

© Пазган-Сімон М., Інглот М., Врубел Т., Сімон К., 2008
УДК 616.-002.5-036(477.84)

М. Пазган-Сімон, М. Інглот, Т. Врубел, К. Сімон

СКЛАДНОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ПОЄДНАННЯ НЕГРАНУЛЕМАТОЗНОЇ ЛІМФОМИ ТА ЯТРОГЕННОГО ГЕПАТИТУ В

Медична академія, Вроцлав (Польща)

Представлено випадок поєднання негранулематозної лімфоми маргінальної зони та ятрогенного гепатиту В (ГВ), що є серйозною клінічною проблемою. У лікуванні використовувався інтерферон (ІФН) з огляду на його протівірусну і протисполучнотканинну активність, а також значну антипроліферативну та імунomodуючу дію. Завдяки цьому був загальмований розвиток гематоонкологічної хвороби, що відобразилось на суттєвому подовженні та покращанні якості життя пацієнта.

Ключові слова: вірус гепатиту В, негранулематозна лімфома маргінальної зони, інтерферон- α , ламівудин.

Негранулематозні лімфоми з В-клітин, які найчастіше локалізуються в лімфатичних вузлах, за частотою серед усіх інших пухлин посідають 5-те місце у США [1]. Зазвичай зазначений новоутвір уражає внутрішні органи: кістковий мозок, селезінку й печінку. У рідкісних випадках хвороба первинно локалізується в селезінці, нирці або ще рідше у печінці [2, 3]. За таких обставин стрімко наростають ознаки недостатності відповідного органу, що неминуче призводить до смерті пацієнта, часто ще до постановки правильного діагнозу [3, 4].

З огляду на частіші контакти з працівниками служби охорони здоров'я онкологічні хворі наражаються на більший ризик інфікування гепатотропними вірусами – HBV і HCV [5]. Парентеральний шлях інфікування HBV у Польщі досягає 60-83 %, причому більшість заражень є нозокоміальними, зокрема в дітей. Серед причин переважно внутрішньошпитального інфікування передусім слід виділити такі: 1) особливості самого вірусу, адже він приблизно в 100 разів більш заразливий, ніж ВІЛ; 2) вади відповідних гігієнічних навиків у персоналу; 3) недостатньо ефективний процес стерилізації; 4) нестача певного медичного обладнання, наприклад, ендоскопів.

Щоправда запровадження щеплень проти ГВ суттєво зменшило захворюваність на HBV-інфекцію. Та незважаючи на це, число осіб, інфікованих HBV, у Польщі оцінюється біля 730 тис., а люди, в яких виявляється HBsAg, становлять 1-1,5 % популяції. У близько 8 % інфікованих дорослих і аж у 90 % немовлят гепатит В

стає хронічним [6, 7]. Щороку в 1,3-5,9 % пацієнтів з хронічним ГВ розвивається цироз печінки з притаманними йому проявами: портальною гіпертензією, варикозним розширенням вен стравоходу і первинними новоутворами печінки. У цілому це є характерним для 25-40 % первинно інфікованих осіб.

Комбінація онкопатології печінки із зараженням гепатотропними вірусами призводить до більш агресивного перебігу хвороби, швидшої та частішої хронізації процесу, а також до швидшого розвитку ускладнень хвороби печінки, зокрема гострої печінкової недостатності та печінкової коми чи первинного раку печінки [8, 9].

Метою етіотропного лікування HBV-інфекції є досягнення тривалої супресії реплікації вірусу і ремісії хвороби печінки. Ефективність лікування оцінюється за рівнем вірусного навантаження у сироватці крові, сероконверсією HBeAg до анти-HBe і, що досягається рідко, HBsAg до анти-HBs, а також біохімічною нормалізацією запального процесу та поліпшенням гістологічної картини печінки, зокрема відсутністю, сповільненням або регресією активності запально-некротичних і фіброзних змін. Стандартною первинною терапією HBeAg-інфікованих осіб є пегільований ІФН α -2a чи α -2b, натуральний ІФН- α або рекомбінантний ІФН- α .

За наявності протипоказань чи за непереносності ІФН- α , альтернативою йому є ламівудин – дешевший препарат з підтвердженою антиреплікаційною активністю, до якого, щоправда, швидко селекціонуються резистентні штами вірусу з мутацією YMDD.

Попри дорожнечу, дедалі доступнішими у Польщі є сучасні аналоги ламівудину – ентекавір та адефовір [10-13], при використанні яких (передусім ентекавіру) ризик розвитку мутації YMDD мінімальний.

Особливого підходу до лікування HBV-інфекції вимагають суперінфікування HCV, HDV або HIV, маніфестація позапечінкових проявів HBV- і HCV-інфекції, зараження осіб, які перебувають на гемодіалізі, а також інфікування HBV імуносупресивних пацієнтів з новоутворами. Як приклад проблем, пов'язаних з діагностикою і лікуванням HBV-інфекції в онкохворого, наводить наше спостереження [14-16].

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

53-річний пацієнт, який займався розумовою працею, у грудні 2001 р. був переведений з районної лікарні в Єлені Гурі до гастроентерологічної клініки медичної академії у Вроцлаві у зв'язку зі швидко прогресуючою хворобою печінки, яка супроводжувалась жовтяницею, гепатоспленомегалією, асцитом, гарячкою і втратою 30 кг маси тіла протягом останніх місяців. В анамнезі життя – паркінсонізм, нирковокам'яна хвороба, поліневропатія стегна нез'ясованої етіології, стан після апендектомії.

Лабораторні дослідження (АлАТ 116 при нормі 0-40 МО/л, ГГТП – 111 при нормі 17-43 МО/л, FA – 706 при нормі 30-100 МО/л, білірубін загальний – 86,5 мкмоль/л) та УЗД органів черевної порожнини не дозволили встановити причину декомпенсації функцій печінки. Були виключені хвороба Вільсона, гемохроматоз, HBV- HCV-, CMV-інфекції, аутоімунний гепатит, антикардіоліпіновий комплекс. Таким чином було вирішено виконати товстоголкову біопсію печінки. Остання, проте, виявилась неінформативною та ще й ускладнилась кровотечею, розладами системи зсідання крові і як наслідок – набряком легень.

Пацієнт ургентно був переведений у клініку загальної хірургії та ендокринології медичної академії у Вроцлаві, де було виконано прошивання місця кровотечі та дренування черевної порожнини. На жаль, під час процедури не було одержано репрезентативного вирізку (пунктату?) печінки. Пацієнта з діагнозом активного цирозу печінки і пневмонії знову було переведено до гастроентерологічної клініки, де несподівано його клінічний стан, як і результати лабораторних обстежень, швидко поліпшились.

Через місяць після виписки у пацієнта знову з'явилися гарячка, загальне нездужання, периферичні набряки, помірний асцит. Лабораторні дослідження знову засвідчили ознаки глибокого порушення функцій печінки.

Хворого знову було ушпиталено до гастроентерологічної клініки. Встановлено помірне виснаження, гарячку і прояви мієлодиспластичного комплексу. Багаторазове дослідження трансудату не дозволило виявити атипові клітини. Не було знайдено і білків Бен-Джонса у сечі.

Томографія черевної порожнини виявила збільшену печінку і селезінку з нерівними контурами, а також пакети лімфатичних вузлів навколо аорти на рівні воріт нирок.

З огляду на чіткі ознаки мієлодиспластичного комплексу, неоднозначний висновок цитологічного дослідження у результаті трепанобіопсії кісткового мозку та інші результати досліджень гематолог висловив припущення про наявність у пацієнта лімфоми або тривалої мієломоноцитарної лейкемії.

Навесні 2002 р. для подальшого лікування хворого було переведено у гематологічну клініку медичної академії у Вроцлаві, під контролем якої пацієнт лікується й досі. Постійно наростаючими розладами у хворого були тромбоцитопенія та спленомегалія. Тому у клініці загальної хірургії та онколо-

гічної хірургії згодом було виконано спленектомію із забором лімфатичних вузлів для гістологічного дослідження.

Післяопераційний період був ускладнений серцевою й дихальною недостатністю, через що пацієнта було госпіталізовано у клініку анестезіології та інтенсивної терапії.

При цитологічному дослідженні селезінки, біопсійного матеріалу печінки та лімфатичних вузлів було виявлено лімфому маргінальної зони з В-лімфоцитів у IV стадії з набряком печінки й селезінки. Було розпочато лікування за схемою ЦВП (циклофосфамід, вінбластин, преднізолон). Після 4 циклів ЦВП 08.2002 р. проведено контрольне магнітно-ядерно-резонансне дослідження, яке не виявило ознак ремісії хвороби (множинні лімфатичні вузли в заочеревинному просторі й малому тазі діаметром до 2,5 см, збільшення паренхіматозних органів). Тоді, враховуючи погане самопочуття, пацієнт знову декілька разів перебував у відділі внутрішніх хвороб районної лікарні в Єленя Гурі.

У листопаді 2002 р. у хворого з'явилися клінічні та серологічні ознаки ятрогенного гепатиту В. У зв'язку з цим пацієнт був проконсультований гепатологом. Привернули увагу: тяжкий загальний стан, жовтизна слизових оболонок і шкіри із судинними зірочками, висока гарячка, яскраві прояви хвороби Паркінсона (консультований невропатологом), значна гепатомегалія (нижній край печінки досягав симфізу). При лабораторному обстеженні встановлено лейкопенію (3,1 Г/л), тромбоцитопенію (36 Г/л), помірне зниження рівня холестерину, триразове підвищення активності АлАТ і 15-разове – γ -глутамілтранспептидази, а також позитивні HBsAg (попередньо негативний) і HBeAg. На госпіталізацію в інфекційне відділення пацієнт не погодився.

Враховуючи основну хворобу (лімфому), активну реплікацію HBV, а також поганий загальний стан, пацієнту було призначено: енкортон 1 мг/кг маси тіла на добу (60 мг), ламівудин (зеффікс) 100 мг/добу на один прийом, ланзил, урсокам, холестил, аспаргін і коензим Q.

Пацієнт систематично з'являвся на контроль. З огляду на поступове поліпшення загального стану пацієнта (покращився апетит, наросла маса тіла, зникла гарячка, ослабли прояви хвороби Паркінсона, значно зменшились розміри печінки – нижній край органу виступав на 3 см з-під реберної дуги, а також цілком нормалізувалися рівень білірубіну, холестерину та активність амінотрансфераз, при незначному падінні активності ГГТП і FA, через 6 тиж. лікування дозу енкортону поступово зменшено до 20 мг/добу (зазначену дозу пацієнт приймає досі).

Враховуючи постійну реплікацію HBV (HBsAg «+», HBeAg «+», рівень HBV ДНК – 380 000 копій/мл), наростаючий лейкоцитоз до 40 Г/л (за відсутності патологічних форм лейкоцитів), рівень тромбоцитів до 50 Г/л, у травні 2003 р. ламівудин було вирішено замінити на інтерферон- α 2а (роферон) 4,5 млн ОД тричі на тиждень на період 6 міс. (у той час у нас не було препаратів пегільованого інтерферону- α).

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

У зв'язку з розвитком тромбоцитопенії на другий тиждень лікування дозу було знижено до 3 млн ОД тричі на тиждень (отримував протягом 3 тиж.).

Переносність терапії пацієнтом була задовільною, і чоловік повернувся до нормальної життєвої активності. Незважаючи на лікування, сероконверсії в системі HBeAg і HBsAg не настало. Тож, враховуючи загрозу посилення реплікації, до терапії знову було включено зеффікс, який пацієнт регулярно приймає й досі.

У листопаді 2003 р. було досліджено мієлограму кісткового мозку і встановлено її зсув вліво (мієлоцити 24, метамієлоцити 5, паличкоядерні 20, сегментоядерні 5). Результат цитохімічного дослідження був неоднозначний.

Підозрюючи еволюцію в напрямку хронізації лейкемії, було здійснено генетичне обстеження. На щастя, відсутність транскрипції *M-bcr-abl* дозволила виключити цей діагноз. До лікування було вирішено додати гідроксикарбамід по 1 таблетці 1 раз на добу (зараз – 1 таблетка двічі на добу).

Пацієнт постійно перебуває під спостереженням гематологів та інфекціоністів-гепатологів. Приймає гідроксикарбамід, зеффікс, енкортон, гідрокортизон, ланзил, урсокам, аспаргін, вітамін А й Е. Загальний стан пацієнта залишається стабільно добрим – насолоджується своїм хоббі – риболовлю на Балтиці.

При фізикальному обстеженні постійно встановлюють помірну гепатомегалію: ліва частка печінки виступає на 4 см нижче реберної дуги, права частка – на 1,5 см. При лабораторному дослідженні у 2007 р.: лейкоцити 5,2 Г/л, тромбоцити 290 Г/л, FA 192 МО, ГГТП 111 МО, АсАТ, АлАТ у нормі, HBsAg і HBeAg далі позитивні, функціональні обстеження печінки – в нормі.

В описаному випадку зараження HBV без сумніву було ятрогенним, оскільки, як впливає з дефініції, це інфекція, яка розвивається до 30 діб з моменту ушпиталення або пов'язана з епідеміологічними вказівками на порушення гігієнічних вимог у закладах охорони здоров'я [6, 7]. З огляду на численні госпіталізації та інвазивні процедури, яких зазнавав пацієнт, а також значний часовий діапазон від зараження до появи ознак гепатиту, важко достеменно встановити відділення, в якому могло статися інфікування.

Ятрогенне зараження гепатотропними вірусами не є проблемою не лише Польщі (хоч варто зазначити, що тепер це дуже рідкісне явище). Як засвідчують епідеміологічні звіти багатьох країн, інфікування гепатотропними вірусами не є рідкістю практично в усіх відділеннях гемодіалізу, 30-50 % пацієнтів яких інфіковані HCV і меншою мірою – HBV, передусім особи, не щеплені проти гепатиту В. У зв'язку з цим, беручи до уваги реальний ризик зараження гепатотропними вірусами у закладах охорони здоров'я, в разі хронічних хвороб і онкопатології завжди слід обдумати можливість специфічної профілактики HBV-інфекції.

Постановка діагнозу онкологічної хвороби печінки в пацієнта була складна і тривала, бо в клінічній картині домінували ознаки гепатиту з періодичними загостреннями аж до недостатності органу включно.

Літературні відомості про лімфоми магістральної (маргінальної?) зони з первинною локалізацією в печінці трапляються винятково рідко. Так, ми стикнулися з описаними 2 випадками первинної лімфоми печінки у пацієнтів з набутим імунodefіцитом, причому в одного пацієнта додатково розвинувся хронічний гепатит, асоційований з HBV-інфекцією [17, 18]. Та й постановка діагнозу новоутвору печінки безмірно складна ще й через те, що ця патологія часто перебігає під маскою недостатності органу. Описано 5 хворих на лімфому печінки різної етіології, які померли у зв'язку з розвитком печінкової недостатності впродовж декількох днів або тижнів від постановки онкологічного діагнозу (в одному випадку діагноз був встановлений посмертно) [19]. Автори проаналізували також відомості про 23 випадки негранулематозних і 7 гранулематозних лімфом печінки, які перебігали під маскою гострої недостатності органу. Важливо, що у більшості зазначених випадків діагноз було встановлено тільки посмертно.

Не менш рідкісним є комбінування онкологічної хвороби печінки та іншої патології цього органу. У літературі ми відшукали поодинокі відомості на цю тему, наприклад, випадок первинної лімфоми печінки типу MALT у пацієнта після ортотопової трансплантації печінки з приводу цирозу, асоційованого з HBV-інфекцією [20], первинної лімфоми печінки на тлі HCV-інфекції [2] чи тієї ж лімфоми печінки у пацієнта з первинним біліарним цирозом [21].

У кожному з описаних випадків лікування було суто індивідуальним, що базувалося передусім на точній діагностиці. Це ж мало місце і в нашому випадку. Початковий тяжкий загальний стан пацієнта, пов'язаний з прогресуванням онкопатології і суперінфікуванням HBV, був суттєвим протипоказанням до застосування інтерферону- α . Тому спочатку ми відважилися застосувати нуклеозидний аналог з вірусостатичним ефектом ламівудин (зеффікс), який практично позбавлений від серйозних побічних ефектів, разом з глюкокортикостероїдом енкортоном – препаратом із сильним антипроліфераційним ефектом. У свою чергу, IFN- α , з огляду на його терапевтичний профіль (антипроліферативний [22], імунomodуляційний [23], протициротичний і противірусний ефекти), успішно використовується при лікуванні багатьох онкологічних хвороб, передусім системи кровотворення, а також пов'язаних з інфікуванням гепатотропними вірусами – HBV, HCV, HDV.

Механізм дії ліків був оптимальним для описаної клінічної ситуації. Тому після досягнення поліпшення у

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

результаті лікування ламівудином було розпочато терапію ІФН-62а (рофероном) протягом 6 міс., що привело до поліпшення загального стану пацієнта, тривалої ремісії лімфоми і гальмування реплікації HBV, при відсутності тривалої елімінації цього вірусу.

Після закінчення курсу ІФН-терапії пацієнт надалі отримує ламівудин і спостерігається з огляду на можливі мутації. У разі рецидиву реплікації HBV нині доступні нові нуклеозидні препарати – ентекавір, адефовір, телбівудин, які дають шанси на подальше тривале блокування реплікації HBV у цього пацієнта, що збільшує можливості й безпеку терапії цього онкохворого.

Висновки

1. Враховуючи небезпеку інфікування HBV у закладах охорони здоров'я, доцільно якомога ширше використовувати специфічну профілактику HBV-інфекції, передусім у хронічних хворих.

2. Сучасні противірусні препарати уможливають гальмування реплікації й навіть елімінацію HBV, що створює умови для регресії патології печінки і полегшує хіміотерапію онкохворих із супутньою HBV-інфекцією.

Література

1. Rogers B.B. Overviews of non-Hodgkin Lymphomas // *Seminars in oncology nursing*. – 2006. – V. 22. – P. 67-72.
2. Bronowicki J.P., Binau C., Feugier P. et al. Primary lymphoma of the liver: Clinical pathological features and relationship with HCV infection in French Patients // *Hepatology*. – 2003. – N 3. – P. 281-287.
3. Santos E.S., Raez L.E., Salvatierra J. et al. Primary hepatic non-Hodgkin lymphomas: Case report and review of literature // *Am. J. Gastroenterology*. – 2003. – V. 12. – P. 2789-2792.
4. Suzuki N., Tsuji H., Nakamura S. et al. An autopsy case of ki-1 lymphoma associated with hepatic failure // *Ibid.* – 1998. – V. 1. – P. 115-117.
5. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J. et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop // *Hepatology*. – 2007. – V. 45, N 4. – P. 1056-1075.
6. Magdzik W. Epidemiologia wirusowych zapalec wNetroby typu B i C w Polsce z uwzględnieniem dzieci // *Hepatology. Pol.* – 1997. – N 4, Suppl. 1. – P. 5-11.
7. Państwowy Zakład Higieny. Główny Inspektorat Sanitarny. Meldunki Roczne 1999-2002 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związanymi chemicznymi złączonymi z 2000-2002 r. – Warszawa, 2000-2003.
8. Stroffolini T., Andriani A., Balattani A., Bibas M. Successful treatment with lamivudine for reactivated hepatitis B infection following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma // *Ann. Hematology*. – 2002. – V. 81. – P. 48-49.
9. Koitan S., Wysocki M., Koitun A. et al. Course of viral hepatitis B and combined B and C hepatitis in children treated for neoplastic diseases // *Med. Sci. Monitor*. – 2002. – V. 8, N 4. – P. 274-279.
10. Thomas H., Foster G., Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues // *J. Hepatology*. – 2003. – V. 39. – P. 93-98.
11. Craxi A., Di Bona D., Camma C. Interferon alfa for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *Ibid.* – 2003. – V. 39. – P. 99-105.

12. Cooksley W.G.E., Piratvisuth R., Lee S.-D. et al. Peginterferon 6-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B an antigen-positive chronic hepatitis B // *J. Vir. Hepatitis*. – 2003. – V. 10. – P. 298-305.

13. Simon K., Giadysz A., Rotter K. i in. Skuteczność terapeutyczna niskich dawek interferonu alfa w wyrwanej marskości wNetroby zwiNezanej z zakażeniem HBV // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1998. – T. 99. – S. 487-492.

14. Zwoliczka D., Ingłot M., Makulska I. i in. Epidemiologia zakażeń HBV i możliwości działań terapeutycznych u dzieci i młodzieży ze schyłkowNę niewydolnościNę nerek leczonych nerkozastępczo / // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2001. – T. 10. – S. 267-270.

15. Tillmann H.J., Wedemeyer H., Manns M.P. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation // *J. Hepatology*. – 2003. – V. 39. – P. 206-211.

16. Juszczyk J. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wNetroby typu B // *Medipress. suppl.* – 2004. – T. 7. – S. 3-7.

17. Mossad S.B., Tomford J.W., Avery R.K. et al. Isolated primary hepatic lymphoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome // *Int. J. Infect. Dis.* – 2000. – N 4. – P. 57-58.

18. Lisker-Melman M., Pittaluga S., Pluda J.M. et al. Primary lymphoma of the liver in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and chronic hepatitis B // *Am. J. Gastroenterol.* – 1989. – V. 84. – P. 1445-1448.

19. Lettieri C.J., Berg B.W. Clinical features of non-Hodgkin lymphoma presenting with acute liver failure: A report of five cases and review of published experience // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – V. 7. – P. 1641-1646.

20. Nart D., Ertan Y., Yilmaz F. et al. Primary hepatic marginal B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type in a liver transplant patient with hepatitis B cirrhosis // *Transplantations proceedings*. – 2005. – V. 37. – P. 4408-4412.

21. Sato S., Masuda T., Oikawa H. et al. Primary hepatic lymphoma, associated with primary hepatic cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – V. 1. – P. 1669-1675.

22. Gresser I. The antitumor effects of interferon. A personal history // *Biochimie*. – 2007. – V. 89. – P. 723-728.

23. Biliou A. Interferons: The pathway of discovery: Immunomodulatory, in vivo and applied aspects // *J. Clin. Virol.* – 2007. – V. 39. – P. 241-267.

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NON-GRANULOMATOUS LYMPHOMA AGAINST A BACKGROUND OF IATROGENIC HEPATITIS B

M. Pazgan-Simon, M. Ingłot, T. Vrubeł, K. Simon

SUMMARY. Present a case of coexistence of a non-Hodgkin lymphoma and iatrogenic B hepatitis, which is a particular clinical problem. Interferon was used because of its antiviral and antifibrotic activity, as well as the immunomodulating and antiproliferative activity (very important in this case), which halted the progress of the oncohematologic disease and considerably increased the length and quality of the patient's life.

Key words: HBV, non-Hodgkin lymphoma, IFN-alpha, lamivudine.