



¹ Городская клиническая
больница им.
С.П. Боткина, Москва

² Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального
образования, Москва

³ Инфекционная
клиническая больница
№ 1 Департамента
здравоохранения города
Москвы

⁴ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов

А.В. Шабунин, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, С.В. Сметанина, к.м.н.³,
П.А. Дроздов, к.м.н.¹, О.Н. Левина, к.м.н.¹, Е.А. Нурмухаметова, к.м.н.³,
Д.А. Макеев, к.м.н.¹, О.С. Журавель^{1,2}, Д.А. Соломатин⁴

Адрес для переписки: Павел Алексеевич Дроздов, dc.drozдов@gmail.com

Для цитирования: Шабунин А.В., Сметанина С.В., Дроздов П.А. и др. Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-20-24

Цель – оценить результаты применения мультидисциплинарного подхода к лечению больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов.

Материал и методы. С июля 2018 г. по сентябрь 2021 г. в хирургической клинике Боткинской больницы выполнены 94 ортотопические трансплантации печени (ОТТП) от посмертного донора. Из 94 реципиентов у 48 (51,1%) показанием к операции явился цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГ С), у 8 (8,5%) – цирроз в исходе хронического вирусного гепатита В (ХВГ В). В случае цирроза в исходе ХВГ В наличие репликации вируса являлось противопоказанием к трансплантации, пациенты с ее наличием на этапе постановки в лист ожидания направлялись к инфекционисту для получения противовирусной терапии (ПВТ). Профилактика рецидива ХВГ В в трансплантате заключалась в интраоперационном, а также раннем и позднем послеоперационном введении 400–800 МЕ иммуноглобулина против гепатита В. Среди реципиентов печеночного трансплантата с циррозом печени в исходе ХВГ С менее половины (43,75%) не имели РНК HCV на фоне пройденной или получаемой ПВТ к моменту операции. У остальных больных имелись противопоказания к ПВТ и эрадикация HCV выполнялась после трансплантации.

Результаты. Средний срок наблюдения за реципиентами печеночного трансплантата с циррозом печени в исходе ХВГ В составил $12,28 \pm 4,11$ (7–23) месяца. Удовлетворительная функция трансплантата на фоне постоянной противовирусной терапии наблюдалась у всех пациентов. Летальных исходов не зафиксировано. Среднее время наблюдения за пациентами с циррозом печени в исходе ХВГ С после ОТТП составило $21,67 \pm 4,85$ (1–38) месяцев. Противовирусная терапия была назначена 24 больным через $2,7 \pm 0,34$ (2–4) месяца после операции. Трое пациентов не получили ПВТ после операции ввиду своей низкой приверженности к лечению. Удовлетворительная функция трансплантата наблюдалась у всех больных, устойчивый вирусологический ответ на фоне ПВТ – у 17 (70,8%) пациентов. 7 (29,2%) больных в настоящее время проходят противовирусную терапию. Из троих больных, не получавших ПВТ в послеоперационном периоде по собственному желанию, у 1 (33,3%) больного развился цирроз трансплантата и летальный исход вследствие декомпенсации печеночной недостаточности на 23-й месяц после трансплантации.

Заключение. Применение мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов позволяет добиться уверенного вирусологического ответа, радикально вылечить цирроз печени, тем самым профилактировать связанные с ним осложнения, улучшить качество жизни пациентов и восстановить их трудоспособность.

Ключевые слова: трансплантация печени, цирроз печени, хронический вирусный гепатит



Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. в мире насчитывалось 296 млн человек с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ В), в том же году от данного заболевания погибли 820 000 человек, главным образом в связи с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Несмотря на наличие высокоэффективной вакцины, количество первично инфицированных в 2019 г. составило 1,5 млн человек. По оценкам ВОЗ, на 2019 г. хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) зарегистрирован у 58 млн человек, в том же году от данного заболевания умерли 290 000 человек. Противовирусные препараты позволяют полностью излечить гепатит С в более чем 95% случаев, однако доступность лекарственных препаратов остается низкой. Эффективной вакцины против гепатита С в настоящее время не разработано.

При развитии цирроза печени в исходе ХВГ В и С трансплантация печени является наиболее эффективным методом лечения [1, 2]. Однако трансплантация печени у реципиентов, инфицированных HBV, ассоциируется с инфицированием трансплантата в 75–80% случаев, что приводит к быстрому формированию цирроза трансплантата и его потере [3]. В последние десятилетия при внедрении иммуноглобулинов против гепатита В и нуклеозидных аналогов изменился прогноз для данной группы пациентов: пятилетняя выживаемость достигает 80% и выше [4]. Важным аспектом является совместное применение обеих групп препаратов, так как монотерапия иммуноглобулинами против гепатита В у реципиентов с определяемым уровнем ДНК HBV на момент операции дает неприемлемую частоту рецидивов [5]. Комбинация же препаратов обеспечивает снижение частоты рецидивов в 10 раз, до 6,6% [6].

Важным недостатком предлагаемой стратегии лечения является высокая стоимость препаратов, что ограничивает трансплантационные центры в использовании трансплантации печени у данной категории больных [7]. Снижение дозы иммуноглобулинов против гепатита В позволит уменьшить экономическое бремя для оперативного вмешательства у пациентов и увеличить количество трансплантаций печени у данной категории больных [8].

Эрадикация HCV по возможности должна проводиться до трансплантации печени, в противном случае инфекция всегда передается трансплантату [9]. Гепатит С после трансплантации характеризуется усиленным прогрессированием фиброза до развития хронического гепатита и цирроза, поэтому противовирусная терапия должна начинаться уже на ранней послеоперационной стадии [10].

Таким образом, лечение больных циррозом печени в исходе ХВГ В и С должно проводиться

мультидисциплинарной командой с обязательным привлечением инфекциониста, гастроэнтеролога и трансплантолога, для чего целесообразно организовывать замкнутые циклы оказания медицинской помощи в условиях одного учреждения или коллаборацию нескольких медицинских организаций.

Материал и методы

С июля 2018 г. по сентябрь 2021 г. в хирургической клинике Боткинской больницы выполнены 94 ортотопические трансплантации печени (ОТТП) от посмертного донора: 53 (56,3%) мужчинам и 41 (43,7%) женщине. Средний возраст составил $48,74 \pm 8,3$ (24–66) лет. У 48 (51,1%) пациентов показанием к операции явился цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С, у 16 (17,1%) пациентов – цирроз в исходе аутоиммунного поражения печени, у 13 (13,8%) пациентов – алиментарный цирроз печени, у 8 (8,5%) пациентов – цирроз в исходе ХВГ В, у 9 (9,5%) пациентов – другие причины. Таким образом, количество больных циррозом печени в исходе ХВГ В и С составило 56 (59%) пациентов. Средний MELD (Model for End Stage Liver Disease – модель оценки терминальной стадии заболевания печени) реципиентов печеночного трансплантата составил $19,56 \pm 2,45$ (15–34), средний возраст доноров – $51,92 \pm 10,33$ (23–58) лет, среднее время холодовой ишемии – $333,36 \pm 74,59$ (210–431) минут.

Пациентам, страдающим циррозом печени в исходе ХВГ В, перед постановкой в лист ожидания проводили обязательное обследование на наличие ДНК HBV. Наличие репликации вируса являлось противопоказанием к постановке в лист ожидания, эти пациенты направлялись к инфекционисту для проведения противовирусной терапии. Непосредственно перед оперативным вмешательством больным повторно определяли ДНК HBV (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика реципиентов печеночного трансплантата, страдающих циррозом печени в исходе ХВГ В

№ п/п	Возраст	Пол	ПВТ до ОТТП	ДНК HBV до ОТТП	MELD до ОТТП
1	45	М	Энтекавир	Отрицат.	21
2	38	М	Тенофовир	Отрицат.	19
3	51	Ж	Тенофовир	Отрицат.	20
4	47	Ж	Энтекавир	Отрицат.	24
5	49	М	Тенофовир	Отрицат.	19
6	44	М	Энтекавир	Отрицат.	19
7	39	Ж	Энтекавир	Отрицат.	20
8	36	Ж	Энтекавир	Отрицат.	22

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия; ОТТП – ортотопическая трансплантация печени.



Таблица 2. Результаты динамического наблюдения за реципиентами печеночного трансплантата, страдающими циррозом печени в исходе ХВГ В

№ п/п	Возраст	Пол	ПВТ до ОТТП	ДНК HBV до ОТТП	MELD до ОТТП	Койко-день	ПВТ после ОТТП	ДНК HBV после ОТТП	Срок наблюдения, месяцев
1	45	М	Энтекавир	Отрицат.	21	11	Энтекавир	Отрицат.	23
2	38	М	Тенофовир	Отрицат.	19	13	Тенофовир	Отрицат.	17
3	51	Ж	Тенофовир	Отрицат.	20	11	Тенофовир	Отрицат.	15
4	47	Ж	Энтекавир	Отрицат.	24	12	Энтекавир	Отрицат.	14
5	49	М	Тенофовир	Отрицат.	19	9	Тенофовир	Отрицат.	13
6	44	М	Энтекавир	Отрицат.	19	9	Энтекавир	Отрицат.	11
7	39	Ж	Энтекавир	Отрицат.	20	10	Энтекавир	Отрицат.	7
8	36	Ж	Энтекавир	Отрицат.	22	8	Энтекавир	Отрицат.	7

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия; ОТТП – ортотопическая трансплантация печени.

Применяемый протокол профилактики рецидива ХВГ В: иммуноглобулины против гепатита В в дозе 400–800 МЕ интраоперационно до реперфузии трансплантата и в той же дозировке в последующие семь дней послеоперационного периода. Далее по 400–800 МЕ ежемесячно до шести месяцев; применение противовирусных препаратов со вторых суток послеоперационного периода.

Из 48 пациентов, перенесших ОТТП по поводу цирроза печени в исходе ХВГ С, 21 (43,75%) пациент на момент операции не имел РНК HCV на фоне получаемой противовирусной терапии (ПВТ), у остальных больных имелись противопоказания к ПВТ.

Пациентам назначали стандартную иммуносупрессивную терапию согласно национальным клиническим рекомендациям. Предпочтение отдавали монотерапии такролимусом при отсутствии противопоказаний. Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли ежемесячно на протяжении шести месяцев, далее каждые три месяца. При динамическом наблюдении оценивали функцию трансплантата, наличие РНК HBV.

Результаты

Из 56 пациентов, оперированных по поводу цирроза печени в исходе ХВГ В и С, послеоперационные осложнения зафиксированы у 3 (5,3%) больных, послеоперационных летальных исходов не было. Побочных и аллергических реакций на введение иммуноглобулинов против гепатита В не выявлено. Средний срок нахождения больных в стационаре составил $13,1 \pm 3,12$ (8–21) дней.

Реципиенты печеночного трансплантата, страдающие циррозом печени в исходе ХВГ В

Средний срок наблюдения за пациентами составил $12,28 \pm 4,11$ (7–23) месяца. В процессе ди-

намического наблюдения удовлетворительная функция трансплантата на фоне постоянной противовирусной терапии наблюдалась у всех пациентов. Летальных исходов не зафиксировано. Результаты динамического наблюдения представлены в табл. 2.

Реципиенты печеночного трансплантата, страдающие циррозом печени в исходе ХВГ С

27 реципиентов печеночного трансплантата, страдающих циррозом печени в исходе ХВГ С, оперированы на фоне наличия РНК HCV. После выписки из отделения трансплантации печени 24 больным назначали ПВТ в среднем через $2,7 \pm 0,34$ (2–4) месяца. Среднее время наблюдения за пациентами составило $21,67 \pm 4,85$ (1–38) месяцев. Трое пациентов не получили ПВТ после операции ввиду своей низкой приверженности к лечению.

21 пациент с циррозом печени в исходе ХВГ С оперирован на фоне отсутствия репликации HCV, удовлетворительная функция трансплантата и отсутствие репликации HCV наблюдались у всех больных, летальных исходов не зафиксировано.

Среди 24 пациентов, страдающих циррозом печени в исходе ХВГ С, оперированных на фоне репликации HCV и получающих противовирусную терапию в послеоперационном периоде, удовлетворительная функция трансплантата наблюдалась у всех больных, летальных исходов не зафиксировано. Устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 17 (70,8%) пациентов, 7 (29,2%) больных в настоящее время проходят противовирусную терапию.

Из троих больных, не получавших ПВТ в послеоперационном периоде по собственному желанию, у 1 (33,3%) больного развился цирроз трансплантата, что привело в дальнейшем к летальному исходу вследствие декомпенсации пе-



ченочной недостаточности на 23-й месяц после трансплантации.

Обсуждение

Пациенты, страдающие циррозом печени в исходе ХВГ, имеют четыре основные проблемы: репликация вируса гепатита в крови, клиническое проявление цирроза печени (энцефалопатия, асцит, гидроторакс, гипокоагуляция, гипоальбуминемия), риск развития хирургических осложнений цирроза (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода желудка и/или желудка, гиперспленизм, цитопения), риск развития онкологических осложнений (развитие первичного рака печени). По данным Боткинской больницы, при обследовании 363 больных циррозом печени вирусной этиологии гиперспленизм наблюдался у 320 (88%) пациентов, варикозное расширение вен пищевода и/или желудка – у 316 (87%), развитие первичного рака печени – у 68 (18%) пациентов.

Представленные данные диктуют необходимость применения мультидисциплинарного и персонализированного подходов в лечении таких пациентов. Наибольшей эффективности можно добиться при концентрации всех необходимых лечебных опций в стенах одного лечебного учреждения, это минимизирует время принятия решения о лечебной тактике, проведения специализированного лечения и не позволяет пациентам выходить из-под наблюдения. Коллаборация многопрофильной клиники Боткинской больницы является примером успешного создания замкнутого цикла лечения данной группы больных благодаря слаженной работе отделения гастроэнтерологии для проведения консервативного лечения цирроза печени; отделения эндоскопии, специалисты которого владеют всеми методиками эндоскопической коррекции варикозно расширенных вен пищевода и желудка; отделения рентгенэндоваскулярных методов лечения, где проводят трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) и частичную эмболизацию селезенки; отделения хирургии печени для проведения резекционных вмешательств различного объема при развитии онкологических осложнений; отделения трансплантации печени, где выполня-

ются операции по ортотопической трансплантации печени, и центра по лечению хронических вирусных гепатитов.

Совместными усилиями двух центров в настоящее время удалось добиться полного выздоровления у 46 из 56 (82%) больных, эти пациенты не имеют основных факторов риска ХВГ, описанных выше. Еще 7 из 56 (12,5%) больных проходят противовирусную терапию и имеют все шансы на выздоровление. Больные, не получающие ПВТ, имеют высокий риск инфицирования трансплантата, быстрое прогрессирование цирроза с неблагоприятным прогнозом.

Длительное время значительным ограничением к широкому применению трансплантации у больных циррозом печени в исходе ХВГ являлся высокий уровень инфицирования трансплантата. В настоящее время эта проблема решена путем внедрения в клиническую практику иммуноглобулинов против гепатита В и современных противовирусных препаратов. Важной проблемой является значительная стоимость применяемого протокола лечения, что делает недоступным оказание помощи этим больным во многих трансплантологических центрах. Наши данные показали эффективность применения редуцированных доз иммуноглобулинов против гепатита В у больных без репликации HBV в комбинации с аналогами нуклеозидов. Внедрение данного протокола в других трансплантологических центрах будет способствовать улучшению результатов лечения больных циррозом печени в исходе ХВГ В в Российской Федерации.

Заключение

Применение мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе ХВГ позволяет добиться уверенного вирусологического ответа, радикально вылечить цирроз печени, тем самым способствовать профилактике связанных с ним возможных хирургических и онкологических осложнений, улучшению качества жизни пациентов и восстановлению их трудоспособности. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Готье С., Мойсюк Я., Попцов В. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (1): 6–14.
2. Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А. и др. Трансплантация печени у пациента с транспозицией внутренних органов и тромбозом воротной вены (первый опыт в Российской Федерации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (4): 60–64.
3. 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: 1842–1847.



4. Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J. Hepatol.* 2001; 34: 943–945.
5. Cholongitas E., Goulis J., Akriviadis E., Papatheodoridis G.V. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2011; 17: 1176–1190.
6. Markowitz J.S., Martin P., Conrad A.J., et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology.* 1998; 28: 585–589.
7. Congly S.E., Burak K.W., Coffin C.S. Hepatitis B immunoglobulin for prevention of hepatitis B virus infection and recurrence after liver transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7 (4): 429–436.
8. Park J.S., Gayam V., Pan C.Q. Review article: preventing hepatitis B graft infection in hepatitis B patients after liver transplantation: immunoglobulin vs anti-virals. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52 (6): 944–954.
9. Van Pilsum Rasmussen S.E., Seaman S., Brown D., et al. Patient's perspectives of experimental HCV-positive to HCV-negative renal transplantation: report from a single site. *AJOB Empir. Bioeth.* 2020; 11 (1): 40–52.
10. Terrault N.A. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 58–66.

Results of the Application of a Multidisciplinary Approach in the Treatment of Patients with Liver Cirrhosis as a Result of Chronic Viral Hepatitis

A.V. Shabunin, PhD, Prof., Academician of the RAS^{1,2}, S.V. Smetanina, PhD³, P.A. Drozdov, PhD¹, O.N. Levina, PhD¹, E.A. Nurmukhametova, PhD³, D.A. Makeev, PhD¹, O.S. Zhuravel^{1,2}, D.A. Solomatin⁴

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Pavel A. Drozdov, dc.drozdov@gmail.com

Aim – to evaluate the results of applying a multidisciplinary approach to the treatment of patients with liver cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis.

Material and methods. From July 2018 to September 2021, 94 orthotopic liver transplants (OTLT) from a posthumous donor were performed at the surgical clinic of the Botkin Hospital. Of 94 recipients, 48 (51.1%) indicated for surgery as liver cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis C (CVHC), in 8 (8.5%) cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis B (CVHB). In the case of cirrhosis as a result of CVHB, the presence of viral replication was a contraindication for transplantation; patients with its presence at the stage of placing on the waiting list were sent to an infectious disease specialist to receive antiviral therapy (AVT). Prevention of recurrence of CVHB in the graft consisted of intraoperative, as well as early and late postoperative administration of 400–800 IU of immunoglobulin against hepatitis B. Among liver transplant recipients with liver cirrhosis in the outcome of CVHC, less than half (43.75%) did not have HCV RNA against the background of passed or the OEM received by the time of the operation. The rest of the patients had contraindications to AVT, and HCV eradication was performed after transplantation.

Results. The average follow-up period for hepatic transplant recipients with liver cirrhosis as a result of CVHB was 12.28 ± 4.11 (7–23) months. Satisfactory graft function against the background of constant antiviral therapy was observed in all patients. No deaths were recorded. The average follow-up time for patients with cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C after OTTP was 21.67 ± 4.85 (1–38) months. Antiviral therapy was prescribed to 24 patients 2.7 ± 0.34 (2–4) months after surgery. Three patients did not receive AVT after surgery due to their low adherence to treatment. Satisfactory graft function was observed in all patients, confident virological response against the background of AVT – in 17 patients (70.8%). 7 patients (29.2%) are currently undergoing antiviral therapy. Of the three patients who did not receive AVT in the postoperative period of their own free will, 1 patient (33.3%) developed graft cirrhosis and death from decompensation of liver failure at 23 months after transplantation.

Conclusion. The use of a multidisciplinary approach in the treatment of patients with liver cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis allows achieving a confident virological response, radically curing liver cirrhosis, thereby preventing associated complications, improving the quality of life of patients and restoring their ability to work.

Key words: liver transplantation, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis