https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.2.040

Яговдик-Тележная Е.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

HBV-инфекция у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени: клинико-лабораторная характеристика, подходы к терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.04.2025
Принята: 26.05.2025
Контакты: sergei-telegin @mail.ru

Резюме

Цель. Изучить клинико-лабораторные характеристики и эффективность противовирусной терапии пациентов с HBV-инфекцией после ортотопической трансплантации печени (ОТП), сравнив 2 ее формы: реинфицирование и de novo.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов, которые были стратифицированы в 3 группы. Первую группу составили пациенты (n=21), имевшие HBV-инфекцию до ОТП; 2-ю – лица (n=16), у которых не диагностирована HBV-инфекция до ОТП, а развилась de novo после ОТП. В 3-ю вошли лица (n=13) с трансформацией процесса в цирроз печени (морфологически подтвержденный) в исходе хронической персистенции вируса. Пациенты этой группы рассматривались как группа сравнения.

Результаты. Проведенные исследования не показали достоверных различий в клинической картине при реинфицировании вирусом гепатита В (ВГВ) и развитием гепатита В de novo после ОТП. У пациентов 2-й группы отмечено достоверно более высокое количество тромбоцитов ($p<0,05$) в сравнении с пациентами контрольной группы. Уровень репликативной активности ВГВ у пациентов с гепатитов В de novo достоверно выше ($p<0,01$), чем у пациентов с реинфицированием донорского органа. Неопределяемая вирусная нагрузка на фоне терапии тенофовиром достигнута у пациентов всех групп. Сероконверсии по HBsAg удалось добиться у 18,75% пациентов с гепатитом В de novo.

Заключение. HBV-инфекция у пациентов после ОТП может протекать в 2 формах: реинфицирование и de novo. Терапия тенофовиром эффективна в обоих случаях. Сероконверсии по HBsAg удалось добиться у пациентов с гепатитом В de novo.

Ключевые слова: HBV-инфекция, ортотопическая трансплантация печени, реинфицирование трансплантата, гепатит В de novo, противовирусная терапия, тенофовир

Yahoudzik-Tsialezhnaya A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Post-liver Transplant HBV Infection: Clinical and Laboratory Characteristics, Antiviral Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.04.2025
Accepted: 26.05.2025
Contacts: sergei-telegin @mail.ru

Abstract

Objective. To study the clinical and laboratory characteristics and the effectiveness of antiviral therapy in patients with HBV infection after orthotopic liver transplantation (OLT), comparing its two forms: reinfection and de novo infection.

Materials and methods. The study included 50 patients who were stratified into three groups. The first group consisted of patients (n=21) who had HBV infection before OLT. The second group included individuals (n=16) who had no diagnosed HBV infection before OLT, but developed de novo infection after transplantation. The third group comprised individuals (n=13) with disease progression to liver cirrhosis (morphologically confirmed) as a result of chronic viral persistence. Patients in this group were considered the comparison group.

Results. The conducted studies did not reveal significant differences in the clinical presentation between HBV reinfection and de novo HBV development after OLT. Patients in the second group had a significantly higher platelet count ($p<0.05$) compared to the control group. The level of HBV replicative activity in patients with de novo hepatitis B was significantly higher ($p<0.01$) than in patients with reinfection of the donor organ. An undetectable viral load during tenofovir therapy was achieved in all patient groups. HBsAg seroconversion was achieved in 18.75% of patients with de novo hepatitis B.

Conclusion. HBV infection in patients after OLT can occur in two forms: reinfection and de novo. Tenofovir therapy is effective in both cases. HBsAg seroconversion was achieved in patients with de novo hepatitis B.

Keywords: HBV infection, orthotopic liver transplantation, transplant reinfection, hepatitis B de novo, antiviral therapy, tenofovir

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно республиканским и международным протоколам, для подавления репликативной активности вируса гепатита В (ВГВ) у пациентов с трансформацией процесса в цирроз рекомендуется безотлагательная инициация противовирусной терапии препаратами, принадлежащими к нуклеотидным/нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (тенофовир, энтекавир), вне зависимости от уровня репликативной активности вируса [1]. Данная тактика позволяет отложить сроки декомпенсации процесса в печени.

Существующие данные показывают, что подавление хронической персистенции ВГВ позволяет снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Именно на долю лиц, инфицированных ВГВ, приходится от 50 до 80% случаев ГЦК в мире. ГЦК является одной из ведущих причин смертности от рака [2]. Частота выявления ее существенно выше у пациентов на стадии трансформации процесса в цирроз. Тонкие механизмы злокачественной трансформации клеток печени детально не расшифрованы, однако существует мнение о ключевой роли активности стабильной формы ДНК вируса – кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК), которая сохраняется в ядре гепатоцитов, встраиваясь в геном. Несмотря на то, что современные противовирусные препараты эффективно подавляют репликацию вируса, ккзДНК ВГВ остается нечувствительной к этиотропной терапии, что требует мониторинга развития ГЦК и у пациентов, получающих этиотропную терапию, с достижением неопределяемой вирусной нагрузки и сероконверсии HBsAg [3]. Согласно данным Lampertico с соавт., при распространенности опухолевого процесса в рамках Миланских критериев проведение ОТП с последующей пожизненной противовирусной терапией позволяет достичь кумулятивной частоты рецидива ГЦР и выживаемости после оперативного лечения 9 и 91% соответственно. Пятилетняя выживаемость реципиентов составляет более 70% [4].

Успех проведения ТП в терминальной стадии HBV-инфекции (декомпенсированный цирроз печени и ГЦК) определяется в том числе и подавлением репликативной активности вируса до операции. Исторически до внедрения в клиническую практику высокоэффективных противовирусных препаратов инфицирование ВГВ считалось противопоказанием для проведения ОТП из-за высокого риска рецидива HBV-инфекции в донорском органе, так как это приводило к потере трансплантата и низкой выживаемости (пятилетняя выживаемость менее 40%). Исследования последних лет показали актуальность и другой формы HBV-инфекции в донорском органе, а именно гепатита В de novo.

В неэндемичных по HBV-инфекции регионах при проведении ОТП в исходе цирроза печени невирусной этиологии в 1,7–5% случаев устанавливается инфицирование ВГВ, что трактуется как HBV-инфекция de novo. Инфекция HBV de novo выявляется, как правило, в сроки от 4–6 до 12 месяцев от момента проведения ОТП. Развитие заболевания может быть обусловлено тем, что в силу нехватки донорских органов в клинической практике некоторых стран, особенно в эндемичных регионах по HBV-инфекции, для трансплантации используются органы от доноров, имеющих маркеры HBV-инфекции (anti-HBcor IgG-положительные при отрицательном HBsAg). При распространенности anti-HBcor IgG среди доноров 3–4% риск манифестации HBV-инфекции de novo при ТП от anti-HBcor IgG положительного донора составляет 33–78%.

По данным ряда исследований, наличие уровня антител к HBsAg (anti-HBsAg) в момент ОТП в количестве более 100 МЕ/л способно предотвратить появление инфекции HBV de novo в посттрансплантационном периоде у лиц, находящихся в группе риска (получающих донорский орган от anti-HBcor IgG положительного лица). Защитный титр антител может быть достигнут одним из способов: за счет проведения пассивной иммунопрофилактики (введение специфического иммуноглобулина человека против ВГВ (HBIG)) во время ОТП и после нее или в результате вакцинации против гепатита В до ОТП с достижением защитного титра антител. Ряд авторов

отмечают, что течение гепатита B de novo более легкое по сравнению с рецидивом HBV-инфекции у лиц, оперированных с HBsAg-положительным заболеванием печени. Однако мнения специалистов по данному вопросу расходятся.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-лабораторные характеристики и эффективность противовирусной терапии пациентов с HBV-инфекцией после ортотопической трансплантации печени (ОТП), сравнив 2 ее формы: реинфицирование и de novo.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное открытое.

Всего обследовано 50 пациентов, которые были стратифицированы в 3 группы. Первую группу составили пациенты (n=21), имевшие HBV-инфекцию до ОТП; 2-ю – лица (n=16), у которых не диагностирована HBV-инфекция до ОТП, а развилась de novo после ОТП. В 3-ю вошли лица (n=13) с трансформацией процесса в цирроз печени (морфологически подтвержденный) в исходе хронической персистенции вируса.

Критерии включения пациентов: в 1-ю группу – пациенты после ОТП, у которых HBsAg, anti-HBcor IgG, PCR HBV DNA верифицированы до и после ОТП; во 2-ю – пациенты после ОТП, у которых не диагностирована HBV-инфекция до трансплантации, а оперативное лечение проводилось по поводу декомпенсированного поражения печени невирусной этиологии. У пациентов 2-й группы – отрицательные и маркеры перенесенной в прошлом вирусной инфекции (anti-HBcor IgG, anti-HBeAg). 3-я группа – группа сравнения, в нее вошли пациенты, у которых диагностирована HBV-инфекция на стадии цирроза, но ОТП не проводилась. Критерии исключения в 3 группах: возраст младше 18 лет, наличие ВИЧ-инфекции или психического заболевания.

С целью верификации HBV-инфекции de novo пациенты после ОТП обследовались согласно республиканскому протоколу с определением серологических маркеров гепатитов (HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti HBcor IgM, anti HBcor IgG). Для верификации сочетанного инфицирования несколькими вирусами кровь пациентов тестировалась на наличие anti-HAV IgM; anti-HEV IgM, anti-HEV IgG; anti HCV tot, PCR HCV RNA. При повышении уровня АЛТ и/или в спорных случаях проводились PCR HBV DNA, PCR HCV RNA после исключении хирургических причин (сосудистая патология, структуры желчных протоков). Для выявления реакции «трансплантат против хозяина» осуществлялась пункционная биопсия печени, а также корректировалась доза и/или схема иммуносупрессии при необходимости. Все пациенты группы сравнения обследованы согласно республиканским и международным протоколам для установления диагноза и назначения лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием статистической программы STATISTICA 10. Нормальность распределения переменных, определенная по критерию Колмогорова – Смирнова показала их отличие от нормального распределения, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики сравнения нескольких независимых групп (H-критерий Краскела – Уоллиса). Количественные показатели исследования представлены медианой и квадратилями в виде Me [Q25; Q75].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациентов 1-й группы – 45 лет (Q25–75: 41,7–52,5). Минимальный возраст обследуемых лиц этой группы – 18 лет, максимальный – 52,5 года. Медиана возраста пациентов 2-й группы равна 49,5 года (Q25–75: 42–56), минимальный – 18 лет, максимальный – 63 года. Медиана возраста пациентов в группе сравнения – 50 лет (Q25–75: 42–65), минимальный возраст – 38 лет, максимальный – 65 лет. Число лиц мужского пола в 1-й группе – 47,61%, во 2-й группе – 21,42%. В контрольной группе преобладали мужчины – 60% от общего числа обследованных групп.

Этиология ЦП, декомпенсация которого послужила причиной проведения ОТП, представлена на рис. 1 и 2.

Как видно на рис. 1, у пациентов 1-й группы причиной проведения ОТП послужила декомпенсация ЦП в исходе моноинфицирования ВГВ в 5/21/23,81% случаев.

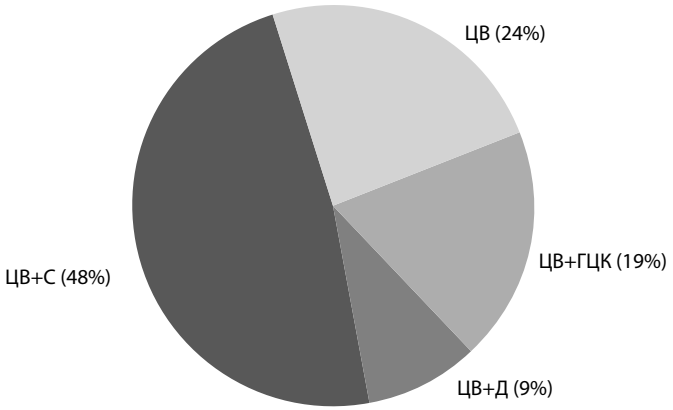

Рис. 1. Этиологическая структура цирроза печени пациентов 1-й группы
Fig. 1. Etiological structure of liver cirrhosis in group 1 patients

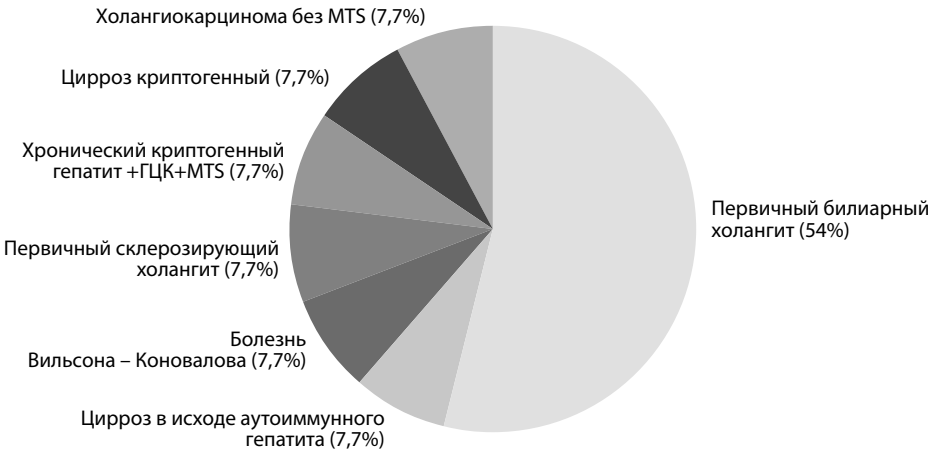

Рис. 2. Структура заболеваний, декомпенсация которых повлекла проведение ортотопической трансплантации печени
Fig. 2. The structure of diseases whose decompensation resulted in orthotopic liver transplantation

Узлы ГЦК (гистологически подтвержденные) на фоне цирроза печени, обусловленного ВГВ, соответствующие Миланским критериям, выявлены у 4/21/19% пациентов. ВГВ совместно с другими вирусами послужил фактором формирования цирроза у 12/21/57,14% лиц. Гепатит В с дельта-компонентом диагностирован у 2 пациентов до ОТП, сочетанное инфицирование ВГВ и вирусом гепатита С (ВГС) – у 10/21/47,62%. Как видно из представленных данных, сочетанное инфицирование ВГВ и ВГС является наиболее частой этиологической причиной формирования цирроза печени у этой категории пациентов. При генотипировании ВГС у этих пациентов выявлены 1-й и 3-й генотипы.

Первичный билиарный холангит (ПБЦ) был наиболее частым заболеванием, которое потребовало проведения ОТП, у лиц, у которых после ОТП диагностирован гепатит, обусловленный ВГВ в форме de novo (рис. 2). У 2 пациентов оперативное лечение проведено, так как диагностирована онкологическая патология печени, соответствующая Миланским критериям, что составило 15%. В 1 случае у пациента при динамическом наблюдении цирроза диагностирована ГЦК, во втором – холангиокарцинома без MTS. В посттрансплантационном периоде при 3- и 2-летнем наблюдении соответственно у обоих пациентов рецидив онкологического заболевания не отмечен.

У 2 пациентов группы сравнения на фоне цирроза печени, обусловленного ВГВ, была диагностирована ГЦК. В одном случае заболевание развилось на фоне моно-HBV-инфекции, во втором – сочетанного инфицирования ВГВ и ВГС.

Сахарный диабет, как сопутствующее заболевание, диагностирован у пациентов 3 групп. У 2 лиц с реинфицированием донорского органа ВГВ после ОТП выявлен сахарный диабет до оперативного лечения. В одном случае – инсулин-нуждающийся, в другом – пациент инсулин не использовал для контроля над уровнем сахара. Онкологических заболеваний у пациентов 1-й группы вне печеночной локализации не установлено, как и ожирения 2-й и более степени. У 4 пациентов 2-й группы выявлена сопутствующая патология. У 1 обследуемого – с-r внепеченочной локализации, у 2 – сахарный диабет инсулин-нуждающийся и у 1 – ожирение 1-й степени. У 2 пациентов (2/11/18,18%) контрольной группы выявлено злокачественное новообразование внепеченочной локализации (пищевод).

Все пациенты 1-й группы получали профилактику аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, тенофовир). Обследованным 2-й группы рекомендовалось проведение вакцинации против гепатита В, однако не во всех случаях удавалось достичь желаемого уровня титра anti-HBsAg. Ряд пациентов отказались от вакцинации. Все доноры отрицательные по HBsAg. Не по всем донорам есть информация о серопозитивности по HBV-инфекции, тем не менее у 2 доноров пациентов 2-й группы был anti-HBcor IgG+.

Медиана срока от момента трансплантации печени до развития HBV-инфекции de novo составила 6 месяцев (Q25–75: 5–11), минимальный срок – 5 месяцев, максимальный – 12, что согласуется с данными литературы.

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международным стандартам.

Основная жалоба пациентов всех 3 групп состояла в ощущении слабости, снижении работоспособности. Асцит до ОТП определялся у всех пациентов как 1-й, так и 2-й группы.

Таблица 1
Сравнительная оценка показателей общего анализа крови
Table 1
Comparative assessment of the indicators of the general blood test

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=13)	p
Лейкоциты ($\times10^9$/л) Me [Q25; Q75]	4,81 [2,93–6,56]	5,3 [3,7–5,7]	3,8 [3,2–6,2]	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
Эритроциты ($\times10^{12}$/л) Me [Q25; Q75]	4,12 [3,42–4,41]	4,5 [4,2–4,5]	4,1 [3,2–4,8]	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
Гемоглобин (г/л) Me [Q25; Q75]	124,5 [119–146]	133 [111–138]	129 [103–138]	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
Тромбоциты ($\times10^9$/л) Me [Q25; Q75]	154 [69–146]	174 [102–138]	81 [62–123]	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3<0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различия между 1-й и 2-й группами; p_2 – достоверность различия между 1-й и 3-й группами; p_3 – достоверность различия между 2-й и 3-й группами.

Результаты статистического анализа показателей общего анализа крови (ОАК) представлены в табл. 1.

Таким образом, согласно Н-критерию Краскела – Уоллиса ($p<0,05$), не установлено достоверных различий изучаемых показателей общего анализа крови у пациентов 1-й и 2-й групп. Различия выявлены между уровнем тромбоцитов у пациентов 2-й и 3-й групп ($p<0,01$).

Анализ рутинных биохимических анализов, используемых в диагностике диффузных заболеваний печени, не показал достоверных отличий в уровне изучаемых критериев в изучаемых группах между собой и с группой контроля.

Персистенция HBeAg в крови установлена у 8/21/38,01% пациентов 2-й группы и 1/13/7,69% пациента группы сравнения. У остальных лиц регистрировалась сероконверсия по HBeAg с выявлением специфических антител к антигену. У 1 пациента из 1-й и 2-й групп, у 6/16/37,5% 2-й группы наличие HBeAg сочеталось с обнаружением anti-HBcor IgM в крови. Однако зарегистрированы случаи отрицательного результата HBeAg при положительных показателях anti-HBcor IgM и наоборот. Данный факт может быть обусловлен погрешностью серологического тестирования, а также отражать нарушения процессов адаптивного иммунитета, имеющих место при хронической персистенции вируса и/или приеме иммуносупрессивной терапии. Данный факт нуждается в дальнейшем изучении.

Статистический анализ показал достоверно более высокий уровень вирусной нагрузки по данным PCR HBV DNA у пациентов 2-й группы ($p<0,01$). Данный факт, вероятно, обусловлен отсутствием адаптивного иммунного ответа у пациентов, «наивных» по HBV-инфекции до ОТП. У лиц этой группы генотипический профиль ВГВ характеризуется как генотип D (4/7/57,14%). Среди пациентов 3-й группы выявлен пациент с генотипом А.

Стартово все пациенты не тестировались на наличие филогенетической резистентности к противовирусным препаратам, всем, согласно существующим республиканским и международным протоколам, назначался ациклический С-фосфонат

Таблица 2
Сравнительная оценка ключевых показателей биохимического анализа крови
Table 2
Comparative assessment of key indicators of biochemical blood analysis

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=13)	p
Общ. бил. (мкмоль/л) Me [Q25; Q75]	22,5 [19,25–31,25]	17,4 [7,2–41,25]	36 [22,35–56]	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
АЛТ (Ед/л) Me [Q25; Q75]	170 [48,5–240]	60,5 [36,58–179]	46 [29,5–174,7]	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
АСТ (Ед/л) Me [Q25; Q75]	55 [37–84]	38,2 [28,25–123,3]	76,2 [39–169,5]	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
ГГТП (Ед/л) Me [Q25; Q75]	115 [37–205]	60 [40–71]	49,2 [33,5–159,5]	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
Общ. белок (г/л) Me [Q25; Q75]	68,5 [64–78,5]	72,5 [68,25–75,75]	72,5 [65,3–77,5]	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
Альбумин (г/л) Me [Q25; Q75]	43 [39–51,5]	42 [35–49,1]	33,5 [29,8–45,5]	p_1>0,05 p_2>0,05 p_3>0,05

Примечание: p_1 – достоверность различия между 1-й и 2-й группами; p_2 – достоверность различия между 1-й и 3-й группами; p_3 – достоверность различия между 2-й и 3-й группами.

нуклеотидов – Tenofovir disoproxil fumarate. Один пациент в качестве этиотропной терапии получал Lamivudine. Однако в течение первых 2 лет терапии у пациентки развилась резистентность к препарату, подтвержденная генетическим тестированием. После чего пациент был переведен на лечение тенофовиром.

У 3 пациентов из 2-й группы на фоне проводимой терапии (в сроки 12–24 месяцев) констатирована элиминация HBsAg при наличии устойчиво отрицательной PCR HBV DNA, однако, согласно существующим протоколам, пациенты продолжают прием тенофовира. У пациентов 1-й и 3-й групп не удалось достичь сероконверсии по HBsAg. Неопределяемая вирусная нагрузка установлена у всех пациентов этих групп. Однако в ходе динамического наблюдения отмечались подъемы репликативной активности вируса до 1–2 log, которые не сопровождались повышением уровня АЛТ. Факт пропуска или несвоевременности приема противовирусных препаратов пациенты категорически отрицали. Следовательно, у пациентов с реинфицированием донорского органа ВГВ и циррозом печени уровень АЛТ не может служить достоверным критерием репликативной активности ВГВ. Необходимо строго придерживаться рекомендуемых сроков определения вирусной нагрузки методом PCR, поскольку темпы прогрессирования на фоне приема иммуносупрессивной терапии непрогнозируемые, но галопирующие.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HBV-инфекция у пациентов после ОТП может протекать в 2 формах (реинфицирование и de novo), которые существенно не отличаются клинической картиной, контролируются приемом тенофовира. В случае развития гепатита, обусловленного ВГВ

в форме de novo после ОТП, чаще удается добиться сероконверсии по HBsAg, однако в отличие от пациентов без трансплантации эти пациенты должны получать противовирусную терапию. Вариант отмены этиотропной терапии не рассматривается согласно регламентирующим документам, существующим на сегодняшний день.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (in Russian)
2. Chen Y., Tian Z. HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC. *Front. Immunol*. 2019;10(AUG).
3. Yang H.C., Kao J.H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg. Microbes Infect*. 2014;3(9):e64.
4. Russo F.P., et al. Chronic Hepatitis B in the Transplant Setting: A 30-Year Experience in a Single Tertiary Italian Center. *Viruses*. 2025;17(4):454.
5. Efremov D.O., Gerasimova O.A., Kozlov K.V., Gabdrakhmanov I.A., Zhdanov K.V., Karjakin S.S., Ivanov K.S., Lyashenko Y.I. Viral hepatitis B after liver transplantation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;21(3):223–227. doi: 10.17816/brmma623987. (in Russian)