

УДК 616.36-089.843-06:[616.98:578.891]

Эффективность вакцинации против гепатита В у больных, ожидающих трансплантацию печени, в профилактике развития HBV-инфекции трансплантата *de novo*

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.А. Салиенко, А.В. Чжао

(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, отделение трансплантации печени, Москва)

Efficacy of hepatitis B vaccination in patients awaiting liver transplantation in prophylaxis of *de novo* HBV-infection of a graft

V.Ye. Syutkin, O.I. Andreytseva, A.A. Saliyenko, A.V. Chzhao

Цель исследования. Оценить эффективность вакцинации против гепатита В больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, в профилактике развития гепатита В трансплантата *de novo*.

Материал и методы. Проанализированы результаты вакцинации против гепатита В у 41 больного циррозом печени, находящихся в Листе ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП), и динамика сывороточных маркеров HBV у 72 пациентов до и после ее проведения.

Результаты. Только у 9 (22%) больных, вакцинированных против гепатита В, содержание анти-HBs к моменту проведения ОТП составляло более 100 мМЕ/мл. У трети пациентов, у которых до операции отсутствовали признаки перенесенной HBV-инфекции, после ОТП были выявлены анти-HBc. У половины из них отмечено развитие HBV-инфекции трансплантата *de novo*. Наличие анти-HBs в сыворотке крови реципиентов препятствовало развитию HBV-инфекции даже в случае появления анти-HBc после ОТП.

Заключение. Вакцинация против гепатита В больных циррозом печени, этиологически не свя-

Aim of investigation. To estimate the efficacy of vaccination against hepatitis B in patients in the Waiting list for liver transplantation, in prophylaxis of *de novo* infection of a graft.

Material and methods. Results of vaccination against hepatitis B in 41 patients with liver cirrhosis included into the Waiting list for *orthotopic liver transplantation* (OLT), and dynamics of HBV seromarkers in 72 patients before and after liver transplantation were analyzed.

Results. Only in 9 (22%) of the patients vaccinated against hepatitis B, the level of anti-HBs to the moment of OLT was over 100 mMU/ml. At one third of patients who had no signs of HBV-infection in past history before operation, anti-HBc have been revealed after OLT. In half of them *de novo* graft HBV-infection developed. Presence of anti-HBs in blood serum of recipients prevented infection even if anti-HBc appeared after OLT.

Conclusion. Vaccination against hepatitis B of patients with liver cirrhosis, etiologically not related to HBV-infection, standard doses of vaccine under the accelerated mode in most of the cases does not provide

Сюткин Владимир Евгеньевич — научный сотрудник Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, кандидат медицинских наук. Контактная информация для переписки: vsyutkin@rambler.ru; 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 5

Андрейцева Ольга Ивановна — старший научный сотрудник Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, кандидат медицинских наук

Салиенко Анастасия Александровна — хирург Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Чжао Алексей Владимирович — руководитель Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, профессор, доктор медицинских наук

занным с HBV-инфекцией, стандартными дозами вакцины по ускоренной схеме в большинстве случаев не позволяет обеспечить эффективный и устойчивый иммунитет и не предотвращает развитие HBV-инфекции в трансплантате *de novo*.

Ключевые слова: вакцинация, гепатит В, *de novo*, трансплантация печени.

effective and sustained immunodefence and does not prevent development of graft HBV-infection *de novo*.

Key words: vaccination, hepatitis B, *de novo*, transplantation of the liver.

Известно, что у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) в связи с заболеванием печени, не связанным с HBV-инфекцией, возможно развитие данной инфекции в трансплантате *de novo*. В регионах, не эндемичных по HBV-инфекции, это наблюдается с частотой менее 5% случаев, в эндемичных — до 15% [5, 12, 14]. Подобное инфицирование может приводить к формированию хронического гепатита, цирроза печени (ЦП) и последующему нарушению функций трансплантата.

Основной источник заражения трансплантата печени *de novo* вирусом гепатита В — печень донора, имеющего в сыворотке крови анти-HBc. При отсутствии мер профилактики риск заражения реципиента, не имеющего маркеров инфекции HBV, после трансплантации печени, полученной от донора с позитивным тестом на анти-HBc в сыворотке крови, составляет 33–78% [2, 3, 11]. Несмотря на это, из-за дефицита донорских органов пересадка печени от донора с анти-HBc реципиенту без маркеров перенесенной инфекции HBV является общепринятой практикой в России и за рубежом.

Имеется ряд сообщений, в которых показано, что наличие анти-HBs в сыворотке крови реципиента препятствует развитию инфекции HBV в трансплантате *de novo* [1, 13]. Анти-HBs могут быть следствием пассивной иммунизации или вакцинации против гепатита В. Специфический HB-иммуноглобулин обладает высокой эффективностью, однако его широкое применение ограничено высокой стоимостью и необходимостью длительного парентерального введения. Понимание важности поддержания высоких концентраций

защитных антител в сыворотке крови реципиента на протяжении продолжительного времени послужило предпосылкой для изучения роли активной иммунизации против гепатита В пациентов, находящихся в Листе ожидания и после ОТП.

Цель настоящего исследования — изучить эффективность активной иммунизации против гепатита В больных, находящихся в Листе ожидания ОТП, в профилактике развития гепатита В трансплантата *de novo*.

Материал и методы исследования

При внесении больных в Лист ожидания (ЛО) трансплантации печени в Центре трансплантации печени рутинно проводят исследование полного спектра сывороточных маркеров HBV-инфекции. При отсутствии антител к антигенам HBV пациентам рекомендуется проведение вакцинации против гепатита В по ускоренной схеме (0, 7, 21-й день и через 12 мес после первого введения вакцины) стандартными дозами (20 мкг). После ОТП всем проводится исследование сывороточных маркеров HBV-инфекции (не реже 1 раза в 3 месяца).

Сведения о вакцинации против гепатита В и динамике сывороточных маркеров HBV были доступны, к сожалению, не о всех пациентах в связи с коротким периодом пребывания в Листе ожидания, операцией, проведенной по поводу фульминантной печеночной недостаточности, или из-за небольшого периода наблюдения после ОТП. Количество больных, информация об изучаемых показателях которых была доступна для анализа, представлена в таблице.

Результаты исследования

С сентября 2000 г. по июль 2009 г. в Центре трансплантации печени 121 больному выполнено 125 ОТП (в 4 случаях потребовалась ретрансплантация). У 21 пациента операция была проведена в связи с заболеванием печени, этиологически связанным с вирусом гепатита В, у остальных на момент ОТП в сыворотке крови HBsAg не определялся. Из последних 100 больных у 77 имелись сведения относительно полного спектра сывороточных маркеров HBV.

Изолированные анти-HBs (в отсутствие других маркеров HBV) выявлены у 20 (26%) пациентов, из них у 13 ранее проводилась вакцинация

Распределение больных, об изучаемых показателях которых имелась информация*

Показатель	Количество больных
Маркеры HBV у больных из ЛО, которым проведена ОТП	77
Вакцинация против HBV больных из ЛО, которым проведена ОТП	87
Содержание анти-HBs до ОТП	76
Динамика анти-HBs у больных, которым проведена ОТП	72

*Исключены больные, имевшие HBsAg.

против HBV, у 7 происхождение анти-HBs не известно.

Анти-HBs обнаруживались у 22 (28,6%) больных или изолированно (7), или в сочетании с анти-HBs (15). Такой спектр маркеров характеризовал перенесенную в прошлом инфекцию HBV.

У оставшихся 35 (45%) пациентов антитела к антигенам HBV в сыворотке крови отсутствовали.

Из 100 больных, у которых на момент ОТП не определялся HBsAg, информация о вакцинации против гепатита В имела в 87 случаях: у 41 (47%) пациента вакцинация проводилась в сроки от 1 до 71 мес до ОТП (медиана — 11,8 мес), оставшиеся 46 (53%) вакцинированы не были.

В группе вакцинированных содержание анти-HBs перед операцией было: менее 10 мМЕ/мл у 17 (41,5%) больных, от 10 до 100 мМЕ/мл — у 10 (24,4%), более 100 мМЕ/мл — у 9 (22%), у 5 человек данные отсутствовали.

Из 19 вакцинированных, у которых содержание анти-HBs перед операцией составляло более 10 мМЕ/мл (46,4% от числа вакцинированных), после операции анти-HBs перестали определяться в 12 (63%) случаях (в 4 из них в послеоперационный период развился гепатит В *de novo*). У большинства пациентов анти-HBs перестали определяться в первые 3 месяца после ОТП. Еще у 2 больных отмечалось значимое снижение концентрации анти-HBs, у 2 оценка динамики анти-HBs после операции не проводилась из-за короткого периода наблюдения. Только у 3 (15,7%) больных количество анти-HBs в сыворотке крови сохраняется без тенденции к уменьшению в течение 9–29 мес после ОТП (35–59 мес после завершения вакцинации).

Из 34 пациентов с положительным тестом на анти-HBs в сыворотке крови до ОТП, имевших поствакцинальное, постинфекционное или неуточненное происхождение, у 20 (59%) отмечено исчезновение данных антител после операции.

Из 100 больных, у которых в сыворотке крови на момент ОТП не определялся HBsAg, у 72 исследована динамика анти-HBs после операции. Из них у 34 (47,3%) анти-HBs отсутствовали как до, так и после операции. У 14 (19,4%) пациентов они были найдены до ОТП и сохранялись после нее, у 7 (9,7%) перестали выявляться после операции. У 17 (23,6%) больных анти-HBs появились после операции *de novo*. То есть у 17 (33%) из 51 пациента, у которых до ОТП анти-HBs отсутствовали, они были обнаружены *de novo* после нее.

Из этих 17 больных инфекция HBV *de novo* в виде появления HbsAg и ДНК HBV развилась в 9 (53%) случаях. Длительность наблюдения за пациентами до первого выявления HBsAg составляла 4–16 мес после ОТП. При этом у 5 из 9 больных анти-HBs в сыворотке крови появились за 1,5–8 мес до выявления HBsAg, а у 3 были зарегистри-

рованы одновременно. Лишь у одного пациента анти-HBs были обнаружены спустя 3 мес после появления HBsAg. Ни у одного из 42 больных, имевших антитела к антигенам HBV до ОТП, в том числе изолированные анти-HBs в отсутствие анти-HBs, не отмечено развития HBV-инфекции трансплантата *de novo*.

В группе больных ($n=17$), у которых анти-HBs появились после операции, у 2 (11,8%) перестали определяться анти-HBs. Из 6 оставшихся больных у 2 анти-HBs отсутствовали до операции, у 2 других их содержание после ОТП постепенно снижалось (до 15–19 мМЕ/мл). Один из этих пациентов умер через 3 мес после ОТП. У 2 (11,8%) пациентов, несмотря на появление в сыворотке крови анти-HBs, анти-HBs сохранялись в концентрации более 200 мМЕ/мл на протяжении соответственно 28 и 72 мес после операции.

У 3 из 9 больных, у которых развилась инфекция HBV *de novo*, в течение первого, шестого, и десятого месяцев после ОТП отмечалось постепенное снижение уровня анти-HBs. Через 3–4 мес после снижения концентрации анти-HBs менее 10 мМЕ/мл был выявлен HBsAg.

Обсуждение результатов исследования

Профилактика гепатита В трансплантата *de novo* входит в число первоочередных задач пред- и послеоперационного ведения пациентов. Одним из путей решения этой задачи является активная иммунизация больных, находящихся в Листе ожидания ОТП.

Цели вакцинации здоровых лиц и больных, ожидающих ОТП, различны. В первой группе речь идет о необходимости предотвращения первичного заражения HBV. В том случае, когда имеются признаки перенесенного гепатита В (анти-HBs), вакцинация нецелесообразна. У лиц со сниженным иммунитетом, имеющих анти-HBs, в том числе получающих лечение иммуносупрессантами, программным гемодиализом или химиотерапию, вакцинация имеет целью предотвратить реактивацию инфекции HBV, что достигается поддержанием в сыворотке крови высокого уровня защитных анти-HBs.

Вакцинация против гепатита В по ускоренной схеме стандартными дозами вакцины у половины пациентов обследованной нами группы оказалась неэффективной. В четыре опубликованных контролируемых нерандомизированных исследования, посвященных оценке эффективности вакцинации против гепатита В, было включено от 20 до 86 больных ЦП. Группу сравнения составили 26–53 здоровых лиц. Вакцинация считалась успешной, если содержание анти-HBs через 1–2 мес после ее завершения было более 10 мМЕ/мл. В исследовании В. Kallinowski и соавт. [8] сообщается об

эффективности вакцинации больных ЦП стандартными дозами вакцины (20 мкг) по ускоренной схеме (0, 7, 21-й день) в 36% случаев. S.H. Engler и соавт. [4] сравнили результаты вакцинации против гепатита В больных, ожидающих трансплантации печени, по ускоренной схеме (0, 7 и 21-й день) в стандартных (20 мкг) и двойных (40 мкг) дозах. Эффективность вакцинации оказалась низкой в обеих группах и составила лишь 26–31%. В США были опубликованы результаты исследования [7], в котором больные ЦП получали более высокие (40 мкг) дозы вакцины через 1 и 2 мес, а в случае неэффективности более высокую дозу (80 мкг) через 3 мес после начала иммунизации. Эффективность последней составила 42%, но была существенно ниже по сравнению с контрольной группой (92,3%). Имеется единственное сообщение о более высокой (70%) эффективности вакцинации больных компенсированным ЦП (класс А по Child–Pugh) стандартными дозами вакцины (20 мкг) по стандартной схеме (0, 1 и 6-й месяц). [9]. Ценность работы снижается из-за малого количества пациентов (20 человек).

Аналогичные данные были получены в ретроспективных исследованиях. В двух наиболее крупных из них, включавших 140 и 157 больных ЦП, которым проводилось трехкратное введение вакцины двойными (40 мкг) дозами, эффективность составила 37 и 32% соответственно [6, 10]. Наше исследование также носит ретроспективный характер и сопоставимо по количеству обследованных больных с указанными выше работами.

Кроме оценки эффективности вакцинации, мы проследили длительность сохранения защитных антител после ОТП. В тех случаях, когда вакцинация оказывалась эффективной, в послеоперационный период у 63% наблюдавшихся нами больных отмечалось быстрое снижение концентрации защитных антител. У многих их не находили уже в ранний послеоперационный период. В исследовании J.C. Norlander и соавт. [6] анти-HBs перестали определяться в посттрансплантационный период у 35% пациентов, у которых вакцинация до операции была эффективной. Только у 15% наших больных циррозом, не связанным с инфекцией HBV, имевших до ОТП поствакцинальный иммунитет, последний стойко сохранялся на протяжении 9–29 мес послеоперационного наблюдения.

Еще одним важным результатом, полученным в проведенной нами работе, является установление факта, что из 51 пациента, у которого до операции отсутствовали признаки перенесенной инфекции HBV (анти-HBs), у 17 они появились *de novo* после трансплантации. Причем у 9 из этих 17 пациентов через 4–16 мес после операции развилась инфекция HBV трансплантата *de novo*. То есть риск развития HBV-инфекции *de novo* в отсутствие посттрансплантационной профилактики в указанные сроки составляет более 17%.

В 5 из 9 наших случаев анти-HBs были зарегистрированы в сыворотке крови до появления HBsAg. A.M. Roque-Afonso и соавт. [13] наблюдали развитие инфекции HBV *de novo* у 5 больных, которым была трансплантирована печень от донора, имевшего анти-HBs. У всех анти-HBs *de novo* были зарегистрированы в сыворотке крови реципиента через 1–5 мес после ОТП. HBsAg появился значительно позднее — через 5–14 мес после обнаружения анти-HBs. Более интересно то, что при ретроспективном анализе образцов сыворотки крови этих больных ДНК HBV была найдена у каждого из них одновременно с первой регистрацией анти-HBs и задолго до появления HBsAg. Мы не располагаем данными о наличии анти-HBs в сыворотке крови доноров. Тем не менее, выявленная последовательность появления маркеров инфекции HBV у наблюдавшихся нами больных с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, что источником развития HBV *de novo* инфекции является печень донора.

У нас имеется возможность проанализировать последовательность появления маркеров HBV, включая ДНК, в сыворотке крови одного из наших больных, оперированного в феврале 2002 г., у которого впоследствии развился хронический гепатит В трансплантата *de novo*. За 5 мес до ОТП у этого пациента выявлялись анти-HBs в количестве 28 мМЕ/мл, переставшие определяться к моменту ОТП. Через 2 нед после операции у него вновь стали обнаруживаться анти-HBs в количестве 75 мМЕ/мл и впервые появляются анти-HBs. Содержание анти-HBs в сыворотке крови постепенно уменьшалось вплоть до полного исчезновения через 6 мес после ОТП. Интересно, что ДНК HBV не определялась в сыворотке крови до тех пор, пока сохранялись защитные анти-HBs. Сразу после их исчезновения в сыворотке крови обнаружена ДНК HBV ($8,6 \times 10^6$ копий/мл), а через месяц впервые зарегистрирован HBsAg.

Мы не наблюдали одновременного развития гепатита В *de novo* при наличии анти-HBs в сыворотке крови, даже после появления и длительного сохранения анти-HBs. R. Vargasa и соавт. [1] проанализировали исходы ОТП у 23 пациентов, получивших печень от доноров, имевших анти-HBs. У 9 реципиентов до операции имелись анти-HBs, у 12 — анти-HBs после успешной вакцинации, у 2 больных вакцинация не была успешной (медиана наблюдения — 46 мес). За это время инфекция HBV *de novo* развилась только в одном случае у больного, имевшего слабый ответ на вакцинацию, и была обусловлена «ускользающим» мутантом HBV. Авторы пришли к выводу, что наличие анти-HBs поствакцинального или постинфекционного генеза позволяет предотвратить развитие инфекции HBV *de novo* у больных, получивших печень от донора, имевшего анти-HBs.

Заключение

У трети больных, у которых до ОТП отсутствовали признаки перенесенной инфекции HBV, после операции появляются анти-HBc. У половины этих больных развивается инфекция HBV трансплантата *de novo*. Присутствие анти-HBc в сыворотке крови реципиентов препятствует развитию HBV-инфекции даже в случае появления анти-HBc после ОТП. Вакцинация больных циррозом печени, этиологически не связанным с инфекцией HBV, стандартными дозами вакцины

по ускоренной схеме, как правило, не позволяет обеспечить эффективный и устойчивый иммунитет и в случае проведения ОТП — предотвратить развитие инфекции HBV трансплантата *de novo*. Необходимы разработка новых подходов к активной иммунизации, включающих более раннюю вакцинацию больных хроническими заболеваниями печени, использование новых, более иммунногенных формул вакцины (содержащих адьюванты или дополнительные пре-S1/пре-S2 рекомбинантные антигены) как на стадии Листа ожидания, так и в посттрансплантационный период.

Список литературы

1. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of *de novo* HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, N 13. — P. 2070–2074.
2. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113, N 5. — P. 1668–1674.
3. Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L. et al. The clinical course of transplantation-associated *de novo* hepatitis B infection in the liver transplant recipient // Liver Transplant. — 1997. — Vol. 3, N 2. — P. 105–111.
4. Engler S.H., Sauer P.W., Gollig M. et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13, N 4. — P. 363–367.
5. Fabia R., Levy M.F., Crippin J. et al. *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation: sources of disease, incidence and impact // Liver Transplant. — 1998. — Vol. 4, N 1. — P. 119–127.
6. Horlander J.C., Boyle N., Manam R. et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation // Am. J. Med. Sci. — 1999. — Vol. 318, N 5. — P. 304–307.
7. Idilman R., Colantoni A., De Maria N. et al. Impaired antibody response rates after high dose short interval hepatitis B virus vaccination of immunosuppressed individuals // Hepatogastroenterology. — 2003. — Vol. 50, N 49. — P. 217–221.
8. Kallinowski B., Benz C., Bucholz L. et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates // Transplant. Proc. — 1998. — Vol. 30, N 3. — P. 797–799.
9. Mattos A.A., Gomes E.B., Tovo C.V. et al. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 41, N 3. — P. 180–184.
10. Pascasio J.M., Aoufi S., Gash A. Response to a vaccination schedule with 4 doses of 40 microg against hepatitis B virus in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation // Transplant. Proc. — 2008. — Vol. 40, N 9. — P. 2943–2945.
11. Prieto M., Gomez M., Berenguer 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. — 2001. — Vol. 7, N 1. — P. 51–58.
12. Roche B., Samuel D., Gigou M. et al. *De novo* and apparent *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 26, N 3. — P. 517–526.
13. Roque-Afonso A.M., Feray C., Samuel D. et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors // Gut. — 2002. — Vol. 50, N 1. — P. 95–99.
14. Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H. et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent *de novo* hepatitis B infection // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009. — Vol. 48, N 2. — P. 203–208.