

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-21>

Цитирование: Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н. Реактивация / обострение хронических вирусных гепатитов во время противоопухолевой терапии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):401–409.

РЕАКТИВАЦИЯ / ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ ВО ВРЕМЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

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

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

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

1. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

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

Хронический вирусный гепатит В: стадия инфекции ВГВ, при которой в крови пациентов в течение более чем 6 месяцев после острой инфекции определяется HBsAg. При этом в практике довольно часто встречаются пациенты, у которых в крови отсутствует HBsAg, но при этом обнаруживаются anti-HBc с/без anti-HBs. В общей популяции прогрессирование ХГВ у этих пациентов встречается крайне редко, но для иммунокомпрометированных

лиц, в том числе получающих противоопухолевое лечение, такая картина представляет собой опасность в плане потенциальной реактивации ХГВ: при наличии anti-HBc вероятность реактивации ХГВ — 5%, а в отсутствии — у 14% больных.

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

1.1.2. Вирусологические критерии

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

1.1.3. Биохимические критерии

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

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

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

1.2. Инфекция ВГВ у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией

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

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

У пациентов с солидными опухолями риск реактивации ВГВ относительно невысок: ~ 3% у anti-HBc-положительных пациентов до 25% у пациентов с хроническим ВГВ. Несвоевременно начатая противовирусная терапия при реактивации ВГВ на фоне

иммуносупрессивной противоопухолевой терапии может привести к летальному исходу или вынужденной отмене лечения.

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

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

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

1.3. Оценка риска реактивации ВГВ

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

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

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

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-положительных пациентов	HBsAg-негативных/ анти-HBcore-положительных пациентов
Высокий риск > 10%	<ul style="list-style-type: none"> Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алемтузумаб, ибритумумаб 	Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алемтузумаб, ибритумумаб

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

1.4. Рекомендации по обследованию пациентов перед началом терапии

- Всем пациентам перед назначением системной противоопухолевой терапии необходимо определить HBsAg, суммарные анти-HBcore и анти-HBs антитела.
- Пациенты с хроническим ВГВ (HBsAg+), получающие любую системную противоопухолевую терапию, должны получать профилактически противовирусные препараты, во время лечения и не менее 6–12 месяцев после завершения про-

тивоопухолевогой терапии. Общеизвестно, что предпочтительно использование нуклеозидных аналогов с высоким барьером к резистентности — энтекавира и тенофовира; ламивудин в этой ситуации не рекомендован к применению.

- Риск реактивации ВГВ у пациентов с HBsAg+ или HBsAg-/анти-HBc_{total} + при применении только гормонотерапии низкий. В случае изменения режима лечения с добавлением к гормонотерапии противоопухолевых лекарственных агентов с иным механизмом действия необходимо рассмотреть вопросы профилактического лечения повторно.
- Пациентам, у которых в крови обнаружены анти-HBc (с отрицательным или положительным анти-HBs) без HBsAg-, получающим противоопухолевую терапию, связанную с высоким риском реактивации ВГВ (например, ритуксимаб), следует начинать противовирусную профилактику в начале противоопухолевой терапии и продолжать её в течение как минимум 12 месяцев после прекращения противоопухолевого лечения. Вирусную нагрузку — ДНК HBV — необходимо оценить до начала лечения и контролировать каждые 6 месяцев во время противовирусной терапии. Пациенты с отрицательным результатом анти-HBs антител могут иметь более высокий риск реактивации ВГВ, чем пациенты с положительным результатом анти-HBs. Для этой категории больных можно предложить следующий подход: тщательный мониторинг HBsAg и ДНК HBV каждые 3 месяца с незамедлительным началом противовирусной терапией при самых ранних признаках реактивации ВГВ (появление HBsAg или ДНК ВГВ > 1000 МЕ/мл) и при условии, что есть возможность активного наблюдения во время противоопухолевой терапии и далее в течение 12 месяцев после последней её дозы. Это связано с тем, что отсроченная реактивация ВГВ может произойти спустя годы после прекращения противоопухолевой терапии. Если уровень ДНК ВВВ определяемый, но менее 1000 МЕ/мл, показано повторное тестирование с интервалом в месяц. Обострение гепатита проявляется повышением активности АЛТ и может возникать после прекращения противовирусной терапии. Таким образом, активность АЛТ следует контролировать регулярно и после завершения противовирусного лечения, как минимум, ежемесячно в течение первых 3 месяцев после прекращения противовирусной терапии и далее каждые 3 месяца в течение 1 года.
- Пациенты, у которых в крови обнаружены анти-HBc (с отрицательным или положительным анти-HBs) без HBsAg (HBsAg-), получающие противоопухолевую химиотерапию, которая несёт очевидно низкий риск реактивации ВГВ (например, схемы, которые не включают моноклональные антитела против CD20 или трансплантацию стволовых клеток), следует контролировать HBsAg статус и активность АЛТ каждые 3 месяца (с последующим определением вирусной нагрузки ДНК HBV в случае обострения гепатита). Начинать противовирусную терапию необходимо только если обнаружен HBsAg или вирусная нагрузка превышает 1000 МЕ/мл.

1.5. Мониторинг

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

2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

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

3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ PD-L1 ИНГИБИТОРОВ

Механизм реактивации ВГВ, вызванный ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО), до конца не ясен, однако, по данным исследований, препараты данной группы могут способствовать пролиферации Т-регуляторных клеток, нарушать иммунный гомеостаз или приводить к выходу в кровеносное русло ранее неактивных вирусов. Отсутствие противовирусной профилактики — важный фактор реактивации ВГВ. По данным некоторых исследований, частота реактивации составляет 5,3% у пациентов с HBsAg+. Однако, по данным других исследований частота реактивации ВГВ значимо ниже: у пациентов с HBsAg — 1%, и вообще отсутствует у HBsAg–негативных пациентов, вне зависимости от статуса анти-HBcore.

Существуют данные, что ИКТИО потенциально обладают противовирусным ответом, снижая количество истощенных Т-клеток и повышая ответ вирус-специфических Т-клеток. Исследования демонстрируют устойчивый противовирусный ответ PD-L1 блокады

при хроническом вирусном гепатите В. В пилотном исследовании среди HBeAg-негативных пациентов блокада ИКТИО хорошо переносилась и приводила к снижению уровня HBsAg у большинства пациентов. Эти находки подтверждают данные исследования, которое показало снижение уровня HBsAg, особенно у больных с исходным уровнем HBsAg > 1000 МЕ/мл. Новые данные свидетельствуют о том, что ИКТИО могут играть роль в противовирусном ответе. Таким образом, риск реактивации ВГВ при терапии ИКТИО достоверно не установлен, и чётких рекомендаций по профилактике и мониторингу реактивации ВГВ нет.

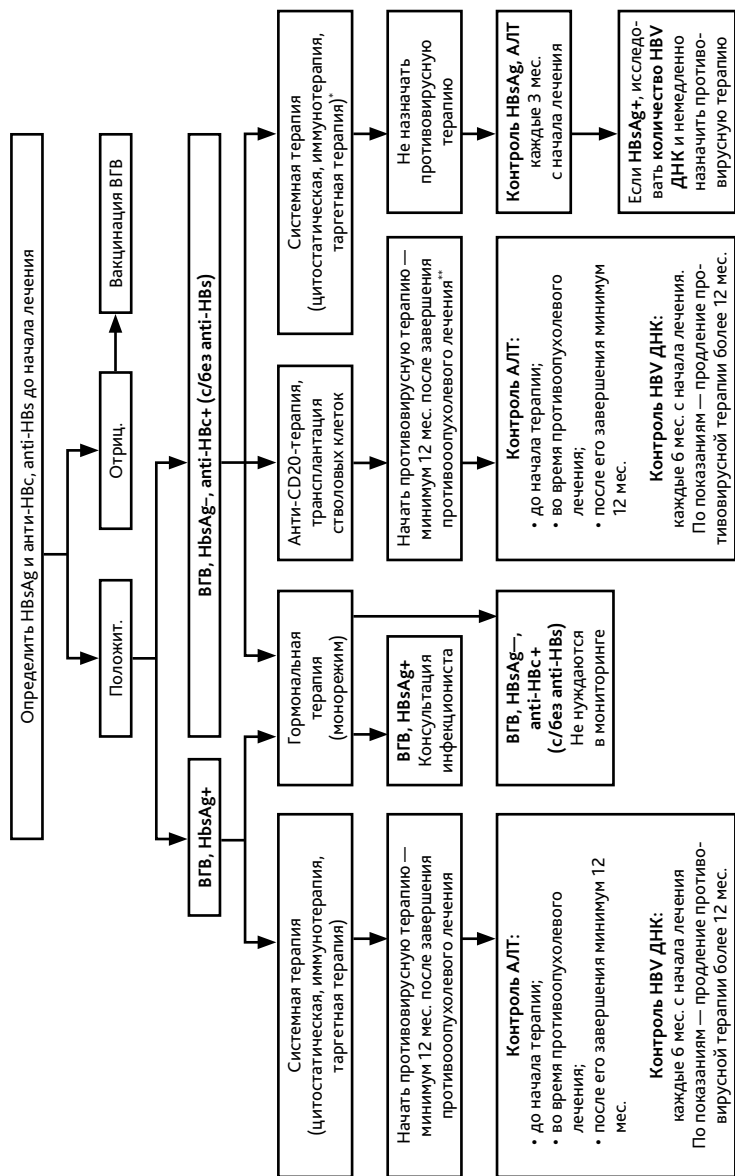


Рисунок 1. Алгоритм обследования, тактики лечения и мониторинга пациентов с ВГВ, получающих системную противовирусную терапию

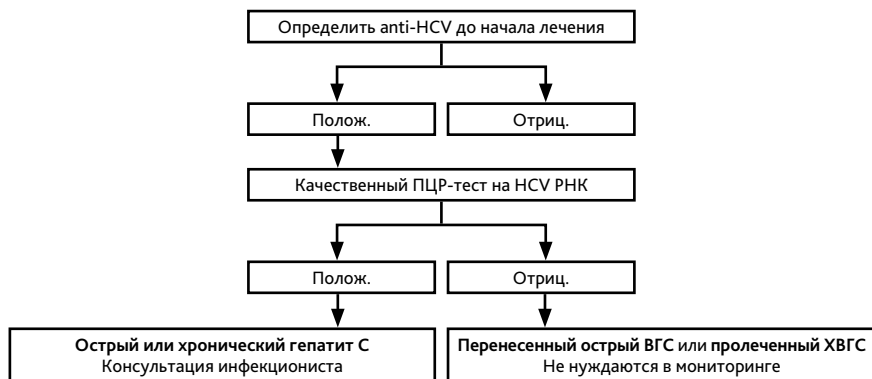


Рисунок 2. Алгоритм обследования и мониторинга пациентов с ВГС, получающих системную противоопухолевую терапию.