

К вопросу лечения хронического гепатита С при коинфекции ВИЧ у больных лимфомами

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

¹ФГАОУВО Российский университет дружбы народов (РУДН)

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН, Москва

²ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ), Москва

В-клеточные лимфомы (ВклЛ) являются самой распространенной опухолью гемопоэтической ткани с ежегодным ростом заболеваемости примерно на 3% по всему миру [1]. Многие исследователи связывают данный феномен с ролью некоторых повсеместно распространенных вирусов и бактерий, разными механизмами приводящих к развитию злокачественной лимфопролиферации (ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, вирусы гепатитов В, С, герпес-вирус 8 типа, Helicobacter pylori и некоторые другие инфекционные агенты).

С момента появления первых публикаций об ассоциации вирусных гепатитов В и С с В-клеточными лимфомами, датированных 1994 годом [2,3], проведено множество исследований по всему миру, демонстрирующих этиологическую роль указанных вирусов в развитии В-клеточных лимфом [1]. Более 75 % лимфом при вирусных гепатитах происходят из В-лимфоцитов и относятся к зрелоклеточным лимфомам, первично экстранодальным: лимфомы печени, селезенки, слюнных желез [1].

С момента открытия ВИЧ (начало 1980-х годов) ведется активное изучение вируса и заболевания, им вызываемого. При пороговом уровне 200/мкл вследствие глубокого дефицита клеток CD4+ развиваются заболевания, определяющие СПИД (стадия IV ВИЧ-инфекции), к которым относятся и ВклЛ. Без приема высокоактивной антиретровирусной терапии (БААРТ) ВИЧ-ассоциированные лимфомы развиваются в среднем через 5–7 лет после инфицирования, при проведении БААРТ – через 10–12 лет. [4]. Локализация ВИЧ-лимфом преимущественно экстранодальная (органы ЖКТ, ЦНС, печень, костный мозг, серозные полости и ротовая полость), преобладают агрессивные варианты: лимфома Беркитта, ДВКЛ, первичная лимфома ЦНС, плазмобластная лимфома полости рта, реже – лимфома Ходжкина и Т-клеточные лимфомы [4]. Благодаря использованию БААРТ, эффективность лечения СПИД-лимфом и показатели выживаемости больных приближаются к таковым в общей популяции больных лимфомами без ВИЧ [4, 5].

Ввиду общих путей заражения, нередко случаи коинфекции ВИЧ и вирусными гепатитами. Так, по оценкам разных исследователей, у 15–40% больных гепатитом С выявляется коинфекция с ВИЧ. В свою очередь, распространенность HCV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц составляет в среднем 40%, достигая 50–90% в городах. Более чем у 70% ВИЧ-инфицированных обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной HBV-инфекции [6].

В эру до внедрения БААРТ (1989–1996 гг.) прогноз СПИД-ассоциированной лимфомы был плохим вне зависимости от ее гистологического варианта. Доказано, что применение БААРТ позволяет значительно повысить эффективность лечения СПИД-ассоциированных лимфом [7], что подтверждает необходимость продолжения приема БААРТ во время проведения полихимиотерапии.

Коинфицирование вирусными гепатитами, в частности, вирусом гепатита С (ВГС) создает определенные трудности, требующие решения. Пациенты с коинфекцией ВИЧ и ВГС традиционно считаются «особенной популяцией» среди ВГС-инфицированных. Коинфекция ВИЧ у пациентов, страдающих хроническим гепатитом С (ХГС), приводит к более быстрой прогрессии поражения печени (развитие цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы) [8]. Исходное количество CD4-клеток < 200/мкл, наряду с недостаточно эффективным восстановлением их числа на фоне приема БААРТ (менее, чем на 100 клеток) является достоверным фактором быстрой прогрессии поражения печени. Количество копий РНК ВИЧ не влияет на скорость прогрессии поражения печени [8].

Известно, что эффективность противовирусной терапии ХГС пегилированным интерфероном и рибавирином у коинфицированных пациентов низкая, что обусловлено высокой токсичностью лечения [9]. Результаты исследований, изучающих эффективность применения противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), таких как софосбувир, ледипасвир, симепревид и другие, у пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГС, позволяют утверждать, что коинфекция ВИЧ более не ухудшает ответ на лечение вирусного гепатита С [9]. К неоспоримым преимуществам использования ПППД относится короткий срок развития устойчивого вирусологического ответа (менее 12 недель) и пероральная форма приема

По данным работы отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных состояний Московского Клинического Научно-практического Центра (МКНЦ), за период 2011–2015 гг. пролечено 176 больных лимфомами, ассоциированными с ВИЧ. Наиболее часто СПИД-ассоциированные лимфомы представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта, плазмобластной лимфомой и лимфогранулематозом, при этом процент больных с коинфекцией вирусом гепатита (С, В или коинфекция С+В) больных приближается к 50% (см. рис. 1). В свете такой распространенности коинфицирования вопрос лечения вирусных гепатитов у данной категории пациентов является крайне актуальным.

Выводы

Лечение лимфом, ассоциированных с коинфекцией ВИЧ и вирусными гепатитами, требует мультидисциплинарного подхода и активного взаимодействия врачей-гематологов, гепатологов и инфекционистов. Внедрение новых высокоактивных препаратов в лечении вирусных инфекций позволяет повысить эффективность лечения лимфом, ассоциированных с ВИЧ и вирусными гепатитами. Лечение ВГС у коинфицированных ВИЧ пациентов должно быть приоритетным в свете быстрой прогрессии поражения печени.

Рис. 1. Больные ВИЧ-ассоциированными лимфомами, находившиеся на стационарном лечении в отделении онкогематологии МКНЦ с 2011 по 2015 гг. (+/- коинфекция вирусным гепатитом С/В/В+С)

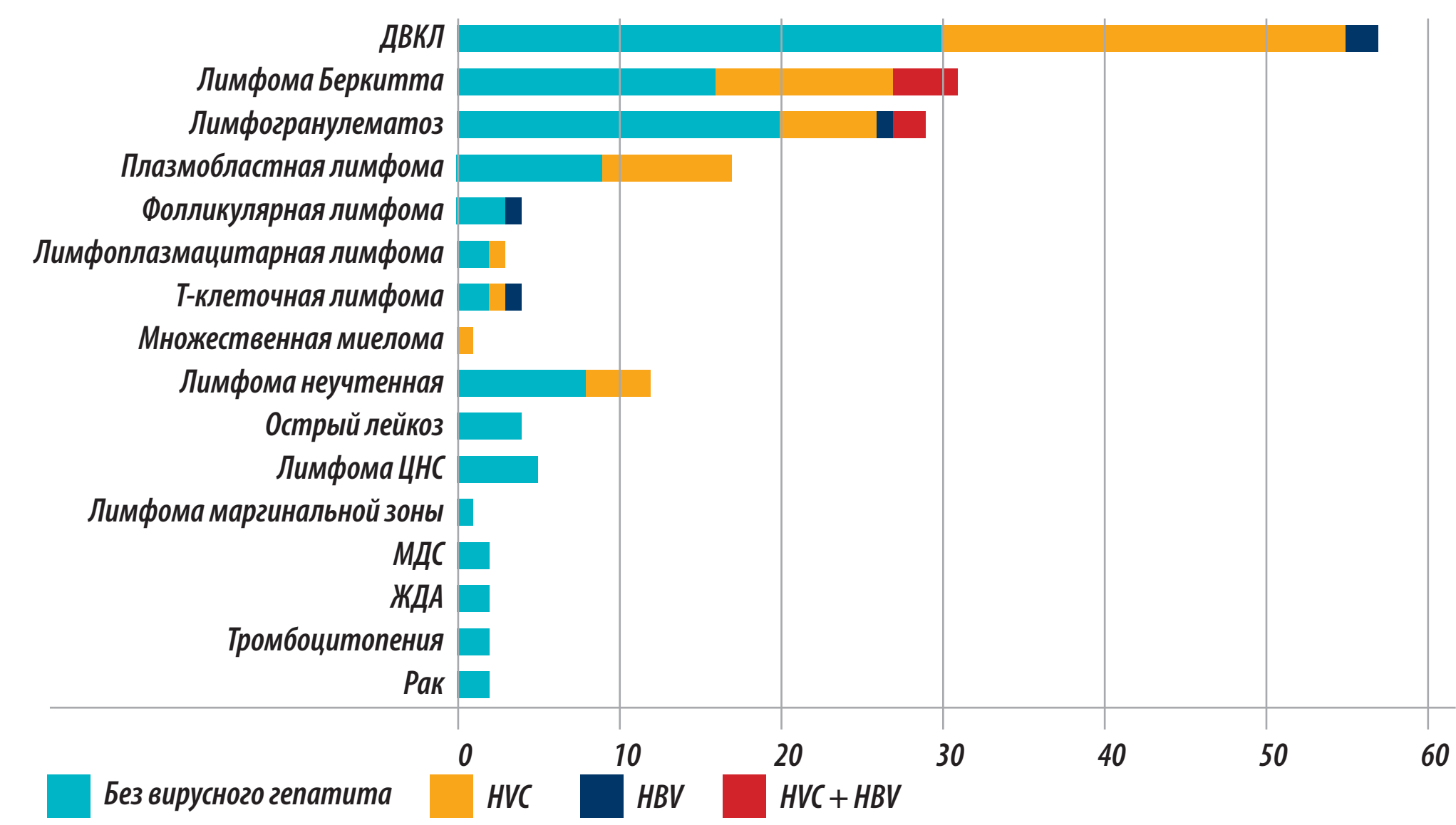


Табл. 1.

Нозология	% сочетания с вирусными гепатитами		
	HCV	HBV	HCV+HBV
Лимфома Беркитта	35,2%	-	11,7%
ДВКЛ	44%	4%	-
ЛГМ	20%	3%	6%
Плазмобластная лимфома	44%	-	-
Фолликулярная лимфома	-	25%	-
Лимфоплазматическая лимфома	33%	-	-
Т-клеточная лимфома	25%	25%	-
Множественная миелома	100%	-	-
Лимфома неуточненная	33%	-	-

Табл. 2. Распределение больных по возрасту и полу

		2011		2012		2013		2014		2015	
Муж		33 (71,7%)		28 (66,7%)		22 (66,7%)		27 (69,2%)		40 (72,7%)	
Жен		13 (28,3%)		14 (33,3%)		11 (33,3%)		12 (30,8%)		15 (27,3%)	
20–29	М	Нет данных		4	7	0	4	1	3	5	8
	Ж			3	(16,7%)	4	(12%)	2	(7,7%)	3	(14,5%)
30–39	М	22	34	15	25	12	18	14	18	19	26
	Ж	12	(74%)	10	(59,5%)	6	(54,5%)	4	(46%)	7	(47,3%)
40–49	М	6	7	4	5	6	6	9	11	12	14
	Ж	1	(15%)	1	(11,9%)	0	(18,2%)	2	(28,2%)	2	(25,5%)
50–59	М	3	3	4	4	4	5	3	7	3	5 (9%)
	Ж	0	(6,5%)	0	(9,5%)	1	(15,3%)	4	(18,1%)	2	
60–69	М	2	2	1	1	0		0		1	2 (3,7%)
	Ж	0	(4,5%)	0	(2,4%)					1	



Рис. 2.



Рис. 3.



Рис. 4.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. Marcucci, A. Mele. Hepatitis viruses and Non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. Blood. 2011; 117(6): 1792-1798.
2. Ferri C., Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 1994; 88(2): 392-394.
3. Galun E, Ilan Y, Livni N, et al. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. Am J Pathol. 1994; 145(5): 1001-1007.
4. А.В. Пивник и соавт. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2014; 7(3): 264-277.
5. Национальное руководство. ВИЧ-инфекция и СПИД. Под ред. В.В.Покровского. Изд-во ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2013 год; 607 стр.
6. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. ВОЗ, 2007. 552 с.
7. S.K. Barta et al. Changes in influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Annals of Oncology. 2015; 26: 958-966.
8. Jeffrey P. Anderson et al. CD4 recovery on antiretroviral therapy is associated with decreased progression to liver disease among hepatitis C virus-infected injecting drug users. Open Forum Infectious Diseases. 2015: 1-8.
9. Drosos E. Karageorgopoulos et al. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a «special population»? World Journal of Hepatology. 2015; 7(15): 1936-1952.