

УДК 616.36-002.14:612.423
DOI 10.11603/2415-8798.2016.3.6958©В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. Т. Кірієнко, О. І. Глухова, С. Ю. Грищенко
Донецький національний медичний університет імені М. Горького
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

HCV-ІНФЕКЦІЯ Й ЛІМФОПРОЛІФЕРАЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

HCV-ІНФЕКЦІЯ Й ЛІМФОПРОЛІФЕРАЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) – У статті описано роль HCV-інфекції у розвитку лімфопроліферативних порушень. Представлено деякі ланки патогенезу позапечінкових проявів, таких, як аутоімунні порушення й неходжкінська лімфома (НХЛ), пов'язаних з HCV-інфекцією. Змішана криоглобулінемія є найпоширенішим станом, пов'язаним з HCV-індукованою лімфопроліферацією, і в деяких випадках здатна призвести до клінічних проявів, таких, як геморагічний васкуліт, пурпура, артралгії тощо, а також розвитку В-клітинної НХЛ. HCV-лімфогенез заснований на безперервній В-клітинній активації й інгібуванні В-клітинного апоптозу, що, імовірно, відіграє ключову роль у розвитку позапечінкових проявів, пов'язаних з HCV-інфекцією.

HCV-ІНФЕКЦІЯ Й ЛІМФОПРОЛІФЕРАЦІЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) – В статье описана роль HCV-инфекции в развитии лимфопролиферативных нарушений. Представлены некоторые элементы патогенеза внепеченочных проявлений, таких, как аутоиммунные нарушения и неходжкинская лимфома (НХЛ), связанных с HCV-инфекцией. Смешанная криоглобулинемия является наиболее распространенным состоянием, связанным с HCV-индуцированной лимфопролиферацией, и в некоторых случаях способна привести к клиническим проявлениям, таким, как геморрагический васкулит, пурпура, артралгии и т. д., а также развитию В-клеточной НХЛ. HCV-лимфогенез основан на непрерывной В-клеточной активации и ингибировании В-клеточного апоптоза, что, вероятно, играет ключевую роль в развитии внепеченочных проявлений, связанных с HCV-инфекцией.

HCV-INFECTION AND LYMPHOPROLIFERATION (LITERATURE REVIEW) – The article describes the role of HCV-infection in the development of lymphoproliferative disorders, some elements of the pathogenesis of extrahepatic manifestations, such as autoimmune disorders and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) associated with HCV infection. Mixed cryoglobulinemia is the most common condition associated with HCV-induced lymphoproliferation and in some cases can lead to clinical manifestations such as hemorrhagic vasculitis, purpura, arthralgia, etc., as well as the development of B-cell NHL. HCV-lymphogenesis is based on continuous B-cell activation and inhibition of B-cell apoptosis, which is likely to play a key role in the development of extrahepatic manifestations associated with HCV-infection.

Ключові слова: HCV-інфекція; лімфопроліферація; В-клітинна неходжкінська лімфома; криоглобулінемія; криоглобулінемічний синдром.

Ключевые слова: HCV-инфекция; лимфопролиферация; В-клеточная неходжкинская лимфома; криоглобулинемия; криоглобулинемический синдром.

Key words: HCV-infection; lymphoproliferation; B-cell non-Hodgkin's lymphoma; cryoglobulinemia; cryoglobulinemic syndrome.

Клінічний плин хронічної HCV-інфекції характеризується можливим розвитком як печінкових, так і позапечінкових проявів. Тропність HCV не тільки до тканини печінки, але й до лимфоїдної тканини, що відповідає за ряд аутоімунних порушень із залученням інших органів і систем, що включають аутоімунні ревматичні захворювання, ендокринні розлади, ниркову недостатність і пухлинні процеси. В 2007 році був запропонований термін HCV-синдром, що містив у собі ряд як печінкових, так і позапечінкових HCV-асоційованих захворювань, у тому числі й деяких злоякісних пухлин (табл. [1]).

Патогенез різних HCV-асоційованих захворювань досить складний і до кінця нечіткий. HCV має можливість розмножуватись в мононуклеарних клітинах крові, що може представляти асоціацію між HCV-інфекцією й розвитком лімфопроліферативних захворювань. HCV є можливою причиною В-клітинної дисрегуляції, що створює певні умови для розвитку лімфопроліферативних захворювань, які можуть прогресувати до неходжкінської лімфоми (НХЛ). HCV-інфекція є вихідним станом, що, як правило, передуює за довго до появи клінічних симптомів, пов'язаних з лімфопроліферативними порушеннями [2–4].

Змішана криоглобулінемія є найбільш поширеним станом, пов'язаним з лімфопроліферацією, що розвивається в присутності HCV-інфекції. Криоглобуліни являють собою імуноглобуліни, які преципітують при низьких температурах. Залежно від конфігурації імуноглобулінів, криоглобуліни можна розділити на 3 типи. Криоглобуліни 1 типу складаються з імуноглобулінів М (IgM) або імуноглобулінів G (IgG), але, як правило, вони не пов'язані з HCV-інфекцією й звичайно наявні при лимфоїдних пухлинах. Змішана криоглобулінемія зустрічається в 50 % випадків HCV-інфекції. Циркулюючі поліклональні IgG, моноклональні й поліклональні IgM звичайно представлені 2 або 3 типом змішаних криоглобулінів. Так, в одному з досліджень спостерігали 1083 HCV-позитивних хворих. Циркулююча криоглобулінемія зустрічалася у 40 % випадків, з яких 65 % були представлені криоглобулінами 2 типу й 35 % – криоглобулінами 3 типу [5]. Хоча, клінічно змішана криоглобулінемія має доброякісний перебіг, у 5–10 % випадків даний стан, з одного боку, може призвести до розвитку В-клітинної НХЛ, з іншого боку, має ряд клінічних проявів, найбільш разповсюдженими з яких є артралгії, пурпура, в тому й дифузійний геморагічний васкуліт, і поява яких була визначена як криоглобулінемічний синдром [6]. Таким чином, криоглобулінемія є цінною моделлю для вивчення патогенезу HCV-асоційованих лімфопроліферативних порушень [7]. Раніше змішана криоглобуліне-

Таблиця. Зв'язок між вірусом гепатиту С і різними захворюваннями як проявами HCV-синдрому

Тісний взаємозв'язок	Виразений взаємозв'язок	Можливий взаємозв'язок	Немає взаємозв'язку
Хронічний гепатит	В-клітинна неходжкінська лімфома	Синдром сухого ока	Поліміозит/дерматомиозит
Цироз	Моноклональна гаммапатія	Поліартрит	Вузликівий панартеріїт
Гепатоцелюлярна карцинома	Пізня шкірна порфірія	Шкірний свербіж	Синдром Бехчета
Змішана криоглобулінемія	Гломерулонефрит	Остеосклероз	Хронічна кропивниця
Криоглобулінемічний васкуліт	Аутоімунний тиреоїдит Папілярний рак щитоподібної залози Цукровий діабет 2 типу	Фіброміалгія Периферична нейропатія Легеневий альвеоліт Аутоімунний гепатит Червоний плоский лишай	Псоріаз Виразка рогової

мія була інтерпретована як лімфома, яка первісно локалізувалася в кістковому мозку й/або тканині печінки та являла собою інфільтрати, що нагадують НХЛ [8]. Таким чином, було висунуто гіпотезу про можливу участь HCV-інфекції в патогенезі НХЛ. Ця гіпотеза була підтверджена рядом спостережень, які продемонстрували досить високу розповсюдженість HCV-інфекції серед пацієнтів із НХЛ. Деякі дослідження показали, що HCV-інфекція збільшує ризик розвитку НХЛ із залученням печінки й великих слинних залоз приблизно в 50 разів (тобто ризик вище, ніж для гепатоцелюлярної карциноми) і приблизно в 4 рази – для НХЛ інших органів [9]. В одному з японських досліджень брали участь близько 3000 HCV-інфікованих пацієнтів, тривале спостереження за якими показало, що щорічна частота розвитку лімфоми склала 0,23 %, а сумарна частота після 15 років життя з HCV-інфекцією – 2,6 % як у групі наївних пацієнтів, так і в групі хворих, які отримували терапію раніше, однак не відповідали на останню. І навпаки, у групі успішно пролікованих хворих частота розвитку лімфом склала 0 %. Даний факт, з одного боку, вказує на певну роль HCV-інфекції у розвитку лімфоми, з іншого боку, противірусна терапія має протекторну дію відносно розвитку останньої [10].

Механізми, що лежать у розвитку клінічних проявів, пов'язаних із криоглобулінемичним синдромом, імовірно пов'язані з безперервною лімфоцитарною стимуляцією й відповідною індукцією В-клітинного клонального росту з наступною продукцією антитіл, у тому числі ревматоїдного фактора (РФ) [11]. Результати деяких досліджень показали асоціацію криоглобулінемичного синдрому з віком, тривалістю HCV-інфекції й циркуляцією криоглобулінів 2 типу. Так, D. Sene і співавт. ретроспективно оцінювали лабораторні, клінічні й анамнестичні дані 125 пацієнтів із хронічним гепатитом С та змішаною криоглобулінемією, і виявили, що хворі з клінічними проявами, пов'язаними із криоглобулінемичним синдромом, були

більш старшого віку, з більш тривалою історією хронічної HCV-інфекції і переважно криоглобулінемією 2 типу й більш високим його рівнем у крові, порівняно з HCV-позитивними пацієнтами із криоглобулінемією без клінічних проявів, пов'язаних з останньою [12]. Крім того, L. Vallat і співавт. показали, що HCV-інфіковані пацієнти із клональною В-клітинною проліферацією також були старше, з більш тривалим часом інфікування, з більш високим рівнем криоглобулінемії, частіше мали клінічні прояви, і тяжче ураження печінки порівняно з пацієнтами без В-клітинної проліферації [13]. Також певним доказом причинно-наслідкового зв'язку між хронічною HCV-інфекцією й криоглобулінемичним синдромом є той факт, що противірусна терапія сприяла зворотному розвитку симптомів, пов'язаних із криоглобулінемією [13].

Таким чином, у пацієнтів, інфікованих HCV, у більшості випадків інфекція перебігає у безсимптомній формі або характеризується тільки змінами з боку печінки, разом з тим, як невелика, але клінічно значуща кількість пацієнтів може розвивати одне або декілька аутоімунних, або пухлинних захворювань. Враховуючи значну мінливість їхньої поширеності серед населення, пацієнтів із різних країн, можна припустити можливу роль інших супутніх факторів, наприклад генетичних і/або навколишнього середовища, у патогенезі HCV-інфекції й пов'язаних з нею позапечінкових проявів. Кілька гіпотез, що часто взаємозалежать одна від одної, були запропоновані відносно можливих механізмів, пов'язаних з HCV-асоційованим лімфогенезом (рис. [1]). Вони включають головну роль постійної антигенної стимуляції В-клітинної ланки, роль вірусного лімфотропізму, а також роль вірусних білків, хромосомних аберацій, цитокінів тощо.

Стійка антигенна стимуляція, керована HCV, імовірно відіграє ключову роль в індукції В-клітинного клонального росту, характерного для лімфопроліферативних порушень. Наявні в печінці гістологічні зміни, що подібні до

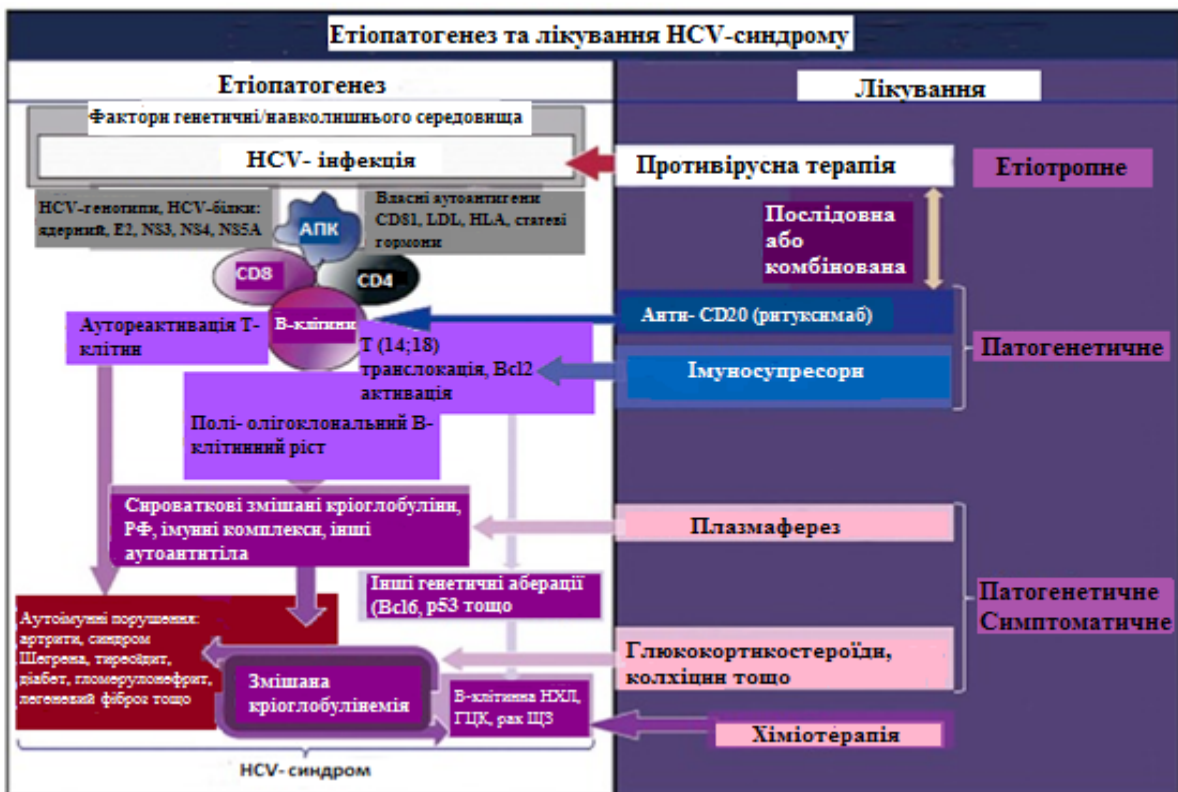


Рис. Етіопатогенез та лікування HCV-синдрому.

лімфоїдних фолікулів, характерні для HCV-інфекції. Було висловлено припущення, що вони являють собою важливий об'єкт для В-клітинного клонального росту, особливо у хворих зі змішаною криоглобулінемією, при якій дані гістологічні зміни спостерігалися майже у всіх випадках [14]. Крім того, В-лімфоцити, ізольовані з печінки, з таких лімфоїдних утворень, продукували РФ, що у більшості випадків був представлений Wa перехресно-реагуючим ідіотипом (Wa CR1), який найчастіше був у пацієнтів зі змішаною криоглобулінемією [14]. Також було відмічено, що печінковий В-клітинний ріст був незмінно пов'язаний з позапечінковими проявами HCV-інфекції, високим вмістом у сироватці крові РФ, криоглобулінів, появою В-клітинної НХЛ й моноклональною гаммапатією (МГ) [15]. Остання являє собою лімфопроліферативне порушення, що характеризується клональною проліферацією плазматичних клітин, які секретують моноклональні імуноглобуліни без ознак злоякісності на рівні кісткового мозку. МГ рідко трансформується у множинну мієлому, згідно з деякими повідомленнями, середня швидкість прогресії становить 1 % на рік [16]. Поширеність МГ без криоглобулінемії серед пацієнтів з HCV-інфекцією коливається від 2 до 11 %, разом з тим, як серед здорової популяції дане порушення виявляється приблизно в 3 % населення старше 70 років і в 1 % – більше 50 років [17]. В одному із проведених досліджень, МГ у HCV-позитивних хворих була виявлена в 4,2 % випадку, середній вік пацієнтів склав 61 рік [18]. Таким чином, частота виявлення МГ серед здорової популяції, імовірно, більш низька й залежить від віку, припускаючи, що HCV виступає в якості значущого фактора ризику для розвитку МГ у більш ранньому віці, що узгоджується з ідеєю безперервної антигенної стимуляції, яка може бути основною причиною розвитку лімфопроліферації.

Певну роль в антигенерованій стимуляції, пов'язаній з HCV-асоційованою лімфопроліферацією, відіграють V(x) і V(k) мутації В-клітинного клону, що пов'язано з індукцією В-клітинної НХЛ у пацієнтів зі змішаною криоглобулінемією і продукцією гомологічних протеїнів типу IgM зі специфічністю РФ [19].

Інші дослідження були зосереджені на можливій ролі білків HCV і, головним чином, на HCV E₂-протеїні. Було показано, що E₂ взаємодіє з CD 81-рецепторами, локалізованими на поверхні клітин. Подібний зв'язок білка з рецептором відповідає за стійку поліклональну В-клітинну активацію. Існують дані, які підтверджують гіпотезу про те, що деякі HCV-асоційовані лімфоми можуть виникати з клітин, які спочатку були активовані HCV E₂-протеїном [20]. Цікаво те, що HCV E₂-протеїн імітує людський імуноглобулін. Було відзначено, що N-термінальна ділянка E₂-протеїну є антигенно й структурно схожою на людський імуноглобулін і може являти собою мішень для аутоантитіл [21].

З декількох досліджень було отримано цікаві дані про роль хромосомних аберацій у розвитку HCV-асоційованих лімфопроліферативних порушень. Мова йде про генетичні аберації, які пов'язані з транслокацією [14, 18], що значною мірою корелювала з криоглобулінемією 2 типу. Подібні генетичні аберації, у свою чергу, призводили до підвищеної експресії гена BCL2, який відповідає за інгібування процесів апоптозу й накопичення патологічно довоіснуючих неопластичних лімфоцитів [22]. Ефективна противірусна терапія сприяла зменшенню розширення В-клітинного клону, і навпаки, його розширенню при рецидиві захворювання [23]. Однак довгострокове наступне дослідження дозволило виявити приховану HCV-персистенцію в обмеженому відсіку лімфоцитів у деяких пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю після противірусної терапії [24, 25]. Більш того, таке персистуюче

окулярне інфікування лімфоцитів після успішної противірусної терапії було асоційовано з первісною діагностикою змішаної криоглобулінемії у HCV-позитивних хворих до початку терапії, збереженням деяких симптомів, пов'язаних із криоглобулінемією і розширенням В-клітинного клону після успішної противірусної терапії [24, 25]. Таким чином, подібні спостереження за криоглобулінемією й клінічними проявами, пов'язаними з останньою, які збереглися в успішно пролікованих хворих, дозволили припустити про існування будь-якої межі неповернення в розвитку HCV-асоційованої лімфопроліферації.

Таким чином, результати проведених молекулярно-генетичних досліджень дозволяють з упевненістю сказати, що роль HCV у розвитку лімфопроліферативних порушень є очевидною. HCV-лімфогенез – це складний багатоступінчастий, багатофакторний процес, імовірно, заснований на безперервній В-клітинній активації й інгібуванні В-клітинного апоптозу на тлі сприяючих генетичних факторів, й розвивається шляхом поступового нарощування генетичних відхилень, які дозволяють даному процесу ставати усе менш залежним від етіологічного фактора. Однак зміна епідеміології HCV-інфекції, участь інших можливих супутніх кофакторів, наприклад застосування високоєфективних схем противірусної терапії, імовірно, можуть змінювати поширеність, клінічні характеристики, прогнозування плинності різних симптомів, пов'язаних із HCV-асоційованою лімфопроліферацією і своєчасне описування цього механізму, є ще одним завданням клінічних досліджень у найближчому майбутньому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer / Clodoveo Ferri, Marco Sebastiani, Dilia Giuggioli [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7(3). – P. 327–343.
- Andreone P. Monoclonal gammopathy in patients with chronic hepatitis C virus infection / P. Andreone, A. Gramenzi, C. Cursaro // *Blood.* – 1996. – Vol. 88, No. 3, Article 1122.
- Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection / P. Andreone, A. L. Zignego, C. Cursaro [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 1998. – Vol. 129, No. 4. – P. 294–298.
- Idilman R. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C / R. Idilman, A. Colantoni, N. De Maria // *Journal of Viral Hepatitis.* – 2004. – Vol. 11, No. 4. – P. 302–309.
- Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group / P. Cacoub, T. Poynard, P. Ghillani [et al.] // *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2204–2212.
- Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection / A. Galossi, R. Guarisco, L. Bellis, C. Puoti // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 16. – P. 65–73.
- Anna Linda Zignego HCV and Lymphoproliferation / Anna Linda Zignego // *J. Clinical and Developmental Immunology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 8.
- Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach / A. L. Zignego, C. Ferri, S. A. Pileri [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2007. – Vol. 39, No. 1. – P. 2–17.
- Hepatitis C virus, non-Hodgkin's lymphomas and hepatocellular carcinoma / S. De Vita, V. Zagonel, A. Russo [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 1998. – Vol. 77, No. 11. – P. 2032–2035.
- Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C / Y. Kawamura, K. Ikeda, Y. Arase [et al.] // *American Journal of Medicine.* – 2007. – Vol. 120, No. 12. – P. 1034–1041.
- Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun, D. A. Landa, L. H. Calabrese, P. P. Cacoub // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1234–1242.

12. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus / D. Sene, P. Ghillani-Dalbin, V. Thibault [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 2199–2206.
13. Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection / L. Vallat, Y. Benhamou, M. Gutierrez [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3668–3678.
14. Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia / D. Sansonno, S. De Vita, A. R. Iacobelli [et al.] // *Journal of Immunology.* – 1998. – Vol. 160, No. 7. – P. 3594–3601.
15. Intrahepatic B cell clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection / D. Sansonno, G. Lauletta, V. De Re [et al.] // *European Journal of Immunology.* – 2004. – Vol. 34, No. 1. – P. 126–136.
16. Zingone A. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma / A. Zingone, W. M. Kuehl // *Semin. Hematol.* – 2011. – Vol. 48. – P. 4–12.
17. Kyle R. A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a review / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // *Immunological Reviews.* – 2003. – Vol. 194. – P. 112–139.
18. Chronic HCV infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, MGUS and B-cell non-Hodgkin lymphoma / G. P. Caviglia, C. Sciacca, M. L. Abate // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. doi: 10.1111/jgh.12837.
19. Pre-malignant and malignant lymphoproliferations in an HCV-infected type II mixed cryoglobulinemic patient are sequential phases of an antigen-driven pathological process / V. De Re, S. De Vita, A. Marzotto [et al.] // *International Journal of Cancer.* – 2000. – Vol. 87, No. 2. – P. 211–216.
20. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis / E. R. Quinn, C. H. Chan, K. G. Hadlock [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, No. 13. – P. 3745–3749.
21. Immunoglobulin mimicry by hepatitis C Virus envelope protein E2 / Y. W. Hu, L. Rocheleau, B. Larke [et al.] // *Virology.* – 2005. – Vol. 332, No. 2. – P. 538–549.
22. Musto P. Hepatitis virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association / P. Musto // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79(9). – P. 5477–5488.
23. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation / F. Giannelli, S. Moscarella, C. Giannini [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, No. 4. – P. 1196–1201.
24. Giannini C. Association between mixed cryoglobulinemia, translocation (14;18), and persistence of occult HCV lymphoid infection after treatment / C. Giannini, F. Giannelli, A. L. Zignego // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, No. 5. – P. 1166–1167.
25. Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia / C. Giannini, A. Petrarca, M. Monti [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, No. 5. – P. 2943–2945.

Отримано 01.08.16