

НСV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома – патогенетически связанные проблемы

С.Ю. МИЛОВАНОВА¹, Л.В. ЛЫСЕНКО (КОЗЛОВСКАЯ)¹, Л.Ю. МИЛОВАНОВА¹, Н.Н. МРЫХИН¹, А.В. РУССКИХ², Н.А. МУХИН¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия; ²Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве», Москва, Россия

Аннотация

Вирус гепатита С (НСV) является глобальной популяционной проблемой в связи с высокой распространенностью, поздней диагностикой, трудностями лечения. В прогнозе больных НСV-инфекцией важное значение имеют не только печеночные, но и все более часто встречающиеся внепеченочные проявления, ассоциированные с НСV-инфекцией, к которым относится смешанная криоглобулинемия (КГ). Смешанная КГ в настоящее время рассматривается как доброкачественное лимфопролиферативное заболевание. Роль НСV в патогенезе В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) подтверждается большим количеством эпидемиологических исследований, а также эффективностью противовирусной терапии у пациентов с В-НХЛ. Целью данного обзора было представить обзор последних данных литературы и метанализа эпидемиологических данных, объясняющих роль НСV в развитии В-НХЛ. В обзоре обсуждаются также возможности лечения НСV-ассоциированной В-НХЛ с помощью противовирусной терапии или с использованием других терапевтических вариантов, таких как химиотерапия.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, В-клеточная неходжкинская лимфома, противовирусная терапия, химиотерапия.

HCV-associated mixed cryoglobulinemia and b-cell non-Hodgkin's lymphoma – pathogenetically related problems

S.Yu. MILOVANOVA¹, L.V. LYSENKO (KOZLOVSKAYA)¹, L.Yu. MILOVANOVA¹, N.N. MRYKHIN¹, A.V. RUSSKIH², N.A. MUCHIN¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ²Clinical Hospital of Moscow Department of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation Health care Unit, Moscow, Russia

Hepatitis C virus (HCV) is a global population problem due to its high prevalence, usually late diagnosis, the difficulties of treatment. In the prognosis of patients with HCV not only hepatic, but increasingly frequent of extrahepatic HCV manifestations, such as mixed cryoglobulinemia (CG), are important. Mixed CG is currently considered as a B-cell benign lymphoproliferative disorders. The role of HCV virus in the pathogenesis of lymphoproliferative diseases is confirmed by a large number of epidemiological studies, as well as by the effectiveness of antiviral therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The purpose of the review was to provide an overview of recent literature data and the meta-analysis of epidemiological data explaining the role of HCV in the development of NHL. The review also discusses the treatment for HCV-associated NHL by antiviral therapy or other therapeutic options, such as chemotherapy.

Keywords: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, antiviral therapy, chemotherapy.

В-НХЛ – В-клеточная неходжкинская лимфома

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИНФ- α – интерферон- α

КГ – криоглобулинемия

НВО – неустойчивый вирусологический ответ

ОШ – отношение шансов

ПВТ – противовирусная терапия

ПегИНФ- α – пегилированный интерферон- α 2b

ПО – полный ответ

рИЛ-2Р – растворимая форма рецептора к интерлейкину-2

РФ – ревматоидный фактор

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ЧО – частичный ответ

BCR – клеточный рецептор В-лимфоцитов

BLyS – стимулятор В-лимфоцитов

CLL – В-клеточная лимфоцитарная лейкемия

DLBCL – диффузная крупноклеточная лимфома

FL – фолликулярная лимфома

НСV – вирус гепатита С

IgM – иммуноглобулин М

LPL – лимфоплазмочитарная лимфома

MALT-лимфома – мукозассоциированная лимфома

MLDUS – монотипичная лимфопролиферативная болезнь неопределенного значения

MZL – лимфома из клеток маргинальной зоны

NMZL – нодальная лимфома маргинальной зоны

SLVL – лимфома селезенки с ворсинчатými лимфоцитами

SMZL – лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки

Изучение связи между смешанной криоглобулинемией (КГ) и злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями имеет достаточно длинную историю. В 1975 г. D.R. Shultz и A.A. Yunis [1] описали иммунобластную лимфому у пациента с циррозом печени, наличием в сыворотке крови криоглобулинов и низкого уровня комплемента. Через 13 лет A. Monteverde и соавт. [2], изучая биоптаты печени и костного мозга 12 пациентов с КГ II типа, выявили лимфоидные инфильтраты, напоминающие по своим ци-

тологическим характеристикам иммуноцитому. Они предположили, что смешанная КГ II типа является начальной стадией злокачественной лимфопролиферации. В это время ассоциация инфекции вирусом гепатита С (НСV-инфекции) и смешанной КГ еще не была установлена, но ретроспективно можно предположить, что все эти пациенты имели НСV-инфекцию.

После идентификации в 1989 г. НСV те же авторы на основании изучения биоптатов костного мозга 76 пациен-

тов с HCV-инфекцией и смешанной КГ II типа высказали гипотезу о том, что смешанная КГ II типа является следствием индолентной В-клеточной клональной пролиферации, которая, в свою очередь, в результате действия генетических мутаций приводит к злокачественной опухолевой трансформации [3].

Эпидемиология В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией

За последние два десятилетия на основании изучения роли HCV в развитии В-клеточной лимфопротиперации сделан вывод: В-клеточная неходжкинская лимфома (В-НХЛ) может рассматриваться как неопластическое осложнение смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, на поздних стадиях развития заболевания.

В 1994 г. высокая частота HCV-инфекции среди пациентов с В-НХЛ впервые продемонстрирована итальянскими учеными. Эти предварительные данные не выявили роль HCV в развитии ходжкинских лимфом и, напротив, показали значительную ассоциацию HCV с В-НХЛ, особенно low-grade лимфомами. В последующие годы опубликовано большое количество клинико-эпидемиологических и лабораторных исследований на различных популяциях и моделях животных, которые подтвердили частоту HCV-инфекции среди больных В-НХЛ (в среднем около 10%), которая существенно превышает частоту HCV-инфекции в общей популяции (около 1,5%) и среди больных другими формами лимфопротиперативных заболеваний (около 3%) [4–13].

Была определена географическая неоднородность полученных результатов – от 20% в Египте до 5% в Северной Европе, Австралии и Канаде. Высказано предположение, что такой широкий разброс данных связан с неодинаковой распространенностью HCV в разных регионах мира и различной подверженностью разных этнических групп HCV-инфекции, что, наиболее вероятно, связано с генетическими факторами [4, 5, 7–8, 11, 13–16].

По данным метаанализа К. Matsuo и соавт. [9], включивших 23 исследования из 10 стран мира и объединивших в общей сложности 4049 больных с В-НХЛ и 1 813 480 лиц контрольной группы, инфицированные HCV имеют риск развития В-НХЛ примерно в 5 раз выше, чем не инфицированные HCV. Отбор исследований для анализа проводился в соответствии со строгими критериями с использованием для определения инфицированности HCV диагностических тестов только второго и третьего поколения, что обеспечило его высокую статистическую достоверность.

По данным InterLymph (The International Lymphoma Epidemiology Consortium) [5], метаанализа 7 исследований,

проведенных в Европе, Северной Америке, Австралии с 1988 по 2004 г., среди больных В-НХЛ ($n=4784$) и в группе контроля ($n=6269$), сопоставимой по возрасту и полу, HCV-инфекция выявлена у 172 (3,6%) больных основной группы с В-НХЛ и у 169 (2,7%) лиц группы контроля [отношение шансов (ОШ) 1,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40–2,25].

В многоцентровом исследовании случай-контроль EPILYMPH (5 европейских стран – Германия, Испания, Франция, Италия, Исландия, 1998–2004 гг.), включившем 1807 пациентов с лимфопротиперативными заболеваниями и 1788 лиц контрольной группы, показано, что HCV-инфекция (HCV Ab или HCV РНК) выявлена у 53 (2,9%) пациентов с лимфомами и у 41 (2,3%) представителя контрольной группы (ОШ 1,42; 95% ДИ 0,93–2,15). ВИЧ-инфицированные пациенты и реципиенты трансплантата органов исключены из исследования. Наличие у пациентов HCV RNA в 1,6–2,3 раза повышало риск развития В-НХЛ во всех странах (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,13–2,91) [16].

В 2016 г. G. Pozzato и соавт. [12] опубликовали метаанализ 19 эпидемиологических исследований, касающихся связи HCV-инфекции и В-НХЛ. Все исследования имели контрольную группу (12 224 пациента без В-НХЛ), сопоставимую по полу и возрасту с основной группой (9038 пациентов с В-НХЛ), пациенты с ВИЧ исключены. На основании этих исследований показано, что риск развития В-НХЛ в 2,4 раза выше у пациентов с HCV-инфекцией. В исследованиях, проведенных в Японии и Южной Европе, риск выявления В-НХЛ оказался в 2–4 раза выше, чем в исследованиях из Северной Европы.

Патогенез В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией

Согласно современным представлениям, HCV является гепато- и лимфотропным РНК-содержащим вирусом [15, 17, 18]. РНК формируется с помощью РНК-зависимой полимеразы NS5B, которая производит отрицательную цепь (минус-цепь) промежуточных РНК [19, 20].

В настоящее время рассматривают три теории развития лимфопротиперации при HCV-инфекции (**рис. 1**): А) хроническая стимуляция рецепторов В-лимфоцитов вирусными антигенами с последующей пролиферацией и повышенной экспрессией онкогенных сигналов (интерлейкин-6 – ИЛ-6, стимулятор В-лимфоцитов – BlyS); В) инфицирование и персистирующая репликация HCV внутри В-лимфоцитов с онкогенными эффектами (индукция онкогенных сигналов – bcl-2, ИЛ-2, ИЛ-10, растворимая форма рецептора к ИЛ-2 – rИЛ-2Р), опосредованными вирусными белками; С) временная внутриклеточная репликация с повреждением В-лимфоцитов, например в результате мутации опухолевого генного супрессора (p53, bcl-6, бета-катенин) [21].

Однако, поскольку белки, свидетельствующие об активной репликации HCV (наличие взаимодействия «минус»-цепей в В-лимфоцитах *in vivo*), никогда не были продемонстрированы в опухолевой лимфоидной ткани больных с В-НХЛ, прямой онкогенный эффект HCV внутри В-лимфоцитов маловероятен.

Более вероятно, что опухолевая трансформация вызывается хронической антигенной стимуляцией В-лимфоци-

Сведения об авторах:

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Мрыхин Николай Николаевич – зав. лаб. Университетской клинической больницы (УКБ) № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Русских Александр Владимирович – д.м.н., зам. начальника Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве»

Мухин Николай Алексеевич – д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета МГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(903)143-50-50; e-mail: sveta@milovanova.ru

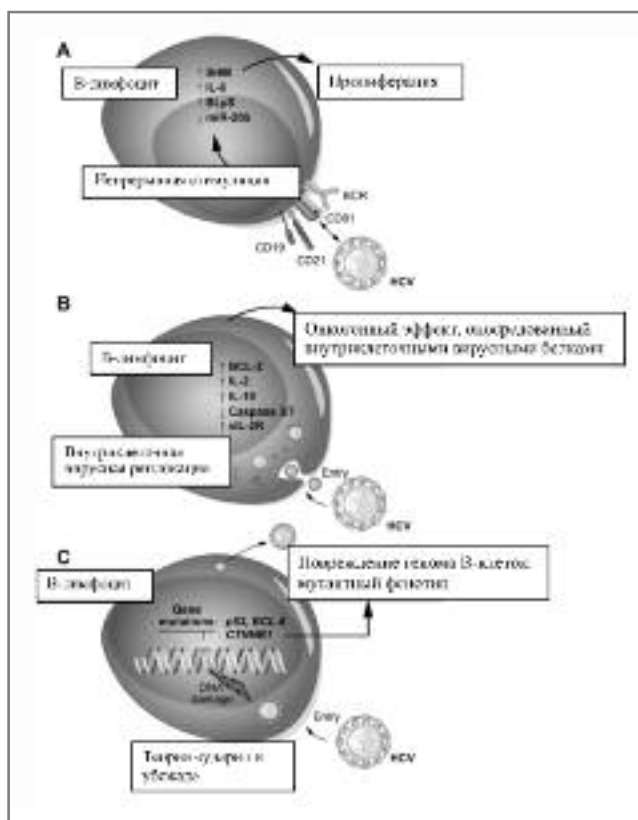


Рис. 1. Теории лимфопролиферации при HCV-инфекции [21]

тов поверхностными вирусными белками, на что указывают некоторые экспериментальные данные:

1) в В-лимфоцитах пациентов с HCV-инфекцией обнаруживают более высокий уровень маркеров активации, чем в нормальных лимфоцитах;

2) хроническая стимуляция эпитопами HCV периферических мононуклеаров (преимущественно В-лимфоцитов) приводит к селекции и экспансии олигоклональных В-клеток, что может закончиться злокачественной лимфопролиферацией и развитием В-НХЛ [12].

В последние годы идентифицирован протеин CD81 как мембранный рецептор В-лимфоцитов для HCV, входящий в состав специфического для В-лимфоцитов сигнального комплекса, содержащего, кроме этого, также CD19, CD21 и интерферон-активируемую молекулу Leu-13. Экспрессирующаяся на поверхности В-лимфоцитов молекула CD81 взаимодействует с E2 гликопротеином оболочки HCV, что, собственно, и определяет ее роль как рецептора к HCV [17, 22–24]. По крайней мере один из остатков аминокислот в составе внеклеточной петли CD81 необходим для взаимодействия клетки с HCV E2. При этом CD21, связывая комплемент (C3d), вместе с CD19 опосредует внутриклеточную передачу сигнала; Leu-13 высокочувствителен к интерферонам и может участвовать в ответе на вирусную инфекцию.

Перекрестное связывание CD19/CD21/CD81/Leu-13-комплекса при участии антител к CD19, CD21 приводит к снижению порога активации В-лимфоцитов, в результате чего они становятся чувствительными к меньшим концентрациям антигенов, приводя в итоге к повышенной В-клеточной активации и пролиферации [25–27].

Более высокая частота развития В-НХЛ ассоциирована с определенным генотипом HCV. Так, A. Tursi и соавт. [28], выявив среди 470 пациентов с В-НХЛ 42 больных с HCV-

инфекцией, у 31 из них при генотипировании HCV RNA наблюдали выраженное превалирование генотипа 2a/c (48,4%), в то время как у больных контрольной группы (здоровые доноры крови и больные хроническими заболеваниями печени) чаще обнаруживали генотип 1b (64%). Это свидетельствует о том, что HCV действительно может являться фактором или кофактором, ведущим к развитию В-НХЛ, причем наиболее опасен генотип 2a/c.

Выявлена значительная предрасположенность к HCV-ассоциированным В-НХЛ больных с определенным набором HLA-антигенов: риск развития В-НХЛ значительно возрастал у HCV-инфицированных носителей антигенов HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR11, в то время как при носительстве HLA-DR7, напротив, риск развития В-НХЛ снижался [29–31]. Основываясь на этих данных, можно объяснить столь высокую частоту HCV-ассоциированных В-НХЛ в определенных географических регионах (в частности, Италии): очевидно, особенности генотипа жителей именно этих областей предрасполагают к развитию В-НХЛ.

В ряде исследований показано, что В-лимфоциты больных с HCV(+) НХЛ способны спонтанно продуцировать РФ с WA-кросс-идиотипом, характерным для КГ II типа. При этом РФ с WA-кросс-идиотипом при HCV-ассоциированной КГ II типа кодируется *VH1-69/JH4* геном иммуноглобулинов, который также чаще экспрессируется и у больных с HCV-ассоциированной В-НХЛ. Полагают, что полиморфизм *VH1-69/JH4* гена может предрасполагать индивидуума к появлению КГ и, возможно, В-НХЛ [17, 32–36].

Смешанную КГ рассматривают как относительно доброкачественную ступень ассоциированной с HCV-инфекцией В-лимфопролиферации, сначала поли-, затем олиго- и моноклональной. Смешанные криоглобулины II типа с моноклональным IgM обладают высокой иммуногенностью, вызывая у 30% больных развитие иммунокомплексного лейкоцитокластического васкулита с преимущественным вовлечением сосудов малого калибра. Клинически это проявляется кожной пурпурой, суставным синдромом, поражением периферической нервной системы, почек и возможностью трансформации в В-НХЛ [15, 37].

В патогенезе смешанной КГ и В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией, в последнее время придают большое значение Blys (BAFF) – фактору, активирующему В-клетки (обнаруживается в печени, в коже и в крови у больных со смешанной КГ), – из-за его свойства ингибировать апоптоз и повышать выживаемость аутореактивных В-клеток, причем HCV-инфекция, по-видимому, играет роль триггера образования Blys/BAFF [33, 38].

Считают, что взаимодействие BAFF с В-лимфоцитами происходит через соединение с клеточным рецептором В-лимфоцитов (BCR), вызывающее сигнал выживаемости с усилением В-клеточной пролиферации. Повышенная В-клеточная выживаемость способствует накоплению генетических мутаций, ведущих к опухолевой трансформации [38].

Важной патогенетической ступенью в этом процессе у пациентов с HCV-инфекцией и КГ считают хромосомную транслокацию t(14,18) с увеличением экспрессии bcl2 протеина – ингибитора апоптоза и поддержания аномальной В-клеточной выживаемости [39–41].

У больных с хронической HCV-инфекцией и сопутствующей КГ В-клеточные клональные лимфоцитарные инфильтраты, напоминающие В-клеточную лимфоцитарную лейкемию (CLL), иммуноцитому, обнаруживают в печени, костном мозге, селезенке задолго до диагностики определенной (*overt*) злокачественной лимфомы и обозна-

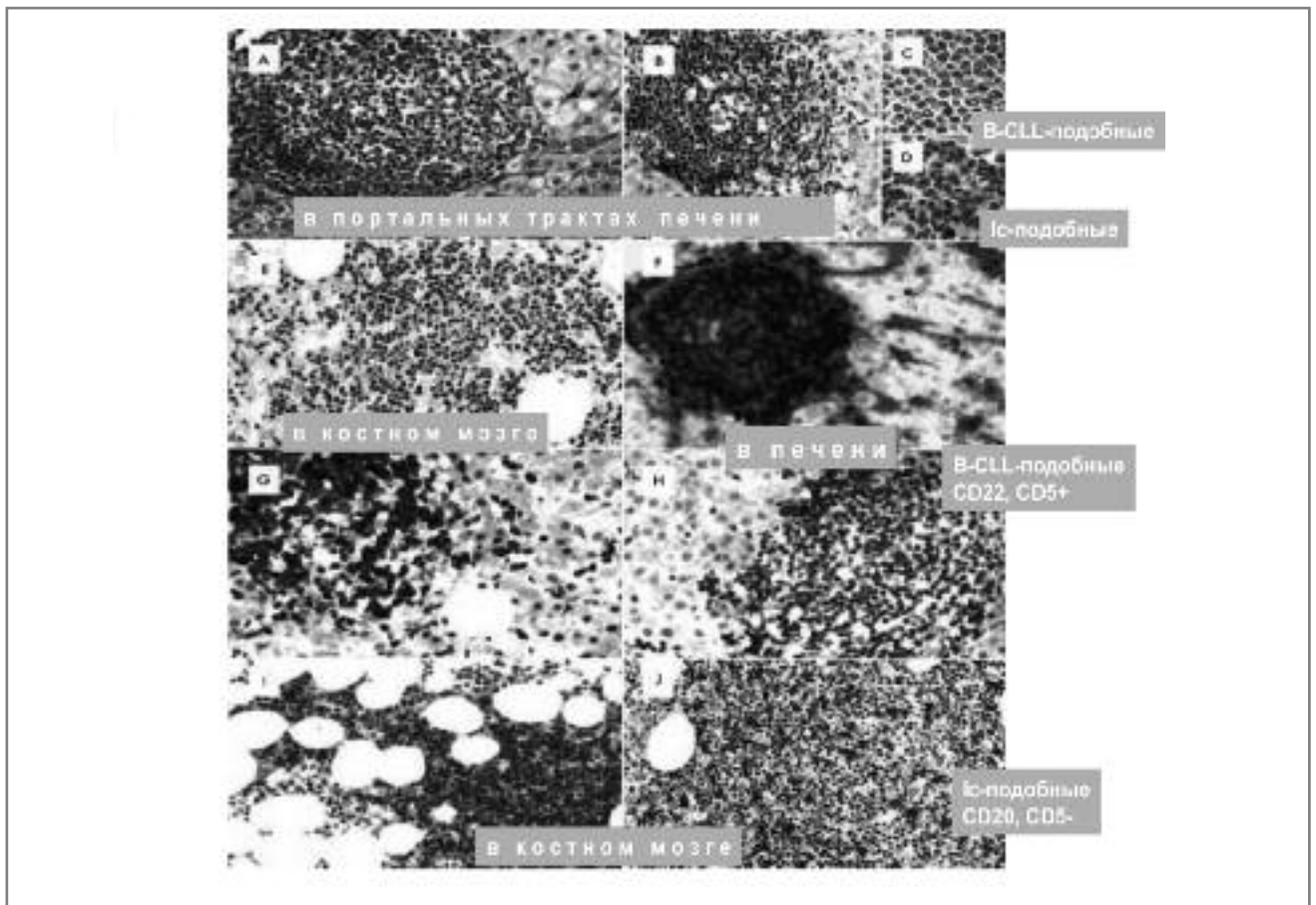


Рис. 2. MLDUS – В-клеточные лимфоцитарные инфильтраты, напоминающие CLL, иммуноцитому [15]

чают как монотипичную лимфопролиферативную болезнь неопределенного значения (MLDUS) [15, 33] (рис. 2). MLDUS остается длительное время немодифицируемой и только в 8–10% случаев переходит в *overt* В-НХЛ. Важно отметить, что на стадии MLDUS возможна регрессия опухоли после эрадикации HCV, что определяет необходимость мониторинга лимфопролиферации у всех больных хронической HCV-инфекцией с КГ для ранней диагностики и проведения своевременной активной противовирусной терапии этих больных (см. рис. 2).

При подробном анализе обнаружена ассоциация HCV с определенными субтипами В-НХЛ; обнаружения именно этих гистологических субтипов можно ожидать у больных с HCV-инфекцией [5].

Так, по результатам InterLymph (The International Lymphoma Epidemiology Consortium) [5], основными ассоциированными с HCV-субтипами В-НХЛ оказались лимфома из клеток маргинальной зоны [MZL; отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% ДИ 1,44–4,23], диффузная крупноклеточная В-НХЛ (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,68–2,99), лимфоплазмацитома/иммуноцитомы (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,14–5,79). В то же время не выявлено связи с фолликулярной лимфомой, лимфомой Ходжкина, Т-фолликулярной лимфомой (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,65–1,60).

С 2008 по 2010 г. в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 обследовано 110 больных с HCV-инфекцией и КГ, из них у 25 (22,7%) наряду с клиническими признаками криоглобулинемического васкулита (поражение кожи, суставов, почек, периферической нервной системы) выявлена монокло-

нальная гаммапатия при исследовании сыворотки крови и мочи методом иммунофиксации и у части больных сыворотки крови свободных легких цепей методом *free lite*. При целенаправленном проведении трепанобиопсии кости у 20 из этих больных обнаружены В-клеточные лимфоидные инфильтраты (MLDUS), но фенотипические признаки *overt* В-клеточной лимфомы выявлены только у 8 (3 женщины и 5 мужчин, средний возраст пациентов составлял $41 \pm 5,6$ года). При этом у 6 из них диагностирована В-НХЛ из клеток маргинальной зоны, у одного больного – диффузная крупноклеточная лимфома (у этого больного отмечалось вовлечение всех групп лимфатических узлов) и у одного – лимфоплазмацитарная лимфома (табл. 1).

При мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости у всех больных выявлены спленомегалия, внутрибрюшная лимфаденопатия. Длительность от момента инфицирования до выявления КГ составила $14 \pm 8,56$ года, от обнаружения КГ до диагностики В-НХЛ –

Таблица 1. Варианты В-НХЛ у больных с HCV-инфекцией и смешанной КГ (n=8)

Вариант лимфомы	Группа I, n (%)
Диффузная крупноклеточная лимфома (DLBCL)	1 (12,5)
Лимфоплазмацитарная лимфома (LPL)	1 (12,5)
Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (SMZL)	6 (75)

7±3,16 года [42], что совпадает с данными литературы: на основании ретроспективного анализа установлено, что период экспозиции с момента диагностики HCV до развития лимфопролиферативного заболевания составляет 10–20 лет [4, 11, 15, 27, 32].

Клиническая картина В-НХЛ, ассоциированной с HCV-инфекцией

В многоцентровом исследовании, в которое включено 2668 больных с В-НХЛ в возрасте от 18 до 65 лет, выявлены особенности клинической картины HCV-ассоциированных В-НХЛ. Так, большинство больных с HCV-ассоциированной В-НХЛ имели первичную экстранодальную локализацию лимфомы: в селезенке (у 65%), в печени (у 45%). Частота поражения этих органов в группе больных с В-НХЛ без сопутствующей HCV-инфекции суммарно составляет в среднем 19% [27, 43–45].

За последние 10 лет опубликовано описание более 6 тыс. случаев В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией. По результатам этих исследований можно сформулировать понятие «HCV-ассоциированные лимфомы», которые имеют особенные клинические, цитологические и иммуноцитологические характеристики.

Медиана возраста начала заболевания составляет 54 года вне зависимости от пола пациента. В 90% случаев поражаются лимфатические узлы ниже диафрагмы, у большинства больных на момент диагностики определяют III–IV стадии опухоли с вовлечением печени, селезенки и костного мозга. В биохимическом анализе крови имеется повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы.

Среди особенностей отмечают преобладание индолентных В-НХЛ. При цитологическом исследовании биоптата лимфатического узла больных с HCV-ассоциированной В-НХЛ обращают на себя внимание более выраженная базофилия цитоплазмы опухолевых клеток, полиморфизм и дольчатость ядер, четкая очерченность нуклеол [12, 27, 43–45].

И наконец, отличительной чертой HCV-ассоциированных В-НХЛ является определение на мембране опухолевых клеток белков HCV, в частности HCV E2, который является структурным белком оболочки вируса гепатита С.

Диагностика В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией

Ведущую роль в распознавании HCV играет обнаружение вирусной РНК в крови и тканях методом полимеразной цепной реакции [5, 22, 37]. Ввиду возможности отсроченного образования антител к HCV у иммунокомпрометированных больных с В-НХЛ использования для диагностики только иммуноферментного анализа недостаточно [17, 46].

Частота выявления РНК HCV в лимфатических узлах больных с В-НХЛ, по результатам разных исследований, колеблется в широких пределах. Так, по данным итальянских авторов, РНК HCV в лимфатических узлах обнаруживается у 24% больных В-НХЛ, по данным японских авторов – у всех 100% [15, 30, 37, 47].

Лечение В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией

В 2002 г. во Франции О. Негмине и соавт. [47] опубликовали данные о результатах лечения 9 больных с лимфо-

Таблица 2. Эффективность ИФН-содержащей ПВТ у больных с В-НХЛ

Исследование	Число больных	ПВТ	Диагноз	Вирусологический ответ	Гематологический ответ
Hermine и соавт., 2002	99	ИФН- α	SLVL у 6 КГ	7 УВО	7 ПО
Kalaidi и соавт., 2004	88	ИФН- α +РВ	У 8 КГ: SMZL ($n=4$) MZL/MALT ($n=4$)	5 УВО, 2 НВО	5 ПО
Tursi и соавт., 2002	816	ИФН- α +РВ	MZL/MALT	11	16 ПО
Saadoun и соавт., 2005	118	ИФН- α , ИФН- α +РВ	SLVL и КГ	14 УВО, 4 НВО	14 ПО, 4 ЧО
Mazzaro и соавт., 2009	118	ИФН- α +РВ ПегИФН- α +РВ	SLVL ($n=1$), FL ($n=1$), LPL ($n=16$), КГ – 13	3 УВО, 5 НВО 6 УВО, 4 НВО	3 ПО, 2 ЧО 6 ПО, 2 ЧО
Pellicelli и соавт., 2011	99	ПегИФН- α +РВ	SLVL ($n=3$), MZL ($n=4$), FL ($n=2$), КГ – 4	7 УВО, 2 НВО	5 ПО, 2 ЧО
Vallisa и соавт., 2005	113	ПегИФН- α +РВ	SLVL ($n=4$), MZL/MALT ($n=4$), FL ($n=12$), LPL ($n=10$), КГ – 3	7 УВО, 1 НВО	7 ПО, 2 ЧО
Arcaini и соавт., 2014	880	ИФН- α +РВ, ПегИФН- α +РВ	SLVL ($n=36$), MZL/MALT ($n=29$), FL ($n=12$), LPL ($n=10$)	80 УВО	44 ПО, 33 ЧО

Примечание. РВ – рибавирин, MALT – мукозоассоциированная лимфома, MZL – лимфома маргинальной зоны, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, НВО – неустойчивый вирусологический ответ, SLVL – лимфома селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами, FL – фолликулярная лимфома.

Таблица 3. Лечение прямыми противовирусными препаратами пациентов с HCV-инфекцией и В-НХЛ

Исследование	Число больных	Диагноз	Генотип	КГ II тип	ПВТ	Вирусологический ответ	Гематологический ответ
Rossotti и соавт., 2015	1	SMZL	1b	+	ФДВ+ДЛВ+РВ (16 нед)	УВО	ЧО
Sultanik и соавт., 2015	1	MALT MZL	3a	+	СОФ+РВ (4 нед), затем СОФ+ДКВ (12 нед)	УВО	ПО
Carrier и соавт., 2015	3	Leukemic MZL MALT MZL SMZL	4 1b 1b	3 (+)	СОФ-СИМ СОФ+СИМ+4 РТХ СОФ-ДКВ	3 УВО	ЧО ПО ПО ПО
Lim и соавт., 2015	1	SMZL	2	(-)	СОФ+РВ (12 нед)	УВО	ПО
Arcaini и соавт., 2014	20	9 SMZL 1 NMZL 5 MALT MZL Leukemic MZL 2 CLL 1 LPL	1 2 3 4	+	СОФ-содерж. 4 РТХ	19 УВО	4 ПО, 1 ЧО 2 ПО 2 ПО, 2 ЧО 1 ПО, 1 ЧО 1 ПО, 1 ЧО 2 СЗ

Примечание. СЗ – компонент комплемента, NMZL – нодальная лимфома маргинальной зоны, ФДВ – фалдапревир, ДЛВ – делеобувир, СОФ – софосбувир, ДСВ – даклатавир, РТХ – ритуксимаб.

мой маргинальной зоны селезенки и HCV-инфекцией. Среди 9 больных, получавших интерферон- α (ИНФ- α), у 7 пациентов достигнута полная ремиссия лимфомы и авиремия (РНК HCV исследовалась методом полимеразной цепной реакции). Продолжительность ремиссии составила 22 мес. У двух других больных достигнута только частичная ремиссия, но добавление в схему лечения рибавирина привело к полной ремиссии и исчезновению РНК HCV у этих больных. Цитостатическую терапию больные не получали. Аналогичная противовирусная терапия (ИНФ- α + рибавирин) у пациентов контрольной группы (тот же гистологический вариант, но без HCV) оказалась неэффективной.

В 2004 г. опубликованы результаты двух исследований успешного лечения В-НХЛ у пациентов с HCV-инфекцией ИНФ- α и рибавирином. В исследования включены пациенты с мукозоассоциированной лимфомой (MALT-лимфомой), лимфомой маргинальной зоны селезенки и HCV-инфекцией. В обоих исследованиях гематологический ответ коррелировал с достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО): при исчезновении маркеров репликации HCV в крови у 11 (68%) пациентов получен гематологический ответ, и только у двоих из них в крови продолжал определяться HCV в низких титрах. Однако в этой публикации не приведены данные о продолжительности ремиссии В-НХЛ [28, 48].

Аналогичные результаты представили С. Mazzaro и соавт. [49]: среди 18 больных с лимфомой маргинальной зоны селезенки и HCV, в том числе 13 с криоглобулинемией, кому назначались ИНФ- α и рибавирин по стандартной схеме, у 14 достигнуты полная ремиссия лимфомы и исчезновение маркеров HCV. У двоих из этих больных продолжал определяться вирус в крови при полной ремиссии лимфомы, у двух остальных больных противовирусная терапия оказалась неэффективной в отношении как лимфомы, так и вирусной инфекции.

В 2005 г. D. Vallisa и соавт. [50] провели лечение пегилированным интерфероном- $\alpha 2b$ (ПегИНФ- α) в сочетании с рибавирином 12 больных с различными вариантами индолентной лимфомы (у 4 – лимфома маргинальной зоны селезенки, у 2 – нодальная лимфома маргинальной зоны, у 2 – экстранодальные MALT-лимфомы, у 4 – лимфома плазмочитарные лимфомы и у 1 – фолликулярная лимфома). У 7 пациентов достигнут УВО и у 4 – частичный вирусологический ответ, гематологический ответ наблюдался у 75%.

Однако недостатком этих исследований стало небольшое количество пациентов и различные схемы противовирусной терапии (ПВТ).

В 2014 г. L. Arcaini и соавт. [51] суммировали результаты лечения 704 пациентов с HCV-инфекцией и В-НХЛ, которое проводилось в Италии в 39 центрах с 1993 по 2009 г. В результате ПВТ (ИНФ- α , Пег-ИНФ- α в сочетании с рибавирином или без него) УВО достигнут у большинства пациентов (80%), у 44% пациентов с В-НХЛ получена полная гематологическая ремиссия, у 33% – частичная. На основании этих результатов сделан вывод о необходимости включения ПВТ в терапию первой линии для лечения индолентных форм В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией.

Высокая частота УВО связана с преобладанием 2-го генотипа HCV у этих пациентов, который, как известно, лучше отвечает на ПВТ. Опыт лечения В-НХЛ пациентов с HCV-инфекцией на этапе применения интерферон-содержащих схем представлен в табл. 2.

С 2006 по 2012 г. во Франции проведено многоцентровое исследование (ANRS HC-13 Lympho-C), в которое включено 116 пациентов с HCV-инфекцией и В-НХЛ. У 38 пациентов с В-НХЛ маргинальной зоны селезенки применяли ПВТ в качестве терапии первой линии. Из них у 23 наблюдались УВО и гематологическая ремиссия. Пациенты, которые не ответили на терапию, в последующем лечились ритуксимабом и ПВТ. Пациенты, которым про-

водили ПВТ, имели более высокие показатели выживаемости [52].

Развитие новых препаратов прямого противовирусного действия значительно улучшило результаты лечения HCV-инфекции. Комбинация прямых противовирусных препаратов и стандартной ПВТ (Пег-ИНФ- α и рибавирин) показало более высокий процент УВО по сравнению со стандартной ИНФ-содержащей ПВТ: новые безинтерфероновые препараты, которые в настоящее время доступны к использованию, приводят к УВО в 95% случаев и имеют небольшое количество нежелательных явлений [1, 27, 53, 54].

К настоящему времени опубликованы результаты лечения В-НХЛ прямыми противовирусными препаратами. При применении схем, содержащих софосбувир, у 100% достигнут УВО и у большинства – полный гематологический ответ (табл. 3).

В последнее время получены данные успешного лечения DLBCL с достижением клинической ремиссии лимфомы и УВО с помощью сочетанного применения прямых противовирусных препаратов (софосбувир-содержащие схемы) и химиопрепаратов.

В 2015 г. P. Carriè и соавт. [53] описали двух пациентов с DLBCL, которым после проведения химиотерапии с достижением клинической ремиссии проводили терапию софосбувиром и даклатаксиром с достижением УВО. Romagnoli и соавт. [57] представили результаты успешного лечения с достижением УВО у пациентов с DLBCL при лечении софосбувиром в сочетании с рибавирином и ИНФ- α . Клинический ответ коррелирует с достижением УВО. В 2016 г. J. Reveling-Oberhag и соавт. [21] подтвердили вывод о том, что достижение УВО связано с высокой частотой клинической ремиссии В-НХЛ (73% против 53%; 95% ДИ 39–67%). По данным этих авторов, добавление противовирусных препаратов к стандартной химиотерапии у пациентов с DLBCL приводило не только к клинической ремиссии, но и к улучшению 5-летней выживаемости, в отличие от пациентов, которым противовирусная терапия не проводилась.

На сегодняшний день Российским обществом онкогематологов опубликованы клинические рекомендации по лечению В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией [46].

У больных лимфомой маргинальной зоны селезенки, ассоциированной с HCV-инфекцией, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только ПВТ [21, 53]. Терапия пациентов с другими вариантами В-НХЛ, инфицированных HCV, должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению определенного варианта лимфомы с помощью иммунохимиотерапии. Противовирусное лечение необходимо назначить одновременно или после завершения иммунохимической программы. У инфицированных HCV больных, получающих иммунохимиотерапию, повышен риск токсического поражения печени. Поэтому при проведении химиотерапии показано строгое мониторингирование функционального состояния печени, а также регулярное количественное исследование РНК HCV в крови с помощью полимеразной цепной реакции для контроля вирусной нагрузки [46]. Исследование биохимических показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 6 мес после завершения противоопухолевого лечения, так как одним из условий реактивации вирусного гепатита является восстановление функции иммунной системы. Больным хроническим гепатитом С не противопоказана трансплантация костного мозга, однако она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно у больных циррозом печени. Риск развития цирроза печени после проведения трансплантации у пациентов с хроническим гепатитом С повышается [46].

Таким образом, результаты молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований, проведенных к настоящему времени, подтверждают наличие этиопатогенетической связи между В-НХЛ и HCV-инфекцией. HCV является не только гепатотропным, но и лимфотропным вирусом, запускающим развитие смешанной КГ как первой ступени процесса трансформации в В-НХЛ. В связи с этим больные с HCV-инфекцией должны быть мониторированы на наличие смешанной КГ с целью своевременной диагностики не только криоглобулинемического васкулита, но и ранних проявлений В-НХЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shultz DR, Yunis AA. Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. A detailed case study. *N Engl J Med.* 1975 Jan 2; 292(1):8-12.
- Monteverde A, Rivano MT, Allegra GC, et al. Essential mixed cryoglobulinemia, type II: a manifestation of a low grade malignant lymphoma? Clinical morphological study of 12 cases with special reference to immunohistochemical findings in liver frozen section. *Acta Haematol.* 1988;79:20-5.
- Monteverde A, Ballare M, Pileris S. Hepatic lymphoid aggregates in chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol.* 1997;19:99-110.
- Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2078-85.
- De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:451-8.
- Giordano TP, Henderson L, Langren O. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA.* 2007;18:2010-7.
- Gisbert JP, Garcia-Buey L, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkins lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16:135-8.
- Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkins lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003;125:1723-32.
- Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-hodgkins lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004; 95:745-52.
- Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood.* 2003;102:996-9.
- Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2005;165:101-5.
- Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1994;84:3047-53.

13. Talamini R, Montella M, Crovatto M, Dal Maso Crispo A, Negri E, et al. Non-hodgkins Lymphoma and hepatitis C virus: A case-control study from northern and southern Italy. *Int J Cancer*. 2004;110:380-5.
14. Collier JD, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M, Shepherd F, et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology*. 1999;29:1259-61.
15. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Antonelli A, Zignego AL. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkins lymphoma, and cancer. *W J Hepatol*. 2015;7(3):327-43.
16. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, et al. Hepatitis c virus and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology*. 2006;131:1879-86.
17. Лепков В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Современная онкология*. 2006;(2):57-60 [Lepkov V, Storozhakov GI, Kosyura SD, et al. Chronic viral hepatitis C and lymphoproliferative diseases. *Sovremennaya Onkologiya*. 2006;(2):57-60 (In Russ.)].
18. Sung VM, Shimodaira S, Doughty AL, Picchio GR, Can H, Yen TS, et al. Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection. *J Virol*. 2003;77:2134-46.
19. Lanford RE, Chavez D, Chisari FV, Sureau C. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR. *J Virol*. 1995;69:8079-83.
20. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, Vidalin O, Major M, Treppe C, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest*. 1996;97:845-51.
21. Peveling-Oberhag J, Arcani L, Yasmann M-L, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin Lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol*. 2013;59:169-77.
22. Allander T, Drakenberg K, Beyene A, Rosa D, Abrignani S, Houghton M, et al. Recombinant human monoclonal antibodies against different conformational epitopes of the E2 envelope glycoprotein of hepatitis C virus that inhibit its interaction with CD81. *J Gen Virol*. 2000;81:2451-9.
23. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 1998;282:938-41.
24. Zuckerman E, Slobodin G, Kessel A, Sabo E, Yeshurun D, Halas K, et al. Peripheral B-cell CD5 expansion and CD81 overexpression and their association with disease severity and autoimmune markers in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*. 2002;128:353-8.
25. Carter RH, Fearon DT. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science*. 1992;256:105-7.
26. Matsumoto AK, Martin DR, Carter RH, Klickstein LB, Ahearn JM, Fearon DT. Functional dissection of the CD21/CD19/Leu-13 complex of B lymphocytes. *J Exp Med*. 1993;178:1407-17.
27. Rosa D, Saletti G, de Gregorio E, Zorat F, Comar C, et al. Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:18544-9.
28. Tursi A, Brandimarte G, Torello M. Disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in hepatitis C virus-positive patients after anti-hepatitis C virus therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:360-3.
29. Sacoub P, Renou C, Kerr G, Hue S, Rosenthal E, et al. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2118-24.
30. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. *Kidney Int*. 2009;76(8):818-24.
31. De Re V, Caggiari L, Monti G, Libra M, Spina M, et al. HLA DR-DQ combination associated with the increased risk of developing human HCV positive non-Hodgkins lymphoma is related to the type II mixed cryoglobulinemia. *Tissue Antigens*. 2010;75:127-35.
32. Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Чернова О.А. В-лимфома у большой хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией II типа. *Терапевтический архив*. 2011;3(4):69-71 [Ignatova TM, Milovanova SYu, Chernova OA. B-lymphoma in a patient with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia type II. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2011;3(4):69-71 (In Russ.)].
33. Милованова С.Ю., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клиническая гепатология*. 2006;2(1):15-8 [Milovanova SYu, Ignatova TM, Kozlovskaya LV. Features of the course of chronic hepatitis C with cryoglobulinemia. *Klinicheskaya Gepatologiya*. 2006;2(1):15-8 (In Russ.)].
34. Agnello V, Zhang QX, Abel G, Knight GB. The association of hepatitis C virus infection with monoclonal rheumatoid factors bearing the WA cross-idiotype: implications for the etiopathogenesis and therapy of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:S101-4.
35. Chan CH, Hadlock KG, Fong SK, Levy S. V(H)1-69 gene is preferentially used by hepatitis c virus-associated B-cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen. *Blood*. 2001;97:1023-6.
36. Conca P, Tarantino G. Hepatitis C virus lymphotropism and peculiar immunological phenotype: effect on natural history and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2305-8.
37. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490-5.
38. Fabris M, Quartuccio L, Sacco S, de Marchi G, Pozzato G, Mazzaro C, et al. B-Lymphocyte stimulator (BlyS) up-regulation in mixed cryoglobulinemia syndrome and hepatitis C virus infection. *Rheumatology*. 2007;46:37-43.
39. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N, Buskila D, Ashur Y, Fejgin M, et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood*. 2000;96:2910-2.
40. Libra M, Ghoghini A, Malaponte G, Gangemi P, de Re V, Cacopardo B, et al. Association of t(14;18) translocation with HCV infection in gastrointestinal MALT lymphomas. *J Hepatol*. 2008;49:170-4.
41. Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi ME, Mazzocca A, Ferri C, Gianini C, et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2000;31:474-9.
42. Милованова С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения. Автореф. дисс. ... докт. мед наук. Москва; 2013 [Milovanova SYu. *Smeshannaya krioglobulinemiya, assotsirovannaya s khronicheskim gepatitom S: znachenie v razvitiy vnepchenochnykh proyavleniy, metody lecheniya*. Avtoref. diss. ... dokt. med nauk [Mixed cryoglobulinemia associated with chronic hepatitis C: importance in the development of extrahepatic manifestations, methods of treatment. Author's abstract. diss. ... Doct. Med Sci]. Moscow; 2013 (In Russ.)].
43. Sanjose S, Nieters A, Goedert JJ, et al. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain. *Int J Cancer*. 2005 Aug 10;111(1):81-5.
44. Zignego AL, Macchina D, Monti M, et al. Infection of peripheral mononuclear cells by hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1992;15:382-6.
45. Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, et al. Bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Haematol*. 2001;112(2):364.
46. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С. Национальное гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов. 2014 [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nekhodzhkinskikh limfom u bol'nykh, infitsirovannykh virusami gepatita V i S. *Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo, Rossiyskoe professional'noe obshchestvo onkogematologov* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in patients infected with hepatitis B and C. Hematological Society, Russian professional society of oncohematologists]. 2014 (In Russ.)].
47. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeu K, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94.

48. Kelaidi C, Rollot F, Park S, Tulliez M, Christoforov B, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia*. 2004;18:1711-6.
49. Mazza C, de Re V, Spina M, Dal Maso L, Festini G, Comar C, et al. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV positive indolent non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*. 2009;145:255-7.
50. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkins lymphomas: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol*. 2005;23:468-73.
51. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1404-10.
52. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell Non-Hodgkin lymphomas, ANRS Hc-13 lympho-C study. *Am J Hematol*. 2015;90(3):197-203.
53. Carrier P, Jaccard A, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin Lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver Int*. 2015;35:2222-7.
54. Sultanik P, Klotz C, Brault P, Pol S, Mallet V. Regression of an HCV-associated disseminated marginal zone lymphoma under INF-free treatment. *Blood*. 2015;125:2446-7.
55. Rossotti R, et al. Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver Int*. 2015;35(10):125-32.
56. Lim S, Wykeret B, Bartley K, Eisenhower D. Measurement Error and Physical Activity. *Am J Epidemiol*. 2015;181(9):659-60. doi: 10.1093/aje/kwu473
57. Romagnoli D, Marrazzo A, Ballestri S, et al. Sofosbuvir-based therapy cures hepatitis C virus infection after prior treatment failures in a patient with concurrent lymphoma. *J Clin Virol*. 2015;69:74-7.

Поступила 02.02.2018