

Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С

В последние десятилетия собран большой объем информации об ассоциации вирусов гепатита В и С с лимфомами. Ассоциация между вирусным гепатитом С и неходжкинскими лимфомами подтверждена большим количеством исследований. По данным метаанализа, инфицирование вирусом гепатита С увеличивает риск развития лимфомы в 2-2,5 раза. Наиболее распространенным вариантом HCV-ассоциированной лимфомы является лимфома маргинальной зоны, однако существует риск развития других распространенных вариантов лимфом: ДВКЛ, ФЛ, ХЛЛ.

Ассоциация вирусного гепатита В с различными вариантами лимфомы на сегодняшний день изучена меньше. Мета-анализ, включивший 12 исследований, показал увеличение риска развития НХЛ у HBV-инфицированных больных в 2,5 раза. Однако эти данные не учитывают больных оккультным (HBsAg-негативным) вирусным гепатитом В. У HBsAg-позитивных больных увеличивается риск развития агрессивных В-клеточных лимфом по сравнению с общей популяцией. При этом развитие фолликулярной лимфомы, Т-клеточных лимфом, лимфомы Ходжкина и множественной миеломы не возрастает.

Реактивация вирусного гепатита, индуцированная химиотерапией, наблюдается значительно чаще при инфицировании вирусом гепатита В, редко встречается при HCV-инфекции, и может привести к развитию печеночной недостаточности у больных лимфомой в процессе химиотерапии или после ее завершения. Это обстоятельство требует специального подхода к лечению лимфом у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В или С.

1. Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом С

У пациентов с выявленными антителами к HCV, следует определять количественное содержание HCV РНК методом ПЦР, хотя нет данных о связи между вирусной нагрузкой и исходом лечения НХЛ. У пациентов с положительной HCV РНК и отклонениями лабораторных показателей функции печени до лечения (особенно высокодозной химиотерапии) необходимо провести биопсию печени и определить степень активности гепатита, стадию фиброза, а также исключить другие причины поражения печени.

У больных лимфомой маргинальной зоны селезенки, ассоциированной с гепатитом С, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только противовирусной терапии. В этой группе больных в качестве индукционной терапии может быть назначен интерферон-α без добавления химиотерапии.

Лечение больных другими вариантами НХЛ, инфицированных HCV, должно проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению соответствующего варианта лимфомы, и включать иммунохимиотерапию. Противовирусное лечение, включающее интерферон альфа и рибавирин, необходимо назначить одновременно или после завершения программы лечения лимфомы.

Существуют данные, что у больных, инфицированных HCV и получающих иммунохимиотерапию, повышен риск развития печеночной токсичности. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим при проведении химиотерапии показано строгое мониторирование функционального состояния печени, а также регулярное исследование количественного содержания HCV РНК с помощью ПЦР для контроля вирусной нагрузки. Мониторинг биохимических показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 6 месяцев после завершения противоопухолевого лечения, т.к. одним из важных факторов реактивации гепатита может быть восстановление иммунной системы.

Больным хроническим гепатитом С не противопоказана трансплантация костного мозга, однако она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно у больных циррозом печени. После проведения трансплантации у больных с хроническим гепатитом С увеличивается риск развития цирроза печени.

2. Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом В

Реактивация гепатита В встречается у больных, получающих химиотерапию с или без ритуксимаба, а также у больных, получающих монотерапию ритуксимабом. Результатом реактивации гепатита В могут быть развитие его фульминантной формы, печеночно-клеточной недостаточности и даже смерть больного. Медиана времени до реактивации гепатита В после начала применения ритуксимаба составляет 4 месяца. По данным проспективных исследований, у HBsAg-положительных больных, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 67% случаев. При применении ритуксимаба, а также ВДХТ с ауто-ТГСК риск реактивации гепатита увеличивается. Другими факторами риска реактивации гепатита В являются молодой возраст, мужской пол, высокая вирусная нагрузка до начала лечения и продолжительная иммуносупрессия.

Реактивация гепатита В характеризуется выявлением и/или повышением в сыворотке крови уровня HBV ДНК с последующим (спустя 1-11 месяцев) увеличением АЛТ, отражающим острое повреждение клеток печени. У части больных отмечается бессимптомное течение реактивации гепатита. Мониторинг уровня HBV ДНК в сыворотке крови необходимо проводить с помощью ПЦР не менее 1 раза в месяц. Диагностическими критериями реактивации гепатита В являются: пятикратное повышение АЛТ в сыворотке крови или повышение АЛТ в три раза от первоначального уровня; повышение уровня HBV ДНК сыворотки крови более чем на 1 log копий/мл от исходного уровня; увеличение вирусной нагрузки свыше 6 log копий/мл; выявление HBV ДНК у больных с положительным HBsAg при ее отрицательном значении до начала химиотерапии или выявление HBsAg и HBVDNA у больных с положительными маркерами antiHBc, antiHBe и/или antiHBs. Увеличение вирусной нагрузки HBVDNA в крови предшествует росту АЛТ в среднем на 3-4 недели.

Таким образом, оценка HBV ДНК с количественным определением виремии и АЛТ в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции.

Восстановление иммунной системы пациента после отмены химиотерапии в течение нескольких недель или даже месяцев у большинства больных приводит к резкому обострению гепатита В вследствие гибели гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В. Эта стадия

характеризуется нарастанием цитолиза, в ткани печени развиваются массивные некрозы. Клинически реактивация гепатита В сопровождаются выраженной желтухой, признаками декомпенсации заболевания печени и лабораторными показателями печеночно-клеточной недостаточности. Чаще реактивация HBV-инфекции протекает в виде острого вирусного или даже фульминантного гепатита с классическими признаками, включающими желтуху, энцефалопатию, слабость, анорексию, асцит и коагулопатию, возможен летальный исход заболевания.

Факторы риска реактивации HBV-инфекции у онкогематологических больных определяются вариантом злокачественного заболевания, стадией В-клеточной лимфомы, схемой проводимой химиотерапией, а также состоянием вирусной инфекции. Установлено, что виремия $> 10^5$ копий /мл является важным фактором риска, как и серологический профиль больного. Больные с позитивными HBsAg и HBeAg маркерами имеют самый высокий риск реактивации гепатита В, в то время как больные с antiHBs > 10 МЕ/л относятся к группе самого низкого риска реактивации HBV инфекции. Применение ритуксимаба является лидирующим фактором риска реактивации HBV инфекции вследствие резкого снижения титра antiHBs, сохраняющих свои протективные свойства при уровне более 100 мМЕ/мл. Среди всех опубликованных наблюдений реактивация HBV инфекции у больных лимфомой при лечении ритуксимабом отмечалась в 39% случаев, смертность от печеночноклеточной недостаточности составила 52%. Возможна реверсия antiHBs в HBsAg и появление HBV ДНК у больных В-клеточной лимфомой, получающих ритуксимаб. Необходимо принимать во внимание любой признак HBV инфекции как потенциальный маркер возможной реактивации гепатита В у иммунокомпрометированных больных.

Всем больным, которым планируется химиотерапия с ритуксимабом или ВДХТ, перед началом лечения необходимо выполнить исследование HBsAg и antiHBs. В случае выявления одного из маркеров HBV следует провести количественное исследование HBV ДНК с помощью ПЦР для определения вирусной нагрузки. При проведении химиотерапии необходим мониторинг вирусной нагрузки и АЛТ каждые 3 месяца. При реактивации гепатита В рекомендуется исследовать HBV ДНК и АЛТ ежемесячно. В случае, если после назначения противовирусной терапии вирусная нагрузка не уменьшается, показана консультация гепатолога.

Основная профилактика HBV реактивации заключается в вакцинации против гепатита В серонегативных больных со злокачественными опухолями. У больных, не имеющих маркеров HBV (HBsAg, antiHBs, antiHBc) в крови, в связи с отсутствием времени для полноценной вакцинации в режиме 0-1-6 месяцев рекомендуется вакцинация двумя дозами с интервалом в 4 недели, а третью дозу вводить через несколько месяцев после окончания химиотерапии. Успех данного режима вакцинации отмечается у 57% больных с гематологическими злокачественными заболеваниями и у 15-68% больных, которым проводится ТГСК. В дальнейшем рекомендован обязательный контроль количества antiHBs через год после вакцинации и ежегодно в течение 5 лет наблюдения.

В большом количестве клинических исследований было показано, что профилактическое назначение противовирусной терапии значительно снижает риск реактивации гепатита В, печеночноклеточной недостаточности и смерти от гепатита В. Всем больным с HBsAg и antiHBc-позитивными маркерами показано назначение эмпирической противовирусной терапии как можно раньше (перед началом иммунохимиотерапии), вне зависимости от результатов ПЦР. У HBsAg-позитивных больных противовирусная терапия должна назначаться профилактически за 1-2-

3 недели до начала химиотерапии и не позже первого дня начала лечения. При высокой вирусной нагрузке (более 2000 МЕ/мл или более 10000 копий/мл) и повышении АЛТ противовирусную терапию необходимо начинать незамедлительно.

Современные рекомендации ведения больных лимфопролиферативными заболеваниями с положительными маркерами вирусного гепатита В отдают предпочтение аналогам нуклеоз(т)идов (АН). Длительность терапии АН определяется вариантом онкологического заболевания, длительностью химиотерапии, степенью иммуносупрессии и может быть продолжительной. Европейское сообщество гепатологов с 2012 года рекомендует проводить профилактическое лечение АН в течение всего периода химиотерапии, независимо от уровня вирусной нагрузки, и 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.

Высокий риск развития резистентности к проводимой терапии ламивудином обуславливает дифференцированный подход к назначению противовирусных препаратов у больных лимфомой и положительными маркерами HBV инфекции.

Ламивудин (Зеффикс, 100 мг/сут.) оправдан в случае предполагаемого короткого курса химиотерапии и низкой вирусной нагрузке (менее 2000 МЕ/мл). Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (> 2000 МЕ/мл), которым планируется длительная химиотерапия и повторные курсы лечения, должны назначаться противовирусные препараты с высоким барьером развития резистентности, т.е. энтекавир (Бараклюд, 0,5 мг/сут) или тенофовир (Виреад 300 мг/сут).

Больные с antiHBs положительным и HBsAg-негативным маркерами должны быть обследованы на наличие HBV ДНК. При обнаружении ДНК вируса гепатита В пациенты должны лечиться с помощью противовирусных препаратов. При отсутствии HBV ДНК в сыворотке крови, независимо от наличия или отсутствия antiHBs, необходимо проводить тщательный мониторинг АЛТ и HBV ДНК каждые 1-3 месяца в зависимости от типа иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний. При выявлении HBV ДНК в сыворотке крови необходимо назначать АН.

Библиография

1. Cocco P, Piras G, Monne M, et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol.* 2008;87(5):148-54
2. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2003;125:1723-32
3. Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Осканова Р.С., и соавт. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Российский медицинский журнал.* 2006;5:14-18
4. Idilman R, Colanntoni A, De Maria N, et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(4):302-9
5. Zignego AL, Giannini C, Ferri C, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2467-78
6. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis c virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol.* 2006;17: 1434-40

7. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte programs. *J Clin Oncol*. 2006;24:953-60
8. Tomita N, Kodama F, Takabayashi M, et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph*. 2003;44:1159-64
9. Yang SH, Kuo SH. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2008;87(4):325-7.
10. Szynglarewicz B, Matkowski R, Smorag Z, et al. Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(4):382-4
11. Garcia M, Carranza ME. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. *An Med Intern*. 2007;24(8):405-6
12. De Renzo A, Perna F, Persico M, et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2008;4:28-34
13. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *The Lancet Oncology*. 2002;3(6):333-340.
14. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: Role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest*. 2006;24:548-552
15. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: Analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol*. 2006;17:1434-1440
16. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet*. 1996;347:92-93
17. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:599-608
18. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, et al. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:211-214
19. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Am J Hematol*. 2008;83:59-62
20. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: An Italian multi-center case-control study. *Blood*. 2003;102:996-999
21. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94
22. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение. *Практикующий врач*. 2004;1:2-5
23. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита В. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(1):13-18
24. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В., Танащук Е.Л. Энтекавир в лечении реактивации HBV – инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012;5:66-74
25. Маевская М.В., Бугаев А.О. Энтекавир - новое в лечении больных хроническим гепатитом В. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол*. 2007;2:1-6
26. Ferreira R, Carneiro J, Torres J, et al. Fatal Hepatitis B Reactivation Treated With Entecavir in an Isolated Anti-HBs Positive Lymphoma Patient: A Case Report and Literature Review. *The Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(4):277-281

27. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007;136:699-712
28. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med.* 1989;73:911-917
29. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol,* 2010;28:5097-5100
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-185