

Вопросы гепатотоксичности при лечении больных лифомами, сочетанными с ВИЧ и вирусными гепатитами В и С

¹Чистякова А.В., ¹Стуклов Н.И., ²Туманова М.В., ²Дубницкая М.Г., ²Мухин О.В., ²Сергеева Е.П., ²Пивник А.В.

¹ФГАОУВО Российский университет дружбы народов (РУДН). Кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН, Москва;

²ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С.Логина (МКНЦ им. А.С. Логина), Москва

ВВЕДЕНИЕ

Определенные варианты лимфом, а именно диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), лимфома Беркитта (ЛБ) и плазмобластная лимфома (ПлБЛ) относятся к СПИД-определяющим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. По данным А.В. Пивника и соавт. до внедрения в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (1989-1996 гг) средняя выживаемость ВИЧ-инфицированных больных ДВККЛ и ЛБ составляла 6 месяцев. Благодаря использованию ВААРТ показатели выживаемости таких больных приближаются к общим в популяции без ВИЧ-инфекции.

Коинфицирование вирусами гепатита С (ВГС) и В создает определенные трудности, требующие решения. Клиническая практика демонстрирует более высокую частоту развития гепатотоксичности при лечении таких больных. Также известно, что коинфекция ВИЧ у пациентов, страдающих хроническим гепатитом С (ХГС), приводит к более быстрой прогрессии поражения печени (развитие цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы).

По данным работы отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных состояний Московского Клинического Научного Центра (МКНЦ) им. С.А. Логина за период 2011–2016 гг. наблюдались 176 больных лимфомами, в сочетании с ВИЧ. По количеству больных ВИЧ-ассоциированная лимфома Ходжкина (ВИЧ-ЛХ) стоит на втором месте, уступая лишь ДВККЛ. При этом процент больных с коинфекцией вирусом гепатита (С, В или коинфекция С+В) составляет 30%. В свете такой распространенности коинфицирования вопрос проблема лечения вирусных гепатитов у данной категории пациентов является крайне актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту развития и степень лекарственной гепатотоксичности, частоту гематологической токсичности и наступления ремиссии у больных ВИЧ-ЛХ при коинфекции ВГС и при ее отсутствии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 13 больных ВИЧ-ЛХ, получивших химиотерапевтическое лечение по протоколу ABVD в период 2014–2017 гг. Больные рандомизированы на две группы: ВИЧ-ЛХ с коинфекцией ВГС (ВИЧ-ЛХ-ВГС) и ВИЧ-ЛХ без коинфекции (ВИЧ-ЛХ). Сравнимые группы были идентичны по возрасту, полу и стадии заболевания.

В группу ВИЧ-ЛХ включено 5 больных (3 мужчины и 2 женщины), средний возраст $46 \pm 11,7$ лет (от 28 до 57), из них двое больных были со IIA стадией, один – с IIIB стадией и двое – с IVB стадией. У троих больных был смешанно-клеточный гистологический вариант ЛХ, у двоих – нодулярный склероз II (NSII)..

В группу ВИЧ-ЛХ-ХГС включено 7 пациентов (5 мужчин и 2 женщины), средний возраст $39 \pm 16,1$ лет (от 26 до 73), из них у 1 больного была IA стадия ЛХ, у 1 – стадия IIB, у 3 – стадия IIIB и у 2 – стадия IVB. Гистологические варианты ЛХ были установлены следующие: у 3 пациентов – смешанно-клеточный вариант, у 2 – нодулярный склероз I (NSI) и у 1 – нодулярный склероз II (NSII).

Степень лекарственной гепатотоксичности определялась согласно критериям гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CNC) США, представленными в таблице 1.

Гематологическая токсичность оценивалась при снижении числа лейкоцитов (нейтрофилов) ниже 1000 кл/мкл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

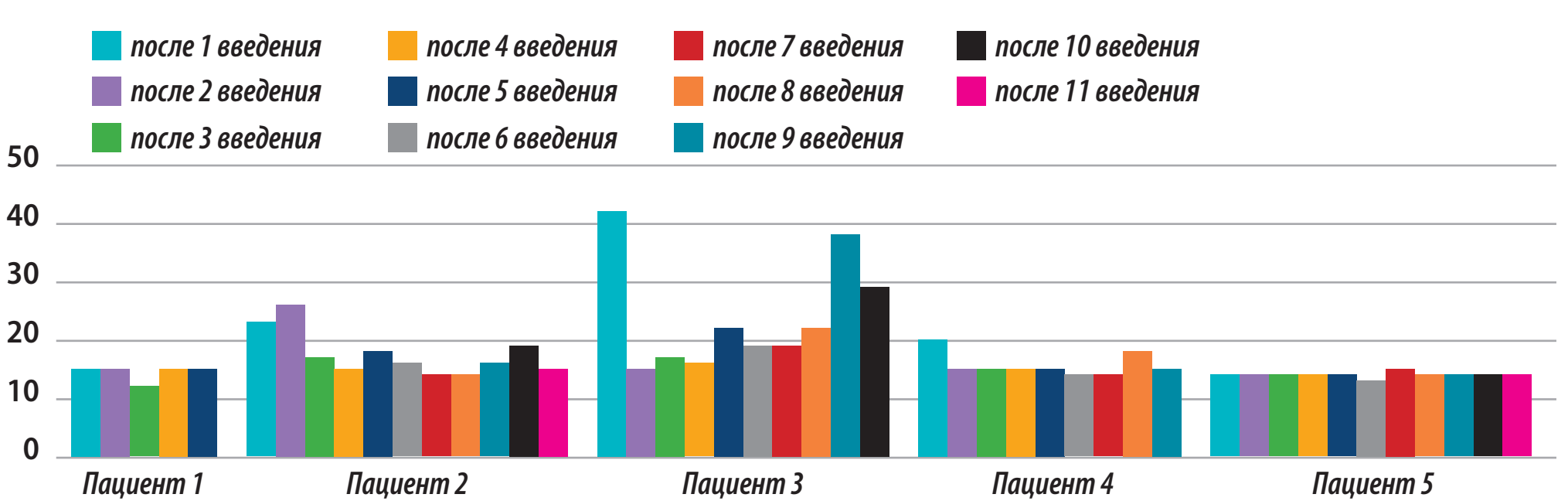
В группе ВИЧ-ЛХ 3 пациента из 5 получили по 6 курсов ABVD. Двое пациентов не закончили лечение (1 пациент получил 5 курсов и 1 – 3 курса) в связи с низкой приверженностью лечению. Только у одного из пяти пациентов в этой группе было отмечено однократное изменение уровня печеночных тестов, соответствующее I степени токсичности, не требующее редукции доз химиопрепаратов или назначения гепатопротекторов.

У четверых из пяти пациентов развился агранулоцитоз, что потребовало назначения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ): у одного пациента – после первого введения химиопрепаратов, у одного – после второго, и у двоих пациентов – после четвертого введения ABVD (рис. 1).

Полная клинико-гематологическая ремиссия была констатирована у всех пациентов указанной группы.

Двое из пяти пациентов значимо удлиннили интервалы между введениями препаратов (более 20 дней между введениями) в связи с развитием осложнений: агранулоцитоз, токсическая энтеропатия, псевдомембранозный колит (рис. 3).

Рис. 3. Длительность интервалов между введениями химиопрепаратов курса ABVD в группе больных ВИЧ-ЛХ в днях



Оценить частоту развития анемии в процессе лечения в данной выборке пациентов не представилось возможным в связи с несколькими причинами. У 4 больных из 13 в дебюте заболевания отмечалось вовлечение костного мозга, в связи с чем уровень гемоглобина и количество эритроцитов в процессе лечения у них повышались. Помимо этого, у 5 больных отмечалось развитие гемолитической анемии, как осложнение ВААРТ, им проводилась замена антиретровирусных препаратов с последующим регрессом анемии.

Табл. 1. Критерии гепатотоксичности (NCCN, CTC)

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5–3 раза выше нормы	> 3–10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
Гамма-глутамилтрансептидаза (ГГТП)	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	3–2 г/дл	< 2 г/дл	–
МНО*	> 1–1,5	> 1,5–2,0	> 2,0	–
Дисфункция / печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный / ретроградный кровоток	–

*Cancer Therapy Evaluating Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). March 31, 2003. URL: <http://ctep.cancer.gov>

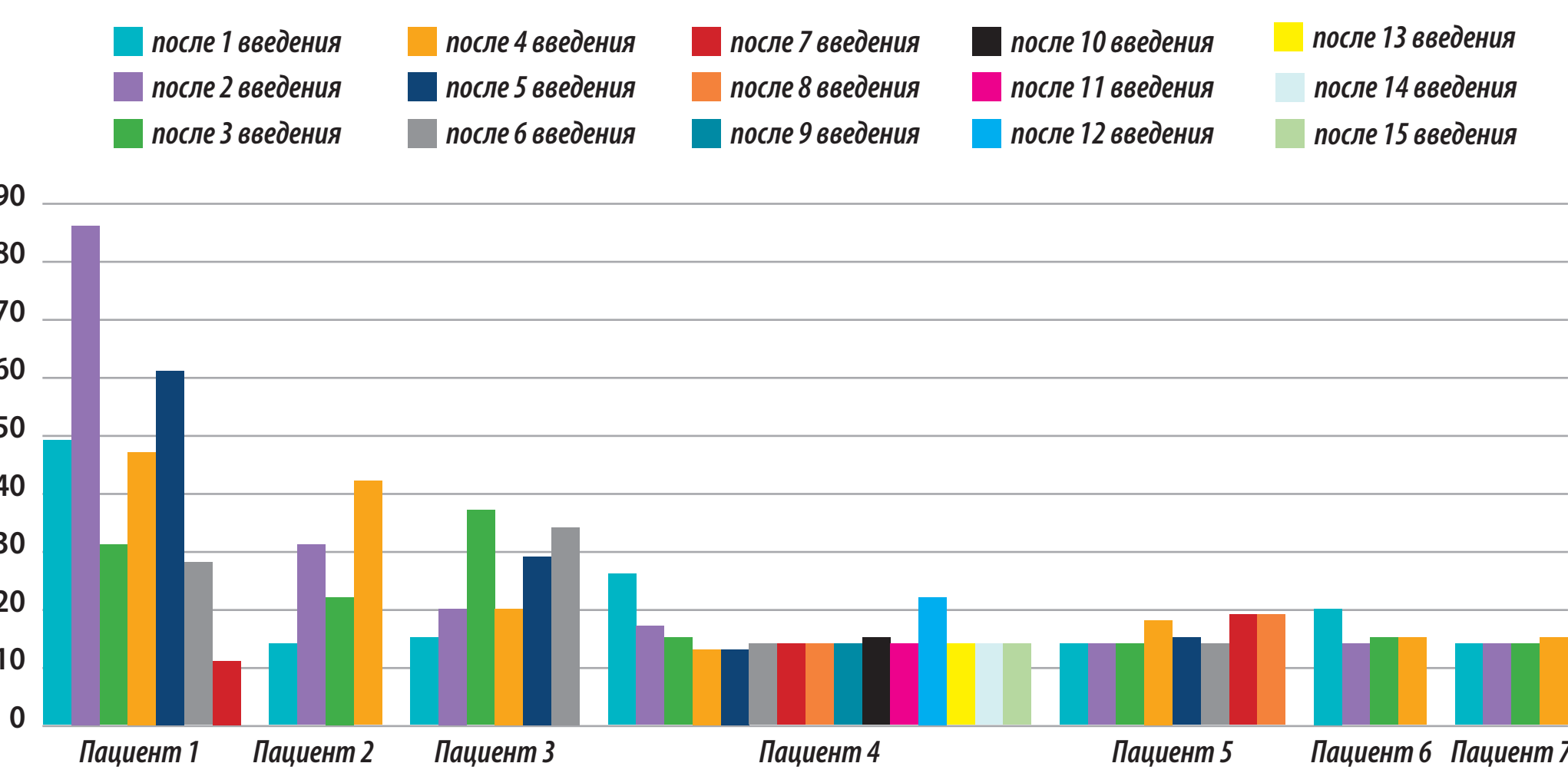
У всех пациентов из группы ВИЧ-ЛХ-ХГС отмечалось развитие лекарственной гепатотоксичности, требующее назначения гепатопротекторов: у 5 пациентов – до II степени, у 2 пациентов – до III степени. У 3 пациентов, помимо назначения гепатопротекторов, дополнительно потребовалось редуцировать дозы химиопрепаратов.

У шести из семи пациентов с коинфекцией вирусным гепатитом С развился агранулоцитоз, требующий назначения препаратов Г-КСФ: у 2 пациентов – после первого введения химиопрепаратов, у троих – после второго введения и у одного пациента – после четвертого введения ABVD (рис. 2).

Из семи пациентов четыре получили полный курс лечения согласно стадии ЛХ, у всех из них констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Один пациент получил 4,5 курса (9 введений), в настоящее время находится на лечении, констатирована неполная ремиссия. Двое из семи пациентов прервали лечение.

Значимые сдвиги сроков введения препаратов (более 20 дней между введениями) отмечались у пяти из семи пациентов в связи с развитием осложнений: лекарственной гепатотоксичности, агранулоцитоза, инфекционных осложнений (пневмония, псевдомембранозный колит), токсической энтеропатии. Интервалы доходили до 86 дней (рис. 4).

Рис. 4. Длительность интервалов между введениями химиопрепаратов курса ABVD в группе больных ВИЧ-ЛХ-ХГС в днях



ВЫВОДЫ

- 1) Согласно приведенным результатам, частота наступления ремиссии ЛХ выше в группе больных без ВГС.
- 2) Частота развития агранулоцитоза сопоставима в двух группах.
- 3) Степень лекарственной гепатотоксичности и частота ее развития значительно выше в группе больных, коинфицированных ВГС. Этим обусловлено более частое несоблюдение сроков введения химиопрепаратов у больных ВИЧ-ЛХ-ХГС, сочетающееся с необходимостью приема пациентами гепатопротекторов, что в совокупности приводит к снижению эффективности химиотерапевтического лечения основного заболевания (ЛХ) и к повышению его стоимости.

Перспективным путем решения данной проблемы является внедрение новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) в лечении ХГС. В отделении онкогематологии МКНЦ им. С.А. Логина уже имеется опыт применения ПППД у больных лимфомами, сочетанными с ВИЧ и ВГС. Результаты проводимого лечения будут опубликованы в ближайшем будущем.