

Chronic hepatitis C and hematological malignanciesA.O. Buyeverov¹ and P.O. Bogomolov²**ABSTRACT**

Reactivation of chronic HCV-infection in cases of drug immunosuppression occurs relatively infrequently and rarely manifests itself as clinically significant liver injury. Certain alertness is required when such patients are treated with monoclonal antibodies in combination with glucocorticoids. Due to the extremely limited potentials of etiotropic therapies for HCV-infection in patients receiving immunosuppressive drugs for hematological malignancies, it is reasonable to follow the approaches similar to those in drug-induced hepatitis.

Keywords: chronic hepatitis C, immunosuppressive drugs, viral reactivation, drug-induced liver injury.

Accepted December 30, 2013

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RF MH 119992, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2, Moscow, Russian Federation

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research-and-Clinical Institute 129110, ul. Shechepkina, d. 61/2, str. 7, Moscow, Russian Federation

A.O. Buyeverov, DSci, Professor, Division of medicosocial expert evaluation and outpatient treatment

P.O. Bogomolov, PhD, Head of Moscow regional hepatology center

Correspondence should be sent to A.O. Buyeverov

119992, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 2483555, e-mail: bcl72@yandex.ru

**Хронический гепатит С
и онкогематологические заболевания**А.О. Буйверов¹, П.О. Богомолов²**РЕФЕРАТ**

Реактивация хронической HCV-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии, согласно большинству литературных источников, встречается относительно нечасто и редко манифестирует клинически значимым поражением печени. Тем не менее подобные наблюдения документированы, поэтому определенную настороженность в отношении таких пациентов проявлять следует, особенно при необходимости применения моноклональных антител в комбинации с глюкокортикоидами. При этом следует помнить о вероятной дозозависимости поражения печени. Весьма важным представляется также вопрос дифференциального диагноза активации течения хронического гепатита С с лекарственным поражением печени. Учитывая крайне ограниченные возможности этиотропной терапии HCV-инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты по поводу онкогематологической и другой патологии, целесообразна тактика их ведения, аналогичная таковой при лекарственном гепатите.

Ключевые слова:

хронический гепатит С, иммуносупрессоры, реактивация, лекарственное поражение печени.

Принято в печать: 30 декабря 2013 г.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О HCV-ИНФЕКЦИИ**Эпидемиология**

Распространенность хронической инфекции вирусом гепатита С (HCV) в мире составляет 0,5–2%, а общее число больных оценивается в 150–200 млн человек. Существуют регионы с необычно высокой распространенностью: более 6% в некоторых областях Африки и Саудовской Аравии, до 16% в изолированных поселениях в Японии.

В РФ в 2011 г. заболеваемость острым гепатитом С составила 1,83 случая на 100 000 населения. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) имеет тенденцию к увеличению. В 2011 г. этот показатель составил 39,92 случая на 100 000 населения, что, возможно, связано с улучшением диагностики. В общей структуре хронических гепатитов доля ХГС составила в 2011 г. 74,4%,

в Москве — 80,9%. Доминирует инфицирование HCV генотипа 1, хотя в последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества больных HCV генотипа 3.

Пути передачи — парентеральный, половой, вертикальный. Следует отметить, что роль полового пути минимальна. Среди супружеских пар, в которых один из партнеров инфицирован HCV, вероятность передачи менее 1%, но она возрастает при анальных контактах. Перинатальная трансмиссия от матерей — носителей вируса также низка — 3,5–6%, за исключением сочетания ХГС с ВИЧ-инфекцией, при которой частота передачи HCV достигает 14–16% [1–3].

Этиология и патогенез

Вирус гепатита С — РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм, покрыт оболочкой, относится к се-

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» 119992, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, стр. 7., Москва, Российская Федерация

мейству *Flaviviridae*. HCV характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обуславливает значительную изменчивость HCV и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

В качестве основного механизма поражения печени при HCV-инфекции рассматривается иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Вирус обладает способностью к внепеченочной репликации, что может приводить у отдельных пациентов к развитию системных проявлений. Наиболее хорошо изучена связь длительно персистирующей HCV-инфекции со смешанной криоглобулинемией.

При хронизации HCV-инфекции в ее острую фазу не наблюдается активный вирус-специфический CD4+ Т-клеточный ответ, отмечается преобладание Т-хелперов 2-го типа и продуцируемых ими цитокинов. Считается, что вирус способен влиять на процессы активации Т-хелперов, нарушая их взаимодействие с цитотоксическими лимфоцитами. Предполагается возможность процессинга неиммуногенных фрагментов вирусных белков, нарушающих их распознавание и, следовательно, активацию Т-хелперов.

Гуморальный иммунный ответ при HCV-инфекции, характеризующийся продукцией антител, направленных против структурных и неструктурных антигенов HCV, не защищает от повторного инфицирования даже гомологичными штаммами вируса. Тем не менее в экспериментальных исследованиях установлено образование специфических антител к белкам вирусной оболочки E1 и E2 (преимущественно к гипервариабельному региону HVR1), обладающих способностью к нейтрализации вируса. Как будет показано далее, этот факт в определенной степени объясняет возможность реактивации HCV-инфекции у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. Высокая гетерогенность HVR1 в совокупности с чрезвычайной изменчивостью в процессе инфекции обуславливает неэффективность гуморального ответа, т. к. нейтрализующее действие постоянно продуцируемых антител оказывается ограниченным во времени [4].

Клиническая картина и течение

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. У 6% пациентов отмечается астенический синдром. Относительно часто наблюдается тупая непостоянная боль или тяжесть в правом подреберье, как правило обусловленные сопутствующей дисфункцией желчных путей, существенно реже — тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, артралгия и миалгия. Следует помнить, что сам диагноз ХГС нередко выступает причиной депрессии и соматоформных расстройств.

Внепеченочные проявления HCV-инфекции наблюдаются существенно реже, чем считалось ранее. Описаны смешанная криоглобулинемия (проявляется пурпурой, артралгией, поражением почек, реже — нервной системы), мембранозный гломерулонефрит, синдром Шегрена, красный плоский лишай, аутоиммунная тромбоцитопения, поздняя кожная порфирия.

Острый гепатит С переходит в хронический у 60–85% пациентов, в связи с чем рассматривается как показание к противовирусной терапии. Наибольшие шансы на выздоровление имеют молодые женщины с желтушной формой острой HCV-инфекции. ХГС ведет

к формированию цирроза в среднем у 20% больных в течение 20–40 лет. На стадии цирроза вероятность развития гепатоцеллюлярного рака составляет 2–8% в год [1, 2].

Диагностика

Антитела к вирусу (анти-HCV) могут не выявляться у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, у новорожденных от матерей-носителей или при использовании недостаточно чувствительных методов диагностики. Основной маркер наличия вируса в организме — РНК HCV, в случае ее отсутствия диагноз ХГС не может считаться подтвержденным. Если планируется противовирусная терапия, обязательно определение генотипа вируса (выделяют 6 генотипов с подтипами) и вирусной нагрузки (количество копий вирусной РНК в 1 мл крови, может также выражаться в МЕ, соотношение 4:1). Вирусная нагрузка не коррелирует с активностью и скоростью прогрессирования ХГС. Имеются указания на более интенсивное прогрессирование болезни при инфицировании HCV генотипа 3, вероятно, за счет индукции инсулинорезистентности *in situ*.

Уровень аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансфераз (АСТ) редко достигает высоких значений и подвержен спонтанным колебаниям. Постоянно нормальная активность аминотрансфераз у 20% пациентов не коррелирует с выраженностью гистологических изменений. При повышении активности АЛТ в 10 раз и более можно с высокой степенью вероятности предполагать наличие в печени мостовидных некрозов.

Гистологическая картина ткани печени не имеет патогномоничных признаков, однако для ХГС помимо неспецифических воспалительно-некротических изменений характерно сочетание жировой и гидропической дистрофии, а также образование лимфоидных фолликулов. В ряде работ установлена четкая связь выраженности воспаления и фиброза с вероятностью формирования цирроза. Накоплены данные об ускоренном прогрессировании ХГС, обусловленного инфицированием HCV генотипа 3, ввиду инициации последним феномена инсулинорезистентности *in situ*.

Дополнительно целесообразно определять генотип пациента по аллельному варианту полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена интерлейкина 28В (*IL28B*), который при инфицировании HCV генотипа 1 служит важным предиктором эффективности противовирусной терапии [1–3].

Лечение хронического гепатита С

Учитывая реальную возможность излечения HCV-инфекции, любой инфицированный HCV пациент может рассматриваться в качестве потенциального кандидата на противовирусную терапию. Однако особенности течения хронической HCV-инфекции свидетельствуют об относительно невысоком риске прогрессирования ХГС до стадии цирроза печени, что позволяет выделять пациентов с неблагоприятным (по данным биопсии печени или неинвазивных методов диагностики фиброза) течением заболевания как первоочередных кандидатов на лечение. Таким образом, противовирусное лечение в первую очередь должно назначаться пациентам с признаками прогрессирующего фиброза печени.

К задачам лечения относятся:

- стойкая элиминация РНК HCV (равнозначна выздоровлению);
- нормализация активности аминотрансфераз;
- улучшение гистологической картины печени.

Эксперты международных гепатологических ассоциаций рекомендуют придерживаться принципа «ответ-ориентированной терапии», т. е. индивидуального изменения схемы и длительности противовирусного лечения в зависимости от начального ответа на него.

На эффективность противовирусной терапии в наибольшей степени влияют следующие факторы [1, 5, 6]:

- генотип HCV: 2 > 3 > 1b > 1a; генотип 4 ≈ 1b, генотипы 5, 6 ≈ 3;
- вирусная нагрузка: результаты хуже при высокой вирусемии (> 2 000 000 копий/мл, или 600 000 МЕ/мл), чем при низкой (< 2 000 000 копий/мл, или 600 000 МЕ/мл); наилучшие результаты при исходном количестве вируса менее 400 000 копий/мл, или 100 МЕ/мл;
- цирроз печени (стадия F4 по METAVIR); ухудшение результатов противовирусной терапии при прогрессировании фиброза от стадии 0 до стадии 3 продемонстрировано не во всех исследованиях;
- генетический полиморфизм интерлейкина 28В (rs12979860) CC > CT > TT;
- избыточная масса тела;
- коинфекция ВИЧ;
- отсутствие ответа на предшествующую терапию пэгинтерфероном- α и рибавирином.

В настоящее время общепринятой схемой лечения ХГС считается комбинация интерферона- α и рибавирина. Дозировка препаратов зависит от генотипа HCV и массы тела пациента. Наиболее эффективно применение пегилированного интерферона- α (пэгинтерферона- α) в сочетании с рибавирином.

При инфицировании HCV генотипа 1 или 4 назначают пэгинтерферон α 2a 180 мкг в неделю или пэгинтерферон α 2b 1,5 мкг/кг в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 15 мг/кг/сут. Курс лечения 48 нед.

При инфицировании другим генотипом вируса (2, 3, 5, 6) пэгинтерферон α 2a 180 мкг в неделю или пэгинтерферон α 2b 1,5 мкг/кг в неделю также назначают в комбинации с рибавирином в аналогичной дозировке. Вместе с тем имеются результаты исследований, свидетельствующие о возможности применения рибавирина при «благоприятных» генотипах HCV в стандартной дозе 800 мг/сут. Курс лечения 24 нед.

Недавно введенные в рекомендации по лечению ХГС ингибиторы вирусной протеазы теллапревир и боцепревир назначают в комбинации с пэгинтерфероном- α и рибавирином. Трехкомпонентная терапия повышает вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, в среднем на 20–30 % по сравнению с двухкомпонентной (до 85 %).

Основная цель лечения ХГС — достижение устойчивого вирусологического ответа, характеризующегося невозможностью выявления сывороточной РНК HCV через 6 мес. после окончания противовирусной терапии. По истечении этого срока рецидивы крайне редки, однако многие эксперты рекомендуют выполнение дополнительного анализа через год. Устойчивый ответ сопровождается элиминацией вируса из гепатоцитов, что подтверждается отсутствием РНК HCV в ткани печени при полимеразной цепной реакции *in situ* [2, 7, 8].

Вирусологический ответ сопровождается биохимическим (нормализация АЛТ и АСТ) и гистологическим (снижение индекса гистологической активности и индекса фиброза) эффектами. Последний может быть отсроченным, особенно при исходном фиброзе высокой степени. Отсутствие биохимического и гистологического ответов при достижении вирусологического требует тщательного исключения других причин повреждения печени.

HCV, криоглобулинемия и лимфомы

Обсуждение проблемы реактивации HCV-инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, целесообразно предварить напоминанием о роли HCV в генезе иммуноопосредованной патологии.

Установлено, что 90–100 % случаев смешанной криоглобулинемии II типа связаны с HCV-инфекцией. Данный тип характеризуется присутствием моно- и поликлональных иммуноглобулинов, содержащих HCVcore-протеин и РНК HCV в высокой концентрации. Моноклональный компонент представляет собой IgM/ κ с перекрестной реактивностью против IgG, отражающей экспансию моноклональной В-клеточной популяции. Клинические проявления криоглобулинемии, такие как пурпура, артралгия, реже нейропатия и гломерулонефрит, наблюдаются редко ($\leq 5\%$). При этом важно отметить, что у 8–10 % пациентов отмечается прогрессирующее течение патологии с развитием неходжкинских лимфом [9].

При HCV-ассоциированной криоглобулинемии в качестве первой линии рассматриваются стандартные схемы противовирусной терапии. В резистентных случаях продемонстрирована высокая эффективность ритуксимаба при хорошем профиле безопасности [10, 11]. Плазмаферез и криоаферез могут способствовать уменьшению вирусемии, т. к. вирусные частицы в значительных количествах концентрируются в криоглобулинах [11, 12].

Наиболее тесная связь HCV-инфекции и В-клеточных лимфом отмечена в некоторых географических областях, таких как Италия, Япония и юг США. В этих регионах чаще всего встречаются такие гистологические типы, как диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома из клеток маргинальной зоны [13].

Частота В-клеточных лимфом, ассоциированных с HCV, по литературным данным, варьибельна и составляет от 7,4 до 37 % [14]. Так, в Италии HCV-инфекция выявляется у 20–30 % пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны. Именно при этом типе наиболее часто проводится противовирусная терапия интерфероном- α с рибавирином или без него, хотя опубликованы работы по эффективности такого лечения и при других вариантах индолентных лимфом, в частности при лимфомаплазмочитарной лимфоме. Частота ответа в среднем составляет около 75 %, при этом гематологический ответ в значительной степени коррелирует с вирусологическим [15]. С другой стороны, ритуксимаб продемонстрировал свою эффективность при В-клеточных лимфомах, связанных с HCV-инфекцией [16].

Несмотря на накопленные данные, роль HCV в патогенезе лимфом до настоящего времени неясна. Кроме того, не все авторы подтверждают целесообразность лечения HCV-ассоциированных лимфом ритуксимабом. Данная терапевтическая тактика до сих пор остается предметом дискуссии [17].

НСV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

При поиске литературных источников, в которых освещаются проблемы реактивации НСV-инфекции на фоне применения иммуносупрессивных препаратов, исследователи оказываются лицом к лицу с несколькими проблемами. Первая из них — весьма небольшое число подобных наблюдений по сравнению с количеством публикаций по реактивации инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV). Логично предположить, что это указывает на относительную редкость данного феномена. Во-вторых, все исследования ретроспективные, часто с отсутствием попарных оценок исходных и конечных показателей, таких как количество РНК НСV и морфологические параметры. Во многих исследованиях число пациентов в группах невелико, что вызывает вопросы к статистической достоверности результатов. Наконец, затруднительно сравнение результатов между собой ввиду использования различных схем иммуносупрессии.

Однако главным вопросом остается сама трактовка понятия «реактивация НСV-инфекции». При хроническом гепатите В в качестве критерия реактивации рассматриваются одновременное или последовательное прогрессирующее увеличение вирусной нагрузки и уровня сывороточной АЛТ, и это логично, т. к. уровень ДНК HBV коррелирует с активностью воспаления ткани печени. Но при ХГС, как указывалось выше, уровень виремии не определяет ни скорость прогрессирования воспаления, ни темпы формирования фиброза [1, 3, 7].

Большинство исследователей соглашаются с Р. Mahale, подразумевающим под реактивацией НСV-инфекции 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением концентрации сывороточной РНК НСV $\geq 1 \log_{10}$ МЕ/мл, т. е. в 10 раз от исходного уровня [13, 18–22]. Реактивация НСV-инфекции на фоне химиотерапии злокачественных опухолей, в отличие от HBV-инфекции, наблюдается нечасто, но при этом, по крайней мере теоретически, имеется определенный риск ухудшения функции печени на фоне повышения активности воспаления [19].

Ранние публикации на рассматриваемую тему относятся ко второй половине 1990-х годов — к периоду интенсивного изучения роли НСV-инфекции в патогенезе различных заболеваний. Так, в работе Е. Zuckerman и соавт. [21] описаны 33 пациента с маркерами хронической НСV-инфекции. В качестве основного заболевания у 26 диагностирована В-клеточная лимфома, у 2 — лимфома Ходжкина, у 2 — острый миелоидный лейкоз, у 2 — хронический миелолейкоз и у 1 — множественная миелома. Биохимический анализ крови выполнялся до начала химиотерапии, в среднем через 19 дней после каждого цикла и по окончании курса. Исходно активность aminотрансфераз была нормальной у 14 (42 %) больных. Группа сравнения состояла из 241 пациента, не имевшего маркеров НСV и также получавшего химиотерапию. На фоне химиотерапии у 8 (24 %) больных основной группы и у 36 (15 %) — контрольной отмечен подъем активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы в 2,5 раза и более, и уровня билирубина 3,1 мг/дл и более ($p = 0,13$). Отсутствие статистически значимых различий позволило авторам сделать вывод о том, что ХГС не влияет на развитие лекарственной гепатотоксичности [21].

Исследование М. Lurri и соавт. включало 157 пациентов с В-клеточными лимфомами, из которых 37 (22,3 %) имели ХГС. На фоне химиотерапии у 33 из них изменения биохимических тестов отсутствовали, у 4 отмечено повышение активности aminотрансфераз, расцененное как следствие развития лекарственного гепатита [13].

В то же время по мере накопления опыта ведения таких пациентов и, особенно, после широкого внедрения в клиническую практику моноклональных антител стали появляться работы, свидетельствующие о том, что реактивация НСV все же вероятна и может иметь определенные клинические последствия.

Так, D. Ennishi и соавт. проанализированы 553 пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (131 НСV-позитивных и 422 НСV-негативных), получавших лечение по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Клинически значимая гепатотоксичность чаще наблюдалась у НСV-позитивных пациентов (27 %) по сравнению с НСV-негативными (3 %). Многофакторный анализ дал основание рассматривать НСV-инфекцию как фактор риска тяжелых гепатотоксических реакций (отношение рисков 14,72; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 6,37–34,03; $p < 0,001$). В процессе химиотерапии наблюдалось статистически значимое повышение уровня виремии ($p = 0,006$). Вместе с тем 3-летние общая и выживаемость без прогрессирования в группах статистически значимо не различались (75 vs 84 %, $p = 0,07$; 69 vs 77 %, $p = 0,22$ соответственно) [22].

В другом исследовании 3-кратный рост активности АЛТ в сочетании с повышением виремии не менее чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл (т. е. в 10 раз от исходной) отмечались у 33 (11 %) из 308 пациентов с верифицированной НСV-инфекцией. С помощью многофакторного анализа установлено, что у этой когорты больных чаще наблюдалась онкогематологическая патология (73 vs 29 % соответственно; $p < 0,001$) и лимфопения (6 vs 0 %; $p = 0,01$). Наиболее часто у пациентов с реактивацией НСV-инфекции применялся ритуксимаб ($p = 0,004$; отношение шансов 4,2; 95% ДИ 1,6–10,9), при этом средняя суммарная доза препарата была выше, чем у лиц со стабильными вирусологическими и биохимическими показателями. Реактивация сопровождалась досрочным прерыванием химиотерапии у 45 % пациентов и лишь у 11 % в группе сравнения ($p < 0,001$) [18].

Чаще всего реактивация, как и в случае HBV-инфекции, констатируется при назначении ритуксимаба [17, 18, 20–23], особенно в сочетании с высокими дозами преднизолона [24]. Кумулятивное действие указанных препаратов, вероятно, объясняется тем, что оба они способствуют усилению репликации НСV: ритуксимаб вследствие подавления продукции антител [25], а преднизолон вследствие активации проникновения вирусных частиц в гепатоциты как результат гиперэкспрессии специфических рецепторов на их мембранах [4]. Анализ литературных данных позволяет предполагать дозозависимый эффект ритуксимаба в отношении реактивации НСV. V. Pitini и соавт. рассматривают также в качестве фактора риска поражения печени 2-й генотип вируса [26], который, однако, в общей популяции больных ХГС встречается нечасто. Описана также реактивация НСV-инфекции с развитием тяжелого поражения печени на фоне лечения алемтузумабом [27].

Нельзя игнорировать тот факт, что при анализе подобных клинических ситуаций остро встает вопрос дифференциального диагноза с лекарственным поражением печени (ЛПП). По данным J. Floyd и соавт., применение противоопухолевых препаратов ведет к развитию ЛПП у 10–100 % пациентов, возрастая по мере увеличения количества компонентов терапии [28]. В качестве критерия клинически значимого поражения печени обычно рассматривается 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением конъюгированной фракции сывороточного билирубина или без такового. С другой стороны, колебания вирусемии в пределах $1 \log_{10}$ МЕ/мл вполне укладываются в рамки естественного течения ХГС. Следовательно, обозначенные выше критерии реактивации HCV-инфекции не позволяют провести четкую границу между последней и лекарственным гепатитом. Важно также отметить, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные о повышении риска ЛПП у пациентов с исходной патологией печени, в т. ч. хроническими вирусными гепатитами.

Небольшое по выборке, но интересное по дизайну исследование недавно проведено N. Corroia и соавт. [19]. Из 8 HCV-позитивных пациентов, получавших лечение ритуксимабом по поводу В-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза, у 7 наблюдалось повышение уровня РНК HCV в сыворотке и периферических мононуклеарах. У этих больных после отмены терапии констатирована активация гепатита (у одного с исходным циррозом печени — с признаками печеночной недостаточности). В то же время еще у одного больного с HCV-ассоциированным циррозом отсутствовали изменения концентрации РНК HCV и не отмечалось ухудшение течения болезни [19].

Другой протокол включал 28 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и HCV-инфекцией и 220 — с В-клеточной лимфомой без HCV-инфекции. Ни по показателям общей выживаемости, ни выживаемости без прогрессирования различий между группами не выявлено. Следует отметить, что основная и контрольная группы были сопоставимы по ответу на химиотерапию и по частоте гепатотоксичности. Авторы заключают, что ХГС не влияет на прогноз больных с В-клеточной лимфомой, получающих ритуксимаб [23].

В отношении других моноклональных антител литературные данные существенно более скудные. Вместе с тем этанерцепт продемонстрировал безопасность у пациентов с ХГС и ревматоидным артритом [29], а инфликсимаб — у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [30].

Большинство авторов сходятся во мнении, что влияние иммуномодулирующих препаратов на состояние больных ХГС небольшое [12, 17–20, 31–34]. Литературные источники в основном указывают на отсутствие каких-либо принципиальных различий в ответе на химиотерапию у HCV-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными, за исключением лиц с исходным нарушением функции печени [17]. Это утверждение относится не только к злокачественным опухолям. Так, получены данные, что иммуносупрессия у пациентов после трансплантации сердца не ведет к изменению естественного течения ХГС [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема реактивации хронической HCV-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии представляется

не столь актуальной, как в отношении HBV-инфекции. Большинство литературных данных свидетельствует об относительно невысокой ее частоте, с одной стороны, и редкой манифестации клинически значимого поражения печени — с другой. Тем не менее подобные случаи документированы, а значит, нужна определенная настороженность в отношении таких пациентов, особенно при назначении моноклональных антител в комбинации с глюкокортикоидами. При этом следует помнить о вероятной дозозависимости поражения печени. Весьма важным представляется также вопрос дифференциального диагноза активации течения ХГС и ЛПП.

Учитывая крайне ограниченные возможности этиотропной терапии ХГС у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты по поводу онкогематологической и другой патологии, считаем целесообразным придерживаться следующей тактики.

1. При повышении АЛТ или АСТ более чем в 3 раза от исходного уровня по возможности снижать дозы иммуносупрессоров с учетом продолжительности запланированного курса и динамики лабораторных показателей.
2. При подозрении на лекарственное поражение печени назначить препараты гепатопротективного ряда с учетом доказательной базы.
3. При повышении уровня билирубина и/или признаках гипокоагуляции (увеличение международного нормализованного отношения, протромбинового времени, повышение протромбинового индекса) иммуносупрессоры следует отменить.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буеверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2013.
[Buyeverov A.O. Khronicheskiye zabolevaniya pečeni. Kratkoye rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev (Chronic liver diseases. Concise manual for medical practitioners). M.: MIA, 2013.]
2. Рекомендации по ведению взрослых больных гепатитом С. Клинический обзор. гастроэнтерол. гепатол. 2013; 2: 3–32.
[Recommendations on management of adult patients with hepatitis C. Clin. perspekt. gastroenterol. gepatol. 2013; 2: 3–32. (In Russ.).]
3. Maasoumy B., Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2012; 26: 401–12.
4. Zeisel M.B., Fofana I., Fafi-Kremer S., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. J. Hepatol. 2011; 54: 566–76.
5. Liang T.J., Ghany M.G. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1907–17.
6. De Clercq E. Antivirals: past, present and future. Biochem. Pharmacol. 2013; 85: 727–44.
7. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. Gastroenterology 2012; 142: 1303–13.
8. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Мациевич М.В. и др. Возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных 3-м генотипом вируса. Инфек. бол. 2012; 2: 8–14.
[Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Matsiyevich M.V. et al. Potentials of enhanced efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C, infected with 3rd virus genotype. Infek. bol. 2012; 2: 8–14. (In Russ.).]
9. Monti G., Pioltelli P., Saccardo F. et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. Arch. Int. Med. 2005; 165: 101–5.
10. de Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthr. Rheum. 2012; 64: 843–53.

11. Bonilla-Abadia F., Echeverri A.F., Izquierdo J.H. *et al.* Efficacy and safety of rituximab in the treatment of vasculitic leg ulcers associated with hepatitis C virus infection. *Case Rep. Rheumatol.* 2012; 20: 923–37.
12. Firpi R.J., Nelson D.R. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2008; 22: 117–26.
13. Luppi M., Longo G., Ferrari M.G. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann. Oncol.* 1998; 9: 495–8.
14. Mazzaro C., Tirelli U., Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig. Liver Dis.* 2005; 37: 219–26.
15. Arcaini L., Merli M., Volpetti S. *et al.* Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 63: 81–5.
16. Cervetti G., Mechelli S., Riccioni R. *et al.* High efficacy of Rituximab in indolent HCV-related lymphoproliferative disorders associated with systemic autoimmune diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005; 23: 877–80.
17. Nooka A., Shenoy P.J., Sinha R. *et al.* Hepatitis C reactivation in patients who have diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab: a case report and review of literature. *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2011; 11: 379–84.
18. Mahale P., Kontoyiannis D.P., Chemaly R.F. *et al.* Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J. Hepatol.* 2012; 57: 1177–85.
19. Coppola N., Pisaturo M., Guastafierro S. *et al.* Increased hepatitis C viral load and reactivation of liver disease in HCV RNA-positive patients with onco-haematological disease undergoing chemotherapy. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44: 49–54.
20. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9: 156–66.
21. Zuckerman E., Zuckerman T., Douer D. *et al.* Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 83: 1224–30.
22. Ennishi D., Maeda Y., Niitsu N. *et al.* Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010; 116: 5119–25.
23. Nishikawa H., Tsudo M., Osaki Y. *et al.* Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: a single center experience. *Oncol. Rep.* 2012; 28: 835–40.
24. Dizdar O., Tapan U., Aksoy S. *et al.* Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80: 381–5.
25. Silverman G.J., Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthr. Rheum.* 2003; 48: 1484–92.
26. Pitini V., Sturniolo G., Arrigo C. *et al.* HCV genotype 2 as a risk factor for reactivation in patients with B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 116–8.
27. Anoop P., Wotherspoon A., Matutes E. Severe liver dysfunction from hepatitis C virus reactivation following alemtuzumab treatment for chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 484–6.
28. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.* 2006; 33: 50–67.
29. Marotte H., Fontanges E., Bailly F. *et al.* Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 97–9.
30. Lin M.V., Blonski W., Buchner A.M. *et al.* The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 1149–56.
31. Aslanidis S., Vassiliadis T., Pырpasopoulou A. *et al.* Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 261–4.
32. Watanabe T., Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. *Hepatol. Res.* 2013; 43: 113–21.
33. Sagnelli E., Pisaturo M., Sagnelli C., Coppola N. Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 20: 945–50.
34. Cano O., Almenar L., Martinez-Dolz L. *et al.* Course of patients with chronic hepatitis C virus infection undergoing heart transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2353–4.

А.О. Буеверов — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии.

П.О. Богомолов — кандидат медицинских наук, руководитель Московского областного гепатологического центра.

Адрес для переписки: А.О. Буеверов, 119992, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (499) 2483555, e-mail: bcl72@yandex.ru