

# Лечение вирусных гепатитов у реципиентов почечного аллотрансплантата

(Обзор литературы)

**А.В. Ватазин, Е.И. Прокопенко, А.Б. Зулькарнаев, Р.О. Кантария, Д.В. Артемов**  
**ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»**

## Treatment of viral hepatitis in recipients of renal allograft

Review

**A.V. Vatazin, E.I. Prokopenko, A.B. Zulkarnaev, R.O. Kantaria, D.V. Artemov**  
**M.F. Vladimirsky Moscow regional clinical research institute, Moscow**

**Ключевые слова:** трансплантация почки, гепатит С, гепатит В, почечный аллотрансплантат, каскадная плазмофильтрация.

В обзоре литературы освещено современное представление отечественных и иностранных авторов об эффективности и безопасности применения различных схем лечения вирусных гепатитов у реципиентов почечного трансплантата. Также приводится краткий обзор возможностей метода каскадной плазмофильтрации при лечении гепатита.

The review provides the current concept on the efficacy and safety of various schemes of antiviral therapy for viral hepatitis in renal transplant recipients. It also provides a brief overview of the method of double-filtration plasmapheresis the treatment of hepatitis.

**Key words:** renal transplantation, hepatitis «C», hepatitis «B», the renal allograft, double-filtration plasmapheresis.

Аллотрансплантация почки (АТП) у больных, инфицированных вирусами гепатитов, представляет собой серьезную проблему. Все авторы сходятся во мнении, что лечение вирусных гепатитов необходимо проводить на дотрансплантационном этапе. В настоящее время нет единой схемы лечения вирусных гепатитов после АТП, недостаточно изучено влияние различных протоколов иммуносупрессии на их активность. Для лечения вирусного гепатита С (ВГС) применяют рекомбинантные интерфероны, которые способствуют презентации вирусных антигенов и молекул HLA (humanleucocyteantigens) на мембранах пораженных клеток, что приводит к усилению их лизиса лимфоцитами. Пегилированные интерфероны  $\alpha 2a$  и  $\alpha 2b$ , дольше сохраняющие свою концентрацию в крови, считаются «золотым стандартом» лечения хронического гепатита С (ХГС). Эффективность такой терапии у пациентов на гемодиализе (ГД) достаточно высока: в 41–45% случаев при применении нативных интерферонов и в 45–75% – пегилированных интерферонов удается достигнуть устойчивого вирусологического ответа при монотерапии. Частота побочных явлений достигает 33%. Однако риск развития резистентного острого отторжения (ОО) у реципиентов почечного

трансплантата (ПАТ) в результате лечения ВГС интерферонами (из-за выраженного иммуномодулирующего действия этих препаратов), по данным различных авторов, колеблется в широких пределах – от 15 до 100% [8, 12, 32, 40, 52, 58]. В 50% случаев у реципиентов ПАТ не удается достигнуть устойчивого вирусологического ответа. При этом некоторые авторы считают, что терапия невысокими дозами интерферонов может быть безопасной у реципиентов ПАТ. Konishi et al. считают, что лечение ХГС рекомбинантным интерфероном- $\beta$  у реципиентов со стабильной функцией ПАТ может быть безопасна и приводит к устойчивому вирусологическому ответу. Однако данный эффект наблюдается лишь у пациентов с низкой вирусной нагрузкой. Авторы приводят клинический пример успешного лечения пациентки в течение 6 недель. Авторы не наблюдали эпизодов отторжения или нарушения функции трансплантата. У пациентов с высокой вирусной нагрузкой эффективнее сочетание интерферона и рибавирина. Принимая во внимание высокий риск потери ПАТ вследствие отторжения при лечении ВГС интерферонами, целесообразно осуществлять его на дотрансплантационном этапе [3, 8, 13, 16, 17, 31, 35, 50, 52, 58]. При этом достигнутый устойчивый вирусологический ответ

**Адрес для переписки:** 129110, Москва, ул. Щеткина, 61/2, корпус 6. Кафедра эфферентной медицины, клинической и оперативной нефрологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Телефон:** +7-916-705-98-99. Зулькарнаев Алексей Батыргаревич

**E-mail:** 7059899@gmail.com

в результате адекватной противовирусной терапии до операции, как правило, сохраняется и в посттрансплантационном периоде, несмотря на комплексную иммуносупрессию [7, 12, 27, 40].

Известно, что достижение устойчивого вирусологического ответа при вирусном гепатите значительно улучшает долгосрочный прогноз [6, 23, 55]. Cardoso et al. установили, что устойчивый вирусологический ответ при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином достигается у трети пациентов с циррозом печени на фоне ВГС. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа наблюдается меньшая частота таких осложнений, как асцит, кровотечение из расширенных вен пищевода [5]. Braks et al. продемонстрировали, что у пациентов с ВГС и устойчивым вирусологическим ответом в результате противовирусной терапии достоверно уменьшается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, декомпенсированной печеночной недостаточности и смерти [4].

Рибавирин – противовирусный препарат, активный в форме метаболита, который является аналогом гуанозина. Рибавирин вызывает торможение РНК-полимеразы и нарушение репликации вируса. В связи с тем, что тормозится только репликация вируса, а элиминация его не происходит, рибавирин применяется в комбинации с рекомбинантными интерферонами. Комбинирование этих препаратов приводит к более выраженному снижению активности АЛТ, позволяет эффективнее добиться устойчивого вирусологического ответа при ВГС, однако сопровождается рядом осложнений. В то же время хорошо известно, что такая терапия помимо стойкого ухудшения функции трансплантата может также осложняться развитием анемии, лейкопении, гриппоподобного синдрома. По мнению Kamar et al., комбинировать рибавирин и интерфероны следует только у реципиентов ПАТ с активным фиброзирующим холестатическим гепатитом [28, 31, 43, 50].

Однако лечение ВГС у больных с ТХПН сопряжено с рядом сложностей. В частности, в связи с тем, что рибавирин экскретируется в основном почками, в крови больных ТХПН часто достигается концентрация, значительно превышающая терапевтическую, что проявляется побочными эффектами. Одним из самых частых и выраженных побочных явлений такой терапии является усугубление анемии [27].

Успешное лечение ВГС на дотрансплантационном этапе может улучшить результаты, снизить частоту развития инфекций, сахарного диабета и возвратного гломерулонефрита у реципиентов ПАТ. В исследовании Manga Sahin et al. было продемонстрировано, что ВГС увеличивает количество острых отторжений относительно группы больных без гепатита: 30 и 13% соответственно; риск развития сахарного диабета (23 и 16%), цитомегавирусной инфекции (16 и 6%). Также у реципиентов с ВГС был выше риск потери ПАТ [39]. Morales et al. и Dominguez-Gil et al. считают, что у реципиентов с ВГС на первом году послеоперационного периода наблюдается большая частота возвратного гломерулонефрита, трансплантационной гломерулопатии, что сопровождается достоверным ухудшением функции ПАТ по сравнению с реципиентами без гепатита [7, 42]. Также установлена возможность более

частого возникновения гломерулярного повреждения трансплантата *de novo* у инфицированных реципиентов [1].

Установлено, что своевременно начатая терапия хронического гепатита В также позволяет улучшить результаты трансплантации почки. По мнению Ahn et al., лечение ламивудином ХГВ после АТП позволяет улучшить показатели 10-летней выживаемости как реципиентов (85,3%), так и ПАТ (59,2%) в сравнении с пациентами, не получавшими противовирусной терапии (49,9 и 22,7% соответственно) [2]. Длительный прием ламивудина, к сожалению, нередко приводит к развитию резистентности, основным механизмом развития которого считают мутацию достаточно консервативного гена обратной полимеразы вируса гепатита В. Отмечено, что частота мутаций возрастает пропорционально длительности лечения ламивудином [38]. При этом частичное решение этой проблемы авторы видят в применении высоких начальных доз ламивудина, что может в значительной мере снизить вероятность развития резистентности, а также – в комбинации ламивудина и адефовира или энтекавира [25, 36, 48, 54].

Противовирусная терапия улучшает краткосрочные результаты АТП при хроническом ВГВ, однако ее долгосрочные эффекты изучены в меньшей степени. Yip et al. установили, что устойчивость к ламивудину развивается в 62% случаев [47, 61].

При развитии резистентности к ламивудину после трансплантации почки ВГВ может характеризоваться крайне тяжелым течением с высоким риском развития печеночной недостаточности, что делает необходимым комбинирование его с другими препаратами или применение других методов лечения [18]. При этом лечение ламивудином у реципиентов ПАТ в настоящее время применяется редко, поскольку препарат обладает меньшей эффективностью, чем энтекавир, а также в условиях длительного применения, как уже было указано выше, часто сопровождается развитием резистентности (у 21% пациентов через 1 год лечения и у 57% – после 2 лет) [56, 61].

Применение аналогов нуклеотидов, таких как адефовир или энтекавир, обеспечивает высокую выживаемость у HBsAg-позитивных реципиентов: 20-летняя выживаемость составила 83%, а в группе сравнения без соответствующей терапии – 34% [61]. При этом вследствие свойственной адефовиру нефротоксичности (при повышении суточной дозы) наиболее безопасным и перспективным у реципиентов ПАТ препаратом является энтекавир. Ряд авторов отмечают, что устойчивость к энтекавиру развивается существенно реже (<1% в течение 5 лет среди не леченных в прошлом больных) и этот препарат является более мощным в подавлении репликации вируса гепатита В, чем адефовир [22, 29, 49, 56].

Matos et al. не обнаружили достоверной связи степени фиброза печени при ВГВ с полом и возрастом реципиента, длительностью инфицирования, типом донора, наличием ВГС, HBeAg и ДНК вируса гепатита В. Интенсивность гепатофиброза не зависела также и от выраженности вирусной нагрузки, но коррелировала с длительностью наблюдения после АТП. Авторы считают, что именно применение иммуносупрессии и ее

продолжительность оказывают влияние на прогрессирование заболеваний печени при ВГВ [41].

Интересной является гипотеза, что выбор ингибитора кальциневрина оказывает влияние на течение ВГС. Известно, что циклоспорин *in vitro* способен подавлять репликацию вируса гепатита С путем взаимодействия с основными компонентами репликационного комплекса вируса – белками NS5A и NS5B [14]. Fabrizi et al. сообщают, что ингибирующая активность циклоспорина на репликацию вируса сравнима с интерфероном- $\alpha$ . Причем авторы не наблюдали данный эффект при терапии такролимусом. Влияние циклоспорина на репликацию вируса также было подтверждено у больных без заболеваний почек и после трансплантации костного мозга. Скорость прогрессирования фиброза печени также оказалась ниже при применении циклоспорина в сравнении с такролимусом [10, 11].

Nanmoku et al. в эксперименте исследовали влияние компонентов иммуносупрессии (циклоспорина, такролимуса, микофеноловой кислоты и метилпреднизолона) отдельно и в комбинации с интерфероном на активность репликации вируса гепатита С у реципиентов ПАТ. Установлено, что циклоспорин и микофеноловая кислота в комбинации с интерфероном приводили к снижению вирусной РНК [45]. Henry et al. также сообщают о синергизме противовирусного действия циклоспорина и мофетила микофенолата. Причем эффект этот носит дозозависимый характер, а также усиливается при применении препаратов интерферона [21].

В то же время в исследовании Kahraman et al. было изучено влияние такролимуса и циклоспорина на вирусную активность у реципиентов ПАТ без применения интерферонов. Установлено, что вирусная активность, степень фиброза, повышение сывороточных трансфераз достоверно не различались в обеих группах. При этом функция ПАТ была лучше у больных, получавших такролимус [26].

Такая противоречивость сообщений о способности циклоспорина ингибировать репликацию вирусов гепатита С может быть частично объяснена многообразием генотипов вируса. Так, известно, что циклоспорин эффективно ингибирует 1b и 4a генотипы, а эффективность ингибирования репликации 2a генотипа значительно ниже [9].

В связи с широкой распространенностью вирусных гепатитов у больных на ГД и у реципиентов ПАТ повышение эффективности лечения – актуальная проблема современной медицины. В настоящее время имеются сообщения о применении каскадной плазмафильтрации при лечении вирусных гепатитов. Однако отечественный опыт применения этого метода после АТП практически отсутствует.

В условиях персистирующей инфекции (ВГС или ВГВ) возможным осложнением является формирование аутоиммунного хронического гепатита с последующим ускорением прогрессирования в направлении цирроза или первичного рака печени. С помощью плазмафереза можно удалить аутоантитела и патологические метаболиты, что способствует торможению прогрессирования поражений печени. При высокой вирусной нагрузке терапия интерфероном может быть недостаточно эффективна. В этих случаях ее эффективность может быть

повышена за счет применения экстракорпоральных методик, одной из которых является каскадная плазмафильтрация (КПФ). Благодаря небольшим размерам вирусов (ВГВ – 42 нм, ВГС – 50 нм), они могут быть эффективно удалены путем КПФ. Ishikawa et al. исследовали эффективность сочетанного применения КПФ в сочетании с интерфероном- $\beta$  в качестве индукции противовирусной терапии при лечении ВГС генотипа 1b с высокой вирусной нагрузкой (у пациентов с рецидивом или отсутствием эффекта на предыдущие курсы интерферона). Пациентам проведено по 5 сеансов КПФ в течение двух недель во время терапии интерфероном. Впоследствии больные переведены на комбинированную терапию рибавирином и пегилированным интерфероном  $\alpha 2b$  или  $\alpha 2a$ . В результате такой комплексной терапии с применением КПФ был достигнут более выраженный вирусологический ответ через 4 недели [24].

Fujiwara et al. оценили эффективность и безопасность применения КПФ в комбинации с интерфероном у больных ВГС с высокой вирусной нагрузкой. Включение КПФ в комплекс лечебных мероприятий значительно улучшило результаты лечения больных по сравнению с группой сравнения, где экстракорпоральные методы не применялись: более значительное снижение вирусной нагрузки к 4-й неделе, устойчивый вирусологический ответ были достигнуты у 77,8% больных (в группе сравнения – 50,0%). Причем метод КПФ был высокоэффективен даже в случаях повторного лечения больных с ВГС в связи с рецидивом или безуспешностью первого курса [15]. Kim et al. также сообщают, что применение КПФ у больных ВГС с неустойчивым вирусологическим ответом на фоне высокой вирусной нагрузки приводит к достоверному улучшению результатов терапии – более частому достижению устойчивого вирусологического ответа, более выраженному снижению вирусной нагрузки [33].

Известно, что достижение быстрого вирусологического ответа является предиктором устойчивого вирусологического ответа, позволяет иногда сократить продолжительность лечения, и поэтому сопровождается снижением его стоимости [59]. В связи с этим методы, направленные на повышение эффективности лечения ВГС, в частности КПФ, могут позволить не только улучшить результаты терапии, но и снизить расходы.

КПФ также высокоэффективна при лечении комбинации ВГВ и ВГС даже при развитии цирроза печени. Комбинация интерферона, рибавирина с КПФ значительно улучшает результаты лечения [46].

Kaneko et al. продемонстрировали высокую безопасность применения КПФ, в том числе и у пожилых пациентов [30].

Известны и внепеченочные осложнения ВГС, одним из которых является гломерулонефрит с субэндотелиальными отложениями C3 фрагмента комплемента, IgM и IgG. Namba et al. сообщают, что КПФ может быть эффективна в сочетании с интерфероном при лечении мембранопротрофиеративного гломерулонефрита на фоне ВГС с высокой вирусной нагрузкой [44].

Кроме прямой фильтрации вируса гепатита С, КПФ способна оказывать опосредованное влияние и на клетки иммунной системы. Kondo et al. сообщают, что

при лечении ВГС с применением пегилированного интерферона, рибавирина и КПФ отмечено постепенное увеличение концентрации  $\gamma$ -интерферона и уменьшение концентрации ИЛ-10. Также отмечено сокращение популяции CD3, CD4, и CD8 и CD16-CD56 после КПФ [34].

Высокая эффективность КПФ в лечении ВГС также подтверждена и у реципиентов печени. Применение КПФ привело к быстрому снижению концентрации HCV-RНК, что позволило достигнуть устойчивого вирусологического ответа в комбинации с низкими дозами интерферона и рибавирина при рецидиве и холестатической форме ВГС [53].

КПФ обладает большим потенциалом в повышении эффективности лечения вирусных гепатитов после АТП. Известно, что КПФ с большей вероятностью позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа, что приводит к улучшению долгосрочного прогноза. Дальнейшие исследования эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении вирусных гепатитов у реципиентов ПАТ – крайне перспективное направление, поскольку позволяет значительно улучшить результаты лечения без усиления противовирусной и иммуномодулирующей терапии [32, 37, 52, 57]. Однако отечественный клинический опыт применения КПФ в лечении гепатитов у реципиентов ПАТ практически отсутствует.

Осложнения при лечении КПФ регистрируются крайне редко. Одним из нежелательных явлений является угроза кровотечения из-за дефицита XIII фактора свертывания. Фибринстабилизирующий фактор (фибриназа) – глобулин плазмы крови, который в присутствии фактора IV (Ca<sup>2+</sup>) катализирует образование нерастворимого фибринового сгустка. Причем часто это нарушение гемостаза не распознается рутинными исследованиями. Известно, что КПФ приводит к примерно 20-процентному снижению концентрации фибриназы [19, 20].

Takada et al. проводили больным с ВГС ежедневные сеансы КПФ 5 дней подряд на фоне терапии интерфероном и рибавирином. Авторы наблюдали у многих больных выраженный синдром «рикошета» – на следующий день после проведения КПФ (перед следующим сеансом) отмечено выраженное повышение HCV-RНК в крови. Предположительно это было обусловлено усилением высвобождения вирусов в кровь между процедурами КПФ. При этом достоверного влияния КПФ на концентрацию HCV-RНК и устойчивый вирусологический ответ по завершении исследования не отмечено. Авторы считают, что для подтверждения эффективности КПФ при лечении ВГС при устойчивости в терапии рибавирином с интерфероном необходимы новые крупные исследования [51].

С другой стороны, Yamashita et al. установили, что применение КПФ достоверно чаще вызывает ранний вирусологический ответ (данные сравнения с группой без использования КПФ), однако без влияния на устойчивость последнего [60].

Таким образом, лечение вирусных гепатитов у реципиентов почечного аллотрансплантата – важная и пока нерешенная проблема. В связи с высокой заболеваемостью вирусными гепатитами на гемодиализе и после АТП перспективные направления лечения долж-

ны включать не только разработку новых эффективных режимов терапии, но и изучение эффективности и безопасности современных экстракорпоральных методик.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература

1. Прокопенко ЕИ, Ватазин АВ, Щербакова ЕО. Инфекционные осложнения после трансплантации почки: Руководство по инфекционным болезням. М.: У Никитских ворот, 2010. 296 с.
2. Abn HJ, Kim MS, Kim YS. et al. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen // J. Med. Virol. 2007. Vol. 79. № 11. P. 1655–1663.
3. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D. et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients // Rev. Med. Virol. 2008. Vol. 18. № 2. P. 97–115.
4. Braks RE, Ganme-Carrie N, Fontaine H. et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. № 42. P. 5648–5653.
5. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C. et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis // J. Hepatol. 2010. Vol. 52. № 5. P. 652–657.
6. Di Martino V, Crouzet J, Hillon P. et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C in a population-based cohort and impact of antiviral therapy: a propensity-adjusted analysis // J. Viral. Hepat. 2011. Vol. 18. № 7. P. 493–505.
7. Domínguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C // Transpl. Int. 2009. Vol. 22. № 12. P. 1117–1131.
8. Einollahi B, Alavian SM. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: a review for clinicians // Iran J. Kidney Dis. 2010. Vol. 4. № 1. P. 1–8.
9. El-Farrash MA, Aly HH, Watasbi K. et al. In vitro infection of immortalized primary hepatocytes by HCV genotype 4a and inhibition of virus replication by cyclosporine // Microbiol. Immunol. 2007. Vol. 51. № 1. P. 127–133.
10. Fabrizi F, Bromberg J, Elli A. et al. Review article: hepatitis C virus and calcineurin inhibition after renal transplantation // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. № 8. P. 657–666.
11. Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. Treatment of hepatitis C in potential kidney and heart transplant patients // Clin. Liver Dis. 2005. Vol. 9. № 3. P. 487–503.
12. Fabrizi F, Lunghi G, Ganesan S.V. et al. Hepatitis C virus infection and the dialysis patient // Semin Dial. 2007. Vol. 20. № 5. P. 416–422.
13. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease // Hepatology. 2002. Vol. 36. № 1. P. 3–10.
14. Fischer G, Gallay P, Hopkins S. et al. Cyclophilin inhibitors for the treatment of HCV infection // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2010. Vol. 11. № 8. P. 911–918.
15. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S. et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load // Hepatol. Res. 2007. Vol. 37. № 9. P. 701–710.
16. Gordon CE, Uhlir K, Lau J. et al. Interferon for hepatitis C virus in hemodialysis: an individual patient meta-analysis of factors associated with sustained virological response // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 9. P. 1449–1458.
17. Gordon CE, Uhlir K, Lau J. et al. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51. № 2. P. 263–277.
18. Guak GY, Hub W, Lee DH. et al. The incidence and clinical outcome of YMDD mutants in hepatitis B surface antigen-positive renal allograft recipients after prolonged lamivudine therapy // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39. № 10. P. 3121–3126.
19. Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M. et al. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity // Ther. Apher. Dial. 2007. Vol. 11. № 3. P. 165–170.

20. Hanafusa N, Satonaka H, Doi K *et al.* Virus removal and eradication by modified double filtration plasmapheresis decreases factor XIII levels // *Ther. Apher. Dial.* 2010. Vol. 14. № 3. P. 287–291.
21. Henry S.D., Metselaar H.J., Lonsdale R.C. *et al.* Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. № 5. P. 1452–1462.
22. Hu T.H., Tsai M.C., Chien Y.S. *et al.* A novel experience of antiviral therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients. // *Antivir. Ther.* 2012. Vol. 17. № 4. P. 745–753.
23. Iacobellis A., Perri F., Valvano M.R. *et al.* Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. № 3. P. 249–253.
24. Ishikawa T., Higuchi K., Kubota T. *et al.* Complete early virological response was highly achieved by double filtration plasmapheresis plus IFN-beta induction therapy for HCV-1b patients with relapse or no response after previous IFN therapy // *Ther. Apher. Dial.* 2011. Vol. 15. № 4. P. 400–405.
25. Jeon J.W., Shin H.P., Lee J.I. *et al.* Efficacy of entecavir and adefovir combination therapy for patients with lamivudine- and entecavir-resistant chronic hepatitis B // *Dig Dis Sci.* 2012. Vol. 57. № 5. P. 1358–1365.
26. Kabraman A., Witzke O., Scherag A. *et al.* Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis C infection after renal transplantation // *Clin. Nephrol.* 2011. Vol. 75. № 1. P. 16–25.
27. Kalia H., Lopez P.M., Martin P. Treatment of HCV in patients with renal failure // *Arch. Med. Res.* 2007. Vol. 38. № 6. P. 628–633.
28. Kamar N., Ribes D., Izopet J., Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant // *Transplantation.* 2006. Vol. 82. № 7. P. 853–856.
29. Kamar N., Huart A., Tack I. Renal side effects of adefovir in hepatitis B virus-(HBV) positive kidney allograft recipients // *Clin. Nephrol.* 2009. Vol. 71. № 1. P. 36–42.
30. Kaneko S., Saita M., Ide T. *et al.* Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C // *Hepatol. Res.* 2010. Vol. 40. № 11. P. 1072–1081.
31. Kes P., Basic-Jukic N. Hepatitis C in dialysed patients what is the current optimal treatment? // *Kidney Blood Press Res.* 2007. Vol. 30. № 3. P. 156–161.
32. Kim E., Ko H.H., Yoshida E.M. Treatment issues surrounding hepatitis C in renal transplantation: a review // *Ann. Hepatol.* 2011. Vol. 10. № 1. P. 5–14.
33. Kim S.R., Imoto S., Kudo M. *et al.* Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics // *Intervirology.* 2010. Vol. 53. № 1. P. 44–48.
34. Kondo Y., Ueno Y., Wakui Y. *et al.* Rapid reduction of hepatitis C virus-Core protein in the peripheral blood improve the immunological response in chronic hepatitis C patients // *Hepatol. Res.* 2011. Vol. 41. № 12. P. 1153–1168.
35. Konishi I., Horike N., Michitaka K. *et al.* Renal transplant recipient with chronic hepatitis C who obtained sustained viral response after interferon-beta therapy // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. № 10. P. 931–934.
36. Lampertico P., Viganò M., Facchetti F. *et al.* Long-term add-on therapy with adefovir in lamivudine-resistant kidney graft recipients with chronic hepatitis B // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 2037–2041.
37. Levent F. Double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C // *Hepatol. Res.* 2011. Vol. 41. № 2. P. 197.
38. Li M.W., Hou W., Wo J.E. *et al.* Character of HBV (hepatitis B virus) polymer asegment M204V/I and rtL180M mutation in patients with lamivudine resistance // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005. Vol. 6. № 7. P. 664–667.
39. Manga Sabin G., Sabin S., Kantarci G., Ergin H. Impact of hepatitis C virus infection on patient and graft survival in kidney transplantation // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38. № 2. P. 499–501.
40. Martin P., Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49. № 4. P. 613–624.
41. Matos C.A., Perez R.M., Lemos L.B. *et al.* Factors associated with the intensity of liver fibrosis in renal transplant patients with hepatitis B virus infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 19. № 8. P. 653–657.
42. Morales J.M., Marcén R., Andres A. *et al.* Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience // *NDT Plus.* 2010. Vol. 3. Suppl. 2. P. 41–46.
43. Mousa D.H., Abdalla A.H., Al-Sboail G. *et al.* Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. № 6. P. 1831–1834.
44. Namba T., Shiba R., Yamamoto T. *et al.* Successful treatment of HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis with double-filtration plasmapheresis and interferon combination therapy // *Clin. Exp. Nephrol.* 2010. Vol. 14. № 4. P. 372–376.
45. Nanmoku K., Imaizumi R., Tojimbara T. *et al.* Effects of immunosuppressants on the progression of hepatitis C in hepatitis C virus-positive renal transplantation and the usefulness of interferon therapy // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40. № 7. P. 2382–2385.
46. Obara T., Oteki T., Suzuki T. *et al.* Efficacy of double filtration plasmapheresis with pegylated interferon/ribavirin therapy for intractable chronic hepatitis C patients and hepatitis C patients with combined liver cirrhosis by HBV, leading to early viral elimination // *Hepatogastroenterology.* 2011. Vol. 58. № 105. P. 133–136.
47. Park K.S., Yang W.S., Han D.J. *et al.* Long-term impact of prophylactic antiviral treatment in Hepatitis B surface antigenpositive renal allograft recipients // *Clin. Nephrol.* 2012. Vol. 78. № 4. P. 303–311.
48. Perrillo R.P., Hamm H.W., Schiff E. *et al.* Extended treatment with lamivudine and adefovirdipivoxil in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance // *Hepatol. Int.* 2011. Vol. 5. № 2. P. 654–663.
49. Rapti I.N., Hadziyannis S.J. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 5. № 3. P. 323–339.
50. Sharma R.K., Bansal S.B., Gupta A. *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in renal transplant: treatment and outcome // *Clin. Transplant.* 2006. Vol. 20. № 6. P. 677–683.
51. Takada Y., Ito T., Ueda Y. *et al.* Effects of double-filtration plasmapheresis combined with interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14. № 7. P. 1044–1047.
52. Tang I.Y., Walzer N., Aggarwal N. *et al.* Management of the kidney transplant patient with chronic hepatitis C infection // *Int. J. Nephrol.* 2011. Vol. 2011. P. 245823.
53. Taniguchi M., Furukawa H., Shimamura T. *et al.* Impact of double-filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C // *Transplantation.* 2006. Vol. 81. № 12. P. 1747–1749.
54. Torre F., Giannini E.G., Basso M. *et al.* Initial high dose of lamivudine delays the appearance of viral resistance in chronic hepatitis B patients // *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2011. Vol. 20. № 1. P. 47–50.
55. Trapero-Marugán M., Mendoza J., Chaparro M. *et al.* Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 493–498.
56. Tsai M.C., Chen Y.T., Chien Y.S. *et al.* Hepatitis B virus infection and renal transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 31. P. 3878–3887.
57. Tullis R.H., Duffin R.P., Icbim T.E. *et al.* Modeling hepatitis C virus therapies combining drugs and lectin affinity plasmapheresis // *Blood Purif.* 2010. Vol. 29. № 2. P. 210–215.
58. Vallet-Pichard A., Fontaine H., Mallet V., Pol S. VIRAL hepatitis in solid organ transplantation other than liver // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55. № 2. P. 474–482.
59. Wong J.B., Davis G.L., McHutchison J.G. *et al.* Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2354–2362.
60. Yamashita T., Arai K., Sakai A. *et al.* Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: A preliminary study // *Hepatol. Res.* 2006. Vol. 36. № 3. P. 167–175.
61. Yap D.Y., Tang C.S., Yung S. *et al.* Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments // *Transplantation.* 2010. Vol. 90. № 3. P. 325–330.

Дата получения статьи: 10.05.12  
Дата принятия к печати: 10.01.13