

ХАРАКТЕРИСТИКА HCV-ИНФЕКЦИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.А. Лиознов^{1,2}, М.С. Ножкин¹, О.В. Горчакова¹, Т.В. Антонова¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Characteristics of HCV infection in oncohematological patients

D.A. Lioznov^{1,2}, M.S. Nozhkin¹, O.V. Gorchakova¹, T.V. Antonova¹

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: клиничко-лабораторная характеристика HCV-инфекции у больных онкогематологическими заболеваниями.

Материал и методы: в исследование включены 106 больных с положительным результатом обследования на антитела к HCV (anti-HCV) в сыворотке крови, проходивших обследование или лечение в 5 специализированных онкогематологических отделениях стационаров Санкт-Петербурга в 2018–2019 гг.

Лабораторное обследование включало: определение активности АЛТ и АсАТ, качественное (чувствительность – 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК HCV и генотипирование HCV методом ПЦР в режиме реального времени. Наличие и степень выраженности фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методом непрямой эластометрии на аппарате Fibroscan.

Результаты исследования: среди пациентов преобладали мужчины (62,2%), большинство больных (67%) молодого и среднего возраста (18–59 лет).

ХГС подтвержден у 68% пациентов, из них у 41,7% выявлен HCV генотип 3. В 32% случаев РНК HCV не выявили, что позволяет предположить естественную элиминацию вируса. У 40% пациентов с подтвержденной вирусемией установлен выраженный цирроз (F3) или фиброз печени (F4). Нормальная активность АЛТ отмечена у большинства больных.

На диспансерном наблюдении у врача-инфекциониста состояли 86% от числа больных с установленным диагнозом ХГС до настоящего исследования. Противовирусная терапия ХГС проведена 19% пациентов.

Заключение: обнаружение значительной доли пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени и генотипом 3 HCV, обуславливающим наибольшие сложности при проведении противовирусной терапии ХГС, которым целесообразно назначать противовирусные препараты прямого действия в ранние сроки после установления диагноза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, онкогематологические заболевания, диспансерное наблюдение.

Abstract

Objective: clinical and laboratory characteristics of HCV infection in patients with oncohematological malignancies.

Materials and Methods: The study included 106 patients with a positive serum HCV antibody (anti-HCV) test result, who were examined or treated in 5 specialized oncohematological units of different hospitals in Saint Petersburg in 2018–2019. Laboratory tests included: ALT and AST activity, qualitative (with sensitivity of 60 IU/ml) and quantitative determination of HCV RNA, as well as HCV genotyping by real-time PCR. The presence and the grade of liver fibrosis according to the METAVIR scale were evaluated by indirect elastography on Fibroscan.

Results: Men were predominant (62,2%), and most of patients (67%) were of young and middle age (18–59 years old). HCV infection was confirmed in 68% patients, and in 41.7% of them HCV genotype 3 was detected. HCV RNA was not detected in 32% cases, suggesting the spontaneous clearance of the virus. Severe liver fibrosis (F3) or cirrhosis (F4) were found in 40% patients with confirmed viremia. In most patients, the normal ALT activity level was registered.

86% patients diagnosed with HCV infection were followed up by an infectious disease specialist until the present study. 19% patients received antiviral therapy for HCV infection.

Conclusion: A significant proportion of patients with advanced liver fibrosis and HCV 3 genotype, causing the greatest difficulties in antiviral treatment for HCV infection, was revealed. Prescription of direct-acting antiviral agents in the early terms after establishment of the diagnosis is reasonable.

Key words: chronic hepatitis C infection, oncohematological malignancies, follow-up monitoring

Введение

Злокачественные заболевания крови и хронические вирусные гепатиты отнесены к социально значимым заболеваниям, что определяется их распространением, высокой заболеваемостью и рисками неблагоприятных исходов. Так, в Российской Федерации в 2018 г. злокачественные новообразования лимфатических и кроветворных тканей были впервые выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, причем за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 22,7% [1]. При этом заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) остается стабильно высокой и составила в 2018 г. 32,7 случаев на 100 тыс. населения [2].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных заболеваний крови, увеличивается продолжительность и улучшается качество жизни пациентов. Между тем эта категория больных остается группой высокого риска гемоконтактного заражения возбудителями вирусных гепатитов [3–6]. У пациентов с заболеваниями системы крови в 2 раза чаще обнаруживают инфицированность вирусами гепатита В и гепатита С по сравнению с популяционными данными в России [7]. Важно, что в отсутствие специфической профилактики лидирующее положение в развитии посттрансфузионного гепатита заняла инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV-инфекция).

Следует отметить, что обсуждается возможная роль вируса гепатита С в возникновении некоторых злокачественных заболеваний крови, в частности, В-клеточных лимфом. Так, по результатам метаанализа подтвержден высокий риск развития неходжкинских лимфом у больных ХГС, у которых эти заболевания встречаются в 2–2,5 раза чаще, чем у пациентов без HCV-инфекции [8].

Значение для клинической практики имеет возможная связь HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Однако нет однозначного суждения о влиянии сопутствующего ХГС на результаты лечения этих пациентов. Это связано с тем, что диагностика HCV-инфекции нередко ограничивается лишь выявлением у больного антител к HCV, наличие которых не отражает характер патологического процесса. Изменения биохимических показателей функционального состояния печени (активность АлАТ и АсАТ, концентрация билирубина в крови) у больных злокачественными заболеваниями крови, указывающие на нарушение функции печени, могут быть связаны с разными причинами: специфическим поражением печеночной ткани, использованием цитотоксических

химиопрепаратов, развитием осложнений ТГСК и активностью ХГС. Ранее нами установлено достоверное увеличение активности АлАТ и АсАТ (в 2–4 раза) на фоне лечения онкогематологического заболевания у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами по сравнению с исходными показателями [9].

Длительное время для лечения ХГС использовали препараты рекомбинантного интерферона альфа. Однако применение интерферонов при ХГС у онкогематологических пациентов имеет значительные ограничения, и данные об их эффективности малочисленны. Так, в 2008 г. опубликованы результаты наблюдения за 99 пациентами, получившими ТГСК и имеющими сопутствующую HCV-инфекцию. Показания к проведению противовирусной терапии имели 36 больных, но лечение получили только 22 человека (в остальных случаях препараты интерферона были противопоказаны). Устойчивый вирусологический ответ был получен у 20% больных, получавших препараты интерферона в сочетании с рибавирином и лишь в 10% случаев при монотерапии интерферонами [10]. Современная этиотропная терапия ХГС препаратами прямого противовирусного действия не только предполагает высокую эффективность, но и значительно расширяет возможности лечения пациентов с измененным преморбидным фоном. Это подтверждают, например, результаты успешного лечения реципиентов при трансплантации почек и печени [11, 12].

В связи с этим практический интерес представляет характеристика активности патологического процесса, обусловленного HCV-инфекцией у онкогематологических больных, для разработки рекомендаций по тактике ведения этих пациентов.

Цель исследования — клинико-лабораторная характеристика HCV-инфекции у больных онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

В период с января 2018 г. по сентябрь 2019 г. в исследование включены 106 больных с положительным результатом обследования на антитела к HCV (anti-HCV) в сыворотке крови, проходивших обследование или лечение в 5 специализированных онкогематологических отделениях стационаров Санкт-Петербурга.

Для оценки социально-демографических характеристик больных, анамнеза заболевания, возможных путей и сроков инфицирования HCV проведено анкетирование пациентов.

Лабораторное обследование включало: определение концентрации билирубина и активности АлАТ и АсАТ, качественное (чувствительность — 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК

HCV и генотипирование HCV методом ПЦР в режиме реального времени на приборе STRATA-GENE MX 300 (США) и DT-96 (Россия).

Наличие и степень выраженности фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методом не прямой эластометрии на аппарате Fibroscan.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Для статистической обработки использованы методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов в возрасте от 2 лет 6 месяцев до 81 года, включенных в исследование, преобладали лица мужского пола — 64 человека (62,2%). Большинство больных (71 чел., 67%) — молодого и среднего возраста (18–59 лет).

Неходжкинские лимфомы были диагностированы в 36% случаев (38 чел.), у 21% пациентов (22 чел.) — острый лимфобластный лейкоз, у 13% (14 чел.) — острый миелобластный лейкоз.

Установлено, что у 37 пациентов (35,0%) диагноз гематологического заболевания и HCV-инфекция были выявлены одновременно, из них у 20 человек (18,9%) anti-HCV выявлены при проведении данного исследования. У 24 больных (22,5%) антитела к HCV обнаружены на фоне терапии основного онкогематологического заболевания, из них у 14 пациентов anti-HCV выявлены через 1–2 года, у 8 — через 3–4 года и у 2 человек — через 5 лет и более после установления диагноза злокачественного заболевания крови. Данный факт косвенно подтверждает связь инфицирования HCV с высокой «парентеральной нагрузкой», обусловленной лечением основного заболевания. У 45 пациентов (42,5%) инфицированность HCV была зарегистрирована до установления диагноза заболевания крови: за 1–2 года — у 12 человек, более чем за 5 лет — у 23 больных.

У 15 пациентов был опыт употребления внутривенных наркотических средств. Сопутствующая ВИЧ-инфекция установлена у 14 больных, все они получали АРВТ.

Для уточнения диагноза HCV-инфекции всем пациентам проведено качественное определение РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР. Виремия обнаружена у 52 больных (49%). У 20 пациентов диагноз ХГС и генотип возбудителя был установлен ранее. Эти больные получили курс противовирусной терапии ХГС и на момент обследования у них определялись anti-HCV, но РНК HCV методом ПЦР не определялась. У 34 пациентов (32%) РНК HCV не выявили, что позволяет предпо-

ложить естественную элиминацию вируса, однако требует повторного обследования и наблюдения.

У 52 пациентов с положительным результатом ПЦР была определена вирусная нагрузка. В большинстве случаев (42,3%) она была низкая (менее 800 000 МЕ/мл) и у 4 пациентов — высокая.

Проспективное исследование и сбор ретроспективных данных о генотипировании вируса гепатита С установили преобладание генотипов 1 и 3, что совпадает с популяционными данными в Российской Федерации (табл. 1).

Таблица 1

Генотипы HCV у онкогематологических пациентов с ХГС

Генотип HCV	Число пациентов		Всего n = 72
	проспективное исследование n = 52	ретроспективные данные n = 20	
1	25	13	38 (52,8%)
2	3	—	3 (4,1)
1–2	1	—	1 (1,4%)
3	23	7	30 (41,7%)

У 18 из 52 пациентов (34,6%), у которых обнаружена положительная ПЦР HCV, активность АлАТ была незначительно повышена (в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы), в остальных случаях активность АлАТ не превышала нормальных значений (до 40 МЕ/л). Повышение активности АлАТ служит сигнальным показателем, указывающим на развитие цитолиза гепатоцитов, и учитывается как важный диагностический маркер гепатита. При ХГС возможно длительное субклиническое течение заболевания не сопровождающееся лабораторными признаками цитолиза или проявляющееся эпизодическим и/или незначительным повышением активности трансаминазы. Между тем следует учитывать, что у онкогематологических больных причины повышения активности АлАТ могут быть обусловлены основным заболеванием или его терапией, и, соответственно, этот биохимический показатель должен трактоваться в каждом случае индивидуально.

Уровень билирубина незначительно превышал норму у 4 больных, что не сопровождалось желтухой.

Определение степени фиброза печени выполнено 55 (51,9%) пациентам. У остальных больных непрямая эластометрия не проведена из-за тяжести состояния пациентов или развития летального исхода, а также у детей до 14 лет в связи с отсутствием детского датчика для проведения исследования. Как видно из данных таблицы 2, у 60% больных обнаружено отсутствие фиброза или на-

чальные его стадии (F1 – 2), и, соответственно, выраженный фиброз (F3) или цирроз печени (F4) – у 40% пациентов. Кроме того, в 3 случаях определяли признаки декомпенсированного цирроза печени (признаки портальной гипертензии по данным УЗИ, в 2 случаях – асцит, у 1 больного – варикозное расширение вен пищевода 3 степени).

Таблица 2

Результаты определения степени фиброза (шкала METAVIR) у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС

Степень фиброза печени	Число пациентов		Генотип HCV	Число пациентов	
	абс.	%		абс.	%
F0 – 1	26	47,3	1	13	50,0
			2	3	11,5
			3	10	38,5
F2	7	12,7	1	1	14,0
			2	0	–
			3	6	86,0
F3	13	23,6	1	6	46,0
			2	0	–
			3	7	54,0
F4	9	16,4	1	5	55,6
			2	0	0
			3	4	44,4

На диспансерном наблюдении у врача-инфекциониста в поликлинике по месту жительства находились 74 пациента, что составляет 86% от числа больных с установленным диагнозом ХГС до настоящего исследования. Противовирусная терапия ХГС была рекомендована 25 больным и проведена с устойчивым вирусологическим ответом – 20 пациентам (включая 5 больных ВИЧ-инфекцией), из них 18 человек получали препараты прямого противовирусного действия и двое – комбинированную терапию, включающую препараты интерферона альфа и рибавирин. Следует отметить, что лишь 7 пациентам противовирусная терапия была назначена и проведена в год выявления ХГС, остальные больные получили лечение через 4 – 5 лет после выявления ХГС, в одном случае – через 19 лет.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что среди 106 больных онкогематологическими заболеваниями с положительным результатом обследования на anti-HCV в сыворотке крови сопутствующий ХГС подтвержден в 68% случаев (72 чел.). Генотип 3 вируса гепатита С, обуславливающий наибольшие сложности при проведении противовирусной терапии ХГС, определен у 42% больных. У 40% пациентов с подтвержденной вирусемией обнаружены выраженный цирроз (F3)

или фиброз печени (F4). Нормальная активность АлАТ отмечена у большинства больных и лишь у трети – незначительное повышение активности (в 1,5 – 3,0 раза) выше верхней границы нормы.

Обращает на себя внимание факт выявления anti-HCV на фоне лечения онкогематологической патологии у 22,5% больных, что косвенно подтверждает связь инфицирования HCV с проведением терапии основного заболевания. С другой стороны, у трети пациентов anti-HCV были выявлены при обследовании в связи с установлением онкогематологического диагноза, что свидетельствует о недостаточном выявлении HCV-инфекции в популяции в целом. Установлено, что у 40% больных, не получавших противовирусную терапию (у 32 из 86 чел.), не определялась РНК возбудителя, что позволяет предположить его естественную элиминацию.

Представляют интерес данные о предшествующем диспансерном наблюдении больных у врача-инфекциониста и терапии ХГС. Несмотря на то, что большинство пациентов (86%) находились под диспансерным наблюдением в поликлинике по месту жительства, лишь 27% из них проведена эффективная противовирусная терапия, при этом в основном через несколько лет после установления диагноза ХГС.

Заключение

Выявление антител к вирусу гепатита С у больного с онкогематологическим заболеванием ставит перед лечащим врачом ряд клинических вопросов, прежде всего необходимость подтверждения хронизации гепатита и установления степени фиброза печени. С другой стороны, известна связь HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Все это определяет потребность в назначении противовирусной терапии ХГС и проведении дифференциальной диагностики для установления причины патологического изменения показателей функции печени.

В нашем исследовании установлена значительная доля пациентов с продвинутыми стадиями фиброза печени и генотипом 3 HCV, обуславливающими наибольшие сложности при проведении противовирусной терапии ХГС. Учитывая, что в современных условиях показания к назначению противовирусной терапии ХГС значительно расширены, при обнаружении вирусемии целесообразно назначать противовирусные препараты прямого действия в ранние сроки после установления диагноза для предупреждения прогрессирования ХГС и развития осложнений при проведении терапии онкогематологического заболевания.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / год ред. А.Д. Каприна [и др.] — М.: МНИОМ им. А.П.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
3. Булиева, Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах / Н.Б. Булиева // Медицинский альманах — 2011. — № 5. — С. 132–137.
4. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. *World Journal Gastroenterol.* 2014; 20(32): 11054-61.
5. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D. et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World Journal Gastroenterol.* 2015; 21(45): 12896-953.
6. Arcaini L, Besson C., Frigeni M., et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 2016; 128(21): 2527-32.
7. Гармаева, Т.Ц. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар / Т.Ц. Гармаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2009. — Т. 54, № 1. — С. 3–9.
8. Pozzato G., Mazzaro C., Dal Maso L. et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World Journal of Haematology.* 2016; 8(2): 107-16.
9. Антонова, Т.В. Структура вирусных гепатитов и динамика цитолитического синдрома у больных онкогематологическими заболеваниями / Т.В. Антонова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т.10, № 2. — С. 55–61.
10. Peffault de Latour R., Ribaud P., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *Journal of Hepatology.* 2008; 48: 1008–17.
11. Chute D., Chung R., Sise M. et al. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. *Kidney Int.* 2018; 93(3): 560–7.
12. Reau N., Kwo P., Rhee S. et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection. *J. Hepatol.* 2017; 66(1): 90–3.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprin [et al.] — М.: MNIOMI im. A. p. Herzen-branch of the Federal state budgetary institution "NMHC of radiology" of the Ministry of health of Russia; 2019 (in Russian).
2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. — Moscow: Federal service for supervision of consumer protection and human welfare; 2019 (in Russian).
3. Buleeva, N. B. Medical almanac. 2011; 5: 132-7 (in Russian).
4. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. *World Journal Gastroenterol.* 2014; 20(32): 11054-61.
5. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D. et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World Journal Gastroenterol.* 2015; 21(45): 12896-953.
6. Arcaini L, Besson C., Frigeni M., et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 2016; 128(21): 2527-32.
7. Garmayeva T.S, Kulikov S. M., Mikhailova E. A., et al. Hematology and Transfusiology. 2009; 54(1): 3 – 9 (in Russian).
8. Pozzato G., Mazzaro C., Dal Maso L. et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World Journal of Haematology.* 2016; 8(2): 107-16.
9. Antonova T. V., Nozhkin M. S., Karnaukhova E. Yu., et al. *Journal of Infectology.* 2018; 10(2): 55 – 61 (in Russian).
10. Peffault de Latour R., Ribaud P., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *Journal of Hepatology.* 2008; 48: 1008–17.
11. Chute D., Chung R., Sise M. et al. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. *Kidney Int.* 2018; 93(3): 560–7.
12. Reau N., Kwo P., Rhee S. et al. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection. *J. Hepatol.* 2017; 66(1): 90–3.

Авторский коллектив:

Люзнов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; исполняющий обязанности директора Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)338-60-40, e-mail: dlioznov@yandex.ru

Ножкин Михаил Сергеевич — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@yandex.ru

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovtat28@yandex.ru