

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, В.В. Данильченко, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурылев, Е.Е. Киселева, А.В. Чечеткин

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Viral hepatitis b in patients with hematological malignancies (overview)

V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmeltsev, V.V. Danilchenko, E.I. Kajtandzhan, V.V. Burylev, E.E. Kiseleva, A.V. Chechetkin
Russian Science Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные данные о роли вирусного гепатита В у онкогематологических больных. Рассмотрены возможные пути заражения, профилактики заражения и активации гепатита В у этой категории пациентов. Описаны особенности течения гепатита В в различных клинических ситуациях: на фоне других вирусных инфекций и при проведении специфической противолейкозной терапии. Подчеркивается необходимость выявления скрытого (оккультного) гепатита у доноров и больных гемобластозами и рассматриваются методы его выявления.

Ключевые слова: гепатит В, безопасность гемотрансфузий, активация гепатита В, онкогематологические больные.

Abstract

The review presents current data on the role of viral hepatitis B in on-cohematological patients. Possible ways of infection, prophylaxis of infection and activation of hepatitis B in this category of patients are considered. Specific features of the course of hepatitis B in various clinical situations are described: against the background of other viral infections and in the conduct of specific anti-leukemia therapy. The need to identify occult (occult) hepatitis in donors and patients with hemoblastosis is emphasized and methods for its detection are considered.

Key words: hepatitis B, safety of blood transfusion, activation of hepatitis B, oncohematological patients.

Введение

Согласно оценкам ВОЗ [1], 257 млн человек хронически инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ), что определяется как положительная реакция на наличие поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в течение по крайней мере 6 месяцев. Ежегодно от различных клинических форм этой инфекции умирает свыше 1 млн человек. Гепатит В (ГВ) является серьезным фактором профессионального риска для работников здравоохранения.

Вирусные гепатиты — это группа полиэтиологических заболеваний, протекающих с преимущественным поражением печени, проявляющихся увеличением ее размеров и нарушением функциональной способности, а также в разной степени выраженности симптомов интоксикации и в ряде случаев с желтухой. ГВ по распространенности занимает 2-е место после гепатита А. По разным оценкам, количество больных (носителей) ВГВ в Российской Федерации составляет 6–8 млн человек. Пораженность вирусами гепатита зачастую регистрируется среди трудоспособного населения, являющегося основным источником донорских кадров. Значительную актуальность пробле-

ма вирусных гепатитов приобретает у онкогематологических больных, что связано с особенностями их лечения: цитостатическая терапия, многократные гемотрансфузии.

Поражение печени у больных различными формами гемобластозов является одним из наиболее частых осложнений в ходе проведения химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Так, по нашим данным, увеличение размеров печени наблюдалось у 70–80% больных острыми лейкозами в первично-активной фазе, что обусловлено ее лейкозной инфильтрацией. У больных в фазе рецидива, длительно получавших цитостатические препараты, по данным ультразвукового исследования, во всех случаях выявлялась гепатомегалия, зона пониженной эхогенности вдоль контура диафрагмы, воспалительная инфильтрация в области печени и расширение общего желчного протока. Наблюдался рост размеров селезенки, расширение вен портальной системы, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), уменьшение активности протромбинового комплекса, фактора V и концентрации фибриногена, у части больных

выявлялась гипербилирубинемия, что свидетельствовало о токсическом гепатите, обусловленном применением цитостатических препаратов [2]. Аналогичные изменения были обнаружены у 40% больных, страдающих множественной миеломой более 4 лет, т.е. длительно получавших различные программы химиотерапии: гепатомегалия, зона пониженной эхогенности вдоль контура диафрагмы вплоть до «стертости» печеночного рисунка, повышение активности АЛТ, а у 1/3 больных — умеренная гипербилирубинемия за счет прямой фракции, снижение активности факторов свертывания крови [3]. Пациенты, получающие химиотерапию или иммуносупрессивную терапию при гематологических опухолях, относятся к группе высокого риска заражения гепатитами В и С.

Кроме того, при гематологических опухолях, как при первичной диагностике, так и особенно в процессе проведения химиотерапии, нередко наблюдается снижение уровня гемоглобина <80 г/л, что служит показанием для переливания донорских эритроцитов. Гемотрансфузии несут риск развития ряда реакций и осложнений, в том числе инфекционных, включающих вирусные гепатиты В и С [4].

Следует отметить, что выявление гепатита В у онкогематологических больных существенно ухудшает прогноз, особенно у пожилых пациентов [5]. Возникшее осложнение требует назначения противовирусной терапии, нередко является основанием для снижения дозы противоопухолевых препаратов, вплоть до их отмены, увеличения интервалов между циклами лечения, что негативно влияет на течение основного заболевания и снижает выживаемость пациентов. Это определяет необходимость повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых в онкогематологических стационарах, и совершенствования диагностики вирусных гепатитов у данного контингента больных [3, 6].

Цель исследования — систематизация и анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам диагностики, профилактики заражения и активации гепатита, а также клинического течения гепатита В у больных гемобластозами.

Частым осложнением у больных гемобластозами, получающих длительную цитотоксическую и гемокомпонентную терапию, является развитие токсического гепатита с печеночной дисфункцией и возможное заражение и/или активация вирусов, в частности вируса гепатита В. Так, частота выявления HBsAg у больных, госпитализированных в гематологическую клинику Российского научно-исследовательского центра гематологии и трансфузиологии, составила в 2001 г. 6,4%, а в 2015 г. — 4,2%, ее колебания в отдельные годы были крайне

незначительны [7]. Такой высокий процент выявления маркеров гепатита В обусловлен, во-первых, цитотоксическим повреждением печени, а во-вторых, частым применением гемокомпонентной терапии у этой категории больных, получавших до 33 переливаний эритроцитарной массы и тромбоцитарной за время нескольких последовательных госпитализаций. Вирусная реактивация в результате химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний представляет собой актуальную проблему, с которой сегодня столкнулись гематологи, инфекционисты и гепатологи. Высокая вероятность подобной реактивации ВГВ диктует необходимость адекватной курации HBsAg-позитивных пациентов, поскольку она может способствовать прогрессированию поражения печени, включая фульминантные гепатиты.

Важным фактором, значительно усугубляющим течение основного заболевания у онкогематологических больных, является развитие оппортунистических инфекций, ведущими из которых являются герпес-вирусные инфекции. Для них характерна широкая распространенность, пожизненная персистенция и крайне высокая инфицированность населения [8]. В то же время надо отметить особенности влияния ВГВ на активацию герпес-вирусов. М.Н. Корниенко и др. [9] было выявлено статистически достоверное повышение удельного веса лиц с маркерами острой ВГЧ-6 инфекции среди гематологических больных, инфицированных ВГВ, по сравнению с пациентами, у которых маркеры инфицирования ВГВ отсутствовали, а в отношении других герпес-вирусов (ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЭБ) такой закономерности обнаружено не было.

Поскольку трансфузионный путь инфицирования онкогематологических больных ВГВ считается ведущим, частота маркера этого вируса (HBsAg) среди пациентов в значительной мере отражает уровень переливания инфицированных гемокомпонентов, недовыявленных в процессе лабораторного контроля. Поэтому качественное обследование доноров на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций является основным условием обеспечения безопасности гемотрансфузий. Порядок обследования доноров и проведение лабораторных анализов, включая использование диагностических систем, регламентированы приказами МЗ РФ. В настоящее время кровь доноров исследуется на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg), вирусного гепатита С (ВГС) — антитела к ВГС, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) — антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антиген p24, а также сифилиса — антитела к бледной трепонеме.

Из указанных инфекционных агентов только гепатит В относится к инфекциям, управляемым способами специфической профилактики, основой которой является активная вакцинация про-

тив ВГВ. Это внесло значительный вклад в снижение заболеваемости ГВ. Тем не менее, заболевание до сих пор продолжает регистрироваться повсеместно.

Тщательный отбор донорского контингента привел к тому, что риск инфицирования реципиентов латентными гемотрансфузионными инфекциями, включающими вирусные гепатиты В и С, стал ниже, но он сохраняется. Изучение динамики обнаружения HBsAg у доноров России за период с 2010 по 2016 г. выявило его постепенное снижение. Так, в 2016 г. этот показатель составил 0,26%, что является рекордно низким значением за все годы наблюдения [10] и коррелирует с общим снижением заболеваемости гепатитом В в стране.

Лабораторное обследование доноров на гемотрансмиссивные инфекции все время совершенствуется. Внедрение технологий амплификации нуклеиновых кислот (НАТ) позволило значительно сократить период инфекционного окна [11, 12]. Однако при очень низкой вирусной нагрузке даже использование амплификационных методов, особенно в случае «молчащих» форм ВГВ-инфекции, может приводить к ложноотрицательному результату. Был зафиксирован случай гемотрансмиссивной передачи ВГВ даже при использовании индивидуального (не пулированного) НАТ-скрининга ВГВ [13].

В этой связи следует отметить необходимость продолжения определения активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ) как суррогатного маркера гепатитов. В.В. Белякова [14] выявила случаи гепатитов В у доноров, у которых повышенный уровень АЛТ был обнаружен раньше, чем маркеры ВГВ, что оказалось единственным барьером, благодаря которому инфицированные компоненты крови не были использованы для переливания. Высокий уровень активности АЛТ следует рассматривать как повод для более тщательного обследования этих доноров, с целью выявления не только инфекционной, но и общесоматической патологии. Нет никакой гарантии, что у ряда лиц высокий уровень фермента не связан с какой-либо иной, неизвестной на сегодняшний день патологией (в том числе и вирусной этиологии).

Десятилетия клинических наблюдений показали, что доноры с антителами к поверхностному антигену ВГВ (анти-HBs), а их около 50%, по существу не опасны при переливании. Антитела к ядерному антигену вирусного гепатита В (анти-HBc) без выявляемых анти-HBs, умеренно опасны для иммунокомпетентных реципиентов. Тем не менее, известно, что HBsAg-негативная/анти-HBc-положительная кровь может передавать ВГВ иммунокомпрометированным больным, пожилым людям и пациентам, подвергнутым иммуносупрессивному и химиотерапевтическому лечению

[15]. Это указывает на необходимость более тщательного подхода к обеспечению инфекционной безопасности гемотрансфузий у иммуносупрессированных онкогематологических больных. Так, совершенствование процедуры отбора доноров — переход только на безвозмездное донорство, проведение программы вакцинации населения против гепатита В — способствовало снижению встречаемости HBsAg. В частности, по данным исследований Т.А. Туполевой и др. [16], выявляемость HbsAg в крови доноров сократилась в 2,5 раза. Еще одним фактором является скрининг образцов крови доноров на анти-HBc. Статистически значимо сократилась доля образцов крови доноров, положительных по дополнительному маркеру анти-HBc за период наблюдения с 2014 по 2016 г. У повторных доноров частота обнаружения анти-HBc снизилась с 4,2% до 0,76% [17].

В настоящее время активно обсуждается вопрос о выделении в естественном течении хронического гепатита В так называемой пятой фазы — оккультной (скрытой) ВГВ-инфекции, которая характеризуется наличием вирусной ДНК в печени (с определяемой или неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке крови) у пациентов с отрицательным тестом на HbsAg [18, 19].

Инфекция может развиваться у пациентов, перенесших острый гепатит В, у пациентов с хроническим ГВ, у которых произошла элиминация HBsAg, и у серонегативных пациентов, инфицированных малыми количествами вируса, недостаточными для формирования иммунного ответа. Скрытая ВГВ-инфекция имеет важное клиническое значение, проявляющееся в передаче вируса при гемотрансфузиях, реактивации инфекции у иммуносупрессированных больных, интерферирующем влиянии на эффективность лечения гепатита С [20]. Т.А. Семенов и др. [21] на основании исследования сывороток крови 129 онкологических больных установили высокую частоту обнаружения серологических маркеров инфицирования ВГВ. ДНК ВГВ была выявлена у 13 пациентов (10,1%), причем у пяти человек отмечены «скрытые» формы гепатита В (HBsAg-/ДНК ВГВ+). Два носителя «скрытых» форм были позитивными только по одному из серологических маркеров (анти-HBs+ или анти-HBc+), у трех пациентов маркеры отсутствовали. У четырех из шести HBsAg+/ДНК ВГВ+ больных в S-гене ВГВ обнаружены серологические значимые мутации (T115N, G101R, T118V/A128V). Высокий уровень инфицирования ВГВ, наличие «скрытых» и HBsAg-мутантных форм «ускользания» от диагностического контроля представляют значительную опасность реактивации ВГВ-инфекции у гематологических больных.

Описаны случаи реактивации оккультного ГВ при проведении цитотоксической противолейкоз-

ной терапии [22], в том числе и с летальными исходом [23]. Castillo et al. [24] определяли ДНК ВГВ и РНК ВГС в ткани печени у 76 HBsAg-негативных пациентов со стабильным повышением уровня активности АЛТ, наблюдавшихся в течение 2 лет. В указанной группе у 22% пациентов была выявлена скрытая ВГВ-инфекция, у 46% — ВГС-инфекция, у 32% — скрытая ко-инфекция обоими вирусами (т.е. у 54% пациентов в ткани печени обнаруживали ДНК ВГВ и РНК ВГС). Ю.В. Останкова и А.В. Семенов [25] для оценки встречаемости occultного гепатита В исследовали 500 образцов плазмы донорской крови и показали, что при использовании коммерческого набора «АмплиСенс® HBV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) ДНК ВГВ обнаружить не удалось. Однако применение метода на основе двухэтапной ПЦР с последующим секвенированием позволило обнаружить ДНК ВГВ у 47 (9,4%) доноров.

С началом широкого применения ритуксимаба (анти-CD20 моноклонального антитела) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в литературе стали появляться сообщения о клинических наблюдениях, описывающих тяжелые вирусные инфекции у больных, получавших такую терапию. I. Dervite et al. [26] в 2001 г. впервые сообщили о реактивации вируса гепатита В, возникшего у больного с антителами к вирусу гепатита В и получавшего лечение ритуксимабом. S. Vento [27] et al. отметили, что одновременно с положительным лечебным эффектом схем противоопухолевой терапии, включающих ритуксимаб, у некоторых больных наблюдается реактивация ВГВ-инфекции, в результате которой может развиваться фульминантный гепатит с летальным исходом. Механизм реактивации вирусной инфекции до конца не изучен, но высказываются предположения о ведущей роли выраженной В-лимфоцитопении.

На фоне лечения ритуксимабом происходит резкое снижение количества В-клеток в крови. Продолжительный период уменьшения числа В-клеток, обусловленный терапией ритуксимабом, приводит к угнетению гуморального иммунитета, что, в свою очередь, может увеличить частоту реактивации вирусных инфекций [28, 29]. В настоящее время в случае выявления у больного вируса гепатита В ритуксимаб применяется на фоне противовирусных препаратов (нуклеозидные аналоги — лавимудин, бараклюд, телбивудин, адефовир, энтекавир и тенофовир) или интерферона альфа-2b. Убедительно показано, что профилактика ламивудином эффективна в снижении реактивации, а также в снижении показателя летальности до 70% у пролеченных пациентов. Иногда альфа-интерфероны («Интерферон альфа-2а», «Виферон», «Роферон-А», «Инtron А» и др.) применяются в комплексе с нуклеозидными аналогами.

Как было указано выше, в отличие от других вирусных гепатитов, ГВ относится к инфекциям с управляемыми способами специфической профилактики, и вакцинирование играет решающую роль в предотвращении распространения инфекции. Однако показано, что протективный иммунитет, определяемый по титру анти-HBs, с годами может падать до критического уровня, особенно если заражение происходит вариантом ВГВ, отличным от вакцинного [30].

Очевидно, с этим феноменом связан недостаточный профилактический потенциал ряда препаратов, использованных для вакцинации против ГВ в России. Наличие общей «консервативной» а-детерминанты HBsAg не вызывает универсальный иммунный ответ против всех известных подтипов ВГВ, которых насчитывается более десяти. Все эти подтипы вируса можно разбить на две основных группы: серотип «ау» и серотип «ад», отличающиеся второй взаимоисключающей антигенной детерминантой (у или d). В разных зонах земного шара обычно превалирует один из серотипов. В России доминирующим является серотип «ау» (от 75% до 95% в разных регионах) [31]. Поэтому вакцинацию населения следует проводить против ВГВ серотипа «ау». В последние 20 лет во всем мире используются рекомбинантные вакцины, состоящие из HBsAg того или иного серотипа. Кроме того, имеются данные о растущей распространенности мутантов, «ускользающих» от вакцинации. Это ставит вопрос о создании вакцин нового поколения, способных защитить как от «диких» штаммов, так и от мутантных форм ВГВ [32].

У пациентов с гемобластозами используется вакцинация против ГВ. Показана целесообразность применения вакцины против гепатита В по экстренной схеме вакцинации (0–7–21 день) в период развернутых проявлений основного заболевания и во время проведения интенсивной химиотерапии [33].

Вакцинация приводит к выработке антител у реципиентов и позволяет добиться резкого снижения (до 90%) распространенности гепатита В. Однако вакцинированным онкогематологическим больным при отсутствии определяемых количеств HBsAg перед проведением курса химиотерапии дополнительная вакцинация не рекомендуется. В то же время у ревакцинированных пациентов проведение иммунизации позволяет в 70% случаев достигнуть и сохранить адекватный титр антител в течение года после проведения курса химиотерапии [34]. Живые противовирусные вакцины противопоказаны во время проведения химиотерапии или выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вакцинация должна проводиться за 2 недели до начала химиотерапии и противопоказана во время лечения и в течение

6 месяцев после химио- и иммунотерапии. Ревакцинация может проводиться через 3 месяца после окончания этих видов лечения [35].

Таким образом, представленные данные указывают на необходимость проведения расширенного мониторинга серологических маркеров и высокочувствительной молекулярной диагностики гепатита В всем пациентам, нуждающимся в проведении химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в связи с необходимостью выбора стратегии вакцинации, противовирусной и иммуносупрессивной терапии.

Заключение

Совершенствование технологий лабораторной диагностики, внедрение безвозмездного донорства и вакцинации против гепатита В снизило опасность гемотрансфузионной передачи ВГВ. Однако риск заражения при переливании крови и ее компонентов от доноров, инфицированных вирусами гепатитов, остается. Особую остроту эта проблема приобретает для онкогематологических больных ввиду их иммунодепрессии и чувствительности к ряду инфекционных агентов, безопасных для иммунокомпетентных реципиентов. Поэтому необходимо решить вопрос о внесении соответствующего дополнения в порядок обследования доноров для этой категории пациентов. У иммуносупрессированных онкогематологических больных реактивация ВГВ-инфекции ведет к увеличению интервалов между циклами химиотерапии, а иногда приводит к ее прекращению, т.е. к неадекватному лечению соответствующей злокачественной опухоли. Необходимо также учитывать возможную роль мутантов ВГВ как при организации специфической профилактики, так и при терапии онкогематологических больных. Проблема оккультной (скрытой) ВГВ-инфекции диктует необходимость повышения качества диагностики, важнейшим моментом которой является внедрение серологических методов выявления анти-НВс и высокочувствительных методов выявления ДНК ВГВ с помощью ПЦР.

Литература

1. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ, апрель 2017. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>. Ссылка активна на 30.08.2017г.
2. Бессмельцев, С.С. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. — СПб.: Издательство «КН», 1997. — 178 с.
3. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома: руководство для врачей / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. — М.: МК, 2016. — 504 с.
4. Бессмельцев, С.С. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови : руководство для врачей / С.С. Бессмельцев, Н.А. Романенко. — М.: СИМК, 2017. — 228 с.
5. Бессмельцев, С.С. Особенности течения множественной миеломы у пожилых пациентов / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров // Вестн. гематол. — 2006. — Т. 2, №2. — С. 5—10.
6. Поддубная, И.В. Инфекции у больных гемобластозами / И.В. Поддубная, В.Б. Ларионова, Л.Г. Бабицева // Инфекции в онкологии / под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 114—123.
7. Бубнова, Л.Н. Частота встречаемости маркеров гепатита В и С у доноров и пациентов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в 2001—2015 гг. / Л.Н. Бубнова [и др.] // Трансфузиология. — 2016. — Т. 17, №2, Приложение 1. — С. 9—10.
8. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
9. Корниенко, М.Н. Выявление маркеров оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов / М.Н. Корниенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — Т. 20, №6. — С. 33—38.
10. Четчин, А.В. Предупреждение передачи вирусов гепатитов В и С при переливании донорской крови и ее компонентов / А.В. Четчин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2, Приложение. — С. 102.
11. Тарасенко, О.А. Опыт использования метода ПЦР для выявления возбудителей вирусных гепатитов В и С у серонегативных доноров / О.А. Тарасенко [и др.] // Справочник заведующего КДЛ. — 2011. — Т. 3. — С. 3—8.
12. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid amplification testing. N.Engl.Med.2004 Aug; 351 (8): 760-8.
13. Vermeulen M, Coleman C, Walker E, et al. Transmission of occult HBV infection by ID-NAT screened blood. Vox Sang. 2014; 107 (Suppl. 1): 146-7.
14. Белякова, В.В. Совершенствование лабораторного тестирования для обеспечения вирусной безопасности аллогенных гемокомпонентов: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.В. Белякова. — М., 2015. — 24 с.
15. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. Transfusion.2007 Oct; 47 (10): 1809-15.
16. Туполева, Т.А. Снижение частоты выявления инфекционных маркеров у доноров: совершенствование диагностики или селекция? / Т.А. Туполева [и др.] // Вестник гематологии. — 2016. — Т. XII, № 4. — С. 56—57.
17. Туполева, Т.А. Лабораторные инструменты обеспечения вирусной безопасности компонентов донорской крови / Т.А. Туполева [и др.] // Молекулярная диагностика 2017 : сб. трудов. Т. 2. — М.: 2017. — С. 271—272.
18. Эсауленко, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика оккультного гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 66—72.
19. Габдрахманов, И.А. Скрытая («оккультная») HBV-инфекция (клинический случай) / И.А. Габдрахманов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 107—109.
20. Schmeltzer P, Sherman K. Occult hepatitis B — clinical implications and treatment decisions. Dig. Dis. Sci.2010 Dec; 55 (12): 3328-35.
21. Семенов, Т.А. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных / Т.А. Семенов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — Т. 67. — С. 9—14.
22. Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma

therapy in an anti-HBc negative patient. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 597-601.

23. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmitt A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood.* 2003 Sep; 102 (5): 1930.

24. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (3): 236-41.

25. Останкова, Ю.В. Выявление occultного гепатита В при низкой вирусной нагрузке в периферической крови HBsAg-негативных доноров крови / Ю.В. Останкова, А.В. Семенов // Материалы XI съезда Всероссийского науч.-практ. Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения». — СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. — С. 310.

26. Dervite I, Hober D, Morel PN. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *Engl. J. Med.* 2001 Jan; 344 (1): 68-9.

27. Vento S, Cainelli F, Longhi M. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002 Jun; 3 (6): 333-40.

28. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J. Clin. Oncol.* 2005 Feb; 23 (4): 705-11.

29. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2004 Jan; 83 (1): 58-60.

30. Qawasmi M, Samuh M, Glebe D, et al. Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11 (7): 1717-24.

31. Крымский, М.А. Соответствие вакцины против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации / М.А. Крымский [и др.] // Биофарм. Журнал. — 2010. — Т. 2, № 5. — С. 8—15.

32. Семенов, Т.А. Серологический и молекулярно-биологический анализ результатов вакцинации против гепатита В медицинского персонала / Т.А. Семенов [и др.] // КМАХ. — 2015. — Т. 17, № 1. — С. 73—78.

33. Ледин, Е.В. Эффективность специфической иммунопрофилактики гепатита В у больных онкогематологического профиля: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Ледин. — М., 2008. — 23 с.

34. Arrowood JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (7-8): 1219-29.

35. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — М, 2016. — 419 с.

References

1. Hepatitis B. Fact sheet WHO, July 2017. — Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>. [cited 2017 Aug30].

2. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Ultrasonic diagnostics in hematological practice. Saint-Petersburg: «KN»; 1997 (In Russian).

3. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Multiple Myeloma: Guidelines for Physicians. Moscow: MK, 2016 (In Russian).

4. Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in tumorous diseases of the blood system: a guide for doctors: Guidelines

for Physicians. Moscow: Special Publishing House of Medical Books, 2017 (In Russian).

5. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. *Vestnik Gematologii.* 2006; 2 (2): 5-10 (In Russian).

6. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. Moscow: Practical medicine, 2009. Poddubnaja I.V. Infection in patients with hematological malignancies; p. 114-23 (In Russian).

7. Bubnova L.N., Matveeva T.A., Berkos M.V. et al. *Transfuziologija.* 2016; 17 (2), Suppl. 1: 9-10 (In Russian).

8. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Herpesvirus infections. Saint-Petersburg: Publishing house SpetsLit; 2013 (In Russian).

9. Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V. et al. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2015; 20 (6): 33-8 (In Russian).

10. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Makeev A.B. et al. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8 (2), Supply: 102 (In Russian).

11. Tarasenko O.A., Gukasjan I. A., Sobolevskaja L.V., Chernenko T.V. *Spravochnik zavedujushhego KDL.* 2011; 3: 3-8 (In Russian).

12. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid amplification testing. *N. Engl. Med.* 2004 Aug; 351 (8): 760-8.

13. Vermeulen M, Coleman C, Walker E, et al. Transmission of occult HBV infection by ID-NAT screened blood. *Vox Sang.* 2014; 107 (Suppl. 1): 146-7.

14. Beljakova V.V. Sovershenstvovanie laboratornogo testirovaniya dlja obespecheniya virusnoj bezopasnosti allogennyh gemokomponentov [Improving laboratory testing to ensure the viral safety of allogeneic hemocomponents] [author's abstract]. Moscow (Russia), 2015. 24 p. (In Russian).

15. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion.* 2007 Oct; 47 (10): 1809-15.

16. Tupoleva T.A., Abakarov R.R., Ignatova E.N. et al. *Vestnik gematologii.* 2016; 12 (4): 56-7 (In Russian).

17. Tupoleva T.A., Romanova T.Ju., Abakarov R.R. et al. Laboratornye instrumenty obespecheniya virusnoj bezopasnosti komponentov donorskoj krvi [Laboratory tools for ensuring the viral safety of donated blood components]. In: *Molekuljarnaja diagnostika 2017 [Molecular diagnostics 2017].* Vol. 2. Moscow; 2017. P. 271-2 (In Russian).

18. Jesaulenko E.V., Suhoruk A.A., Ponjatishina M.V. et al. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8 (1): 66-72 (In Russian).

19. Gabdrahmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V. et al. *Zhurnal infektologii.* 2017; 9 (1): 107-9 (In Russian).

20. Schmeltzer P, Sherman K. Occult hepatitis B — clinical implications and treatment decisions. *Dig. Dis. Sci.* 2010 Dec; 55 (12): 3328-35.

21. Semenenko T.A., Jarosh P.V., Bazhenov A.I. et al. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika.* 2012; 67: 9-14 (In Russian).

22. Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 597-601.

23. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmitt A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood.* 2003 Sep; 102 (5): 1930.

24. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (3): 236-41.

25. Ostankova Ju.V., Semenov A.V. Vyjavlenie okkul'tnogo gepatita B pri nizkoj virusnoj nagruzke v perifericheskoj krovi HBsAg-negativnyh donorov krovi [Detection of occult hepatitis B with low viral load in the peripheral blood of HBsAg-negative blood donors]. In: Materialy XI s # ezda Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo Obshhestva jepidemiologov, mikrobiologov i parazitologov «Obespechenie epidemiologicheskogo blagopoluchija: vyzovy i reshenija» [XI Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists «Ensuring Epidemiological Wellbeing: Challenges and Solutions»]. Saint-Petersburg (Russia): Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 2017. P. 310 (In Russian).
26. Dervite I, Hober D, Morel PN. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. Engl. J. Med. 2001 Jan; 344 (1): 68-9.
27. Vento S, Cainelli F, Longhi M. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. Lancet Oncol. 2002 Jun; 3 (6): 333-40.
28. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J. Clin. Oncol. 2005 Feb; 23 (4): 705-11.
29. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Ann. Hematol. 2004 Jan; 83 (1): 58-60.
30. Qawasmi M, Samuh M, Glebe D, et al. Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood. Hum Vaccin. Immunother. 2015; 11 (7): 1717-24.
31. Krymskij M.A., Krymskij R.M., Budanov M.V., Borisova V.N. Biofarmaceuticheski jzhurnal. 2010; 2 (5): 8-15 (In Russian).
32. Semenenko T.A., Nikitina G. Ju., Jarosh L.V. et al. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2015; 17 (1): 73-8 (In Russian).
33. Ledin E.V. Jeffektivnost' specificheskoy immunoprolaktiki gepatita B u bol'nyh onkogematologicheskogo profilja [The effectiveness of specific immunoprophylaxis of hepatitis B in patients with hematological profile] [author's abstract]. Moscow; 2008. 23 p. (In Russian).
34. Arrowood JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. Ann Pharmacother. 2002; 36 (7-8): 1219-29.
35. Poddubnaja I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow; 2016 (In Russian).

Авторский коллектив:

Чеботкевич Виталий Николаевич — руководитель лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: vitnikcheb@mail.ru

Бессмельцев Станислав Семенович — заместитель директора по научной работе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-67-80, e-mail: bsshem@hotmail.com

Данильченко Владимир Васильевич — руководитель научно-организационного отдела Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-56-38; e-mail: 3013885@mail.ru

Кайтанджан Елена Иосифовна — ведущий научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: kei_47@mail.ru

Бурылев Виталий Владимирович — старший научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: vitaliy_burylev@mail.ru

Киселева Екатерина Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: venefika989@gmail.com

Чечеткин Александр Викторович — директор Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: aschech@rambler.ru