

Профилактика и лечение реактивации вируса гепатита В у больных с онкогематологическими заболеваниями

В.Б. Тетова, Н.М. Беляева, М.Ю. Кесаева

Prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies

V.B. Tetova, N.M. Belyaeva, M.Y. Kesaeva

SUMMARY

The prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with haematological malignancies has increased compared with the general population worldwide. HBV reactivation is common during and after chemotherapy and associated with high mortality despite prompt antiviral treatment. HBV reactivation may require interruption of chemotherapy. Chemotherapy-induced immune suppression may lead to increased HBV replication.

Risk factors associated with HBV reactivation include: detectable hepatitis B surface antigen (HBsAg); HBV DNA detectable serum level; hepatitis B e (HBeAg) antigen; antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc); treatment with corticosteroids; young age and male gender. Current recommendations of AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) emphasize screening for HBV infection in all haematologic patients, particularly prior to chemotherapy. Patients who are HBsAg positive or HBV DNA positive should receive pre-emptive treatment before chemotherapy. The question about immunization (vaccination) against hepatitis B in HBV-naïve patients should be discussed if there are no contraindications. Pre-treatment screening of patients at risk should be practiced diligently by all clinicians who treat patients with malignancies. This review discusses the clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention of HBV reactivation in haemato-oncological patients.

Keywords: immune suppression, leukaemia, lymphoma, antiviral treatment, hepatitis B virus infection.

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

Контакты: tetovera@yandex.ru

Принято в печать: 10 апреля 2012 г.

РЕФЕРАТ

Распространенность вирусного гепатита В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями возрастает опережающими темпами в сравнении с общей популяцией онкологических больных во всем мире. Реактивация вируса гепатита В (HBV) часто наблюдается в период проведения химиотерапии и после ее завершения и характеризуется высокой летальностью даже при немедленном начале противовирусной терапии. Реактивация HBV часто бывает причиной прерывания химиотерапии. Иммунная супрессия, поддерживаемая химиотерапией, способствует усилению процессов реактивации HBV.

К факторам риска, связанным с HBV-реактивацией, относятся поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) — тест положительный, ДНК HBV — определяемый сывороточный уровень, HBeAg — конформационно измененный ядерный антиген — тест положительный, антитела к core (сердцевинному) антигену (анти-HBc). Кроме того, факторами риска считаются лечение кортикостероидами, молодой возраст, мужской пол. В существующих международных рекомендациях AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases — Американская ассоциация по изучению болезней печени) подчеркивается необходимость скрининга на HBV-инфекцию всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в особенности перед началом химиотерапии. Пациенты с положительным тестом на HBsAg или на ДНК HBV должны получать *упреждающую* противовирусную терапию до начала противоопухолевого лечения. У пациентов с отрицательными тестами на HBV-инфекцию может обсуждаться вопрос об активной иммунизации (вакцинации) против гепатита В при отсутствии противопоказаний. Скрининг пациентов на HBV-инфекцию должен неукоснительно выполняться на практике всеми клиницистами-онкологами.

Ключевые слова:

иммунная супрессия, лейкоз, лимфома, противовирусное лечение, вирусный гепатит В.

ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Определенное влияние на развитие инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), оказывает баланс между иммунным ответом пациента и вирусной репликацией. Вертикальная или перинатальная передача HBV часто приводит к формированию иммунной толерантности к вирусу. При инфицировании у взрослых развивается нейтрализующий иммунный от-

вет более чем в 90% иммунокомпетентных случаев с самопроизвольным завершением острой инфекции [1, 2]. В этом случае иммунная память, включающая Т-клеточный ответ (Т-хелперные клетки 1-го типа) на эпитопы нуклеокапсида вируса и антитела к поверхностному антигену (анти-HBs), сохраняется в течение десятилетий и обычно предотвращает реинфицирование [3].

Пациенты, у которых не случилось самопроизвольного завершения острой инфекции, имеют измененное

Таблица 1. Гепатотоксичность противоопухолевых и гормональных лекарственных средств, связанных с реактивацией вируса гепатита В

Класс	Препарат	Токсичность
Алкилирующие препараты	Циклофосфамид	Печеночно-клеточное повреждение, ВОБ
	Ифосфамид	Печеночно-клеточное повреждение, холестаз
	Хлорамбуцил	Печеночно-клеточное повреждение
	Карбоплатин, цисплатин	Печеночно-клеточное повреждение, холестаз, стеатоз
	Прокарбазин	ВОБ
Антиметаболиты	Цитарабин	Печеночно-клеточное повреждение, ВОБ
	Гемцитабин	Печеночно-клеточное повреждение, холестаз
	Меркаптопурин	Печеночно-клеточное повреждение, холестаз
	Метотрексат	Печеночно-клеточное повреждение, холестаз Печеночно-клеточное повреждение, стеатоз, фиброз, опухоль печени
	Флударабин	Печеночно-клеточное повреждение
	Тиогуанин	Печеночно-клеточное повреждение, ВОБ выпадение волос
Противоопухолевые антибиотики	Антрациклины	Печеночно-клеточное повреждение, ВОБ
	Блеомицин	Стеатоз
	Митомидин С	Стеатоз, ВОБ
	Актиномицин D	Стеатоз, ВОБ
Кортикостероиды	Преднизон/дексаметазон и пр.	Гепатомегалия (редко)
Моноклональные антитела	Ритуксимаб (анти-CD20)	Печеночно-клеточное повреждение
	Алемтузумаб (анти-CD52)	Печеночно-клеточное повреждение
Препараты растительного и природного происхождения	Винкристин	Печеночно-клеточное повреждение, ВОБ
	Винбластин	Печеночно-клеточное повреждение
	Этопозид	Печеночно-клеточное повреждение
Ферментные препараты	L-аспарагиназа	Печеночно-клеточное повреждение, стеатоз
Ингибиторы протеинкиназ	Иматиниба мезилат	Печеночно-клеточное повреждение, холестаз
Другие	Интерферон-α	Печеночно-клеточное повреждение

ВОБ — веноокклюзивная болезнь.

естественное течение вирусного гепатита В, состоящее из четырех фаз: 1) фаза иммунной толерантности с повышенной вирусной репликацией; 2) фаза иммунного клиренса, характеризующаяся исходным присутствием е-антигена (HBeAg) с различной вирусной нагрузкой; 3) фаза неактивного носительства, которая часто ассоциируется с наличием антител к HBeAg (анти-HBe), сероконверсией с низкой вирусной репликацией; 4) фаза реактивации HBV-инфекции [1, 4].

Реактивация HBV-инфекции может наблюдаться у бессимптомных *носителей* HBsAg, у пациентов с латентным («*окультным*») или, реже, с завершённым гепатитом В. Спонтанная HBV-реактивация либо реактивация в период химиотерапии могут завершиться, продолжаться, рецидивировать или приводить к печеночной недостаточности с летальным исходом. Подобные обострения есть следствие усиления иммунного ответа на HBV во время выхода из состояния иммунной супрессии.

Серологически подтвержденное избавление от HBV-инфекции, определяемое по титру защитных (нейтрализующих) антител (анти-HBs > 10 МЕ/л), обычно свидетельствует о полном купировании печеночного повреждения. Однако даже после серологически подтвержденного выздоровления HBV может персистировать как латентная инфекция в сыворотке, печени (с внутрипеченочной ковалентно замкнутой циркулярной ДНК, обозначаемой как cccDNA) или во внепеченочных зонах с совокупным риском реактивации [1, 4]. Риск реактивации сохраняется при выходе из состояния иммунной супрессии или иммунодефицита, ассоциированного с заболеванием [5]. Иммунная супрессия способствует усиленной вирусной репликации с возрастанием вирусной нагрузки и сохранением виремии. Восстановление иммунной системы может впоследствии привести к выраженному воспалительному ответу против HBV, что сопровождается некрозом гепатоцитов [6].

ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКТИВАЦИИ HBV-ИНФЕКЦИИ

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями относятся к группе лиц с высоким риском HBV-реактивации либо развития острой HBV-инфекции. Это обусловлено переливаниями компонентов крови, самим заболеванием, а также противоопухолевым лечением [7].

Так, в исследовании, в которое было включено 78 пациентов, при однофакторном анализе выявлен повышенный риск реактивации вируса у молодых мужчин с неходжкинскими лимфомами и положительным тестом на ДНК HBV [8, 9]. В другом исследовании, включавшем 100 пациентов, был определен единственный фактор риска — мужской пол [10]. В противоположность этому при наблюдении за 137 пациентами после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выявлено, что иммунная супрессия с уровнем ДНК HBV > 10⁵ копий/мл была единственным значимым фактором риска [11]. У 138 пациентов со злокачественными опухолевыми заболеваниями вирусная нагрузка ДНК HBV > 3 × 10⁵ копий/мл была выделена как фактор риска реактивации [9]. В работах S. Zhong и соавт. и С.К. Hui и соавт. также показано, что высокий уровень вирусной нагрузки ДНК HBV увеличивает риск реактивации HBV-инфекции [12, 13].

Различные цитостатические агенты и гормональные средства были заявлены как препараты, связанные с реактивацией HBV (табл. 1), в особенности кортикостероиды и антрациклины [7, 10, 14].

Повышенную репликацию HBV могут вызывать кортикостероидные препараты. Кроме того, *in vitro* было показано, что антрациклины также могут способствовать усиленной репликации ДНК HBV [15, 16]. Наиболее важно, что кортикостероиды могут индуцировать обострение инфекционного процесса. Предполагается, что при проведении химиотерапии без кортикостероидов

риск реактивации HBV минимизируется [17]. В проспективном исследовании у 50 пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами (у 75 % — диффузная В-крупноклеточная лимфома) лечение оценивалось в двух группах. В первой группе проводилось противоопухолевое лечение без кортикостероидов, во второй — с их включением. Использование терапии без кортикостероидов способствовало значительному снижению частоты случаев HBV-реактивации в сравнении с терапией, включавшей кортикостероиды (73 vs 38 %; $p = 0,03$). Однако пациенты, не получавшие кортикостероиды, имели несколько худшие непосредственные и отдаленные результаты лечения [14].

Стандартная химиотерапия может вызывать реактивацию HBV даже у пациентов с негативным тестом на HBsAg, т. е. с латентной HBV-инфекцией [10, 18]. Иммуная супрессия высокой степени выраженности может быть определяющим фактором риска. В одном исследовании было показано, что случаи HBV-реактивации наблюдались во время второго или третьего курсов химиотерапии [18].

При аллогенных трансплантациях костного мозга также возможна реактивация HBV [19, 20]. Частота ее колеблется в разных наблюдениях от 14 до 50 % [21, 22]. Предполагаемые факторы риска реактивации вируса включают использование кортикостероидов, отсутствие анти-HBs у доноров, а также реакцию «трансплантат против хозяина».

Применение моноклональных антител — ритуксимаба (анти-CD20) [23, 24], алемтузумаба (анти-CD52) [25] и инфликсимаба (анти-TNF) [26] — связано с реактивацией HBV, которая может прогрессировать до фульминантного гепатита. Эти лекарственные средства из группы моноклональных антител вызывают выраженную и длительную иммунную супрессию [27], что увеличивает риск реактивации HBV.

Существует связь между HBV-серологическим статусом пациента и реактивацией HBV. Пациенты с положительным сывороточным тестом на HBsAg имеют наивысший риск реактивации вируса. Пациенты с достаточным уровнем анти-HBs-антител (> 10 МЕ/л) относятся к группе умеренного риска реактивации HBV. Положительный сывороточный тест на HBeAg, ранее обсуждаемый как маркер активной вирусной репликации, в настоящее время вытеснен более чувствительным тестом — полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с определением уровня вирусной нагрузки. Тестирование с помощью ПЦР имеет пороговую величину детекции менее 50–300 копий/мл и широкий динамический спектр [28, 29]. Оценка уровня ДНК HBV также актуальна у пациентов с отрицательным тестом на HBeAg и положительным тестом на анти-HBe. Даже у пациентов с элиминацией HBsAg и наступившей сероконверсией (формированием защитного титра анти-HBs > 10 МЕ/л) остаточная ДНК HBV, «затаенная» в гепатоцитах в форме сссDNA, может быть использована как матрица для реактивации вируса на фоне иммунной супрессии [30]. Более того, ДНК HBV была обнаружена в мононуклеарах крови у восстанавливающихся после иммунной супрессии и трансплантации костного мозга пациентов, имеющих серологический профиль: анти-HBs(+), HBsAg(–), анти-HBs(–) — в отсутствие сывороточной ДНК HBV [28].

Аналогичный принцип применим к пациентам, которым требуется терапия по поводу гепатита В. Даже при успешном лечении некоторые пациенты на протяжении жизни имеют риск реактивации HBV [31]. Таким образом, несмотря на то что лица с положительным анти-HBs-тестом представляют группу низкого риска рецидива [10, 11, 21, 22], риск реактивации HBV остается. Субклинические изменения в иммунном статусе у такой категории лиц могут привести к бессимптомному повышению активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). В сообщении о 17 пациентах с онкогематологическими заболеваниями [32] у 12 отмечалось выраженное снижение титра анти-HBs, у 5 развилась «реверс-сероконверсия» с положительным тестом на HBsAg в сыворотке, у 2 пациентов тест на HBsAg оставался положительным, несмотря на прекращение химиотерапии.

В заключение следует отметить, что к факторам риска HBV-реактивации относятся положительный тест на HBsAg (в особенности связанный с высокой вирусной нагрузкой); положительный тест на HBeAg; положительный анти-HBs-тест в отсутствие HBsAg (HBsAg-негативные пациенты) и анти-HBs; использование кортикостероидов, антрациклинов и моноклональных антител; интенсивная химиотерапия; мужской пол и молодой возраст.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЯ ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ИММУННОЙ СУПРЕССИЕЙ

Реактивация HBV характеризуется двумя главными параметрами: повышение уровня сывороточной ДНК HBV с последующим повышением активности АЛТ [29]. Реактивация HBV может сопровождаться клиническими проявлениями (манифестная форма), а может быть и бессимптомной. Повышение уровня ДНК HBV обычно предшествует повышению активности АЛТ, которое, как правило, отстает на 1–11 нед. от времени роста вирусной нагрузки [33]. Более того, было показано, что уровень ДНК HBV может быть сниженным или неопределяемым при повышенной активности АЛТ [7]. Таким образом, четко выверенных диагностических критериев для определения реактивации HBV не существует. Один из предложенных критериев — внезапное более чем 5-кратное повышение уровня АЛТ относительно верхней границы нормы либо более чем 3-кратное повышение относительно исходных значений [34]. Другой критерий предполагает 10-кратное повышение вирусной нагрузки ($1 \log_{10}$) или чрезмерное увеличение уровня ДНК HBV — примерно до 5–6 \log_{10} копий/мл [8]. По существу, определение вирусной нагрузки [29] и показателя АЛТ представляется ключевым моментом в диагностике и мониторинге реактивации HBV.

Реактивация наиболее часто наблюдается после прекращения химиотерапии, однако может случиться и в период ее проведения [33]. Обострение также может быть индуцировано HBV-генотипическими вариантами, такими как «pre-core», либо ДНК-полимеразными мутациями, равно как и суперинфекциями, вызванными различными гепатотропными вирусами (вирусы гепатита D, A, C), а также цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна—Барр. Сочетание с ВИЧ или применением гепатотоксических анти-ВИЧ препаратов также может способствовать реактивации HBV [5]. Клиническая картина обострения хронического гепатита В может быть неотличима от

острого вирусного гепатита, включая положительный тест на анти-НВс IgM, что потенциально связано с ложной диагностикой острой HBV-инфекции у пациентов с ранее не диагностированным хроническим заболеванием печени. Реактивация HBV может быть пропущена, в особенности на ранних ее этапах, когда противовирусная терапия может сохранить жизнь больного. В то же время реактивация HBV может самопроизвольно разрешиться. Могут появиться классические симптомы гепатита, включающие слабость, желтуху, асцит, печеночную энцефалопатию и коагулопатию. У больных с циррозом печени может быстро развиться печеночная недостаточность (показатель летальности у данной категории пациентов варьирует от 4 до 41 %)[10, 35].

Поскольку у многих пациентов при реактивации HBV клинические симптомы отсутствуют, существенное значение имеет регулярный мониторинг уровня АЛТ и ДНК HBV. Не выработано четкого соглашения относительно частоты подобного тестирования. Поскольку реактивация может быть кратковременной (преходящей), более частый мониторинг уровня АЛТ и ДНК HBV может способствовать своевременной диагностике реактивации HBV [4].

РЕАКТИВАЦИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ: СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА

Лучше предотвратить HBV-реактивацию, нежели бороться с уже случившейся.

Профилактические мероприятия начинаются со скрининга на маркеры HBV еще до начала противоопухолевой терапии. Пациенты — кандидаты на проведение полихимиотерапии с клинически манифестировавшей или латентной HBV-инфекцией должны быть выявлены и защищены от HBV-реактивации назначением антивирусного лечения.

Скрининг пациентов с онкогематологическими заболеваниями до начала противоопухолевого лечения

Все пациенты с диагностированными онкогематологическими заболеваниями должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию. Скрининг базируется на серологическом тестировании следующих маркеров: 1) HBsAg, 2) анти-НВс, 3) анти-НВс. Лица с отрицательными результатами указанных тестов на маркеры вирусного гепатита В (серонегативные) могут быть подвергнуты активной иммунизации с помощью вакцины против HBV при отсутствии противопоказаний. Пациенты с положительными результатами тестов на HBsAg считаются носителями и должны быть защищены от реактивации HBV противовирусным лечением до начала противоопухолевой химиотерапии. Часто статус носительства HBsAg может быть не установлен до начала химиотерапии, поскольку он базируется на 6-месячном наблюдении и повторном положительном результате тестирования. В подобной ситуации наличие положительного HBsAg-теста должно интерпретироваться как статус «здорового HBsAg-носительства» в отсутствие признаков острого гепатита В, который мог бы отсрочить начало химиотерапии.

Все пациенты с положительным HBsAg-тестом далее должны быть обследованы на HBeAg, анти-НВе, ДНК HBV и, если возможно, на анти-НВс IgM. Пациентам с измененными печеночными функциональными тестами до начала полихимиотерапии целесообразно выполнить биопсию печени, поскольку ее результаты

могут повлиять на выбор лечения и режим дозирования химиопрепаратов.

Пациентам с отрицательным тестом на HBsAg, но у которых выявляются анти-НВс, требуется дальнейшее тестирование. Положительный результат на анти-НВс в защитном титре свидетельствует о выздоровлении, в то время как отрицательный тест может указывать как на наличие латентной HBV-инфекции, так и на выздоровление от инфекции со сниженным титром защитных антител, а также на ложноположительный анти-НВс результат. У пациентов с изолированным положительным анти-НВс-тестом (и отрицательными тестами на HBsAg и анти-НВс) дифференциация между этими двумя принципиально различными HBV-статусами может быть завершена повторением исследования серологического профиля после назначения одной дозы вакцины [36, 37]. Повышение титра анти-НВс > 10 МЕ/л (в особенности более 100 МЕ/л) в течение 2–4 нед. после введения одной дозы вакцины служит свидетельством анамнестического иммунного ответа у пациентов и показывает наличие иммунитета к HBV. У пациентов с положительным анти-НВс-тестом, не ответивших на введенную дозу вакцины, ДНК HBV должна быть оценена высокочувствительным методом ПЦР. Обнаружение ДНК HBV в этих случаях свидетельствует в пользу латентной HBV-инфекции, которая может потребовать проведения упреждающего противовирусного лечения до назначения химиотерапии.

Поскольку серологический профиль у пациента может изменяться на протяжении курса химиотерапии (т. е. от статуса анти-НВс-позитивности к HBsAg-позитивности), это обстоятельство диктует необходимость выполнить серологическое ретестирование для продолжения курса химиотерапии в случае выявления повышенной активности АЛТ [21, 22, 32].

Лечение пациентов с вирусным гепатитом В

В последние годы новые эффективные антивирусные средства значительно повысили возможности по лечению и профилактике реактивации HBV у пациентов с иммунной супрессией [4, 31]. В настоящее время стандартная терапия преимущественно представлена ламивудином, нуклеозидным аналогом, одобренным к клиническому применению в 1995 г. Ламивудин ингибирует вирусную ДНК-полимеразу путем быстрого и эффективного включения в процесс вирусной репликации и подавляя его. Препарат отличается хорошим профилем переносимости и безопасности. Однако у пациентов, длительно получающих ламивудин, в разные сроки лечения могут формироваться мутантные штаммы HBV (YMDD-мутации), резистентные к противовирусной терапии указанным нуклеозидным аналогом.

Кроме того, для лечения хронической HBV-инфекции было разработано и предложено несколько новых антивирусных препаратов, среди них — адефовир дипивоксил (2002 г.) [31], энтекавир (2005 г.) [38, 39], телбивудин, а также другие, находящиеся на этапе утверждения. Адефовир и энтекавир эффективны при YMDD-мутациях. Известно, что ламивудин и адефовир одинаково хорошо подавляют вирусную нагрузку, тогда как энтекавир на сегодня считается наиболее активным противовирусным препаратом, способным подавлять вирусную нагрузку на 5–6 \log_{10} у пациентов с положительным тестом на HBsAg/HBeAg в течение 48 нед. лечения без формирования HBV-резистентных штаммов. В нескольких

работах показано успешное применение адефовира при HBV-реактивации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и с иммунной супрессией на фоне развития резистентных штаммов в процессе терапии ламивудином [40, 41].

Показано, что препараты интерферона- α , используемые для лечения хронической HBV-инфекции, способны эффективно контролировать ее во время курсов химиотерапии с очевидным подавлением вирусной активности [31]. Однако побочные эффекты в виде тромбоцитопении и лейкопении часто ограничивают их использование во время химиотерапии. Более серьезным представляется усиление печеночно-клеточного повреждения вследствие возрастания иммунного ответа хозяина против HBV. Поэтому препараты интерферона- α при обострении HBV-инфекции у данной категории пациентов в настоящее время используются с осторожностью.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕАКТИВАЦИИ HBV-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время существует два подхода к ведению пациентов с риском реактивации HBV-инфекции. Первый — это лечение уже наступившей реактивации HBV, второй — профилактика реактивации с помощью упреждающей терапии до или после начала противоопухолевой химиотерапии.

Стратегия ведения пациентов с установленной HBV-реактивацией

При установлении реактивации HBV антивирусная терапия носит неотложный характер и назначается по жизненным показаниям. У пациентов с признаками HBV-реактивации результаты лечения оценивают по следующим показателям: нормализация уровня АЛТ, подавление вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, а также HBeAg/анти-HBe-сероконверсия. У анти-HBe-положительных пациентов нормализация АЛТ и подавление вирусной нагрузки до неопределяемого уровня служат главной целью лечения. При установлении реактивации HBV пациентам с обострением гепатита В должна быть назначена активная противовирусная терапия и, хотя бы временно, прекращена химиотерапия с обязательным исключением потенциально гепатотоксических препаратов. Также необходим мониторинг, предполагающий исследование печеночных ферментов, показателей коагулограммы и вирусной нагрузки. Пациентам с тяжелым течением гепатита В показана консультация гепатолога и других специалистов.

В настоящее время ламивудин относится к распространённым и широко используемым лекарственным средствам при реактивации HBV у больных с иммуносупрессией. В нескольких работах продемонстрированы клиническое улучшение и эффективный контроль вирусной репликации [19, 42]. Таким образом, опубликованные показатели эффективности антивирусных препаратов могут быть до некоторой степени завышены [7]. Несомненно, терапия ламивудином эффективна прежде всего для подавления репликации HBV, поскольку позволяет завершить курс химиотерапии без риска дальнейшего повреждения печени. Ламивудин может успешно применяться при HBV-реактивации, однако он менее эффективен при уже развившейся печеночной декомпенсации [43]. Даже в случае использования ламивудина летальность от реактивации может превышать 40 % [8,

7, 20]. Таким образом, антивирусная терапия должна назначаться безотлагательно сразу же после диагностики обострения вирусного гепатита В.

Обычно рост уровня ДНК HBV предшествует повышению активности АЛТ. В ситуациях, когда ламивудин не был назначен профилактически, вирусная нагрузка должна регулярно контролироваться в течение курса химиотерапии, хотя в этом вопросе нет единого мнения относительно периодичности мониторинга. Выявление повышения уровня ДНК HBV служит строгим показанием к назначению ламивудина до появления клинических признаков обострения. Однако использование этих рекомендаций затруднено из-за затрат, а также времени, необходимого для оценки уровня ДНК HBV методом ПЦР.

Профилактическая антивирусная терапия с целью предупреждения реактивации HBV

В нескольких работах продемонстрирована эффективность профилактической терапии ламивудином у пациентов с риском HBV-реактивации. Определяющим для начала упреждающей терапии у пациентов из группы риска считается наблюдение и установление *виремии*, определяемой по уровню ДНК HBV $> 10^4$ копий/мл. Виремия обычно предшествует повышению АЛТ. Раннее подавление вирусной активности, еще до развития печеночной дисфункции, — главная задача ведения таких пациентов. Работы по определению эффективности упреждающей терапии могут быть разделены на ретроспективные и проспективные с анализом и контролем случаев. В 12 исследованиях, включавших 208 пациентов с риском реактивации, упреждающая терапия ламивудином во время химиотерапии по поводу различных опухолевых заболеваний снизила частоту HBV-реактивации с 25–85 до 0–9 % [4, 44]. Таким образом, в крупных клинических исследованиях четко подтверждена целесообразность упреждающей терапии у пациентов, получающих химиотерапию.

Оптимальное время начала упреждающей антивирусной терапии не было определено и требует дальнейших исследований. Целесообразно начинать упреждающую терапию за 2–3 нед. до химиотерапии и, как принято считать, не позднее 1 дня после ее начала.

Оптимальная длительность упреждающей антивирусной терапии у пациентов с риском реактивации четко не определена. В различных наблюдениях было показано завершение лечения ламивудином в интервале 1–12 мес. после прекращения химиотерапии [13, 45]. Преждевременное прекращение лечения может привести к отсроченной HBV-реактивации. Возобновление терапии ламивудином бывает эффективно, а промедление может способствовать серьезным печеночным нарушениям и угрожать жизни больного [46]. Течение заболевания у пациентов с прерванным профилактическим противовирусным лечением специально не изучалось.

Несмотря на отсутствие контролируемых исследований, имеется подтверждение, что лечение должно продолжаться в течение как минимум 6 мес., а возможно, и 12 мес. после завершения химиотерапии [47]. Продленное лечение более 12 мес. после химиотерапии может быть рекомендовано пациентам, исходно имеющим высокий уровень ДНК HBV. Более точные рекомендации требуют проспективных контролируемых исследований.

Потенциальную проблему, связанную с профилактическим использованием ламивудина, представляет развитие мутаций, которые приводят к резистентности вирусного гепатита В. В настоящее время данных по формированию резистентности у онкогематологических пациентов с HBV-реактивацией недостаточно, возможно, в связи с непродолжительной терапией. Новые и более активные противовирусные средства, представленные выше, вероятно, могут обеспечить эффективную защиту, несмотря на появление мутантных вариантов HBV. Тем не менее следует помнить, что реактивация HBV возможна примерно у 9% пациентов из группы риска, несмотря на упреждающую терапию ламивудином. Причины подобного феномена *вирусологического прорыва* все еще непонятны.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Все пациенты — кандидаты на получение иммуносупрессивной (противоопухолевой) терапии должны быть обследованы на маркеры HBV.
- Все HBV-серонегативные пациенты, а также доноры костного мозга должны быть вакцинированы против HBV в 3-дозовом режиме, но не менее 2 раз.
- Ранняя упреждающая противовирусная терапия имеет преимущества в сравнении с лечением уже наступившей HBV-реактивации.
- Пациенты с положительным тестом на HBsAg должны быть обследованы на наличие заболеваний печени и получать упреждающую терапию независимо от статуса по HBeAg или ДНК HBV. Противовирусная терапия должна быть начата за 2–3 нед. до противоопухолевого лечения и не позднее 1 дня после его начала.
- Лечение ламивудином должно продолжаться как минимум в течение 6 мес. после прекращения химиотерапии, а возможно, и 12 мес.
- У пациентов с иммуносупрессией и клиническими симптомами, характерными для обострения вирусного гепатита В, который связан с реактивацией HBV, противовирусная терапия должна быть начата безотлагательно по жизненным показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг HBV-статуса — важная составляющая адекватного ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Качественная медицинская помощь, включающая профилактику, раннюю диагностику и адекватную терапию, предполагает защиту пациента от реактивации HBV ввиду возможных серьезных последствий этой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yim H.J., Lok A.S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl. 1): 173–81.
2. McMahon B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Sem. Liver Dis.* 2005; 25(Suppl. 1): 3–8.
3. Bertolotti A., Gehring A.J. The immune response during hepatitis B virus infection. *J. Gen. Virol.* 2006; 87: 1439–49.
4. 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.
5. Puoti M., Torti C., Bruno R., Filice G., Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J. Hepatol.* 2006; 44(Suppl. 1): S65–S70.

6. Liaw Y.F. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 13: 14–20.
7. Yeo W., Johnson P.J. Diagnosis prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209–20.
8. Yeo W., Chan P.K.S. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J. Med. Virol.* 2000; 62: 299–307.
9. Yeo W., Zee B. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1306–11.
10. Lok A.S., Liang R.H. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182–8.
11. Lau G.K., Leung Y.H. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324–30.
12. Zhong S., Yeo W., Schroder C. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J. Viral Hepatol.* 2004; 11: 55–9.
13. Hui C.K., Cheung W.W. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005a; 54: 1597–603.
14. Cheng A.L., Hsiung C.A. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320–8.
15. Tur-Kaspa R., Burk R.D., Shaul Y. et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 1627–31.
16. Hsu C.H., Hsu H.C. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res.* 2004; 24: 3035–40.
17. Nakamura Y., Motokura T. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991. *Cancer* 1996; 78: 2210–5.
18. Hui C.K., Cheung W.W. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg negative patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59–68.
19. Picardi M., Selleri C. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 1267–9.
20. Iwai K., Tashima M. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 105–8.
21. Knoll A., Boehm S. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 925–9.
22. Onozawa M., Hashino M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79: 616–9.
23. Law J.K., Ho J.K. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk. Lymphoma* 2005; 46: 1085–9.
24. Sarrecchia C., Cappelli A., Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminant hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBeAb. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11: 189–91.
25. Iannitto E., Minardi V., Calvaruso G. et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur. J. Haematol.* 2005; 74: 254–8.
26. Calabrese L.H., Zein N.N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 983–9.
27. Kolk L.E., Baars J.W., Prins, M.H. et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002; 100: 2257–9.
28. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Sem. Liver Dis.* 2004; 24(Suppl. 1): 3–10.
29. Gish R.G., Locarnini S.A. Chronic hepatitis B: current testing strategies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 666–76.
30. Hui C.K., Bowden S. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005; 105: 2616–7.
31. Osborn M.K., Lok A.S. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 1030–4.
32. Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J. et al. Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105–12.
33. Lau G.K.K., Yiu H.H. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742–9.

34. Lok AS., Lai C.L. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839–43.
35. Tillman H.L., Wedemeyer H., Manns M.P. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J. Hepatol.* 2003; 39(Suppl. 1): 206–11.
36. Yu A.S., Cheung R.C., Keefe E.B. Hepatitis B vaccines. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2006; 20: 27–45.
37. Dhedin N., Douvin C. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pre-transplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616–9.
38. Chang T.T., Gish R.G. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. BEHoLD A1463022 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1001–10.
39. Lai C.L., Shouval D.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. BEHoLD A1463027 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1011–20.
40. Cortezzi A., Vigano M. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J. Clin. Virol.* 2006; 35: 467–9.
41. Fouillard L., Serfaty L., Gozlan J. Adefovir therapy for lamivudine escape and hepatitis B virus reactivation after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 625–6.
42. Vento S., Cainelli F., Longhi M.S. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppression therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 333–40.
43. Ter Borg F., Smorenburg S. Recovery from life-threatening corticosteroid-unresponsive, chemotherapy-related reactivation of hepatitis B associated with lamivudine therapy. *Digest. Dis. Sci.* 1998; 43: 2267–70.
44. Takai S., Tsurumi H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur. J. Haematol.* 2005; 74: 158–65.
45. Hsiao L.T., Chiou T.F. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 84–94.
46. Dai M.S., Chao T.Y. Delayed hepatitis B reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann. Hematol.* 2006; 83: 769–74.
47. Idilman R. Duration of lamivudine prophylaxis in inactive hepatitis B virus carriers with haematological malignancies who receive chemotherapy. *Gut (letter)* 2006; 55: 1208–9.

