

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

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 посттрансплантационной иммуносупрессии, длительной терапии глюкокортикоидами и ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (TNF- α). В большинстве случаев реактивация HBV отмечается у HBsAg-положительных больных, однако не исключена и у HBsAg-негативных/анти-HBcore-положительных лиц, особенно при применении ритуксимаба.

В систематический обзор 14 исследований, в том числе 2 рандомизированных контролируемых, включено 550 HBsAg-положительных 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 α . 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 B *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 пер-

систирующую 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- α , преимущественно у носителей HBsAg. Латентная инфекция активируется, как правило, у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Относительный риск при применении различных классов ингибиторов TNF- α не изучен. Имеются указания на более высокий риск реактивации HBV-инфекции при применении инфликсимаба, хотя не исключено, что это связано с большей частотой его назначения. Необходимо помнить, что при хронической HBV-инфекции TNF- α играет двойную роль: с одной стороны, он защищает гепатоциты посредством снижения транскрипционной активности гена, кодирующего HBV core-промотор; с другой, индуцирует апоптоз путем связывания с соответствующим рецептором. Следовательно, блокада TNF- α может, в зависимости от действия дополнительных факторов, оказывать как повреждающий, так и протективный эффект. Вероятно, последний выступает «гарантом» безопасности применения анти-TNF- α 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 [13-15]. Анализ крови на HBsAg, анти-HBcore и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и паст-инфекцией. HBsAg-позитивным пациентам, независимо от варианта HBV-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением моноклональных антител.

Менее определенной представляется позиция по ведению пациентов с латентной 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 ее 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- α или нуклеозидных аналогов. Для пациентов с реактивацией HBV интерферон- α – препарат с иммуномодулирующими свойствами – противопоказан, в первую очередь вследствие супрессивного влияния на костномозговое кроветворение. Среди нуклеозидных аналогов наибольший опыт накоплен в отношении ламивудина. Однако данный препарат не всегда надежно предотвращает манифестацию тяжелого гепатита на фоне лечения ритуксимабом. Кроме того, длительное применение ламивудина сопряжено с высоким риском мутаций в области, кодирующей 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 которым планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, т.е. 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 терапию 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 гг., свидетельствуют о небольшой роли HCV в качестве фактора, влияющего на состояние больных на химиотерапии. Так, у 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 (т.е. 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-инфекцией 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, что при анализе подобных клинических ситуаций остро встает вопрос дифференциального диагноза с лекарственным поражением печени (ЛППП). Применение противоопухолевых препаратов ведет к развитию ЛППП 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 виремии 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 ЛППП 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 небольшое. Литературные источники, в основной своей 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 ЛПП. 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 3 раза от исходного уровня по возможности редуцировать дозы иммуносупрессоров с учетом продолжительности запланированного курса и динамики лабораторных показателей.
- При подозрении на ЛПП назначить препараты гепатопротективного ряда с учетом доказательной базы.
- При повышении билирубина и/или признаках гипокоагуляции (увеличение МНО, удлинение протромбинового времени, повышение протромбинового индекса) – иммуносупрессоры отменить.