

ЛИМФОМА И ГЕПАТИТ С



И.А. Крячок, Е.О. Ульянченко,
Т.В. Кадникова, И.Б. Титоренко,
Е.М. Алексик, А.В. Мартынич,
Е.С. Филоненко, Е.В. Кушевой,
И.О. Новосад, Т.В. Скрипец,
Е.А. Загирская, Т.А. Егорова

Адрес:

Ульянченко Екатерина Олеговна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: kate.ulianchenko@gmail.com

Ключевые слова: вирусный гепатит С, неходжкинские лимфомы, генотип, серологическая и вирусологическая диагностика, морфологическая диагностика, стадия фиброза ткани печени, противовирусное лечение.

В статье представлены рекомендации по ведению больных с лимфомой, ассоциированной с острым и хроническим гепатитом С, с учетом результатов, опубликованных в виде обзоров мировой литературы, рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases), Американской ассоциации гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association), Американского общества гематологов (American Society of Hematology), данных Института исследования рака (Institute of Cancer Research) Великобритании.

ВВЕДЕНИЕ

В мире ежегодно у более чем 280 тыс. человек выявляют В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) [1]. Заболеваемость НХЛ имеет тенденцию к повышению в течение последних лет; показатель выше в развитых странах мира, где он возрос более чем на 50% за последние 20 лет и превышает по темпу прироста заболеваемость лимфомой Ходжкина [2]. В 2015 г. опубликованы данные, полученные Институтом исследования рака (Institute of Cancer Research — ICR), Лондон, Великобритания, согласно которым, ежегодно от онкологических заболеваний умирают 4,6 млн мужчин и 3,5 млн женщин. Кроме того, мировой уровень смертности у мужчин составляет 126 лиц на 100 тыс. мужского населения, у женщин этот показатель на 50% ниже и достигает 82 на 100 тыс. женского населения. По данным ICR, ежегодно более 14 млн людей в мире узнают о том, что они больны злокачественными новообразованиями.

Вирусный гепатит С (ВГС) — антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом и имеющее преимущественно хроническое течение. Возбудитель обладает выраженной гепатотропностью, однако доказана и внепеченочная локализация вируса.

Вирус гепатита С (hepatitis C virus — HCV) был открыт в 1989 г. Это вирус из семейства *Flaviviridae* с одонитчатой линейной РНК диаметром 30–38 нм. HCV характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обуславливает значительную изменчивость HCV и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

В качестве основного механизма поражения печени при HCV рассматривается иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Вирус обладает способностью к внепеченочной репликации, что может приводить у отдельных пациентов к развитию системных проявлений. Наиболее изучена связь длительно персистирующего HCV со смешанной криоглобулинемией.

Механизм заражения HCV парентеральный. Инфицирующая доза довольно значительна — 10^2 – 10^4 мл вирусосодержащей крови. Источником инфекции являются больные ВГС, в первую очередь с хроническим бессимптомным течением.

По данным Всемирной организации здравоохранения 2015 г., в мире хроническим гепатитом С болеют 130–150 млн человек и более 500 млн являются носителями HCV.

Ежегодно от связанных с гепатитом С болезней печени умирают примерно 500 000 человек. С помощью противовирусных препаратов можно излечивать примерно 90% людей с инфекцией гепатита С и таким образом снизить риск смерти от рака и цирроза печени, но уровень доступа к диагностике и лечению остается низким.

Ассоциация между НХЛ и ВГС подтверждена многими исследованиями. Инфицирование HCV повышает риск развития лимфомы в 2–2,5 раза. Наиболее часто HCV связан с лимфомой маргинальной зоны, однако существует риск развития других распространенных вариантов лимфом: MALT-лимфомы (мукозоассоциированной лимфоидной ткани), лимфоплазмочитарной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, В-клеточного хронического лимфолейкоза. Особенности В-клеточных лимфом, ассоциированных с HCV-инфекцией, являются старший возраст заболевших, часто экстранодальная локализация (печень, селезенка, слюнные железы), развитие через длительный период (более 15 лет) от момента инфицирования, отсутствие четкой связи с определенным генотипом HCV (есть указания на большую частоту у больных с генотипом вируса 2a/c, хотя в последнее время данный факт подвергается сомнению), наличие сухого синдрома, или так называемого синдрома Шегрена — аутоиммунного системного поражения соединительной ткани. Данный синдром характеризуется вовлечением в патологический процесс желез внешней секреции, главным образом слюнных и слезных,

и хроническим прогрессирующим течением [3].

Показано, что HCV(+) НХЛ содержит В-лимфоциты, способные спонтанно продуцировать ревматоидный фактор с WA-кросс-идиотипом, характерным для больных с криоглобулинемией. Ревматоидный фактор с WA-кросс-идиотипом при HCV-ассоциированной криоглобулинемии кодируется VH1–69/JH4-геном иммуноглобулинов, который также экспрессируется у больных с HCV-ассоциированной В-клеточной НХЛ. Полиморфизм VH1–69/JH4-гена может predispose к появлению криоглобулинемии и, возможно, НХЛ [4–6].

В настоящее время вакцины от гепатита С не существует, но в этой области ведутся научные исследования. Примерно 15–45% инфицированных спонтанно избавляются от вируса в течение 6 мес после заражения без всякого лечения.

У остальных 55–85% лиц развивается хроническая инфекция HCV. У таких пациентов риск цирроза печени составляет 15–30% в течение 20 лет.

Характер течения HCV:

- 10–20% инфицированных HCV выздоравливают самостоятельно;
- 20% имеют бессимптомное течение (здоровые носители);
- у 60% больных происходит хронизация с развитием цирроза и рака печени (отягощающие факторы — возраст, алкоголизм, наркомания, коинфекция вируса гепатита В (HBV), ВИЧ);
- характерно отсутствие сезонного колебания заболеваемости на протяжении года;
- в Европе инфекция HCV стала основной причиной развития первичного рака печени, вероятность смертельного исхода при установлении этого диагноза в течение первого года составляет 33%.

На данный момент выделяют 6 генотипов HCV:

- генотип 1 (подтипы 1a и 1b) является наиболее распространенным в мире, при этом подтип 1b больше распространен в Европе, а подтип 1a — в США;
- генотип 2 выявляют в кластерах Средиземноморского региона;
- генотип 3a широко распространен в Европе среди потребителей инъекционных наркотиков;
- генотип 4 — страны Северной Африки;
- генотипы 5 и 6 выявляют крайне редко.

HCV передается через кровь, чаще всего при употреблении инъекционных наркотиков при совместном использовании устройств для инъекций, в процессе оказания медицинской помощи из-за повторного использования или недостаточной стерилизации медицинского оборудования, особенно шприцев и игл; при переливании непроверенной крови и продуктов крови. Может передаваться половым путем и от инфицированной матери

и ребенку, однако этот способ передачи менее распространен.

HCV не передается через грудное молоко, пищевые продукты, воду или при бытовых контактах, например объятиях, поцелуях и потреблении продуктов и напитков совместно с инфицированным лицом.

В патогенезе В-клеточных лимфом, ассоциированных с HCV, в последнее время уделяют большое значение BAFF-фактору (активирующий фактор В-лимфоцитов), который активирует В-клетки, ингибирует апоптоз и способствует выживанию аутореактивных В-клеток, при этом HCV-инфекция играет роль триггера образования BAFF [4].

Предполагают, что BAFF соединяется с клеточными рецепторами В-лимфоцитов и вызывает усиление В-клеточной пролиферации. Повышенная В-клеточная выживаемость способствует накоплению генетических мутаций, ведя к опухолевой трансформации.

Важной патогенетической ступенью, связанной с лимфолифацией у пациентов с HCV+ криоглобулинемией, считают хромосомную транслокацию t(14, 18) с повышением экспрессии bcl2 протеина, ведущую к ингибированию апоптоза и аномальной В-клеточной выживаемости. Однако в последнее время показано, что транслокация t(14, 18) не более частая среди пациентов HCV+ НХЛ, чем среди HCV– НХЛ.

СИМПТОМЫ

Инкубационный период гепатита С составляет от 2 нед до 6 мес. После первоначального инфицирования примерно 80% людей не имеют никаких симптомов. У лиц с острыми симптомами может возникать высокая температура тела, усталость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в области живота, потемнение мочи, кал серого цвета, боль в суставах и желтуха (желтушность кожи, иктеричность склер). Наряду с такими факторами, как наследственность, химические и физические канцерогены, обсуждается роль некоторых вирусов [7]. К физическим канцерогенам относятся ультрафиолетовое и ионизирующее излучение. Существует естественная радиация от земли, космическая радиация, излучения от ядерной энергетики и военной промышленности, а также излучения от медицинских исследований (рентгеновские лучи). К химическим канцерогенам относятся нитраты — соли азотной кислоты, являются элементом минеральных удобрений. Нитраты не ядовиты для человека, но в желудочно-кишечном тракте они могут превращаться в нитриты. Они являются ядом для гемоглобина человека. Он теряет способность переносить O₂ или же CO₂. Защиту от нитратов и нитритов обеспечивает витамин С. Бензопирены образуются при жарке и приготовлении пищи на гриле, при длительном нагреве мяса в духовке.

Их много в табачном дыме. Пероксиды образуются в прогорклых жирах и при сильном нагреве растительных масел. Трансизомеры — в процессе переработки обычных растительных масел в твердые маргарины. Диоксины — экологические токсины, обладающие мощным иммунодепрессантным, канцерогенным, мутагенным и эмбриотоксическим действием. Анилиновые красители, асбест, угольные смолы и другие химикаты способны повлиять на генетическую информацию клеток и таким образом вызвать рак. Канцерогенные вещества образуются при сгорании табака и попадают в организм при курении. Через загрязненный грунт, воду, воздух, пищевые продукты канцерогены попадают внутрь организма, начиная свое долговременное вредное воздействие.

В последнее время проводятся исследования этиологической роли различных инфекционных агентов, в частности HCV и HBV. Вирусная инфекция может быть как этиологическим агентом, вносящим свой вклад в развитие и клиническое течение диффузной В-клеточной лимфомы, так и случайным сопутствующим заболеванием (табл. 1) [8].

Таблица 1. Клиническая оценка маркеров HCV-инфекции

Анти- HCV	РНК HCV	Трактовка результатов исследования
–	+	Ранний период острого гепатита С; хронический гепатит С на фоне иммуносупрессии; ложноположительный тест на РНК HCV
+	+	Острый или хронический гепатит С (в зависимости от клинико-эпидемиологических данных)
+	–	Элиминация HCV из крови; острый гепатит С в период низкого уровня виремии

ДИАГНОСТИКА

Лабораторный мониторинг больного ВГС

Для диагностики инфекции, вызванной HCV, используются два вида исследований: серологические — для определения антител к HCV (анти-HCV) и молекулярно-биологические — для детекции РНК вируса (РНК HCV). Эти исследования не имеют значения для оценки тяжести поражения печени и прогноза заболевания.

Антитела к HCV определяются в плазме или сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Специфичность современных диагностических тестов достигает 90% и выше. Подтверждающим для анти-HCV тестом является анализ рекомбинантного иммуноблоттинга, направленного на выявление антитела к вирусу гепатита С (RIBA).

В сыворотке и плазме крови РНК HCV тестируется как качественным методом (определяется ее наличие), так и количественным (измеряется уровень виремии). Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Современные диагностические тесты позволяют

определять РНК HCV в количестве 10–50 МЕ/мл (качественными тест-системами) и 25–7 000 000 МЕ/мл (количественными).

Широкий диапазон показателей связан с особенностями тест-систем разных производителей. При использовании высокочувствительных тестов определения РНК HCV в режиме реального времени возможно сразу установить уровень вирусной нагрузки, минуя качественный анализ. Наиболее распространенным является 1-й генотип (субтипы 1a и 1b), далее следуют 2-й и 3-й генотипы. Редко (менее 5% случаев) в исследуемом образце крови не удается определить какой-либо известный генотип. Общепринятым является проведение генотипирования перед противовирусным лечением, так как схема терапии определяется генотипом HCV.

Серологическая и вирусологическая диагностика острого и хронического гепатита С и интерпретация результатов

Для диагностики острого и хронического гепатита С требуется определение в сыворотке крови и антител к HCV, и РНК HCV. При подозрении на острую или хроническую HCV-инфекцию необходимо исследовать анти-HCV. Тест на РНК HCV проводят следующим категориям пациентов:

- лицам с выявленными анти-HCV;
- пациентам с острым вирусным гепатитом, у которых не выявлен анти-HCV, но имеются клинические и эпидемиологические данные, требующие исключения острого гепатита С;
- больным, у которых решается вопрос о проведении противовирусного лечения, при возможности одновременно определяется количественный уровень РНК HCV.

Дифференциальной диагностике острого и хронического гепатита С способствует анализ клинических, биохимических и эпидемиологических показателей, например наличие симптомов интоксикации и появление желтухи, высокий уровень цитолиза, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования.

Обычно РНК HCV можно определить в крови уже через 2 нед после заражения, до появления анти-HCV, которые могут не выявляться в течение первых 8–12 нед. Оба маркера HCV-инфекции могут определяться в крови в различных сочетаниях, что требует правильной клинической интерпретации. Для формулирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ВГС, проводить повторное тестирование анти-HCV и РНК HCV.

Морфологическая диагностика хронического гепатита С. Диагностическая ценность пункционной биопсии печени (ПБП) и неинвазивных маркеров фиброза

Данные, полученные при ПБП, позволяют охарактеризовать текущее поражение

печени, в том числе установить наличие выраженного фиброза или цирроза, и принять решение о выборе терапии. Кроме того, морфологическое исследование позволяет выявить различные гистологические признаки, которые могут оказывать влияние на прогрессирование хронического гепатита С: стеатоз, избыточное накопление железа.

Выявление этих состояний не препятствует назначению противовирусной терапии и дает дополнительную информацию о прогнозе эффективности лечения. Как и всякий инвазивный метод, ПБП, являясь золотым стандартом диагностики хронических гепатитов, требует соблюдения правил проведения в специализированных учреждениях и наличия квалифицированного персонала для правильной интерпретации результатов.

Для оценки результатов ПБП используют полуколичественные шкалы определения фиброза (Knodel, Ishak, METAVIR) (табл. 2, 3).

Таблица 2. Морфологическая диагностика степени некроевоспалительной активности гепатита

Гистологический диагноз актив- ности гепатита	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
Минимальная	A1	0–3	0–3
Слабовыраженная	A1	4–5	4–6
Умеренная	A2*	6–9*	7–9*
Выраженная	A3*	10–12*	10–15*
Выраженная с мостовидными некрозами	A3*	13–18*	16–18*

*Показание к лечению при хроническом гепатите В.

Таблица 3. Морфологическая диагностика стадии фиброза ткани печени

Гистологический диагноз стадии фиброза	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких порталных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства порталных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2*	3*	3*
Много мостовидных фиброзных септ	F3*	3*	4*
Неполный цирроз	F4*	4*	5*
Полностью сформировавшийся цирроз	F4*	4*	6*

*Показание к лечению при хроническом гепатите С.

В последние годы в клиническую практику внедрены неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего эластография. Информативность этого метода ограничена для разделения стадий фиброза (F1–F2 и F2–F3), но позволяет достаточно точно диагностировать отсутствие фиброза или его минимальные значения, а также конечную стадию — F4 (цирроз). Эластография имеет высокий уровень ошибочных результатов у больных со стеатозом печени

и чрезмерным развитием подкожно-жировой клетчатки, так как возможно искажение данных в сторону повышения стадии фиброза.

ПБП выполняют:

- больным в отсутствие противовирусной терапии, независимо от генотипа вируса, для получения информации о стадии фиброза и прогнозе заболевания;
- пациентам с 1-м генотипом HCV для решения вопроса о проведении противовирусной терапии. Лица с минимальным фиброзом (0–2 балла по Ishak, 0–1 балл по METAVIR) имеют низкий риск прогрессирования хронического гепатита С и смерти от осложнений его финальных форм (в течение ближайших 10–20 лет). Более выраженные стадии фиброза являются признаком прогрессирующего заболевания и показанием к назначению противовирусного лечения;
- при согласии больного на процедуру. ПБП не обязательна;
- пациентам со 2-м и 3-м генотипами HCV, так как более 70–80% из них эффективно лечатся стандартными противовирусными средствами;
- больным с 1-м генотипом при выраженной стойкой мотивации к лечению.

Если ПБП не выполнена и лечение не назначено, пациент продолжает обследоваться всеми доступными методами ежегодно, и при появлении признаков прогрессирования заболевания проводят ПБП.

Существующие неинвазивные тесты определения фиброза могут быть использованы для установления его минимальной или значительной выраженности у больных хроническим гепатитом С, но они не могут заменить ПБП в рутинной клинической практике для диагностики стадий F2 и F3.

ЛЕЧЕНИЕ

Проведение оценки с целью лечения пациентов с ВГС

Предикторы ответа на противовирусное лечение при хроническом гепатите С:

- генотип вируса — не 1-й;
- вирусная нагрузка <600 000 МЕ/мл;
- пол — женский;
- возраст младше 40 лет;
- раса — европеоидная;
- масса тела <75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность трансаминаз;
- отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

Отбор пациентов на противовирусное лечение

При решении вопроса о противовирусном лечении конкретного больного необходимо учитывать соотношение потенциальной пользы и риска, связанного с терапией. Основные ориентиры, которые могут помочь в ее выборе, изложены в табл. 4.

В-клеточные клональные лимфоцитарные инфильтраты, напоминающие хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), могут выявлять у больных с хронической HCV-инфекцией и криоглобулинемией в печени, костном мозгу, селезенке задолго до установления диагноза НХЛ и обозначать как моноклональное лимфопролиферативное заболевание неопределенного значения (monoclonal lymphoproliferative disorders of undetermined significance — MLDUS) [4, 9] (рисунк). MLDUS остается длительное время не диагностируемым и только в 8–10% трансформируется в НХЛ. Важно отметить, что на стадии MLDUS возможен регресс опухоли после эрадикации HCV, что определяет необходимость тщательного мониторинга всех больных с хронической HCV-инфекцией, ранней диагностики и своевременной активной противовирусной терапии этих больных (см. рисунок).

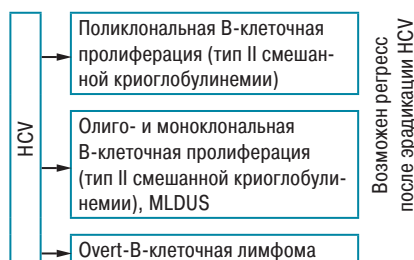


Рисунок. Этапы В-клеточной лимфопролиферации у больных HCV-инфекцией [10]

Внепеченочные проявления гепатита С

Инфекция ВГС ассоциируется с развитием ряда внепеченочных проявлений, включая лейкоцитокластический васкулит, мембранопролиферативный гломерулонефрит, позднюю порфирию кожи. Пациентам, у которых рассматривается возможность терапии внепеченочных проявлений, необходимо определять исходный уровень криоглобулинов, суточный клиренс креатинина, суточный белок в моче, выполнять общий анализ мочи.

ЛЕЧЕНИЕ НХЛ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

У пациентов с выявленными антителами к HCV следует определять количественное содержание РНК HCV методом полимеразной цепной реакции, хотя нет данных о связи между вирусной нагрузкой и исходом лечения НХЛ. У пациентов с положительной РНК HCV и отклонениями лабораторных показателей функции печени до лечения (особенно высоккодозной химиотерапии) необходимо провести биопсию печени и определить степень активности гепатита, стадию фиброза, а также исключить другие причины поражения печени [11].

У больных лимфомой маргинальной зоны селезенки, ассоциированной с гепатитом С, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только противовирусной терапии [12]. В этой группе больных в качестве индукционной

Таблица 4. Критерии отбора пациентов для противовирусной терапии

Пациенты, которым терапия показана	Пациенты, нуждающиеся в индивидуальном подходе	Пациенты, которым терапия не показана
• Возраст более 18 лет • Позитивная РНК HCV в крови • Хронический гепатит с выраженным фиброзом по данным морфологического исследования • Компенсированное поражение печени • Приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин 13,0 г/дл для мужчин и 12,0 г/дл для женщин, нейтрофилы не менее 1500 в 1 мл, креатинин ниже 1,5 мг/дл) • Желание лечиться • Отсутствие противопоказаний	• Неэффективный курс лечения в анамнезе (отсутствие ответа, рецидив) с использованием «коротких» интерферонов с/без рибавирина либо пегинтерферонов в качестве монотерапии • Мотивированные к лечению лица с наркотической зависимостью и лица, злоупотребляющие алкоголем при абстиненции не менее 6 мес • Отсутствие или минимальный фиброз по данным морфологического исследования • Острый гепатит С • Коинфекция ВИЧ/ВГС • Возраст менее 18 лет • Хроническая почечная патология • Декомпенсированный цирроз • Пациенты после трансплантации печени	• Неконтролируемая депрессия • Трансплантация солидных органов (почка, сердце, легкое) • Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание, обостряющееся на фоне применения пегинтерферона или рибавирина • Нелеченное заболевание щитовидной железы • Беременность или нежелание применять адекватную контрацепцию • Тяжелое сопутствующее заболевание (сердечно-сосудистая патология, некомпенсированный сахарный диабет, хроническое obstructive заболевание легких) • Возраст менее 2 лет • Гиперчувствительность к препаратам

терапии может быть назначен интерферон α без добавления химиотерапии. Терапия пациентов с другими вариантами НХЛ, инфицированных HCV, должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению определенного варианта лимфомы и включать иммунохимиотерапию. Противовирусное лечение, включающее интерферон α и рибавирин, необходимо назначить одновременно или после завершения программы лечения лимфомы. Существуют данные, что у больных, инфицированных HCV и получающих иммунохимиотерапию, повышен риск развития печеночной токсичности. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим при проведении химиотерапии показано строгое мониторирование функционального состояния печени, а также регулярное исследование количественного содержания РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции для контроля вирусной нагрузки [13]. Мониторинг биохимических показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 6 мес после завершения противоопухолевого лечения, так как одним из важных факторов реактивации гепатита может быть восстановление иммунной системы. Больным хроническим гепатитом С не противопоказана трансплантация костного мозга, однако она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно у больных циррозом печени. После проведения трансплантации у пациентов с хроническим гепатитом С повышается риск развития цирроза печени [14].

Для лечения хронической инфекции ВГС 1-го генотипа рекомендуются противовирусные препараты прямого действия

телапревир или боцепревир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином, а не изолированно пегилированный интерферон и рибавирин.

При инфекции HCV 1-го, 2-го, 3-го и 4-го генотипов рекомендуется применять софосбувир в сочетании с рибавирином с пегилированным интерфероном или без него (в зависимости от генотипа ВГС) вместо только пегилированного интерферона и рибавирина либо не проводить лечение лиц с непереносимостью интерферона.

Лицам с инфекцией HCV генотипа 1b и лицам с HCV генотипа 1a без полиморфизма Q80K рекомендуется назначение симпревира в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином, а не монотерапия пегилированным интерфероном и рибавирином.

Критерии ответа на противовирусное лечение:

- биохимические (нормализация активности трансаминаз);
- вирусологические (исчезновение РНК HCV из крови);
- гистологические (снижение некро-спалительной активности более чем на 2 балла при отсутствии нарастания фиброза).

Характеристика вирусологического ответа в зависимости от времени его наступления представлена в табл. 5.

При проведении специфического лечения по поводу лимфом рекомендовано придерживаться следующей тактики [3, 9, 15].

1. При повышении аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза от исходного уровня по возможности снижать дозы полихимиотерапии с учетом продолжительности

Таблица 5. Критерии эффективности противовирусного лечения

Вирусологический ответ	Определение	Клиническое значение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	РНК HCV исчезает через 4 нед от начала лечения	Имеет позитивное прогностическое значение в плане стабильного вирусологического ответа. Пациенты с 1-м и 4-м генотипами вируса, достигшие БВО, могут получать более короткий курс лечения — 24 нед. При 2-м и 3-м генотипах курс терапии также может быть сокращен (до 12–16 нед). При этом повышаются риски развития рецидива гепатита. Отсутствие БВО не должно служить основанием для прекращения лечения. Предиктор устойчивого вирусологического ответа. Отсутствие РВО у больных с 1-м генотипом с высокой вероятностью свидетельствует о том, что такой пациент не достигнет устойчивого вирусологического ответа. Лечение может быть прекращено. Продление курса лечения до 72 нед оправдано у больных с частичным РВО. При инфицировании 2-м и 3-м генотипами значение РВО не существенно, поскольку у большинства пациентов вирус элиминируется к 12-й неделе
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Снижение уровня РНК HCV на 2 и более десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК HCV из крови через 12 нед от начала лечения (полный РВО)	Не используется для прогноза устойчивого ответа на лечение, но необходим для его достижения
Ответ на момент окончания лечения	РНК HCV не определяется через 24 или 48 нед лечения	Повторный курс терапии пегилированным интерфероном с рибавирином рассматривают только для больных, которые прежде лечились «коротким» интерфероном (с/без рибавирина)
Вирусологическое обострение	Повторное появление РНК HCV в крови до окончания лечения	То же
Рецидив	Повторное появление РНК HCV в крови после окончания лечения	Повторная терапия больных, получивших комбинированный курс пегилированного интерферона с рибавирином, не рекомендуется. Повышение дозы пегилированного интерферона (до 3 мг/кг/нед) не сопровождается значительным возрастанием эффективности лечения в сравнении со стандартной дозой (1,5 мг/кг/нед)
Вирусологический ответ отсутствует	Продолжающееся выявление РНК HCV в сыворотке крови через 24 нед лечения или снижение уровня РНК HCV менее чем на 2 десятичных логарифма спустя 12 нед от начала лечения	Применение высоких доз рибавирина (1600–3600 мг/сут) лимитируется развитием выраженных побочных эффектов (анемия) и не может быть рекомендовано

запланированного курса и динамики лабораторных показателей.

2. При подозрении на лекарственное поражение печени назначить гепатопротекторы с учетом доказательной базы.

3. При повышении уровня билирубина и/или признаках гипокоагуляции (увеличение международного нормализованного отношения, протромбинового времени), повышение протромбинового индекса) полихимиотерапию следует отменить.

4. Причиной более выраженного цитолитического синдрома у больных В-клеточной НХЛ и ВГС может быть наличие поражения печени и сочетанного действия двух разных механизмов патологического влияния на печеночную клетку: прямого цитопатического эффекта HCV и вызванного им иммуноопосредованного повреждения, — а также опухолевая инфильтрация печеночной паренхимы с нарушением микроцирку-

ляции в паренхиме печени. Поэтому при назначении многокомпонентной полихимиотерапии нужно тщательно взвешивать все риски, связанные как с лечением, так и с ВГС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Stein H., Warnke R.A., Chan W.C. et al. (2008) Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed., Lyon.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. (2008) Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2 (1): 52–57.
- Maasoumy B., Wedemeyer H. (2012) Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 26: 401–412.
- Charles E.D., Dustin L.B. (2009) Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. Kidney Int., 76(8): 818–824.
- Giannini C., Petrarca A., Monti M. et al. (2008) Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia. Blood, 111: 2943–2945.
- Vallisa D., Bernuzzi P., Arcaini L. et al. (2005) Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. J. Clin. Oncol., 23: 468–473.

7. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др. (2004) Вирусные инфекции у онкологических больных. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. РЛС, Москва: 888–894.

8. Рейзис А.Р. (2007) Вирусные гепатиты у больных онкогематологическими заболеваниями. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. Медицина, Москва: 1077–1089.

9. Рекомендации по ведению взрослых больных гепатитом С (2013) Клинический перспект. гастроэнтерол. гепатол., 2: 3–32.

10. Ferri C. (2008) Mixed cryoglobulinemia. Orphanet. J. Rare., 3: 25.

11. Ferreira R., Carvalheiro J., Torres J. et al. (2012) Fatal hepatitis B reactivation treated with entecavir in an isolated anti-HBs positive lymphoma patient: a case report and literature review. The Saudi J. Gastroenterol., 18(4): 277–281.

12. Lalazar G., Rund D., Shouval D. (2007) Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br. J. Haematol., 136: 699–712.

13. Lau J.Y., Lai C.L., Lin H.J. et al. (1989) Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following with draval of chemotherapy in lymphoma patients. Q. J. Med., 73: 911–917.

14. Niitsu N., Hagiwara Y., Tanaka K. et al. (2010) Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B — cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. J. Clin. Oncol., 28: 5097–5100.

15. Буверов А.О. (2013) Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. МИА, Москва. 142 с.

Лімфома і гепатит С

І.А. Крячок, К.О. Ульяненко, Т.В. Каднікова, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик, А.В. Мартинчик, К.С. Філоненко, Є.В. Куцевий, О.І. Новосад, Т.В. Скрипеч, К.О. Загірська, Т.А. Єгорова

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У статті подано рекомендації з ведення хворих з лімфою, асоційованою з гострим і хронічним гепатитом С, з урахуванням результатів, опублікованих у вигляді оглядів світової літератури, рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases), Американської асоціації гастроентерологів (American Gastroenterological Association), Американського товариства гематологів (American Society of Hematology), даних Інституту дослідження раку (Institute of Cancer Research) Великобританії.

Ключові слова: вірусний гепатит С, неходжкінські лімфоми, генотип, серологічна і вірусологічна діагностика, морфологічна діагностика, стадія фіброзу тканини печінки, протипушні лікування.

Lymphoma and hepatitis C

І.А. Крячок, К.О. Ульяненко, Т.В. Каднікова, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик, А.В. Мартинчик, К.С. Філоненко, Є.В. Куцевий, О.І. Новосад, Т.В. Скрипеч, К.О. Загірська, Т.А. Єгорова

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. In this article, the recommendations and the guidelines for management of patients with lymphoma associated with acute and chronic hepatitis C, based on the results published in a review of the world literature, on the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases, American Gastroenterological Association, American Society of Hematology, on the data of the Institute of Cancer Research of UK are presented.

Key words: viral hepatitis C, non-Hodgkin's lymphomas, genotype, serological and virological diagnosis, morphological diagnosis, liver fibrosis tissue stage, antiviral treatment.