

С.М. Гайдукова
О.А. Карнабеда
Л.А. Сивак

Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
Київ, Україна

КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ В-КЛІТИННИХ ЛІМФОМ НА ФОНІ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С

Ключові слова: В-клітинна
неходжкінська лімфома,
вірусний гепатит С.

Резюме. Проведено порівняльний аналіз клінічного перебігу лімфом залежно від інфікованості хворих вірусом гепатиту С (ВГС) і визначено подальшу тактику лікування та спостереження. Досліджували 67 (39 чоловіків та 28 жінок) хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми (НЗЛ). Вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу — 45–72 роки. Всім хворим проведено клінічне дослідження (загальний аналіз периферичної крові (ПК), біохімічний аналіз крові, дослідження кісткового мозку (КМ), комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини, імунофенотипування КМ та ПК), а також визначення антитіл до ВГС імуноферментним методом. У 1-шу групу ($n = 34$) увійшли хворі, у яких виявлено антитіла до ВГС. У 2-гу ($n = 33$) — без ВГС. Кількість екстра-нодальних уражень (> 1) значно більша у групі пацієнтів з ВГС. Протягом 2-річного спостереження встановлено, що загальна виживаність та виживаність без подій у групі пацієнтів з ВГС значно нижча порівняно з групою хворих без ВГС. У 1-й групі токсичність 3–4 ступеня (ВООЗ), порушення функції печінки діагностовані у більшості хворих і мали прямий кореляційний зв'язок з кількістю курсів терапії ($r = 0,6$). Хворі на НЗЛ з ВГС потребують більш ретельного обстеження, динамічного контролю функції печінки, проведення дезінтоксикаційної терапії з використанням плазмаферезу та дезінтоксикаційних розчинів на фоні проведення специфічної терапії. Після завершення останньої необхідно призначити протівірусну терапію, що, можливо, підвищить тривалість ремісії та виживаність у цілому.

ВСТУП

Етіологія гемобластозів, у тому числі і неходжкінських злоякісних лімфом (НЗЛ), є багатофакторною і далекою від повного розуміння. Результати досліджень останніх років довели, що у виникненні лімфом задіяна сума декількох факторів, серед яких певну роль займають віруси. За даними сучасних досліджень відомо, що вірус Епштейна — Барр (EBV), Т-клітинний лімфотропний вірус людини 1-го типу (HTLV1), вірус імунодефіциту людини (HIV1 і 2) та вірус герпесу людини 8-го типу (HHV8) викликають розвиток лімфом шляхом прямого онкогенезу та індують розвиток лімфоми у пацієнтів на фоні імуносупресії і після трансплантації органів [1].

Зв'язок між вірусом гепатиту С (ВГС) та НЗЛ уперше відзначили під час спостереження хворих з есенціальною змішаною кріоглобулінемією, хронічними аутоімунними захворюваннями, що супроводжувалися проліферацією В-клітин у кістковому мозку. Відомо, що пацієнти із змішаною кріоглобулінемією відносяться до групи ризику розвитку НЗЛ [3]. За даними статистичних досліджень ВГС виявляють у 15% хворих на НЗЛ і тільки у 1,5% — загальній популяції, що також є непрямим свідченням етіологічної ролі ВГС у розвитку лімфом. У подальшому результати епідеміологічних досліджень, проведених у Італії, Швейцарії,

Ізраїлі, Японії, Бразилії та США, підтвердили зв'язок між ВГС та НЗЛ [4, 5].

Дані експериментальних досліджень показують, що ВГС здатен інфікувати В-лімфоцити та у подальшому ініціювати порушення регуляції росту на молекулярному рівні [1]. Окремі дослідження свідчать, що циркулюючі В-лімфоцити у хворих з ВГС гіперекспресують антиапоптозний білок Bcl-2 з високою частотою транслокації t (14; 18), що порушує механізми апоптозу та зумовлює накопичення моноклонової популяції лімфоцитів [1, 2]. Доведено, що в основі патогенезу лімфоми лежить руйнування складних механізмів апоптозу.

На сьогодні у літературі не існує даних щодо клінічного перебігу, ефективності лікування та прогнозу НЗЛ на фоні інфікування ВГС. Тому мета дослідження — вивчити клініко-гематологічні особливості перебігу В-клітинних неходжкінських лімфом на фоні інфікування ВГС з визначенням подальшої тактики лікування та прогнозу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 67 (39 чоловіків та 28 жінок) хворих на НЗЛ (лімфома з малих лімфоцитів ($n = 20$ (30%)), дифузна крупноклітинна лімфома ($n = 43$ (64%)), фолікулярна лімфома ($n = 4$ (6%)), що проходили лікування у гемато-

логічному відділенні КООД. Вік хворих на момент встановлення діагнозу становив 45–72 роки (у середньому $61,4 \pm 0,5$ року). НЗЛ діагностували на основі результатів гістологічного дослідження лімфатичного вузла у патогістологічному відділенні КООД. Усім пацієнтам проведено клінічне дослідження (загальний аналіз периферичної крові (ПК), біохімічний аналіз крові, дослідження кісткового мозку (КМ), комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини, імунофенопитування КМ та ПК). На момент встановлення діагнозу усі хворі пройшли обстеження на вірусний гепатит В та С за допомогою імуноферментного методу. Пацієнти з антигеном вірусу гепатиту В та антитілами до ВГС виключені із дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 1-шу групу ($n = 34$) дослідження увійшли пацієнти з НЗЛ, у яких виявлено антитіла до ВГС. 2-гу групу ($n = 33$) становили хворі на НЗЛ без ВГС. Результати клінічного дослідження наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Показник	Група			
	1-ша (n = 34)		2-га (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%
Вік хворих				
> 60 років	7	22,0	19	43,0
< 60 років	27	78,0	14	57,0
Стать хворих				
жінок	12	35,0	14	43,0
чоловік	22	65,0	19	57,0
Клінічна стадія (Ann – Arbor)				
I/II	4	11,0	5	15,0
III/IV	30	89,0	28	85,0
Загальний статус (ECOG-BOO3)				
0/1	25	73,0	26	80,0
2/3/4	9	27,0	7	20,0
Кількість екстранодальних уражень				
0–1	15	35,0	18	55,0
> 1	19	55,0	15	45,0
Міжнародний прогностичний індекс (МПІ)				
Низький/низько-проміжний	12	36,0	18	54,0
Високо-проміжний/високий	22	64,0	15	46,0

Як видно з наведених даних, у 78% хворих на НЗЛ з ВГС на момент встановлення діагнозу вік становив менше 60 років, а у групі хворих з негативним ВГС — тільки у 57% пацієнтів. Кількість жінок та чоловіків у двох групах серед обстежених хворих не відрізнялась, що співпадає з даними літератури про статевий розподіл пацієнтів з НЗЛ.

У більшості хворих 1-ї та 2-ї групи на момент встановлення діагнозу визначена III/IV стадія за класифікацією Ann – Arbor. Слід відзначити, що кількість екстранодальних уражень (> 1) більша у групі хворих на НЗЛ з антитілами до ВГС. За критеріями МПІ 64% хворих на НЗЛ з ВГС після загального обстеження віднесені до групи високого та високо-проміжного ризику, в той же час у 2-й групі 54% — до групи низького та низько-проміжного ризику.

Пацієнтам обох груп проведена стандартна поліхіміотерапія (ПХТ) за схемою СНОР, СОР, СВР. Після 6–8 курсів терапії кількість загальних відповідей (відповідно до рекомендацій Міжнародної групи з дослідження НЗЛ) у 1-й групі не відрізнялась від 2-ї групи (табл. 2).

Таблиця 2

Об'єктивний ефект	Група			
	1-ша (n = 34)		2-га (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%
Повна ремісія (ПР)	5	16,0	7	21,0
Часткова ремісія (ЧР)	20	57,0	18	55,0
Стабілізація хвороби (СХ)	4	11,0	6	18,0
Прогресування хвороби (ПХ)	5	16,0	2	6,0

Протягом 2-річного спостереження встановлено, що загальна виживаність та виживаність без події у групі пацієнтів з ВГС становила 57 та 53% відповідно, що значно нижче порівняно з групою хворих без ВГС (табл. 3).

Таблиця 3

Показник	Група			
	1-ша (n = 34)		2-га (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%
Загальна 2-річна виживаність	19	57,0	23	71,0
Виживаність без подій	18	53,0	21	65,0

При оцінці токсичності проведеної терапії встановлено, що у хворих на НЗЛ з ВГС-асоційованими порушеннями функції печінки токсичність 3–4 ступеня (ВООЗ) діагностована у більшості хворих і мала прямий кореляційний зв'язок з кількістю курсів терапії ($r = 0,6$) (табл. 4). Таким пацієнтам проведено комплексне лікування з включенням дезінтоксикаційної терапії з використанням плазмаферезу та дезінтоксикаційних розчинів на фоні проведення специфічної терапії.

Таблиця 4

Ступінь токсичності (ВООЗ)	Група			
	1-ша (n = 34)		2-га (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%
1–2	10	29,0	5	15,0
3–4	24	71,0	10	30,0

ВИСНОВКИ

1. У групі хворих на НЗЛ, у яких виявлені антитіла до ВГС, відзначали підвищення частоти екстранодальних (> 1) уражень, зниження ефективності специфічного лікування та виживаності.

2. Хворі на НЗЛ з ВГС потребують більш ретельного обстеження, динамічного контролю функції печінки, проведення дезінтоксикаційної терапії на фоні специфічного лікування.

3. З метою підвищення тривалості ремісії та виживаності в цілому після завершення ПХТ пацієнтам з ВГС доцільно призначити противірусну терапію (інтерферон альфа-2 та рибавірин).

ЛІТЕРАТУРА

- Turner NC, Dusheiko G, Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2003; **14**: 1341–5.
- Engels EA. Infectious Agents as Causes of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2007; **16** (3): 401–4.

3. **Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al.** Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Lymphoproliferative Precursor Diseases in US Veterans With Hepatitis C Virus. *JAMA* 2007; **297**: 2010–7.

4. **Bianchettin G, Bonaccini C, Oliva R, et al.** Analysis of Hepatitis C Virus Hypervariable Region 1 Sequence from Cryoglobulinemic Patients and Associated Controls. *J Virol* 2007; **81**: 4564–71.

5. **Besson C, Canioni D, Lepage E, et al.** Characteristics and Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Hepatitis C Virus-Positive Patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Programs. *JCO* 2007; **24**: 953–60.

CLINICO-HAEMATOLOGICAL FEATURES OF MOTION B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA WITH ON A BACKGROUND HEPATITIS C VIRUS

S.N. Gaydukova, O.A. Karnabeda, L.A. Syvak

Summary. *To do the comparative analysis of clinical motion Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) with Hepatitis C Virus (HCV) and without him with determination of subsequent tactic of medical treatment and supervision after these patients. Under our supervision there were 67 (39 male and 28 female) patients with NHL. Age*

of patients in the moment of establishment of diagnosis from 45 to 72 years. To all patients clinical research is conducted (general peripheral blood (PC) test, biochemical blood test, research of bone marrow (BM), computer tomografiya of organs of pectoral and abdominal cavity, imounofenopitouvannya BM and PC). The first group (n = 34) of research was made by patients with NHL with HCV, the second group (n = 33) — patients with NHL without HCV. This is also supported by more frequent involvement (> 1 site) in HCV-positive patients. Outcome of HCV-positive patients was poorer for overall survival and event-free survival. The short-term hepatic toxicity of chemotherapy was strongly increased among HCV-positive patients. Patients with NHL with HVC need more careful inspection, dynamic supervision after the function of liver, conducting of dezintocatsiynoi therapy from the use of plazmaferezou and dezintocatsiynih solutions on a background conducting of specific therapy. After completion, patients it is necessary to appoint antiviral therapy, what is possible duration of remission and survival will multiply on the whole.

Key Words: B-cell non-Hodgkin's lymphoma, hepatitis C virus.