

Т.Н. ЛОПАТКИНА¹, к.м.н., доцент, Е.В. ВОЛЧКОВА¹, д.м.н., профессор, Д.Т. АБДУРАХМАНОВ¹, д.м.н., профессор,
Е.Л. ТАНАШУК², к.м.н., ст.н.с., Е.А. АРИОН¹, к.м.н., Т.М. ИГНАТОВА², д.м.н., в.н.с.

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

² НОК «Здоровьесберегающие технологии»

РЕАКТИВАЦИЯ HBV ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМОЙ

Реактивация вируса гепатита В (HBV) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих химиотерапию, может быть причиной развития фульминантной печеночной недостаточности и даже смерти при позднем распознавании и лечении HBV инфекции. Скрининг маркеров вирусов гепатита в группе больных онко-гематологическими заболеваниями является обязательным для клиницистов, практикующих лечение злокачественных опухолей. Обсуждаются способы профилактики и лечения реактивации HBV инфекции у больных с лимфомами.

Ключевые слова: HBV инфекция, реактивация, В-клеточная лимфома, химиотерапия, нуклеозидные аналоги, ламивудин, энтекавир

Известно, что частота выявления различных маркеров инфекции вируса гепатита В (HBV инфекции) у больных с гематологическими опухолевыми заболеваниями превышает ее частоту в популяции. У больных лимфомой в период химиотерапии или после ее окончания при позднем распознавании инфекции, даже несмотря на проводимое противовирусное лечение возможна реактивация HBV инфекции, которая может привести к развитию печеночно-клеточной недостаточности и смерти. По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных лимфомой, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 21–53% случаев [1–4]. Особенно высока вероятность реактивации HBV инфекции при длительной химиотерапии с использованием в составе схем лечения глюкокортикоидов и ритуксимаба. Ритуксимаб является лидером развития реактивации HBV инфекции вследствие резкого снижения титра HBsAb, сохраняющих свои протективные свойства лишь при уровне их в сыворотке более 100 мМЕ/мл. 39% всех опубликованных наблюдений реактивации HBV инфекции отмечались у больных лимфомой при лечении ритуксимабом с 52% летальностью от печеночно-клеточной недостаточности при позднем назначении противовирусных препаратов или их отсутствии в схеме химиотерапии. У неактивных носителей HBsAg с течением времени может исчезать HBsAg из сыворотки крови, но остаются HBcAb в сочетании или без HBsAb с низким уровнем HBV ДНК в ткани печени, отражая состояние латентной инфекции. Латентная инфекция вируса гепатита В, как правило, остается нераспознанной, в то время как рано начатая противовирусная терапия может предотвратить HBV реактивацию [1, 5, 6]. У лиц с разрешившейся HBV инфекцией, носителей HBsAb в сыворотке крови, в период лечения ритуксимабом В-клеточной лимфомы возможны риверсия HBsAb в HBsAg даже при низком уровне HBsAb в сыворотке крови и рецидив виремии.

Прерывание противоопухолевой химиотерапии вследствие реактивации HBV инфекции снижает общую выживаемость больных [1, 2, 4].

Необходимо принимать во внимание любой признак HBV инфекции как потенциальный маркер возможной реактивации инфекции у больных лимфомой, получающих химиотерапию.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ HBV ИНФЕКЦИИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕАКТИВАЦИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОМ

Эволюция хронической инфекции вируса гепатита В зависит от возраста, когда происходит встреча с инфекцией, состояния иммунного ответа хозяина и напряженности вирусной репликации. Вертикальная или перинатальная передача вируса обусловлена иммунной толерантностью к вирусу. Инфекция у взрослых сопровождается формированием нейтрализующего иммунного ответа у 90–95% иммунокомпетентных людей и спонтанным выздоровлением от острого вирусного гепатита В. В этом случае иммунологическая память, включающая Т-клеточный ответ 1-го типа (Th 1) на эпитопы нуклеокапсида, и образовавшиеся антитела к HBsAg сохраняются на многие десятилетия и обеспечивают защиту от реинфицирования. У больных с нарушенным ответом на острую инфекцию изменяется течение HBV инфекции, которая проходит четыре фазы: иммунной толерантности; иммунного клиренса с появлением в сыворотке HBeAg; неактивного носительства HBsAg, когда происходит сероконверсия HBeAg в HBeAb с низким уровнем репликации и обнаружением HBV ДНК в сыворотке нередко только высокочувствительными методами ПЦР; реактивации вируса гепатита В [4–6]. Реактивация HBV инфекции спонтанно или вследствие химиотерапии может развиваться у больных хроническим гепатитом В и бессимптомных носителей HBsAg, у больных с латентной HBV инфекцией, носителей HBcAb, HBeAb и/или HBsAb и очень редко у больных с разрешившимся гепатитом В – носителей только HBsAb в сыворотке крови. Состояние «серологического» выздоровления от HBV инфекции, расце-

ниваемое по появлению HBsAb в сыворотке в титре более 10 МЕ/л, обычно сопровождается исчезновением виремии и полным восстановлением ткани печени. Однако даже при «серологическом» выздоровлении HBV инфекция может персистировать в виде латентной инфекции с сохраняющейся ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК (сссДНК) в гепатоцитах или внепеченочных резервуарах (моноклеарные клетки крови), обеспечивая риск реактивации инфекции в определенных группах больных.

Клинические проявления реактивации могут нарастать и приводить к классическим симптомам гепатита, включающих выраженную слабость, нарастающую желтуху, асцит, печеночную энцефалопатию, коагулопатию с развитием лабораторных признаков тяжелой печеночно-клеточной недостаточности и смерти, либо протекать бессимптомно и даже спонтанно прекратиться. Больные с признаками цирроза печени в исходе хронического гепатита В довольно быстро формируют печеночную недостаточность, смертность в этой группе достигает 4%–41% [1, 2, 4, 7–9, 16]. Выделяют два варианта реактивации вируса при химиотерапии, которые обусловлены различными патогенетическими механизмами. Первый вариант развивается во время лечения и обусловлен прямым цитопатическим действием вируса, который реализуется вследствие усиленного синтеза HBsAg в клетке и мутаций вируса, нарушающих секрецию HBsAg в сыворотку. Избыточное накопление HBsAg в цитоплазме гепатоцитов вызывает дистрофию гепатоцитов, некроз клеток печени и развитие тяжелого, преимущественно холестатического поражения печени – фиброзирующего холестатического гепатита В. HBV-ассоциированный фиброзирующий холестатический гепатит характеризуется крайне высоким уровнем виремии, высокой экспрессией антигенов вируса в гепатоцитах, отсутствием маркеров специфического Т-клеточного иммунного ответа. При морфологическом исследовании ткани печени выявляется выраженная баллонная дистрофия и матово-стекловидная трансформация гепатоцитов, выраженный холестаз, перисинусоидальный фиброз, минимальные признаки воспалительной реакции. Эта форма поражения печени характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [10]. Второй вариант реактивации вируса наблюдается после отмены химиотерапии и при восстановлении иммунной системы хозяина: при прекращении иммуносупрессивного действия препаратов вследствие повышенной экспрессии вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов в период лечения происходит иммунный лизис гепатоцитов цитотоксическими лимфоцитами – синдром «рикошета» с развитием тяжелого поражения печени с преобладанием синдрома цитолиза [1, 2, 4, 8, 10].

ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКТИВАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ

Высокий риск реактивации инфекции вируса гепатита В отмечается у больных с гематологическими злокачественными опухолями и солидными опухолями, являющихся кандидатами для химиотерапии, и определяется вариантом злокачественного заболевания и, особенно, проводимой иммуно-

супрессивной терапией. Наиболее высокому риску подвержены больные с лимфомой, имеющие в схемах лечения кортикостероиды, ритуксимаб и ряд химиотерапевтических препаратов (антрациклины, циклофосфан и др.) в монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессантами [13–15]. Известно, что в составе HBV ДНК имеются особые структуры, отвечающие за ответ на кортикостероиды, которые усиливают репликацию вируса. Известно также, что кортикостероиды могут вызвать обострение любого заболевания при резкой их отмене. Именно поэтому в последнее десятилетие для минимизации риска реактивации HBV предлагается химиотерапия без кортикостероидов. Это позволило в два раза снизить частоту реактивации вируса гепатита В (с 73% до 38%), однако отсутствие кортикостероидов приводит к снижению частоты развития полной ремиссии и, следовательно, выживаемости этой группы больных из-за субоптимальной химиотерапии [15, 16]. Антрациклины *in vitro* стимулируют секрецию HBV ДНК [11]. Теоретически любой вариант иммуносупрессии может приводить к реактивации вируса гепатита В. Показано, что новые генно-инженерные биологические препараты, представляющие большую группу моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб, инфликсимаб и др.), также ассоциируются с реактивацией HBV инфекции как у HBsAg-носителей, так и у больных, негативных по HBsAg. Частота реактивации увеличивается в период повторных курсов химиотерапии, в т. ч. у больных с латентной HBV инфекцией, что, однако, отмечается не всеми исследователями [12, 17].

■ По данным проспективных исследований, у HBsAg-положительных больных лимфомой, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 21–53% случаев

Серологический профиль и активность HBV инфекции у больного с лимфомой также тесно связаны с риском реактивации. HBsAg-положительные больные составляют самый высокий риск, в то время как больные с HBsAb > 10 МЕ/л относятся к группе очень низкого риска. Среди 137 больных реактивация инфекции чаще отмечалась среди HBsAg-положительных пациентов с определяемой HBV ДНК в сыворотке крови по сравнению с больными с неопределяемой HBV ДНК. Вирусная нагрузка с уровнем HBV ДНК более 10⁵ копий/мл и АЛТ > 2-х норм повышают риск реактивации и больше свойственны больным с хроническим гепатитом В в иммуноактивной и иммунотолерантной фазах [2, 8, 10]. Частота реактивации HBV инфекции у неактивных носителей HBsAg при проведении химиотерапии составляет, по данным разных исследователей, от 14 до 72%. Смертность в этой группе больных может достигать 5–52%. Возможным объяснением широкой вариабельности показателей могут служить различия в популяции больных, вариантах опухолевых заболеваний, режимах химиотерапии и определении статуса реактивации [4].

Больные с неактивным носительством HBsAg и латентной HBV инфекцией (HBsAg-, HBcAb+, нормальный уровень трансаминаз) имеют относительно благоприятный прогноз (в этих группах больных отмечается очень низкая вирусная нагрузка и низкий риск прогрессирования заболевания, развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной летальности) и не нуждаются в противовирусной терапии. Стойко нормальный уровень АЛТ длительный период снижает настороженность врача в отношении данных больных, однако под влиянием экзогенной иммуносупрессии, химиотерапии, лечения стероидами и биологическими препаратами, злоупотребления алкоголем возможна реактивация вируса и развитие острого гепатита тяжелого течения с осложнениями [5, 6]. К группе риска относятся больные с аутоиммунными заболеваниями, встречаемыми в гематологии (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия). Гематологические заболевания, ассоциированные с реактивацией HBV инфекции, представляют широкий спектр (табл. 1).

Таблица 1. Гематологические заболевания, ассоциированные с реактивацией инфекции вируса гепатита В

Группы	Заболевания
Острый лейкоз	Острый миелолейкоз Острый лимфобластный лейкоз
Миелопролиферативные заболевания	Хронический миелолейкоз
Лимфопролиферативные заболевания	Хронический лимфолейкоз Лимфомы Лимфогранулематоз
Плазмоклеточные дискразии	Множественная миелома Макроглобулинемия Вальденстрема
Другие	Апластическая анемия Аутоиммунная гемолитическая анемия Иммунная тромбоцитопеническая пурпура Миелодиспластический синдром Трансплантация костного мозга

Исследование клинического значения генотипов вируса гепатита В свидетельствует о корреляции частоты реактивации HBV инфекции с генотипами С и В вируса гепатита В в Восточной Азии и Средиземноморье [10]. Среди других факторов риска реактивации инфекции отмечают мужской пол и молодой возраст (40–60 лет) у лиц, имеющих HBsAg, HBeAg в сыворотке крови и лимфому. Не отмечено ассоциации с уровнем трансаминаз, билирубина или HBV ДНК. Однако при гепатоцеллюлярной карциноме риск реактивации HBV инфекции определяет уровень АЛТ сыворотки до химиотерапии [2, 3, 12, 13]. Наиболее значимые факторы риска реактивации HBV инфекции включают: положительный HBsAg в сыворотке крови (особенно при наличии высокой вирусной нагрузки), положительный HBeAg, наличие HBcAb в отсутствие HBsAg и HBsAb, использование кортикостероидов или антрациклинов в курсах химиотерапии или высоко активная химиотерапия, мужской пол, молодой возраст.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РЕАКТИВАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ

О реактивации HBV инфекции свидетельствуют: развитие клинических и лабораторных признаков острого гепатита с повышением уровня HBV ДНК в сыворотке крови более чем на $1 \log_{10}$ копий/мл от исходного уровня или увеличение вирусной нагрузки свыше $6 \log_{10}$ копий/мл, а также конверсия HBV ДНК в сыворотке крови из отрицательной в положительную. Реактивация наиболее часто развивается после прекращения химиотерапии, но может выявиться в период химиотерапии [1, 2]. Признаки реактивации появляются через 4–36 недель от начала химиотерапии (в среднем на 16-й неделе). Рост трансаминаз сыворотки отмечается через 3–4 недели после нарастания виремии, однако колебания могут составлять от 1 до 11 недель. У части больных в период повышения трансаминаз отмечается снижение HBV ДНК вплоть до неопределяемой. На этой стадии реактивации у неактивных носителей HBsAg, самой частой формы хронической HBV инфекции, может появиться HBeAg и HBV ДНК, в 50% случаев наблюдается повышение активности трансаминаз, в 10% – желтуха и у 5% – фульминантная печеночная недостаточность с летальным исходом. У больных с латентной формой инфекции, имеющих в сыворотке крови только HBcAb, может появиться HBV ДНК [17–20]. У отдельных больных клиническая картина реактивации HBV инфекции проявляется рецидивом хронического гепатита В с повышением активности АЛТ не менее чем в 3 раза от исходного уровня. У части больных реактивация HBV инфекции может протекать бессимптомно с повышением уровня HBV ДНК в сыворотке крови, но при отсутствии клиники острого гепатита. При реконвалесценции отмечается клиническое разрешение гепатита и возврат к исходным маркерам HBV [1, 4, 7, 8, 11].

Таким образом, исследование вирусной нагрузки и уровня АЛТ сыворотки являются ключевыми в мониторинге реактивации у больных лимфомой с любыми маркерами HBV инфекции. Так как реактивация может иметь транзитное и бессимптомное течение, то частое исследование HBV ДНК и АЛТ сыворотки является важным фактором своевременного правильного диагноза.

Для верификации реактивации HBV инфекции необходимо исключить другие причины гепатита, в т. ч. суперинфекцию гепатотропными вирусами (например, вирусами гепатита А, гепатита дельта, цитомегаловирусами, вирусами простого герпеса, Эпштейна-Барр или аденовирусами); лекарственное поражение печени, в т. ч. синдром обструкции синусоидов, развивающийся при применении ряда химиотерапевтических препаратов, токсический гепатит, неалкогольный стеатогепатит, пелиоз, нодулярная гиперплазия печени, фиброз печени; обострение алкогольной болезни печени, а также реакцию отторжения трансплантата при трансплантации костного мозга и наличие прямого опухолевого поражения печени при лимфопролиферативном заболевании. В дифференциальном диагнозе наиболее весомое значение наряду с исследованием маркеров гепатотропных вирусов в сыворотке имеет рано начатая противовирусная терапия,

позволяющая исключить реактивацию инфекции вируса гепатита В.

Наиболее тяжелое течение реактивации HBV инфекции при иммуносупрессии В-клеточной лимфомы отмечается у больных хроническим гепатитом В или неактивным носительством HBsAg с определяемой HBV ДНК в сыворотке крови до химиотерапии.

Мы наблюдали больную 19 лет, у которой в 2006 г. впервые выявлен HBsAg, низкий уровень HBV ДНК в сыворотке и нормальный уровень трансаминаз. Диагностирован хронический HBeAg-отрицательный гепатит В (ХГВ) с низким уровнем вирусемии и нормальным уровнем трансаминаз. После родов в 2007 г. в связи с обострением ХГВ в течении 6 мес. получала Зеффикс (ламивудин) в дозе 100 мг ежедневно, курсы неовира и циклоферона с достижением авирусемии и отменой препарата. В феврале 2008 г. отметила резкое ухудшение состояния: слабость, лихорадка 39–40 °С, увеличение подмышечных лимфоузлов и появление узловатых образований в мягких тканях по ходу костей скелета. Диагностирована В-клеточная лимфома. С мая по август 2008 г. проводилась химиотерапия и противовирусная терапия Зеффиксом, а затем с сентября по октябрь 2008 г. – курс лучевой терапии с положительным эффектом. После окончания курса лучевой терапии в октябре 2008 г. прекратила прием Зеффикса. В декабре 2008 г. появилась слабость, недомогание. В анализах от 29 декабря уровень АЛТ и билирубина нормальный, однако выявлена высокая репликация вируса: HBV ДНК $8,0 \times 10^7$ МЕ/мл. При биохимическом контроле через две недели отмечены нарастание уровня трансаминаз и билирубина, при клиническом обследовании диагностированы печеночная энцефалопатия и асцит. По «скорой» госпитализирована в КИБ № 2 в тяжелом состоянии. Больная вялая, заторможенная, отвечала только на односложные вопросы. Отмечался выраженный тремор кистей рук, резкая желтушность кожных покровов, склер, единичные геморрагии на коже груди, передней брюшной стенке, асцит. В анализах – повышение уровня АЛТ до 1701 ед/л (норма до 55 ед/л), АСТ 745 ед/л (норма до 34 ед/л), общего билирубина до 336 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л), прямого билирубина до 164 мкмоль/л (норма до 8,6 мкмоль/л), снижение протромбинового индекса до 29%, общего белка до 48 г/л. При поступлении больной срочно был назначен Эпивир (ламивудин в суточной дозе 150 мг), свежезамороженная плазма – 800 мл (в дальнейшем по 250 мл ежедневно до стабилизации коагулопатии), дезинтоксикационная терапия под контролем КЩС и диуреза, верошифрон 150 мг/сут, лактулоза до 100 мл в сутки в четыре приема, Геп-Мерц 30 г 2 раза в день внутривенно. К третьим суткам противовирусной и симптоматической терапии отмечено повышение уровня протромбинового индекса до 48% и снижение уровней АЛТ до 449 ед/л, АСТ до 150 ед/л. Состояние больной улучшилось к пятому дню лечения: появился аппетит, исчезла тошнота, рвота, тремор рук, геморрагии на коже, протромбиновый индекс повысился до 61%. Асцит купирован на 16-й день лечения. Нормализация АЛТ и АСТ ко дню выписки (2 марта 2009 г.),

билирубин 66/33 мкмоль/л, протромбиновый индекс 92%. HBV ДНК в сыворотке отрицательная. Больная в удовлетворительном состоянии выписана из стационара с рекомендацией длительного приема ламивудина 100 мг/сут в связи с наличием хронического гепатита В. В сентябре 2009 г. (через 7 мес. от начала приема ламивудина) вновь выявлена вирусемия и диагностирована резистентность к препарату, переведена на прием энтекавира в дозе 1 мг/сут. Прием препарата продолжает до настоящего времени, достигнута стойкая авирусемия, наблюдение за больной также продолжается.

Таким образом, реактивация HBV инфекции с нарастанием уровня вирусемии свыше 10^7 МЕ/мл у молодой больной, страдающей хроническим гепатитом В и получавшей ламивудин только в период химио- и лучевой терапии, развилась через 10 недель после окончания лечения. Клиническая картина холестатического варианта хронического гепатита В фульминантного течения с тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью и печеночной энцефалопатией появилась позже, через месяц. Противовирусная терапия ламивудином и интенсивная симптоматическая терапия позволили изменить прогноз заболевания и восстановить синтетическую функцию печени, однако при наличии лечения ламивудином в прошлом и в период реактивации HBV инфекции быстро развилась резистентность к проводимой терапии, потребовавшая смены препарата и назначения энтекавира в дозе 1 мг/сут.

Длительная персистенция вирусов гепатита В или С в организме может явиться причиной развития лимфопролиферативного заболевания, что в большей степени обсуждается для вируса гепатита С, однако не исключается при хронической HBV инфекции.

■ Исследование вирусной нагрузки и уровня АЛТ сыворотки являются ключевыми в мониторинге реактивации у больных лимфомой с любыми маркерами HBV инфекции

Мы наблюдали 54-летнюю женщину из Сахалина, у которой с 27-летнего возраста отмечались множественные факторы риска заражения вирусами гепатита. В сентябре 1996 г. (возраст 38 лет) после четвертого аборта появилась лихорадка, затем длительный субфебрилитет и слабость. С апреля 1997 г. в сыворотке крови постоянно выявляется HBsAg, HBeAb, HBcAb при нормальном уровне трансаминаз. Диагностирован хронический гепатит В и проводилась терапия Интроном А, циклофероном, эссенциале и другими «гепатопротекторами» с развитием тяжелого «гриппоподобного» синдрома, лейкопении, тромбоцитопении. Для купирования нежелательных явлений противовирусной терапии дополнительно получала весь период лечения 10 мг преднизолона, что, однако, не улучшило самочувствия больной и переносимость терапии и привело к

отмене противовирусной терапии через три мес. В январе 1998 г. впервые обследуется в клинике им. Е.М. Тареева: все показатели печеночно-клеточной функции в норме (АСТ 25 ед/л, АЛТ 19 ед/л), Нв 126 г/л, лейкоциты 4×10^9 /л, тромбоциты 260×10^9 /л, СОЭ 10 мм/час; спектр маркеров HBV прежний, HBV ДНК отрицательная. При биопсии печени выявлен лобулярный гепатит и незначительный склероз портальных трактов. Исследование стерильного пунктата патологии не выявило. В течение последующих 13 лет наблюдалась по месту жительства с диагнозом неактивный хронический гепатит В. В феврале 2010 г. появились слабость, потливость, периферическая (шейная и подмышечная) лимфаденопатия, лейкоцитоз 30×10^9 /л. При УЗИ органов брюшной полости выявлены спленомегалия, парааортальные и парааортальные лимфоузлы и узлы в воротах селезенки до 17 мм в диаметре. В сентябре 2010 г. лейкоциты периферической крови 73×10^9 /л, лимфоциты 48%, пролимфоциты 40%, бластные клетки 3%. В стерильном пунктате лимфоциты 33,2%, пролимфоциты 17,4%, бластные клетки 2,2%. Диагностировано злокачественное лимфолифферативное заболевание. Получила три курса химиотерапии FC (флудара, циклофосфан) с сентября по ноябрь 2010 г., последний курс терапии осложнился реактивацией HBV инфекции с повышением АСТ и АЛТ до 10 норм и виремии до $4,4 \times 10^7$ копий/мл, в связи с чем лечение хронического лимфолифферативного заболевания было приостановлено. В апреле 2011 г. обследуется в Гематологическом научном центре Москвы. На основании иммунофенотипирования клеток крови выявлена моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с фенотипом CD 19KCD5-CD20 (высокая плотность), CD 23-CD43-CD38-CD52+FCM7+. Диагностирована В-клеточная лимфома маргинальной зоны с вовлечением костного мозга, селезенки, периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, ремиссия. В октябре 2011 г. развился рецидив лимфомы (нарастание размеров селезенки, появление подмышечной лимфаденопатии, лейкоцитоза периферической крови до 27×10^9 /л, в миелограмме – лимфоциты 40,2%, пролимфоциты 10,6%, бласты 4,8%. С ноября 2011 г. начата терапия по программе FC в комбинации с противовирусной терапией энтекавиром (Бараклюд) 0,5 мг/сут. Проведено 6 курсов химиотерапии с достижением ремиссии заболевания. В ноябре 2012 г. вновь обследуется в Гематологическом научном центре: периферической лимфаденопатии нет, селезенка не увеличена, лейкоциты крови $1,96 \times 10^9$ /л, АСТ 38 ед/л, АЛТ 44 ед/л, HBV ДНК отрицательная. В миелограмме бласты 0,5%, лимфоциты 16%, ранние клетки миелоидного ряда 17%, зрелые клетки миелоидного ряда 29%. По данным трепанобиопсии в костном мозге, картина выраженной гипоплазии – большая часть трепанобиоптата заполнена жировой тканью. При УЗИ органов брюшной полости выявляются увеличенные лимфоузлы в воротах печени 17×5 мм, в проекции малого сальника 16×5 мм, размеры селезенки 94×30 мм. Повторно обследуется в клинике им. Е.М. Тареева, диагностирован хронический HBeAg – негативный гепатит В в стадии неактивного носительства HBsAg (HBV

ДНК отрицательная, рекомендована длительная терапия энтекавиром и регулярное тестирование АСТ, АЛТ, HBV ДНК, УЗИ органов брюшной полости.

■ Первым шагом в профилактике реактивации HBV инфекции у больных лимфомами является скрининг на маркеры HBV всех больных, которым планируется проведение иммуносупрессивной и химиотерапии, и тех, кто уже получает такое лечение

Таким образом, истинная длительность инфекции вируса гепатита В не ясна. Хроническая HBV инфекция у женщины с множественными факторами риска заражения вирусами гепатита с 27-летнего возраста выявлена в 38 лет на стадии неактивного носительства HBsAg, повлекшего за собой необоснованное противовирусное лечение, курсы иммуностимулирующей терапии циклофероном и «гепатопротекторами». Через 13 лет течения доказанной HBV инфекции развилась В-клеточная лимфома, потребовавшая химиотерапии. Отсутствие настороженности в отношении HBV инфекции привело к раннему прерыванию химиотерапии из-за реактивации HBV инфекции с выраженным синдромом цитолиза и высокой виремией и к рецидиву В-клеточной лимфомы. Повторный полноценный курс химиотерапии в комбинации с противовирусной терапией энтекавиром позволил достичь ремиссии лимфомы. Длительная персистенция вируса гепатита В в крови позволяет обсуждать ее роль в развитии В-клеточной лимфомы.

■ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ

Первым шагом в профилактике реактивации HBV инфекции у больных лимфомами является скрининг на маркеры HBV всех больных, которым планируется проведение иммуносупрессивной и химиотерапии, и тех, кто уже получает такое лечение, особенно если оно включает ритуксимаб [1, 2, 7–9]. Скрининг включает исследование HBsAg и HBeAb. Больные с HBsAg в сыворотке крови должны быть дополнительно обследованы на наличие HBeAg, HBeAb и уровень HBV ДНК. HBsAg-отрицательных больных, у которых в сыворотке крови обнаружат HBeAb, необходимо обследовать на наличие HBsAb. При отсутствии HBsAb в сыворотке крови следующим шагом является выявление HBV ДНК, т. к. у этих больных отсутствует иммунитет против HBV и возможно наличие латентной инфекции HBV [5, 6].

Профилактика реактивации у HBsAg-положительных больных должна начинаться за неделю до начала иммуносупрессии опухоли. При высокой вирусной нагрузке (HBV ДНК более 2 000 МЕ/мл) и повышении уровня АЛТ терапию необходимо начинать незамедлительно! Среди применяемых в лечении ХГВ нуклеоз(т)идных аналогов (ламивудин, телбивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир) ламивудин имеет наибольшую длительность и опыт применения [20–23]. Результаты

метаанализа 14 и 9 клинических исследований показали, что предварительное лечение ламивудином HBsAg-положительных больных, получающих химиотерапию, способно в значительной степени снизить риск реактивации HBV инфекции и фатального прогноза [24, 25]. Профилактическое назначение ламивудина позволило предотвратить 1 летальный исход на каждые 15 больных, получающих иммуносупрессивную терапию, значительно снижает уровень реактивации HBV инфекции и HBV-обусловленной смертности [26, 27].

Вырабатываются рекомендации по срокам начала и окончания противовирусной терапии нуклеоз(т)идными аналогами для предотвращения реактивации HBV инфекции [28]. HBsAg-положительным больным с низкой вирусной нагрузкой и непродолжительным сроком химиотерапии рекомендовано продолжать прием ламивудина не менее 6 мес. после прекращения приема всех иммуносупрессивных препаратов. Основным недостатком ламивудина является быстрое формирование резистентности к терапии. Развитие в ходе лечения YMDD-мутантных штаммов гена HBV-полимеразы, резистентных к ламивудину, ограничивает эффективность длительной терапии данным препаратом. Больным, которым предстоит длительная (свыше 1 года) противовирусная терапия, рекомендуется применение препаратов с низкой частотой развития резистентности и высоким генетическим барьером появления мутаций, таких как энтекавир и тенофовир, представляющих первую линию препаратов для лечения хронического гепатита В [7, 21, 22, 25, 28].

Больные, получающие терапию моноклональными антителами или прошедшие трансплантацию костного мозга,

нуждаются в противовирусной терапии в течение 12 и более мес. При реактивации HBV инфекции у больных, не получавших профилактики нуклеоз(т)идными аналогами, терапия должна быть назначена незамедлительно. Больные с высокой вирусной нагрузкой (более 2 000 МЕ/мл) должны получать лечение нуклеоз(т)идными аналогами (энтекавир, тенофовир) до нормализации уровня АЛТ, снижения HBV ДНК до неопределяемого уровня, потери HBeAg (с развитием сероконверсии в HBeAb или без нее) и нормализации морфологической картины печени. При наличии цирроза печени в связи с высоким риском реактивации инфекции и развития печеночной недостаточности назначается пожизненная противовирусная терапия [28]. Применение НА в течение первого года лечения приводит к улучшению вирусологических характеристик, биохимических показателей и клинических данных. При подтвержденном биопсией печени циррозе в течение 4–7 лет непрерывного лечения удается достичь улучшения гистологической картины в печени и значительного снижения стадии фиброза.

HBsAg-отрицательным больным, которые имеют HBeAb в сыворотке крови, необходимо исследовать HBV ДНК высокочувствительными методами, чтобы исключить латентную HBV инфекцию. При наличии HBV ДНК больным показана профилактическая противовирусная терапия, особенно если планируется длительная иммуносупрессия или пересадка костного мозга. В качестве альтернативы больным с HBeAb в сыворотке крови можно проводить динамическое исследование HBV ДНК, АСТ, АЛТ 1 раз в месяц в течение всего периода терапии и 6 мес. после ее окончания [28].



ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение // Практикующий врач. 2004. №1. С. 2–5.
2. Yeo W., Chan P.K.S., Zhong S. et al. 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. P. 299–307.
3. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // Nature Rev. Clin. Oncol. 2012. №9. P. 156–166.
4. Lau J.Y., Lai C.L., Lin H.J. et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients // Q. J. Med. 1989. №73. P. 911–917.
5. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Лопаткина Т.Н. Латентная инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С // Клин. Гепатология. 2009. №2. С. 3–8.
7. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В. и соавт. Энтекавир в лечении реактивации HBV-инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. №5. С. 66–74.
8. Liaw Y.F. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents // J. Gastroenterology. 1998. №13. P. 14–20.
9. Lok A.S., Liang R.N., Chiu E.K. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study // Gastroenterology. 1991. №100. P. 182–188.
10. Davies S.E., Portmann B.C., O'Grady J.G. et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis // Hepatology. 1991. №13. P. 150–157.
11. Lok A.S., Lai C.L. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence. Predisposing factors and etiology // J. Hepatology. 1990. №10. P. 29–34.
12. Yeo W., Lam K.C., Zee B. et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy // Annals of Oncology. 2004. №15. P. 1661–1666.
13. 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. P. 699–712.
14. Tur-Kaspa R., Burk R.D., Shaul Y., Shafritz D.A. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid – responsive element. Proceeding of the National Academy of Science, USA. 1986. №83. P. 1627–1631.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.