



ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Г. В. Вольнец

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ,
Москва, Россия

В статье представлены результаты обзора литературы, посвященного изучению проблем сочетанного течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), хронических вирусных гепатитов (ХВГ) – хронического гепатита В (ХГВ) и хронического гепатита С (ХГС). Представлена частота встречаемости ХГВ и ХГС при ВЗК в разных странах, которая составляет от 1 до 9%. Описывается клиническое течение этих сочетанных заболеваний, возможности реактивации вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита С (HCV) на фоне иммуносупрессивной терапии. Представлены рекомендации по особенностям обследования и ведения пациентов с сочетанной патологией ВЗК и ХВГ.

Сочетанная патология ВЗК и ХВГ представляет собой значительную проблему здравоохранения во всем мире, которая требует дальнейшего масштабного изучения. Использование иммуносупрессивной терапии при ВЗК может сопровождаться активацией HBV и HCV инфекции, поэтому ведение таких пациентов должно быть индивидуальным.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, хронический гепатит В, хронический гепатит С, иммуносупрессивная терапия.

CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

G. V. Volynets

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia

The article presents the results of a literature review devoted to the study of the problems of the concurrent course of inflammatory bowel diseases (IBD), which include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), as well as chronic viral hepatitis (CVH) - chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC). The prevalence of CHB and CHC in IBD in different countries ranges from 1% to 9%. The clinical course of these concurrent diseases, the possibility of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) reactivation during immunosuppressive therapy are described. Recommendations on the peculiarities of examination and management of patients with concurrent pathology of IBD and CVH are presented.

The combined pathology of IBD and CVH is a significant public health problem worldwide that requires further large-scale study. The use of immunosuppressive therapy for IBD can be accompanied by the activation of HBV and HCV infection, therefore, the management of such patients should occur on an individual basis.

Keywords: inflammatory bowel disease, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, immunosuppressive therapy.

Автор, ответственный за переписку:

Вольнец Галина Васильевна, д-р мед. наук, проф.,
ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ;
e-mail: volynec_g@mail.ru

Corresponding author:

Volynets Galina, PhD, MD (Medicine), Professor; Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University;
e-mail: volynec_g@mail.ru

Для цитирования: Вольнец, Г. В. Хронический вирусный гепатит и воспалительные заболевания кишечника / Г. В. Вольнец // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 1. С. 111-117. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-111-117>

For citation: Volynets GV. Chronic viral hepatitis and inflammatory bowel disease. Hepatology and Gastroenterology. 2021;5(2):111-117. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-111-117>

Идеальный терапевтический подход при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) должен быть направлен на индукцию и поддержание длительной клинической ремиссии с минимальным использованием глюкокортикостероидов и хирургических вмешательств. Однако около половины случаев ВЗК демонстрируют стероидзависимое или стероидрезистентное клиническое течение [1].

При ВЗК, среди которых наиболее распространены формы – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [2], патологический процесс происходит не только в кишечнике. Существует двунаправленная, возникающая в результате интеграции сигналов, генерируемых диетическими, генетическими факторами и факторами окружающей среды, ось «печень-кишечник» между кишечником и его микробиомом и печенью [3].

При отклонениях функции этой оси могут возникать патологические состояния как кишечника, так и печени. Таким образом, имеется взаимосвязь между ВЗК и заболеваниями печени. Не следует также забывать, что пациенты с ВЗК могут иметь сопутствующие хронические вирусные гепатиты, такие как хронический вирусный гепатит В (ХГВ) и хронический вирусный гепатит С (ХГС).

В последние годы были сообщения о риске реактивации вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита С (HCV) у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [4, 5]. Зарегистрированные случаи реактивации вирусного гепатита характеризуются широким спектром клинических проявлений: от виремии без клинически значимых симптомов до фульминантного гепатита. Риск и тяжесть клинической реактивации, по-видимому, связаны с типом вводимого иммунодепрессанта (глюкокортикостероиды, традиционные иммунодепрессанты или биопрепараты). Однако исследования этого направления имеют разнородные результаты и выводы [6-9].

Частота встречаемости HBV и HCV инфекции у пациентов с ВЗК. Хронические вирусные гепатиты, в частности связанные с HBV и HCV инфекциями, – чрезвычайно распространены и составляют значительную проблему здравоохранения во всем мире. По оценкам, более 350 млн человек в мире имеют хроническую HBV-инфекцию, при этом средняя распространенность ХГВ и ХГС составляет 5 и 2%, соответственно [10, 11]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от последствий HCV вирусной инфекции ежегодно умирает 399000 чел., причем во всем мире инфицированы 71 млн человек. Вакцины от гепатита С не существует, но у 95% пациентов лечение оказывается эффективным [12].

Что касается распространенности ХГВ и ХГС при ВЗК, было показано [12-16], что это сопоставимо с показателями контрольной популяции и колеблется в диапазоне от 1 до 9%. Исследование, проведенное G. Losurdo с соавт. в Италии [17] у 807 пациентов с ВЗК и 189 лиц группы сравнения (пациенты без ВЗК), показало распространенность 3,4% ХГС и 0,9% ХГВ, что согласуется с другими сообщениями [14-16]. Показано, что с повышенным риском ХГВ/ХГС у пациентов с ВЗК связан пожилой возраст. Это объясняется тем, что ХГС более распространен у пациентов с ВЗК, прооперированных до 1990 г., когда хирургические манипуляции проводились без дооперационного скрининга на гепатиты. Такие меры профилактики, как введение вакцинации против HBV-инфекции и рутинное обнаружение ХГС позволили улучшить показатели инфицированности во время хирургических операций или гемотрансфузий, что снижает риск заражения молодых поколений [17].

HBV – это вирус с двухцепочечной ДНК. По данным ВОЗ, количество инфицированных несколько снизилось, но 257 млн чел. живут с инфекцией вируса гепатита В (HBsAg+), а в 2015 г. болезнь привела к 887000 смертей [18]. Недавние данные показали, что у пациентов с ВЗК распространенность заражения вирусом гепатита В (по определению «+ ядерных антител против гепатита В») может сильно варьировать и составляет 5,9%, как было установлено в испанском исследовании с участием 1277 пациентов [10, 19], по сравнению с 30,1% в исследовании, проведенном в Китае [20]. Показано также, что лечение ХГВ, в частности, энтекавиром и тенофовиром, безопасно при ВЗК, в то время как терапии интерфероном следует избегать из-за риска угнетения костного мозга и обострения заболевания кишечника [21].

Что нового. Новые данные показали, что у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, трудно достичь надлежащих титров антител к HBsAg (анти-HBs) после вакцинации. A. Belle с соавт. исследовали здоровых лиц в сравнении с пациентами с ВЗК, получавшими рекомбинантную вакцину против гепатита В в стандартной серии из трех инъекций (0, 1, 6 месяцев), и обнаружили, что уровень анти-HBs был выше 10 МЕ/л у 94,1% здоровых лиц и у 80,2% пациентов с ВЗК. Уровни анти-HBs более 100 МЕ/л наблюдались у 77,9% здоровых людей из контрольной группы и только у 45,8% пациентов с ВЗК. Эти результаты были независимы от того, принимал ли пациент метотрексат или тиопурины, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (анти-TNF- α) или комбинированную терапию, что свидетельствует о неотъемлемом отсутствии ответа у пациентов с ВЗК на вакцинацию против гепатита В [22]. В мета-анализе H. Jiang с соавт. установлено, что у пациентов с ВЗК, не получавших иммуномодуляторов, наблюдался улучшенный ответ на вакцину против гепатита В, тогда как использование анти-TNF- α или других иммуномодуляторов коррелировало с более низким показателем успешной вакцинации [23]. Работа Cossio-Gil Y. с соавт. подтвердила эти результаты ретроспективным исследованием 172 пациентов с ВЗК: только у 50,6% вакцинированных пациентов титры анти-HBs превышали 10 МЕ/л. Повторная вакцинация 53 пациентов с низкими титрами привела к уровню анти-HBs >10 МЕ/л у 28 из 53 (52,8%) [24].

Что касается ХГС, то современные данные показывают легкое нарушение функции печени и усиление разрушительного действия HCV при одновременном присутствии других вирусов (HBV/ВИЧ) в отношении использования иммуномодуляторов [25, 26]. Поэтому необходимо исследование на антитела к HCV и РНК HCV при принятии решения об использовании этих препаратов. Иммуномодуляторы не противопока-

заны, но их следует использовать с осторожностью. Решение зависит от тяжести ВЗК и стадии заболевания печени. В последние годы интерферонотерапия ХГС при БК обычно не рекомендовалась, поскольку она могла усугубить течение заболевания кишечника, несмотря на то, что этот аспект оставался спорным [27]. Напротив, при ЯК интерферонотерапия ХГС не оказывала побочного действия на кишечник [28]. Однако назначение рибавирина плюс интерферона или тройной противовирусной терапии (интерферон, рибавирин и ингибиторы протеазы) могло повысить токсичность препаратов, используемых для лечения ВЗК (например, азатиоприна, метотрексата) [21]. Следовательно, риск того, что противовирусная терапия или лекарственные взаимодействия при терапии ВЗК могут усугубить течение заболевания кишечника, обуславливает необходимость тщательно взвешивать возможные последствия при рассмотрении необходимости лечения ХГС [21]. Однако в последние годы лечение сопутствующих ВЗК и HCV вирусной инфекции полностью изменилось из-за внедрения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Опубликованные недавно данные о лечении ПППД обнадеживают [29].

Стратегия ведения пациентов с сочетанной патологией ВЗК и ХВГ. Существуют три возможные временные стратегии введения пациентов, нуждающихся в биологической терапии: (1) последовательная стратегия, означающая выбор лечения сначала активного ВЗК с помощью биопрепаратов, а затем, после того, как острая фаза будет контролироваться, проводить лечение инфекции ХГС; (2) сопутствующая стратегия, то есть одновременное начало приема ПППД и биологических препаратов; (3) обратная последовательная стратегия, то есть введение противовирусной терапии перед назначением биологических препаратов. Выбор временной стратегии может зависеть от нескольких факторов, включая активность ВЗК и выраженность сопутствующей патологии печени у пациентов. Это означает, что лучшим выбором может быть индивидуальное решение [30]. В любом случае возможность искоренить ХГС в настоящее время всегда следует учитывать, поскольку она продемонстрировала, что устойчивый вирусологический ответ может снизить степень фиброза печени у данных пациентов [17].

Иммуносупрессивная терапия и риск реактивации у HBsAg-положительных пациентов. Реактивация HBV представляет собой серьезную проблему для пациентов, принимающих иммунодепрессанты, поскольку она может влиять на организм множеством способов – от незначительного повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке до фульминантной печёночной недостаточности с летальным исходом. Реактивация HBV-инфекции (с нарушением функции печени,

включая фульминантный гепатит) – хорошо описанное осложнение иммуносупрессии в условиях трансплантации органов или химиотерапии онкологических заболеваний, возникающее примерно у 14-50% пациентов с положительным HBsAg, со смертностью 5-12%, которым не применяется сопутствующая противовирусная терапия.

Реактивация HBV также может происходить у ранее HBsAg-отрицательных, но анти-HBc-положительных пациентов [14, 31].

Смертность от фульминантной печёночной недостаточности после реактивации HBV у пациентов, получающих химиотерапию, наблюдается в 4-60% случаев.

С патогенетической точки зрения риск реактивации HBV тесно связан с уровнями иммуносупрессии. Использование обычных иммунодепрессантов определяет низкие уровни иммуносупрессии и, по-видимому, не связано с риском реактивации HBV. Это утверждение подтверждается результатами только одного исследования [6]. В серии из 332 пациентов с БК только 4 HBsAg-положительных пациента лечились обычными иммунодепрессантами (2 – азатиоприном и 2 – кортикостероидами) и наблюдались в течение как минимум одного года. В этой группе пациентов в течение 12 месяцев влияния на клиническое течение HBV-инфекции и эпизодов вирусной или биохимической реактивации не наблюдалось. Однако описаны 4 случая реактивации HBV во время традиционной иммуносупрессивной терапии (преднизолон и азатиоприн), приведшей к фульминантной печёночной недостаточности [6].

В последние годы описано растущее число случаев реактивации HBV среди пациентов с ВЗК, получавших анти-TNF- α . Однако доступные данные ограничены небольшим количеством сообщений об отдельных случаях и небольшими группами пациентов [6, 7, 8, 14, 32-36]. Описывается использование анти-TNF- α у 8 пациентов с ВЗК, инфицированных HBV (HBsAg+ неактивные носители), 7 из которых не получали иммунопрофилактики (в качестве профилактического лечения один пациент получил ламивудин). У 6 из 7 пациентов отмечалась реактивация HBV с широким диапазоном проявлений: от умеренного увеличения вирусной нагрузки и уровней АЛТ до летального исхода. У единственного пациента, который получал профилактическое лечение, не было вирусной, биохимической или клинической реактивации в течение 6 месяцев наблюдения [33]. Продолжительность терапии анти-TNF- α до рецидива HBV варьировала от однократной инфузии до многих месяцев лечения и все эпизоды реактивации наблюдались у пациентов, получавших инфликсимаб и другие иммунодепрессанты одновременно. О пациентах, принимающих адалимумаб, опубликованных данных нет.

Описана клиническая информация о пациентах с ВЗК, инфицированных HBV и HCV в Испании [13]. Реактивация HBV наблюдалась у 9 из 25 пациентов (36%) с HBsAg+. Во всех случаях, кроме двух, одновременно применялись иммунодепрессанты (глюкокортикостероиды + азатиоприн (4 случая) и инфликсимаб + азатиоприн (3 случая)). Пациенты, у которых реактивации HBV не выявлено, получали только один иммунодепрессант и/или получали профилактическое противовирусное лечение. В 6 случаях из 9 (66%) реактивация HBV вызвала тяжелую печеночную недостаточность.

Ретроспективное мультицентровое исследование с участием 5096 пациентов с ВЗК показало, что реактивация HBV наблюдалась только у 1 из 6 (16%) HBsAg+ пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию. Во всех случаях реактивации HBV проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия [14].

Иммуносупрессивная терапия и риск реактивации у HBsAg-отрицательных/HBcAb-положительных носителей. HBsAg-отрицательные/HBcAb-положительные пациенты с ВЗК, по-видимому, имеют низкий риск сероинверсии HBsAg и обострений гепатита. В отличие от результатов, полученных в других исследованиях, только один случай реактивации HBV описан у пациента с ВЗК [7]. Пациентка с БК получала преднизолон и инфликсимаб в дозе 25 мг/сут в связи с рецидивом заболевания после неудовлетворительной ремиссии с помощью традиционной терапии (глюкокортикостероиды, ципрофлоксацин, метронидазол и метотрексат). Через месяц после лечения инфликсимабом и глюкокортикостероидами у пациентки увеличился уровень аминотрансфераз (в 10 раз выше верхней границы нормы), одновременно с появлением HBsAg, IgM HBcAb и положительности HBV-ДНК в сыворотке. Была доказана реактивация ранее существовавшей хронической HBV-инфекции, связанная с лечением глюкокортикостероидами.

Предлагается обследование пациентов, которые являются кандидатами для лечения анти-TNF- α , на маркеры HBV-инфекции. HBsAg-положительные лица должны получать аналоги нуклеоз(т)идов за 4 недели до начала лечения препаратами анти-TNF- α . HBsAg-отрицательные пациенты с положительными антителами к HBV должны находиться под тщательным наблюдением (вирусологические тесты должны повторяться каждые 1-3 месяца), а при появлении HBsAg необходимо применение аналогов нуклеоз(т)идов.

Иммуносупрессивная терапия и риск реактивации HCV. Убедительной информации о безопасности иммуносупрессивных препаратов или иммуномодуляторов при ХГС среди пациентов с ВЗК на сегодняшний день нет. Эти пациенты относятся к группе низкого риска, хотя необхо-

димы длительные исследования безопасности. Есть несколько характерных проблем, связанных с иммуносупрессивным лечением ВЗК у пациентов с HCV-инфекцией. Например, преднизолон, который часто используется для лечения обострений ВЗК, может отрицательно влиять на HCV-инфекцию, увеличивая вирусную нагрузку [37-39].

С другой стороны, препараты анти-TNF- α , по-видимому, уменьшают воспаление за счет ингибирования TNF α , играющего роль в патогенезе HCV-инфекции [40].

Проведено несколько исследований для оценки безопасности препаратов анти-TNF- α у пациентов с ВЗК и ХГС, большинство из них представляют собой отчеты о клинических случаях или небольшие серии случаев [13-15].

Более крупные исследования, доступные по данной теме, показывают низкий риск обострения гепатита у этих пациентов с легким или умеренным клиническим течением [14, 15, 34].

Действительно, реактивация HCV наблюдалась у 8/51 (15,7%) и у 1/10 (10%) пациентов, положительных по РНК HCV, соответственно [14, 34]. Все случаи реактивации протекали легко, за исключением одного пациента, который умер. У умершего пациента, описанного С. Loras с соавторами [34], была тяжелая печеночная недостаточность. Он умер во время приема стероидов. Важно отметить, что у него также была латентная HBV-инфекция, и он был положительным по вирусу иммунодефицита человека.

Скрининг и вакцинация. Пациентам с ВЗК должны быть назначены скрининговые тесты. Рекомендации основаны на потенциально фатальных последствиях реактивации HBV и HCV и доступности безопасных и эффективных лекарств для предотвращения таких ситуаций [9].

HBV. В рекомендациях Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (ECCO) по лечению оппортунистических инфекций при ВЗК [1] рекомендуется, чтобы все пациенты с ВЗК проходили тестирование на HBsAg, HBcAb и HBsAb для оценки данной инфекции или статуса вакцинации; вакцинация рекомендуется всем серонегативным пациентам.

В настоящее время только четыре исследования оценивали вакцинацию против HBV пациентов с ВЗК. Доказательства эффективной вакцинации (положительные HBsAb и отрицательные HBcAb) обнаружены только у 12%, 48,9%, 24% и 21,7% из четырех когорт пациентов, включенных в исследование в Испании, Франции, Италии и Китае, соответственно [12, 13, 15, 41].

В доступной литературе нет информации о приверженности к вакцинации против HBV для других групп европейских пациентов с ВЗК.

Охват вакцинацией против HBV значительно различается в европейских странах, поскольку программы вакцинации были начаты в разные

годы и предложены для разных целевых групп населения (новорожденные, подростки и дети предпубертального возраста, только для групп высокого риска и т. д.) [42].

Как следствие, целесообразным представляется определение инфекционного статуса или статуса вакцинации во время постановки диагноза ВЗК. Как можно более быстрое введение вакцины у отрицательных пациентов (по HBsAg, HBcAb и HBsAb) должно постепенно снизить количество случаев с проблемным ведением этих пациентов. Более строгое соблюдение программы всеобщей вакцинации в будущем снизит потребность в скрининге.

HCV. Рекомендации ЕССО не предлагали рекомендаций по скринингу на HCV до начала применения иммуномодуляторов [43-45]. Однако считается, что скрининг на ХГС (включая антитела к HCV и РНК HCV, если анти-HCV+) должен проводиться в плановом порядке после завершения функциональных тестов печени перед началом иммуносупрессивной терапии. В случае положительного результата, чтобы тщательно контролировать состояние пациен-

та во время иммуносупрессивного лечения, эти тесты следует проводить повторно каждые 3 месяца.

Что касается использования препаратов анти-TNF- α , важно подчеркнуть, что их применение следует оценивать на основе клинического состояния пациента. В частности, хотя использование анти-TNF- α у пациентов без цирроза печени представляется безопасным, оно противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом и должно использоваться с осторожностью у пациентов с компенсированным циррозом в каждом конкретном случае, в зависимости от соотношения польза/риск.

Выводы

Сочетанная патология ВЗК и ХВГ представляет собой значительную проблему здравоохранения во всем мире, которая требует дальнейшего масштабного изучения. Использование иммуносупрессивной терапии при ВЗК может сопровождаться активацией HBV- и HCV-инфекции, поэтому ведение таких пациентов должно быть индивидуальным.

References

- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
- Jairath V, Feagan BG. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):2-3. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30358-9.
- Bibbò S, Ianiro G, Dore MP, Simonelli C, Newton EE, Cammarota G. Gut Microbiota as a Driver of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9321643. doi: 10.1155/2018/9321643.
- Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Castiglione F, Bresci G, Sturniolo G; Italian Group for the Study of the Colon and Rectum. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology*. 2002;122(2):593-4. doi: 10.1053/gast.2002.31602.
- Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Inca R, Castiglione F, De Nigris F, Doldo P, Cosco F, Vavassori P, Bresci GP, Arrigoni A, Cadau G, Monteleone I, Rispo A, Fries W, Mallardi B, Sturniolo GC, Pallone F. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):287-94. doi: 10.1097/00054725-200111000-00002.
- Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1453-4. doi: 10.1002/ibd.20216.
- Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):508-9. doi: 10.1002/ibd.20035.
- Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):974-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i6.974.
- Zeit J, Mullhaupt B, Fruehauf H, Rogler G, Vavricka SR. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology*. 2009;50(2):653-4. doi: 10.1002/hep.23035.
- Basnayake SK, Easterbrook PJ. Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature. *J Viral Hepat*. 2016;23(7):545-559. doi: 10.1111/jvh.12519.
- Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):925-32. doi: 10.1002/ibd.21284.
- Chevaux JB, Nani A, Oussalah A, Venard V, Bensenane M, Belle A, Gueant JL, Bigard MA, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):916-924. doi: 10.1016/j.gcb.2009.03.021.
- Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, Barrio J, Bernal A, Gutiérrez A, Piqueras M, Calvet X, Andreu M, Abad A, Ginard D, Bujanda L, Panés J, Torres M, Fernández-Bañares F, Viver JM, Esteve M. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: A nationwide multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):57-63. doi: 10.1038/ajg.2008.4.
- Morisco F, Castiglione F, Rispo A, Stroffolini T, Sansone S, Vitale R, Guarino M, Biancone L, Caruso A, D'Inca R, Marmo R, Orlando A, Riegler G, Donnarumma L, Camera S, Zorzi F, Renna S, Bove V, Tontini G, Vecchi M, Caporaso N. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection. *J Viral Hepat*. 2013;20(3):200-208. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01643.x.
- Papa A, Felice C, Marzo M, Andrisani G, Armuzzi A, Covino M, Mocchi G, Pugliese D, De Vitis I, Gasbarrini A, Rapaccini GL, Guidi L. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *J Crohns Colitis*. 2013(2);7:113-119. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.001.
- Sansone S, Guarino M, Castiglione F, Rispo A, Auriemma F, Loperto I, Rea M, Caporaso N, Morisco F. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3516-3524. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3516.

17. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Barone M, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Chronic Viral Hepatitis in a Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients from Southern Italy: A Case-Control Study. *Pathogens*. 2020;9(11):870. doi: 10.3390/pathogens9110870.
18. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
19. Badia E, Barrio J, Fernández-Salazar L, Fuentes A, Hontoria G, Sicilia B. Prevalence of viral hepatitis in patients with IBD: A multi-centre and population-based study. *J. Crohn's Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S534-S534. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.954.
20. He Y, Xu P, Chen Y, Yang R, Chen B, Zeng Z, Chen M. Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):8078-85.
21. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis*. 2014;8(6):443-468. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
22. Belle A, Baumann C, Bigard MA, Zallot C, Gizard E, Guéant JL, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(8):877-81. doi: 10.1097/MEG.0000000000000370.
23. Jiang HY, Wang SY, Deng M, Li YC, Ling ZX, Shao L, Ruan B. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(20):2633-2641. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.080.
24. Cossio-Gil Y, Martínez-Gómez X, Campins-Martí M, Rodrigo-Pendás JA, Borruel-Sainz N, Rodríguez-Frías F, Casellas-Jordà F. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):92-8. doi: 10.1111/jgh.12712.
25. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
26. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology*. 2011;50(9):1700-11. doi: 10.1093/rheumatology/ker190.
27. Scherzer TM, Stauer K, Novacek G, Steindl-Munda P, Schumacher S, Hofer H, Ferenci P, Vogelsang H. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(6):742-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03779.x.
28. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, Ulmer H, Rutgeerts P, Krüger S, Cortot A, D'Haens G, Harrer M, Gasche C, Wrba F, Kuhn I, Reinisch W. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut*. 2003;52(12):1728-33. doi: 10.1136/gut.52.12.1728.
29. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):478-87. doi: 10.1111/apt.12601.
30. Imperatore N, Castiglione F, Rispo A, Sessa A, Caporaso N, Morisco F. Timing Strategies of Direct-Acting Antivirals and Biologics Administration in HCV-Infected Subjects with Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pharmacol*. 2017;8:867. doi: 10.3389/fphar.2017.00867.
31. Yenilmez E, Cetinkaya RA. Overuse of prophylaxis in HBsAg and/or anti-HBc positive patients after increasing awareness to prevent reactivation in patients receiving immunosuppressive therapies: How rational are our prophylaxis decisions according to the literature? *Infez Med*. 2019;27(3):299-307.
32. del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):701-2. doi: 10.1097/00054725-200409000-00035.
33. Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1450-1. doi: 10.1002/ibd.20202.
34. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, Domenech E, Barrio J, Andreu M, Ordás I, Vida L, Bastida G, González-Huix F, Piqueras M, Ginard D, Calvet X, Gutiérrez A, Abad A, Torres M, Panés J, Chaparro M, Pascual I, Rodríguez-Carballeira M, Fernández-Bañares F, Viver JM, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59(10):1340-6. doi: 10.1136/gut.2010.208413.
35. Ojira K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H, Tada S, Ogata H, Iwao Y, Saito H, Hibi T. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol*. 2008;43(5):397-401. doi: 10.1007/s00535-008-2165-x.
36. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyataka Y, Hiyama T, Ito M, Kitada Y, Yoshihara M, Sumii M, Chayama K. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1):163-6. doi: 10.1007/s10620-005-1295-8.
37. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Quaglia A, Leandro G, Teixeira R, Papatheodoridis GV, Sabin CA, Rolando N, Davies S, Dhillon AP, Griffiths P, Emery V, Patch DW, Davidson BR, Rolles K, Burroughs AK. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(4):386-95. doi: 10.1002/lt.20344.
38. Zekry A, Gleeson M, Guney S, McCaughan GW. A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver Transpl*. 2004;10(1):52-7. doi: 10.1002/lt.20000.
39. Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Narciso-Schiavon JL, Barbosa DV, Lanzoni VP, Ferraz ML, Silva AE. Impact of cyclosporine-based immunosuppressive therapy on liver histology of hepatitis C virus-infected renal transplant patients. *Hepatology*. 2008;48(1):348-9. doi: 10.1002/hep.22331.
40. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(2):191-2. doi: 10.1097/00042737-200102000-00016.
41. Huang ML, Xu XT, Shen J, Qiao YQ, Dai ZH, Ran ZH. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(4):282-7. doi: 10.1016/j.crohns.2013.08.017.
42. Nardone A, Anastassopoulou CG, Theeten H, Kriz B, Davidkin I, Thierfelder W, O'Flanagan D, Bruzzzone B, Mossong J, Boot HJ, Butur D, Slaciková M, Panait ML, Hellenbrand W, DE Melker H, Sobotová Z, Icardi G, Andrews N, Pebody RG, VAN Damme P, Kafatos G, Miller E, Hatzakis A. A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. *Epidemiol Infect*. 2009;137(7):961-9. doi: 10.1017/S0950268808001672.
43. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Giladi M, Kaser A, Lémanner M, Moreels T, Moschen A, Pollak R, Reinisch W, Schunth M, Stange EF, Tilg H, Van Assche G, Viget N, Vucelic B, Walsh A, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3(2):47-91. doi: 10.1016/j.crohns.2009.02.010.
44. Volynets GV, Khavkin AI. Sovremennyj vzglyad na immunologicheskie aspekty hronicheskogo gepatita C u detej [A modern view of the immunological aspects of chronic hepatitis C in children]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious dis-

- eases]. 2020;18(1):67-76. doi: 10.20953/1729-9225-2020-1-67-76. (Russian).
45. Turkova A, Volynets GV, Crichton S, Skvortsova TA, Panfilova VN, Rogozina NV, Khavkin AI, Tumanova EL,

Indolfi G, Thorne C. Advanced liver disease in Russian children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2019;26(7):881-892. doi: 10.1111/jvh.13093.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторе:

Волынец Галина Васильевна, д-р мед. наук, проф., ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: volynec_g@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5413-9599

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

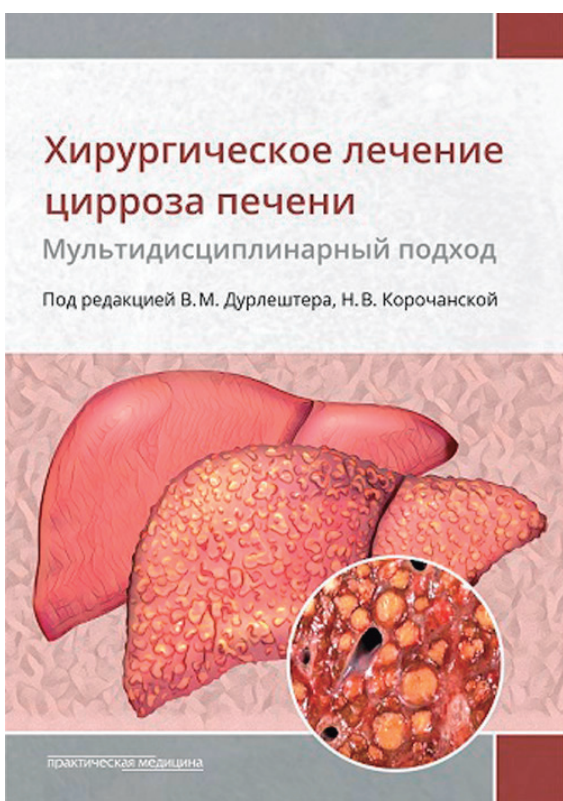
Volynets Galina, PhD, MD (Medicine), Professor; Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: volynec_g@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5413-9599

Поступила: 02.08.2021

Принята к печати: 13.10.2021

Received: 02.08.2021

Accepted: 13.10.2021



Хирургическое лечение цирроза печени: мультидисциплинарный подход / В. М. Дурлештер [и др.]; под ред. В. М. Дурлештера, Н. В. Корочанской. – Москва : Практическая медицина, 2021. – 120 с. – ISBN 978-5-98811-671-4.

В монографии представлены алгоритмы периоперационного ведения пациентов с циррозом печени, стандарты диагностики, предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации. Рассмотрены принципы формирования и тактика ведения листа ожидания трансплантации печени, а также технология проведения хирургического вмешательства. Проанализированы выявленные ошибки и предложен междисциплинарный подход в тактике периоперационного ведения пациентов с участием хирургов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, эндоваскулярных хирургов.

Для хирургов, гастроэнтерологов, эндоваскулярных хирургов, эндоскопистов, врачей лучевой диагностики.

Издание подготовлено на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», соответствует требованиям ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности «Хирургия».