

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-292-299

Цитирование: Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 292–299.

РЕАКТИВАЦИЯ / ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ ВО ВРЕМЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Коллектив авторов: Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, реактивация вирусного гепатита В, противоопухолевая химиотерапия, анти PD-L1 ингибиторы

Значимость выделения группы пациентов с хроническим вирусным гепатитами, получающими противоопухолевое лечение, определяется как распространенностью заболевания, так и ухудшением прогноза лечения онкологических пациентов в случае реактивации вирусного гепатита. Во всем мире около 296 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита В и 58 миллионов инфицированы вирусом гепатита С. До 8% (6–9 млн) людей являются бессимптомными носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg+), а 1% — носителями антител к ВГС (anti-HCV+). Ежегодно регистрируется около 1,5 миллионов новых случаев ВГВ и ВГС. Около 1% пациентов имеют ко-инфекцию ВИЧ. Наиболее значимым с точки зрения прогноза является вирусный гепатит В, в первую очередь за счет рисков реактивации, препятствующих лечению основного заболевания или приводящих к декомпенсации функции печени.

1. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

1.1. Понятие хронического вирусного гепатита В, понятие реактивации ВГВ и обострения ВГВ

Хронический вирусный гепатит В: стадия инфекции ВГВ, при которой в крови пациентов в течение более чем 6 месяцев после острой инфекции определяется HBsAg. При этом в практике довольно часто встречаются пациенты, у которых в крови отсутствует HBsAg, но при этом обнаруживаются anti-HBc с/без anti-HBs. В общей популяции прогрессирование ХГВ у этих пациентов встречается крайне редко, но для иммунокомпрометированных лиц, в том числе получающих противоопухолевое лечение, такая картина представляет собой опасность в плане потенциальной реактивации ХГВ: при наличии anti-HBc вероятность реактивации ХГВ — 5%, а в отсутствии — у 14% больных.

Понятие реактивации вирусного гепатита включает острое повышение уровня ДНК вируса гепатита В (ВГВ) и повышение активности aminотрансфераз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови. Необходимо отметить, что единое и общепризнанное определение реактивации вирусного гепатита отсутствует, можно выделить вирусологические и биохимические критерии реактивации ВГВ.

1.1.2. Вирусологические критерии

- Обнаружение ДНК ВГВ *de novo* у пациентов с ранее неопределяемой ДНК ВГВ (серо-реверсия)
- Увеличение ДНК ВГВ не менее чем на 1 log (10-кратное) МЕ/мл
- Рост ДНК ВГВ выше условного порога (например, 20000 МЕ/мл) у пациентов с ухудшением биохимических показателей.

1.1.3. Биохимические критерии

- 2-х или 3-х кратное повышение АЛТ выше верхней границы нормы.

В соответствии с определением AASLD 2018 г., «ОБОСТРЕНИЕ ХГВ» — это повышение АЛТ > 3 норм или на 100 Е/л и нарастание уровня ДНК ВГВ.

Важно подчеркнуть, что понятия реактивации ВГВ-инфекции и понятия обострения ХГВ различаются, поскольку реактивацией можно назвать любое появление ДНК ВГВ в крови больных, у которых она исходно не обнаруживалась, а обострение обязательно предполагает повышение активности АЛТ. Так, по данным систематического обзора 14 исследований, у пациентов с HBsAg, находившихся на иммуносупрессивной терапии и не получавших противовирусного лечения, реактивация ВГВ-инфекции произошла у 39% больных, а обострение ХГВ — у 33%.

1.2. Инфекция вгв у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией

Реактивация вирусного гепатита В — одно из самых тяжелых осложнений иммуносупрессивной терапии.

Чаще всего реактивацию могут вызывать препараты для биологической терапии, в частности, наибольший риск отмечен при применении ритуксимаба. Риск реактивации ХГВ выше у пациентов онкогематологическими заболеваниями — от 18% у пациентов с анти-НВс до 48% у пациентов с хроническим ВГВ.

У пациентов с солидными опухолями риск реактивации ВГВ относительно невысок: ~3% у анти-НВс-позитивных пациентов до 25% у пациентов с хроническим ВГВ. Несвоевременно начатая противовирусная терапия при реактивации ВГВ на фоне иммуносупрессивной противоопухолевой терапии может привести к летальному исходу или вынужденной отмене лечения.

Риск развития реактивации определяется серологическим статусом ВГВ, уровнем виремии и иммуносупрессивной активностью применяемых препаратов (таблицы 1, 2).

Таблица 1. Частота реактивации ВГВ инфекции в различных группах пациентов, получающих иммуносупрессивную/противоопухолевую терапию.

Тип лечения	Риск реактивации ВГВ	
	HBsAg (+), %	HBsAg (-), HBeAg (+), %
Трансплантация КМ, стволовых клеток	32–50	до 50
Анти-CD20 (ритуксимаб)	50	18
Анти-ФНО (инфликсимаб и др.)	39	5
Трансплантация солидных органов	50–90	0,9–5
Полихимиотерапия	39–41	3

1.3. Оценка риска реактивации ВГВ

Клинические проявления реактивации вирусного гепатита В могут варьировать от клинически незначимых до фульминантных. В некоторых случаях реактивация вирусного гепатита В может протекать без повышения трансаминаз, оставаясь бессимптомной. По данным крупного исследования, обострение ХГВ у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию привело к декомпенсации процесса у 13% и у 5,5% — к летальному исходу.

У пациентов с HBsAg в крови реактивация ВГВ может возникнуть при лечении высокими дозами химиопрепаратов, в то время как пациентам без HBsAg (HBsAg-отрицательные, анти-HBeAg положительные, с антителами к HBsAg или без них [анти-HBs]) это происходит при более высоких дозах иммунодепрессантов (табл. 2).

Таблица 2. Риск реактивации ВГВ инфекции, связанный с иммуносупрессивной терапией.

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-положительных пациентов	HBsAg-негативных/ анти-HBeAg-положительных пациентов
Высокий риск > 10%	<ul style="list-style-type: none"> Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алектумумаб, ибритумомаб Производные антрациклина (например, доксорубин, эпирубин) Умеренные (преднизолон 10–20 мг в день или эквивалент) или высокие дозы (преднизолон > 20 мг в день или эквивалент) дозы ГКС ежедневно в течение ≥ 4 недель 	Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алектумумаб, ибритумомаб

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-положительных пациентов	HBsAg-негативных/ анти-HBscore-положительных пациентов
Средний риск 1–10%	<ul style="list-style-type: none"> • Менее мощные ингибиторы ФНО-α, (например, этанерцепт) • Ингибиторы цитокинов или интегринов (например, абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб) • Ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб, нилотиниб) • Ингибиторы иммунофилина, включая циклоспорин • Ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб • Ингибиторы гистондеацетилазы (белиностат, вориностат) • Низкие дозы ГКС (преднизолон < 10 мг в день или эквивалент) в течение ≥ 4 недель • Системная противоопухолевая химиотерапия 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренные (преднизолон 10–20 мг в день или эквивалент) или высокие (преднизолон > 20 мг в день или эквивалент) дозы ГКС ежедневно в течение ≥ 4 недель • Антрациклины, включая доксорубицин и эпирубицин • Мощные ингибиторы ФНО-α, включая инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб • Системная противоопухолевая терапия химиотерапия (включая ГЦК) • Терапия на основе цитокинов, включая абатацепт, устекинумаб, могамулизумаб, натализумаб, ведолизумаб • Ингибиторы иммунофилина, включая циклоспорин • Ингибиторы тирозинкиназы, включая иматиниб, нилотиниб • Ингибиторы протеасом, включая бортезомиб • Ингибиторы гистондеацетилазы (белиностат, вориностат)
Низкий риск < 1%	<ul style="list-style-type: none"> • Антиметаболиты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат • Любая доза пероральных кортикостероидов ежедневно в течение < 1 недели или внутрисуставное введение кортикостероидов 	<ul style="list-style-type: none"> • Антиметаболиты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат • Низкие (преднизолон < 10 мг в день или эквивалент) дозы кортикостероидов в течение ≥ 4 недель • Любая доза пероральных кортикостероидов ежедневно в течение < 1 недели или внутрисуставное введение кортикостероидов

1.4. Рекомендации по обследованию пациентов перед началом терапии

- Всем пациентам перед назначением системной противоопухолевой терапии необходимо определить HBsAg, суммарные анти-HBscore и анти-HBs антитела.
- Пациенты с хроническим ВГВ (HBsAg+), получающие любую системную противоопухолевую терапию, должны получать профилактически противовирусные препараты, во время лечения и не менее 6–12 месяцев после завершения противоопухолевой терапии. Общеизвестно, что предпочтительно использование нуклеозидных аналогов с высоким барьером к резистентности — энтекавира и тенофовира; ламивудин в этой ситуации не рекомендован к применению.
- Риск реактивации ВГВ у пациентов с HBsAg+ или HBsAg-/анти-HBscore + при применении только гормонотерапии низкий. В случае изменения режима лечения с добавлением к гормонотерапии противоопухолевых лекарственных агентов с иным механизмом действия необходимо рассмотреть вопросы профилактического лечения повторно.
- Пациентам, у которых в крови обнаружены анти-HBs + (с отрицательным или положительным анти-HBs) без HBsAg-, получающим противоопухолевую терапию,

связанную с высоким риском реактивации ВГВ (например, ритуксимаб), следует начинать противовирусную профилактику в начале противоопухолевой терапии и продолжать её в течение как минимум 12 месяцев после прекращения противоопухолевого лечения. Вирусную нагрузку — ДНК HBV — необходимо оценить до начала лечения и контролировать каждые 6 месяцев во время противовирусной терапии. Пациенты с отрицательным результатом анти-HBs антител могут иметь более высокий риск реактивации ВГВ, чем пациенты с положительным результатом анти-HBs. Для этой категории больных можно предложить следующий подход: тщательный мониторинг HBsAg и ДНК HBV каждые 3 месяца с незамедлительным началом противовирусной терапией при самых ранних признаках реактивации ВГВ (появление HBsAg или ДНК ВГВ > 1000 МЕ/мл) и при условии, что есть возможность активного наблюдения во время противоопухолевой терапии и далее в течение 12 месяцев после последней её дозы. Это связано с тем, что отсроченная реактивация ВГВ может произойти спустя годы после прекращения противоопухолевой терапии. Если уровень ДНК ВГВ определяемый, но менее 1000 МЕ/мл, показано повторное тестирование с интервалом в месяц. Обострение гепатита проявляется повышением активности АЛТ и может возникать после прекращения противовирусной терапии. Таким образом, активность АЛТ следует контролировать регулярно и после завершения противовирусного лечения, как минимум, ежемесячно в течение первых 3 месяцев после прекращения противовирусной терапии и далее каждые 3 месяца в течение 1 года.

- Пациенты, у которых в крови обнаружены анти-HBs (с отрицательным или положительным анти-HBs) без HBsAg (HBsAg-), получающие противоопухолевую химиотерапию, которая несёт очевидно низкий риск реактивации ВГВ (например, схемы, которые не включают моноклональные антитела против CD20 или трансплантацию стволовых клеток), следует контролировать HBsAg статус и активность АЛТ каждые 3 месяца (с последующим определением вирусной нагрузки ДНК HBV в случае обострения гепатита). Начинать противовирусную терапию необходимо только если обнаружен HBsAg или вирусная нагрузка превышает 1000 МЕ/мл.

1.5. Мониторинг

Включает определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и ДНК ВГВ исходно, перед началом противоопухолевой терапии, а также каждые 6 месяцев в ходе противовирусной терапии. Реактивация гепатита может возникнуть после прекращения противовирусной терапии. Таким образом, уровень АЛТ необходимо контролировать, по крайней мере, ежемесячно в течение первых 3 месяцев после прекращения противовирусной терапии и каждые 3 месяца — в течение 1 года. Важно учитывать, что после применения энтекавира реактивация после его прекращения происходит позже, чем при применении тенофовира. Поэтому активный мониторинг следует начинать спустя 3 месяца после окончания приема энтекавира. Пациентам настоятельно рекомендуется координировать лечение с врачом, имеющим опыт лечения ВГВ, особенно для наблюдения после отмены противовирусной терапии и оценки состояния печени для исключения цирроза или рака печени.

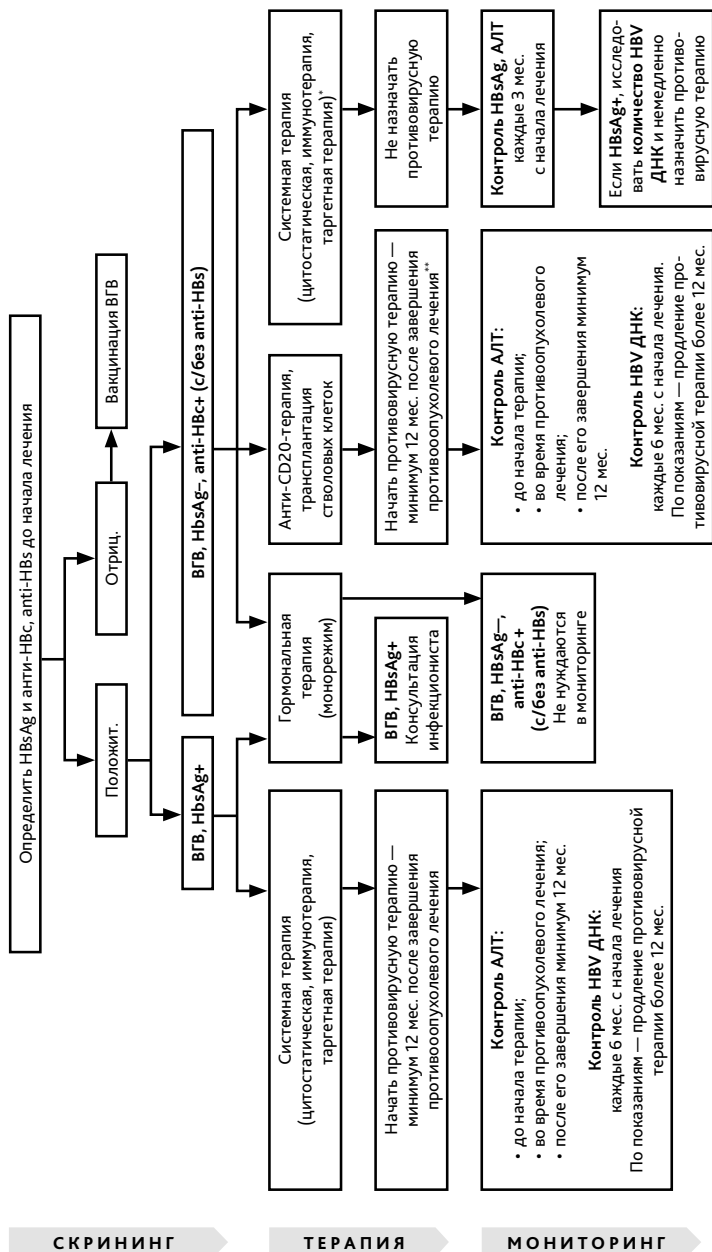


Рисунок 1. Алгоритм обследования, тактики лечения и мониторинга пациентов с ВГВ, получающих системную противовирусную терапию

2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

Понятия «реактивация вирусного гепатита С» (или обострение вирусного гепатита С), также как и «профилактическая противовирусная терапия» у пациентов с ВГС и онкологическим заболеванием не существует. Перед назначением противоопухолевой терапии наряду с маркерами ВГВ и ВИЧ-инфекции и печёночными биохимическими тестами следует исследовать суммарные антитела к ВГС (анти-HCV IgM + G). При положительном результате необходима консультация инфекциониста для решения вопроса противовирусной терапии. Она может применяться одновременно с иммуносупрессивными препаратами при условии лекарственной совместимости.

На данный момент в РФ зарегистрировано несколько схем противовирусной терапии, и препараты обладают хорошим профилем эффективности (98–100%) и безопасности, даже на стадии цирроза печени или с сопутствующей хронической болезнью почек. Выбор схемы определяется стадией заболевания, генотипом вируса и риском межлекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Если в результате противовирусного лечения достигнута авиремия (отрицательный результат ультрачувствительного ПЦР теста на ВГС РНК) на момент завершения терапии и через 12 недель после него, пациент считается излеченным от ХГС и дальнейшему наблюдению (в т. ч. диспансерному) не подлежит.

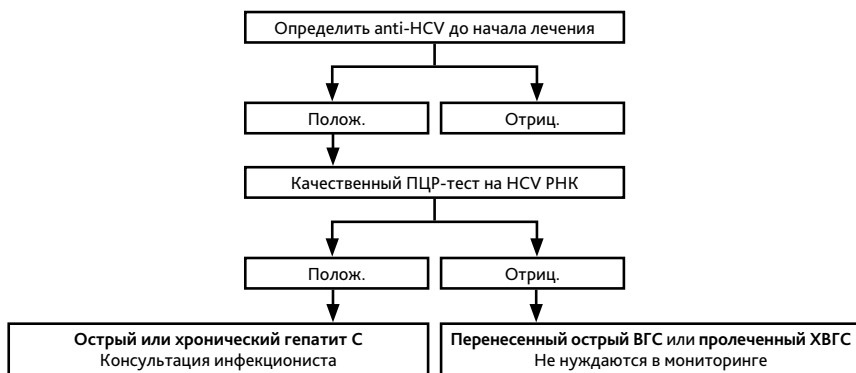


Рисунок 2. Алгоритм обследования и мониторинга пациентов с ВГС, получающих системную противоопухолевую терапию.

3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ PD-L1 ИНГИБИТОРОВ

Механизм реактивации ВГВ, вызванный ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО), до конца не ясен, однако, по данным исследований, препараты данной группы могут способствовать пролиферации Т-регуляторных клеток, нарушать иммунный гомеостаз или приводить к выходу в кровеносное русло ранее неактивных

вирусов. Отсутствие противовирусной профилактики — важный фактор реактивации ВГВ. По данным некоторых исследований, частота реактивации составляет 5,3% у пациентов с HBsAg+. Однако, по данным других исследований частота реактивации ВГВ значительно ниже: у пациентов с HBsAg — 1%, и вообще отсутствует у HBsAg-негативных пациентов, вне зависимости от статуса анти-HBcore.

Существуют данные, что ИКТИО потенциально обладают противовирусным ответом, снижая количество истощенных Т-клеток и повышая ответ вирус-специфических Т-клеток. Исследования демонстрируют устойчивый противовирусный ответ PD-L1 блокады при хроническом вирусном гепатите В. В пилотном исследовании среди HBeAg-негативных пациентов блокада ИКТИО хорошо переносилась и приводила к снижению уровня HBsAg у большинства пациентов. Эти находки подтверждают данные исследования, которое показало снижение уровня HBsAg, особенно у больных с исходным уровнем HBsAg > 1000 МЕ/мл. Новые данные свидетельствуют о том, что ИКТИО могут играть роль в противовирусном ответе. Таким образом, риск реактивации ВГВ при терапии ИКТИО достоверно не установлен, и четких рекомендаций по профилактике и мониторингу реактивации ВГВ нет.