

Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С

В последние два десятилетия собран большой объем научной информации, подтверждающей участие инфекционных агентов в патогенезе развития примерно 15% всех опухолей в мире. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) идентифицировало в качестве канцерогенных 10 инфекционных агентов. Согласно данным наиболее крупного метаанализа, опубликованного в журнале *Lancet Global Health* в 2016 г., из 14 млн новых случаев рака в мире за 2012 г., 2,2 млн (15,4%) ассоциированы с различными инфекциями. Наиболее важными канцерогенами являются *Helicobacter pylori* (770 000 случаев), вирус папилломы человека (640 000), вирус гепатита В (420 000), вирус гепатита С (170 000) и вирус Эпштейна-Барр (120 000).

Вирусы гепатита В (HBV) и С (HCV) ответственны, в первую очередь, за развитие рака печени. В ряде исследований показана высокая частота конкурентной инфицированности больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) HBV, однако прямого участия его в патогенезе лимфом не выявлено.

С другой стороны, доказано, что наличие HCV увеличивает риск развития НХЛ в 2,4 раза (2,0-3,0). Эта цифра существенно возрастает в регионах с высокой инфицированностью вируса (в Египте частота НХЛ среди HCV-инфицированных приближается к 24%). Наиболее распространенными вариантами является лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфоплазмочитарная и диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ).

Показано, что хроническая персистенция вируса приводит к длительной стимуляции антиген-специфических олиго-, а затем и моноклональных В-клеток, что в итоге реализуется в ЛМЗ с возможной дальнейшей трансформацией в агрессивную ДВКЛ. Кроме того, существует альтернативный путь развития ДВКЛ *de novo*, основанный на прямом участии белков HCV в опухолевой трансформации В-лимфоцитов. Менее изучена возможность развития фолликулярной лимфомы у HCV-позитивных больных. В данных ситуациях можно предположить, что воспалительные цитокины и неопухоловое реактивное микроокружение, активность которых увеличивается при хронической HCV инфекции, стимулируют пролиферацию и трансформацию IgH/BCL2-позитивных клонов. Ассоциации HCV с другими лимфопролиферативными заболеваниями не установлено.

Таким образом, существуют две основные проблемы, касающиеся вирусных гепатитов и НХЛ. Первая – доказанная ассоциация HCV с рядом В-клеточных лимфом, которая диктует необходимость обсуждения противовирусной терапии как важного, а зачастую и самостоятельного метода противоопухолевого лечения. И вторая – существующая возможность реактивации вирусного гепатита (в основном HBV, крайне редко HCV), индуцированной противоопухолевым лечением, с развитием печеночной недостаточности в процессе иммунохимиотерапии или после ее завершения.

Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом С

Всем больным после установления диагноза НХЛ обязательно проводится исследование крови на антитела к HCV, при выявлении anti-HCV следует провести качественное и количественное определение HCV РНК методом ПЦР. У пациентов с хроническим гепатитом С (HCV РНК+ в крови) необходимо оценить активность процесса в печени и лабораторные показатели повреждения гепатоцитов, определить стадию фиброза, а также исключить другие причины поражения печени.

Выбор дальнейшей тактики лечения зависит от варианта НХЛ. В начале 2002 г. были опубликованы первые работы, в которых показано, что у больных индолентными лимфомами, ассоциированными с вирусом гепатита С, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только антивирусной терапии (АВТ). Первые такие исследования касались применения интерферона-α в комбинации с рибавирином у больных ЛМЗ и смешанной криоглобулинемией. В дальнейшем были опубликованы результаты АВТ у большого числа больных с HCV+ НХЛ: общая эффективность лечения составила 77%, медиана длительности ответа опухоли превышала 33 месяца. Была показана четкая корреляция между частотой вирусологической и противоопухолевой ремиссии. L. Arcaini с соавторами показали, что применение АВТ на любом этапе лечения HCV+ НХЛ достоверно улучшает общую выживаемость больных. Эти и многие другие исследования послужили основой для рекомендаций АВТ как возможной первой опции лечения больных HCV-ассоциированными индолентными лимфомами. В последние годы стали доступными препараты прямого противовирусного действия (ингибиторы протеазы и полимеразы HCV), которые коренным образом изменили подходы к лечению HCV. Эти препараты отличаются высокой эффективностью (90-95%), хорошим профилем безопасности и удобным режимом дозирования (1-2 таблетки в сутки в течение 12 недель). Первые, очень обнадеживающие публикации применения софосбувира при индолентных лимфомах подтвердили, что наряду с высоким вирусологическим ответом данный препарат индуцирует также противоопухолевый ответ, сопоставимый с применением интерферона. Эти данные требуют подтверждения на большом клиническом материале, но сегодня уже очевидно, что благоприятный профиль токсичности позволяет комбинировать их как с ритуксимабом (при высокой опухолевой нагрузке), так и при необходимости с иммунохимиотерапией. Быстрая эрадикация HCV приводит к стойкой ремиссии лимфомы, предотвращает развитие печеночных осложнений, повышает толерантность к применению в будущем лекарственной противоопухолевой терапии.

Лечение больных агрессивными НХЛ, ассоциированными с HCV, должно проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению определенного варианта лимфомы и включать иммунохимиотерапию. Противовирусное лечение необходимо назначить одновременно или сразу после завершения программы лечения лимфомы. Получены данные о большей частоте достижения ремиссии лимфомы и меньшем числе рецидивов при одновременном назначении химио- и противовирусной терапии.

В ряде исследований указывается на повышение печеночной токсичности при проведении иммунохимиотерапии у больных, инфицированных HCV. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим, в период проведения химиотерапии (ХТ) при

повышении уровня трансаминаз выше исходных значений показано мониторирование функционального состояния печени и количественное определение вирусной нагрузки. Получены данные о том, что при значимой реактивации HCV-инфекции добавление безинтерфероновой противовирусной терапии к иммунохимиотерапии приводит к быстрому снижению активности трансаминаз, что позволяет продолжить лечение опухоли. Мониторинг биохимических показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 12 месяцев после завершения противоопухолевого лечения, т. к. одним из важных факторов реактивации гепатита может быть восстановление иммунной системы.

Больным хроническим гепатитом С не противопоказана высокодозная ХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ТГСК), однако в этом случае она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно при наличии цирроза печени. После трансплантации у больных с HCV-инфекцией увеличивается риск развития цирроза печени и тяжелого холестатического варианта течения хронического гепатита С. Лечение препаратами прямого противовирусного действия позволяет в короткие сроки излечить HCV-инфекцию примерно у 90% больных, что значительно снижает остроту и актуальность этой проблемы.

Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом В

У больных НХЛ, получающих иммунохимиотерапию, описана реактивация вирусного гепатита В с развитием фульминантной печеночной недостаточности и смерти пациента. Медиана времени до реактивации гепатита В после начала применения ритуксимаба может составить 4 месяца. По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных, получающих ХТ, реактивация гепатита развивается в 67% случаев. К факторам риска реактивации вирусного гепатита В относятся молодой возраст, мужской пол, применение ритуксимаба и ВДХТ с ТГСК, высокая вирусная нагрузка до начала лечения, продолжительная иммуносупрессия. Установлено, что исходно высокая виремия (HBV ДНК >105 МЕ/мл) и наличие HBeAg являются важными факторами риска реактивации HBV. В тоже время, даже у пациентов с признаками «перенесенной» или латентной HBV-инфекции (отсутствие HBsAg и наличие anti-HBs и/или anti-HBc) возможна реактивация гепатита В при проведении интенсивной терапии и/или применении ритуксимаба. При этом отмечается реверсия anti-HBs в HBsAg и появление HBV ДНК. Среди всех опубликованных наблюдений реактивация HBV инфекции у больных лимфомой при лечении ритуксимабом отмечалась в 39% случаев, смертность от печеночной недостаточности составила 52%.

Реактивация гепатита В характеризуется появлением и/или повышением в сыворотке крови уровня HBV ДНК с последующим (спустя 1-11 месяцев) увеличением активности АЛТ, отражающим острое повреждение печени. У части пациентов отмечается бессимптомное течение заболевания. Мониторинг уровня HBV ДНК в сыворотке крови необходимо проводить с помощью ПЦР 1 раз в 3 месяца. Диагностическими критериями реактивации гепатита В являются: пятикратное повышение уровня АЛТ в сыворотке крови или повышение АЛТ в три раза от первоначального значения; повышение уровня HBV ДНК сыворотки крови более чем на 1 log копий/мл от исходного уровня;

выявление HBV ДНК у больных с позитивным HBsAg при ее отрицательном значении до начала ХТ или появление HBsAg и HBV ДНК у больных с положительными маркерами anti-HBc, anti-HBe и/или anti-HBs. Увеличение вирусной нагрузки HBV ДНК в крови предшествует росту АЛТ в среднем на 3-4 недели.

Таким образом, количественная оценка HBV ДНК и уровня АЛТ в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции.

В онкогематологической практике наиболее часто реактивация вируса обусловлена восстановлением иммунной системы пациента после отмены ХТ. При этом в течение нескольких недель или даже месяцев у большинства больных наблюдается обострение заболевания вследствие усиленного лизиса гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В. Эта стадия характеризуется нарастанием цитолиза, в ткани печени развиваются массивные некрозы, при тяжелом течении могут развиваться желтуха и другие признаки декомпенсации заболевания печени (печеночная недостаточность, коагулопатия и печеночная кома).

Основная профилактика реактивации HBV заключается в вакцинации против гепатита В серонегативных больных со злокачественными опухолями и в превентивном начале противовирусной терапии. У больных, не имеющих маркеров HBV (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), в связи с отсутствием времени для полноценной вакцинации в режиме 0-1-6 месяцев, рекомендуется вакцинация двумя дозами с интервалом в 4 недели с введением третьей дозы 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 контроль anti-HBs согласно общепринятым рекомендациям.

Всем больным, которым планируется назначение ритуксимаба, необходимо плановое исследование HBsAg и anti-HBc (если один из тестов положительный, рекомендуется исследование вирусной нагрузки методом ПЦР). Показано, что профилактическое назначение противовирусной терапии значительно снижает риск реактивации гепатита В, предотвращает развитие печеночной недостаточности и смерти больного.

Всем больным лимфомой с наличием в крови HBsAg, которым планируется иммунохимиотерапия, необходимо как можно раньше (перед началом иммунохимиотерапии) провести превентивную противовирусную терапию, вне зависимости от наличия HBV ДНК в крови, и соответствующий мониторинг (АЛТ/АСТ, HBV ДНК качественный и/или количественный 1 раз в 3 мес.).

В случае использования ритуксимаба или аналогичных по механизму препаратов **у пациентов без HBsAg с наличием anti-HBc необходимо профилактическое назначение противовирусной терапии**, регулярный мониторинг печеночных показателей, а также анализ на HBsAg и HBV ДНК (для раннего выявления возможной реактивации) с интервалом не реже 1 раза в 3 мес. При появлении признаков реактивации гепатита В (обнаружение HBsAg, появление HBV ДНК и повышение активности АЛТ/АСТ) необходимо отменить ритуксимаб.

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, сроками проведения ХТ, степенью иммуносупрессии и ее продолжительностью. Европейское сообщество гепатологов с 2018 года рекомендует проводить профилактическое лечение АН в течение всего периода ХТ, независимо от уровня вирусной нагрузки, и еще 12 месяцев после ее окончания.

Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (>2000 МЕ/мл), которым планируется длительная ХТ и повторные курсы лечения, должны назначаться более мощные противовирусные препараты с высоким барьером развития резистентности, т. е. энтекавир (0,5 мг/сут) или тенофовир (300 мг/сут). Вследствие высокого риска развития резистентности к ламивудину, его применение оправдано (из-за более низкой стоимости) в случае предполагаемого короткого курса ХТ (не более 6-12 мес.) и при исходно низкой вирусной нагрузке (HBV ДНК <2000 МЕ/мл).

Библиография

1. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Oncology* 2016; v.4 (9), 609-16
2. Couronné E, Bachy S, Roulland B, Nadel F, Davi M, Armand et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Annals of Oncology*, Volume 29 (1), 2018, 92–100
3. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol.* 2016 Jan 18; 8(2): 107–116.
4. Merli M, Carli G, Arcaini L, Visco C. Antiviral therapy of hepatitis C as curative treatment of indolent B-cell lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 14; 22(38): 8447–8458.
5. Cocco P, Piras G, Monne M, et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol.* 2008;87(5):148-54
6. 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
7. 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
8. Idilman R, Colanntoni A, De Maria N, et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(4):302-9
9. Zignego AL, Giannini C, Ferri C, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2467-78
10. 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
11. 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

12. 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
13. 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.
14. 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
15. Garcia M, Carranza ME. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. *An Med Intern.* 2007;24(8):405-6
16. 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
17. 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.
18. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: Role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest.* 2006;24:548-552
19. 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
20. 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
21. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:599-608
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение. *Практикующий врач.* 2004;1:2-5
27. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита В. *Клиническая фармакология и терапия.* 2004;13(1):13-18
28. 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
29. Маевская М.В., Бугаев А.О. Энтекавир - новое в лечении больных хроническим гепатитом В. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2007;2:1-6
30. Ferreira R, Carvalheiro 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

31. 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
32. 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
33. 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
34. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-185
35. Persico M., Aglitti A., Caruso R., et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in HCV infected patients with Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Hepatology,* 2017; *Hepatology,* 2018 Jan; 67(1):48-55
36. Merli M., Frigeni M., Gotti M., et al. Direct-acting antivirals during or after immunochemotherapy in hepatitis C virus-positive diffuse large B-cell lymphomas. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1341-1343.