

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ

**Цитирование:** Богомолов П. О., Буеверов А. О. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 350–357.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-350-357

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, гепатит В, гепатит С, реактивация гепатита.

## **HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ**

Реактивация HBV-инфекции наиболее подробно изучена у больных с онкогематологической патологией, получающих химиотерапию, но описана и на фоне лечения солидных опухолей. Кроме того, реактивация может наблюдаться в процессе пост-трансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии глюкокортикоидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ). В большинстве случаев реактивация HBV отмечается у HBsAg-позитивных больных, однако не исключена и у HBsAg-негативных/анти-HBcore-позитивных лиц, особенно при применении ритуксимаба.

В систематический обзор 14 исследований, в том числе 2 рандомизированных контролируемых, включено 550 HBsAg-позитивных пациентов на химиотерапии. В отсутствие профилактики нуклеозидными аналогами реактивация HBV отмечена у 36,8%, манифестация гепатита – у 33,4%, печеночная недостаточность – у 13%; летальность составила 5,5%. 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.

При этом, несмотря на рекомендации профессиональных ассоциаций, опросы зарубежных онкологов свидетельствуют, что развернутое исследование маркеров HBV-инфекции перед началом иммуносупрессивной терапии выполняют лишь 13-19% из них.

Убедительно доказано, что активация латентной HBV-инфекции вплоть до развития фульминантного гепатита, а также ускорение прогрессирования хронического гепатита В может быть спровоцировано 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 к HBcoreAg, и в случае паст-инфекции с антителами к HBsAg и HBcoreAg, свидетельствующими о контакте с вирусом в прошлом. Согласно литературным данным, большинство случаев реактивации HBV-инфекции ассоциированы 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- $\alpha$ . Данный феномен описан и при применении других противоопухолевых агентов, в частности бендамустина.

Под реактивацией HBV 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 HBV-ДНК. В качестве значимого рассматривается как минимум 10-кратное повышение или превышение определяемого максимума 108 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 (acute-on-chronic liver failure).

HBV-инфекция описывается как наиболее часто наблюдающаяся вирусная инфекция у больных лимфомой, получающих лечение ритуксимабом. Продемонстрировано, что ритуксимаб-зависимые проявления HBV-инфекции приводят к летальному исходу у половины пациентов, тогда как другие инфекционные осложнения – у трети. При этом, по данным ретроспективных исследований, у 80% носителей HBV, не получавших профилактики нуклеозидными аналогами, развивается гепатит, в том числе 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 существенна; в частности, они принимают участие в презентации вирусных антигенов. Последнее влечет за собой уклонение вируса от Т-клеточного контроля с последующей реактивацией.

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

Реактивация, в том числе с развитием гепатита фульминантного и субфульминантного течения, возможна также в случае применения ингибиторов TNF- $\alpha$ , преимущественно у носителей HBsAg. Латентная инфекция активируется, как правило, у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Относительный риск при применении различных классов ингибиторов TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  играет двойную роль: с одной стороны, он защищает гепатоциты посредством снижения транскрипционной активности гена, кодирующего HBV core-промотор; с другой, индуцирует апоптоз путем связывания с соответствующим рецептором. Следовательно, блокада TNF- $\alpha$  может, в зависимости от действия дополнительных факторов, оказывать как повреждающий, так и протективный эффект. Вероятно, последний выступает «гарантом» безопасности применения анти-TNF- $\alpha$  у пациентов с хронической патологией печени.

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 является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий, что подтверждается рядом ретроспективных исследований. Анализ крови на HBsAg, анти-HBcore и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и паст-инфекцией. HBsAg-положительным пациентам, независимо от варианта HBV-ин-

фекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением моноклональных антител.

Менее определенной представляется позиция по ведению пациентов с латентной и паст-инфекцией. Как указывалось ранее, в этой группе риск реактивации существенно ниже по сравнению с HBsAg-позитивными индивидуумами. Большинство экспертов предлагают в качестве адекватной тактики мониторинг АЛТ и HBV-ДНК; в случае реактивации, манифестирующей появлением и нарастанием концентрации HBV-ДНК, 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.

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

Как отмечалось выше, на сегодняшний день существуют две стратегии лечения хронической HBV-инфекции: применение интерферона- $\alpha$  или нуклеозидных аналогов. Пациентам с реактивацией HBV интерферон- $\alpha$  – 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 HBV-ДНК-полимеразу и, как следствие, с формированием резистентности к терапии. Более того, на фоне лечения ламивудином описана селекция штаммов HBV, резистентных к адефовиру и энтекавиру. В настоящее время по приведенным причинам ламивудин не рекомендуется в качестве средства профилактики реактивации HBV-инфекции, и его назначение может быть оправданным только в условиях отсутствия более современных препаратов и при коротких курсах иммуносупрессоров. Опыт применения телбивудина у рассматриваемой группы пациентов ограничен. Энтекавир и тенофовир рассматриваются в качестве препаратов первой линии лечения больных хроническим гепатитом В ввиду высокой эффективности и очень низкого риска селекции резистентных штаммов вируса даже при многолетнем применении. 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. В случае первичной неэффективности энтекавира, которая может иногда наблюдаться у больных с реактивацией HBV на фоне применения ритуксимаба, целесообразна комбинированная терапия с добавлением тенофовира.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- HBsAg (+) – кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня HBV-ДНК. Они должны получать нуклеозидные аналоги в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса терапии (вне зависимости от уровня HBV-ДНК) и в течение 12 мес. после прекращения терапии.
- Пациентам с высоким уровнем HBV-ДНК и/или тем, кому планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, то есть энтекавир (0,5 мг/сут) или тенофовир (300 мг/сут).
- При невозможности назначения энтекавира или тенофовира у пациентов с планируемой продолжительностью химиотерапии менее 12 мес. возможно назначение ламивудина (100 мг/сут). При сохраняющейся сывороточной HBV-ДНК через 3 мес. терапии следует препарат отменить и назначить энтекавир (1 мг/сут) или тенофовир (300 мг/сут).
- HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBcore-антителами должны быть протестированы на уровень HBV-ДНК. HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с определяемой сывороточной HBV-ДНК следует лечить так же, как и HBsAg-положительных пациентов.
- У HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с неопределяемым уровнем HBV-ДНК, независимо от статуса по анти-HBs, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию, должны мониторироваться уровни АЛТ и HBV-ДНК; терапия показана при подтверждении реактивации ХГВ до повышения АЛТ.

## НСV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Большинство исследователей подразумевают под реактивацией HCV-инфекции 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением концентрации сывороточной HCV-РНК не менее чем на  $1 \log 10$  МЕ/мл, то есть в 10 раз от исходного уровня. Реактивация HCV-инфекции на фоне химиотерапии злокачественных опухолей, в отличие от HBV, наблюдается нечасто, но при этом, по крайней мере теоретически, имеется определенный риск ухудшения функции печени на фоне повышения активности воспаления.

Ранние публикации, относящиеся ко второй половине 1990-х годов, свидетельствуют о небольшой роли HCV в качестве фактора, влияющего на состояние больных на химиотерапии. Так, из 33 пациентов с маркерами хронической HCV-инфекции в качестве основного заболевания у 26 была диагностирована В-клеточная лимфома, у 2 – лимфогранулематоз, у 2 – острый миелолейкоз, у 2 – хронический миелолейкоз и у 1 – множественная миелома. Биохимический анализ крови выполнялся до начала химиотерапии, в среднем через 19 дней после каждого цикла и по окончании курса. Исходно активность трансаминаз была нормальной у 14 (42%) больных. Группа сравнения состояла из 241 пациента, не имеющих маркеров HCV и также получающих химиотерапию. На фоне химиотерапии у 8 (24%) больных основной группы и у 36 (15%) контрольной отмечен подъем активности АЛТ  $\geq 2,5$  верхних лимитов нормы и билирубина  $\geq 3,1$  мг/дл ( $p = 0,13$ ). Отсутствие достоверных различий позволило авторам сделать вывод об отсутствии влияния HCV-инфекции на развитие лекарственной гепатотоксичности.

В другом исследовании из 157 пациентов В-клеточными лимфомами 37 человек (22,3%) были хронически инфицированы HCV. На фоне химиотерапии у 33 из них изменения биохимических тестов отсутствовали, у 4 отмечено повышение активности трансаминаз, расцененное как следствие развития лекарственного гепатита.

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

Анализ течения болезни у 553 пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой, 131 HCV-позитивных и 422 HCV-негативных, получавших лечение по схеме RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) продемонстрировал, что клинически значимая гепатотоксичность чаще наблюдалась у HCV-позитивных пациентов (27%) по сравнению с HCV-негативными (3%). Мультифакторный анализ дал основание рассматривать HCV-инфекцию как фактор риска тяжелых гепатотоксических реакций (hazard ratio: 14,72; 95%-ный ДИ: 6,37-34,03;  $P < 0,001$ ). В процессе химиотерапии наблюдалось достоверное повышение уровня виремии ( $P = 0,006$ ). Вместе с тем общая выживаемость и 3-летняя выживаемость без прогрессирования в группах статистически достоверно не различались (75% и 84%,  $P = 0,07$ ; 69% и 77%,  $P = 0,22$ ).

В другом наблюдении 3-кратный рост активности АЛТ в сочетании с повышением виремии не менее чем на  $1 \log_{10}$  МЕ/мл (то есть в 10 раз от исходной) наблюдались у 33 (11%) из 308 пациентов с верифицированной HCV-инфекцией. С помощью многофакторного анализа установлено, что у этой когорты больных чаще наблюдалась онкогематологическая патология (73% и 29% соответственно;  $p < 0,001$ ) и лимфопения (6% и 0%;  $p = 0,01$ ). Наиболее часто у пациентов с реактивацией HCV-инфекции применялся ритуксимаб ( $p = 0,004$ ; ОШ 4,2; 95%-ный

ДИ 1,6-10,9), при этом средняя суммарная доза препарата была выше, чем у лиц со стабильными вирусологическими и биохимическими показателями. Реактивация сопровождалась досрочным прерыванием химиотерапии у 45% пациентов и лишь у 11% – в группе сравнения (45% и 11%;  $p < 0,001$ ).

Наиболее часто реактивация, как и в случае HBV-инфекции, констатируется при назначении ритуксимаба. Наибольшим потенциалом в отношении этого феномена обладает сочетание ритуксимаба с высокими дозами преднизолона. Кумулятивное действие указанных препаратов, вероятно, объясняется тем, что оба способствуют усилению репликации HCV: ритуксимаб – вследствие подавления продукции антител, а преднизолон – вследствие активации проникновения вирусных частиц в гепатоциты как результат гиперэкспрессии специфических рецепторов на их мембранах. Анализ литературных данных позволяет предполагать дозозависимый эффект ритуксимаба в отношении реактивации HCV. Описана также реактивация хронического гепатита С с развитием тяжелого поражения печени на фоне лечения алемтузумабом.

Нельзя игнорировать то, что при анализе подобных клинических ситуаций остро встает вопрос дифференциального диагноза с лекарственным поражением печени (ЛПП). Применение противоопухолевых препаратов ведет к развитию ЛПП у 10-100% пациентов, возрастая по мере увеличения числа компонентов терапии. В качестве критерия клинически значимого поражения печени обычно рассматривается 3-кратное повышение активности АЛТ в сочетании с повышением конъюгированной фракции сывороточного билирубина или без такового. С другой стороны, колебания вiremии в пределах  $1 \log_{10}$  МЕ/мл вполне укладываются в рамки естественного течения хронического гепатита С. Следовательно, обозначенные выше критерии реактивации HCV-инфекции не позволяют провести четкую границу между последней и лекарственным гепатитом. Важно также отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о повышении риска ЛПП у пациентов с фоновой патологией печени, в том числе хроническими вирусными гепатитами.

Небольшое по выборке, но интересное по дизайну исследование включало 8 HCV-РНК-позитивных пациентов, получавших терапию ритуксимабом по поводу В-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза. У 7 из них наблюдалось повышение уровня HCV-РНК в сыворотке и периферических мононуклеарах. У этих больных после отмены терапии констатирована активация гепатита, у одного (с исходным циррозом печени) – с признаками печеночной недостаточности. В то же время еще у одного больного с HCV-ассоциированным циррозом отсутствовали как изменения концентрации HCV РНК, так и ухудшение течения болезни.

Другой протокол включал 28 пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой и HCV-инфекцией и 220 – В-клеточной лимфомой без вируса. Ни по показателю общей выживаемости, ни по выживаемости без прогрессии опухоли различий между группами не выявлено. Также основная и контрольная группы были сопоставимы по

ответу на химиотерапию и по частоте манифестации гепатотоксичности. Авторы заключают, что хронический гепатит С не влияет на прогноз больных с В-клеточной лимфомой, получающих лечение ритуксимабом.

Вообще, подавляющее большинство авторов сходятся во мнении, что влияние иммуномодулирующих препаратов на состояние пациентов с хронической HCV-инфекцией невелико. Литературные источники в основной массе указывают на отсутствие каких-либо принципиальных различий в ответе на химиотерапию у HCV-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными, за исключением лиц с исходным нарушением функции печени.

Таким образом, проблема реактивации хронической HCV-инфекции на фоне медикаментозной иммуносупрессии представляется не столь актуальной, как в отношении HBV-инфекции. Большинство литературных данных свидетельствует об относительно невысокой ее частоте, с одной стороны, и редкой манифестации клинически значимого поражения печени, с другой. Тем не менее, подобные случаи документированы, и определенную настороженность в отношении таких пациентов проявлять следует, особенно при необходимости применения моноклональных антител в комбинации с глюкокортикоидами. При этом следует помнить о вероятной дозозависимости поражения печени. Весьма важным представляется также вопрос дифференциального диагноза активации течения HCV-инфекции с ЛППП. Учитывая крайне ограниченные возможности этиотропной терапии гепатита С у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты по поводу онкогематологической и другой патологии, считаем целесообразным придерживаться следующей тактики.

- При повышении АЛТ или АСТ более чем в 3 раза от исходного уровня по возможности редуцировать дозы иммуносупрессоров с учетом продолжительности запланированного курса и динамики лабораторных показателей.
- При подозрении на ЛППП назначить препараты гепатопротективного ряда с учетом доказательной базы.
- При повышении билирубина и/или признаках гипокоагуляции (увеличении МНО, удлинении протромбинового времени, повышении протромбинового индекса) – иммуносупрессоры отменить.