



## Возможности современной противовирусной терапии при лимфопролиферативных заболеваниях, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией

ЧЕРВИНКО В.И., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы<sup>1</sup>  
ОВЧИННИКОВ Ю.В., заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, доцент,  
полковник медицинской службы<sup>1</sup>  
КРЮКОВ Е.В., заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, профессор,  
генерал-майор медицинской службы<sup>2</sup>  
СЕЛЬКОВА Е.П., профессор<sup>3</sup>  
СЕМЕНЕНКО Т.А., профессор<sup>4</sup>  
ЗУБКИН М.Л., профессор (m-zubkin@yandex.ru)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Филиал Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Москва; <sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва; <sup>3</sup>Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, Москва; <sup>4</sup>Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ, Москва

*Представлена характеристика современных противовирусных препаратов и оценка возможностей их применения у больных с лимфопролиферативными расстройствами, ассоциированными с хронической HCV-инфекцией. Появление препаратов прямого противовирусного действия значительно повысило эффективность и безопасность лечения хронической HCV-инфекции. Важным достоинством новых препаратов стала возможность их применения при далеко зашедших стадиях заболеваний печени и почек, а также отсутствие риска обострения аутоиммунных процессов и активации реакции отторжения трансплантатов солидных органов. Действие этих препаратов направлено на подавление важных этапов жизненного цикла HCV, препятствуя образованию новых вирусных частиц. В зависимости от характера мишеней выделяют несколько групп этих лекарственных средств. Важной особенностью лечения хронической HCV-инфекции препаратами ППД является необходимость их комбинации с учетом воздействия на различные точки приложения. В некоторых клинических ситуациях их действие может быть усилено добавлением рибавирина.*  
**К л ю ч е в ы е с л о в а:** HCV-инфекция, смешанная криоглобулинемия, В-клеточная не-Ходжкинская лимфома, противовирусные препараты.

*Chervinko V.I., Ovchinnikov Yu.V., Kryukov E.V., Selkova E.P., Semenenko T.A., Zubkin M.L. – Possibilities of a modern antiviral therapy for lymphoproliferative diseases associated with a chronic HCV infection. The authors present the characteristics of modern antiviral drugs and the assessment of their use in patients with lymphoproliferative disorders associated with chronic HCV infection. The appearance of direct antiviral agents significantly increased the efficacy and safety of treatment of chronic HCV infection. An important advantage of new drugs was the possibility of their use in far-advanced stages of liver and kidney disease, as well as the absence of a risk of exacerbation of autoimmune processes and the activation of the rejection reaction of solid organ transplants. The effect of these drugs is aimed at suppressing important stages of the life cycle of HCV, preventing the formation of new viral particles. Depending on the nature of the targets, several groups of these drugs are isolated. An important feature of the treatment of chronic HCV infection with PPD drugs is the need for their combination, taking into account the impact on different points of the application. In some clinical situations, their effect can be enhanced by the addition of ribavirin.*

**К е y w o r d s:** HCV infection, mixed cryoglobulinemia, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, anti-viral drugs.

В течение многих лет внимание исследователей и клиницистов было направлено на проблему «печеночных» проявлений HCV-инфекции, а именно хронического гепатита С и его грозных осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако после

открытия вируса гепатита С (1989) были описаны случаи *смешанной криоглобулинемии* (СКГ) у инфицированных больных [6], а в дальнейшем была продемонстрирована не только гепато-, но и лимфотропность этого вируса [4, 13]. Помимо «печеночных» манифестаций, существу-



ет значительная группа так называемых «внепеченочных» проявлений, развитие которых связано с инфицированием HCV. К ним относится СКГ, клиническим проявлением которой являются *криоглобулинемический васкулит* (КГВ) и *В-клеточная не-Ходжкинская лимфома* (ВКНХЛ), а также HCV-ассоциированные заболевания почек (мембранопролиферативный гломерулонефрит), щитовидной железы (тиреоидит и папиллярный рак), инсулинорезистентность (сахарный диабет II типа), сердечно-сосудистая патология и некоторые другие [1, 2, 5, 14, 16–18].

СКГ, в особенности II типа, является наиболее ранним и частым проявлением процессов лимфолиферации и в 80–90% случаев связана с хронической HCV-инфекцией [11]. Этот тип СКГ рассматривается как относительно благоприятная форма лимфолиферативного заболевания, обусловленного клональной В-клеточной экспансией в условиях длительной стимуляции В-лимфоцитов белками HCV. Существующие в этих условиях риски возникновения генетических aberrаций и активации протоонкогенов могут реализоваться развитием более злокачественного варианта лимфолиферативного процесса – ВКНХЛ [12, 22].

*Противовирусная терапия* (ПВТ) препаратами *прямого противовирусного действия* (ППД) направлена на эрадикацию вируса для предотвращения развития осложнений хронической HCV-

инфекции. Критерием эффективности лечения является достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), а именно отсутствие вируса в крови через 12 нед (УВО 12) после окончания терапии при условии применения высокочувствительных методов детекции.

Как известно, в геноме HCV идентифицировано несколько структурных и неструктурных генов на единственной рамке считывания (core, E1, E2, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B). Кодированные неструктурными генами белки, к числу которых относятся фермент протеаза (NS3/NS4A), белки NS5A и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза), играют решающую роль в процессе вирусной репликации. В частности, белок NS3 представляет собой сериновую протеазу, которая образует комплекс с белком NS4A (ко-фактор) и осуществляет т. н. полипротеиновый процессинг, расщепляя посттрансляционный HCV-полипротеин на отдельные структурные и неструктурные белки. NS5A является основой репликативного комплекса NS5A-NS5B, в котором NS5B – РНК-полимераза – отвечает за копирование новых нитей вирусной мРНК [20, 21].

Действие современных препаратов ППД направлено на подавление важных этапов жизненного цикла HCV и препятствие образованию новых вирусных частиц. В зависимости от характера мишеней выделяют несколько групп этих лекарственных средств (см. таблицу).

### Точки приложения современных препаратов прямого противовирусного действия

Ингибиторы NS3/NS4A-протеазы	Ингибиторы NS5A-белка	Ингибиторы NS5B (РНК-полимеразы)	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
Симепревир Асунапревир Паритапревир Нарлапревир Гразопревир* Данопревир* Глекапревир*	Даклатасвир Омбитасвир Ледипасвир* Велпатасвир* Элбасвир* Пибрентасвир*	Софосбувир Мерицитабин*	Дасабувир Беклабувир* Ломибувир* Сетробувир*
«–превирь»	«–асвирь»	«–бувирь»	

\* Препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации.



Важной особенностью лечения хронической HCV-инфекции препаратами ППД является необходимость их комбинации с учетом воздействия на различные точки приложения. В некоторых клинических ситуациях их действие может быть усилено добавлением рибавирина.

В Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты: симепревив (Совриад®), асунапревив (Сунвепра®), нарлапревив (Арланса®), даклатасвив (Даклинза®) и софосбувив (Совальди®), а также комбинация препаратов паритапревив, усиленный ритонавиром, + омбитасвив + дасабувив (Викейра-Пак®). В США и в Европейском союзе также зарегистрированы комбинации препаратов ледипасвив + софосбувив (Harvony®); велпатасвив + софосбувив (Epclusa®), grazопревив + элбасвив (Zepatier®).

Асунапревив в сочетании с даклатасвиром применяется только у пациентов с 1b генотипом HCV. Викейра-Пак (в сочетании с рибавирином или без него), симепревив в сочетании с софосбувиром, ледипасвив+софосбувив (Harvony®) и grazопревив + элбасвив (Zepatier®) назначаются как при 1a так и при 1b генотипах вируса.

Софосбувив с даклатасвиром, а также велпатасвив+софосбувив (Epclusa®) представляют собой универсальную (пангенотипичную) комбинацию, которая может применяться при всех генотипах HCV.

В стадии регистрации находятся препараты глекапревив и пибрентасвив, также обладающие пангенотипичностью, которые в отличие от софосбувив-содержащих схем могут без ограничений назначаться пациентам с тяжелым нарушением функции почек.

Внедрение препаратов ППД в клиническую практику позволило добиться УВО у 95–100% больных ХГС без цирроза печени.

В настоящее время в мире уже имеется достаточно большое число наблюдений за пациентами с «печеночными» манифестациями хронической HCV-инфекции, получавшими лечение препаратами ППД. Одновременно происходит накопление опыта по применению этих

средств у пациентов с «внепеченочными» проявлениями, однако исследуемые группы пока еще малочисленны.

Наиболее заметным оказалось исследование, в котором были проанализированы результаты противовирусной терапии софосбувив-содержащими схемами 44 больных с КГВ, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией [15]. У 29 больных был II, у 15 – III тип СКГ. Клиническими проявлениями васкулита были слабость (77%), пурпура (73%), артралгии (59%), периферическая нейропатия (63%), феномен Рейно (в 32% случаев), сухой синдром (41%), кожные язвы (14%) и поражение почек (9%). У 23 пациентов определялся 1-й (в подавляющем большинстве случаев 1b) генотип HCV, у 18 пациентов – 2-й и 3-й генотипы. Софосбувив с рибавирином получали 18 больных, софосбувив+симепревив – 12 больных (в половине случаев с рибавирином), софосбувив+даклатасвив – 4 (1 с рибавирином), софосбувив+ледипасвив – 10 больных (3 с рибавирином).

У всех пациентов была достигнута авиремия, сохранявшаяся через 12 и 24 нед после окончания ПВТ (УВО 12 и УВО 24). При этом у 34% больных произошло полное обратное развитие клинических признаков васкулита, у 32% – уменьшение выраженности всех клинических симптомов заболевания, у 27% пациентов наблюдалось исчезновение или уменьшение проявлений по крайней мере половины симптомов. Наконец, 7% больных были отнесены к группе так называемых клинических «неответчиков», у которых уменьшилась выраженность менее половины симптомов. Авторы констатировали статистически достоверное снижение активности васкулита: показатели Бермингемской шкалы уменьшились с уровня 5,41 на момент начала лечения до 1,39 и 1,27 через 12 и 24 нед после его окончания. Также значительно снизилась величина криокрита – с уровня 7,2 до величины 2,5 и 1,8 соответственно. Тем не менее исчезновение криоглобулинов к 12-й неделе после окончания ПВТ наблюдалось только у 32% больных, частичное уменьшение их уровня – у 39, а отсутствие положительной динамики – у 29% пациентов. Более того, среди



больных с полной клинической ремиссией васкулита у половины продолжали определяться криоглобулины. Авторы отмечают отсутствие связи выраженности криоглобулинемии на момент начала лечения с регрессией клинической симптоматики.

Сывороточный уровень С4 компонента комплемента через 12 нед после окончания лечения восстановился лишь у 45% больных. Показатели ревматоидного фактора статистически достоверно снизились через 12 и 24 нед после окончания терапии по сравнению с их уровнем на момент ее начала – 131,2, 66,2 и 39,0 МЕ/мл соответственно. Авторы не обнаружили связи между клинической активностью васкулита и характером ответа на терапию с типом криоглобулинемии (II или III). Имеющаяся тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности клинической симптоматики в интервале от 12 до 24 нед после окончания ПВТ, по их мнению, свидетельствует о медленном нарастании клинического и иммунологического ответов после эрадикации вируса.

Еще в одном исследовании [8] наблюдались 64 больных с СКГ, из которых у 35 был диагностирован КГВ, а у 29 – асимптоматическая смешанная криоглобулинемия. У подавляющего большинства (60 пациентов) определялся 1-й генотип HCV, из них 1b генотип – в 83% случаев. Более чем у половины больных, включенных в исследование (59%), были выявлены признаки цирроза печени. Авторы применили следующие схемы ПВТ: Викайра-Пак получали 20 больных, комбинации софосбувира с ледипасвиром, симепревиrom и дактасвиром – 25, симепревиrom с дактасвиром – 4, гразопревиrom с элбасвиром – 3, сочетанные схемы препаратов ППД с пег-интерфероном – 10, редкие варианты препаратов ППД – 2 пациента. Частота УВО 12 не различалась между больными с КГВ и асимптоматической СКГ, составив 93 и 94% соответственно.

По результатам терапии отмечалось статистически достоверное снижение показателей Бермингемской шкалы активности васкулита в среднем с уровня 9 в начале ПВТ до уровня 3 на момент

ее окончания. У 71% больных был достигнут полный клинический ответ, а у 48% – полный иммунологический ответ. Важно, что наличие цирроза печени не влияло на частоту развития клинической ремиссии КГВ.

Улучшение всех иммунологических показателей отмечалось как у больных васкулитом, так и при асимптоматической СКГ, однако циркулирующие криоглобулины стали определяемыми лишь у 45% пациентов КГВ и у 62% пациентов с бессимптомной криоглобулинемией. Нормализация показателей С4 компонента комплемента и ревматоидного фактора была достигнута соответственно у 42 и 29% больных васкулитом. Каждый из этих параметров стал нормальным у 33% пациентов с асимптоматической СКГ. Обращает на себя внимание, что иммунологический ответ в 73% случаев сопровождался клинической ремиссией, тогда как иммунологические показатели нормализовались лишь у 37% больных с клиническим ответом.

Как и в предыдущем исследовании, переносимость противовирусной терапии была хорошей. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

Персистирование криоглобулинемии у значительного числа пациентов после успешного курса лечения препаратами ППД свидетельствует о сохраняющейся продукции антител с активностью ревматоидного фактора, образующих криоглобулинемический комплекс даже в условиях прекращения стимуляции В-лимфоцитов вирусными частицами или вирусными белками, т. е. о прохождении некой «точки невозврата» в процессе лимфопрлиферации. По мнению ряда авторов [9, 19], теряется антигензависимость лимфопрлиферации и она становится антигеннезависимой. Это определяет необходимость накопления опыта применения ПВТ для оптимизации лечения КГВ. Уточнение частоты активации васкулита в случаях персистирования криоглобулинемии может потребовать изменения лечебной тактики, в частности дополнительного назначения препаратов (таких, как ритуксимаб), тормозящих пролиферацию В-лимфоцитов.



Опубликованы первые результаты применения препаратов ППД у больных с HCV-ассоциированными ВКНХЛ. В первом серийном, хотя и весьма малочисленном исследовании [10], софосбувирсодержащие схемы лечения HCV-инфекции в качестве терапии первой линии (без последующего использования иммунохимиопрепаратов) были назначены 2 пациентам с лимфомой маргинальной зоны. Еще трое больных — один с лимфомой маргинальной зоны после лечения ритуксимабом и двое с диффузной В-крупноклеточной лимфомой после курса химиотерапии получали софосбувир в комбинации с симепревиrom или с даклатасвиром. У всех пациентов были достигнуты УВО и полная клиническая ремиссия ВКНХЛ.

В публикации французских авторов [3] терапию современными противовирусными препаратами получали 10 больных с ВКНХЛ, ассоциированной с хронической HCV-инфекцией. Среди них было 7 пациентов с лимфомой маргинальной зоны и 3 — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Назначение софосбувир-содержащих схем (комбинации с ледипасвиром, симепревиrom, даклатасвиром и рибавирином) позволило достичь УВО 24 в 90% случаев. У 9 больных была достигнута полная, а у 1 — частичная ремиссия лимфопролиферативного заболевания. Серьезных нежелательных явлений не было. Однако следует подчеркнуть, что противовирусные препараты в качестве терапии первой линии были назначены лишь у одного больного, тогда как у 3 пациентов такому лечению предшествовало назначение ритуксимаба, а у остальных — комбинированная иммунохимиотерапия.

Наиболее значимое исследование, посвященное роли и месту противовирусной терапии в лечении HCV-ассоциированных ВКНХЛ, было представлено большой интернациональной группой авторов [7]. Под их наблюдением находились 46 пациентов с индолентными В-клеточными лимфомами или хронической лимфоцитарной лейкемией. Распределение по гистотипам оказалось сле-

дующим: 37 больных с лимфомой маргинальной зоны, 2 — с лимфоплазмочитарной лимфомой, 2 — с фолликулярной лимфомой, 4 — с хронической лимфоцитарной лейкемией/мелколимфоцитарной лимфомой и еще 1 — с низкоградированной не-Ходжкинской лимфомой с неопределяемым типом. Лимфома маргинальной зоны селезенки встречалась у 17 больных, нодальная лимфома маргинальной зоны — у 1, экстранодальная — у 15 и лейкемическая форма лимфомы маргинальной зоны — у 4 пациентов. Почти  $\frac{2}{3}$  больных (63%) имели 1-й генотип HCV, у 23% был 2-й генотип, а у остальных определялись 3-й и 4-й генотипы вируса. 39 пациентов получали софосбувирсодержащие режимы ПВТ (13 в комбинации с симепревиrom, 15 — с рибавирином, 8 — с даклатасвиром и 3 — с ледипасвиром). 6 больных лечились препаратом Викайра-Пак и еще 1 — редким сочетанием противовирусных средств.

В качестве терапии первой линии препараты ППД были использованы у 36 больных, 10 получали предшествующую химиотерапию. УВО 12 был достигнут у 45 пациентов (98%). Полная гематологическая ремиссия наблюдалась у 12 (26%), а частичная — у 19 (41%) больных. Течение болезни оставалось стабильным у 11 (24%) пациентов и прогрессировало у 4 больных. У всех пациентов (за исключением одного) клиническое улучшение совпало с элиминацией вируса. Позитивный клинический ответ был связан с гистотипом лимфомы: он наблюдался у 73% больных с лимфомой маргинальной зоны и только у 44% — с иными субтипами лимфопролиферативного заболевания. Показатель отсутствия прогрессирования в течение одного года после окончания лечения в исследуемой группе составил 75%, а общая выживаемость за этот период — 98%. На основании полученных результатов авторы делают вывод об эффективности современной противовирусной терапии у больных с HCV-ассоциированными ВКНХЛ и особенно лимфомами маргинальной зоны, в т. ч. при ее применении в качестве терапии первой линии.





Таким образом, препараты прямого противовирусного действия демонстрируют широкие возможности лечения лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией. В то же время необходимо

дальнейшее накопление опыта для определения схем и места их применения в алгоритме лечебной тактики криоглобулинемического васкулита и ВКНХЛ, в частности в аспекте возможной комбинации с иммунохимиопрепаратами.

## Литература

1. Adinolfi L.E., Restivo L., Guerrero B. et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke // *Atherosclerosis*. – 2013. – V. 231, N 1. – P. 22–26.
2. Adinolfi L.E., Zampino R., Restivo L. et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms // *World Journ Gastroenterol*. – 2014. – N 20. – P. 3410–3417.
3. Alric L., Besson C., Lapidus N. et al. Antiviral Treatment of HCV-Infected Patients with B-Cell non-Hodgkin Lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study // *PLoS One*. – 2016. – V. 11, N 10. – e0162965. doi: 10.1371/journal.pone.0162965.
4. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection // *Thyroid*. – 2006. – V. 16, N 6. – P. 563–572.
5. Antonelli A., Ferri C., Ferrari S.M. et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – V. 5, N 1. – P. 26–34.
6. Antonelli A., Ferri C., Pampana A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – V. 117, N 1. – P. 1–13.
7. 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. – V. 128, N 21. – P. 2527–2532.
8. Bonacci M., Lens S., Londono M.C. et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – N 4. – P. 575–583.
9. Cacoub P., Comarmond C., Domont F. et al. Cryoglobulinemia Vasculitis // *The American Journal of Medicine*. – 2015. – V. 128, N 9. – P. 950–955.
10. Carrier P., Jaccard A., Jacques J. et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents // *Liver International*. – 2015. – V. 35, N 10. – P. 2222–2227.
11. Dammacco F., Racanelli V., Russi S., Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – V. 16, N 3. – P. 233–242.

12. de Sanjose S., Benavente Y., Vajdic C.M. et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the international lymphoma epidemiology consortium // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – V. 6, N 4. – P. 451–458.
13. Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T. et al. B-cells and mixed cryoglobulinemia // *Autoimmunity Reviews*. – 2007. – V. 7, N 2. – P. 114–120.
14. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – V. 7, N 3. – P. 327–343.
15. Gragnani L., Visentini M., Fognani E. et al. Prospective Study of Guideline-Tailored Therapy With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia // *Hepatology*. – 2016. – N 64. – P. 1473–1482.
16. Hsu Y.-C., Ho H.J., Huang Y.T. et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection // *Gut*. – 2015. – V. 64, N 3. – P. 495–503.
17. Mao X.R., Zhang L.T., Chen H. et al. Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2014. – V. 8, N 1. – P. 133–140.
18. Maruyama S., Koda M., Oyake N. et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection // *Journal of Hepatology*. – 2013. – V. 58, N 1. – P. 11–15.
19. Negro F., Forton D., Craxm A. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology // *Gastroenterology*. – 2015. – V. 49, N 6. – P. 1345–1360.
20. Pawlotsky J.M., Chevaliez S., McHutchison J.G. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies // *Gastroenterology*. – 2007. – V. 132, N 5. – P. 1979–1998.
21. Shah N., Pierce T., Kowdley K.V. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2013. – V. 22, N 9. – P. 1107–1121.
22. Zignego A.L., Gragnani L., Piluso A. et al. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2015. – V. 11, N 1. – P. 15–31.