

Е. Н. Яговдик-Тележная

HBV-ИНФЕКЦИЯ DE NOVO У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

ОУ «Белорусский государственный медицинский университет»

Ортоотопическая трансплантация печени (ОТП) от умершего донора – высокоэффективный метод лечения терминальных стадий цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время увеличивается когорта пациентов, живущих с трансплантированной печенью. Среди этих лиц есть те, у которых до ОТП не определялись маркеры, указывающие на встречу с вирусом гепатита В (ВГВ) (HBsAg, anti-HBcor IgG). У них возможно развитие гепатита, обусловленного указанным вирусом после ОТП. Данная форма заболевания трактуется как *de novo*.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные показатели и оценить эффективность противовирусной терапии (Тенофовир) пациентов с гепатитом, обусловленным ВГВ, который развился после ОТП в форме *de novo*, с последующим сравнением полученных результатов с данными пациентов, с HBV-инфекцией, которым ОТП не проводилась.

Материалы и методы. Обследовано 108 пациентов (жители Республики Беларусь). Обследуемые стратифицированы в две группы. Первую составили пациенты ($n = 18$), у которых зарегистрирована HBV-инфекция *de novo* после ОТП. Во вторую группу ($n = 68$) вошли лица, которые наблюдались по поводу HBV-инфекции, без ОТП. Медиана возраста обследуемых первой группы составила 49,5 лет (Q25-75: 42–56). Медиана срока от момента трансплантации печени до развития HBV-инфекции *de novo* составила 7 месяцев (Q25-75: 5,5–13), минимальный срок – 3 месяца, максимальный – 16.

Результаты. Анамнестический анализ показал, что первичный билиарный холангит превалировал в структуре поражения печени (7/18/38,89 %), декомпенсация которого послужила причиной проведения ОТП. У обследуемых не выявлено типичной клинической картины, характерной для острой желтушной формы гепатита. Уровень тромбоцитов обследуемых достоверно ниже ($P < 0,031$), как и уровень общего билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП ($P < 0,001$) в сравнении с пациентами с острой формой и не отличались от показателей при хронических формах гепатита. Проведение этиотропной терапии (Тенофовир) у обследуемых в 100 % случаев приводила к достижению неопределяемой вирусной нагрузки, сероконверсия по HBsAg была достигнута у пяти обследуемых (5/18/27,78 %).

Заключение. Клинико-лабораторная характеристика HBV-инфекции *de novo* после ОТП аналогична характеристикам при хронических формах HBV-инфекции без ОТП. Этиотропная терапия (Тенофовир) у этих пациентов эффективно подавляет репликацию ВГВ.

Ключевые слова: гепатит В *de novo*, ортоотопическая трансплантация печени от умершего донора, противовирусная терапия.

А. М. Yahoudzik-Tsialezhnaya

HBV INFECTION DE NOVO IN PATIENTS AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION FROM DECEASED DONORS

Educational Institution «Belarusian State Medical University»

Orthotopic liver transplantation (OLT) from a deceased donor is an effective treatment for the management of terminal stages of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Among these individuals are those who have not previously encountered hepatitis B virus (HBV) markers (HBsAg, anti-HBcor IgG) prior to OLT. It is possible for them to develop hepatitis due to the aforementioned virus following OLT. This particular manifestation of the disease is regarded as *de novo*.

The objective: to examine clinical and laboratory parameters and evaluate the efficacy of antiviral therapy (tenofovir) in patients with HBV-related hepatitis that developed after *de novo* OLT.

Materials and Methods. A total of 108 patients. The subjects were stratified into two groups. The initial group comprised 16 patients in whom HBV infection occurred *de novo* subsequent to OLT registration. The second group ($n = 68$) comprised subjects who were observed for HBV infection without OLT. The median age of subjects in the first group was 49.5 years (Q25-75: 42-56).

Results. Anamnestic analysis showed that primary biliary cholangitis was the main cause of liver lesions (7/18/38,89 %), which led to OLP. There was no typical clinical picture of acute jaundice from hepatitis. The subjects had lower platelet and bilirubin levels than patients with the acute form of hepatitis ($p < 0.031$). Their levels of ALT, AST and GGTP were also lower ($p < 0.001$) and did not differ from those in chronic hepatitis. Administration of etiotropic therapy (Tenofovir) in the subjects resulted in undetectable viral load in 100 % of cases, HBsAg seroconversion was achieved in five subjects (5/18/27.78 %).

Conclusion. The clinical and laboratory characteristics of *de novo* HBV infection subsequent to OLT are analogous to those of chronic HBV infection in the absence of OLT. Etiotropic therapy (Tenofovir) in these patients effectively suppresses HBV replication. Etiotropic therapy (Tenofovir) in these patients effectively suppresses HBV replication.

Key words: *de novo* hepatitis B, orthotopic liver transplantation from deceased donors, antiviral therapy.

По оценочным данным в 2024 году в мире насчитывалось около 246 445 980 человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ). Распространенность заболеваний печени, обусловленных ВГВ, варьировала от 0,4 до 8,5 % в зависимости от региона и отдельных стран. Так в странах Восточного Средиземноморья она составляет 5,1 %, Африканского региона – 5,1 %, Европейского региона – 1,2 %, удерживаясь на этом уровне последние годы, Американском – 0,5 %, Юго-Восточной Азии – 2,8 %, Западно-Тихоокеанском регионе – 4,6 % [1].

У одной трети пациентов без этиотропного лечения хроническая персистенция ВГВ приводит к прогрессированию патологического процесса с развитием цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 3]. Проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП) – высокоэффективный метод лечения терминальных стадий HBV-инфекции [4]. Однако, фактически в 100 % случаев без подавления репликативной активности вируса после ОТП, происходит реинфицирование донорского органа. На фоне приёма иммуносупрессивной терапии процесс в печени галопирующими темпами прогрессирует в цирроз. Этот феномен известен давно и долгое время (до появления этиотропной терапии) был ограничивающим фактором проведения ОТП у этой категории пациентов. Другая же форма HBV-инфекции, диагностируемая в донорском органе (*de novo*), изучена в меньшей мере. HBV-инфекции *de novo* устанавливается, если маркеры гепатита, обусловленного ВГВ, выявляются у лиц, перенёвших ОТП по поводу заболеваний, не ассоциированных с данным вирусом, а так же HBsAg и anti-HBcor tot до ОТП не выявлялись.

Статистика выявления HBV-инфекции *de novo* при проведении ОТП от умершего донора (в исходе цирроза печени не вирусной этиологии) в регионах с низким уровнем распространения HBV-инфекции, показывает возможность обнаружения в 1,7–5 % случаев в крови реципиентов печени вируса гепатита В (ВГВ) [5]. Сроки появления HBV-инфекции *de novo*, которые указывают большинство авторов,

составляют от 4–6 до 12 мес. с момента проведения операции. В серии наблюдений этот интервал достигает 24 мес., в то время, как по данным других авторов возможно удлинение латентного периода до 48 мес [6].

Данный факт может быть обусловлен рядом факторов и первый, который следует рассмотреть – это вероятность инфицирования реципиентов печени при реализации классических механизмов передачи вируса, а именно парентеральный и в меньшей степени половой. В клинической практике некоторых стран в силу нехватки донорских органов реализуется практика трансплантации печени при положительном anti-HBcor IgG статусе донора. Данный аспект развития HBV-инфекции *de novo* не менее актуален. При распространенности anti-HBcor IgG среди доноров до 3–4 % риск развития HBV-инфекции *de novo* после трансплантации печени составляет 33–78 % [5].

При трансплантации печени от anti-HBcor IgG позитивного донора основной причиной развития HBV-инфекции *de novo* после ОТП, вероятно, является активность стабильной формы ДНК вируса – кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК). Сохраняясь в ядре гепатоцитов ккзДНК, приводит к реактивации HBV-инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии [7]. Существует мнение, что используемые противовирусные препараты, даже при длительном применении (от нескольких лет до десятилетий) не активны в отношении ккзДНК [8], что и обуславливает развитие HBV-инфекции *de novo* несмотря на проводимую этиотропную терапию до ОТП.

Согласно мнению большинства исследователей, наличие anti-HBs в момент ОТП в количестве более 100 МЕ/л способно предотвратить появление HBV-инфекции *de novo* в посттрансплантационном периоде у пациентов, находящихся в группе риска (получающих донорский орган от anti-HBc IgG положительного лица). Защитный титр антител может быть достигнут одним из двух способов: за счет проведения пассивной иммунопрофилактики в момент ОТП и после нее или в результате проведения вакцинации против гепатита В до ОТП [9].

Реинфицирование донорского органа после ОТП, в исходе цирроза печени, обусловленного ВГВ, ситуация ожидаемая. Развитие же HBV-инфекции *de novo* после ОТП встречается реже и поэтому настороженность в отношении её отсутствует. Вопрос распространения, клинко-лабораторная характеристика и эффективность лечения у пациентов Республики Беларусь по этому вопросу изучена недостаточно.

Ряд авторов утверждает, что течение HBV-инфекции *de novo* более легкое в сравнении с рецидивом данной инфекции после ОТП [10]. Другие указывают на возможность более тяжелого течения болезни в этой форме [11, 12]. Так, гепатита В *de novo* рассматривается как возможная причина развития фиброзирующего холестатического гепатита после ОТП [13]. Сравнение клинко-лабораторных характеристик пациентов с HBV-инфекцией *de novo* после ОТП с аналогичными данными у пациентов без ОТП с учётом формы (острый, хронический цирроз) немногочисленны и противоречивы.

Таким образом, данные о клиническом течении и эффективности противовирусной терапии при HBV-инфекции *de novo* немногочисленны и противоречивы, поэтому нами сделана попытка проанализировать указанные аспекты у пациентов на основании собственного опыта.

Цель исследования: изучить клинко-лабораторные показатели и оценить эффективность противовирусной терапии (Tenofovir) пациентов с гепатитом, обусловленным ВГВ, который развился после ОТП в форме *de novo*, с последующим сравнением полученных результатов с данными пациентов с HBV-инфекцией, которым ОТП не проводилась.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное открытое исследование.

Обследовано 108 пациентов (см. рис. 1), которые наблюдались на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска. Пациенты были стратифицированы в две группы. Первую составили лица ($n = 18$), у которых зафиксирована HBV-инфекция *de novo* после ОТП. Трансплантация печени пациентам проводилась на базе УЗ «Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии». Все обследуемые – жители Республики Беларусь. Лица, проживающие в других странах, которым проводилась ОТП в указанном учреждении, в исследование не включались. Уникальность ситуации (интактность по HBV-инфекции донорского органа, наличие адаптивного иммунитета у реципиента печени в отношении ВГВ) и противоречивости литературных данных по этому вопросу послужили поводом сравнения клинко-лабораторных показателей и эффективности этиотропной терапии этих пациентов с аналогичными данными лиц без ОТП с учётом формы HBV-инфекции. В связи с этим во вторую группу (сравнения) ($n = 68$) вошли пациенты, которые наблюдались по поводу

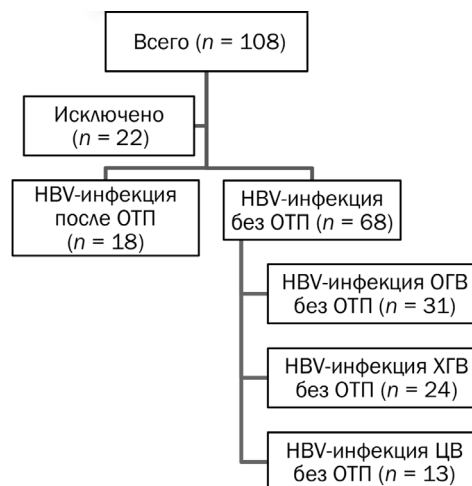


Рис. 1. Стратификация обследуемых в группы

HBV-инфекции (на различных стадиях инфекции – острый (ОГВ, $n = 31$), хронический гепатит (ХГВ, $n = 24$), трансформация в цирроз (ЦВ, $n = 13$)), но оперативного лечения им не проводилось. Поэтому группа сравнения разбита на три подгруппы: 2А подгруппа ($n = 31$) – лица с ОГВ; 2Б подгруппу ($n = 31$) – пациенты с ХГВ (согласно МКБ-10); 2В подгруппа ($n = 13$) – лица, у которых выявлены признаки внутрипечёночной портальной (ПГ) на фоне динамического наблюдения по поводу ХГВ (далее ЦВ). В спорных случаях диагноз подтверждался гистологически.

Критерии включения пациентов в группу 1: лица после ОТП, показанием для проведения которой послужили терминальные стадии заболеваний печени не вирусной этиологии, но после оперативного лечения у них были выявлены маркеры гепатита В (HBsAg, PCR HBV DNA) в сроки более 6 мес. Критерии исключения: пациенты в возрасте моложе 18 лет, не являлись жителями Республики Беларусь, у них верифицированы HBsAg и/или anti-HBcor tot до ОТП, имели ВИЧ-инфекцию, психические заболевания.

С целью верификации HBV-инфекция *de novo* пациенты после ОТП обследовались согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международным стандартам с определением серологических маркеров гепатитов (HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcor IgM, anti-HBcor IgG; anti HCV). При повышении уровня АЛТ и/или в спорных случаях проводилась PCR HBV DNA, PCR HCV RNA и anti-HEV IgM, IgG, при исключении хирургических причин.

Все пациенты группы сравнения обследованы согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международным стандартам для установления диагноза и назначения лечения.

Результаты и обсуждение

Установлено, что медиана возраста пациентов, перенесших ОТП (1 группа) составила 49,5 лет (Q25-75: 42-56). Минимальный возраст обследован-

ных лиц этой группы – 18 лет, максимальный – 63 года. Возрастная структура лиц, вошедших в подгруппы сравнения следующая. Медиана возраста пациентов 2А подгруппы – 45 лет (Q25-75: 37-53). Минимальный возраст лиц в группе – 33 года, максимальный – 59 лет. Медиана возраста пациентов, образовавших 2Б группу ($n = 24$) – 44 года (Q25-75: 37-51,5). Минимальный возраст обследуемых лиц этой группы – 33 года, максимальный – 59 лет. Медиана возраста пациентов, образовавших 2В группу ($n = 13$) – 50 лет (Q25-75: 42-65), минимальный возраст – 38 лет, максимальный – 65 лет. Критерий Манна-Уитни не установил достоверных различий возраста пациентов в обеих группах и в 2-й группе ($p = 0,05$).

В 1 группе преобладали лица женского пола, мужчины составили 40 %. Во 2 группе преобладали лица мужского пола (42/68/61,76 %), как и в каждой подгруппе (во 2А – 16/31/51,61 %, во 2Б – 17/24/83 %; во 2В группе – 9/13/69,23 % от общего числа обследованных в каждой группе). Таким образом, в Республике Беларусь реализуется принцип равной доступности ОТП лицам женского пола, на что был сделан акцент в последних изменениях Европейских протоколов.

Среди пациентов первой группы превалирование лиц женского пола, вероятно, обусловлено тем фактом, что в структуре заболеваний, повлекших за собой проведение ОТП, преобладал (7/18/38,89 %) первичный билиарный холангит (ПБЦ) (см. рис. 2). По статистическим данным им преимущественно болеют женщины. Декомпенсация болезни Вильсона-Коновалова, которая в нашем исследовании выступает второй (5/18/27,78 %) по частоте причиной ОТП, регистрируется с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Следует отметить, что полученные данные о превалировании лиц мужского пола в структуре хронической вирусной патологии печени (группа сравнения), согласуются с литературными данными и могут быть объяснены характерным для мужчин более рискованным типом поведения.

Структура заболеваний, декомпенсация которых послужила причиной проведения ОТП, представлена на рис. 2.

Как видно из рис. 2 у пациентов 1 группы ПБЦ превалировал в структуре поражения печени (7/18/39 %), декомпенсация которого послужила причиной проведения ОТП. При динамическом наблюдении у двух пациентов отмечен рецидив ПБЦ в сроки 2 и 4 года после операции, подтвержденный серологическими маркерами и купируемый коррекцией иммуносупрессивной терапии. У двух пациентов причиной для выбора оперативного лечения послужила онкологическая патология печени, соответствующая Миланским критериям, что составило 11 %. В одном случае у пациента на фоне динамического наблюдения по поводу хронического криптогенного гепатита диагностирована ГЦК, во втором – холангиокарцинома без MTS. В посттрансплантационном

периоде при 3-х и 2-х летнем наблюдении, соответственно, у обоих пациентов рецидива заболевания не зарегистрировано.

Медиана срока от момента трансплантации печени до развития HBV-инфекция *de novo* составила 7 месяцев (Q25-75: 5,5-13), минимальный срок – 3 месяца, максимальный – 16, что согласуется с данными литературы. Факт серопозитивности по anti-HBcorIgG у донора печени установлено в двух случаях (2/18/11,1 %) в послеоперационном периоде. В этих случаях у одного пациента (декомпенсация ПБЦ до ОТП) после оперативного лечения выявлены маркеры активной HBV-инфекции через 6, у второго (холангиокарцинома без MTS до ОТП) – через 11 месяцев. Факт выполнения инвазивных манипуляций и половые контакты с инфицированными лицами пациенты отрицают. Таким образом, при трансплантации печени от серопозитивного по anti-HBcor IgG донора возможно развитие HBV-инфекции *de novo* после ОТП в сроки от 3 до 16 месяцев.

При анализе сопутствующей патологии у обследуемых не выявлено онкологической патологии как печёночной, так и внепечёночной локализации, перегрузки железом и ожирения 2 и более степени. У одного пациента диагностирован сахарный диабет инсулинозависимый в стадии метаболической компенсации.

Типичной клинической картины, которая отмечалась у пациентов 2А группы, характерной для острого гепатита с развитием выраженных симптомов интоксикации, иктеричности кожи и склер у пациентов 1 группы не зарегистрировано. Отмечался только астено-вегетативный синдром различной степени выраженности, который при динамическом наблюдении до верификации HBV-инфекции *de novo* трактовался как одно из проявлений периода реабилитации после ОТП. Печёночная энцефалопатия (ПЭ) у обследуемых оценена как латентная или 1 степень по данным результатов теста на связывания чисел, что достоверно отличало пациентов 1 группы от пациентов 2В группы, у которых установлена 1–2 степень ПЭ.

Статистический анализ показателей общего анализа крови (ОАК) установил, что у пациентов 1 группы медиана показателей лейкоцитов составила $5,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (Q25-75: $3,7-5,7 \cdot 10^9/\text{л}$), эритроцитов $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (Q25-75: $4,2-4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гемоглобина 133 г/л (Q25-75: 111-138 г/л) и тромбоцитов $174 \cdot 10^9/\text{л}$ (Q25-75: $102-138 \cdot 10^9/\text{л}$). При этом установлен минимальный уровень лейкоцитов – $2,32 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов – $2,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина – 97 г/л и тромбоцитов – $75 \cdot 10^9/\text{л}$, а максимальный уровень лейкоцитов – $2,32 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов – $2,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина – 97 г/л и тромбоцитов – $75 \cdot 10^9/\text{л}$.

Сравнительный анализ перечисленных показателей обследуемых с аналогичными данными пациентов 2 группы установил достоверно более низкий уровень только тромбоцитов у пациентов 1 группы в сравнении с лицами 2А подгруппы согласно критерию U Манна-Уитни ($P < 0,031$), аналогичных различий с пациентами 2Б и 2В групп не установлено.

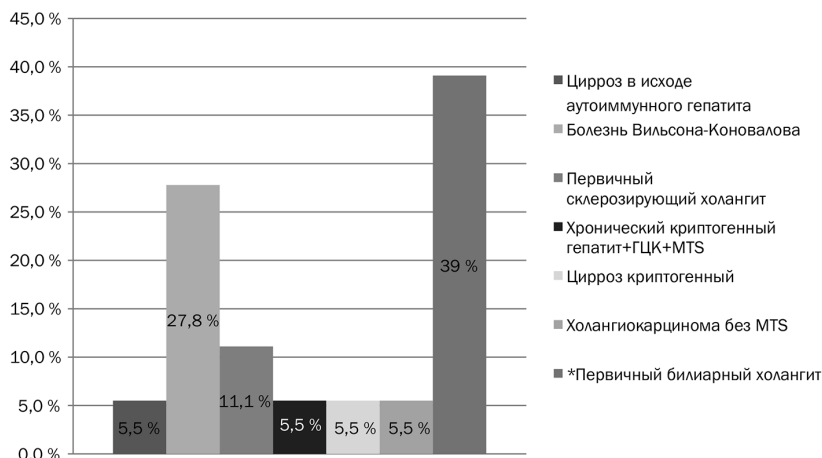


Рис. 2. Структура заболеваний, декомпенсация которых повлекла проведение ортотопической трансплантации печени от умершего донора

* Против термина «первичный билиарный цирроз» впервые выступала в 1959 году Шейла Шерлок. По её мнению на момент постановки диагноза многие пациенты не имели признаков трансформации процесса в цирроз печени. Предложение об изменении названия первичного билиарного цирроза на первичный билиарный холангит было инициировано пациентами в 2014-м на 2-й монотематической конференции по первичному билиарному циррозу Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL). Цель коррекции диагноза состояла в снятии стигмы цирроза из жизни пациентов. Инициатива была одобрена ведущими мировыми экспертами в области холестатических заболеваний печени, но с обязательным сохранением аббревиатуры (ПБЦ). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) первичный билиарный цирроз с уточнением «первичный негнойный деструктивный холангит» относится к подрубке К74.3 (рубрика К74 Фиброз и цирроз печени). В бета-версии МКБ-11 отмечается более современный взгляд на нозологию: в рубрике DV93 Печеночный фиброз или цирроз указаны подрубкой DV96.1 Первичный билиарный холангит.

Как видно из таблицы, из изучаемых показателей достоверные различия установлены у пациентов 1 и 2А групп согласно критерию U Манна-Уитни.

Таким образом, при отсутствии осложнений ОТП (стриктуры желчных протоков, тромбоз сосудов печени, отторжение и т.д.) клинико-лабораторная характеристика пациентов с HBV-инфекцией *de novo* после ОТП достоверно не отличается от пациентов с ХГВ и ЦВ. Выявлены достоверные различия у пациентов с HBV-инфекцией *de novo* после ОТП в сравнении с лицами, у которых был диагностирован ОГВ. Полученные результаты позволяют утверждать о более лёгком течении HBV-инфекцией *de novo* после ОТП в сравнении с лицами с ОГВ. Данный факт может быть обусловлен иммунологической толерантностью на фоне приёма иммуносупрессивной терапии, однако нуждается в дополнительном изучении.

Профиль серологических маркеров пациентов после ОТП при развитии HBV-инфекции *de novo* характеризуется одинаковой частотой встречаемости случаев HBeAg-позитивного гепатита, обусловленного ВГВ (8/18/44,4 %) и HBeAg-негативного. Анализ уровня anti-HBsAg показал, что у всех пациентов он был ниже защитного (100МЕ/мл).

Медиана уровня вирусной нагрузки у пациентов после ОТП составила 61 500 000 МЕ/ml (Q25-75: 44650-100000000). Не установлено достоверных различий уровня вирусной нагрузки (по данным PCR HBV DNA) обследуемых в сравнении с лицами, вошедшими во 2А подгруппу сравнения. Хрониче-

ские формы HBV-инфекции характеризовались более низкими цифрами вирусной нагрузки. Медиана уровня вирусной нагрузки во 2Б составила 32000 МЕ/мл (Q25-75: 1300-10000000) и 2В – 1650 МЕ/мл (Q25-75: 170-27125).

Генотипирование ВГВ проведено у 5 пациентов. У всех установлен D генотип. Проведенный филогенетический анализ полученных нуклеотидных последовательностей позволил установить, что четыре изолята генотипа D относились к субтипу D2 и один к D1. Согласно литературным данным это наиболее распространённый в Республике Беларусь генотип. У одного пациента проводилось тестирование на наличие резистентности ВГВ к противовирусным препаратам, так как на фоне лечения Lamivudine в дозе 100 мг ежедневно, через 19 месяцев лечения установлен рост вирусной нагрузки. Выявлены следующие мутации резистентности – V137LV, L180M, M207V, обуславливающие неэффективность противовирусной терапии Lamivudine и Telbivudine.

Все пациенты после ОТП получали иммуносупрессивную терапию согласно протоколу.

В качестве этиотропной терапии все пациенты получали Tenofovir в дозе 300мг в сутки, что позволило добиться неопределяемой вирусной нагрузки в сроки от 3 до 6 месяцев. Одному пациенту 1 группы в качестве стартовой терапии назначался Lamivudine в дозе 100мг/сут. Однако развитие резистентности, подтверждённой не только ростом биохимических показателей (АЛТ), но и молекулярно-гене-

Биохимические показатели крови обследованных

Показатель Ме [Q25-75]	1-я группа (n = 18)	2А группа (n = 31)	2Б группа (n = 24)	2В группа (n = 13)
Общ.бил, (мкмоль/л)	8,8[7,2–35,5]*	196[50–232]	17,4[7,2–41,25]	36[22,35–56]
АЛТ, (Е/л)	61[36–189]*	2392[431–3185]	60,5[36,58–179]	46[29,5–174]
АСТ, (Е/л)	40 [27,5–40]*	1243[137–2900]	38,2[28,3–123,3]	76,2[39–169]
ГГТП, (Е/л)	60,5 [36,8–74,3]*	197[103–322]	60[40–71]	49[33,5–159]
Общ.белок, (г/л)	73 [68–76]	–	72,5[68,25–75,8]	72,5[65–78]
Альбумин, (г/л)	40,5 [33,3–47,3]	–	42[35–49,1]	34[29,8–45]

* Достоверность различия между 1 и 2А группами ($P < 0,001$).

тическим методом с выявлением соответствующих мутаций послужило поводом перевода пациента на лечение Tenofovir. Терапия переносилась хорошо. Нежелательных эффектов потребовавших отмену этиотропного лечения не регистрировалось.

Достичь неопределяемой вирусной нагрузки ВГВ на фоне противовирусной терапии удалось у пациентов обеих групп (100 %) в сроки 6 и более месяцев. Не установлено достоверных различий в сроках достижения отрицательных показателей вирусной нагрузки у пациентов 1 и 2-й групп. Медиана сроков достижения неопределяемой вирусной нагрузки в первой группе составила 5,8 месяцев, второй – 8,7 месяцев. Наиболее поздние сроки достижения отрицательных результатов PCR HBV DNA установлено у двоих пациентов 2В группы (12 и 15 месяцев соответственно). Поскольку у пациентов 2А группы диагностирована острая форма HBV-инфекции, противовирусная терапия им не назначалась. Динамическое клинико-лабораторное наблюдение этих пациентов не установила факта хронизации процесса.

Элиминация HBsAg на фоне проводимого этиотропного лечения достигнута у трёх пациентов после ОТП (3/18/16,7 %), что сопровождалось устойчиво отрицательными результатами PCR HBV DNA. Однако согласно существующим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международным стандартам пациентам рекомендовано продолжить приём Tenofovir. В группах сравнения данного результата удалось достичь у 4/24/16,7 % пациентов 2Б группы и у 1/13/7,69 % пациента 2В.

Заключение

Таким образом, HBV-инфекция у реципиентов паренхиматозных органов (печени) может протекать в форме de novo. Данный факт ухудшает прогноз выживаемости трансплантата и реципиента после ОТП от умершего донора без подавления репликации вируса. Клинико-лабораторные характеристики этих пациентов аналогичны таковым у лиц с хронической патологией печени без ОТП. При проведении этиотропной терапии HBV-инфекция de novo Tenofovir в 100 % случаев удаётся достичь неопределяемой ви-

русной нагрузки. Достижение сероконверсии по HBsAg возможно у этой категории пациентов, но не превышает 20 % по результатам наших исследований.

Литература/References

1. *Polaris Dashboard* – CDA Foundation [Electronic resource]. URL: <https://cdfound.org/polaris/dashboard/> (accessed: 15.03.2025).
2. *Chen, Y., Tian, Z.* HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC // *Front. Immunol. Front Immunol*, 2019. Vol. 10, № AUG.
3. *Cho, H. J., Cheong, J. Y.* Role of immune cells in patients with hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma // *Int. J. Mol. Sci. MDPI*, 2021. Vol. 22, № 15.
4. *Burra, P. et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation // *J. Hepatol. J Hepatol*, 2016. Vol. 64, № 2. P. 433–485.
5. *European Association for the Study of the Liver.* Electronic address: easloffice@easloffice.eu et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation // *J. Hepatol. Elsevier*, 2024. Vol. 81, № 6. P. 1040–1086.
6. *Prieto, M. et al.* De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody–positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population // *Liver Transplant. Liver Transpl*, 2001. Vol. 7, № 1. P. 51–58.
7. *Levrero, M. et al.* Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection // *J. Hepatol. J Hepatol*, 2009. Vol. 51, № 3. P. 581–592.
8. *Nassal, M.* HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B // *Gut. Gut*, 2015. Vol. 64, № 12. P. 1972–1984.
9. *Huprikar, S. et al.* Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management // *Am. J. Transplant. Blackwell Publishing Ltd*, 2015. Vol. 15, № 5. P. 1162–1172.
10. *Dutkowski, P. et al.* Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes // *Gastroenterology. Gastroenterology*, 2015. Vol. 148, № 2. P. 307–323.
11. *De Feo, T. M. et al.* Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBc positive cadaveric organ donors: A collaborative study // *Transplant. Proc. Elsevier USA*, 2005. Vol. 37, № 2. P. 1238–1239.
12. *Yilmaz, N. et al.* Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years // *Liver Int. Liver Int*, 2008. Vol. 28, № 1. P. 72–78.
13. *Uemoto, S. et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants // *Transplantation. Transplantation*, 1998. Vol. 65, № 4. P. 494–499.

Поступила 19.05.2025 г.