

Хронический гепатит В и онкогематологические заболевания

А.О. Буйверов¹, П.О. Богомолов²

РЕФЕРАТ

Chronic hepatitis B and hematological malignancies

A.O. Buyeverov¹, P.O. Bogomolov²

ABSTRACT

The active usage of monoclonal antibodies in therapy for hematology malignancies made reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection one of the major health problems. Monoclonal antibodies are also used in solid tumors, rheumatic, gastroenterological, and skin diseases. Identification of patients with active, inactive, or latent HBV infection with the high risk of reactivation and appropriate antiviral therapy decreases the risk of liver damage and allows the complete course of cancer treatment. Preventive anti-HBV therapy is based on nucleoside analogues that should be chosen in accordance to their efficacy and considering the risk of resistant viral strain selection during long-term treatment. Existing preventive regimens require improvement that warrants further prospective trials for elaboration of optimal recommendations. Thus, prevention of HBV infection reactivation in patients receiving immunosuppressive drugs should include nucleoside analogues according to the HBV infection phase, as well as the therapeutic regimen and duration of treatment.

Keywords: chronic hepatitis B, immunosuppression, nucleoside analogues, entecavir.

¹ I.M. Sechenov First Moscow State University, RF Ministry of Health 119992 ul. Pogodinskaya, d. 1, str. 1, Moscow, Russian Federation

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

A.O. Buyeverov, MD, PhD, Dsci, Prof., Division of medicosocial expert evaluation and outpatient treatment, Postgraduate Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University bcl72@yandex.ru

P.O. Bogomolov, MD, PhD, Head of Moscow Regional Hepatology Center, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research-and-Clinical Institute hepatology@monikiweb.ru

Correspondence should be sent to A.O. Buyeverov

119992 ul. Pogodinskaya, d. 1, str. 1, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7(499)2483555

Корреспондентский адрес:

А.О. Буйверов
119992, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1, Москва, Российская Федерация
Тел.: +7(499)2483555

Принято в печать: 9 апреля 2013 г.

Активное применение моноклональных антител в лечении онкогематологических заболеваний вывело проблему реактивации латентной или манифестной HBV-инфекции в ранг значимых медицинских задач. Помимо онкогематологии, моноклональные антитела применяются для лечения солидных опухолей, а также в ревматологии, гастроэнтерологии, дерматологии. Идентификация пациентов с активной, неактивной и латентной инфекцией во всех ситуациях повышения риска ее реактивации и проведение адекватной терапии позволяют существенно снизить вероятность прогрессирующего поражения печени и завершить намеченный курс лечения основного заболевания. В основе профилактики лежит назначение нуклеозидных аналогов, которые должны выбираться с учетом как эффективности, так и риска селекции резистентных штаммов вируса при длительном применении. Существующие схемы профилактики требуют доработки, что диктует необходимость проведения проспективных исследований с целью разработать оптимальные рекомендации.

Таким образом, профилактика реактивации HBV-инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные препараты, должна осуществляться нуклеозидными аналогами с учетом фазы инфекции, схемы и длительности назначения соответствующих препаратов.

Ключевые слова:

хронический гепатит В, иммуносупрессия, нуклеозидные аналоги, энтекавир.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О HBV-ИНФЕКЦИИ

Инфекция вирусом гепатита В (HBV) до сих пор представляет серьезный вызов общественному здравоохранению всех стран мира. Количество носителей HBV в мире оценивается от 300 до 400 млн человек. Распространенность носительства вируса варьирует от 0,2–1 % в Западной Европе и США до 8–15 % на Дальнем, Среднем Востоке и в Африке. В России распространенность HBV-инфекции составляет от 1,5 % в европейской части до 4–5 % в

Якутии и на Дальнем Востоке. Общее число хронически инфицированных HBV в РФ достигает 5 млн человек [1–3].

Число впервые выявленных носителей HBsAg в большинстве стран имеет стойкую тенденцию к снижению, что обусловлено широким внедрением вакцинации в группах риска. Вместе с тем успехи этиотропной терапии хронического гепатита В (ХГВ) не столь очевидны, что обусловлено в первую очередь особенностями биологии HBV. Пути передачи вируса хорошо изучены:

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
119992, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1, Москва, Российская Федерация

² МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
129110, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация

1) парентеральный — переливание крови, инвазивные исследования, гемодиализ; нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (татуировки, пирсинг, акупунктура, пользование общими зубными щетками);

2) половой (риск возрастает при анальном сексе);

3) вертикальный — от матери к ребенку (зависит от вирусной нагрузки; существенно выше при HBeAg-положительном варианте ХГВ).

Этиология и патогенез

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм из семейства *Hepadnaviridae*. Липопротеидная оболочка содержит поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), в структуру нуклеокапсида входят ДНК, ДНК-полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (HBeAg) и его секретируемая субъединица HBeAg. Описано 8 генотипов HBV (А, В, С, D, E, F, G, H). Особенностью вируса является способность формирования при репликации ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сссДНК), служащей матрицей для синтеза мРНК. Образование сссДНК выступает в роли механизма персистенции HBV и определяет трудности полной элиминации вируса [2, 4].

HBV не оказывает прямого цитопатического действия на гепатоциты. Ведущая роль в патогенезе повреждения печени принадлежит Т-клеточным иммунным реакциям, обуславливающим Fas-зависимый апоптоз гепатоцитов. HBV обладает способностью к репликации в мононуклеарных фагоцитах. Нечасто наблюдающиеся внепеченочные проявления инфекции (гломерулонефрит, миокардит, узелковый периартериит и др.) представляют собой преимущественно иммунокомплексные синдромы.

В случае хронизации острого гепатита В наблюдается слабый как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Первый характеризуется низкой продукцией анти-HBs, ведущей к персистенции внеклеточного пула HBV; второй — дефицитом образования сенсibilизированных к HBeAg Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, обуславливающим внутриклеточную персистенцию вируса [1, 5].

Клиническая картина и естественное течение

Специфические симптомы хронической HBV-инфекции отсутствуют. У большинства больных вообще не наблюдается клинических признаков заболевания. У остальных отмечаются повышенная утомляемость, дискомфорт в области правого подреберья, мышечная и суставная боль, проявления цирроза печени. У отдельных пациентов возможны внепеченочные симптомы и сочетанные заболевания: узелковый периартериит, гломерулонефрит, криоглобулинемия, папулезный акродерматит, апластическая анемия и др. [2].

Острый гепатит В переходит в хроническую форму у 90 % новорожденных и только у 5–8 % взрослых пациентов. В случае хронизации у 70 % взрослых формируется неактивное носительство HBsAg, у 30 % — ХГВ. У 30 % больных ХГВ в течение 20–30 лет формируется цирроз печени, который может длительное время оставаться компенсированным. Декомпенсация цирроза проявляется симптомами печеночной недостаточности (желтуха, коагулопатия, энцефалопатия) и портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, спленомегалия). Вероятность развития гепатоцеллюляр-

ного рака на стадии ХГВ составляет 0,2–0,8 % в год, на стадии цирроза — 1–6 % в год [1, 5].

Диагностика

Диагноз хронической HBV-инфекции устанавливают при длительном (> 6 мес.) выявлении HBsAg в крови. Обнаружение HBsAg всегда отражает наличие ДНК HBV. Нередко отрицательный результат полимеразной цепной реакции у пациентов с выявляемым HBsAg отражает лишь невысокую чувствительность применяемых для детекции ДНК HBV тест-систем. При активном патологическом процессе в крови пациентов может обнаруживаться HBeAg, однако при инфицировании вирусом, мутантным по С-участку генома, он не определяется. Наиболее чувствительным маркером, отражающим активность ХГВ, является уровень ДНК HBV: чем выше вирусная нагрузка, тем, как правило, активнее патологический процесс [3].

Из биохимических показателей активность патологического процесса отражают аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), хотя их нормальная сывороточная концентрация не во всех случаях свидетельствует об отсутствии гистологической активности гепатита.

В биоптатах печени обнаруживают дистрофию, преимущественно гидропическую, и некроз (апоптоз) гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброзные изменения в дольках и портальных трактах. На HBV-инфекцию может указывать выявление «матово-стекловидных» гепатоцитов, содержащих HBsAg, при окрашивании по Шиката. HBsAg, HBeAg и ДНК HBV могут быть определены в ткани печени; эти исследования не применяются в рутинной клинической практике. Для полуколичественной оценки степени активности воспаления и выраженности фиброза определяют индекс гистологической активности — ИГА.

ИГА по Knodell оценивают в баллах от 0 до 18:

- 1–3 балла — хронический гепатит с минимальной активностью процесса;
- 4–8 баллов — слабовыраженный хронический гепатит;
- 9–12 баллов — умеренная активность хронического гепатита;
- 13–18 баллов — тяжелый хронический гепатит.

Индекс фиброза по Knodell оценивают в баллах от 0 до 4:

- 0 баллов — фиброз отсутствует;
- 1 балл — фиброз и расширение портальных трактов — слабовыраженный фиброз;
- 3 балла — порто-портальные и/или портоцентральные септы — выраженный фиброз (предцирроз);
- 4 балла — цирроз.

Шкала METAVIR более чувствительна для оценки степени фиброза (F), т. к. с ее помощью можно определить умеренную стадию фиброза, оцениваемую в 2 балла, в то время как индекс Knodell выделения этой стадии не предусматривает.

Уровень некрвоспалительных изменений (A) в ткани печени по шкале METAVIR определяют по интегральному показателю выраженности ступенчатых и лобулярных некрозов:

- A0 — некрвоспалительной активности нет;
- A1 — активность минимальная;

- А2 — умеренная;
- А3 — выраженная.

Еще одна шкала Ishak, требующая высокой квалификации морфолога, предусматривает 7-балльную классификацию фиброза печени — от 0 (фиброз отсутствует) до 6 баллов (цирроз).

Для оценки выраженности фиброза могут применяться также неинвазивные методы, подразделяющиеся на два типа: 1) основанные на определении эластичности ткани печени (фиброэластография); 2) основанные на исследовании сывороточных маркеров фиброгенеза (гиалуроновая кислота, проколлаген-III-пептид, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, Fibromax и др.) или косвенных показателей печеночного фиброза (APRI — индекс соотношения активности АСТ и количества тромбоцитов) [1, 6].

Варианты хронической HBV-инфекции

Исходя из активности АЛТ, серологического профиля HBV-инфекции и вирусной нагрузки, хроническую HBV-инфекцию подразделяют на три варианта (табл. 1):

- 1) носительство HBsAg;
- 2) иммуноактивный гепатит В;
- 3) иммунотолерантный гепатит В.

Носительство HBsAg характеризуется нормальным или субнормальным уровнем аминотрансфераз ($< 2 \times \text{ВГН}$), отсутствием в крови HBeAg и низкой (ДНК HBV $< 10^4$ копий/мл, или 2×10^3 МЕ/мл) вирусной нагрузкой.

Иммуноактивный ХГВ определяется у больных с повышенной ($> 2 \times \text{ВГН}$) активностью аминотрансфераз, возможным выявлением в крови HBeAg и высокой вирусной нагрузкой (ДНК HBV $> 10^4$ копий/мл, или $> 2 \times 10^3$ МЕ/мл).

Иммунотолерантный ХГВ диагностируется на основании нормального или субнормального уровня аминотрансфераз, при всегда имеющемся HBeAg и высокой вирусной нагрузке (ДНК HBV $> 10^4$ копий/мл, или 2×10^3 МЕ/мл). Формы хронической HBV-инфекции — понятие динамическое, необходимо отметить возможность перехода одной формы HBV-инфекции в другую [7–9].

Особо выделяют *латентную*, или *окультную*, хроническую HBV-инфекцию, характеризующуюся персистенцией сывороточных антител к HBeAg (анти-HBe) в отсутствие других маркеров. Так, в США частота носительства анти-HBe (4,7 %) существенно превышает долю носителей HBsAg (0,27 %). Клиническое значение латентной HBV-инфекции у иммунокомпетентных лиц не вполне ясно, однако, как будет показано далее, риск реактивации с развитием манифестного гепатита у паци-

ентов на фоне иммуносупрессивной терапии, безусловно, вполне реален. Следует отметить, что имеются доказательства персистенции в гепатоцитах ссДНК у лиц с серологическим профилем выздоровления от острого гепатита В (паст-инфекцией), характеризующимся наличием анти-HBs и анти-HBe IgG. Считается, что именно персистенция ссДНК в печени и мононуклеарных лейкоцитах поддерживает состояние иммунитета против повторной инфекции [2, 3].

Противовирусная терапия показана лишь пациентам с иммуноактивным гепатитом В. Носительство HBsAg и иммунотолерантный гепатит В не считаются показанием для лечения.

Лечение хронического гепатита В

К задачам лечения относятся:

- нормализация уровня сывороточных аминотрансфераз;
- элиминация сывороточной ДНК HBV или снижение ее концентрации до безопасного уровня ($< 10^4$ копий/мл, или 2×10^3 МЕ/мл);
- сероконверсия HBeAg \rightarrow анти-HBe;
- элиминация HBsAg (оптимальный исход);
- улучшение гистологической картины печени;
- предотвращение осложнений (цирроз, гепатоцеллюлярный рак).

Схемы фармакотерапии у больных ХГВ предусматривают назначение пегилированного интерферона- α либо синтетических аналогов нуклеозидов (-тидов) [4, 9–13].

Пэгинтерферон- $\alpha 2a$ назначается подкожно в дозе 180 мкг в неделю, пэгинтерферон- $\alpha 2b$ — 1,5 мкг/кг в неделю. Курс лечения 48 нед. Оценка эффективности терапии пегилированными интерферонами должна осуществляться не только по снижению уровня сывороточной ДНК HBV, но и по динамике уменьшения концентрации HBsAg. Снижение уровня HBsAg на 12-й и 24-й неделях является прогностическим признаком благоприятного ответа на проводимую терапию и последующего клиренса HBsAg. Отсутствие исчезновения сывороточной ДНК HBV через 24 нед. терапии и отсутствие динамики уровня HBsAg указывают на необходимость пересмотра тактики лечения. Терапия пэгинтерфероном- α в 8–11 % случаев может привести к клиренсу HBsAg, что рассматривается как клиническое выздоровление от ХГВ.

Аналоги нуклеозидов (-тидов) представлены ламивудином, адефовиrom, энтекавиrom, телбивудином и тенофовиrom. Адефовиrom в РФ не зарегистрирован, тенофовиrom зарегистрирован, но для лечения ВИЧ-инфекции. Все препараты принимаются внутрь 1 раз в сутки. Ламивудин назначается в дозе 100 мг, энтекавиrom — 0,5 мг (для первичных пациентов) или 1 мг (для пациентов с ламивудин-резистентными штаммами HBV), телбивудин — 600 мг. Курс лечения составляет не менее 48 нед., однако такая продолжительность может рассматриваться лишь у HBeAg-позитивных пациентов в случае сероконверсии по HBeAg через 24 нед. терапии. Максимальная продолжительность лечения не ограничена.

Преимущества пэгинтерферона- α представлены конечной продолжительностью лечения и возможностью клиренса HBsAg, по сути отражающего излечение от ХГВ. К недостаткам относятся часто развивающиеся побочные эффекты, такие как гипертермия, цитопении, депрессия, нарушения функции щитовидной железы

Таблица 1. Варианты HBV-инфекции

	Носительство HBsAg	Иммуноактивный гепатит В	Иммунотолерантный гепатит В
АЛТ	$< 2 \times \text{ВГН}$	$> 2 \times \text{ВГН}$	$< 2 \times \text{ВГН}$
HBeAg	–	+/-	+
Уровень ДНК HBV, копии/мл	$< 10^4$	$> 10^4$	$> 10^4$
ИГА (Knodell)	< 3	> 3	< 3
Лечение	Не показано	Показано	Не показано

ВГН — верхняя граница нормы; ИГА — индекс гистологической активности

и др. Прогностические факторы хорошего ответа на интерферонотерапию включают высокий уровень АЛТ, невысокую вирусную нагрузку, гистологическую картину активного гепатита при отсутствии выраженного фиброза, инфицирование во взрослом возрасте, отсутствие коинфекции вирусом гепатита D и ВИЧ.

Преимущества аналогов нуклеозидов (-тидов) — пероральный прием, минимальная вероятность побочного действия, возможность назначения на любой стадии HBV-инфекции, в т. ч. при декомпенсированном циррозе печени [10, 11, 13, 14]. Несмотря на исчезновение сывороточной ДНК HBV, нормализацию активности аминотрансфераз и улучшение гистологической картины, основной проблемой остается отсутствие устойчивого ответа у большинства больных, не позволяющее четко обозначить длительность курса терапии. При применении нуклеозидного аналога первого поколения ламивудина прогрессивно нарастает вероятность селекции мутантных штаммов вируса (до 70 % через 4 года лечения), которая, как правило, сопровождается вирусологическим и биохимическим рецидивами. При лечении адефовиром в течение 5 лет у 29 % пациентов появляются резистентные штаммы вируса. Резистентность к телбивудину существенно чаще формируется при HBeAg-положительном гепатите (21,6 % через 2 года терапии), чем при HBeAg-негативном (8,6 % за тот же период). Резистентность к энтекавиру остается крайне низкой (около 1 %) на протяжении 3–6 лет терапии у первичных пациентов, однако ее частота достигает 51 % при лечении больных с исходной резистентностью к ламивудину [9, 10, 13–17].

Профилактика

Вакцинация представляет эффективный способ защиты от острой HBV-инфекции и предотвращения поздних осложнений ХГВ. Защитным считается титр анти-HBs ≥ 10 мМЕ/мл. Эффективность вакцинации выше в молодом возрасте и существенно ниже у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Титр антител падает ниже протективного у 15–50 % новорожденных в течение 5–10 лет, у 7–50 % взрослых через 5 лет и у 30–60 % — через 10 лет, что, однако, во многих случаях сопряжено с поддержанием противовирусного иммунитета [15].

HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Проблема реактивации

Реактивация HBV-инфекции наиболее подробно изучена у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии кортикостероидами и ингибиторами фактора некроза опухолей α (TNF- α). В большинстве случаев реактивация HBV-инфекции отмечается у HBsAg-положительных больных, однако не исключена и у HBsAg-негативных/анти-HBc-положительных лиц, особенно при применении ритуксимаба [17–20].

Недавно опубликован систематический обзор 14 исследований, в т. ч. 2 рандомизированных контролируемых, включавших в совокупности 550 HBsAg-положительных

пациентов, получавших химиотерапию. В отсутствие профилактики нуклеозидными аналогами реактивация HBV-инфекции отмечена у 36,8 % пациентов, манифестация гепатита — у 33,4 %, печеночная недостаточность — у 13 %; летальность составила 5,5 % случаев. Профилактика ламивудином снижала риск реактивации на 79 %, при этом не были зафиксированы случаи HBV-ассоциированной печеночной недостаточности, что сопровождалось более низким уровнем общей летальности. Вместе с тем применение нуклеозидных аналогов при уже развившемся гепатите В менее эффективно и может сопровождаться клинически манифестным повреждением печени в 13–36 % случаев [21].

При этом, несмотря на рекомендации профессиональных ассоциаций, опросы онкологов свидетельствуют, что развернутое исследование маркеров HBV-инфекции перед началом иммуносупрессивной терапии выполняют лишь у 13–19 % пациентов [19].

Убедительно доказано, что активация латентной HBV-инфекции вплоть до развития фульминантного гепатита, а также ускорение прогрессирования ХГВ могут быть спровоцированы химиотерапией. Клиническая манифестация HBV-инфекции обычно наблюдается у «явных» носителей вируса — лиц с выявляемым сывороточным HBsAg. Вместе с тем такое развитие событий возможно и в случае латентной HBV-инфекции, характеризующейся наличием антител, которые свидетельствуют о контакте с вирусом в прошлом, т. е. паст-инфекции. Согласно литературным данным, большинство случаев реактивации HBV-инфекции связано с лечением онкогематологических заболеваний, в первую очередь с назначением ритуксимаба (анти-CD20) и алемтузумаба (анти-CD52). Накапливаются сведения об аналогичном эффекте других моноклональных антител, например анти-TNF- α [22–24]. Данный феномен описан и при применении других противоопухолевых агентов, в частности бендамустина [22].

Под реактивацией HBV-инфекции обычно понимают интенсификацию репликации вируса у пациентов с хронической или паст-инфекцией. У носителей HBsAg развитие клинико-биохимической картины гепатита возможно в процессе медикаментозной иммуносупрессии, однако во многих случаях реактивация наблюдается после прекращения лечения. Самый ранний и наиболее доступный в клинической практике метод диагностики реактивации — прогрессирующее повышение концентрации сывороточной ДНК HBV. В качестве значимого рассматривается как минимум 10-кратное повышение или превышение определяемого максимума 10^8 МЕ/мл. В случае развития вслед за реактивацией клинико-лабораторной картины гепатита вероятность летального исхода составляет 5–50 % и более, хотя возможно и спонтанное выздоровление. Особо неблагоприятным течением отличается гепатит, манифестирующий у пациента с предсуществующим циррозом печени, в результате чего развивается трудно поддающаяся лечению острая печеночная недостаточность на фоне хронической [19–21, 25].

HBV-инфекция описывается как наиболее часто наблюдающаяся вирусная инфекция у больных лимфомами, получающих лечение ритуксимабом. S. Aksoy и соавт. [24] продемонстрировали, что ритуксимаб-зависимые проявления HBV-инфекции приводят к летальному исходу у

половины пациентов, тогда как другие инфекционные осложнения — у $1/3$. При этом, по данным ретроспективных исследований, у 80 % носителей HBV, не получавших профилактики нуклеозидными аналогами, развивается гепатит, в т. ч. в фульминантной форме. Примерно у 4 % лиц с маркерами паст-инфекции развивается гепатит В *de novo*, также с вероятностью фульминантного течения. Глубокое и продолжительное снижение циркулирующего пула В-лимфоцитов под влиянием ритуксимаба ведет к нарушению иммунного ответа организма на вирус, что закономерно обуславливает усиление репликации. Как указывалось выше, контроль HBV-инфекции осуществляется преимущественно Т-лимфоцитами, однако роль В-клеток также весьма значительна; в частности, они принимают участие в презентации вирусных антигенов. Последнее влечет за собой уклонение вируса от Т-клеточного контроля с последующей реактивацией [18, 21, 24].

Алемтузумаб, вследствие экспрессии CD52 на лимфоцитах и моноцитах, в качестве одного из наиболее часто наблюдающихся и клинически значимых побочных эффектов вызывает лимфопению на 2–4-й неделе применения, иногда персистирующую до 1 года и более. В качестве эффекторных механизмов ее развития рассматриваются антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплемент-опосредованный лизис и индукция апоптоза. Терапия алемтузумабом связана с риском бактериальных, вирусных и грибковых осложнений, в частности с пневмоцистной пневмонией, аденовирусной и парвовирусной инфекциями. Накоплены данные, что применение алемтузумаба также коррелирует с высоким (до 29 %) риском реактивации латентной HBV-инфекции и вероятностью манифестации гепатита В [25, 26].

Реактивация, в т. ч. с развитием гепатита фульминантного и субфульминантного течения, возможна также в случае применения ингибиторов TNF- α , преимущественно у носителей HBsAg [23, 27, 28]. Латентная инфекция активируется, как правило, у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Относительный риск при применении различных классов ингибиторов TNF- α не изучен. Имеются указания на более высокий риск реактивации HBV-инфекции при применении инфликсимаба, хотя не исключено, что это связано с большей частотой его назначения. Необходимо помнить, что при хронической HBV-инфекции TNF- α играет двойную роль: с одной стороны, он защищает гепатоциты посредством снижения транскрипционной активности гена, кодирующего HBc-промотор; с другой — индуцирует апоптоз путем связывания с соответствующим рецептором. Следовательно, блокада TNF- α в зависимости от действия дополнительных факторов может вызывать как повреждающий, так и протективный эффект. Вероятно, последний выступает «гарантом» безопасности применения анти-TNF- α у пациентов с хронической патологией печени [28].

Тактика ведения

Реактивация HBV-инфекции — абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое

назначение нуклеозидных аналогов пациентам из групп риска служит необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований [29, 30]. Анализ крови на HBsAg, анти-HBc и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и паст-инфекцией. HBsAg-позитивным пациентам независимо от варианта HBV-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит) требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением моноклональных антител.

Менее определенной представляется позиция по ведению пациентов с латентной HBV-инфекцией. Как указывалось ранее, в этой группе риск реактивации существенно ниже по сравнению с HBsAg-позитивными лицами. Большинство экспертов предлагают в качестве адекватной тактики мониторинг АЛТ и ДНК HBV; в случае реактивации, манифестирующей появлением и нарастанием концентрации ДНК HBV, назначается противовирусная терапия. Между тем такой подход не может рассматриваться в качестве универсального ввиду возможности реактивации с развитием фульминантного гепатита и у этой когорты пациентов. Многие, хотя и не все, авторы обзоров на данную тему считают рациональной профилактику нуклеозидными аналогами и у лиц с латентной HBV-инфекцией, особенно в случае применения ритуксимаба [16, 20, 21].

Оптимальное время начала и продолжительность противовирусной терапии в большинстве случаев определяются индивидуально, с учетом особенностей пациента, вирусной инфекции и режима химиотерапии. Представляются обоснованными начало лечения нуклеозидными аналогами перед назначением иммунодепрессантов и ее пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной ДНК HBV и АЛТ [18].

Как отмечалось выше, на сегодня существует две стратегии лечения хронической HBV-инфекции: применение интерферона- α или нуклеозидных аналогов. Пациентам с реактивацией HBV-инфекции интерферон- α — препарат с иммуномодулирующими свойствами — противопоказан, в первую очередь вследствие супрессивного влияния на костномозговое кроветворение. Среди нуклеозидных аналогов наибольший опыт накоплен в отношении ламивудина. Однако данный препарат не всегда надежно предотвращает манифестацию тяжелого гепатита на фоне лечения ритуксимабом. Кроме того, длительное применение ламивудина сопряжено с высоким риском мутаций в области, кодирующей ДНК-полимеразу HBV, и, как следствие, с формированием резистентности к терапии. Более того, на фоне лечения ламивудином описана селекция штаммов HBV, резистентных к адефовиру и энтекавиру [30–33]. В настоящее время по приведенным причинам ламивудин не рекомендуется в качестве средства профилактики реактивации HBV-инфекции, его назначение может быть оправданным только в условиях отсутствия более современных препаратов. Опыт применения телбивудина у изучаемой группы пациентов ограничен. Энтекавир и тенофовир рассматриваются в качестве препаратов первой линии лечения больных ХГВ ввиду высокой эффективности и очень низкого риска селекции резистентных штаммов вируса даже при многолетнем использовании. Накапливающееся

число наблюдений применения энтекавира у пациентов из группы риска или с уже развившейся реактивацией HBV-инфекции позволило включить этот препарат в рекомендации Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени [18, 32]. В случае первичной неэффективности энтекавира, которая может иногда наблюдаться у больных с реактивацией HBV-инфекции на фоне применения ритуксимаба, целесообразна комбинированная терапия с добавлением тенофовира [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное применение моноклональных антител в лечении онкогематологических заболеваний вывело проблему реактивации латентной или манифестной HBV-инфекции в ранг значимых медицинских задач. Следует отметить, что данная проблема выходит за рамки онкогематологии. Во-первых, моноклональные антитела применяются также в ревматологии, гастроэнтерологии, дерматологии. Во-вторых, назначение препаратов для лечения солидных опухолей тоже может сопровождаться реактивацией HBV-инфекции. Выявление пациентов с активной, неактивной и латентной инфекцией во всех ситуациях повышения риска ее реактивации и проведение адекватной терапии позволяют существенно снизить вероятность прогрессирующего поражения печени и завершить намеченный курс лечения основного заболевания. Существующие схемы профилактики (как, наверно, все в медицине) далеки от совершенства, что диктует необходимость проведения проспективных исследований с целью разработать оптимальные рекомендации.

Рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD — The American Association for the Study of Liver Diseases, 2009 г.). В скобках указан уровень доказательности (I–V):

- Профилактическая противовирусная терапия рекомендуется носителям HBsAg в начале курса химиотерапии.
- Пациенты с исходной вирусной нагрузкой менее 2000 МЕ/мл должны продолжить лечение в течение 6 мес. после завершения химиотерапии (III).
- Пациенты с высокой вирусной нагрузкой (> 2000 МЕ/мл) должны продолжить лечение до тех пор, пока они не достигнут таких же результатов, как пациенты с сохранным иммунитетом (III).
- При продолжительности лечения менее 12 мес. может быть использован ламивудин или телбивудин (I для ламивудина и III для телбивудина).
- При лечении более 12 мес. предпочтение стоит отдавать адефовиру и энтекавиру. Энтекавир может быть более предпочтительным в данном случае (III).
- Следует избегать назначения интерферона- α из-за супрессивных влияний на костный мозг (II-3).

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL — The European Association for the Study of the Liver, 2012 г.) в ключевых аспектах созвучны таковым AASLD. В скобках указана степень обоснованности (A–D):

- У HBsAg-положительных кандидатов на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определять уровень ДНК HBV; они должны получать нуклеозидные аналоги в качестве упреж-

дающей терапии на всем протяжении курса противопухолевого лечения (вне зависимости от уровня ДНК HBV) и в течение 12 мес. после его прекращения (A1).

- Пациентам с высоким уровнем ДНК HBV и/или которым планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии рекомендуется назначать нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, т. е. энтекавир или тенофовир (C1).
- HBsAg-негативные пациенты с положительными анти-HBc-антителами должны быть протестированы на уровень ДНК HBV. HBsAg-негативных, анти-HBc-положительных пациентов с определяемой сывороточной ДНК HBV следует лечить, как и HBsAg-положительных пациентов (C1).
- У HBsAg-негативных, анти-HBc-положительных пациентов с неопределяемым уровнем ДНК HBV независимо от статуса по анти-HBs, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию, следует мониторировать уровень АЛТ и ДНК HBV; терапия нуклеозидными аналогами показана при подтверждении реактивации HBV-инфекции до повышения активности АЛТ (C1).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М.: Литтерра, 2009. Rationalnaya farmakoterapiya v gepatologii. Pod. red. V.T. Ivashkina, A.O. Buyeverova [Rational drug therapy in hepatology]. M.: Litterra, 2009.
2. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Abdurakhmanov D.T. Khronicheskiy gepatit B i D [Chronic hepatitis B and D]. M.: GEOTAR-Media, 2010.
3. Kuo A., Gish R. Chronic hepatitis B infection. Clin. Liver Dis. 2012; 16(2): 347–69.
4. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. Korean J. Intern. Med. 2011; 26: 255–61.
5. McMahon B.J. Natural history of chronic hepatitis B — clinical implications. Medscape J. Med. 2008; 10: 91–8.
6. Ивашкин В.Т., Воликовский Л.Я., Тесаева Е.В., Буеверов А.О. Первый российский опыт неинвазивной диагностики фиброза печени с помощью аппарата «Фиброскан». Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2006; 6: 65–9. Ivashkin V.T., Volikovskiy L.Ya., Tesayeva E.V., Buyeverov A.O. Pervyy rossiyskiy opyt neinvazivnoy diagnostiki fibroza pecheni s pomoshchyu apparata "Fibroskan" [First experience with non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis using Fibroskan apparatus]. Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2006; 6: 65–9.
7. Coffin C.S., Fung S.K., Ma M.M. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. Can. J. Gastroenterol. 2012; 26(12): 917–38.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J. Hepatol. 2009; 50(2): 227–42.
9. Leung M. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. Hepatol. Int. 2008; 2: 163–78.
10. Petersen J., Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 6(6): 683–94.
11. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. Gastroenterology 2012; 142(6): 1303–13.
12. Pol S., Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in «real-life» settings: from clinical trials to clinical practice. J. Viral Hepat. 2012; 19(6): 377–86.
13. Jardi R., Rodriguez-Frias F., Schaper M. et al. Hepatitis B virus polymerase variants associated with entecavir drug resistance in treatment-naive patients. J. Viral Hepat. 2007; 14: 835–40.

- 14.** Богомолов П.О., Буеверов А.О., Никитин И.Г. и др. Хронические вирусные гепатиты. В кн.: Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: МИА, 2013: 262–87.
Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Nikitin I.G. i dr. Khronicheskiye virusnyye gepatity. V kn.: Konservativnoye lecheniye pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni. Pod. red. V.A. Gorbunovoy [Chronic viral hepatitis. In: Conservative management of primary and metastatic liver cancer. Ed. by V.A. Gorbunova]. M.: MIA, 2013: 262–87.
- 15.** Wolfe R.M. Update on adult immunizations. *J. Am. Board Fam. Med.* 2012; 25(4): 496–510.
- 16.** Ferri C., Govoni M., Calabrese L. The A, B, Cs of viral hepatitis in the biologic era. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22: 443–50.
- 17.** Francisci D., Falcinelli F., Schiaroli E. et al. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection* 2010; 38: 58–61.
- 18.** Mastroianni C.M., Lichtner M., Citton R. et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(34): 3881–7.
- 19.** Lok A.S.F., Ward J.W., Perrillo R.P. et al. Reactivation of Hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156(10): 743–45.
- 20.** Fallahian F., Alavian S.M., Fallahian V., Zamani F. Impact of immunosuppression and chemotherapy on reactivation of viral hepatitis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21(4): 621–7.
- 21.** Pei S.N., Chen C.H., Lee C.M. et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 255–62.
- 22.** Rago A., Ridola L., Lichtner M. et al. Hepatitis B reactivation despite entecavir prophylaxis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia receiving bendamustine. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67(2): 5101.
- 23.** Wallis R.S. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009; 22: 403–9.
- 24.** Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 357–65.
- 25.** Iannitto E., Minardi V., Calvaruso G. et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur. J. Haematol.* 2005; 74: 254–8.
- 26.** Elter T., Vehreschild J.J., Gribben J. et al. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 121–32.
- 27.** Carroll M.B., Forgione M.A. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 1021–9.
- 28.** Kim Y.J., Bae S.C., Sung Y.K. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 346–50.
- 29.** Moses S.E., Lim Z.Y., Sudhanva M. et al. Lamivudine prophylaxis and treatment of hepatitis B virus-exposed recipients receiving reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplants with alemtuzumab. *J. Med. Virol.* 2006; 78: 1560–3.
- 30.** Marzano A., Angelucci E., Andreone P. et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39: 397–408.
- 31.** Wong V.W., Wong G.L., Yiu K.K. et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2011; 54: 236–42.
- 32.** Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 1011–26.
- 33.** Colson P., Borentain P., Coso D. et al. Entecavir as a first-line treatment for HBV reactivation following polychemotherapy for lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 148–50.

