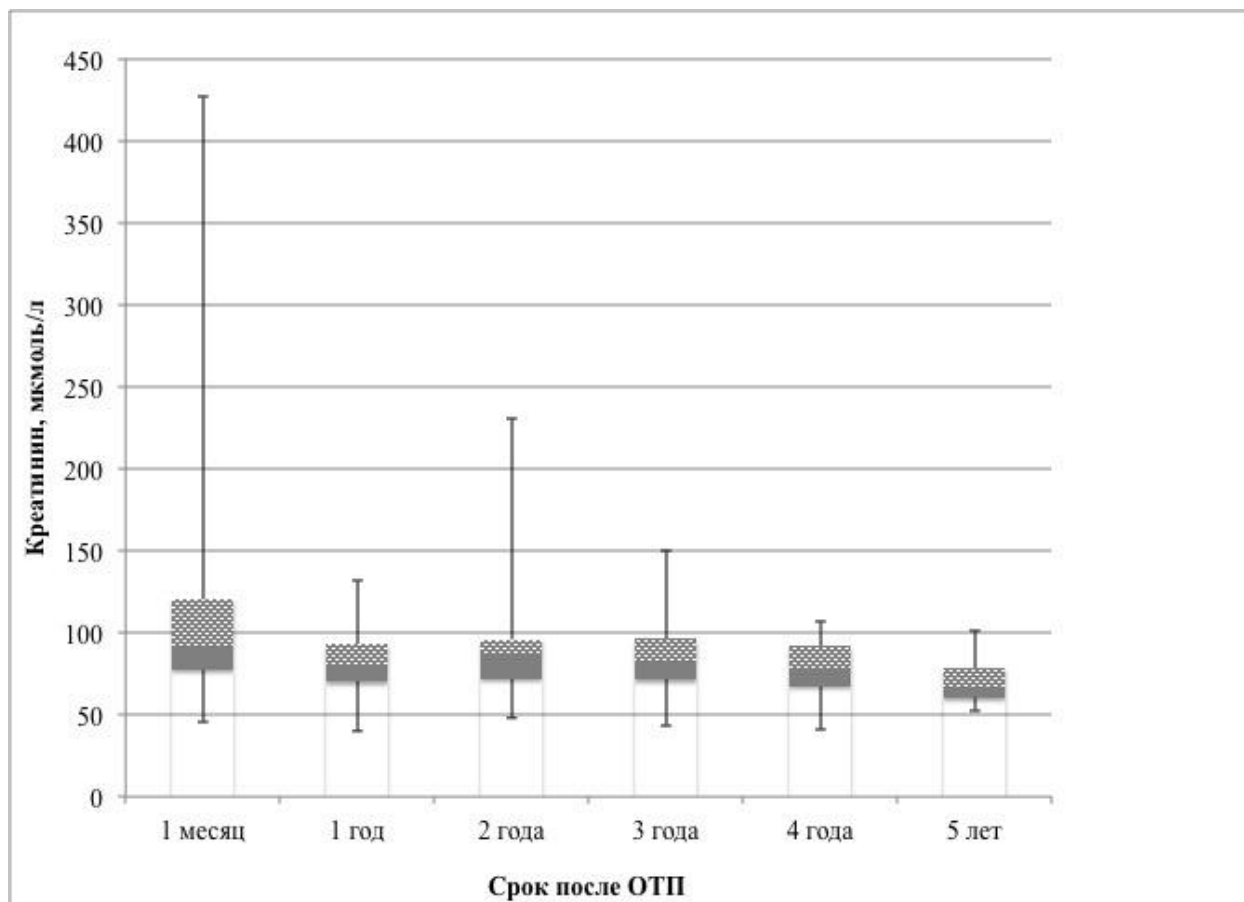


Рисунок 5 – Функция почек, оцененная посредством уровня креатинина в сыворотке крови, на различных сроках после трансплантации печени. ОТП – ортотопическая трансплантация печени

В таблице 9 указаны медианы уровней креатинина и их интерквартильные размахи.

Таблица 9 – Медиана и интерквартильные размахи уровня креатинина на разных сроках после ортотопической трансплантации печени

Срок после трансплантации печени	Медиана уровня креатинина, мкмоль/л	Q1-Q3
1 месяц	92,2	[77,5; 120]
1 год	80	[70; 92,8]
2 года	88	[72;96]
3 года	83	[71,2; 96,1]
4 года	77	[67,6; 91,6]
5 лет	65,6	[60,3; 78,5]

Несмотря на единичные случаи нарушения функции почек, что скорее было связано не с противовирусной терапией, а с токсичностью ингибиторов кальциневрина, при сравнительном анализе медианы уровней креатинина на разных сроках после трансплантации печени статистической значимости не было выявлено, $p > 0,05$.

3.2.2 Сероконверсия HBsAg. Влияние виремии до ортотопической трансплантации печени и противовирусной терапии на наличие и сроки наступления сероконверсии HBsAg

В данном разделе изучено течение HBV-инфекции после трансплантации печени – наличие виремии, сроки элиминации HBsAg после выполнения ОТП.

После трансплантации печени наличие вирусной нагрузки было зафиксировано у одного пациента (клинический случай 1). В связи с отсутствием виремии у пациентов после трансплантации печени, основным вирусологическим критерием эффективности противовирусной терапии служило наступление сероконверсии HBsAg.

У 50 пациентов из 63 (79,4%) на фоне противовирусной терапии после выполнения трансплантации печени было отмечено исчезновение HBsAg. Медиана элиминации HBsAg после выполнения ОТП составила 8 [5; 12] мес.

У 13 пациентов (20,6%) HBsAg сохранялся положительным, 5 (7,9%) из которых умерли в течение года после трансплантации, то есть сероконверсия не успела произойти. У умерших пациентов по данным обследования ДНК HBV в плазме крови не определялся и причина смерти не была связана с развитием рецидива HBV-инфекции. На рисунке 6 представлены доли пациентов с положительным и отрицательным HBsAg с анализом причин отсутствия сероконверсии.

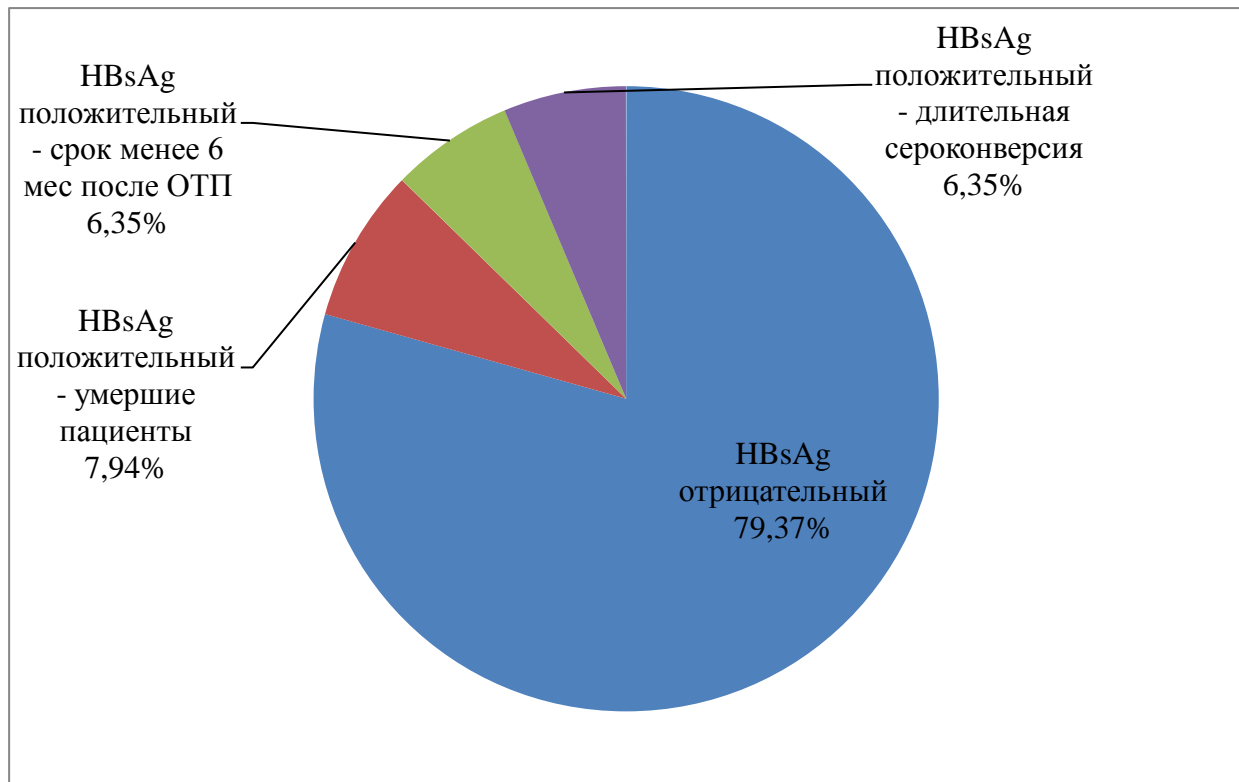


Рисунок 6 – Элиминация HBsAg у пациентов после трансплантации печени

У 4 пациентов, у которых сохранялся HBsAg, срок после трансплантации составил менее 6 месяцев. Еще у 4 пациентов не зафиксирована сероконверсия HBsAg, несмотря на прошествие срока более года после трансплантации печени.

Из них двое пациентов через год и два года имели отрицательный результат анализа на HBsAg, однако затем он вновь был выявлен в отсутствие виремии.

3.2.2.1 Влияние наличия виремии до ортотопической трансплантации на сероконверсию HBsAg

На рисунке 7 представлено, что из 29 пациентов с репликацией до ОТП у 18 (62,1%) HBsAg стал отрицательным, в сравнении с 30 из 34 (88,2%) в группе без репликации до ОТП.

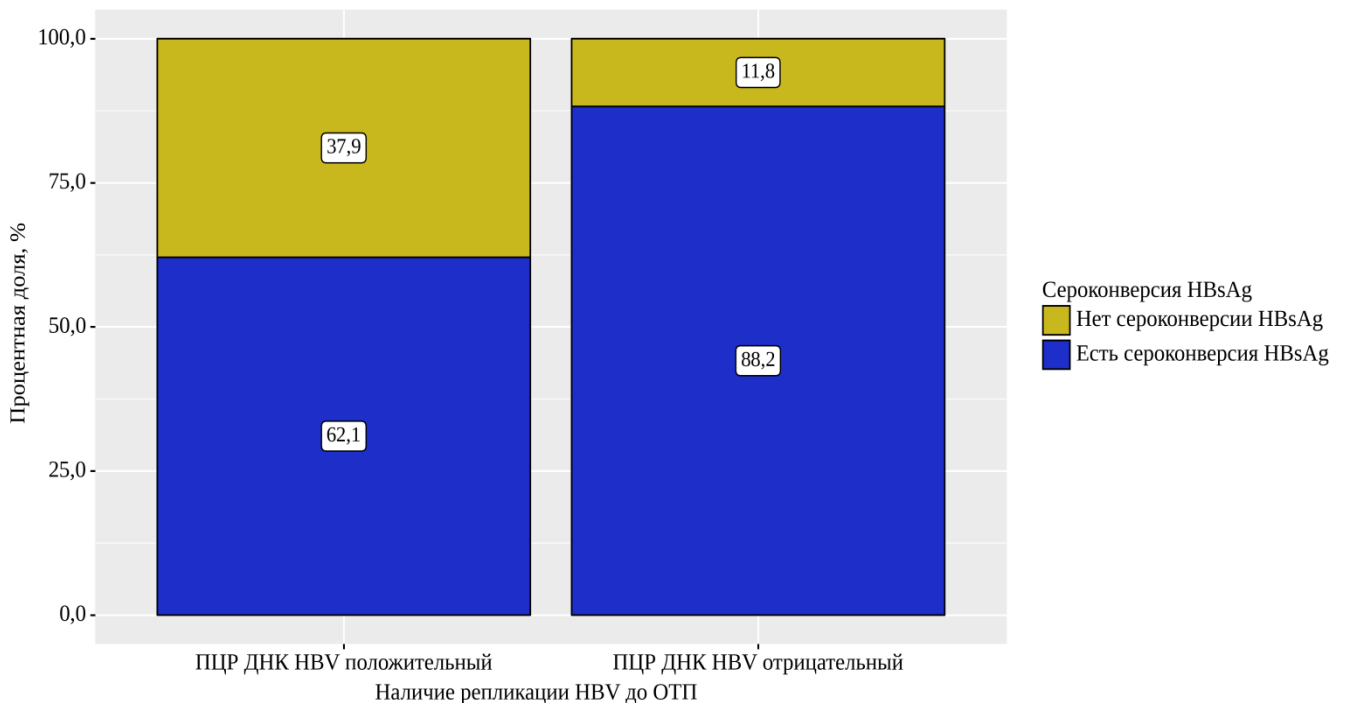


Рисунок 7 – Сероконверсия HBsAg у пациентов после трансплантации печени с наличием или отсутствием репликации HBV до трансплантации печени. ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В

В группе пациентов, у которых выявлялась репликация HBV до трансплантации печени, реже происходила сероконверсия HBsAg. Сравнительный анализ показал, что данное различие является статистически значимым ($p = 0,019$).

Шансы достижения сероконверсии HBsAg в группе с отрицательным ДНК HBV до трансплантации были выше в 4,6 раза, по сравнению с группой положительным ПЦР ДНК HBV, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,268 – 16,566).

Медиана срока сероконверсии в группе с наличием вирусии HBV до ОТП составила 3 [0; 8] мес (29 пациентов), в группе с отсутствием вирусной нагрузки – 6 [4; 12] мес (34 наблюдения) (Рисунок 8).

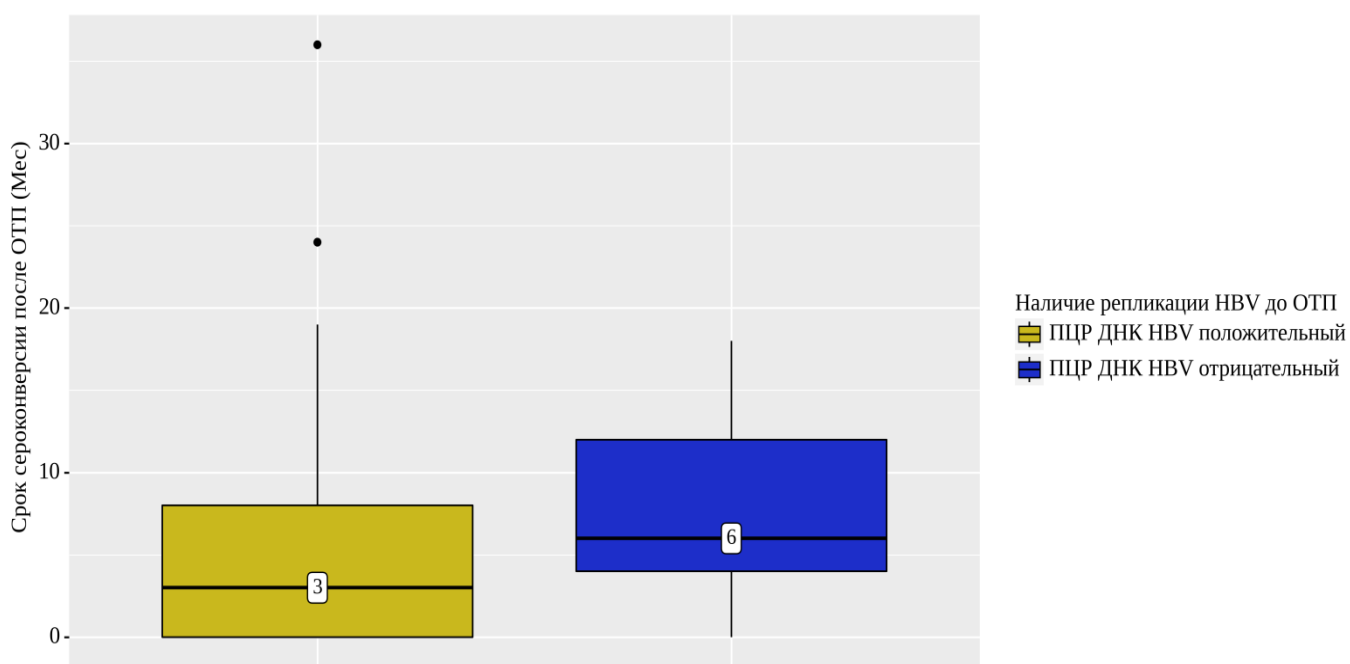


Рисунок 8 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с наличием или отсутствием репликации HBV до трансплантации печени. ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В

Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в сроке сероконверсии в группах пациентов с наличием и отсутствием вирусии до ОТП ($p = 0,061$).

3.2.2.2 Сероконверсия HBsAg в зависимости от выбора противовирусной терапии

Среди пациентов, которые получали энтекавир после трансплантации печени у 33 из 38 (86,8%) произошла сероконверсия HBsAg, из 25 пациентов, принимавших соли тенофовира – у 15 (60%) (Рисунок 9).

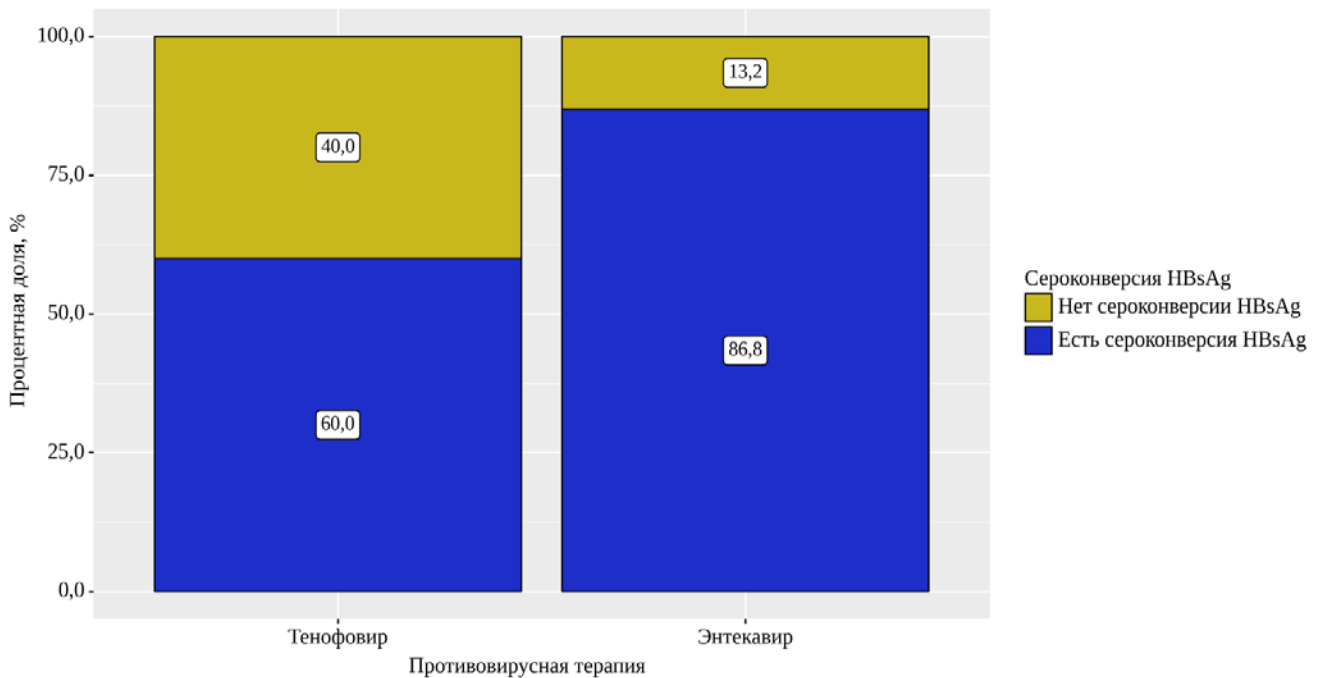


Рисунок 9 – Сероконверсия HBsAg у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия между данными группами ($p=0,032$). Шансы сероконверсии HBsAg в группе пациентов, получавших энтекавир, были выше в 4,4 раза, по сравнению с группой, получавших тенофовира дизопраксила фумарат, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,280 – 15,127).

В таблице 10 представлены количество наблюдений и медианы срока сероконверсии HBsAg у пациентов, принимавших энтекавир и тенофовира дизопраксила фумарат.

Таблица 10 – Медианы срока сероконверсии у пациентов, принимавших энтекавир и тенофовира дизопраксила фумарат

Показатель	Категории	Срок сероконверсии после трансплантации печени (Мес)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Противовирусная терапия	Тенофовир	3	0 – 8	25	0,032*
	Энтекавир	6	3 – 12	38	

На рисунке 10 представлены сроки сероконверсии у пациентов принимавших разные противовирусные препараты.

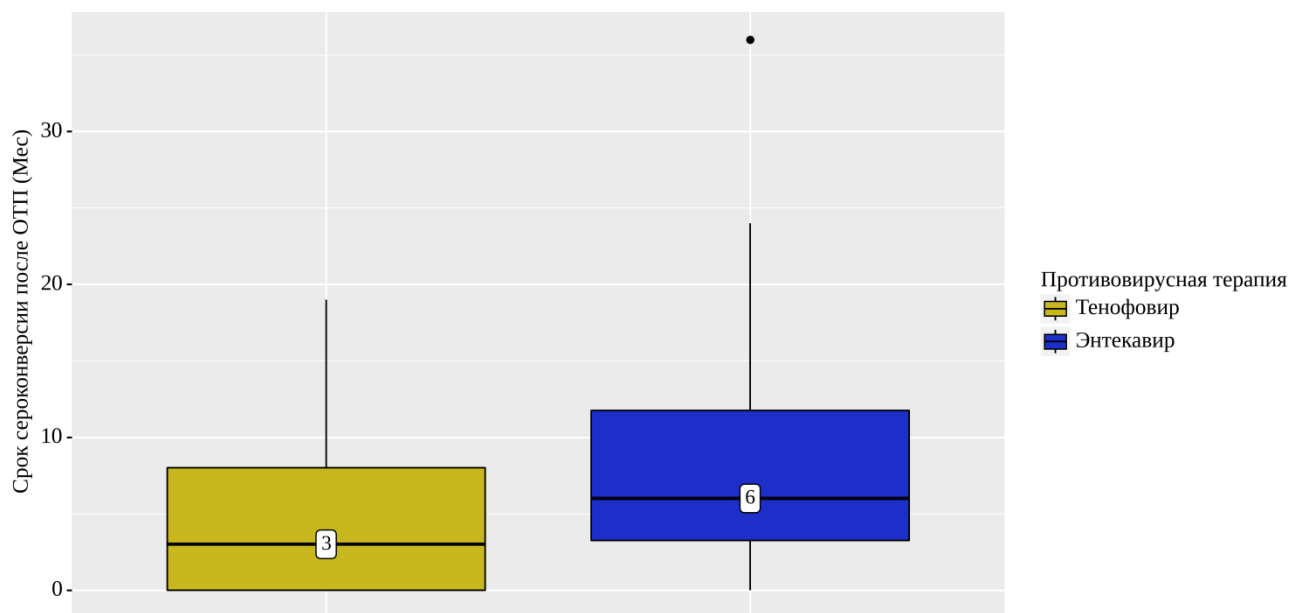


Рисунок 10 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир

Согласно анализу данных, у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, медиана срока достижения сероконверсии HBsAg ниже в сравнении с группой пациентов, принимавших энтекавир ($p = 0,032$).

3.3 Иммуносупрессивная терапия у пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции

В данном разделе были изучены схемы иммуносупрессивной терапии, назначавшиеся пациентам в сочетании с противовирусным лечением после ОТП, уровень концентраций такролимуса и эверолимуса через 1 мес, 1, 2, 3, 4 и 5 лет после ОТП и различие в наличии и сроках наступления сероконверсии HBsAg в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии.

Основой базовой иммуносупрессивной терапии у большинства пациентов (61; 96,8%) был такролимус. Двое пациентов принимали изначально циклоспорин (2; 3,2%), оба имели отягощенный неврологический анамнез до трансплантации печени. Один пациент принимал циклоспорин все время наблюдения после ОТП в связи с наличием в анамнезе синдрома Гийена-Барре. Другой пациент находился в ургентном состоянии к моменту ОТП, в том числе степень печеночной энцефалопатии достигала 2-3 степени, что послужило поводом к назначению в раннем послеоперационном периоде циклоспорина с целью минимизации риска развития нейротоксичности такролимуса. Однако через 1 год пациента перевели на терапию такролимусом в виду полной нормализации неврологического статуса и с целью достижения оптимальной иммуносупрессии.

В таблице 11 представлены варианты схем иммуносупрессивной терапии и количество реципиентов их принимающих.

Таблица 11 – Схемы иммуносупрессивной терапии у пациентов с наличием трансплантированной печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции

Кол-во пациентов	Схема иммуносупрессивной терапии
30 (47,6%)	ТАК
16 (25,4%)	ТАК+ММФ
9 (14,3%)	ТАК+Эв
3 (4,8%)	ТАК+ММФ+Эв
3 (4,8%)	ТАК+ММФ+МП
1 (1,6%)	Цикл+ММФ+МП
1 (1,6%)	ТАК+ММФ+Эв+МП

ТАК – такролимус, ММФ – микофенолата мофетил/микофеноловая кислота, Эв – эверолимус, МП – метилпреднизолон

Наиболее часто схема иммуносупрессивной терапии состояла из монотерапии такролимусом (30; 47,6%) или сочетания такролимуса с препаратами микофенолатов или эверолимусом (25; 39,7%). Восемь пациентов (12,7%) получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, состоявшую из такролимуса, производного микофенолата и эверолимуса или метилпреднизолона (по 3 пациента), и 1 пациент получал циклоспорин с производным микофенолата и метилпреднизолон. 1 пациент имел усиленную иммуносупрессивную терапию из четырех компонентов – такролимуса, микофенолата, эверолимуса и метилпреднизолона.

В таблице 12 показаны медианы концентраций препаратов цельной крови в различные сроки после трансплантации печени.

Таблица 12 – Медиана концентрации такролимуса и эверолимуса в цельной крови в различные сроки после трансплантации печени

Срок после трансплантации печени	Медиана концентрации такролимуса (нг/мл)	Медиана концентрации эверолимуса (нг/мл)
1 месяц	7,65 [6,0; 8,94]	4,4 [3,75; 5,8]
1 год	6,45 [6,2; 6,7]	4,05 [2,2; 4,68]
2 года	6,4 [4,6; 7,9]	6,44 [3,82; 9,08]
3 года	5,35 [4,4; 6,0]	6,25 [4,67; 7,15]
4 года	5,28 [4,62; 6,32]	–
5 лет	5,32 [3,82; 6,44]	–

Через 1 месяц после ОТП медиана концентрации такролимуса составила 7,65 [6,0; 8,94] нг/мл. Также были пациенты (6; 9,5%), которым вводился эверолимус к концу первого месяца после ОТП, медиана концентрации составила 4,4 [3,75; 5,8] нг/мл. Через 1 год медиана концентрации такролимуса составила 6,45 [6,2; 6,7] нг/мл. Уровень не отличался статистической значимостью в сравнении с уровнем концентрации через 1 мес после вмешательства, $p > 0,05$.

Медиана концентрации эверолимуса составила 4,05 [2,2; 4,68] нг/мл. Через 2, 3, 4 года и 5 лет медиана концентрации такролимуса была несколько ниже, чем на более ранних сроках. Однако статистической значимости данная тенденция не показала. Медиана концентрации эверолимуса через 2 и 3 года, наоборот, была выше на 1 нг/мл, чем ранее, однако также статистической значимости не было выявлено. Никто из пациентов через 4 и 5 лет эверолимус не принимал.

Среди пациентов, получавших монотерапию такролимусом или двухкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, у 22 из 29 (75,9%) и у 21 из 26 (80,8%), соответственно была отмечена сероконверсия HBsAg.

В группе с трехкомпонентной схемой терапии сероконверсия произошла у 5 из 8 (62,5%).

На рисунке 11 представлена доля пациентов с наличием сероконверсии HBsAg, в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии.

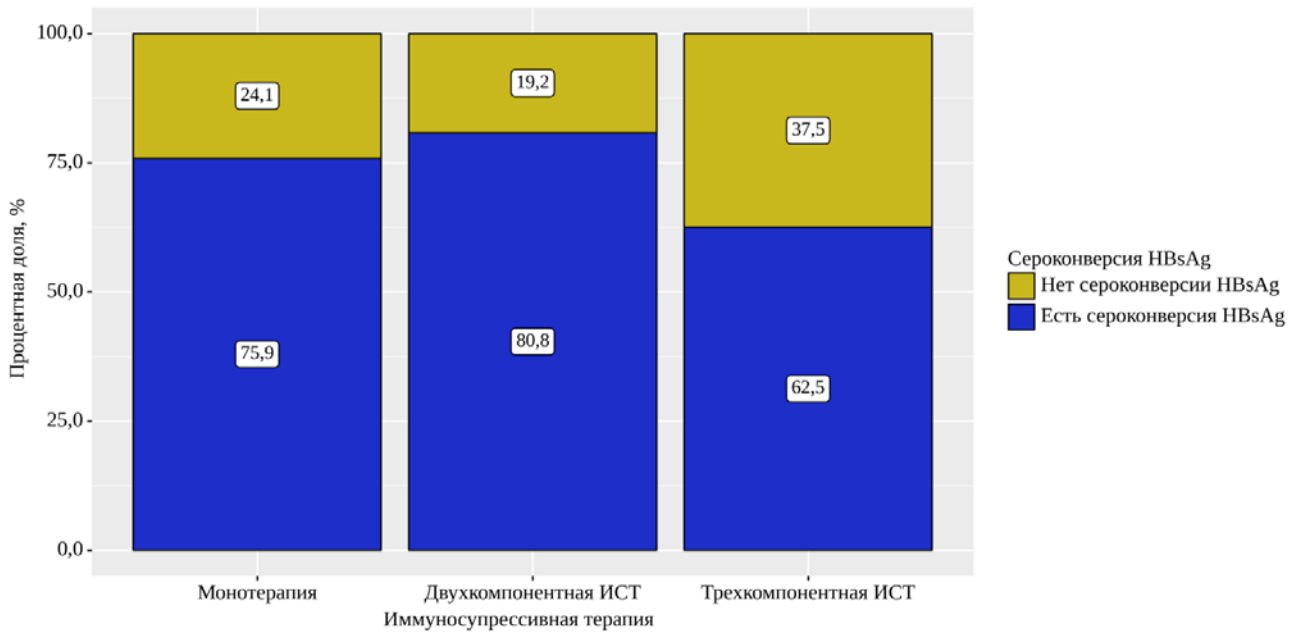


Рисунок 11 – Сероконверсия HBsAg у пациентов с различными схемами иммуносупрессивной терапии

По результатам сравнительного анализа схем иммуносупрессии статистической значимости в различии этих данных выявлено не было ($p = 0,569$).

В таблице 13 показаны наблюдения и сроки сероковерсии HBsAg в зависимости от вида иммуносупрессивной терапии, получаемой пациентом.

Таблица 13 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с различной схемой иммуносупрессивной терапии

Показатель	Категории	Срок сероконверсии после трансплантации печени (мес)			P
		Me	Q1 – Q3	n	
Иммуносупрессивная терапия	Монотерапия	6	2 – 12	29	0,187
	Двухкомпонентная ИСТ	5	3 – 12	26	
	Трехкомпонентная ИСТ	1	0 – 5	8	

Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с монотерапией такролимусом и двухкомпонентной схемой ИСТ был практически одинаковым – 6 [2; 12] мес у 29 пациентов с монотерапией и 5 [3; 12] мес у 26 пациентов с двойной терапией. Пациентов с трехкомпонентной терапией в выборке было меньше – 8 человек, медиана сероконверсии составила 1 [0; 5] месяцев. На рисунке 12 представлен разброс сроков сероконверсии HBsAg в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии у пациента.

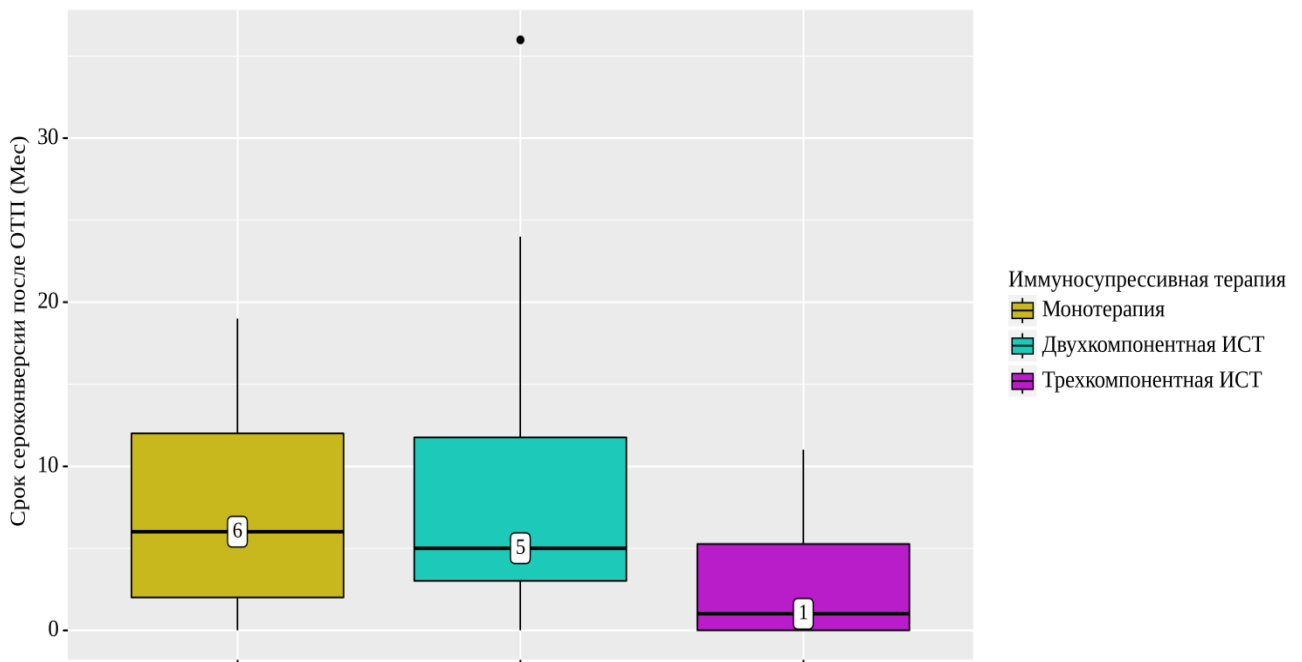


Рисунок 12 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с различной схемой иммуносупрессивной терапии. ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ОТП – ортотопическая трансплантация печени

При статистическом анализе различия в сроке наступления сероконверсии HBsAg не были значимыми – p составил 0,187.

3.4 Коинфекция HBV и HDV

У 40 пациентов из 63 (63,5%) цирроз печени диагностирован в исходе HBV+HDV инфекции, еще у 5 пациентов была коинфекция HBV+HDV+HCV. Большинство имело положительную вирусную нагрузку HDV – 33 из 45 (82,5%). Одновременно в ПЦР ДНК HBV и РНК HDV были выявлены у 12 пациентов (26,7%). Была отмечена более низкая вирусная нагрузка HDV 265 [100; 425] копий/мл, чем у пациентов с моноинфекцией HBV 750 [237,5; 1050] копий/мл, однако в связи с малой выборкой, это различие статистически не значимо ($p>0,05$).

После трансплантации печени у 4 пациентов из 45 (8,9%) была выявлена РНК HDV методом ПЦР. В 2 случаях после ОТП прошло 2 месяца, а в остальных через 7 и 12 месяцев. При этом на фоне продолжения противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов у данных пациентов в дальнейшем произошел не только регресс вирусной нагрузки, но и элиминация HBsAg.

На рисунке 13 представлена процентная доля пациентов с сероконверсией HBsAg в зависимости от наличия коинфекции с HDV.

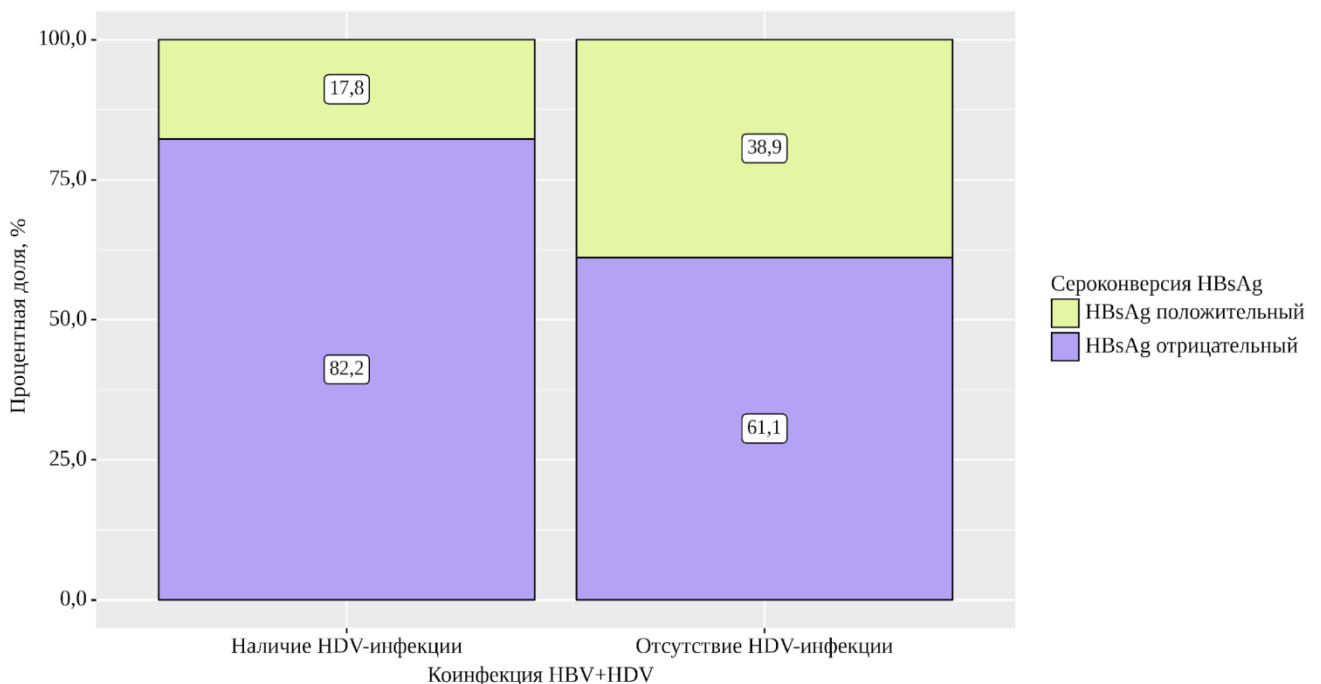


Рисунок 13 – Сероконверсия HBsAg у пациентов с наличием HDV-инфекции

37 пациентов (82,2%) с коинфекцией HDV достигли сероконверсии HBsAg. Не было выявлено статистически значимого различия в наступлении сероконверсии HBsAg между группами пациентов с наличием коинфекции HDV и без нее ($p=0,076$).

Срок сероконверсии HBsAg был несколько меньше у пациентов без коинфекции HDV. Медиана наступления данного события у пациентов с коинфекцией составила 6 [3; 12] мес, а у пациентов без HDV – 2 [0; 8] мес (Рисунок 14).

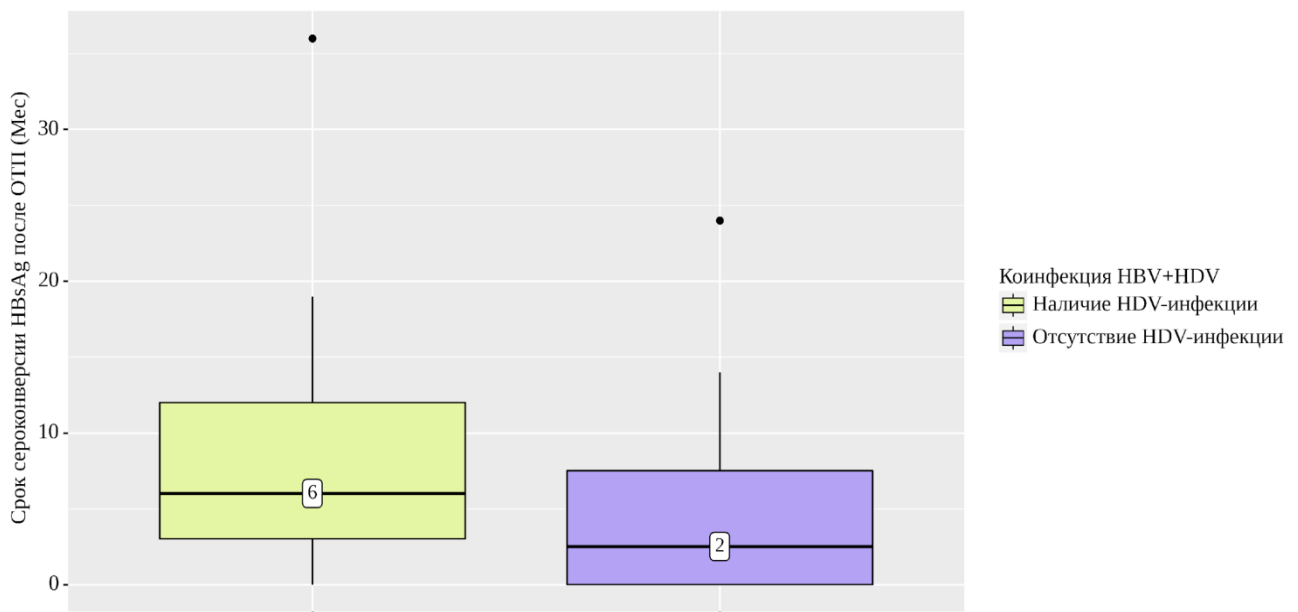


Рисунок 14 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с HDV-коинфекцией. ОТП – ортотопическая трансплантация печени

Однако при сравнительном анализе статистической значимости данные результаты не показали, $p=0,074$.

Среди пациентов, имевших не только серологические маркеры HDV-инфекции, но и репликацию HDV, 78,8% (26 из 33) достигли сероконверсии HBsAg, а у 21,2% (7 из 33) HBsAg сохранялся положительным весь период наблюдения. Из пациентов с HDV-коинфекцией, но без репликации вируса, только у одного из 12 (8,3%) элиминации HBsAg не произошло (Рисунок 15).

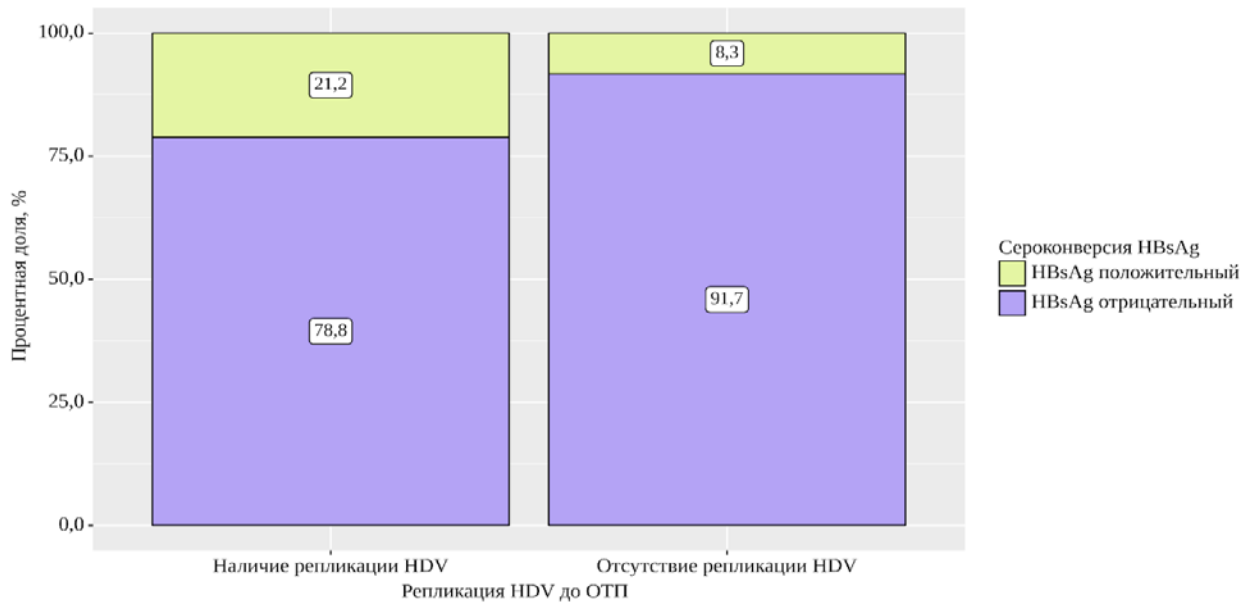


Рисунок 15 – Сероконверсия HBsAg в зависимости от репликации HDV до трансплантации печени

Также как и наличие HDV-инфекции, репликация вируса до ОТП статистически значимо не влияла на факт наступления сероконверсии HBsAg ($p=0,419$).

На рисунке 16 изображены медианы срока сероконверсии у пациентов с коинфекцией HDV с наличием репликации до ОТП – 6 [2; 11] мес ($n=33$) и без нее – 9 [6; 12] мес ($n=12$).

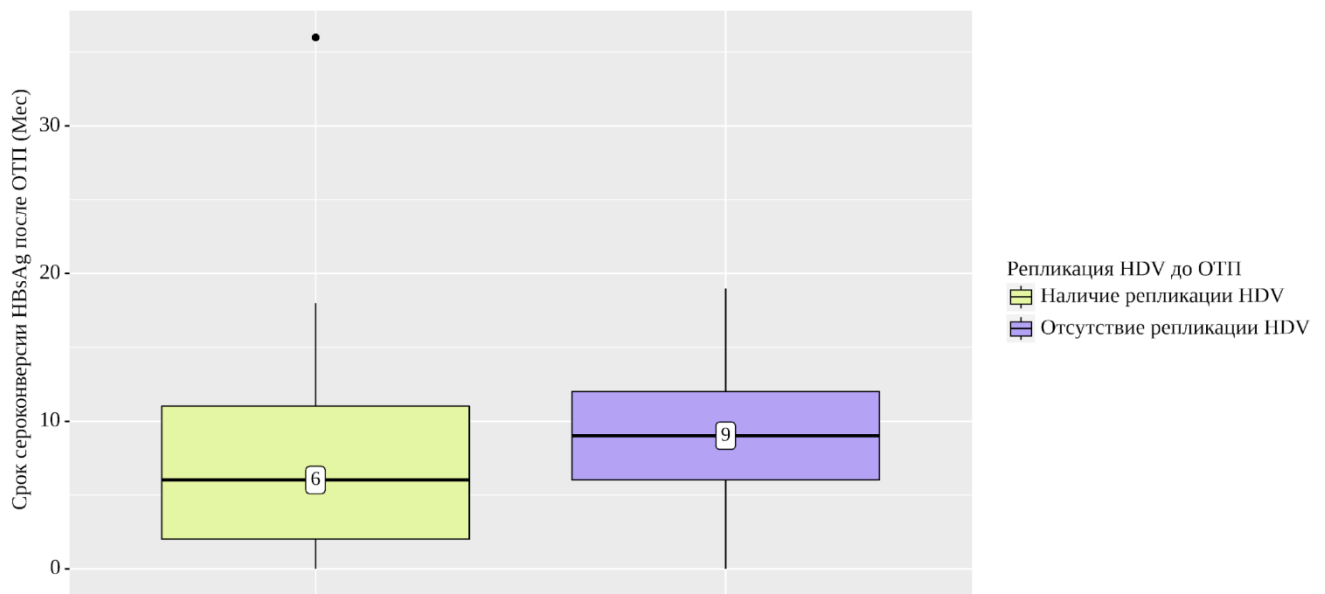


Рисунок 16 – Срок сероконверсии HBsAg в зависимости от репликации HDV до трансплантации печени. ОТП – ортотопическая трансплантация печени

При сравнении срока сероконверсии HBsAg после ОТП в зависимости от наличия или отсутствия репликации HDV до трансплантации не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,156$).

3.5 Выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции

В данном разделе работы проанализирована общая выживаемость трансплантатов и пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции и причины, приведшие к смерти пациентов.

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых – из 63 человек, перенесших трансплантацию печени, умерло 6 (9,5%) и ни одному не потребовалось проведение ретрансплантации печени в связи с HBV-ассоциированной дисфункцией трансплантата печени.

В таблице 14 представлена выживаемость пациентов в зависимости от года выполнения трансплантации печени

Таблица 14 – Структура выживаемости пациентов по годам

Год выполнения трансплантации печени	Кол-во выживших/общее число пациентов	%
2017 г. и ранее	13/14	92,9
2018 г.	7/8	87,5
2019 г.	16/19	84
2020 г.	9/10	90
2021 г.	12/12	100

На рисунке 17 представлена общая выживаемость пациентов после ОТП.

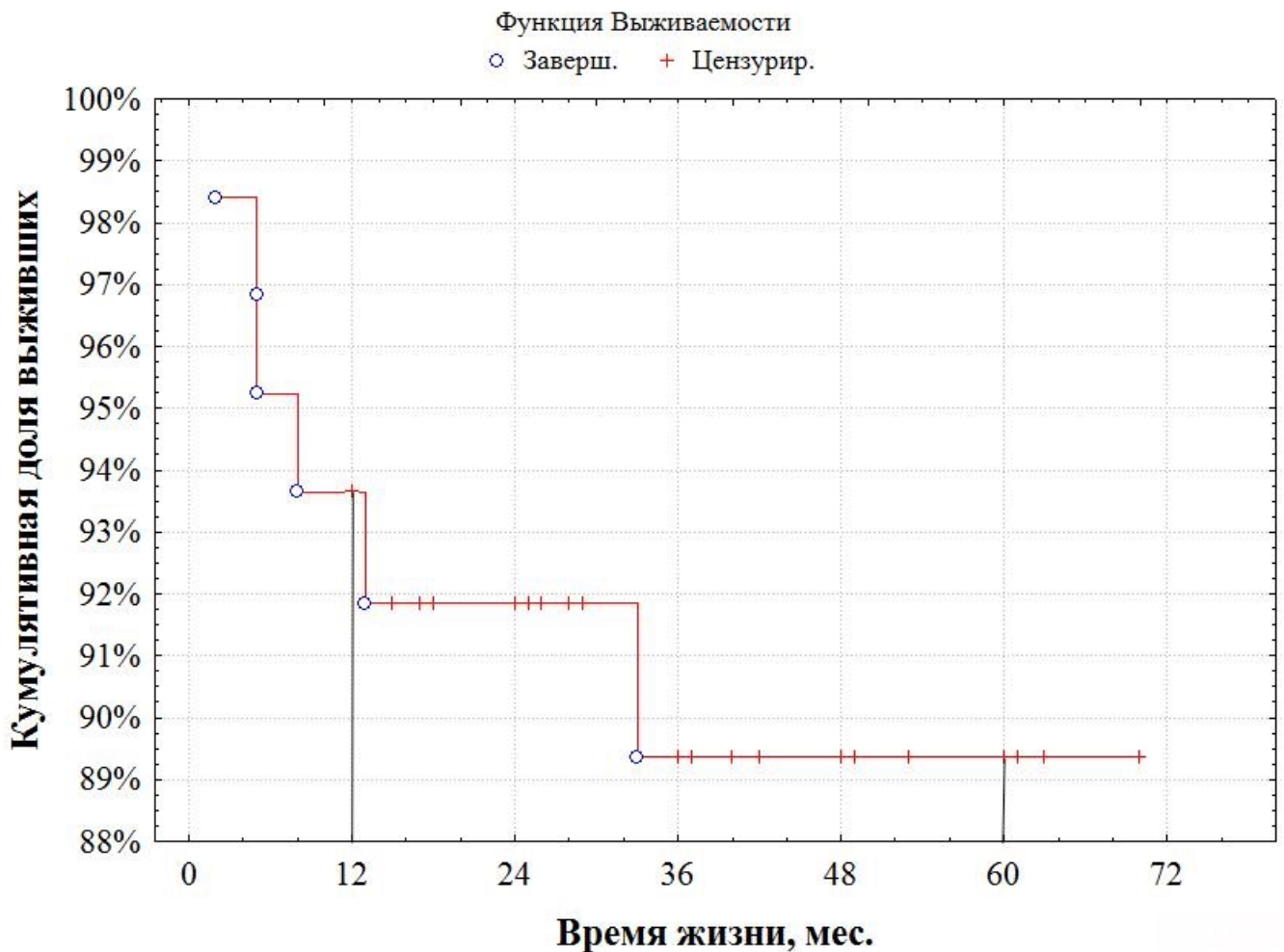


Рисунок 17 – Общая выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции

Годичная выживаемость пациентов с исходной HBV-инфекцией после трансплантации печени составила 93,7%, 2-летняя – 91,9%, 5-летняя выживаемость в группе исследуемых пациентов была выше 89%.

Причиной смерти 5 пациентов из 6 (83,3%) стал рецидив гепатоцеллюлярной карциномы и 1 пациент умер вследствие развития псевдомембранозного колита.

У 4 пациентов до трансплантации печени имелось сочетание гепатоцеллюлярной карциномы и HBV-инфекции с репликацией вируса, несмотря на проводимую терапию энтекавиром (2 пациента) или тенофовира дизопраксила фумаратом (2 пациента). После трансплантации печени вирусная нагрузка ни у

одного пациента не наблюдалась, HBsAg оставался положительным все время наблюдения. 3 из этих пациентов умерло менее чем через 1 год после ОТП, 1 – через 12 месяцев вследствие рецидива гепатоцеллюлярной карциномы и ее метастазирования.

Одно клиническое наблюдение представляет особый интерес.

3.6 Клиническое наблюдение 1: рецидив HBV-инфекции на фоне отмены противовирусной терапии

На примере данного клинического наблюдения продемонстрирована важность тщательного наблюдения пациента после трансплантации и соблюдения пациентом данных рекомендаций.

Мужчина 42 лет с циррозом печени в исходе коинфекции HBV+HCV, а также с гепатоцеллюлярной карциномой. До трансплантации печени у пациента HBsAg положительный, ДНК HBV отрицательный, РНК HCV положительный. ПВТ обеих инфекций до обращения в ФГБУ НМИЦ ТИО им.ак.В.И.Шумакова не проводилась.

Была выполнена трансплантация печени и назначена противовирусная терапия. Лечение HCV-инфекции было проведено сосфосбувиром+даклатасвиром+рибавирином и был достигнут устойчивый вирусологический ответ. В качестве противовирусной терапии HBV-инфекции назначен энтекавир, что привело к сероконверсии HBsAg через 10 месяцев после трансплантации.

Однако ПВТ пациентом была самостоятельно прервана, и через 2 года после трансплантации печени у него была определен рецидив HBV-инфекции (РНК HCV оставался отрицательным). В то же время по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной и грудной полостей с внутривенным контрастированием препаратом «Ультравист» выявлено объемное образование 8 сегмента печени, распространяющееся на 4 сегмент, образование в

корне правого легкого с признаками инвазии в правый верхнедолевой бронх. В ходе дальнейшего обследования подтвержден рецидив гепатоцеллюлярной карциномы с развитием метастазов. Возобновлена противовирусная терапия энтекавиром, в протокол иммуносупрессивного лечения введен эверолимус, также проводилась химиотерапия гемцитабином и цисплатином, затем сорафенибом. Однако прогрессирование заболевания сдержать не удалось, что послужило причиной смерти через несколько месяцев (через 2,9 года после ОТП).

Представленное наблюдение показывает необходимость постоянного приема противовирусной терапии у пациентов в группе высокого риска рецидива HBV-инфекции.

В данной главе представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции. Клинико-лабораторных отклонений (наличие жалоб, повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, креатинина) зафиксировано не было. Ни у одного пациента после трансплантации печени не было виремии HBV. Выявлено, что в группе пациентов, у которых выявлялась репликация HBV до трансплантации печени, статистически значимо реже происходила сероконверсия HBsAg. Иммуносупрессивная терапия и наличие коинфекции HDV не оказывала влияния на достижение сероконверсии HBsAg. Выживаемость пациентов при применении высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов составила: однолетняя – 93,7%, 5-летняя – 89,5%.

ГЛАВА 4. HBV-ИНФЕКЦИЯ *DE NOVO*

В данном разделе представлены основные характеристики пациентов с HBV-инфекцией *de novo*, схемы противовирусной и иммуносупрессивной терапии, назначенные данным пациентам. Проанализированы эффективность и безопасность противовирусной терапии HBV-инфекции после трансплантации печени у пациентов, ранее не имевших маркеров гепатита В.

4.1 Характеристика пациентов до трансплантации печени

У 22 (7%) (8 мужчин и 14 женщин) из 247 пациентов, не имевших маркеров HBV-инфекции до трансплантации печени, были выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* (ДНК HBV, HBsAg). Не было выявлено ни одного случая ко/суперинфекции гепатита D.

На рисунке 18 представлены основные показания к трансплантации печени у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*.



Рисунок 18 – Исходные заболевания, приведшие к трансплантации печени у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*

Наиболее часто показанием к трансплантации печени был цирроз в исходе аутоиммунных заболеваний печени (в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ), первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита (ПСХ)), вирусного гепатита С и токсического поражения печени. Также показанием к трансплантации служила дисфункция трансплантата печени (ретрансплантация по поводу возврата основного заболевания – 1 АИГ и 1 ПСХ), альвеококковое поражение печени, болезнь Байлера и метастазы нейроэндокринной опухоли. Одной пациентке была выполнена симультанная трансплантация печени и почки в связи с наличием поликистоза печени/почек.

4.2 Выявление маркеров HBV-инфекции de novo: сроки после трансплантации печени, влияние иммуносупрессивной терапии

Пациенты продолжали получать иммуносупрессивную терапию в том же объеме, что и до выявления маркеров HBV-инфекции *de novo*. Большинство пациентов получали двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (10 пациентов, 45%) или монотерапию такролимусом (8 пациентов, 36%), 18% имели трехкомпонентный иммуносупрессивный протокол (таблица 15). Средняя концентрация такролимуса в цельной крови составляла $6,05 \pm 2,01$ нг/мл.

Таблица 15 – Иммуносупрессивная терапия у пациентов с HBV-инфекцией de novo

Схема терапии	Количество пациентов
Такролимус	8
Такролимус+ММФ	7
Такролимус+ММФ+Метилпреднизолон	4
Такролимус+Эверолимус	2
Такролимус+Метилпреднизолон	1

ММФ – микофеноловая кислота/микофенолата мофетил

Выявление HBV-инфекции *de novo* происходило в срок от 5 до 69 месяцев (среднее значение составило $21,4 \pm 17,3$ мес, медиана 17 мес).

У одного пациента HBV-инфекция развилась через 248 мес после трансплантации печени. У всех пациентов HBV-инфекция протекала без проявлений печеночно-клеточной недостаточности или синдрома холестаза.

В таблице 16 представлены медианы сроков появления маркеров HBV-инфекции после трансплантации печени в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии – монотерапия такролимусом, двух- или трехкомпонентная схема.

Таблица 16 – Срок появления маркеров HBV после трансплантации печени при различных схемах иммуносупрессивной терапии

Показатель	Категории	Срок появления маркеров HBV после трансплантации печени (мес)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Схема иммуносупрессивной терапии	Монотерапия	18	13 – 26	8	0,214
	Двухкомпонентная схема ИСТ	36	11 – 40	9	
	Трехкомпонентная схема ИСТ	14	11 – 18	5	

На рисунке 19 представлены разброс и сравнение сроков выявления маркеров HBV-инфекции в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии, получаемой пациентом после трансплантации печени.

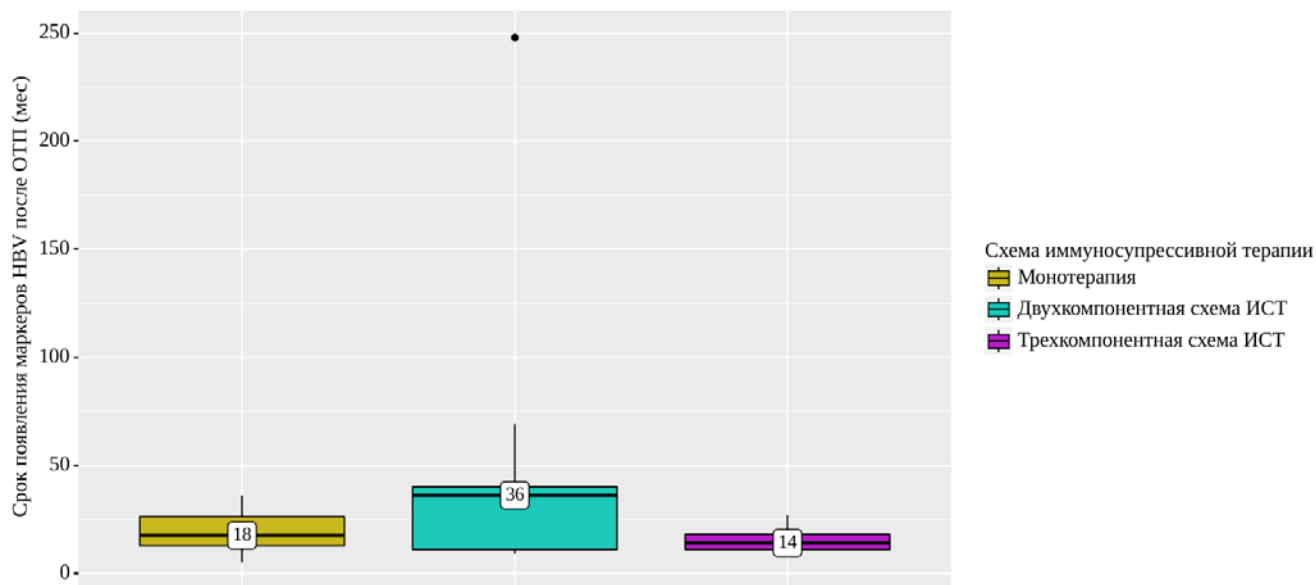


Рисунок 19 – Срок появления маркеров HBV после трансплантации печени при различных схемах иммуносупрессивной терапии: ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ОПТ – ортотопическая трансплантация печени

При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий в сроках возникновения HBV-инфекции *de novo* после ОПТ в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии выявлено не было, $p=0,214$.

4.3 Назначение противовирусной терапии: ее эффективность и безопасность

Всем пациентам с положительным ДНК HBV были назначены высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов энтекавир или тенофовира дизопраксила фумарат и одному пациенту тенофовира алафенамид. Трём пациентам изначально назначен энтекавир, затем была выполнена конверсия на тенофовира дизопраксила фумарат в связи с сохраняющейся виремией. Одна пациентка получала ламивудин, который был в последующем заменен на энтекавир в связи с наличием резистентности к ламивудину (таблица 17).

Таблица 17 – Противовирусная терапия у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*

Препарат	Количество пациентов
Энтекавир	14
Тенофовира дизопраксила фумарат	3
Энтекавир→Тенофовира дизопраксила фумарат	3
Тенофовира алафенамид	1
Ламивудин→Энтекавир	1

За время наблюдения у пациентов не было зафиксировано жалоб со стороны пищеварительной, нервной, иммунной систем организма, также не было отмечено поражений кожи, общесоматических нежелательных явлений.

4.3.1 Биохимические критерии эффективности противовирусной терапии

На рисунке 20 представлены средние значения аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы на момент выявления HBV-инфекции *de novo* и после назначения противовирусной терапии.

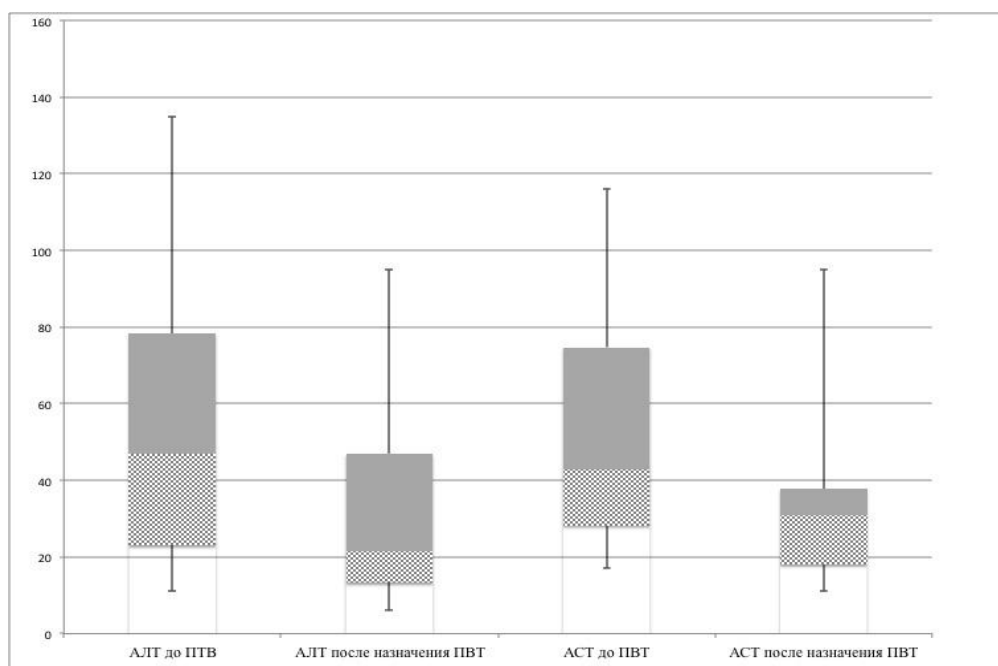


Рисунок 20 – Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) до назначения противовирусной терапии (ПТВ) и после

На момент выявления ДНК HBV среднее значение АЛТ у пациентов составило $53,3 \pm 36,4$ Ед/л, АСТ – $54,5 \pm 33,0$ Ед/л. В результате проводимой противовирусной терапии отмечено статистически значимое снижение среднего значения АЛТ до $31,5 \pm 24,2$ Ед/л ($p=0,049$), АСТ до $33,33 \pm 21,5$ Ед/л через 6 месяцев после начала противовирусной терапии ($p=0,025$).

На рисунке 21 показан уровень общего билирубина у пациентов при выявлении маркеров HBV-инфекции и после начала противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов.

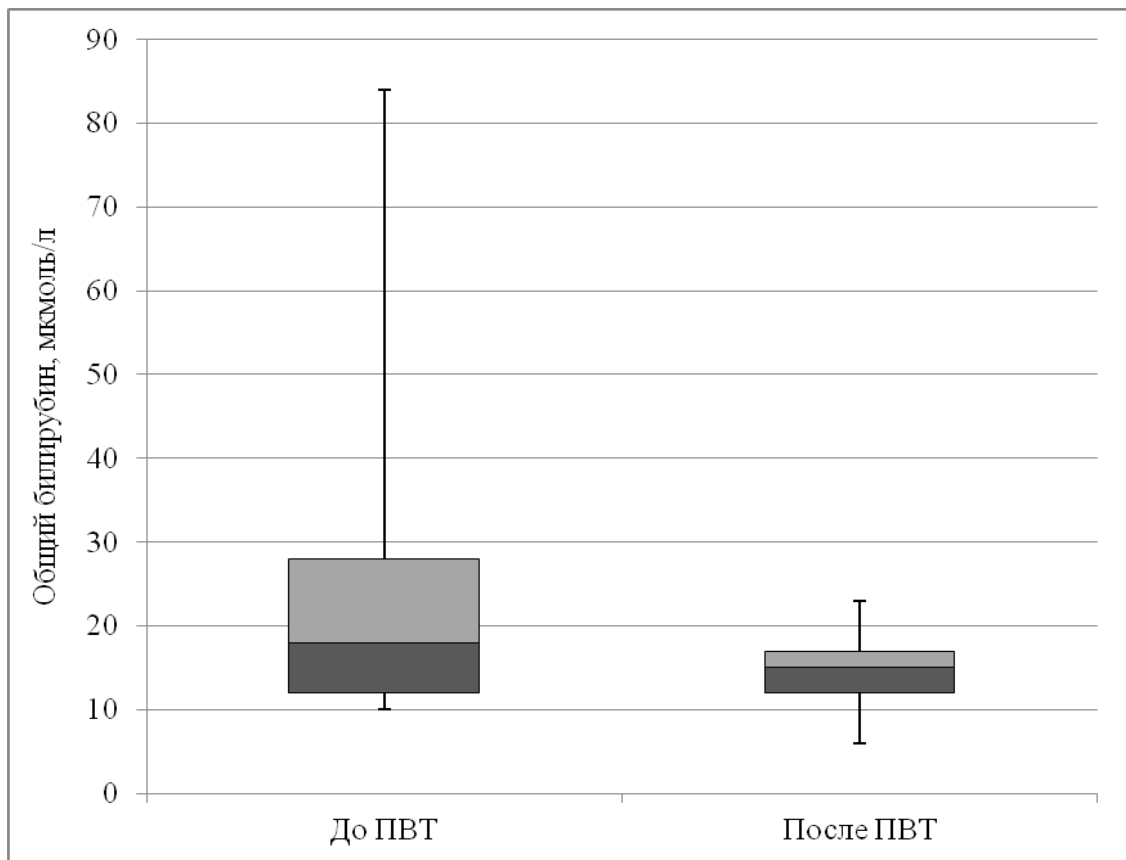


Рисунок 21 – Уровень общего билирубина у пациентов до начала противовирусной терапии и после: ПВТ – противовирусная терапия

Несмотря на имеющиеся случаи снижения уровня общего билирубина после начала противовирусной терапии, при сравнительном анализе двух групп статистически достоверной разницы не было выявлено ($p=0,154$).

В таблице 18 представлены биохимические параметры, которые были проанализированы у пациентов на момент выявления HBV-инфекции *de novo* и через 6 месяцев после начала терапии аналогами нуклеоз(т)идов.

Таблица 18 – Биохимические показатели холестаза и синтетической функции печени у пациентов до и после начала противовирусной терапии

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max
Общий билирубин до ПВТ, мкмоль/л	18	12 – 28	10	84
Общий билирубин после ПВТ, мкмоль/л	15	12 – 17	6	23
ГГТ до ПВТ, ед/л	45	35 – 123	5	493
ГГТ после ПВТ, ед/л	36	20 – 52	6	200
ЩФ до ПВТ, ед/л	120	87 – 296	45	473
ЩФ после ПВТ, ед/л	107	80 – 146	52	290
Альбумин до ПВТ, г/л	40	38 – 43	26	45
Альбумин после ПВТ, г/л	42	38 – 44	35	47
ПТИ до ПВТ, %	85	76 – 95	70	110
ПТИ после ПВТ, %	93	86 – 96	75	113

ПВТ – противовирусная терапия, ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПТИ – протромбиновый индекс

Среди пациентов с HBV-инфекцией *de novo* имелись случаи отчетливого снижения уровня маркеров холестаза – ЩФ и ГГТ – после начала терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Однако при статистической обработке данных достоверных различий выявлено не было ($p=0,15$). При сравнительном анализе параметров синтетической функции печени (альбумин, протромбиновый индекс) не было выявлено различий между их уровнями до начала ПВТ и после.

4.3.2 Вирусологический критерий эффективности противовирусной терапии

Медиана вирусной нагрузки при выявлении HBV-инфекции *de novo* у наших пациентов составила $2,5 \times 10^5$ [$4,2 \times 10^4$; $2,4 \times 10^7$] МЕ/мл.

В большинстве случаев (18 человек, 81%) после 6 ± 3 мес лечения ДНК HBV не определялась. У четырех пациентов (18,2%) на момент исследования терапия аналогами нуклеоз(т)идов проводилась в течение 4 мес и среднее значение вирусной нагрузки составляло $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл, терапия была продолжена.

В зависимости от вида противовирусного препарата наличие вирусной нагрузки HBV различалось следующим образом: у пациентов принимавших энтекавир у 13 из 14 (92,9%) ПЦР ДНК HBV был отрицательный, в группе пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, вирусии не было у 5 из 8 (62,5%) (Рисунок 22).

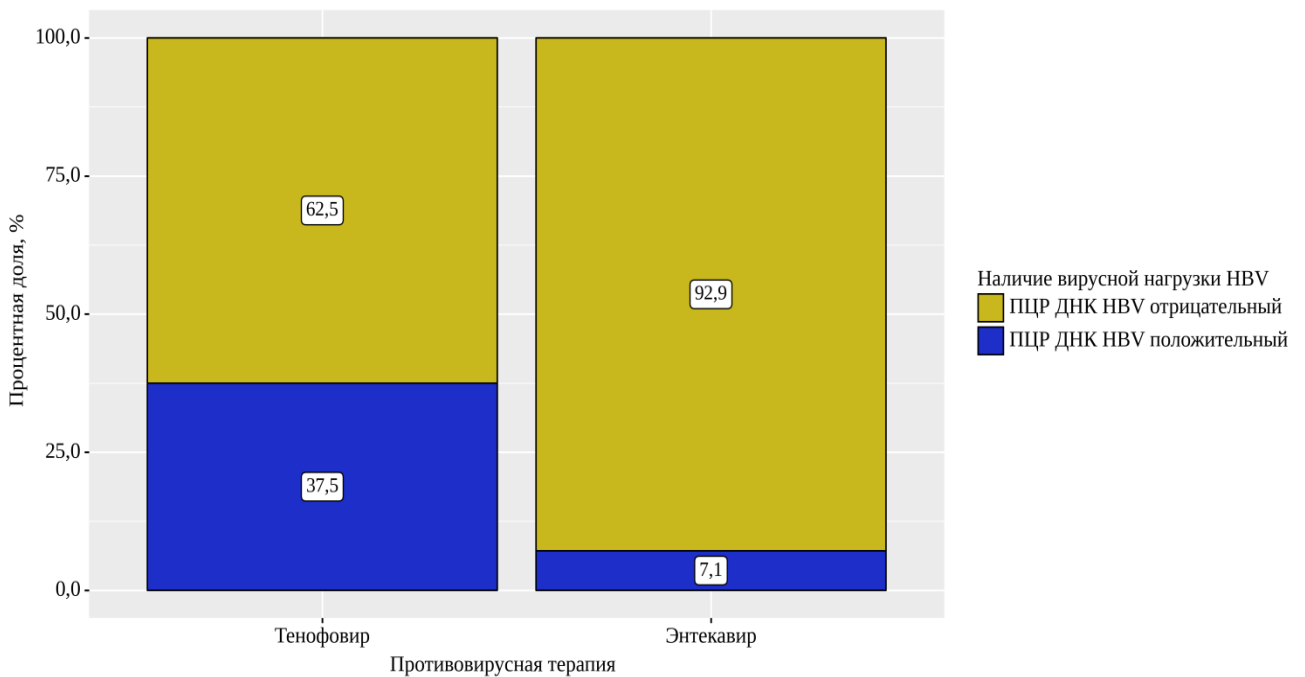


Рисунок 22 – Наличие вирусной нагрузки HBV у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир: ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоепсирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В

Статистически значимых различий в исчезновении вiremии HBV при сравнении группы пациентов, принимавших энтекавир, и группы пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, установить не удалось ($p=0,117$).

Медиана срока исчезновения вирусной нагрузки HBV в группе пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, составила 4 [4; 6] мес (5 пациентов) от момента ОТП, в группе принимавших энтекавир – 6 [3; 7] мес (13 пациентов) (Рисунок 23).

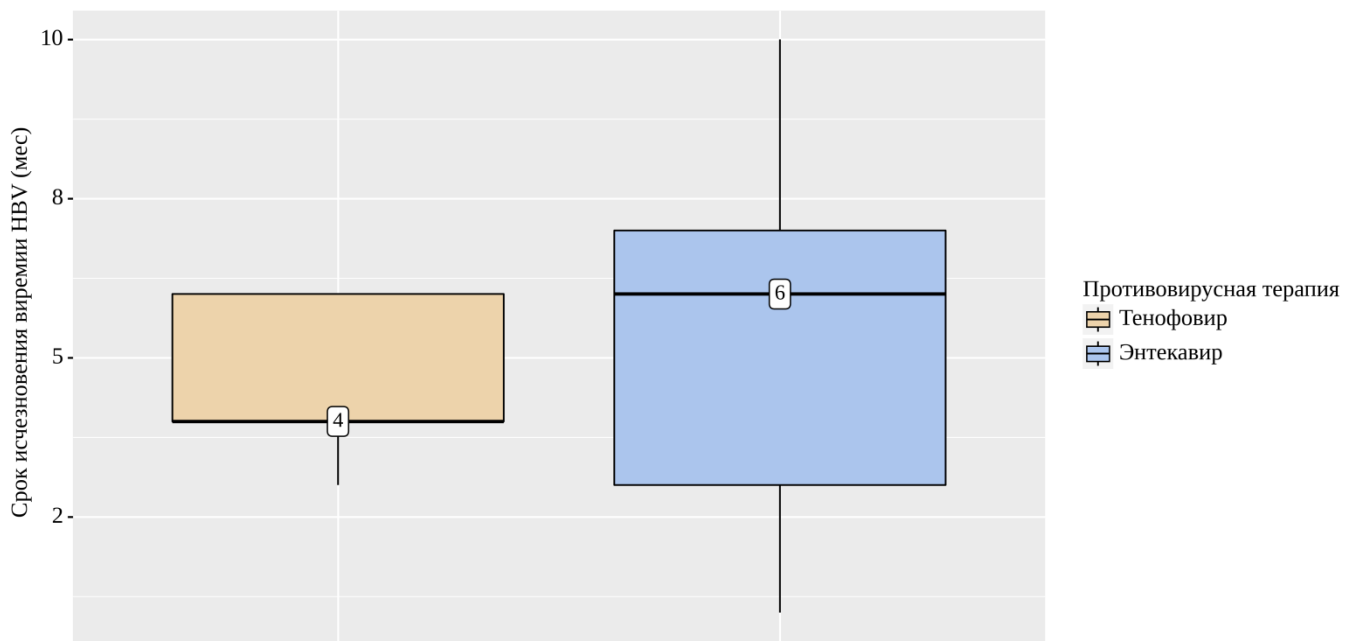


Рисунок 23 – Срок исчезновения вирусной нагрузки HBV у пациентов, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат и энтекавир

При анализе срока исчезновения вiremии у пациентов, принимавших энтекавир, в сравнении с пациентами, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, статистически значимых различий установить не удалось, $p=0,547$.

На рисунке 24 представлены доли пациентов с отрицательным ДНК HBV в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии, принимаемой пациентом.

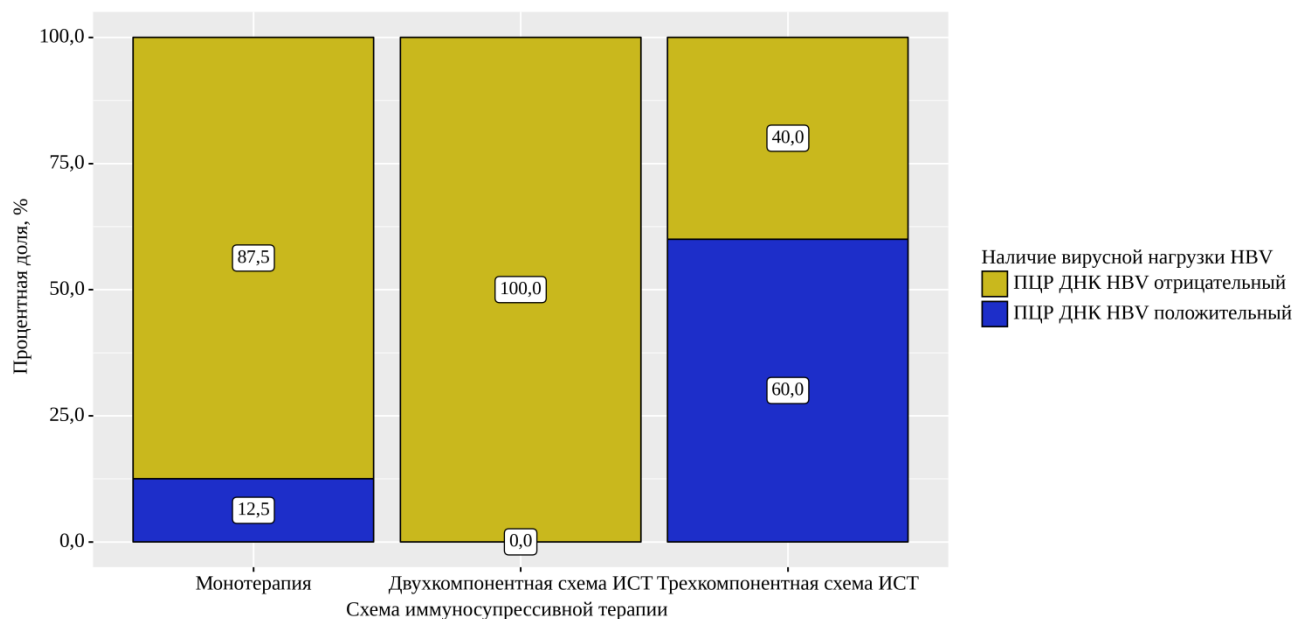


Рисунок 24 – Наличие вирусной нагрузки HBV у пациентов с различной схемой иммуносупрессивной терапии: ПЦР – полимеразная цепная реакция, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, HBV – вирус гепатита В

В группе с монотерапией у 7 из 8 (87,5%) и у всех 9 (100%) пациентов с двухкомпонентной схемой терапии исчезла вирусная нагрузка HBV. Количество пациентов без виремии HBV и трехкомпонентной схемой ИСТ было 2 из 5 (40%). При сравнительном анализе были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с моно- и двухкомпонентной иммуносупрессивной терапией и группой с трехкомпонентной схемой лечения ($p = 0,018$)

На рисунке 25 представлены различные сроки исчезновения виремии у пациентов с моно-, двух- и трехкомпонентной терапией.

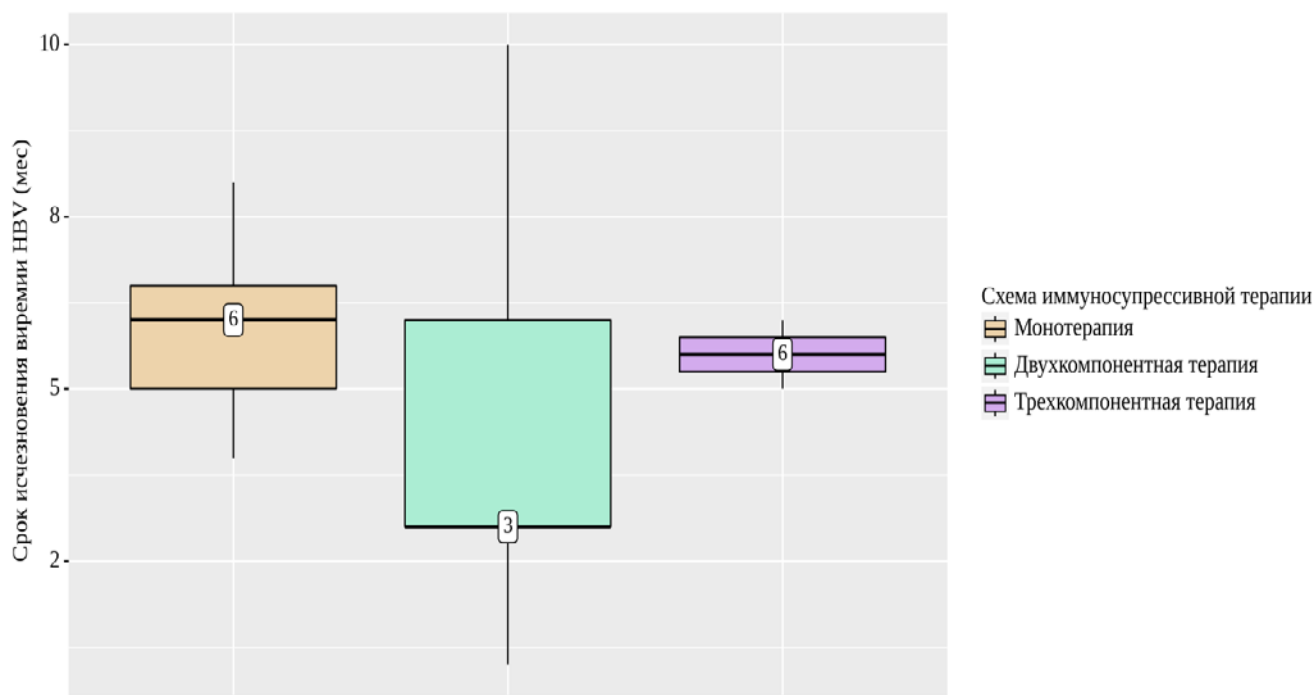


Рисунок 25 – Срок исчезновения вируса HBV у пациентов с различными схемами иммуносупрессивной терапии

В таблице 19 представлены медианы срока наступления авиремии в группах пациентов с монотерапией такролимусом, двух- и трехкомпонентной схемами иммуносупрессивной терапии.

Таблица 19 – Срок исчезновения вируса HBV у пациентов с различными схемами иммуносупрессивной терапии

Показатель	Категории	Срок исчезновения вируса HBV (мес)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Схема иммуносупрессивной терапии	Монотерапия	6	5 – 6	7	0,299
	Двухкомпонентная терапия	3	3 – 6	9	
	Трехкомпонентная терапия	6	5 – 6	2	

При сравнительном анализе статистически значимых различий в сроках исчезновения виремии в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии выявлено не было, $p=0,299$.

4.3.3 Серологический критерий эффективности противовирусной терапии

У 10 (45%) пациентов зафиксирована сероконверсия HBsAg через $19,7 \pm 9,5$ мес. 12 пациентов (54%) оставались HBsAg-положительными, 8 (66,7%) из них в отсутствие виремии.

На рисунке 26 представлено количество пациентов, у которых HBsAg перестал определяться, при монотерапии такролимусом оно составило 5 из 8 (62,5%), при двухкомпонентной схеме иммуносупрессивной терапии – 4 из 9 (44,4%) и при трехкомпонентной схеме – 1 из 5 (20%).

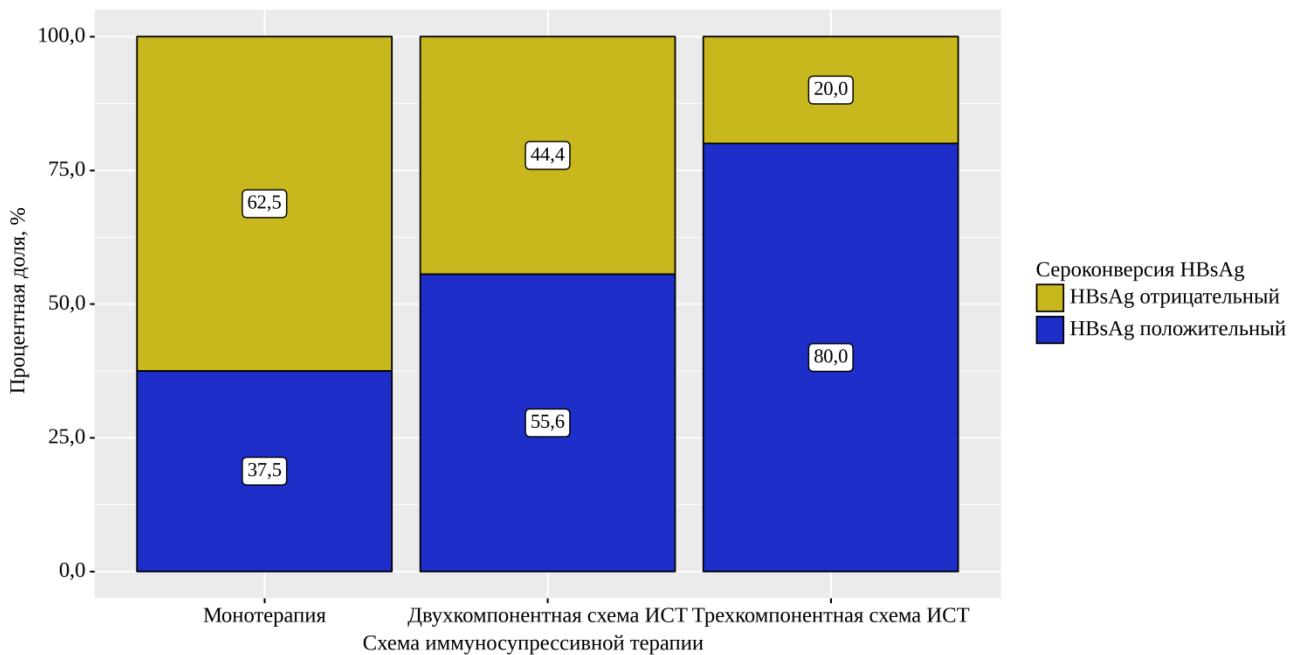


Рисунок 26 – Сероконверсия HBsAg у пациентов с различной схемой иммуносупрессивной терапии

При статистической обработке данных различия в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии были не значимы ($p=0,325$).

Медиана срока сероконверсии HBsAg при монотерапии такролимусом составила 25 [17; 30] мес, при двухкомпонентной терапии – 22 [20; 27], в 1 случае пациент получал трехкомпонентную схему ИСТ и срок сероконверсии составил 12 мес (Таблица 20).

Таблица 20 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с различной иммуносупрессивной терапией

Показатель	Категории	Срок сероконверсии HBsAg (мес)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Иммуносупрессивная терапия	Монотерапия	25	17 – 30	5	0,293
	Двухкомпонентная терапия	22	20 – 27	4	
	Трехкомпонентная терапия	12	12 – 12	1	

На рисунке 27 представлен разброс сроков сероконверсии HBsAg в зависимости от вида иммуносупрессивной терапии.

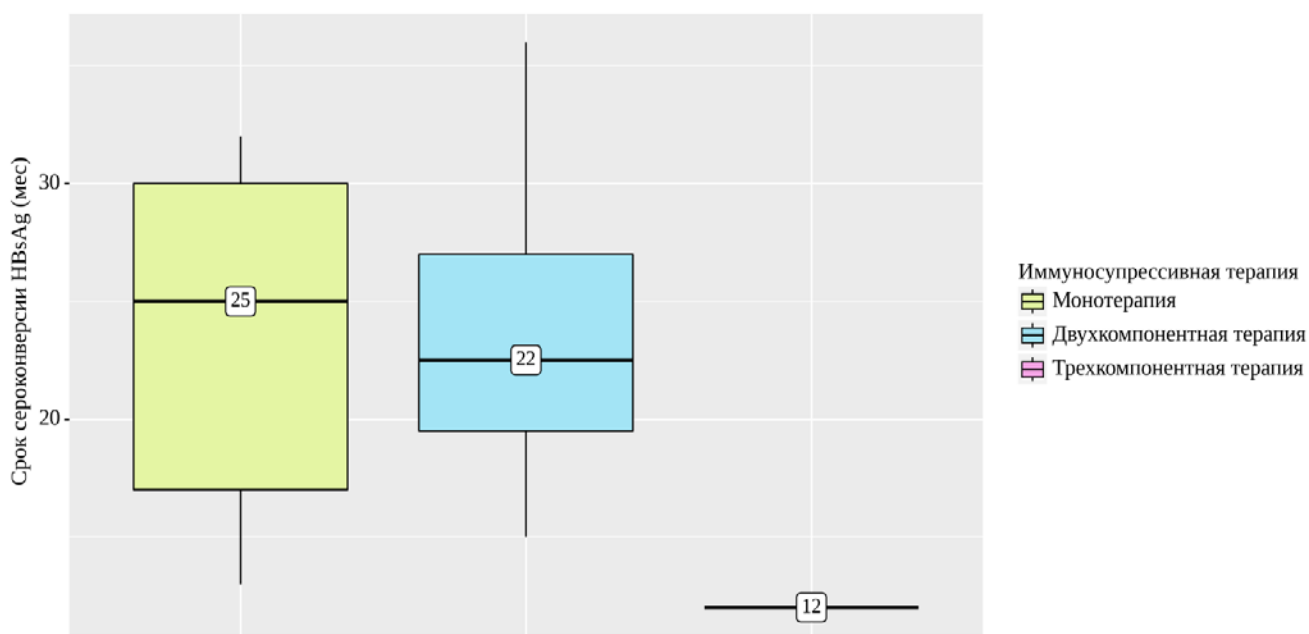


Рисунок 27 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов с различной иммуносупрессивной терапией: HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

При сравнительном анализе данных статистически значимых различий не было выявлено – $p=0,293$.

Из 14 пациентов, получавших терапию энтекавиром по поводу HBV-инфекции *de novo*, у половины HBsAg не определялся (50%), из 8 пациентов на терапии тенофовира дезопраксила фумаратом – у 3 (37,5%). Пациенты, у которых была зафиксирована сероконверсия HBsAg, получали терапию энтекавиром 7 (70%) и тенофовира дезопраксила фумаратом 3 (30%).

На рисунке 28 представлены доли пациентов с сероконверсией HBsAg в зависимости от принимаемой противовирусной терапии.

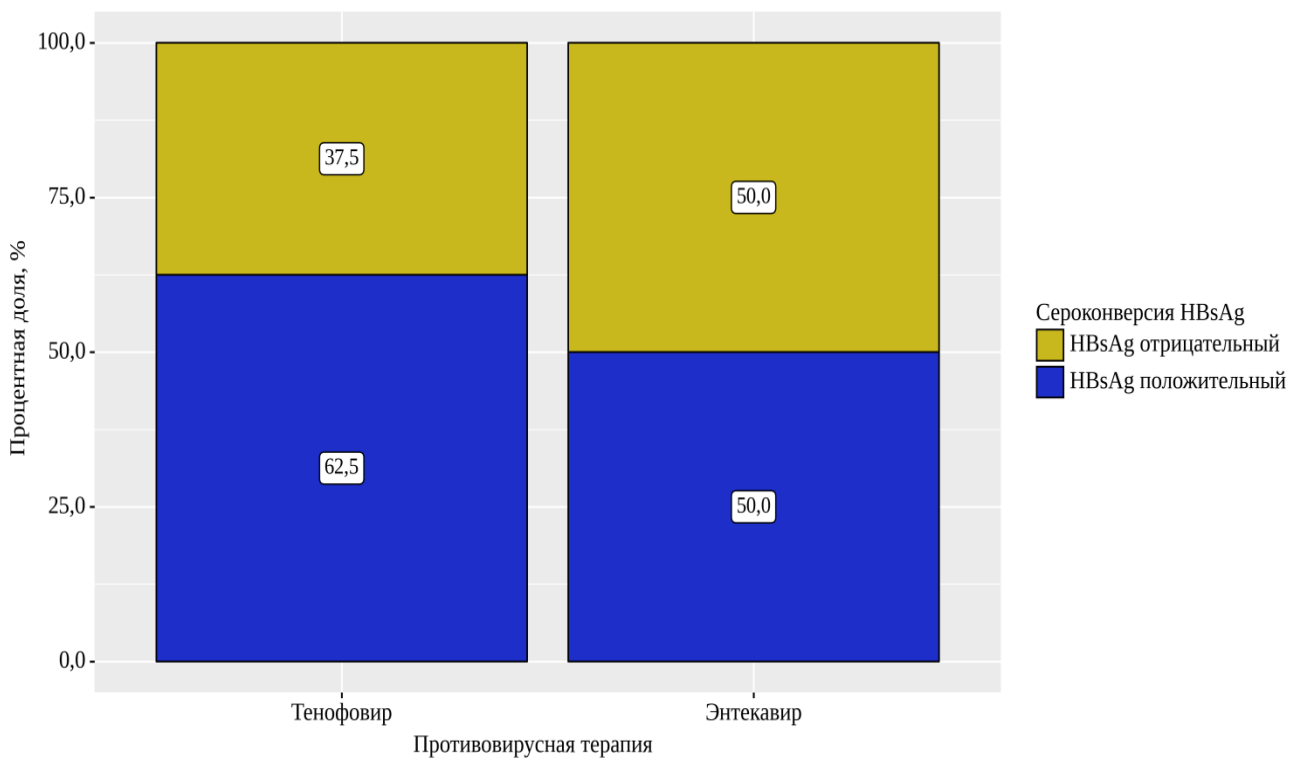


Рисунок 28 – Сероконверсия HBsAg у пациентов, принимавших тенофовира дезопраксила фумарат и энтекавир: HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

Сравнительный анализ сероконверсии в зависимости от получаемой терапии показал отсутствие значимых различий, $p=0,675$.

На рисунке 29 показаны сроки возникновения сероконверсии HBsAg в двух группах пациентов – получающих энтекавир или тенофовира дизопраксила фумарат.

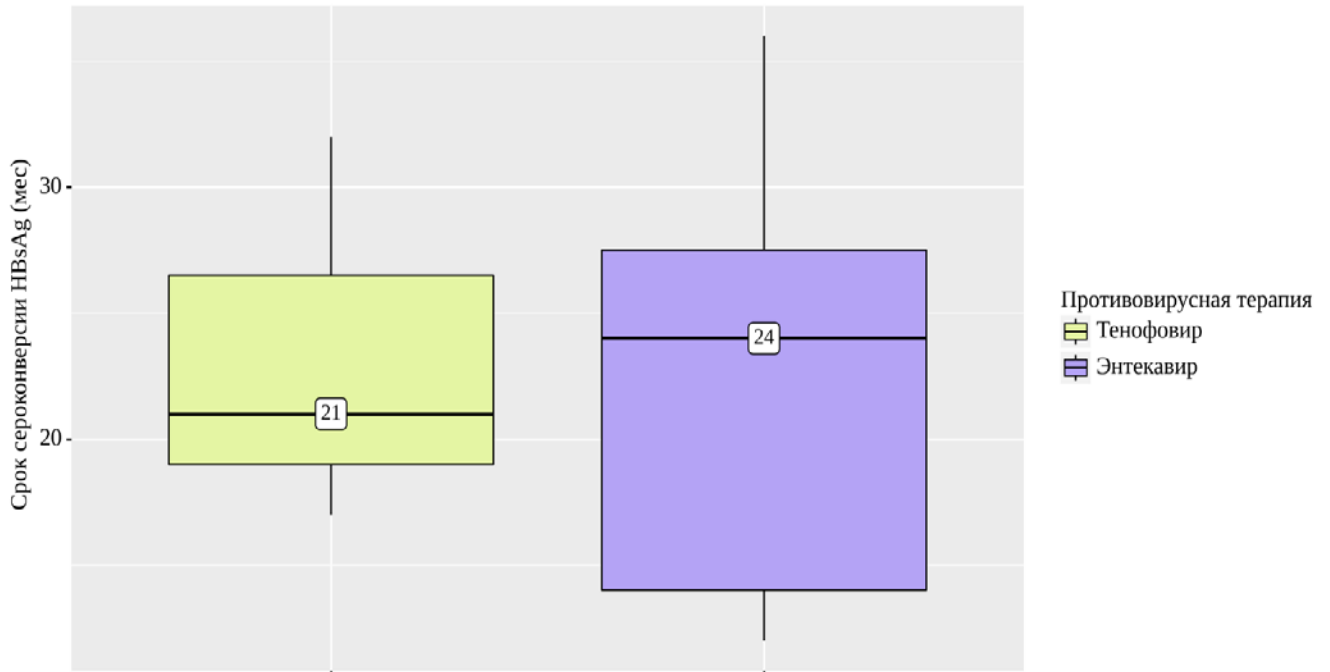


Рисунок 29 – Срок сероконверсии HBsAg у пациентов, принимающих тенофовира дизопраксил фумарат и энтекавир

Медиана в группе тенофовира дизопраксила фумарата составила 21 [19; 26] мес, а в группе энтекавира 24 [14; 28] мес. Сравнительный анализ показал отсутствие значимых отличий между сроками развития сероконверсии HBsAg ($p=0,732$).

В качестве лабораторного критерия безопасности противовирусной терапии оценивалась функция почек посредством измерения уровня креатинина до начала лечения аналогами нуклеоз(т)идов, то есть в момент выявления HBV-инфекции de novo и через 6 месяцев после. На рисунке 30 представлен разброс значений уровня креатинина до и после назначения противовирусной терапии энтекавиром и тенофовира дизопраксила фумаратом.

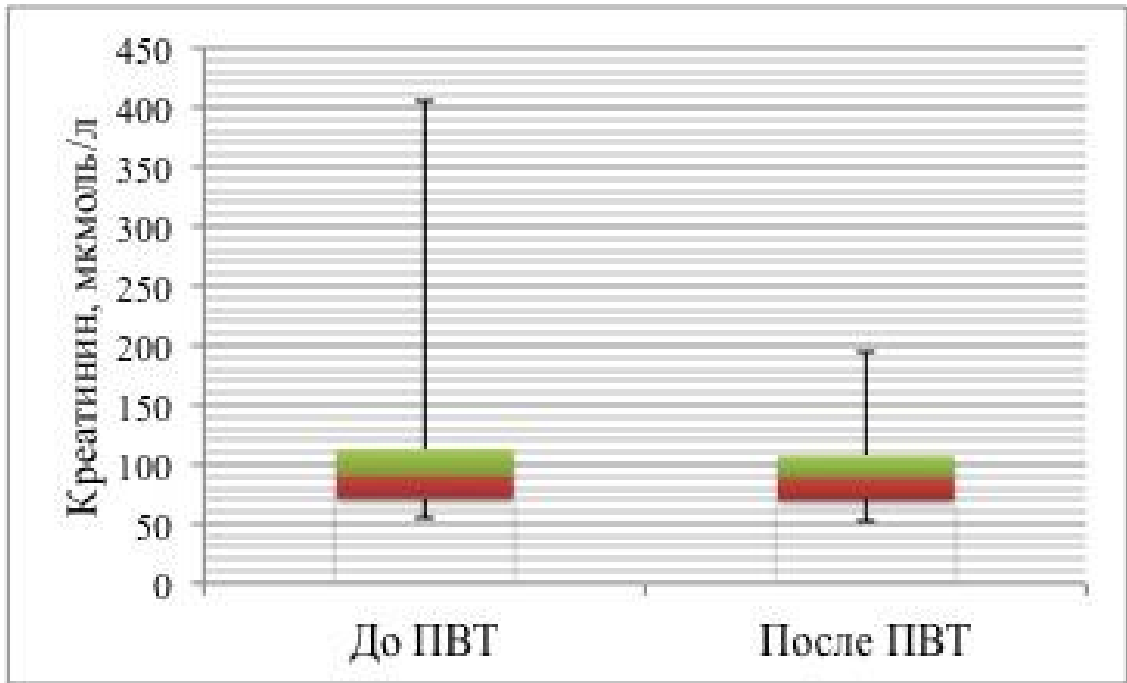


Рисунок 30 – Уровень креатинина у пациентов до назначения противовирусной терапии по поводу HBV-инфекции *de novo* и после: ПВТ – противовирусная терапия

Медиана уровня креатинина до назначения противовирусной терапии составила 90 [71,75; 112,25] мкмоль/л. Через 6 месяцев после назначения аналогов нуклеоз(т)идов данный показатель статистически значимо не отличался – 88,5 [70; 106,8] мкмоль/л ($p > 0,05$).

В качестве иллюстраций нашего исследования приводим следующее клинические наблюдения:

4.4 Клиническое наблюдение 2: успешное использование высокобарьерного аналога нуклеотида в лечении HBV-инфекции *de novo* после ретрансплантации печени

На примере данного клинического наблюдения продемонстрирована эффективность высокобарьерного аналога аденозина монофосфата (тенофовира дизопраксила fumarата) у пациента после ретрансплантации печени.

Пациент С, 52 года, в возрасте 44 лет выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора по поводу цирроза печени в исходе первичного билиарного холангита. Через 6 лет в связи с ишемической холангиопатией и хроническим рецидивирующим холангитом выполнена ретрансплантация печени от посмертного донора. Послеоперационный период протекал без осложнений, функция трансплантата удовлетворительная. Пациент получал трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии – такролимус пролонгированного действия 8 мг/сут (концентрация такролимуса поддерживалась 7-8 нг/мл), микофеноловую кислоту 1440 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут. Самочувствие оставалось удовлетворительным, проводилось клиничко-лабораторное обследование каждые 3 месяца.

Через 2 года было отмечено нарастание активности АЛТ до 101 Ед/л, АСТ до 66 Ед/л. При обследовании выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* – HBsAg положительный, ДНК HBV $8,6 \times 10^7$ МЕ/мл. Назначена противовирусная терапия тенофовира дизопраксила fumarатом 300 мг/сут. Схема иммуносупрессивной терапии оставлена прежней, однако концентрация такролимуса снижена до 6-6,5 нг/мл.

После начала противовирусной терапии активность АЛТ и АСТ снизилась до нормальных значений (АСТ 18 Ед/л, АЛТ 12 Ед/л) через 2 месяца, вирусная нагрузка HBV составила $5,5 \times 10^4$ МЕ/мл. Еще через 2 месяца количество ДНК HBV в сыворотке крови составило $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл. В целом от начала противовирусной терапии до нормализации биохимических показателей прошло 2 месяца, а до полной элиминации вируса в крови – 6 месяцев. HBsAg у пациента в настоящее время

сохраняется положительным (8 месяцев после выявления HBV-инфекции *de novo*), однако функция трансплантата остается нормальной, наблюдение продолжено.

На данном клиническом примере проиллюстрирована быстрота нормализации биохимических показателей и достижения авиремии при использовании тенофовира дизопраксила фумарата у пациента с длительной иммуносупрессивной терапией. При этом стоит подчеркнуть, что на время противовирусной терапии схема иммуносупрессивной терапии оставалась прежней (такролимус пролонгированного действия в сочетании с микофеноловой кислотой и метилпреднизолоном) ввиду высокого риска отторжения трансплантата или возврата основного заболевания у пациента после ретрансплантации печени.

В данной главе представлены результаты исследования эффективности и безопасности высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с HBV-инфекцией de novo после трансплантации по поводу других заболеваний печени. У пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных с приемом противовирусной терапии. В результате терапии аналогами нуклеоз(т)идов достоверно зафиксировано снижение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы через 6 месяцев от начала лечения. Маркеры холестаза и показатели синтетической функции печени до начала противовирусной терапии были в пределах референсных значений в связи с выявлением HBV-инфекции на ранних стадиях. Исследование функции почек также продемонстрировало отсутствие отрицательного влияния аналогов нуклеоз(т)идов на уровень креатинина. Различий в достижении авиремии и сероконверсии HBsAg при применении энтекавира и тенофовира дизопраксила фумарата выявлено не было. Достоверных различий в сроке наступления сероконверсии HBsAg в зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не так давно, еще в 80е-90е годы XX столетия, наличие HBV-инфекции даже без активной репликации вируса могло явиться противопоказанием к трансплантации печени, так как развитие реинфекции в трансплантате на фоне иммуносупрессивной терапии было неизбежно и выживаемость таких пациентов была существенно ниже, чем после трансплантации печени по поводу других заболеваний – двухлетняя выживаемость трансплантатов и пациентов составляла всего около 50% [119,129]. С появлением человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена HBV, а затем с изобретением профилактической вакцины и применением препаратов интерферона и аналогов нуклеоз(т)идов, трансплантация печени стала возможна при данном заболевании. Монотерапия человеческим анти-HBV иммуноглобулином была сопряжена с риском рецидива HBV до 60%, что связано с высокой мутативной активностью вируса [127,132]. Аналоги нуклеоз(т)идов подавляют репликацию HBV, предотвращая синтез обратной транскриптазы и контролируют прогрессирование заболевания [129]. Комбинированная терапия человеческим анти-HBV иммуноглобулином и аналогами нуклеозидов (ламивудин) увеличила выживаемость до 75% и снизила риски рецидива инфекции до уровня менее 10% через 5 лет после трансплантации [38,82]. Однако развитие лекарственной устойчивости, характерной для некоторых генотипов HBV, снижает эффективность терапии, особенно в долгосрочной перспективе [99]. ДНК HBV реплицируется посредством обратной транскрипции с помощью промежуточной РНК и на данном этапе могут возникать мутации в нескольких положениях нуклеотидов в геноме вируса, которые позволяют ему избегать действия аналогов нуклеоз(т)идов [31]. Возврат HBV-инфекции после трансплантации печени является серьезной проблемой трансплантологии, так как ассоциирован с дисфункцией трансплантата, развитием фиброза и цирроза трансплантированной печени с множеством осложнений этих состояний [54,102]. После внедрения в практику высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов выживаемость трансплантатов и пациентов после трансплантации

печени по поводу HBV-инфекции, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, не уступает, а иногда превосходит выживаемость в сравнении с трансплантацией печени по поводу других заболеваний [23]. Однако, несмотря на наличие эффективной и безопасной противовирусной терапии, не существует общепринятых рекомендаций для лечения HBV-инфекции у реципиентов печени. А предотвращение реинфекции HBV и преодоление вирусной резистентности являются непростой задачей в связи с пожизненным применением противовирусной терапии пациентами после трансплантации печени [156]. Нерешенными остаются вопросы своевременного выявления HBV-инфекции, назначения противовирусной терапии, необходимости коррекции иммуносупрессивной терапии и тактики ведения и обследования данных пациентов в дальнейшем.

В данном исследовании изучалась эффективность, безопасность и отдаленные результаты противовирусной терапии аналогами нуклеозидов – энтекавиром и тенофовира дизопраксила фумаратом после трансплантации печени у пациентов с циррозом печени в исходе HBV-инфекции и у пациентов с HBV-инфекцией развившейся *de novo*, т.е. без наличия маркеров HBV до трансплантации печени.

В первой части работы оценивались основные характеристики HBV-инфекции и проведение противовирусной терапии у пациентов после трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции.

Было выявлено, что примерно у половины реципиентов наблюдалась вирусная нагрузка HBV до трансплантации печени, несмотря на то, что все пациенты получали противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов.

Эффективность противовирусной терапии после трансплантации печени оценивалась по трем категориям параметров: клинико-лабораторному, вирусологическому и серологическому.

В качестве основного лабораторного критерия исследовался уровень активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы через 1 месяц после трансплантации печени и ежегодно в течение 5 лет. Было выявлено

отсутствие статистически значимого повышения активности АЛТ и АСТ на протяжении всего срока наблюдения. Таким образом, не было развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени.

Установлено, что после трансплантации печени у 62 из 63 пациентов, получавших энтекавир и тенофовира дизопраксила фумарат, отсутствовала вирусная нагрузка HBV. Единственный случай вирусологического прорыва был зафиксирован у пациента с коинфекцией HBV+HCV и ГЦК, противовирусная терапия проводилась после трансплантации печени. Лечение HBV было успешно на протяжении 2-х лет, затем обнаружена вирусная нагрузка одновременно с рецидивом ГЦК, что послужило в последующем причиной смерти пациента.

Серологическим критерием эффективности и одной из целевых конечных точек противовирусной терапии является сероконверсия HBsAg. В нашей выборке 79,4% пациентов через 8 [5; 12] мес в результате приема энтекавира или тенофовира дизопраксила фумарата достигли элиминации HBsAg. Причинами, по которым данный рубеж не достигался, явились: небольшой срок наблюдения после трансплантации печени (менее 6 месяцев), смерть пациента в течение 1 года после трансплантации печени и наличие длительной сероконверсии. Длительная сероконверсия подразумевает наличие всех критериев эффективности противовирусной терапии (клинико-лабораторных, вирусологического), однако отсутствие элиминации HBsAg. Причины данного явления в рамках нашего исследования не изучались, однако могут быть связаны с проведением более активной иммуносупрессивной терапии у данных больных или генетическими особенностями как вируса (например, генотип D вируса), так и пациента. В исследовании Teegen E.M. et al. 2018 г. из 101 пациента у 31 (28,4%) была зафиксирована сероконверсия HBsAg после возникновения рецидива HBV-инфекции в трансплантате. Выживаемость пациентов с сероконверсией HBsAg была выше, чем без нее, и сравнима с выживаемостью пациентов без рецидива HBV-инфекции в трансплантате [135]. В совокупности с нашим исследованием можно сделать вывод, что при профилактике рецидива HBV-инфекции в

трансплантате пациент может достигнуть сероконверсии HBsAg, что повышает выживаемость трансплантата и пациента.

В следующей части работы оценивалось наступление сероконверсии HBsAg и срок ее появления в зависимости от различных факторов: наличия или отсутствия виремии до проведения трансплантации печени, вида аналога нуклеоз(т)ида (энтекавир или тенофовира дизопраксила фумарат), используемого в качестве противовирусной терапии, и схемы сопутствующего иммуносупрессивного лечения (монотерапия такролимусом, двух- или трехкомпонентная терапии).

Установлено, что у пациентов с наличием репликации HBV до трансплантации печени достоверно реже происходила сероконверсия HBsAg в сравнении с теми пациентами, у которых виремия отсутствовала и до трансплантации печени. Имелась тенденция и по срокам наступления элиминации HBsAg – в группе с репликацией вируса до трансплантации печени сероконверсия происходила позже на несколько месяцев. Однако значимость данных результатов не была подтверждена статистическим анализом.

Интересное различие было выявлено при анализе наступления сероконверсии HBsAg в зависимости от вида противовирусной терапии. В группе пациентов, получавших энтекавир, сероконверсия происходила достоверно чаще (33 из 38 пациентов в сравнении с 15 из 25, принимавших тенофовира дизопраксила фумарат). Однако среди тех же пациентов срок наступления сероконверсии HBsAg статистически значимо был меньше в группе пациентов, получавших тенофовира дизопраксила фумарат.

При изучении сопутствующей иммуносупрессивной терапии пациенты были разделены на три группы – получающие монотерапию такролимусом, пациенты с двухкомпонентной терапией (в нашей выборке это преимущественно сочетание такролимуса и препарата группы микофенолатов или такролимуса и эверолимуса) и пациенты с трехкомпонентной терапией. Была проанализирована концентрация такролимуса и эверолимуса через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после трансплантации печени. Несмотря на наличие логичной тенденции к

снижению концентрации такролимуса и наоборот повышению концентрации эверолимуса с увеличением срока после трансплантации печени, статистически значимых различий при сравнении медианы концентраций в течение 5 лет наблюдения выявлено не было. При сравнении групп пациентов с различной схемой иммуносупрессивной терапии не было выявлено достоверного различия в факте наступления сероконверсии HBsAg, а также в сроке наступления данного события. Этот результат представляется особенно важным для ведения пациентов после трансплантации печени с наличием вирусной этиологии исходного заболевания, так как опасения в назначении необходимой иммуносупрессии у таких пациентов приводят к возникновению клеточного или гуморального отторжения трансплантата печени и в последующем его дисфункции.

В качестве критериев безопасности противовирусной терапии, в соответствии с известным спектром побочных эффектов, была выполнена клиническая оценка жалоб пациентов, получавших энтекавир или тенофовира дизопраксила фумарат, и проанализирована функция почек у данных пациентов.

Ни у одного пациента не было зафиксировано возникновения нежелательных явлений при приеме энтекавира или тенофовира дизопраксила фумарата. Жалобы, которые были зафиксированы (общая слабость, тремор рук) были связаны с получаемой иммуносупрессивной терапией и корректировались подбором доз препаратов.

Функция почек в качестве критерия безопасности противовирусной терапии аналогами нуклеотидов особенно важна, так как это часто встречающееся нежелательное явление данной терапии, а также в сочетании с приемом нефротоксичных ингибиторов кальциневрина может привести к необратимым последствиям, вплоть до необходимости проведения заместительной почечной терапии и трансплантации почки пациентам.

Было выявлено, что на протяжении 5 лет наблюдения у пациентов, получавших противовирусную терапию энтекавиром или тенофовира дизопраксила фумаратом, статистически значимых повышений уровня креатинина не наблюдалось. Зафиксированы единичные случаи нарушения

функции почек: у одного пациента в первый месяц после трансплантации печени повышение креатинина до 425 мкмоль/л и у одного пациента через 2 года после оперативного вмешательства – до 240 мкмоль/л, что было связано с высокими концентрациями такролимуса и при подборе иммуносупрессивной терапии было купировано и не потребовало проведения заместительной почечной терапии.

Проанализирована группа пациентов с коинфекцией HDV. Выявлено, что у пациентов с HDV в сравнении с пациентами без данной инфекции не было различий в достижении сероконверсии HBsAg. Срок сероконверсии был несколько дольше у пациентов с HDV, однако статистической значимости при сравнении этих показателей в нашей выборке не было выявлено. Также среди пациентов с HDV-инфекцией были пациенты, имевшие не только серологические маркеры HDV, но и репликацию вируса до трансплантации печени. При сравнении пациентов с репликацией вируса до ОТП и без нее различий в наступлении сероконверсии и ее сроке также не было выявлено.

Также был проведен анализ выживаемости трансплантатов и пациентов. Однолетняя выживаемость пациентов после трансплантации печени с исходной HBV-инфекцией составила 93,7%, а 5-летняя – 89,5%, что сопоставимо с данными по однолетней выживаемости Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова и несколько выше в сравнении с данными Европейского регистра трансплантации печени [10]. Однолетняя выживаемость пациентов с циррозом по поводу HBV-инфекции по данным Европейского регистра составляет 82,86%, 5-летняя – 72,76%, по поводу HBV+HDV-инфекции однолетняя – 89,93%, 5-летняя – 84,89% [23]. Однако данный регистр демонстрирует сведения о трансплантатах и пациентах с 2002 г. по 2016 г., за это время произошло усовершенствование схем противовирусной и иммуносупрессивной терапии и внедрение в практику высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов. Основной причиной (5 из 6) смерти служил рецидив гепатоцеллюлярной карциномы. У 4 пациентов вирусемия HBV после трансплантации печени не определялась, но рецидив ГЦК и смерть наступили в течение 1 года после трансплантации печени. 1 пациент с вирусологическим

прорывом описан в клиническом наблюдении 1. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости пожизненного приема противовирусной терапии на фоне получаемой иммуносупрессии, так как даже сероконверсия HBsAg не гарантирует отсутствие возможности рецидива HBV-инфекции.

Во второй части работы изучались характеристики HBV-инфекции *de novo*. Эффективность и безопасность лечения аналогами нуклеоз(т)идов (энтекавира и тенофовира дизопраксила фумарата) у пациентов, которые подверглись трансплантации печени по поводу заболеваний, не связанных с HBV-инфекцией, однако после трансплантации печени по различным причинам возникла инфекция HBV.

Установлено, что сроки возникновения HBV-инфекции *de novo* варьируют в широких пределах, в нашем исследовании – от 5 до 248 месяцев. Данные результаты свидетельствуют о необходимости регулярного скринингового исследования маркеров HBV вне зависимости от срока прошедшего после трансплантации печени.

При этом не было выявлено различий в сроке возникновения HBV-инфекции *de novo* в зависимости от интенсивности схемы иммуносупрессивной терапии (моно, двух- или трехкомпонентная). Что в очередной раз предостерегает от необоснованной минимизации иммуносупрессивной терапии.

Далее оценивалась эффективность терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов – энтекавиром и тенофовира дизопраксила фумаратом. Критерии эффективности были выбраны те же, что и у пациентов с исходной HBV-инфекцией: клинико-лабораторные критерии, вирусологические и серологические.

Согласно собранным клиническим данным, не было выявлено ни одного пациента с жалобами, связанными с приемом противовирусной терапии. Лабораторным критерием эффективности терапии служил анализ активности цитолитических ферментов – АЛТ и АСТ.

Было установлено, что на момент выявления HBV-инфекции *de novo* уровень активности АЛТ и АСТ был статистически значимо выше в сравнении с

уровнем активности цитолиза через 6 месяцев после начала противовирусной терапии энтекавиром и тенофовира дизопраксила фумаратом. Та же тенденция была отмечена при оценке уровней маркеров холестаза ЩФ и ГГТ, однако достоверного различия между этими параметрами до и после начала ПВТ выявлено не было. Уровень общего билирубина сохранялся в пределах нормальных значений.

По результатам обследования пациентов при выявлении маркеров HBV-инфекции *de novo* не было выявлено снижения синтетической функции печени – уровни альбумина и протромбинового индекса сохранялись нормальными.

Вирусологический критерий показал, что в среднем через 6 месяцев после начала противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов нашей выборки была зафиксирована авиремия. Наличие виремии было обусловлено более коротким сроком наблюдения (4 месяца). Статистически значимых различий в достижении авиремии и сроке ее наступления между группами пациентов, принимавших энтекавир и принимавших тенофовира дизопраксила фумарат, не выявлено. Данные другого исследования также свидетельствуют, что при назначении аналогов нуклеоз(т)идов для лечения HBV-инфекции *de novo* выраженное снижение репликации достигалось в 82% и авиремия в 90%, с последующей сероконверсией HBsAg в 75% [18]. При исследовании достижения авиремии в зависимости от схемы сопутствующей иммуносупрессивной терапии, было выявлено значимое различие между группами пациентов с моно- и двухкомпонентной терапией (отсутствие виремии практически 100%) и группой с трехкомпонентной терапией (3 из 5). Однако в сроках достижения авиремии различий между группами с разной иммуносупрессивной терапией найдено не было.

При оценке серологического критерия эффективности были получены следующие результаты. В результате проводимой противовирусной терапии энтекавиром и тенофовира дизопраксила фумаратом у 45% пациентов была зафиксирована сероконверсия HBsAg. Статистически значимого различия в наступлении сероконверсии или ее сроке между группами пациентов, получавших

разные противовирусные препараты, выявлено не было. В зависимости от схемы иммуносупрессивной терапии различий в наступлении и сроке элиминации HBsAg выявлено не было. Пациенты продолжали получать ту же иммуносупрессивную терапию, что и до выявления HBV-инфекции *de novo*. В исследовании Fung et al. также исследовалась эффективность противовирусной терапии у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени. 46 пациентов из 144 имело на всем периоде наблюдения положительный HBsAg, 98 пациентов достигло сероконверсии. Среди пациентов с положительным HBsAg было выявлено 10 с виремией HBV. Было установлено, что эти пациенты принимали ламивудин или ламивудин в сочетании с адефовиром. После смены терапии на тенофовира дизопраксила фумарат пациенты достигли авиремии. Среди 42 пациентов, которые получали энтекавир еще до трансплантации печени, только у 9 сохранялся положительным HBsAg и у всех пациентов ДНК HBV не определялась. Также интересно данное исследование в совокупности с нашими результатами, так как части пациентов была выполнена биопсия трансплантатов в связи с наличием признаков дисфункции трансплантата. И было выявлено, что для пациентов без виремии положительный HBsAg не ассоциирован с гистологическими признаками возврата HBV-инфекции. Из наших исследований можно сделать вывод, что у пациентов с сохраняющимся положительным HBsAg необходимо тщательно мониторировать наличие виремии и для предотвращения вирусологического прорыва использовать высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов [65].

Безопасность противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов была оценена исходя из клинических данных – ни у одного пациента не возникло жалоб, связанных с данной терапией.

Наиболее грозным нежелательным явлением у пациентов, принимающих противовирусную терапию, является развитие нефротоксичности. Лабораторным критерием служила оценка уровня креатинина до назначения противовирусной терапии и через 6 месяцев после. При сравнительной оценке не было выявлено различий в уровне креатинина у пациентов, получающих противовирусную

терапию энтекавиром и тенофовира дизопраксила фумаратом, в сравнении с пациентами без данной терапии. Также имелись единичные случаи повышения креатинина максимально до 405 мкмоль/л, однако это было связано с токсичностью ингибиторов кальциневрина.

В заключение следует отметить, что основными задачами данного исследования являлись изучение клинико-лабораторных особенностей течения HBV-инфекции, оценка эффективности и безопасности использования высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов после трансплантации печени как у пациентов с исходной HBV-инфекцией, так и у пациентов с HBV-инфекцией de novo.

В ходе исследования было подтверждено, что предупреждение рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени и своевременное лечение HBV-инфекции de novo путем назначения высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов (энтекавира или солей тенофовира) позволяет избежать развития HBV-ассоциированной дисфункции трансплантата печени. Более того в результате данной противовирусной терапии в большинстве случаев возможно достижение сероконверсии HBsAg. Результаты настоящего исследования показывают, что противовирусная терапия высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени позволяет улучшить выживаемость данной категории больных.

На основании результатов проведенного исследования был разработан протокол ведения реципиентов донорской печени для своевременного выявления и лечения HBV-инфекции de novo, а также реципиентов, имевших HBV до трансплантации.

ВЫВОДЫ

1. У реципиентов печени после трансплантации по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции при проведении терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов достижима полная авиремия в постоперационном периоде (98,4% пациентов), а также сероконверсия HBsAg (у 79,4% через 8 [5; 12] мес); при продолжении противовирусной терапии после трансплантации печени в большинстве случаев течение HBV-инфекции возможно без каких-либо клинико-лабораторных проявлений.
2. HBV-инфекция *de novo* у пациентов после трансплантации печени характеризуется легким течением с минимальными клинико-лабораторными проявлениями; проведение противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов эффективно на фоне иммуносупрессивной терапии и сопровождается у большинства пациентов (81%) исчезновением маркеров репликации через 6 ± 3 месяца после начала противовирусной терапии, сероконверсия HBsAg зафиксирована у 45% через $19,7\pm 9,5$ месяцев.
3. Использование высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени является безопасным и не сопровождается развитием нежелательных явлений, требующих дополнительного вмешательства. Функция почек на протяжении всего периода наблюдения оставалась нормальной; уровень креатинина через 1 мес после трансплантации составил 92,2 [77,5; 120] мкмоль/л, через 1 год – 80 [70; 92,8] мкмоль/л, а через 5 лет – 65,6 [60,3; 78,5] мкмоль/л.
4. У реципиентов печени с HBV-инфекцией при лечении высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов однолетняя выживаемость после трансплантации печени составила 93,7%, 5-летняя – 89,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления рецидива HBV-инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу исходной HBV-инфекции, необходимо исследовать наличие вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции каждые 3 месяца.
2. Всем пациентам, не имеющим маркеров HBV-инфекции до трансплантации печени рекомендовано проводить скрининговое исследование HBsAg каждые 3 месяца.
3. При повышении активности печеночных аминотрансфераз – АЛТ и АСТ – у всех пациентов после трансплантации печени, вне зависимости от наличия или отсутствия HBsAg, необходимо проводить исследование вирусной ДНК для выявления причины цитолиза.
4. При назначении противовирусной терапии следует отдавать предпочтение высокобарьерным аналогам нуклеоз(т)идов – энтекавиру и солям тенофовира.
5. Коррекция иммуносупрессивной терапии должна производиться с учетом рисков развития отторжения у каждого конкретного больного и с подбором дозы в зависимости от концентрации иммуносупрессантов в цельной крови; сама по себе HBV-инфекция не требует радикального изменения иммуносупрессивной терапии.
6. Плановый контроль концентрации иммунодепрессантов должен производиться не реже одного раза в месяц.
7. До начала курса противовирусной терапии, затем каждые 4 недели во время первых шести месяцев лечения, далее – не реже одного раза в 3 месяца необходимо выполнение лабораторно-инструментального обследования, включающего: общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови (с обязательным определением маркеров цитолиза, холестаза,

синтетической функции печени, а также показателями, отражающими функцию почек), коагулологический анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование трансплантата.

8. Количественное определение ДНК HBV необходимо производить до начала лечения, каждые 4 недели в течение первых шести месяцев после начала противовирусной терапии, далее – не реже одного раза в 3 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартаминотрансфераза
ГГТ	гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИФН	препараты интерферона
ЛАМ	ламивудин
ММФ	микофеноловая кислота/микофенолата мофетил
ОТП	ортотопическая трансплантация печени
ПВТ	противовирусная терапия
ТДФ	тенофовира дизопраксила фумарат
ТАФ	тенофовира алафенамид
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭНТ	энтекавир
НСV	вирус гепатита С
HDV	вирус гепатита D
HB Ig	иммуноглобулин человеческий против поверхностного антигена гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	вирус гепатита В

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Новые аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в лечении хронического гепатита В / Д. Т. Абдурахманов, Т. Н. Лопаткина, Т. М. Игнатова и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – Т. 4. – С. 12–18.
2. Абдурахманов Д.Т. Безопасность длительной терапии тенофовиром у больных хроническим гепатитом В / Д.Т. Абдурахманов, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23. – С. 20–25.
3. Абдурахманов Д.Т. Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровые рандомизированные исследования и реальная клиническая практика / Д.Т. Абдурахманов, А.В. Отрашевская // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86 – № 11. – С. 100–104.
4. Андрейцева О.И. Трансплантация печени и HBV-инфекция / О.И. Андрейцева, А.В. Козлова, В.Е. Сюткин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11 – № 4. – С. 110–117.
5. Власенко Н.В. Оценка эпидемиологической значимости молекулярногенетических факторов в отношении напряжённости поствакцинального иммунитета против гепатита В / Н.В. Власенко, Н.С. Чурилова, И.Г. Никитин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 2. – С. 150–159.
6. Герасимова О.А. Сравнительная оценка результатов трансплантации печени больным с циррозом вирусной этиологии и аутоиммунными заболеваниями печени. Данные одного Центра. / О.А. Герасимова, Д.А. Гранов, Ф.К.Жеребцов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 36–40.
7. Государственный реестр лекарственных средств. Энтекавир. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/entekavir-2813> (дата обращения: 30.09.2022).
8. Государственный реестр лекарственных средств. Тенофовир. [Электронный

- ресурс]. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tenofovir-2957> (дата обращения: 30.09.2022).
9. Готье С.В. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, В.Н. Попцов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 6–14.
 10. Гранов А.М. Опыт 100 трупных трансплантаций печени в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий / А.М. Гранов, Д.А. Гранов, О.А. Герасимова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171. – № 2. – С. 74–77.
 11. Ефремов Д.О. Вирусный гепатит В после трансплантации печени / Д. О. Ефремов, О. А. Герасимова, К. В. Козлов и др. // Вестник российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 3 (67). – С. 223–227.
 12. Козлова А.В. Трансплантация печени у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии и профилактика HBV-инфекции в трансплантате / А. В. Козлова, О. И. Андрейцева, В. Е. Сюткин и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 6. – С. 3–9.
 13. Маломуж О.И. HBV-инфекция de novo у пациентов после ортотопической трансплантации печени: клиническая и вирусологическая характеристика пациентов, оценка эффективности противовирусной терапии / О.И. Маломуж, Е.В. Чеклецова, Х.М. Хизроев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 24–30.
 14. Никитин И.Г. Нерешенные вопросы в лечении хронического гепатита В / И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, В.А. Кисляков и др. // Фарматека. – 2013. – Т. 14. – № 267. – С. 16–20.
 15. Никитин И.Г. Энтекавир как оптимальный выбор для пациентов с хроническим гепатитом В, ранее не получавших нуклеозиды / И.Г. Никитин, М.П. Прушковская // Фарматека. – 2008. – Т. 2. – № 156. – С. 36–41.
 16. Никогосова А.Д. HBV-инфекция de novo у пациентов после трансплантации печени / А.Д. Никогосова, Д.В. Умрик, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24 – № 3. – С. 37–

- 41.
17. Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульникова О.М. HBV-инфекция у пациентов после трансплантации печени (Обзор литературы) / А.Д. Никогосова, Д.В. Умрик, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 31–38.
 18. Сюткин В.Е. Клинические варианты инфекции HBV у больных, перенесших трансплантацию печени / В. Е. Сюткин, О. А. Андрейцева, А. А. Салиенко и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 37–45.
 19. Сюткин В.Е. Инфекция HBV, возникшая de novo у лиц, перенесших трансплантацию печени в связи с заболеванием, не связанным с вирусным гепатитом В (анализ серии случаев) / В. Е. Сюткин, О. А. Андрейцева, А.В. Козлова и др. // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – № 4. – С. 75–79.
 20. Сюткин В.Е. Вакцинация против вирусного гепатита В пациентов, перенесших трансплантацию печени по причинам, не связанным с гепатитом В / В. Е. Сюткин, А. А. Салиенко, Д.Е. Сюткина и др. // Трансплантология. – 2010. – Т. 3–4. – С. 18–23.
 21. Цирульникова О.М. Профилактика рецидива гепатита в после трансплантации печени: а так ли необходим иммуноглобулин? / О.М. Цирульникова, Д.В. Умрик, А.Р. Монахов и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № S. – С. 60–61.
 22. Abdi F. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection / F. Abdi, C.C. Lin, H.S. Hsieh [et al] // Who. World Health Organization. – 2015. – Vol. 160. – № 7. – P. 166.
 23. Adam R. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation / R. Adam, V. Karam, V. Cailliez [et al] // Transpl. Int. – 2018. – Vol. 31. – № 12. – P. 1293–1317.
 24. Adil B. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Recurrence in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis B Virus and Hepatitis B Virus Plus Hepatitis D Virus / B. Adil, O. Fatih, I. Volkan [et al] // Transplant. Proc. –

2016. – Vol. 48. – № 6. – P. 2119–2123.
25. Agarwal K. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection / K. Agarwal, M. Brunetto, W. K. Seto [et al] // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 68. – № 4. – P. 672–681.
 26. Ahn J. Entecavir Safety and Effectiveness in a National Cohort of Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients in the US - the ENUMERATE study / J. Ahn, H. M. Lee, J. K. Lim [et al] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* NIH Public Access – 2016. – Vol. 43. – № 1. – P. 134.
 27. Akay S. Adefovir treatment in posttransplant hepatitis B virus infection resistant to lamivudine plus hepatitis B virus immunoglobulin / S. Akay, Z. Karasu, M. Akyildiz [et al] // *Transplant. Proc.* – 2004. Vol. 36. – № 9. – P. 2768–2770.
 28. Anwar N. Transplanting organs from hepatitis B positive donors: Is it safe? Is it ethical? / N. Anwar, K.E. Sherman // *J. Viral Hepat.* – 2018. – Vol. 25. – № 10. – P. 1110–1115.
 29. Azzi J.R. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. / J.R. Azzi, M.H. Sayegh, S.G. Mallat // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – № 12. – P. 5785–5791.
 30. Bae S.K. Risk factors for hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation: A 22-year experience at a single center / S. K. Bae, N. Akamatsu, A. Ichida [et al] // *Biosci. Trends.* – 2021. – Vol. 14. – № 6. – P. 443–449.
 31. Bang K.B. Management of antiviral drug resistance in chronic hepatitis B / K.B. Bang, H.J. Kim // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 33. – P. 11641–11649.
 32. Beasley R.P. Rocks along the road to the control of HBV and HCC / R.P. Beasley // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19. – № 4. – P. 231–234.
 33. Belle S. H. Trends in liver transplantation in the United States / S. H. Belle, K. C. Beringer, K. M. Detre // *Clin. Transpl.* – 1993. – Vol. 19. – P. 35.
 34. Bertoletti A. Adaptive immunity in HBV infection / A. Bertoletti, C. Ferrari // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – № 1 Suppl. – P. S71–S83.
 35. Bienzle U. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver

- transplantation for hepatitis B-related disease / U. Bienzle, M. Günther, R. Neuhaus [et al] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – № 4. – P. 811–819.
36. Bixler D. Unexpected Hepatitis B Virus Infection After Liver Transplantation - United States, 2014-2019 / D. Bixler, P. Annambhotla, M. P. Montgomery [et al] // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2021. – Vol. 70. – № 27. – P. 961–966.
37. Bohorquez H.E. Liver transplantation in hepatitis B core–negative recipients using livers from hepatitis B core–positive donors: A 13-year experience / H. E. Bohorquez, A. J. Cohen, N. Girgrah [et al] // *Liver Transplant. John Wiley & Sons, Ltd.* – 2013. – Vol. 19. – № 6. – P. 611–618.
38. Burra P. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes / P. Burra, G. Germani, R. Adam [et al] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – № 2. – P. 287–296.
39. Calabrese L.H. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies / L.H. Calabrese, N.N. Zein, D. Vassilopoulos // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – № 8. – P. 983–989.
40. Cao G.W. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations / G.W. Cao // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – № 46. – P. 5761–5769.
41. Castells L. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in de novo hepatitis B infection after liver transplantation / L. Castells, V. Vargas, F. Rodríguez [et al] // *Liver Transpl.* – 2002. – Vol. 8. – № 10. – P. 892–900.
42. Castroagudín J.F. [Strategies for preventing de novo hepatitis B infection after liver transplantation (II)] // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 37 Suppl 2. – № S2. – P. 51–54.
43. Chan H.L.Y. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial / H. L. Y. Chan, S. Fung, W. K. Seto [et al] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 1. – № 3. – P. 185–195.
44. Chang M.S. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients

- of liver grafts from hepatitis B core antibody–positive donors / M. S. Chang, S. K. Olsen, E. M. Pichardo [et al] // *Liver Transplant*. John Wiley & Sons, Ltd. – 2012. – Vol. 18. – № 7. – P. 834–838.
45. Chauhan R. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management / R. Chauhan, S. Lingala, C. Gadiparthi [et al] // *World J. Hepatol*. Baishideng Publishing Group Inc. – 2018. – Vol. 10. – № 3. – P. 352.
46. Chen H.Y. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis / H. Y. Chen, D. T. Shen, D. Z. Ji [et al] // *Gut*. – 2019. – Vol. 68. – № 3. – P. 512–521.
47. Chen Y. HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC / Y. Chen, Z. Tian // *Front. Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – № AUG.
48. Cholongitas E. New nucleos(t)ide analogue monophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence / E. Cholongitas, I. Goulis, N. Antoniadis [et al] // *Transpl. Int*. – 2014. – Vol. 27. – № 10. – P. 1022–1028.
49. Cholongitas E., Papatheodoridis G. V., Burroughs A.K. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review / E. Cholongitas, G. V. Papatheodoridis, A.K. Burroughs // *J. Hepatol*. Elsevier. – 2010. – Vol. 52. – № 2. – P. 272–279.
50. Coppola N. и др. Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants / N. Coppola, L. Onorato, C. Minichini [et al] // *World J. Hepatol*. – 2015. – Vol. 7. – № 27. – P. 2729–2739.
51. Crespo G. Viral hepatitis in liver transplantation / G. Crespo, Z. Mario, M. Navasa [et al] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – № 6.
52. Crippin J. Retransplantation in hepatitis B--a multicenter experience / J. Crippin, B. Foster, S. Carlen [et al] // *Transplantation*. – 1994. – Vol. 57. – № 6. – P. 823–826.
53. Davies S. E. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic

- hepatitis / S. E. Davies, B. C. Portmann, J. G. O'Grady // *Hepatology*. – 1991. – Vol. 13. – № 1. – P. 150–157.
54. Dehghani S.M. Hepatitis B recurrence after liver transplantation: a single center experiences and review the literature / S. M. Dehghani, S. A. R.Taghavi, B. Geramizadeh [et al] // *Hepat. Mon.* – 2013. – Vol. 13. – № 1.
55. Devarbhavi H.C. Preliminary results: outcome of liver transplantation for hepatitis B virus varies by hepatitis B virus genotype / H. C. Devarbhavi, A. J. Cohen, R. Patel [et al] // *Liver Transpl.* – 2002. – Vol. 8. – № 6. – P. 550–555.
56. Duvoux C. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation / C. Duvoux, L. S. Belli, J. Fung [et al] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 54. – № 5. – P. 583–605.
57. Faria L.C. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation / L.C. Faria, M. Gigou, A.M. Roque-Afonso [et al] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – № 7. – P. 1890–1899.
58. FDA. BARACLUDGE® (entecavir) Oral Solution Initial U.S. Approval: 2005. 2005.
59. FDA. Highlights of prescribing information VEMLIDY® (tenofovir alafenamide) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2015. 2015.
60. FDA, Cder. Highlights of prescribing information VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) powder, for oral use Initial U.S. Approval: 2001.
61. Fernández I. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients / I. Fernández, C. Loinaz, O. Hernández [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 695–701.
62. Fung J. HBV therapeutic vaccines and cccDNA inhibitors - emergence of a cure / J. Fung // *Liver Transpl.* – 2016. – Vol. 22. – № S1. – P. 52–56.
63. Fung J. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin

- after liver transplantation for hepatitis B / J. Fung, S. Chan, C. Cheung [et al] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – № 6. – P. 942–948.
64. Fung J. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years / J. Fung, T. Wong, K. Chok [et al] // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 66. – № 4. – P. 1036–1044.
65. Fung J. Outcomes including liver histology after liver transplantation for chronic hepatitis B using oral antiviral therapy alone / J. Fung, R. Lo, S. Chan [et al] // *Liver Transpl.* – 2015. – Vol. 21 – № 12. – P. 1504–1510.
66. Fung S.K. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B / S.K. Fung, H. Chae, R. Fontana [et al] // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 – № 2. – P. 283–290.
67. Gara N. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin / N. Gara, M.G. Ghany // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56 – № 11. – P. 1629–1636.
68. Ghaziani T. Hepatitis B and liver transplantation: Molecular and clinical features that influence recurrence and outcome / T. Ghaziani, H. Sendi, S. Shahraz [et al] // *World J. Gastroenterol.* Baishideng Publishing Group Inc – 2014. – Vol. 20 – № 39. – P. 14142.
69. Gounder P.P. Letter: hepatitis B surface seroclearance does reduce the risk of hepatocellular carcinoma - authors' reply / P.P. Gounder, L.R. Bulkow, B.J. McMahon // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 44. – № 6. – P. 650–651.
70. Govan L. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis / L. Govan, O. Wu, Y. Xin [et al] // *Eur. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 27 – № 8. – P. 882–894.
71. Guidotti L.G. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis / L.G. Guidotti, F. Chisari // *Annu. Rev. Pathol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 23–61.
72. Harrison R.F. Recurrent hepatitis B in liver allografts: a distinctive form of rapidly developing cirrhosis / R.F. Harrison, M. Davies, R. Goldin [et al] // *Histopathology.* – 1993. – Vol. 23. – № 1. – P. 21–28.
73. Hornuss D. HBV-infection rate and long-term outcome after liver-transplantation

- of anti-HBc-positive liver-grafts to HBV-naïve recipients: A retrospective study / D. Hornuss, A. Rudi, L. Koerner [et al] // *Clin. Res. Hepatol.* – 2021. – Vol. 45. – № 22.
74. Iannacone M. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection / M. Iannacone, L.G. Guidotti // *Nat. Rev. Immunol.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 19–32.
75. Ibragimov E.K. Efficacy and safety of long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B / E.K. Ibragimov, D. T. Abdurakhmanov, T.P. Rozina [et al] // *Терапевтический архив. Ter Arkh* – 2019. – Vol. 91. – № 2. – P. 40–47.
76. Ikeda K. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study / K. Ikeda, H. Marusawa, Y. Osaki [et al] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146 – № 9. – P. 649–656.
77. Jiang Y. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma / Y. Jiang, Q. Han, H. Zhao [et al] // *J. Hepatocell. carcinoma.* – 2021. – Vol. 8. – P. 435–450.
78. Jiménez-Pérez M. Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation / M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande, J. Mostazo Torres [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 – № 42 – P. 12083–12090.
79. Jung H.-S. Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis for de novo hepatitis B infection in liver transplantation: a 30-year experience / H.-S. Jung, Y. Choi, K. Yoon // *Ann. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 10 – № 5. – P. 243–243.
80. Karasu Z. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation / Z. Karasu, T. Ozacar, M. Akyildiz [et al] // *Antivir. Ther.* – 2004. – Vol. 9. – № 6. – P. 921–927.
81. Kim V. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis / V. Kim, R. Abreu, D. Nakagawa [et al] // *J. Viral Hepat.* – 2016. – Vol. 23 – № 3. – P. 154–169.
82. Kim W.R. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States /

- W.R. Kim, J. Poterucha, W. Kremers [et al] // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10 – № 8. – P. 968–974.
83. Lai Q. Immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues and hepatitis B virus recurrence after liver transplant: A meta-analysis / Q. Lai, G. Mennini, F. Giovanardi // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2021. – Vol. 51 – № 8.
84. Lampertico P. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection / P. Lampertico, K. Agarwal, T. Berg // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67. – № 2. – P. 370–398.
85. Lauchart W. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts / W. Lauchart, R. Müller R. Pichlmayr // *Transplant. Proc.* – 1987. – Vol. 19. – № 5. – P. 4051–4053.
86. Lee J. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir with hepatitis B immunoglobulin in liver transplant patients / J. Lee, J. Park, S. Yang // *J. Viral Hepat.* – 2020. – Vol. 27 – № 8. – P. 818–825.
87. Lei M. Safety of hepatitis B virus core antibody-positive grafts in liver transplantation: A single-center experience in China / M. Lei, J. Yang, T. Wen [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24 – № 48. – P. 5525–5536.
88. Lenci I. Hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: An old tale or a clear and present danger? / I. Lenci, M. Milana, G. Grassi [et al] // *World J. Gastroenterol.* Baishideng Publishing Group Inc – 2020. – Vol. 26 – № 18. – P. 2166.
89. Li M.S. The strategy and efficacy of prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for HBV-related diseases in the era of potent nucleos(t)ide analogues: A meta-analysis / M.S. Li, Z. Hou, G. Yao // *J. Dig. Dis.* – 2021. – Vol. 22 – № 2. – P. 91–101.
90. Lin C.C. Active vaccination to prevent de novo hepatitis B virus infection in liver transplantation / C.C. Lin, C.C. Yong, C.L. Chen // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 – № 39. – P. 11112–11117.
91. Lin C.L. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants / C.L. Lin, J.H. Kao // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*

- 2017. – Vol. 31 – № 3. – P. 249–255.
92. Liu C.J., Kao J.H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J / C.J. Liu, J.H. Kao // *Semin. Liver Dis.* *Semin Liver Dis*, 2013. – Vol. 33. – № 2. – P. 97–102.
93. Liu J. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma / J. Liu, H. I. Yang, M. H. Lee [et al] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63 – № 10. – P. 1648–1657.
94. Liu Y. Entecavir Monotherapy Prevents Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplant for Chronic Hepatitis B Patients: A Long-Term Retrospective Study / Y. Liu, W. I. Ho, F. Deng [et al] // *Transplant. Proc.* – 2021. – Vol. 53 – № 5. – P. 1700–1706.
95. Lok A.S. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management / A.S. Lok, F. Zoulim, S. Locarnini [et al] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46 – № 1. – P. 254–265.
96. Lok A.S.F., Chronic hepatitis B: update 2009 / A.S.F. Lok, B.J. McMahon // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50 – № 3. – P. 661–662.
97. Lou B. Baseline Quantitative Hepatitis B Core Antibody Titer Is a Predictor for Hepatitis B Virus Infection Recurrence After Orthotopic Liver Transplantation / B. Lou, G. Ma, F. LV [et al] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12.
98. Löwenberg M. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression / M. Löwenberg, A. P. Verhaar, G. R. van den Brink // *Trends Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13 – № 4. – P. 158–163.
99. Lozano R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al] // *Lancet* (London, England). – 2012. – Vol. 380 – № 9859. – P. 2095–2128.
100. Maini M.K., Burton A.R. Restoring, releasing or replacing adaptive immunity in chronic hepatitis B / M.K. Maini, A.R. Burton // *Nat. Rev. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 16. – № 11. – P. 662–675.
101. Marzano A. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B

- virus recurrence / A. Marzano, S. Gaia, V. Ghisetti [et al] // *Liver Transpl.* – 2005. – Vol. 11 – № 4. – P. 402–409.
102. Marzano A. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis / A. Marzano, M. Salizzoni, W. Debernardi-Venon [et al] // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34 – № 6. – P. 903–910.
103. Mast E.E. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. / E. E. Mast, C. M. Weinbaum, A. E. Fiore [et al] // *MMWR. Recomm. Rep.* – 2006. – Vol. 55 – № RR-16.
104. Matthews P.C. Hepatitis B virus resistance to tenofovir: fact or fiction? A systematic literature review and structural analysis of drug resistance mechanisms / P. C. Matthews, J. Mokaya, A. L. McNaughton [et al] // *Wellcome open Res.* – 2020. – Vol. 5.
105. Mehrabi A. The role of HBIg as hepatitis B reinfection prophylaxis following liver transplantation / A. Mehrabi, M. Esmaeilzadeh, H. Fonouni [et al] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2012. – Vol. 397. – № 5. – P. 697–710.
106. Moghadam A.D. An Overview of the Current Hepatitis B Treatment Strategies after Liver Transplantation / A. D. Moghadam, P. Eslami, A. D. Beirami [et al] // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2021. – Vol. 13 – № 1. – P. 5–14.
107. Mokaya J. Global prevalence and phylogeny of hepatitis B virus (HBV) drug and vaccine resistance mutations / J. Mokaya, T. I. Vasylyeva, E. Barnes [et al] // *J. Viral Hepat.* – 2021. – Vol. 28 – № 8. – P. 1110–1120.
108. Nasir M. Prevention of HBV recurrence after liver transplant: A review / M. Nasir, G.Y. Wu // *J Clin Transl Hepatol.* – 2020. – Vol. 8 – № 2. – P. 150–160.
109. Nathanson M.H. Hepatitis B surface antigen loss: Not all that we hoped it would be / M.H. Nathanson, N. Terrault // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64 – № 2. – P. 328–329.
110. O'Grady J.G. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation.

- Serological and clinical implications / J. G. O'Grady, H. M. Smith, S. E. Davies [et al] // *J. Hepatol.* – 1992. – Vol. 14 – № 1. – P. 104–111.
111. Orfanidou A. Antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: Current concepts / A. Orfanidou, G. V. Papatheodoridis, E. Cholongitas // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41 – № 7. – P. 1448–1461.
112. Ossami Saidy R.R. Self-limited HBV infection of the recipient does not reactivate after liver transplantation: Observations from a 30-year liver transplant program / R. R. Ossami Saidy, M. Demir, P. Nibbe [et al] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 23 – № 1.
113. Perrillo R. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B / R. Perrillo, M. Buti, F. Durand [et al] // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19 – № 8. – P. 887–895.
114. Perrillo R.P. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments / R.P. Perrillo, P. Martin, A.S. Lok // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313 – № 16. – P. 1617–1618.
115. Peters M.G. Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination with Lamivudine in Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B / M. G. Peters, H. W. Hann, P. Martin [et al] // *Gastroenterology.* W.B. Saunders, – 2004. – Vol. 126 – № 1 – SUPPL. 1. – P. 91–101.
116. Petersen N.J. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages / N. J. Petersen, D. H. Barrett, W. W. Bond [et al] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1976. – Vol. 32 – № 4. – P. 572–574.
117. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo, T. Pollicino, I. Cacciola [et al] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46 – № 1. – P. 160–170.
118. Rehermann B. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response / B. Rehermann, C. Ferrari, C. Pasquinelli, [et al] // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2 – № 10. – P. 1104–1108.
119. Riediger C. Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation / C. Riediger, P. O. Berberat, P. Sauer [et al] // *Nephrol. Dial.*

- Transplant. – 2007. – Vol. 22. – Suppl 8. – № SUPPL.8.
120. Riveiro-Barciela M. Outcome and risk of de novo Hepatitis B after liver transplantation: Are all anti-HBc-positive grafts the same? / M. Riveiro-Barciela // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – Vol. 44. – № 6. – P. 791–793.
 121. Roade L. Long-term efficacy and safety of nucleos(t)ides analogues in patients with chronic hepatitis B / L. Roade, M. Riveiro-Barciela, R. Esteban [et al] // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 8.
 122. Roche B. Withdrawal of posttransplant hepatitis B virus prophylaxis: A blind test / B. Roche, D. Samuel // Liver Transpl. – 2016. – Vol. 22 – № 9. – P. 1183–1185.
 123. Saily R.R.O. Clinical and Histological Long-Term Follow-Up of De Novo HBV-Infection after Liver Transplantation / R. R. O. Saily, F. Eurich, M. P. Postel [et al] // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57 – № 8.
 124. Saily R.R.O. Discontinuation of Passive Immunization Is Safe after Liver Transplantation for Combined HBV/HDV Infection / R. R. O. Saily, I. Sud, F. Eurich [et al] // Viruses. – 2021. – Vol. 13 – № 5.
 125. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes / S. Schaefer // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – № 1. – P. 14–21.
 126. Seeger C. Molecular biology of hepatitis B virus infection / C. Seeger, W.S Mason // Virology. – 2015. – Vol. 479–480. – P. 672–686.
 127. Seehofer D. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation / D. Seehofer, T. Berg // Transplantation. – 2005. – Vol. 80 – № 1 Suppl.
 128. Shu-Sen Zheng Prophylaxis and treatment of hepatitis B virus reinfection following liver transplantation - PubMed / S.-S. Zheng, J. Wu, T.-B. Liang [et al] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2002. Vol. 1 – № 3. – P. 327–329.
 129. Song Z.L. Application of nucleoside analogues to liver transplant recipients with hepatitis B / Z. L. Song, Y. J. Cui, W. P. Zheng, [et al] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21 – № 42. – P. 12091–12100.
 130. Sripongpun P. Potential Benefits of Switching Liver Transplant Recipients to Tenofovir Alafenamide Prophylaxis / P. Sripongpun, A. Mannalithara, P. Y. Kwo [et al] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18. – № 3. –P. 747–749.

131. Sripongpun P. Tenofovir Alafenamide Attenuates Effects of Diabetes and Body Mass on Serum Alanine Aminotransferase Activities in Patients With Chronic Hepatitis B / P. Sripongpun, W.R. Kim, A. Mannalithara [et al] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 20 – № 1. – P. 230–232.
132. Steinmüller T. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease / T. Steinmüller, D. Seehofer, N. Rayes [et al] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – № 6. – P. 1528–1535.
133. Sung J.J.Y. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy / J. J. Y. Sung, M. L. Wong, S. Bowden [et al] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128 – № 7. – P. 1890–1897.
134. Takaki A. Safe and cost-effective control of post-transplantation recurrence of hepatitis B / A. Takaki, T. Yagi, K. Yamamoto // *Hepatol. Res.* – 2015. – Vol. 45. – № 1. – P. 38–47.
135. Teegen E.M. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience / E.M. Teegen, M. M. Maurer, B. Globke [et al] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 21. – № 1.
136. Tenney D.J. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine / D.J. Tenney, S. M. Levine, R. E. Rose [et al] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – № 9. – P. 3498–3507.
137. Terrault N.A. Interferon alfa for recurrent hepatitis B infection after liver transplantation / N. A. Terrault, C. C. Holland, L. Ferrell [et al] // *Liver Transpl. Surg.* – 1996. – Vol. 2 – № 2. – P. 132–138.
138. Terrault N.A. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance / N. A. Terrault, A. S. F. Lok, B. J. McMahon [et al] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67. – № 4. – P. 1560–1599.
139. Terrault N.A. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B / N. A. Terrault, N. H. Bzowej, K. M. Chang [et al] // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63 – № 1. – P. 261–283.
140. Van Thiel D.H. Medical aspects of liver transplantation / D. H. Van Thiel, R. R.

- Schade, J. S. Gavalier [et al] // *Hepatology*. – 1984. – Vol. 4 – № 1 Suppl. – P. 79S-83S.
141. Todo S. Orthotopic Liver Transplantation for Patients with Hepatitis B Virus–related Liver Disease / S. Todo, A. Demetris, D. van Thiel et al. // *Hepatology*. NIH Public Access. – 1991. – Vol. 13. – № 4. – P. 619.
142. Trépo C. Hepatitis B virus infection / C. Trépo, H.L.Y. Chan, A. Lok // *Lancet* (London, England). – 2014. – Vol. 384. – № 9959. – P. 2053–2063.
143. Verna E.C. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients // *Liver Transplant*. John Wiley & Sons, Ltd. – 2018. – Vol. 24 – № 4. – P. 465–469.
144. Verna E.C. Vaccination to prevent de novo hepatitis B: Are there patients who do not need antiviral prophylaxis? / E.C. Verna // *Liver Transpl.* *Liver Transpl*, 2017. Vol. 23, № 10. P. 1253–1254.
145. Viganò M. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? / M. Viganò, G. Grossi, A. Loglio, [et al] // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38 – Suppl 1. –P. 79–83.
146. Villeneuve J.P. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient / J. P. Villeneuve, D. Durantel, S. Durantel, [et al] // *J. Hepatol.* Elsevier – 2003. – Vol. 39 – № 6. – P. 1085–1089.
147. Villet S. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient / S. Villet, A. Ollivet, C. Pichoud [et al] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46 – № 3. – P. 531–538.
148. Villet S. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient / S. Villet, C. Pichoud, J. P. Villeneuve [et al] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – № 4. – P. 1253–1261.
149. Vodkin I. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation / I. Vodkin, A. Kuo // *Clin. Liver Dis.* – 2017. – Vol. 21. – № 2. – P. 289–301.
150. Wang P. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis / P.Wang, N. Tam, H. Wang, [et al] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 – № 8.

151. Wang S.H. Active immunization for prevention of De novo hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen–positive graft / S. H. Wang, P. Y. Loh, T. L. Lin [et al] // *Liver Transplant.* John Wiley & Sons, Ltd. – 2017. – Vol. 23 – № 10. – P. 1266–1272.
152. Werle-Lapostolle B. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy / B. Werle-Lapostolle, S. Bowden, S. Locarnini [et al] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – № 7. – P. 1750–1758.
153. Wong T.C.L. Prevention of recurrent hepatitis B infection after liver transplantation / T.C.L. Wong, J.Y.Y. Fung, C.M. Lo // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2013. – Vol. 12. – № 5. – P. 465–472.
154. Wong T.C.L. Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis / T. C. L. Wong, J. Y. Y. Fung, T. Y. S. Cui [et al] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70. – № 6. – P. 1114–1122.
155. Woo A.S.J. Alpha-interferon treatment in hepatitis B / A.S.J. Woo, R. Kwok, T. Ahmed // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5 – № 7.
156. Xi Z.F. Recent advances in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation / Z.F. Xi, Q. Xia // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 829–835.
157. Yang J.X. Profile of HBV antiviral resistance mutations with distinct evolutionary pathways against nucleoside/nucleotide analogue treatment among Chinese chronic hepatitis B patients / J. X. Yang, B. M. Liu, X. G. Li [et al] // *Antivir. Ther.* – 2010. – Vol. 15. – № 8. – P. 1171–1178.
158. Yang Y. Effect of hepatitis B surface antibody in patients with core antibody-positive liver transplantation: a systematic review and meta-analysis / Y. Yang, A. Huang, Y. Zhao // *Hepatol. Int.* – 2020. – Vol. 14 – № 2. – P. 202–211.
159. Yatsuji H. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif / H. Yatsuji, C. Noguchi, N. Hiraga [et al] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – № 11. – P. 3867–3874.

160. Ye J., Chen J. Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives / J. Ye, J. Chen // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12.
161. Yim H.J. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy / H. J. Yim, M. Hussain, Y. Liu [et al] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – № 3. – P. 703–712.
162. Zamor P.J. Interpretation of HBV Serologies / P.J. Zamor, A.M. Lane // *Clin Liver Dis.* – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 689–709.