Материалы 16-го Российского онкологического конгресса. Гематологическая секция «Вирусные гепатиты у онкогематологических больных: проблемы и решения» (ноябрь 2012 г., Москва)

Обзор подготовила д-р мед. наук, профессор В.Б. Ларионова

14 ноября 2012 г. в Москве в рамках 16-го Российского онкологического конгресса проведено секционное заседание на тему «Вирусные гепатиты у онкогематологических больных: проблемы и решения», председателями которого были проф. Е.А. Османов, проф. В.Б. Ларионова, академик РАМН, проф. Г.И. Сторожаков. Выступили не только онкогематологи, но и ведущие специалисты гепатологи, которые имеют большой опыт лечения вирусных гепатитов у онкологических больных. На заседании обсуждены три аспекта проблемы:

1. Современный взгляд на проблему гепатитов В и С в онкологии.
2. Гепатит В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.
3. Лимфомы, связанные с гепатитом С.

Обсуждение данного научного направления на онкологическом конгрессе не случайно. Распространенность поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями возросла и составляет 1 % в США, 3–5 % в Западной Европе, 5 % в Турции и 10 % в Азиатском регионе, что пропорционально таковой в общей популяции. У 15–40 % онкогематологических больных — хронических носителей HBV-инфекции могут развиться тяжелые осложнения: хронический гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Реактивация HBV-инфекции наблюдается у 33–67 % онкогематологических больных — бессимптомных носителей HBsAg, часто в течение первых 2 мес. от начала химиотерапии. При скрытой и разрешившейся вирусной инфекции реактивация возможна в 5 % наблюдений и характеризуется отсроченным проявлением HBV-инфекции. К факторам риска реактивации HBV-инфекции относятся:

- наличие виремии и повышение активности АЛТ до начала химиотерапии;
- высокие дозы и продолжительность применения цитостатических препаратов, особенно антрациклинов, а также моноклональных антител и кортикостероидов;
- мужской пол;
- молодой возраст;
- возможные мутации генов вируса.

Наши знания о естественном течении инфекций, вызванных вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV), и возможностях их лечения постоянно пополняются, поскольку появились новые диагностические возможности и эффективные антивирусные средства. В настоящее время в связи с миграцией населения наблюдаются изменения показателей распространенности и заболеваемости HBV- и HCV-инфекций во всех странах. Хроническими носителями HBsAg

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

являются около 350–400 млн человек во всем мире. Более 75 % инфицированных вирусами гепатитов составляют жители Азиатско-Тихоокеанского региона. От заболеваний печени и осложнений, связанных с HBV, в мире ежегодно умирает от 1 до 2 млн человек.

Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего активного хронического гепатита В, который может привести к циррозу печени и ГЦР. В последнее время во всем мире заболеваемость ГЦР возросла, в основном за счет персистирующих форм HBV- и/или HCV-инфекций. Коинфицирование HCV/HBV ускоряет прогрессирование заболевания печени и повышает риск ГЦР.

Общемировой проблемой является и гепатит С. Примерно 3 % населения мира (около 180 млн человек) инфицированы HCV, и каждый год регистрируется приблизительно 3–4 млн новых случаев заражения гепатитом С. Лидирующее положение среди стран по числу зараженных гепатитом С занимает Египет, где инфицировано около 15–20 % всего населения. В развитых странах (США, Япония, Австралия, страны Западной Европы) инфицировано порядка 1–2 % населения. В Северной Европе самое низкое число зарегистрированных случаев гепатита С (0,1–1 % населения), тогда как Восточная Европа, страны Азии и Северной Африки имеют один из самых высоких показателей инфицированности (6 % населения). По официальным данным, в России гепатитом С страдает около 5–8 млн человек. Однако, по оценкам экспертов, истинная распространенность HCV в РФ может быть выше заявленной в 3–5 раз. Существуют также региональные различия в распределении генотипов HCV. Наиболее распространены генотипы 1a и 1b. Они регистрируются в Европе, США и Японии. Генотипы 2 и 3 встречаются во всех странах мира. Генотип 4 характерен для стран Ближнего Востока и Центральной Африки, генотип 5 — для Южной Африки, генотип 6 — для Азии.

ГЕПАТИТ В У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

А.О. Буеверов[1], П.О. Богомолов[2], М.В Мациевич[2]

На течение гепатита В и эффективность противовирусного лечения у онкологических больных влияют конституциональные факторы, свойства самого вируса, коинфекция вирусами гепатита С (HCV), гепатита D (HDV) или иммунодефицита человека (ВИЧ), а также некоторые сопутствующие факторы (злоупотребление алкоголем, ожирение и др.). Выделяют два варианта хронического гепатита В (ХГВ) в зависимости от серологического статуса и наличия е-антигена: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный. Реактивация HBV-инфекции у онкологических больных может произойти и прогрессировать до фульминантного гепатита как у носителей HBsAg, так и в случаях его отсутствия.

Реактивация HBV в период химиотерапии может самостоятельно завершиться, а также продолжиться, рецидивировать и приводить к печеночной недостаточности или к летальному исходу.

К факторам риска, связанным с реактивацией HBV, относятся:

- положительный тест на HBsAg;
- положительный тест на HBeAg, ассоциированный с высокой вирусной нагрузкой;
- положительный анти-HBc-тест (антитела к ядерному антигену) в отсутствие HBsAg и/или анти-HBs (HBsAg-негативные пациенты);
- использование кортикостероидов, антрациклинов и моноклональных антител (ритуксимаб в монотерапии и в комбинации с кортикостероидами, алемтузумаб и др.);
- высокодозная химиотерапия;
- мужской пол;
- молодой возраст.

Естественное течение ХГВ можно разделить на пять фаз, которые не всегда развиваются последовательно:

1. Фаза иммунной толерантности, характеризующаяся обнаружением в сыворотке HBeAg, высоким уровнем репликации вируса, а также нормальной или несколько повышенной активностью аминотрансфераз.

2. Фаза иммунной реактивности, характеризующаяся присутствием в сыворотке HBeAg и менее выраженным уровнем репликации вируса, повышенной или периодически повышающейся активностью аминотрансфераз. Частота спонтанного исчезновения HBeAg возрастает. Эта фаза завершается сероконверсией с появлением антител к HBeAg.

3. Сероконверсия от HBeAg к анти-HBe может привести к развитию фазы неактивного носительства, которая часто связана с низкой вирусной репликацией и нормальной ак-

[1] ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва
[2] Московский областной гепатологический центр
С докладом выступил д-р мед. наук, профессор А.О. Буеверов.

тивностью аминотрансфераз. Данная фаза характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом. У этих пациентов целесообразна оценка выраженности фиброза печени. За носителями HBV должно проводиться пожизненное медицинское наблюдение с определением активности АЛТ каждые 6 мес. и периодическим измерением уровня репликации вируса.

4. HBeAg-негативный ХГВ может иметь место у пациентов после сероконверсии от HBeAg к анти-HBe во время иммуноактивной фазы.

5. В то же время у HBeAg-негативных пациентов может сохраняться низкий уровень репликации вируса с возможностью определения ДНК HBV преимущественно в биоптатах печени. У данной категории пациентов сывороточная ДНК HBV, как правило, не обнаруживается, при этом выявляются анти-HBc и, возможно, анти-HBs. Иммуносупрессия у этих пациентов также может способствовать реактивации HBV.

У онкологических больных с хронической HBV-инфекцией перед началом противоопухолевого лечения необходимо оценить тяжесть патологического процесса в печени. Эти сведения могут оказаться полезными не только при принятии решения о начале противовирусной терапии, но и в ряде случаев повлиять на выбор противоопухолевого лечения.

Цель противовирусной терапии гепатита В у онкологических больных заключается в улучшении качества и увеличении продолжительности жизни не только за счет предотвращения прогрессирования болезни до угрожающих жизни осложнений, но и выполнения программы противоопухолевого лечения в полном объеме. Эта цель может быть достигнута при условии стойкого подавления репликации HBV. Согласно современным представлениям о естественном течении инфекции HBV, добиться полной эрадикации HBV крайне сложно. Это связано с возможной персистенцией вируса и присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК вируса в ядрах гепатоцитов, что обусловливает вероятность реактивации HBV у пациентов в различных условиях, включая «паст»-инфекцию. Кроме того, установлен факт интеграции ДНК HBV в геном хозяина, что может способствовать развитию ГЦР у пациентов с ХГВ.

В идеале этиотропная терапия должна вызывать такую степень подавления вируса, которая будет способствовать нормализации биохимических и вирусологических показателей, предотвращению осложнений, а также сможет обеспечить условия для завершения противоопухолевого лечения. Выделяют следующие критерии ответа на противовирусную терапию: биохимические, серологические, вирусологические и гистологические.

Критерии ответа на противовирусную терапию следует оценивать несколько раз во время и после лечения.

1. Одним из основных критериев эффективности терапии у HBeAg-позитивных пациентов является исчезновение HBeAg с развитием сероконверсии, что при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, отмечается нечасто. Достижение этого результата связано с ремиссией ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза.

2. Удовлетворительным результатом терапии следует считать достижение стойкого вирусологического и биохимического ответов, сохраняющихся после отмены препаратов у HBeAg-негативных пациентов.

3. Следующий наиболее важный результат лечения — поддерживаемая на фоне длительной противовирусной терапии вирусологическая ремиссия у HBeAg-позитивных пациентов, у которых не достигнута HBe-сероконверсия.

Показания к терапии при HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале противовирусной терапии используются главным образом три критерия: уровень ДНК HBV в сыворотке, активность АЛТ, тяжесть поражения печени.

В лечении ХГВ могут быть использованы две группы лекарственных средств: стандартные или пегилированные препараты интерферона-α (ИФН и ПЭГ-ИФН) и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (АН).

В настоящее время существует две разные стратегии лечения HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного ХГВ: курсовое применение ИФН/ПЭГ-ИФН или АН, а также длительная терапия АН. Преимуществом использования интерферонов служит отсутствие формирования резистентности вируса и способность препаратов обеспечивать стойкий вирусологический ответ, сохраняющийся после завершения лечения. К основным недостаткам применения интерферонов относятся частые побочные эффекты и необходимость подкожного введения. Препараты интерферонового ряда противопоказаны при декомпенсированном циррозе, обусловленном HBV-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями, а также пациентам с неконтролируемой тяжелой депрессией и психозами.

В 2012 г. опубликованы рекомендации EASL (The European Association for the Study of the Liver) с новыми данными по ведению пациентов с HBV-инфекцией. Отдельной рубрикой выделено лечение особых групп пациентов с ХГВ, которым планируется проведение химио- или иммуносупрессивной терапии.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ В И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Б. Тетова, Н.М. Беляева, М.Ю. Кесаева

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями и ХГВ с точки зрения их HBV-статуса заслуживают особого внимания по нескольким причинам. Во-первых, в регионах с высокой распространенностью HBV-инфекции частота реактивации заболевания в этой группе пациентов возросла. Во-вторых, HBV-реактивация — распространенное следствие химиотерапии и встречается у 21–70 % носителей HBsAg. В-третьих, даже при достижении полного ответа, высока вероятность снижения показателей выживаемости, поскольку развившаяся реактивация HBV-инфекции может потребовать прерывания противоопухолевого лечения.

Всем пациентам с онкогематологическими заболеваниями должен проводиться полноценный скрининг на HBV-инфекцию до начала химиотерапии. Необходимо определять следующий комплекс маркеров: анти-HBc, HBsAg и анти-HBs. У пациентов с отрицательными тестами на HBV-инфекцию должен обсуждаться вопрос об активной иммунизации (вакцинации) против гепатита В при отсутствии противопоказаний.

Пациенты с положительным результатом теста на HBsAg считаются хронически инфицированными, в т. ч. носителями HBV, и должны быть защищены от реактивации HBV-инфекции противовирусными препаратами еще до химиотерапии. Часто диагноз статуса носительства HBsAg может быть не установлен до начала химиотерапии, поскольку он базируется на 6-месячном наблюдении и повторных положительных результатах тестирования на наличие поверхностного антигена. Все пациенты с положительным тестом на HBsAg далее должны быть обследованы на HBeAg, анти-HBe, ДНК HBV и, если возможно, на анти-HBc-IgM. Наличие положительного теста на HBsAg в отсутствие клинических признаков острого гепатита В у онкогематологических пациентов не считается противопоказанием для начала химиотерапии. Больным с измененными печеночными функциональными тестами до начала курсов полихимиотерапии целесообразно выполнить биопсию печени, поскольку ее результаты могут повлиять на выбор и режим дозирования химиопрепаратов.

Пациентам с отрицательным тестом на HBsAg, но у которых выявлены анти-HBc, требуется дальнейшее тестирование. Положительный результат на защитные анти-HBs-антитела в протективном титре выявляет реконвалесцентов HBV-инфекции, в то время как отрицательный тест на анти-HBs может указывать как на наличие скрытой HBV-инфекции, так и на выздоровление от инфекции со сниженным титром защитных антител, а также на ложноположительный результат по анти-HBc.

В настоящее время новые противовирусные средства позволили повысить эффективность лечения и профилактики реактивации HBV-инфекции у пациентов с иммунной супрессией. Стандартная терапия обычно заключается в применении нуклеозидного аналога ламивудина. Ламивудин ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и отличается хорошим профилем переносимости и безопасности. Однако при длительной терапии часто формируются мутантные штаммы HBV и развивается лекарственная резистентность. При развитии указанных HBV-мутаций целесообразна модификация противовирусной терапии с использованием адефовира, тенофовира и энтекавира. В нескольких работах показано успешное использование адефовира при развитии резистентности к ламивудину в случае реактивации HBV-инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Наиболее активным противовирусным препаратом, который к тому же обладает высоким порогом резистентности, является энтекавир.

Известно, что с помощью препаратов ИФН-α можно эффективно контролировать хроническую HBV-инфекцию. Однако побочные эффекты, и прежде всего тромбоцитопения и лейкопения, часто ограничивают их использование у пациентов, получающих цитостатические средства.

У онкогематологических больных с хронической HBV-инфекцией предусматривается профилактика реактивации HBV с помощью упреждающей противовирусной терапии до или одновременно с началом противоопухолевой терапии.

В случае установления реактивации HBV-инфекции необходимо незамедлительно назначать противовирусную терапию. При этом чаще всего рекомендуется временное прекращение химиотерапии и исключение потенциально гепатотоксичных препаратов. Результаты противовирусного лечения оцениваются по критериям нормализации активности АЛТ, подавлению вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, а также сероконверсии HBeAg/анти-HBe. У анти-HBe-позитивных пациентов нормализация показателя АЛТ и подавление вирусной нагрузки до неопределяемого уровня служат главной целью лечения.

В настоящее время при реактивации HBV-инфекции у пациентов с иммунной супрессией продолжает использоваться нуклеозидный ана-

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва
Материал представила М.Ю. Кесаева.

лог ламивудин, который показал свою эффективность в подавлении репликации вируса, что позволяет завершить химиотерапию без риска дальнейшего повреждения печени. Однако он менее эффективен у пациентов с уже развившейся печеночной декомпенсацией. Выявление повышенного уровня ДНК HBV служит строгим показанием к назначению ламивудина до появления клинических признаков обострения гепатита В. Однако внедрение рекомендаций по количественной оценке ДНК HBV в клинику затруднено ввиду затрат, а также времени, необходимого для вирусологической оценки уровня ДНК HBV методом ПЦР.

Оптимальное время начала упреждающей терапии до сих пор не определено и требует дальнейших исследований. Противовирусную терапию целесообразно проводить за 2–3 нед. до начала химиотерапии и не позднее 1 дня после него. Четко не определена и длительность противовирусной терапии при риске реактивации HBV-инфекции в период проведения химиотерапии. В большинстве исследований противовирусная терапия продолжалась 4–8 нед. и до 12 мес. после прекращения полихимиотерапии. Преждевременное прекращение лечения может вызвать отсроченную реактивацию HBV-инфекции. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, имеется подтверждение, что лечение АН должно продолжаться не менее 6 мес. после завершения полихимиотерапии. Продление лечения более 12 мес. рекомендовано пациентам с исходно высоким уровнем ДНК HBV. Отмечено, что примерно у 10 % пациентов, несмотря на профилактическое применение ламивудина, возможны вирусологический прорыв и реактивация HBV-инфекции. В настоящее время данных по формированию резистентности у онкогематологических больных с реактивацией HBV-инфекции при лечении ламивудином недостаточно. Причины подобного феномена еще не изучены.

Таким образом, распространенность гепатита В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в сравнении с общей популяцией возрастает во всем мире. Реактивация HBV-инфекции наблюдается как в период химиотерапии, так и после ее завершения, что может приводить к вынужденному прерыванию противоопухолевого лечения, ухудшению его результатов, а также показателей выживаемости пациентов в целом. Существующие рекомендации подчеркивают необходимость скрининга на HBV-инфекцию у всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением химиотерапии. Пациенты с положительным тестом на HBsAg или HBV ДНК должны получать упреждающую противовирусную терапию до начала химиотерапии. Пациенты с отрицательными тестами на HBV-инфекцию должны быть иммунизированы против гепатита В.

ГЕПАТИТ С У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

П.О. Богомолов, М.В Мациевич

В настоящее время HCV инфицировано более 170 млн человек в мире. Такая широкая распространенность инфекции объясняется тем, что у 75–85 % больных, перенесших острый гепатит С, развивается хроническое поражение печени. Столь высокая частота хронизации процесса обусловлена в первую очередь уникальной способностью вируса к генетической изменчивости, что позволяет ему избегать иммунного ответа хозяина. Для хронической HCV-инфекции характерно длительное латентное течение, что приводит к поздней диагностике заболевания. Часто единственным признаком поражения печени бывает повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ). Однако нередко уровень ферментов остается нормальным. Важно отметить, что уровень аминотрансфераз не всегда отражает истинную активность печеночного процесса. Наиболее достоверной оценкой активности хронического гепатита является морфологическое исследование ткани печени. Значительный рост показателей заболеваемости острым гепатитом С (3,2 случая на 100 000 населения в 1999 г. и 19,3 — в 2010 г. и последующие годы), частое поражение лиц молодого возраста, высокий уровень хронизации с возможным исходом в цирроз и первичный рак печени определяют повышенное внимание к этому заболеванию, актуальность и важность его дальнейшего изучения.

Источниками заражения HCV служат больные острыми и хроническими формами этой инфекции, причем основное значение среди них имеют лица с отсутствием желтухи и бессимптомным (малосимптомным)

Московский областной гепатологический центр
Материал представила канд. мед. наук М.В. Мациевич.

течением. Гепатит С — инфекция с парентеральной передачей возбудителя, проявляющаяся всеми известными формами инфекции: острыми и хроническими с манифестным или бессимптомным течением. Инфекционный процесс развивается, как правило, в латентной форме. В настоящее время большая часть манифестных заболеваний острым гепатитом С есть результат заражения при проведении различных медицинских и немедицинских парентеральных манипуляций. К группам повышенного риска относятся онкологические больные, получавшие по жизненным показаниям компоненты крови, персонал учреждений службы крови, стационаров (прежде всего, хирургических, реанимационных), клинико-диагностических лабораторий, а также лица, имеющие непосредственный контакт с кровью и доноры.

Инфицирование HCV приводит к развитию острого гепатита С, протекающего в манифестной (желтушной) или, чаще, латентной (безжелтушной) форме, развивающихся в соотношении не менее чем 1:6. Около 17–25 % больных острым гепатитом С выздоравливают спонтанно, у остальных 75–83 % развивается хронический гепатит С (ХГС) — диффузное заболевание печени продолжительностью 6 мес. и более. ХГС наблюдается у 15 % онкогематологических больных и у 20 % HCV-позитивных пациентов с неходжкинскими лимфомами. Для определения прогноза и тактики ведения больных ХГС принципиальное значение имеет оценка вероятности и темпов прогрессирования гепатита. Наиболее неблагоприятным исходом ХГС является формирование цирроза печени и ГЦР. Примерно у 26–35 % больных ХГС в течение 10–40 лет от момента инфицирования развивается фиброз печени и может наступить смерть от цирроза печени и его осложнений. ГЦР развивается у 2–5 % HCV-инфицированных и у 9–20 % больных циррозом печени в исходе ХГС.

Существует ряд факторов, влияющих на течение ХГС. Среди них в первую очередь выделяют возраст больного в момент инфицирования (> 40 лет), длительность инфекции, мужской пол и употребление алкоголя. Подчеркивается, что наибольший темп прогрессирования фиброза наблюдается в возрасте старше 50 лет. Существенное влияние на течение ХГС оказывают также факторы метаболизма, прежде всего жировая дистрофия печени. При этом было показано, что единственным независимым фактором усиления фиброза служит наличие стеатоза печени, и предполагается, что HCV, особенно генотипа 3, характеризуется прямым стеатогенным эффектом.

Необходимо помнить, что ХГС является системным заболеванием. В связи с этим оценивать прогноз и возможность декомпенсации функции печени, учитывая только динамику воспалительных, фибротических изменений, формирования цирроза в ткани печени и вероятность ГЦР, недостаточно. Остаются неопределенными частота, спектр и характер системных проявлений при наличии ХГС у онкологических пациентов. Возможно, именно у этих больных риск вовлечения в патологический процесс других органов и развития осложнений выше. Целенаправленное изучение, длительный период наблюдения онкологических пациентов — носителей HCV-инфекции, получающих противоопухолевое лечение, вероятно, позволит более определенно говорить об особенностях течения ХГС и тактике ведения этой группы больных.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ И ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ СЕЛЕЗЕНКИ: ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

У.Л. Джулакян

Роль вирусов и бактерий в патогенезе неходжкинских лимфом (НХЛ) хорошо известна и широко представлена в литературе. К вирусам и бактериям, принимающим участие в патогенезе НХЛ, относят человеческий Т-лимфотропный вирус, ВИЧ, вирус Эпштейна—Барр, герпесвирус человека 8-го типа, HCV и бактериальные патогены (хеликобактер, кампилобактер и др.). Вирусная инфекция может быть как этиологическим фактором, вносящим свой вклад в развитие и клиническое течение НХЛ, так и случайным сопутствующим заболеванием.

В последнее время проводятся интенсивные исследования этиологической роли HBV и HCV. В мире насчитывается 350–400 млн человек, хронически инфицированных HBV, и ежегодно около 1 млн человек умирают от заболеваний, связанных с HBV-инфекцией. Распространенность HBV-инфекции в разных странах колеблется от 0,1 до 20 %. Около 150–170 млн человек хронически инфицированы HCV, и ежегодно более 350 000 человек умирают от связанных с гепатитом С болезней печени.

Проблема вирусных гепатитов у пациентов с НХЛ актуальна. Вирусный гепатит представляет угрозу для больных НХЛ, т. к. может

ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва

привести к формированию цирроза и развитию ГЦР даже в стадии ремиссии гематологической опухоли. При вирусном гепатите зачастую возникает необходимость прерывания противоопухолевого лечения, что, в свою очередь, приводит к снижению его эффективности и увеличению частоты рецидивов.

У больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей инфицированность HCV составляет 0,5–25 %. Наиболее часто HCV выявляется при лимфомах из клеток маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной, лимфоплазмоцитарной/макроглобулинемии Вальденстрема.

Ключевыми звеньями в патогенезе HCV-ассоциированных лимфом служат хроническая антигенная стимуляция В-лимфоцитов, взаимодействие поверхностных иммуноглобулинов с родственными антигенами HCV, лимфотропность вируса и возможность его длительной репликации в В-лимфоцитах. Хроническая HCV-инфекция может индуцировать мутации в генах иммуноглобулинов инфицированных В-лимфоцитов, что и может объяснять онкогенный эффект HCV. Рецептором для HCV является CD81, с которым происходит связывание поверхностных (оболочечных) белков E1 и E2. Антиген CD81 экспрессируется на поверхности гепатоцитов, В- и Т-лимфоцитов. Возможно, связывание HCV с CD81 на В-лимфоцитах в составе комплекса CD81/CD19/CD21 понижает активационный порог, что способствует клональной пролиферации и продукции аутоантител.

В литературе имеются многочисленные сообщения о сочетании лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС) с HCV. ЛКМЗС представляется наиболее частым иммуноморфологическим вариантом среди HCV-ассоциированных лимфом и составляет $^1/_3$ всех случаев. HCV-ассоциированная ЛКМЗС отличается от классической ЛКМЗС наличием репликации HCV, обычно присутствует смешанная криоглобулинемия. Также многими авторами показано, что противовирусная терапия интерферонами (ИФН-α) с или без добавления рибавирина приводит к редукции лимфоцитоза и спленомегалии. Полный вирусологический ответ коррелирует с гематологическим ответом. Вирусологический рецидив связан с появлением циркулирующих атипичных лимфоцитов и спленомегалии.

В патогенезе развития ЛКМЗС большое место уделяется генам сигнального пути В-клеточного рецептора (BCR) и активации ядерного фактора транскрипции (NFκB). Было показано, что меняется репертуар BCR у больных с HCV-ассоциированной ЛКМЗС по сравнению с неинфицированными. Более часто представлены гены тяжелых цепей иммуноглобулинов VH1–63, VH3 и гены легких цепей иммуноглобулинов VK3–20, VK3–15.

У больных НХЛ и вирусными гепатитами существуют ряд терапевтических проблем: вирусные инфекции, и особенно HCV, часто являются критериями исключения пациентов из клинических исследований. Кроме того, меньше шансов на лечение эффективными программами химиотерапии; отсутствуют проспективные исследования, которые могли бы определить прогностическое значение HCV-инфекции у больных В-клеточными НХЛ; не все программы иммунохимиотерапии были апробированы у данной категории больных.

Многие исследователи считают, что сочетание НХЛ с HCV — это плохой прогностический признак, т. к. реактивация вирусной инфекции на фоне проводимой химиотерапии в 50–65 % случаев может привести к тяжелому сочетанному поражению печени, что требует прекращения проводимой терапии или снижения доз химиопрепаратов. Показатель общей 5-летней выживаемости снижается до 32 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с популяцией больных НХЛ без HCV-инфекции.

В клинической картине HCV-ассоциированной ЛКМЗС можно выделить тяжелое, агрессивное течение заболевания с В-симптомами, криоглобулинемией, абдоминальной лимфаденопатией и ранней диссеминацией.

Впервые противовирусная терапия HCV-ассоциированной ЛКМЗС проведена в 1996 г. Был получен стойкий ответ. Первое описание эффективной терапии ИФН-α с получением полного противоопухолевого ответа у больных ЛКМЗС относится к 1999 г. Далее французскими учеными было показано эффективное лечение небольшого числа больных ЛКМЗС ИФН-α с получением полного противоопухолевого и вирусологического ответов длительностью в среднем 22 мес. В 2005 г. D. Saadoun описал особенности и течение HCV-ассоциированной ЛКМЗС. В исследовании было 18 пациентов, из них у 13 обнаружена криоглобулинемия. Всем больным проводилась противовирусная терапия: ИФН-α (3 000 000 МЕ 1 раз в сутки) и рибавирин (1000 мг/сут). В большинстве случаев получен полный противоопухолевый ответ, что сопровождалось исчезновением репликации HCV.

По рекомендации рабочей группы по лечению ЛКМЗС в период первичной диагностики необходимо исследовать репликацию HCV при положительных суммарных анти-HCV-антителах. При выявлении репликации вируса в качестве первой линии следует рассматривать противовирусную терапию. При сохраняющихся симптомах заболевания — решать вопрос об альтернативном лечении: спленэктомия или иммунотерапия. Основываясь на исследованиях рабочей группы по изучению и лечению больных ЛКМЗС, был предложен алгоритм, которым пользуются крупные онкогематологические учреждения. При получении положительных результатов исследования на маркеры HCV необходима консультация гепатолога для решения вопроса о назначении противовирусной терапии. При отсутствии показаний к противовирусной терапии рассматриваются альтернативные варианты лечения (спленэктомия или иммунотерапия ритуксимабом). Возможно также наблюдение до появления цитопении и/или других признаков болезни. Противовирусная терапия заключается в п/к введении ИФН-α в дозе 3 000 0000 ЕД ежедневно или применении Пегинтрона 1 раз в неделю. Одновременно назначается рибавирин в стандартной дозе 1000 мг в сутки. Длительность терапии зависит от генотипа HCV. Противоопухолевый ответ необходимо оценивать ко времени окончания терапии и каждые 3–6 мес. после ее завершения в течение 5 лет.

Известно, что ИФН-α обладает как противовирусным, так и противоопухолевым действием. В исследованиях *in vitro* ИФН-α замедляет или подавляет рост культуры клеток

и активирует противоопухолевые механизмы иммунной системы. Это свойство было обнаружено давно и широко используется в терапевтических целях. Механизм противоопухолевого действия заключается в прямом, непосредственном действии на опухолевые клетки, их рост и дифференцировку, нейтрализацию онковирусов и непрямом, связанном со стимуляцией активности клеток иммунной системы (макрофагов, NK-клеток, Т-цитотоксических лимфоцитов и дендритных клеток). Таким образом, применение ИФН-α у больных с HCV-ассоциированными лимфомами оказывает двойное действие, как противовирусное, так и противоопухолевое.

В ФГБУ ГНЦ Минздрава России с 2001 по 2012 г. наблюдается 106 больных с диагнозом ЛКМЗС, установленным по критериям и в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. У 10 (10,3 %) больных в ходе первичного обследования на момент диагностики были обнаружены серологические маркеры вирусных гепатитов (HBsAg и анти-HCV). В группе ЛКМЗС без хронического гепатита большинство больных старше 50 лет, средний возраст составляет 60 лет, что соответствует литературным данным: пик заболеваемости приходится на 5–6-е десятилетие жизни. В группе больных ЛКМЗС и хроническим гепатитом средний возраст составил 48,8 года (встречается в более молодом возрасте). При проведении эпидемиологического анализа установлено, что у большинства больных в анамнезе были трансфузии компонентов крови и/или различные оперативные вмешательства. Острый гепатит ранее не диагностирован ни у одного больного.

Исследования для выявления маркеров вирусных гепатитов включали определение в качестве скрининг-диагностики наличия суммарных антител к HCV и HBsAg с помощью иммуноферментного анализа. При их обнаружении проводилась ПЦР-диагностика: качественное и количественное определение ДНК HBV и РНК HCV. В качестве материала для ПЦР-диагностики служили сыворотка, клетки костного мозга, биоптаты (селезенка). При серологическом исследовании были выявлены антитела к HBsAg у 3 больных, и ни у одного из них не обнаружено репликации вируса в крови, клетках костного мозга, биоптате селезенки при выполнении лечебной спленэктомии. У 7 больных отмечена серопозитивная реакция — выявлялись суммарные антитела к HCV. Репликация вируса в крови, пунктате костного мозга обнаружена у 3 больных. ЛКМЗС с положительным HBsAg была у 3 пациентов мужского пола. У всех заболевание началось с гепатоспленомегалии, В-симптомов, отсутствия периферической и висцеральной лимфаденопатии. В гемограмме обращали на себя внимание тромбоцитопения, незначительный лейкоцитоз, в биохимическом анализе — повышение ЛДГ, гипоальбуминемия. Парапротеинемии не было ни у одного больного. В крови были обнаружены широкоплазменные лимфоидные клетки с перинуклеарным просветлением, базофилией цитоплазмы, дольчатой структурой хроматина ядра (рис. 1).

У всех больных было поражение костного мозга в виде интерстициальной или перитрабекулярной очаговой пролиферации лимфоидных клеток. Обращало на себя внимание, что у всех больных при иммунофенотипировании выявлен высокий Ki-67, что нехарактерно для данной нозологической формы НХЛ. Также были выявлены комплексные нарушения кариотипа с транслокацией t(14;19), при которой происходит реаранжировка гена *BCL3*. На начальном этапе 2 больным проводилась полихимиотерапия по программе CHOP-21, однако отмечена прогрессия заболевания в виде дальнейшего увеличения селезенки и углубления цитопении. Всем 3 пациентам выполнена лечебная спленэктомия. У всех пациентов в течение года отмечено прогрессирование, что выражалось гиперлейкоцитозом и лимфаденопатией. Этим же больным проводилась монотерапия алкилирующими препаратами с одновременным приемом ламивудина с учетом возможной реактивации вирусной инфекции на фоне проводимой противоопухолевой терапии. У всех пациентов получена стабилизация заболевания с нормализацией количества лейкоцитов. При гистологическом исследовании: в селезенке — множественные крупные нодулярные разрастания лимфоидных клеток мелкого и среднего размера (рис. 2), в биоптате печени — крупные инфильтраты, состоящие из лимфоидных клеток среднего размера. Пролифераты определялись не только в расширенных портальных трактах, но и в синусоидных капиллярах печени (рис. 3).

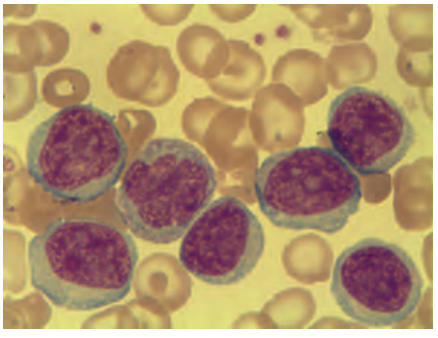


Рис. 1. Больной К.О.А. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки. Гепатит В. Мазок периферической крови. Широкоплазменные лимфоидные клетки с перинуклеарным просветлением, базофилией цитоплазмы и дольчатой структурой хроматина ядер. Окраска гематоксилином и эозином, ×1000

Рис. 2. Больной К.О.А. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, состояние после спленэктомии. Гепатит В. В селезенке множественные крупные нодулярные разрастания лимфоидных клеток мелкого и среднего размера. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

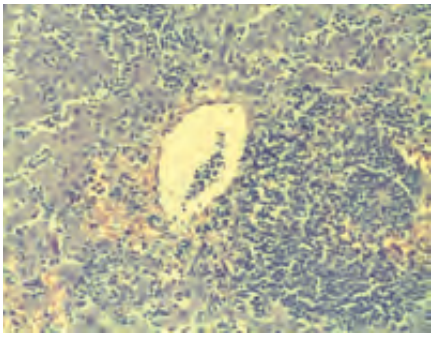


Рис. 3. Больной К.О.А. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, биоптат печени. Гепатит В. Массивная опухолевая инфильтрация в паренхиме печени, выявляются пролифераты в синусоидных капиллярах. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

HCV-позитивная ЛКМЗС наблюдалась у 7 больных. У всех пациентов были отмечены В-симптомы, гепатоспленомегалия, висцеральная лимфаденопатия. В крови выявлялись атипичные лимфоциты, в большинстве случаев они имели цитоплазматические выросты (ворсинчатые лимфоциты). Атипичные лимфоциты были с широкой цитоплазмой, перинуклеарным просветлением, сглаженной структурой хроматина ядра. У всех больных отмечено поражение костного мозга. В дебюте заболевания у 2 пациентов в нефробиоптате имели место признаки криоглобулинемического васкулита. Это пациенты с репликацией HCV, у которых противовирусная терапия привела к исчезновению всех почечных симптомов. У некоторых больных был выраженный криоглобулинемический васкулит. У всех больных была криоглобулинемия, в разной степени проявляющаяся секрецией парапротеина М κ-типа (от следовых до 3 г/л). Отмечалось также повышение С-реактивного белка и ревматоидного фактора. У 3 больных обнаружены суммарные антитела к HCV, а также репликация вируса в крови и костном мозге. У всех пациентов выявлялась разной степени выраженности анемия и тромбоцитопения, отмечалось повышение уровня ЛДГ и β2-микроглобулина.

Поражение костного мозга наблюдалось во всех случаях. Иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к структурному белку E2-HCV выполнено 7 больным с HCV-позитивной ЛКМЗС. Обнаружена положительная реакция в трепанобиоптате у 3 больных с репликацией вируса в костном мозге методом ПЦР. Определялась положительная реакция в биоптатах селезенки у 2 больных без репликации вируса в крови, костном мозге и биоптате селезенки (рис. 4). Доля положительных клеток в инфильтрате колебалась от единичных до 70 %. Реакция считается положительной, если окрашивается цитоплазма лимфоидных клеток. Комплексные нарушения кариотипа были обнаружены у всех больных с HCV-позитивной ЛКМЗС.

У больных с положительными серологическими маркерами HCV гистологическая картина печени характеризовалась массивным опухолевым поражением печени и резко выраженными дистрофическими изменениями в гепатоцитах (преимущественно, белковая дистрофия). Зоны портальных трактов были фиброзированы с отхождением соединительнотканных септ в паренхиме. Наблюдался выраженный фиброз печени. Выявлялись соединительнотканные септы, выраженный отек гепатоцитов, дистрофические изменения. Несмотря на вирусное поражение печени, опухолевая инфильтрация органа отмечалась во всех наблюдениях с гепатитами.

Всем больным с HCV-позитивной ЛКМЗС на начальных этапах проведена противовирусная терапия ИФН-α и рибавирином. У больных с репликацией HCV был получен эффект в виде полного противоопухолевого и вирусологического ответов. При рецидивах опухоли этим же больным была проведена повторная противовирусная терапия с хорошим эффектом. Иная картина в группе больных без репликации вируса в крови и костном мозге. В связи с неэффективностью противовирусной терапии, усугублением цитопении, а также увеличением селезенки 4 больным с HCV-позитивной ЛКМЗС выполнена спленэктомия. В связи с абдоминальной лимфаденопатией у этих больных после спленэктомии проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2. У всех получен хороший частичный ответ. Реактивации HCV-инфекции не было отмечено ни в одном случае.

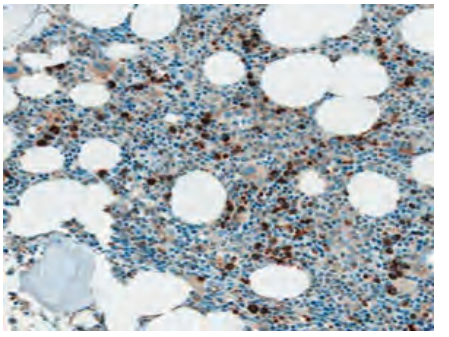
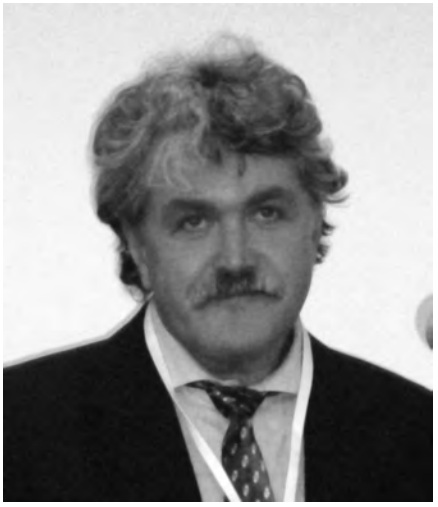


Рис. 4. Больной К.С.С. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки. Гепатит С. Иммуногистохимическое исследование материала трепанобиопсии костного мозга. Обнаруживается окрашивание цитоплазмы лимфоидных клеток при исследовании моноклональными антителами к структурному белку E2-HCV. Иммунопероксидазный метод, ×400

В заключение следует отметить, что хроническая антигенная стимуляция и лимфотропность HCV играют важную роль в развитии HCV-ассоциированной ЛКМЗС. Лечение HCV-ассоциированных лимфом при наличии репликации вируса необходимо начинать с противовирусной терапии, что может привести к регрессу опухолевого процесса. Однако мнения специалистов в ряде случаев расходятся из-за отсутствия четких рекомендаций по лечению больных с HCV-ассоциированными лимфомами. По-видимому, важное значение может иметь продолжение изучения HCV-ассоциированных лимфом в хорошо спланированных многоцентровых клинических исследованиях у больших групп больных.



ЛИМФОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГЕПАТИТОМ С

С.В. Лепков

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. выделен ряд инфекционных агентов, играющих важную роль в патогенезе неходжкинских лимфом (НХЛ). В этот ряд входит и вирус гепатита С (HCV), который может быть прямым этиологическим фактором развития лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки. Определенную этиологическую роль HCV может иметь также при фолликулярной, лимфоплазмоцитарной и диффузной В-крупноклеточной лимфомах.

HCV относится к семейству *Flaviviridae* (РНК-содержащие вирусы), содержит не более 9600 кодонов и не имеет в своем составе протоонкогенов. HCV подразделяется на несколько генотипов («видов»). Каждый генотип включает один или несколько подтипов. HCV инфицировано 2–3 % населения планеты, что соответствует примерно 170 млн человек. Этот показатель продолжает расти и параллельно с этим увеличивается количество НХЛ, ассоциированных с вирусом. В Италии было инициировано большое эпидемиологическое исследование, в которое включены данные 225 больных с впервые выявленным диагнозом НХЛ и 504 больных с иными заболеваниями, которые лечились в это же время (R. Talamini, 2004). Оказалось, что в группе больных НХЛ частота инфицированных HCV составляет 19,4 %, в группе контроля — 8,9 %. К странам с высоким уровнем заболеваемости гепатитом С относятся Италия, Испания, южные кантоны Швейцарии, Япония, Тайвань, южные штаты США. В этих регионах частота ГЦР, криоглобулинемии и НХЛ также высока.

В основе патогенеза HCV-ассоциированных лимфом лежит способность HCV длительно персистировать в В-лимфоцитах. Постоянная антигенная стимуляция приводит к поли-, олиго-, а затем к моноклональной пролиферации лимфоцитов. Существует прямой и непрямой механизмы трансформации нормальных В-лимфоцитов в опухолевые. В первом случае генетический материал вируса встраивается в геном клетки-хозяина и приводит к ее трансформации. При непрямом механизме длительная антигенная стимуляция вызывает нарушения дифференцировки В-лимфоцитов. В патогенезе лимфом, по всей вероятности, имеют значение оба механизма трансформации.

Все вышесказанное послужило основанием для многочисленных исследований эффективности противовирусной терапии у больных НХЛ. Основной вопрос заключался в следующем: может ли противовирусная терапия вызывать противоопухолевый эффект? Первые работы в этом направлении касались больных с криоглобулинемией и индолентными лимфомами. Так, по данным C. Mazzaro (1996), у 3 из 6 больных с криоглобулинемией и НХЛ был достигнут противоопухолевый эффект исключительно на фоне противовирусной терапии. Далее в литературе представлены работы по изучению эффективности противовирусной терапии у больных с различными вариантами НХЛ, связанных с HCV (O. Hermine, 2002; C. Kelaidi, 2004; D. Saadoun, 2005). Эффективность лечения лимфомы в среднем составила 70–80 %. Так, по данным итальянских авторов (L. Arcaini, 2012), 94 больных с индолентными лимфомами и HCV получали только противовирусную терапию. Общая эффективность составила 78 % и в большинстве случаев коррелировала с эрадикацией HCV.

В докладе представлены данные 182 пациентов с HCV и НХЛ (индолентные — 87, агрессивные — 95), которые наблюдались с 1987 по 2012 г. на кафедре госпитальной терапии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова и ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. ПЦР-исследование для определения генотипа было проведено у 45 больных, в 86 % случаев определялся HCV генотипа 1b. Было выявлено, что HCV-ассоциированные лимфомы имеют некоторые морфологические особенности. В частности, отмечается эозинофилия или базофилия цитоплазмы, дольчатость ядер, частая плазмоклеточная дифференцировка опухолевых клеток. Прямым доказательством связи HCV и лимфом является цитоплазматическая экспрессия белков E2-HCV опухолевыми клетками, определяемая иммуногистохимическими методами.

Наиболее частым вариантом среди **индолентных лимфом** была фолликулярная (73 %), в 19 % случаев диагностирована лимфома из клеток маргинальной зоны; хронический лимфолейкоз и лимфоплазмоцитарный вариант определились у 4 % больных. Пациенты были в возрасте 21–87 лет (медиана 47 лет), что значительно меньше возраста общей популяции больных фолликулярной лимфомой. Соотношение мужчин и женщин было равным. У 95 % пациентов ко времени диагностики определялись генерализованные стадии заболевания. Из экстранодальных зон чаще наблюдалось поражение орбиты (n = 4), печени (n = 5). В сравнении с общей популяцией больных фолликулярной лимфомой костный мозг вовлекался в процесс реже (n = 12).

К настоящему времени в мире предложен довольно четкий алгоритм лечения этой категории больных. При индолентных лимфомах в случае обнаружения в крови и/или опухолевой ткани генетического материала HCV независимо от вирусной нагрузки на первом этапе начинается противовирусная терапия ИФН-α и рибавирином. В случае достижения полной или частичной ремиссии лимфомы противовирусная

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

терапия продолжается не менее года. При рецидивах/прогрессировании лимфомы назначается химиотерапия.

В настоящем исследовании в качестве терапии первой линии противовирусное лечение ИФН-α и рибавирином получали 49 больных. Во всех этих наблюдениях была виремия и определялась экспрессия белков HCV в опухолевой ткани. Были получены следующие результаты: полные ремиссии достигнуты у 39 (80 %) больных, частичные — у 3, стабилизация — у 4 и прогрессирование заболевания — у 5. Таким образом, противоопухолевая эффективность противовирусной терапии как первого метода лечения больных HCV-ассоциированными индолентными лимфомами оказалась высокой.

Многоцентровое исследование (C. Besson, 2006) выявило некоторые клинические особенности больных HCV-ассоциированными агрессивными лимфомами. В этой популяции было больше молодых, чаще определялись повышение активности ЛДГ и высокий риск раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу. Общая 2-летняя выживаемость больных составила 56 % при HCV-ассоциированной лимфоме и 82 % — при HCV-негативной. В отличие от индолентных лимфом, место и значение противовирусной терапии при агрессивных вариантах заболевания до конца четко не определены. Большинство исследователей начинают лечение с химиотерапии (+ ритуксимаб). Противовирусная терапия назначается только при реактивации HCV-инфекции.

В настоящем исследовании диффузная В-крупноклеточная лимфома диагностирована у 81 (85 %) больного, первичная медиастинальная — у 3, лимфома Беркитта — у 5, из клеток зоны мантии — у 6. Пациенты были в возрасте 18–77 лет (медиана 48 лет). Генерализованные стадии были у 81 % больных. В 42 % случаев выявлено вовлечение экстранодальных зон. Противоопухолевое лечение начато 72 больным с HCV-ассоциированной лимфомой. Реактивация вируса произошла у 90 % больных, что сопровождалось значительным повышением вирусной нагрузки и активности печеночных ферментов. У 3 больных тяжелые печеночные осложнения послужили непосредственной причиной смерти.

Изучалась динамика вирусной нагрузки у больных в процессе противоопухолевого лечения. Оказалось, что до лечения вирусная нагрузка была невысокой, значительное повышение ее происходило после 4-го курса химиотерапии, а ко времени окончания лечения количество копий РНК в среднем составило 1 500 000/мл (максимальная вирусная нагрузка 44 000 000/мл). При анализе динамики биохимических показателей выявлено значительное повышение активности ферментов после 4-го курса, что совпадает с реактивацией HCV-инфекции. Полученные результаты подтверждаются данными европейского исследования (D. Ennishi, 2010): вирусная нагрузка к окончанию химиотерапии статистически значимо выше начальных значений примерно в 3 раза, через 6 мес. она снижается, но не достигает исходных значений.

В настоящем исследовании 23 больных получали противоопухолевое лечение, однако в связи с высокой вирусной нагрузкой и высоким уровнем цитолитической активности гепатита С на различных этапах им проводилась также противовирусная терапия. Только противовирусное лечение начато у 5 больных, при этом достигнут отчетливый противоопухолевый эффект. Химиотерапия этим больным назначалась позже. Остальным 18 пациентам противовирусная терапия проводилась в процессе противоопухолевого лечения. Эффективность такой комбинации оказалась высокой: полные ремиссии достигнуты у 72 % больных. Эти данные убедительно демонстрируют преимущества одновременной противовирусной и противоопухолевой терапии в комплексном лечении HCV-ассоциированных лимфом.