

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ЦИРРОЗЕ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА Δ

К. Есмебетов¹, М. Новрузбеков², кандидат медицинских наук,
В. Сюткин², доктор медицинских наук,
Д. Абдурахманов¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Хубутия², доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАМН

¹Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных
болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

²НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского

E-mail: abdjamal@mail.ru

Хроническая HDV-инфекция – одно из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих заболеваний печени с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В статье представлено наблюдение, касающееся успешной ортотопической трансплантации печени пациенту с декомпенсированным циррозом в исходе хронического гепатита Δ, а также представлен российский и международный опыт в этой области.

Ключевые слова: HDV-инфекция, хронический гепатит Δ, декомпенсированный цирроз печени, трансплантация печени, профилактика возвратной инфекции.

Хронический гепатит Δ представляет собой одно из наиболее тяжелых и прогрессирующих заболеваний печени с частым (до 80%) исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Заболевание отличается резистентностью к противовирусной терапии, особенно на стадии выраженного фиброза и ЦП, и часто является показанием к трансплантации печени.

Представляем наше наблюдение.

Больной М., 49 лет, поступил в марте 2010 г. в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на выраженную общую слабость, отеки стоп, голеней, увеличение живота в объеме. Описанные жалобы впервые появились за 2 мес до обращения. По данным амбулаторного обследования по месту жительства были выявлены маркеры HBV- и HDV-инфекции в сыворотке крови (HBsAg, anti-HDV-IgG, РНК HDV); маркеры вируса гепатита С (anti-HCV, РНК HCV) не обнаружены. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) III степени без угрозы кровотечения, а также признаки хронического гастрита и зарубцевавшиеся язвы антрального отдела желудка. Рекомендована госпитализация в специализированное гепатологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

При осмотре обращали на себя внимание субиктеричность склер, множественные сосудистые звездочки на коже лица, спины, плеч, левосторонний ладонный фиброматоз (контрактура Дюпюитрена), выраженный асцит и массивные отеки голеней и стоп.

Из факторов риска инфицирования вирусами гепатита больной отмечает длительное лечение у стома-

толога. Вредные привычки отрицает, семейный анамнез неотягощен.

Температура тела 36,6°C. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. В легких аускультативно дыхание проводится во все отделы, патологических шумов не отмечено, частота дыхания – 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, пульс 92 в минуту. АД 110/75 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом по центру. Живот резко увеличен в объеме за счет асцита (окружность живота 106 см), при пальпации безболезненный. Перкуссия печени затруднена из-за асцита. Размеры селезенки до 15•10 см. Стул регулярный, 1–2 раза в сутки, дизурии нет. Выявлены признаки печеночной энцефалопатии (I степень по тесту «связи чисел»). При лабораторном обследовании установлены признаки активности печеночного процесса, печеночной недостаточности и характерный спектр маркеров хронической HDV-инфекции (табл. 1).

При УЗИ брюшной полости выявлены гепатомегалия, неровность контуров печени, значительное диффузное изменение паренхимы. Отмечены реканализация околопупочной вены, расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия, асцит.

Диагностирован декомпенсированный ЦП (класс В по шкале Чайлд-Пью, 9 баллов) в исходе гепатита Δ с синдромами портальной гипертензии (спленомегалия, отечно-асцитический синдром, ВРВП III степени, тромбоцитопения), печеночной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипохолинэстеразemia) и печеночной энцефалопатии.

Тяжесть состояния при поступлении в первую очередь была обусловлена выраженным отечно-асцитическим синдромом. Больному начато лечение диуретиками (верошпирон – 200 мг/сут ежедневно, фуросемид – 40 мг/сут через день) под контролем водного баланса и уровня электролитов (K⁺, Na⁺) сыворотки, орнитин-аспаратом (Гепа-Мерц – по 30,0 мл на 200 мл 5% раствора глюкозы внутривенно), пропранололом – 60 мг/сут внутрь (в 3 приема), альбумином – 50 мл раствора внутривенно. В результате лечения исчезли отеки нижних конечностей, существенно уменьшились асцит и проявления энцефалопатии. С учетом декомпенсированного поражения печени и ограниченных возможностей адекватной противовирусной терапии (ПВТ) больной был консультирован в отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и включен в лист ожидания трансплантации печени.

В августе 2010 г. при явлениях декомпенсации, нарастании отечного синдрома и печеночной недостаточности госпитализирован в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Проведена эвакуация асцита, продолжено лечение мочегонными препаратами с эффектом, начато лечение ламивудином в дозе 100 мг/сут.

В феврале 2011 г. больной повторно госпитализирован в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с проявлениями декомпенсации ЦП. При лабораторном обследовании обращали на себя внимание нарастающая печеночная недостаточность, выраженность проявлений которой достигла класса С по шкале Чайлд-Пью (см. табл. 1).

02.03.2011 больному выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП). Осуществлена гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены. Последовательно сформированы кава-кавальный, портальный, артериальные анастомозы и холедохо-холедохоанастомоз, конец в конец, без наружного желчного дренажа. Время холодной ишемии – 6 ч 30 мин, асептический период составил 75 мин.

Максимальный подъем АЛТ и АСТ в послеоперационном периоде – до 570 ЕД/л (в пределах 15–20N) отмечен на 3-и сутки, что свидетельствовало о легкой степени ишемически-реперфузионного повреждения печеночного трансплантата. На 6-е сутки отмечен рост уровня билирубина до 100 мкмоль/л, на 7-е сутки – до 150 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции. По данным динамической сцинтиграфии нарушения оттока желчи из печени не отмечено. При УЗИ в динамике данных за билиарную гипертензию нет, обнаружены постшемические очаги в печени. Назначен режим иммуносупрессии: циклоспорин, микофенолата мофетил, базиликсимаб. Схема комбинированной профилактики реинфекции трансплантата: внутривенное введение HBVg в дозе 10 000 МЕ в асептическом периоде оперативно-го вмешательства, ежедневное введение в течение 1-й послетрансплантационной недели по 2000 МЕ, затем – 1 раз в 2 нед от 500 до 2000 МЕ, ламивудин 100 мг/сут. На 15-е сутки послеоперационного периода перестал определяться HBsAg, на 19-е сутки был достигнут целевой титр HBsAb (>100 мМЕ/мл). Выполненная на 29-е сутки послеоперационного периода пункционная биопсия печени не выявила данных, подтверждающих острый гепатит и острое отторжение печени.

На 3-и сутки послеоперационный период осложнился двусторонней пневмонией с развитием правостороннего гидроторакса. Выполнена пункция правой плевральной полости, эвакуировано 1000,0 мл прозрачной жидкости: при цитологическом исследовании выявлены клетки воспаления, в посевах роста микрофлоры нет. Консультирован фтизиатром, диагноз туберкулеза исключен. В результате массивной антибактериальной терапии (имипенем, ванкомицин,

левофлоксацин, бисептол, цефепим, азитромицин) на 40-е сутки послеоперационного периода пневмония разрешилась; 18.04.2011 выписан под амбулаторное наблюдение врачей отделения трансплантации печени.

За прошедший год состояние больного оставалось удовлетворительным. Ежемесячное лабораторно-инструментальное обследование подтвердило нормализацию функции печени (см. табл. 1).

Доза циклоспорина (на основании мониторинга концентрации в сыворотке крови) поэтапно снижена до 250 мг/сут, продолжена терапия ламивудином и HBVg под контролем сывороточного титра HBsAb. Пациент чувствует себя удовлетворительно и продолжает наблюдаться амбулаторно в отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и отделении гепатологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева.

Возможности ПВТ гепатита Δ ограничены, по данным ряда исследований, препараты Пег-ИФН-α позволяют добиться устойчивого вирусологического ответа примерно у 25% больных [14]. В отсутствие эффективных схем лечения

Таблица 1

Лабораторные показатели больного М. в динамике

Показатель	Март 2010 г.	Февраль 2011 г.	Август 2011 г.	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	148	125	97	130–160
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	6,3	4,1	1,82	4,8–8,8
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	86,2	51	92	180–320
Холинэстераза, ед/л	1546	1460	7710	3650–12920
Общий белок, г/л	70,5	59,1	65,1	57–82
Альбумин, г/л	30,4	27,3	41,7	32–48
γ-Глобулины, %	35,2	53,7		11,1–18,8
Креатинин, мг/дл (мкмоль/л)	0,72	0,87	(115,2)	0,5–1,2 (72–127)
Азот мочевины, ммоль/л	4,7	6,14	11,8	1,8–8,2
Общий билирубин, мкмоль/л	78,7	77,3	16,6	5,0–21,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	27,8	19,7	3,6	0–5,0
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	224	–	80	0–120
γ-Глутамилтранспептидаза, ед/л	64	–	27,7	0–55
АЛТ, ед/л	107	101	16,6	0–40
АСТ, ед/л	93	104	12,6	0–40
α-Фетопроtein, нг/мл	8,25	–	–	0–14,4
Протромбиновый индекс, %	74	49,9	–	85–110
HBsAg	Пол.	–	Отр.	–
HBeAg	Отр.	–	–	–
HBs Ab	–	–	Пол.	–
HBeAb	Пол.	–	–	–
HBV DNA	Отр.	Отр.	Отр.	–
HCV Ab	Отр.	–	–	–
HDV RNA	Пол.	Пол.	Отр.	–

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; «Пол.» – наличие, «Отр.» – отсутствие признака.

Таблица 2

**10-летняя выживаемость (%)
после трансплантации печени по поводу вирусного ЦП,
в том числе с развитием ГЦК (данные за 1973–2009 гг.
Европейского регистра трансплантации печени)**

Патология	ГЦК (-)	ГЦК (+)
HDV-ЦП	85	71
HBV-ЦП	67	60
HCV-ЦП	55	46

HDV-инфекции трансплантация печени остается последним и единственным методом улучшения прогноза и выживаемости больных. Первые наблюдения трансплантации печени при гепатите Δ были опубликованы в 1987 г. [9]. Вскоре стало очевидно, что риск реинфекции после трансплантации печени при HDV-инфекции меньше, чем при моноинфекции вирусами гепатита В и С [11].

По данным ретроспективного мультицентрового европейского исследования (n=372), у больных HBV-циррозом печени (n=201) более высокий 3-летний риск реинфекции вирусом В после трансплантации печени по сравнению с больными с HDV-ЦП (n=110, соответственно 67 и 32%). При проведении многофакторного анализа микст-инфекция HDV, наряду с длительным лечением HBIg и острым гепатитом В на момент трансплантации, продолжала оставаться предвестником низкого риска возвратной HBV-инфекции [11]. Авторы связывали данный феномен с тем, что HDV подавляет репликацию HBV, тем самым уменьшая риск реактивации последней после трансплантации печени. Данное исследование наглядно продемонстрировало не только снижение риска реинфекции у больных HDV-ЦП, но и важность длительного применения HBIg. Так, частота возвратной инфекции HBV у больных после трансплантации по поводу HDV-ЦП, равнялась соответственно 17; 56 и 70% при длительном, краткосрочном применении HBIg и в отсутствие иммунопрофилактики. В исследовании бельгийских ученых 5-летняя выживаемость больных с HDV-инфекцией (n=52) после трансплантации печени значительно превышала показатели у пациентов с HBV-инфекцией (соответственно 96±4 и 63±10%). В многоцентровом исследовании в Франции [12] 5-летняя выживаемость больных с HDV-ЦП (n=76) составила 88%. В течение первого года после трансплантации HDAg в ткани печени и (или) сывороточная РНК HDV определялись у 67 (88%) больных без развития гепатита, однако через 2 года у 64 (95%) из них маркеры вируса были отрицательными.

В ряде исследований низкий риск реинфекции HBV ассоциировался не только с длительностью применения HBIg, но и с высокими дозами, позволяющими поддерживать титр HBsAb на уровне 50–200 мМЕ/л [2, 11, 13].

Длительное применение HBIg обуславливает высокую стоимость профилактики и риск развития резистентных к иммуноглобулину мутантных штаммов HBV [5]. Применение нуклеозидных или нуклеотидных аналогов в комбинации с HBIg позволило значительно снизить стоимость иммунопрофилактики и повысить ее эффективность. В итальянском исследовании (n=46) у больных после трансплантации по поводу HDV-ЦП оценивали различные стратегии иммунопрофилактики возвратной инфекции HBV [3]. Пациенты 1-й группы (n=21) получали только HBIg,

2-й (n=25) – ламивудин и HBIg. В обеих группах не отмечено ни одного случая реинфекции, 3-летняя выживаемость составила 100%. Потребность в HBIg во 2-й группе была на 38% ниже, что обусловило значительное снижение затрат на иммунопрофилактику.

В настоящее время оптимальной схемой иммунопрофилактики признана комбинация HBIg и аналогов нуклеозидов; она принята в большинстве трансплантационных центров. При этом показано, что частота реинфекции после трансплантации печени при HDV-инфекции меньше, чем при моноинфекции вирусами гепатита В и С (табл. 2). В целом частота случаев реинфекции HDV после трансплантации печени очень низкая (в среднем около 15,3% в течение 14 лет наблюдения) [10].

В России наибольший опыт трансплантации печени при HDV-инфекции накоплен в отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. С начала 2002 г. по май 2009 г. 20 больным с HDV-инфекцией проведена трансплантация печени [1]; 2 пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде. Проведение комбинированной иммунопрофилактики возвратной инфекции HBV с применением HBIg не менее 6 мес в сочетании с аналогами нуклеозидов позволило в 90,9% случаев предотвратить инфицирование пересаженной печени на протяжении 1 года – 6 лет.

Длительное время сохранялись спекуляции по поводу «латентного» течения HDV-инфекции в посттрансплантационном периоде в отсутствие маркеров HBV-инфекции. Нужно отметить, что основная масса исследований, выявивших данный феномен, относилась к 1990-м годам, когда лимит детекции доступного лабораторного оборудования не позволял определять минимальные титры маркеров вирусов [4, 6, 8, 12]. К тому же, по данным [13], вирион гепатита Δ, выделенный у больных с вирусемией после трансплантации печени, был покрыт поверхностным антигеном HBV и содержал в себе полноценный геном HDV, являясь абсолютно идентичным дотрансплантационному образцу, тем самым исключая возможность репликации в отсутствие вируса гепатита В. Факт выявления HDAg в гепатоцитах пациентов после трансплантации печени в отсутствие признаков репликации HBV, скорее всего, следует объяснять отсроченной элиминацией вируса даже на фоне лечения HBIg [7].

Таким образом, трансплантация печени с комбинированной иммунопрофилактикой является эффективным методом лечения HDV-инфекции в терминальной стадии, позволяющей в большинстве случаев избежать возвратной инфекции HBV.

Литература

1. Козлова А.В., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е. и др. Трансплантация печени у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии и профилактика HBV-инфекции в трансплантате // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол. – 2009; 6: 3–9.
2. Angus P., Patterson S., Strasser S. et al. A randomized study of adefovirdipivoxil in place of HBIg in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis // Hepatol. – 2008; 48 (5): 1460–6.
3. Caccamo L., Agnelli F., Reggiani P. et al. Role of lamivudine in the posttransplant prophylaxis of chronic hepatitis B virus and hepatitis delta virus coinfection // Transplantation. – 2007; 83 (10): 1341–4.
4. David E., Rahier J., Pucci A. et al. Recurrence of hepatitis D (delta) in liver transplants: histopathological aspects // Gastroenterol. – 1993; 104 (4): 1122–8.

5. Jiang L., Jiang L., Cheng N. et al. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15 (20): 2489–99.
6. Lucey M., Graham D., Martin P. et al. Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation // *Gut.* – 1992; 33 (10): 1390–6.
7. Mederacke I., Filmann N., Yurdaydin C. et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation // *J. Hepatol.* – 2012; 56 (1): 115–22.
8. Ottobrelli A., Marzano A., Smedile A. et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation // *Gastroenterol.* – 1991; 101: 1649–55.
9. Rizzetto M., Macagno S., Chiaberge E. et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease // *Lancet.* – 1987; 2 (8557): 469–71.
10. Roche B., Fery C., Gigou M. et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis // *Hepatol.* – 2003; 38 (1): 86–95.
11. Samuel D., Muller R., Alexander G. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen // *N. Engl. J. Med.* – 1993; 329 (25): 1842–7.
12. Samuel D., Zignego A., Reynes M. et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis // *Hepatol.* – 1995; 21 (2): 333–9.

13. Smedile A., Casey J., Cote P. et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope // *Hepatology.* – 1998; 27 (6): 1723–9.

14. Wedemeyer H., Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010; 7 (1): 31–40.

TRANSPLANTATION OF THE LIVER FOR ITS CIRRHOSIS IN THE OUTCOME OF CHRONIC HEPATITIS Δ

K. Yesmembetov¹, M. Novruzbekov², MD, PhD, V. Syutkin², MD, PhD, Professor D. Abdurakhmanov¹, MD, PhD, Professor M. Khubutiya², MD, PhD, Corresponding Member, Russian Academy of Medical Sciences
¹*E.M. Tareyev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
²*N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medical Care*

Chronic hepatitis Δ is one of the most severe and rapidly progressive diseases of the liver, carrying high risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The paper describes a case of successful orthotopic liver transplantation in a patient with decompensated cirrhosis due to chronic hepatitis delta and presents Russian and international experience in this area..

Key words: hepatitis delta virus infection, chronic hepatitis Δ , decompensated liver cirrhosis, liver transplantation, prevention of recurrent infection.