

НОЖКИН

Михаил Сергеевич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Антонова Тамара Васильевна

Официальные оппоненты:

Фазылов Вильдан Хайруллаевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики

Горячева Лариса Георгиевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства», руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 202_ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, аудитория 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д. 6-8 и на официальном сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор
Альберт Леонидович Александров

Актуальность темы исследования

Хронический гепатит С (ХГС) и злокачественные заболевания кроветворной и лимфатической ткани являются социально значимыми проблемами здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ХГС зарегистрирован у 71 миллиона человек (Доклад по гепатиту. ВОЗ, 2017). HCV-инфекция является основной причиной хронических заболеваний печени. По предварительным данным на территории США живут по крайней мере 3,5 миллиона человек с ХГС и около половины из них не знают о том, что инфицированы (Torres H.A. et al., 2017). Заболеваемость ХГС в Российской Федерации остается стабильно высокой, в 2017 году составила 34,6 случаев на 100 тыс. населения, в Северо-Западном федеральном округе в 1,5 раза выше - 49,4 случаев на 100 тыс. населения (Эсауленко Е.В. и др., 2017; Пименов Н.Н. и др., 2018).

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) как и хронические вирусные гепатиты отличаются относительно высокой заболеваемостью и рисками неблагоприятных исходов. В 2020 году в США смертность от ОГЗ составила 9,5% от всех случаев летальных исходов от злокачественных заболеваний в США (Cancer facts and figures, 2021).

В Российской Федерации в 2018 году злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической тканей были впервые выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, причем обращает на себя внимание, что за последние 10 лет отмечен прирост заболеваемости на 22,7% (Каприн А.Д и др., 2019). В период с 2000 по 2012 гг. в Санкт-Петербурге показатель распространенности лимфом увеличился с 69,9 до 96,0 случаев на 100 тыс. населения; лейкозов с 49,7 до 79,3 случаев на 100 тыс. населения (Жигулева Л.Ю., Абдулкадыров К.М., 2014).

Последние годы характеризуются значительными достижениями в лечении злокачественных заболеваний крови, совершенствуются схемы полихимиотерапии, широко применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), это приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов. В связи с особенностями ОГЗ и применением новых методов и средств лечения серьезной проблемой остаются различные инфекционные заболевания (Los-Arcos I., Aguilar-Company J., 2020; Ruiz-Camps, Aguilar-Company J., 2021). Онкогематологические пациенты являются группой высокого риска гемоконтактного заражения вирусными гепатитами (Гармаева Т.Ц. и др., 2009, 2012; Мамедов, М. К. и др., 2011; Pessoni C.G. et al., 2019), среди которых гепатит С занимает лидирующее положение (Тихомиров Д.С. и др., 2020). Обсуждается роль HCV в инициации и прогрессировании не только гепатокарциномы, но и других злокачественных заболеваний, что получило убедительное подтверждение при неходжкинских лимфомах (Милованова С.Ю. и др., 2018; Pozzato G. et al., 2016, 2021; Defrancesco I., et al., 2020; Kim M. et al., 2020; Minafo Y.A. et al., 2020).

Широкое распространение ХГС, длительное торпидное течение приводит к частому сочетанию этой инфекции с патологией различных органов и систем,

тем более в условиях высокого риска заражения. Увеличивается количество исследований, посвященных изучению коморбидности ХГС и сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, в которых обсуждается роль хронической HCV-инфекции как отягощающего фактора (Zobair Y. et al. 2016; Chen Y. et al., 2020; Ciancio A. и др., 2021; Su X. et al., 2021). Нет однозначного суждения о влиянии сопутствующего ХГС на результаты лечения онкогематологических пациентов. Отчасти это связано с тем, что длительное время диагностика HCV-инфекции ограничивалась лишь выявлением антител к HCV; исследования носили описательный характер; часто в них оценивали изменение биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени у больных злокачественными заболеваниями крови (при мониторинге используется оценка динамики показателей трансаминаз – АЛТ и АСТ). Между тем, повышение активности трансаминаз может быть связано с разными причинами: специфическим поражением печеночной ткани, использованием для лечения цитотоксических химиопрепаратов, осложнениями ТГСК, включая реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и, бесспорно, с заражением вирусами гепатитов или активацией сопутствующих хронических вирусных гепатитов (Zuckerman E. et al., 1997; Kim В.К. et al., 2000; Meir Н. и др., 2001).

Коморбидность ХГС и ОГЗ предполагает возможность взаимоотношающего влияния, что может сказываться на результатах лечения. Все шире в практике применяется ТГСК. Так, суммарный прирост ТГСК для лечения онкогематологических пациентов за период с 2008 по 2019 год составил в мире 29%, в России - 28% (Масчан М.А., 2020; Niederwieser D., 2021). Происходит снижение летальности, но она остается высокой 25,1% (Styczynski J. et al., 2020). Нет однозначного мнения о влиянии сопутствующего ХГС на выживаемость пациентов после ТГСК и курсов полихимиотерапии.

В условиях радикального изменения этиотропного лечения ХГС с применением препаратов прямого противовирусного действия (ППД), отличающихся высокой эффективностью и незначительными нежелательными явлениями (Жданов К.С. и др., 2015; Torres Н.А., 2016; Frigeni M. et al., 2020; Rabaan А.А. et al., 2020), очевидна перспектива широкого их применения у онкогематологических пациентов.

Нуждается в уточнении связь хронической HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии и ТГСК пациентам с онкогематологическими заболеваниями, и влияние инфекции на выживаемость, что имеет значение для клинической практики.

Степень разработанности темы

Коморбидность ХГС и ОГЗ обоснована повсеместным распространением и сохраняющейся высокой заболеваемостью, повышенным риском инфицирования и потенциальным влиянием сопутствующей инфекции на течение и исходы злокачественных заболеваний крови. Торпидное течение ХГС, при котором длительно отсутствуют клинические проявления и минимально изменены функции печени сопровождается прогрессирующим

фиброза печени с развитием цирроза и риском гепатокарциномы. Это основная проблема ХГС. Многочисленные исследования, в том числе и последних лет, посвящены поиску факторов, влияющих на прогрессирование фиброза печени при ХГС (Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., 2017; Личная Е.В. и др., 2020; Кабак И.А. и др., 2020; Ковалева В.А. и др., 2021).

В условиях коморбидности с ОГЗ долгосрочный прогноз ХГС приобретает второстепенное значение, актуальным для практики становится влияние ХГС на результаты лечения ОГЗ с применением наиболее востребованных методов - полихимиотерапии (ПХТ) и ТГСК, по этому поводу суждения исследователей неоднозначны (Senzolo M. et al., 2007; de Latour R. et al., 2008; Nakasone H. et al., 2013; Iwane K. и др., 2019; Abdelbary H. и др., 2020). Кроме того, не определены характеристики ХГС у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани, что необходимо для уточнения тактики ведения этих пациентов.

Цель: охарактеризовать сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов и оценить его влияние на течение основного заболевания с учетом проводимой терапии, оценить факторы, влияющие на выживаемость.

Задачи:

1. Оценить распространенность хронических вирусных гепатитов среди онкогематологических больных и результаты мониторинга активности АЛТ и АСТ по данным крупного специализированного центра.
2. Провести диагностику ХГС с учетом вирусологических, биохимических показателей, стадии фиброза печени у онкогематологических пациентов, госпитализированных в гематологические стационары Санкт-Петербурга в 2018 - 2019 гг. и охарактеризовать ХГС как сопутствующее заболевание.
3. Проанализировать динамику основных характеристик ХГС у онкогематологических пациентов на фоне проводимой ПХТ и ТГСК в сопоставлении с аналогичными группами пациентов без гепатита.
4. Оценить влияние сопутствующего ХГС на развитие осложнений ПХТ и ТГСК и годовую выживаемость пациентов.
5. Установить факторы, влияющие на прогноз у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС.

Научная новизна исследования

Установлены основные признаки ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов: у 53% больных диагностика ХГС связана с онкогематологическим заболеванием; у 54% пациентов с наличием анти-НСV в крови обнаружена РНК НCV, возбудители преимущественно вирусы генотипа 1b и 3a, что согласуется с популяционными характеристиками; при этом высокая концентрация вируса в крови выявлена лишь в 7,7% случаев.

Получены новые данные о наличии у 40% онкогематологических больных тяжелого фиброза и цирроза печени при малосимптомных клинико-лабораторных проявлениях сопутствующего ХГС.

У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС полихимиотерапия и ТГСК не оказывают существенного влияния на

биохимические показатели цитолиза - активность АЛТ и АСТ. Курсы ПХТ у пациентов с сопутствующим ХГС не влияют на показатели вирусной нагрузки HCV.

Сопутствующий ХГС приводит к увеличению частоты осложнений на фоне проводимой ПХТ и ТГСК у онкогематологических пациентов, и значимо влияет на ухудшение однолетней выживаемости.

К факторам, влияющим на прогноз онкогематологического заболевания с сопутствующим ХГС, относятся продолжительность ХГС более 5 лет, отсутствие противовирусной терапии или её назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, возраст старше 55 лет, снижение массы тела пациента.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Характеристики ХГС у онкогематологических пациентов в основном совпадают с показателями при хронической HCV-инфекции в популяции и представлены незначительными клинико-лабораторными симптомами; вместе с тем среди них выявлена значительная доля пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени, что определяет значимое влияние сопутствующего ХГС на частоту осложнений полихимиотерапии и ТГСК.

Хронический гепатит С относится к факторам, влияющим на прогноз онкогематологического заболевания, что проявляется снижением однолетней выживаемости и диктует необходимость безотлагательного проведения противовирусной терапии.

Методом логистической регрессии определены факторы риска летального исхода онкогематологического заболевания с сопутствующим ХГС: возраст пациента старше 55 лет, диагностика ХГС 5 и более лет назад, отсутствие противовирусной терапии или ее назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, снижение массы тела ($ИМТ < 20 \text{ кг/м}^2$).

Предложены алгоритмы обследования онкогематологического пациента при обнаружении антител к HCV в амбулаторных и стационарных условиях.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является прикладным научным исследованием. Теоретическим базисом данной работы являются научно-обоснованные данные о том, что ХГС сопровождается прогрессированием фиброза печени вплоть до цирроза, при этом возможно длительное субклиническое течение заболевания. Методологическая база включает общенаучные методы (анализ, синтез, моделирование и индукция), частные научные методы (описание, измерение, сравнение), а так же философский уровень (диалектический метод).

Объект исследования: онкогематологические пациенты с сопутствующим ХГС и без сопутствующих заболеваний печени.

Предмет исследования: влияние сопутствующего ХГС на результаты лечения ОГЗ с применением полихимиотерапии и ТГСК; связанные с ХГС факторы, влияющие на результаты лечения онкогематологических больных.

Методы исследования: клинические, биохимические, молекулярно-биологические, иммуноферментные и инструментальные, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

Онкогематологические пациенты относятся к группе высокого риска заражения гемоконтактными вирусными гепатитами, в настоящее время лидирующее положение среди них занимает ХГС. У 53% пациентов диагностика ХГС связана с онкогематологическим заболеванием.

Основные характеристики ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов: частота обнаружения РНК HCV в крови, генотипы вирусов, средние показатели активности трансаминаз соответствуют популяционным показателям. При коморбидности значительно чаще обнаружен тяжелый фиброз и цирроз печени, и в большинстве случаев выявлена низкая вирусная нагрузка.

Курсы ПХТ и ТГСК не влияют на динамику средних показателей активности АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов с ХГС и без него. Полихимиотерапия не оказывает влияния на концентрацию вируса в крови.

Сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов приводит к увеличению частоты осложнений ПХТ и ТГСК, ухудшению однолетней выживаемости. Факторами, влияющими на развитие неблагоприятного исхода у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС являются возраст старше 55 лет, первичное выявление анти-HCV (диагностика ХГС) более 5 лет назад, отсутствие противовирусной терапии или её назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, снижение массы тела.

У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС до начала лечения показатели АЛТ и АСТ выше нормы (40,0 Ед/л) встречаются значительно чаще чем у пациентов без гепатитов (АЛТ соответственно 54% и 19%; АСТ 41% и 15%). При выявлении превышающих норму показателей АЛТ и АСТ без установленной причины (при отсутствии скрининговых маркеров вирусных гепатитов), целесообразно повторное обследование для исключения ХГС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным и репрезентативным объемом выборок, использованием методик исследования, соответствующих поставленным задачам, статистической обработкой результатов.

Результаты диссертационного исследования были представлены на XI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (1-3 апреля 2019 г., Москва), VI конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (постерный доклад) (20–21 мая 2020 г., Санкт-Петербург); XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (2020 г. Москва); Международном форуме «Молодежные дни вирусологии 2020» Online (СПб., 15-16 декабря 2020).

По материалам диссертации имеются 6 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемом журнале (Scopus), входящем в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения трансплантации костного мозга для взрослых и поликлинического отделения НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова; онкогематологического отделения №1 ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница; используются в учебной работе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в определении цели и задач исследования, самостоятельно осуществлял сбор фактического материала, сформировал электронную базу данных, провел статистическую обработку и анализ полученных результатов, подготовил публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 130 страницах печатного текста, содержит 27 таблиц, 16 рисунков, 1 схему, выписку из истории болезни. Библиографический указатель включает 164 источника, из них 48 отечественной и 116 зарубежной литературы.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России и проведено в два этапа; всего включены 464 онкогематологических больных: с маркерами вирусных гепатитов 360 пациентов и группа сравнения – 104 пациента без маркеров гепатитов. Ретроспективная часть включала анализ историй болезни онкогематологических пациентов, наблюдавшихся в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им Р.М.Горбачевой (НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова в период с 2001 по 2017 год. Из базы данных сформирована группа из 254 пациентов, у которых был установлен сопутствующий диагноз «Хронический вирусный гепатит» (ХВГ), подтвержденный наличием в крови маркеров HBV- или HCV-инфекции. Проведена оценка частоты и спектра ХВГ у онкогематологических больных. Целевую группу исследования составили 72 пациента с сопутствующим ХГС, подтвержденным обнаружением в крови РНК HCV методом ПЦР, получивших ПХТ или ТГСК.

Перспективная часть исследования проводилась на базе 5 онкогематологических отделений Санкт-Петербурга (в НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой; СПб ГБУЗ Городская клиническая больница № 31; ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница; ФГБУ Национальный

медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России; СПбГБУЗ Городская больница № 15). Критерием включения было направление для обследования и/или лечения в стационар онкогематологических пациентов, у которых перед госпитализацией были выявлены анти-НСV (ИФА). С января 2018 г. по сентябрь 2019 г. в исследование включены 106 пациентов. В дальнейшем исключили 10 больных с солидными опухолями. Таким образом, под наблюдением были 96 пациентов с ОГЗ (период наблюдения составил 608,4 (41;950) дней. Все пациенты подписали информированное согласие, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им акад. И.П.Павлова.

Для оценки социально-демографических характеристик пациентов, анамнеза заболевания, возможных сроков и путей заражения НCV-инфекцией проведено анонимное анкетирование пациентов. Обследование для уточнения диагноза НCV-инфекции, включало определение в крови активности АЛТ, АСТ и уровня билирубина (биохимический анализатор «Olympus AU640»), индекс массы тела (ИМТ) оценивали по Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Информацию о течении ОГЗ получали из медицинской документации. Проведено качественное (чувствительность 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК НCV, генотипирование НCV методом ПЦР в режиме реального времени (анализатор STRATA-GENE MX 300-США и DT-96, Россия). Инструментальные методы обследования включали непрямую эластометрию печени (FIBROSCAN) с оценкой степени фиброза по шкале METAVIR, УЗИ брюшной полости, ФГДС.

Для объективной характеристики онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, оценки частоты развития осложнений, ассоциированных с методами лечения, одногодичной выживаемости в ретроспективной и проспективной части исследования были подобраны группы сравнения без ХГС и других заболеваний печени из числа онкогематологических пациентов по принципу парных выборок. Обследование проводили до начала терапии, через 10 дней после 1-го курса ПХТ, через 6 месяцев после завершения ПХТ. У реципиентов ТГСК лабораторные показатели контролировали перед началом и после окончания режима кондиционирования (выполнение ТГСК); и через 10 дней после ТГСК.

Статистическая обработка проведена с использованием параметрических и непараметрических методов. Использован пакет статистических программ IBM STATISTIC 21.0. Для данных отличных от нормального распределения определяли Me (25%;75%) – медиана (25-й; 75-й процентиль). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для определения выживаемости использовали метод Каплана-Мейера, различия считали значимыми при $\text{Log-Rank} \leq 0,05$. Влияние факторов связанных с пациентом на прогноз ОГЗ оценивали методом логистической регрессии; с помощью корреляционного анализа Спирмена и метода Кокса. При малых выборках, для оценки осложнений в группах исследования и сравнения использовали точный критерий Фишера, различия считали значимыми при $F \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ базы данных НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой с 2001 по 2017 год позволил оценить распространенность сопутствующих ХВГ у онкогематологических пациентов. С 2001 по 2012 год были госпитализированы 2000 пациентов, из них у 114 (6%) обнаружены маркеры вирусных гепатитов В или С. За период с 2012 по 2017 год госпитализированы для обследования и лечения 7144 пациентов. Маркеры гепатитов за этот период выявлены у 140 человек, что составило 1,9%. В период с 2001 по 2011 гг. в большинстве (62%) случаев были обнаружены маркеры HBV-инфекции, анти-HCV выявлены у 38% (включая ХГС+ХГВ), моно ХГС – 35%. В 2012 - 2017гг. у 74% пациентов обнаружены маркеры HCV и лишь в 26% случаев выявлены маркеры HBV. Начиная с 2012 года по настоящее время преобладающим стал ХГС.

Задачей нашего исследования была характеристика ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов. У 96 пациентов с анти-HCV (средний возраст 37,8 (3,0; 81,0) лет, в 61,4% мужской пол) в структуре ОГЗ преобладали неходжкинские лимфомы - 39,5%, доля пациентов с острым лимфобластным и миелобластным лейкозом составила соответственно 22,9% и 14,5%. Эти характеристики подтверждаются данными ретроспективной части исследования.

Диагностика ХГС в 53% случаев связана с ОГЗ. У 37 (38,5%) пациентов ХГС диагностировали одновременно с гематологическим заболеванием и у 14 больных (14,6%) – в период лечения основного заболевания. При одновременном выявлении ОГЗ и ХГС в современных условиях требуется оперативное решение вопроса о возможности проведения и сроках назначения препаратов ППД.

У 45 больных (46,9%) ХГС был установлен до обнаружения ОГЗ в разные сроки от 1 - 2 лет до 10 лет. Эпидемиологический анамнез в этой группе соответствовал популяционным данным. До включения в исследование 20 пациентов (20,8%) получили противовирусную терапию, из них 15 человек до установления ОГЗ и 5 пациентов – на фоне текущего ОГЗ. Лечение препаратами прямого ППД получили 18 пациентов, у всех достигнут устойчивый вирусологический ответ; в крови сохраняются анти-HCV.

У 52 пациентов (54%) РНК HCV была обнаружена в момент включения в исследование. Кроме того, у 20 больных с ранее диагностированным ХГС, была подтверждена вирусемия и определен генотип вируса. У большинства пациентов с ОГЗ выявлены HCV генотипа 1 (52,8%), из них генотипа 1b у 43,1% и HCV генотипа 3a – у 41,7% пациентов. Абсолютно преобладающей была низкая вирусная нагрузка - у 92,3% пациентов, в среднем составила $2,5 \times 10^4$ ($4,4 \times 10^3$; $7,3 \times 10^4$) МЕ/мл, и лишь у 7,7% пациентов была высокой ($> 1,5 \times 10^6$ МЕ/мл) в среднем $1,0 \times 10^7$ ($3,5 \times 10^6$; $3,2 \times 10^7$) МЕ/мл.

По результатам эластометрии в большинстве случаев (47,3%) был выявлен минимальный фиброз печени (F0–1). При этом тяжелый фиброз и цирроз печени обнаружены у 23,6% и 16,4% больных соответственно (таблица 1).

Таблица 1. Стадии фиброза печени (по шкале METAVIR) у онкогематологических пациентов с анти-НСV на момент госпитализации

Стадии фиброза печени	кПа Me (min–max)	Число пациентов (n=55)	
		n	%
F0–1	4,8 (2,4–7,2)	26	47,3
F2	8,1 (7,5–9,6)	7	12,7
F3	11,5 (10,2–13,8)	13	23,6
F4	20,0 (15,2–26,3)	6 +3*	16,4

Примечания: * – у 3 пациентов диагноз цирроз печени с учетом результатов УЗИ и ФГДС

При незначительных клинических проявлениях ХГС у 40% пациентов был обнаружен тяжелый фиброз/цирроз печени.

Для сопоставления мы использовали опубликованные данные, характеризующие ХГС в России (Пименов Н.Н. и др., 2018) и результаты крупного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» (Чуланов, В.П. и др., 2018), которые трактовали как популяционные характеристики ХГС. По частоте обнаружения РНК НCV у пациентов с анти-НСV (56%), встречаемости НCV генотипа 1 и 3 популяционные данные совпадают с характеристиками ХГС у пациентов с ОГЗ. Вместе с тем, в исследуемой нами когорте пациентов высокая вирусная нагрузка НCV встречалась существенно реже (7,7% против 47% в популяции), но значительно чаще регистрировали тяжелый фиброз/цирроз печени (соответственно 40% и 22%). Таким образом, многие характеристики ХГС у онкогематологических пациентов схожи с популяционными, однако обращают на себя внимание такие важные отличия как выраженность фиброза печени – большая частота тяжелого фиброза и цирроза печени при низкой вирусной нагрузке.

Для оценки влияния ХГС на течение ОГЗ в ретроспективной части исследования отобраны 72 пациента, у которых ХГС был подтвержден наличием РНК НCV в крови. Группы сравнения подобраны по принципу парных выборок из пациентов без ХГС (рисунок 1).

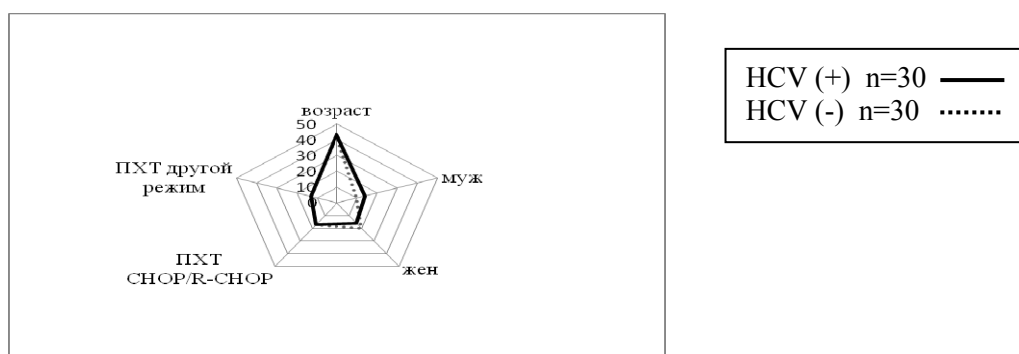


Рисунок 1 - Характеристики групп онкогематологических пациентов, получивших ПХТ с сопутствующим ХГС и без гепатита

На рисунке 1 видно, что сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, протоколам ПХТ. До начала ПХТ у пациентов с сопутствующим ХГС средняя активность АЛТ 45,0 (32,2; 72,5) Ед/л и АСТ 47,0 (38,0;97,6) Ед/л была выше, чем в группе сравнения, соответственно 22,5 (12,3; 33,1) Ед/л ($p=0,001$) и 25,5 (19,7;40,2) Ед/л ($p=0,001$).

Через 10 дней после 1 курса ПХТ активность АЛТ и АСТ в среднем не отличалась от исходных показателей в обеих группах. Это свидетельствует об отсутствии значимого влияния ПХТ на активность цитолитических ферментов, в том числе у пациентов с сопутствующим ХГС. Данные проспективного исследования подтвердили и дополнили полученные результаты. На фоне ПХТ показатели трансаминаз не отличались от исходных данных не только после первого курса ПХТ, но и после 6 курсов (независимо от протокола): у пациентов с ХГС и без ХГС активность АЛТ составила соответственно 48,1 (34,7;75,5) Ед/л и 40,0 (36,1;48,5) Ед/л ($p=0,256$); активность АСТ 41,5 (31,7; 59,5) Ед/л и 36,2 (34,0; 43,3) Ед/л ($p=0,401$).

Показатели вирусной нагрузки, как до начала, так и на фоне проведения ПХТ соответствовали относительно низкому уровню $1,5 \times 10^4$ ($2,4 \times 10^3$; $1,2 \times 10^5$) МЕ/мл и $4,4 \times 10^4$ ($9,3 \times 10^3$; $2,0 \times 10^5$) МЕ/мл ($p=0,1$). В динамике, по мере получения последующих курсов ПХТ вирусная нагрузка существенно не менялась (рисунок 2).

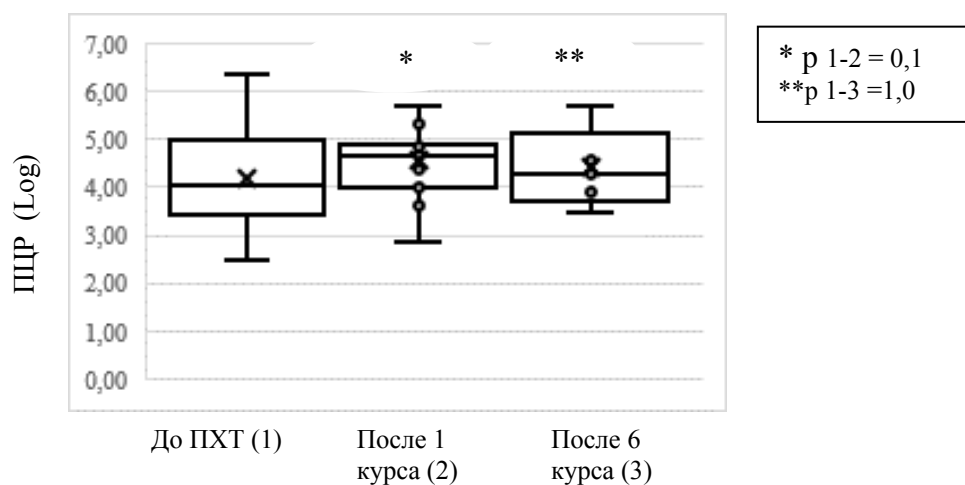


Рисунок 2 - Динамика вирусной нагрузки HCV (log) на фоне проводимой ПХТ

В тоже время у пациентов с ХГС значимо чаще (56,7%), чем в группе сравнения (36,7%, $p=0,001$) по завершении курса потребовалось продолжение ПХТ со сменой протокола; реже регистрировалась ремиссия (60,0%, и 26,7%, $F=0,01$), чаще диагностировали токсический гепатит (56,6% и 23,3%, $F=0,01$). Эти данные согласуются с результатами ретроспективного исследования.

У пациентов с ХГС чаще регистрировали сепсис как осложнение ПХТ: у 9 пациентов (30%), в группе сравнения этого осложнения не было (проспективное исследование).

Как видно на рисунке 3, у пациентов с ХГС, получавших ПХТ, годовая выживаемость значительно хуже, чем в группе пациентов без ХГС (Log-Rank =0,0001). В проспективной части подтверждено достоверное влияние сопутствующего ХГС на ухудшение годового выживаемости (Log-Rank=0,029).

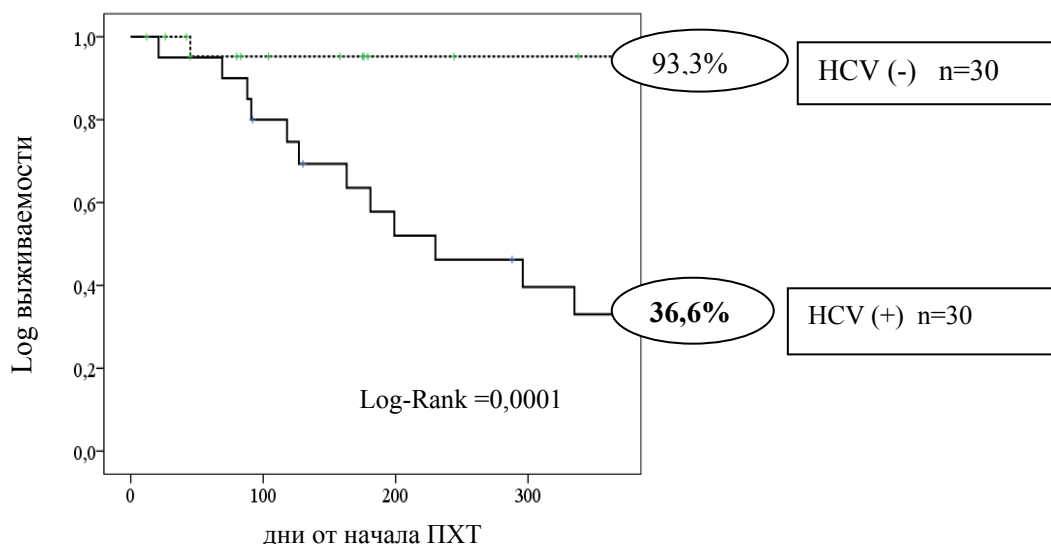


Рисунок 3 - Одногодовая выживаемость онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения, получивших ПХТ (ретроспективное исследование)

Для оценки коморбидности в условиях выполнения ТГСК подобраны группы пациентов, сходные по ОГЗ, возрасту, полу, типу ТГСК, режиму кондиционирования. Проанализированы истории болезни пациентов с сопутствующим ХГС (n = 30) и группа пациентов без ХГС (n = 50).

До начала лечения средняя активность трансаминаз была достоверно выше у пациентов с ХГС, чем в группе сравнения (p=0,001). После периода кондиционирования и через 10 дней после ТГСК средние показатели АЛТ и АСТ не отличались от исходных у пациентов с ХГС и без ХГС, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния ТГСК как и ПХТ на цитолитический синдром.

У онкогематологических пациентов с ХГС после ТГСК достоверно чаще встречались осложнения: вторичный гемосидероз (F=0,03), сепсис (F=0,03), а также острая РТПХ (F=0,006) и хроническая РТПХ (F=0,01). Одногодовая выживаемость онкогематологических пациентов с ХГС после ТГСК была достоверно хуже, чем в группе сравнения (соответственно 46,7% и 84%, Log-Rank=0,05).

У пяти реципиентов ТГСК (проспективное исследование) средние показатели вирусной нагрузки не превышали низкий уровень в динамике наблюдения, лишь у пациента с летальным исходом через 10 дней после ТГСК вирусная нагрузка стала высокой ($3,67 \times 10^6$ МЕ/л).

Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с сопутствующим ХГС оказались возраст пациентов (>55 лет) и снижение массы тела (метод Кокса и корреляция Спирмена).

Для определения факторов, потенциально влияющих на исход заболевания у онкогематологических пациентов с ХГС использована логистическая регрессия, где результатом является исход (смерть или выживание), а предикторы (факторы, потенциально влияющие на исход). По результатам проведенного анализа значимое влияние на выживаемость пациентов оказывают: возраст старше 55 лет, ИМТ <20 кг/м² и отсутствие лечения или позднее проведение противовирусной терапии ХГС - более чем через 5 лет с момента выявления инфекции.

Учитывая незначительные клинико-биохимические проявления ХГС и при этом значимость инфекции в ухудшении течения (осложнения) и выживаемости пациентов с ОГЗ целесообразно как можно раньше диагностировать ХГС для назначения противовирусной терапии.

Обращает на себя внимание, что у части онкогематологических пациентов при отсутствии скрининговых маркеров вирусных гепатитов активность трансаминаз превышает нормальные значения. Полученные нами данные о повышении (>40,0 Ед/л) АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов до начала лечения в настоящее время в большинстве случаев связаны с сопутствующим ХГС. Так, у пациентов с ХГС в сравнении с пациентами без маркеров гепатитов активность АЛТ превышающая норму встречалась соответственно в 54% и 19% случаев ($F=0,001$); АСТ – в 41% и 15% ($F=0,001$). Факт повышения активности АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов при отсутствии очевидных причин, обосновывает повторное обследование для исключения сопутствующего ХГС.

ВЫВОДЫ

1. Среди онкогематологических пациентов крупного специализированного центра с уменьшением числа пациентов с маркерами вирусных гепатитов изменилась их структура - значимое преобладание ХГС: в 2001 - 2011 гг. HCV-инфекция выявлена у 35%; HBV-инфекция – у 62% пациентов; в 2012 – 2017 гг. соответственно у 74% и 26% пациентов.
2. Хронический гепатит С у онкогематологических пациентов при минимальных клинических и биохимических проявлениях, преимущественно низкой вирусной нагрузке имеет разные стадии фиброза печени, включая тяжелый фиброз (F3) в 23,6% случаев и цирроз (F4) у 16,4% пациентов, и оказывает существенное влияние на результаты лечения и исход злокачественных заболеваний кроветворной и лимфатической ткани.
3. У пациентов с сопутствующим ХГС средняя активность и частота повышения АЛТ и АСТ до начала лечения достоверно выше, чем у пациентов без гепатита. На фоне проведения ПХТ (независимо от протокола) и выполнения ТГСК средняя активность трансаминаз остается стабильной.
4. У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, получивших курс ПХТ (срок наблюдения до 12 месяцев) средние показатели вирусной

нагрузки существенно не меняются, значимо чаще, чем в аналогичной группе пациентов без ХГС требуется продолжение ПХТ (соответственно 56,7% и 36,7%, $p=0,001$), реже регистрируется ремиссия (соответственно в 26,7% и 60,0%, $p=0,001$), достоверно чаще выявляются осложнения: сепсис и токсический гепатит ($F=0,01$).

5. У пациентов с сопутствующим ХГС существенно чаще, чем у больных без гепатита встречаются осложнения при проведении ТГСК: сепсис ($F=0,03$), вторичный гемосидероз ($F=0,03$); чаще развивается острая РТПХ соответственно в 46,4% случаев против 16% ($F=0,006$) и хроническая РТПХ ($F=0,01$).

6. Одногодовая выживаемость у онкогематологических пациентов с ХГС получавших ПХТ или ТГСК хуже, чем у пациентов без ХГС (соответственно 0,029 и 0,0013 (Log Rank (Mantel-Cox)).

7. Предикторами развития неблагоприятного исхода у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС являются возраст старше 55 лет, выявление анти-НСV (диагностика ХГС) более 5 лет назад, отсутствие противовирусной терапии или её назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, снижение массы тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В связи с установленным влиянием сопутствующего ХГС на результаты лечения и исход онкогематологического заболевания, частым выявлением инфекции в связи со злокачественными заболеваниями крови необходимо максимально ускорить диагностику НCV-инфекции и проведение противовирусной терапии.

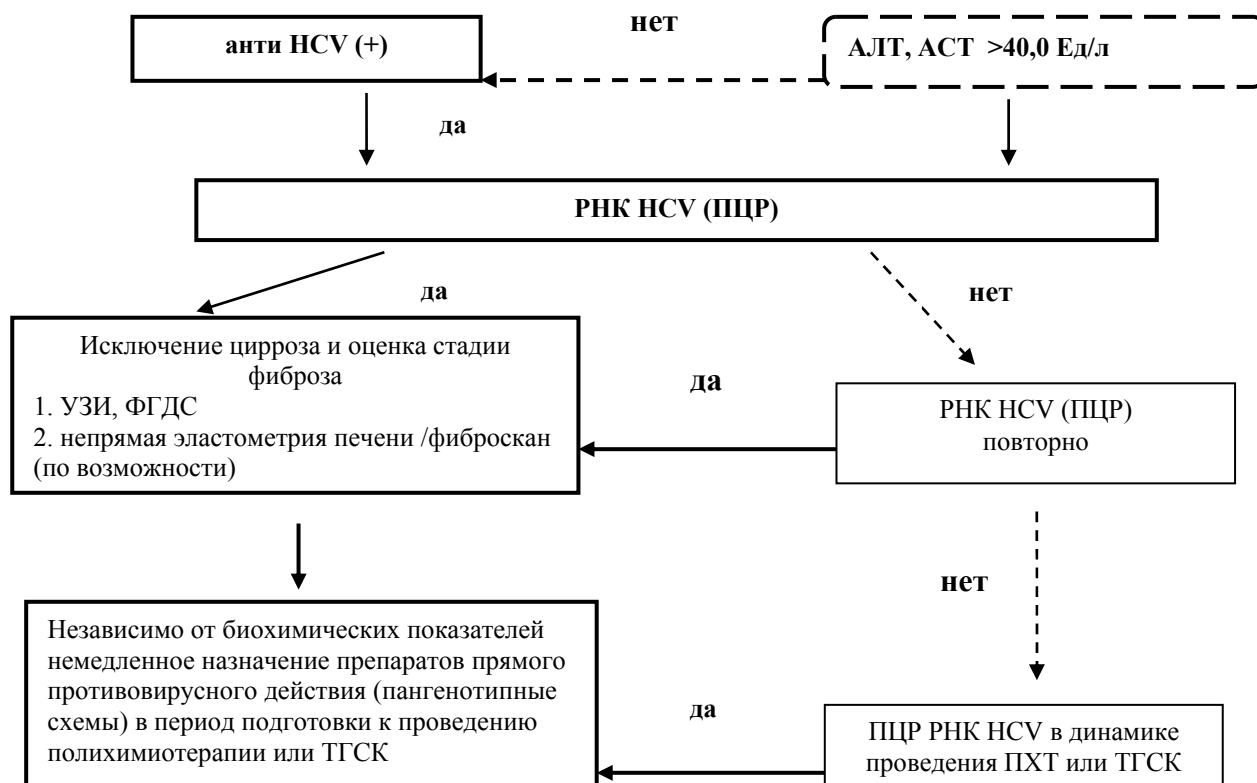
В случае обнаружения анти-НСV у пациента с ОГЗ на догоспитальном этапе (при обследовании перед госпитализацией) рекомендуется проведение диагностики ХГС в соответствии с клиническими рекомендациями в амбулаторных условиях (поликлиника по месту жительства/инфекционный стационар). При подтверждении диагноза независимо от уровня биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин) и вирусной нагрузки необходимо назначение противовирусной терапии.

При показаниях к срочной госпитализации и проведению ТГСК или полихимиотерапии целесообразна ускоренная диагностика ХГС в стационарных условиях: без определения генотипа вируса и вирусной нагрузки с немедленным назначением пангенотипной схемы лечения препаратами прямого противовирусного действия (схема).

Все пациенты с анти-НСV при повторных госпитализациях должны быть обследованы на наличие РНК НCV в крови (ПЦР).

В случае повышенных показателей АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов без установленной причины (при отсутствии скрининговых маркеров вирусных гепатитов) целесообразно повторное исследование крови на анти-НСV и наличие РНК НCV в крови (ПЦР).

Схема обследования в условиях онкогематологического стационара/амбулаторного наблюдения (при выявлении анти-НСV) и планировании ближайшего проведения ПХТ или ТГСК



ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов приводит к увеличению осложнений при проведении ПХТ и ТГСК, что отражается на ухудшении выживаемости пациентов и обосновывает необходимость раннего назначения противовирусной терапии.

Широкое применение ТГСК для лечения онкогематологических пациентов сопровождается рисками неблагоприятных исходов, обусловленных разными причинами, в том числе сопутствующим ХГС.

Необходимо изучение эффективности препаратов прямого противовирусного действия у этого контингента пациентов с оценкой возможности и безопасности их применения на разных этапах выполнения ТГСК.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Антонова Т.В., Ножкин М.С., Карнаухова Е.Ю., Зубаровская Л.С. Структура вирусных гепатитов и динамика цитолитического синдрома у больных онкогематологическими заболеваниями // Журнал инфектологии. - 2018. – Т.10, №2 - С. 55-61

2. Антонова Т.В., Ножкин М.С. Динамика АЛТ и АСТ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических больных с сопутствующим хроническим гепатитом С /Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», М., 1-3 апреля 2019. - С. 14.

3. Лиознов Д.А., Ножкин М.С., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Характеристика HCV-инфекции у онкогематологических больных //Журнал инфектологии. - 2020. – Т.12, №1. - С. 91-95.

4. Антонова Т.В., Ножкин М.С. Характеристика хронического гепатита С и динамика вирусной нагрузки у онкогематологических больных /Материалы VI конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 20–21 мая 2020 года, Санкт-Петербург //Журнал инфектологии. - 2020. – Т.12, №2. - С. 28.

5. Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Ножкин М.С., Романова М.А., Горчакова О.В. Влияние вирусных инфекций на результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических больных // Журнал инфектологии. - 2020. – Т.12, №5. - С. 85-92.

6. Антонова Т.В., Ножкин М.С., Горчакова О.В., Сабадаш Н.В. Динамика вирусной нагрузки при ХГС у онкогематологических больных на фоне полихимиотерапии //Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 7 – 9 сентября 2020. - С. 17-18.

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ИМТ - индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ОГЗ – онкогематологическое заболевание
 ПВТ – противовирусная терапия
 ППД – (препараты) прямого противовирусного действия
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
 ПХТ – полихимиотерапия

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХГС – хронический гепатит С
 СНОР, R-СНОР - протоколы ПХТ
 HBV - вирус гепатита В
 HCV – вирус гепатита С
 HBsAg – поверхностный антиген
 F₀ - отсутствие фиброза
 F₁ - слабо выраженный фиброз
 F₂ - умеренно выраженный фиброз
 F₃ - тяжелый фиброз
 F₄ – цирроз

Подписано в печать 05.10.2021 г. Формат 60x84 ¹/₁₆ Цифровая Печ. л. 1.0
Тираж 150 экз. Заказ № 04/10 печать

Типография «Фалкон Принт»
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41, литер Б,
Тел. 8 (812) 313-26-39, сайт: falconprint.ru

