

СТРУКТУРА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ И ДИНАМИКА ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Т.В. Антонова, М.С. Ножкин, Е.Ю. Карнаухова, Л.С. Зубаровская

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

The structure of viral hepatitis and dynamics of cytolytic syndrome in patients with oncohaematological diseases

T.V. Antonova, M.S. Nozhkin, E.Yu. Karnaukhova, L.S. Zubarovskaya

First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить структуру вирусных гепатитов у онкогематологических больных и активность ферментов АлАТ и АсАТ на фоне применения различных методов лечения основного заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 2000 историй болезни пациентов НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за период с 2001 по 2014 г. Оценили динамику цитолитических ферментов на фоне терапии онкогематологических заболеваний (полихимиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, симптоматическая), сопоставили показатели в группах больных с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами (175 пациентов) и без патологии печени (203 пациента). Для статистического анализа использовали пакет программ SAS.

Результаты. За анализируемый десятилетний период у 9 % онкогематологических пациентов специализированного центра выявлены маркеры гемоCONTACTных вирусных гепатитов. Результаты исследования показали, что у больных с сопутствующими вирусными гепатитами, в отличие от сопоставимой группы без гепатитов, после лечения онкогематологического заболевания существенно повышается активность АлАТ и АсАТ по сравнению с исходными значениями. После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток активность ферментов увеличивалась в среднем в 2 раза, после курсов полихимиотерапии — в 3–4 раза. У пациентов без вирусных гепатитов изменений активности ферментов после проведения подобной терапии не наблюдали.

Заключение. Таким образом, установлено ассоциированное влияние на развитие цитолитического синдрома у онкогематологических больных как сопутствующего вирусного гепатита, так и токсического воздействия методов лечения с применением полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, цитолитический синдром, онкогематологические заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полихимиотерапия.

Abstract

The aim of the research. Evaluation of the structure of viral hepatitis in patients with oncohaematological diseases and activity of ALT and AST during various methods of treatment of the main disease.

Materials and methods. Retrospective analysis of data from 2000 patients treated during 2001–2014 in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation Pavlov of the First Saint Petersburg State Medical University was carried out. The dynamics of cytolytic enzymes during therapy (polychemotherapy, transplantation of hematopoietic stem cells, symptomatic) of oncohaematological diseases was evaluated between the patients with concomitant chronic viral hepatitis (N=175) and without liver pathology (N=203). Analysis was performed with SAS software.

Results. Over a 10-year follow-up period, 9 % of the oncohaematological patients of the specialized center identified markers of hemocontact viral hepatitis. The results of the study showed that in patients with concomitant viral hepatitis, in contrast to a group without hepatitis the activity of ALT and AST significantly increased compared to baseline values after the treatment of hematological malignancy. It was twofold increase of the activity of enzymes after transplantation of hematopoietic stem cells and 3–4-fold increase after courses of polychemotherapy. In patients without viral hepatitis, changes in enzyme activity after such therapy were not observed.

Summary. Thus, the associated effect of concomitant viral hepatitis and toxic effects of treatment methods with the use of polychemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells was proven on the development of cytolytic syndrome in oncohaematological patients.

Key words: viral hepatitis, cytolytic syndrome, oncohaematological diseases, hematopoietic stem cell transplantation, polychemotherapy.

Введение

Злокачественные заболевания системы крови являются важной проблемой здравоохранения. Экономический ущерб, связанный с терапией, инвалидизацией и летальностью от гемобластозов, в развитых странах занимает второе место после рака легкого [1].

Терапия злокачественных заболеваний системы крови совершенствуется и развивается, вводятся новые препараты и протоколы химиотерапии, режимы кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что повышает эффективность лечения. Однако серьезной проблемой пациентов остаются инфекции, возникновение которых связано как с основным заболеванием, так и с широко применяемыми современными методами лечения. Течение и лечение заболеваний крови нередко осложняются состояниями, требующими переливания компонентов крови, что, в свою очередь, повышает риск заражения пациентов гемоконтактными инфекциями, среди которых вирусные гепатиты (ВГ) занимают особое место [2, 3].

На современном этапе существует несколько вариантов лечения пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови на основе комбинации цитостатических препаратов и иммунотерапии, среди которых: полихимиотерапия, ТГСК от аутологичного и аллогенного донора, таргетная терапия (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ), вакцинация. Цитостатические препараты в различных комбинациях и дозах являются основой всех протоколов лечения, в том числе используются в качестве подготовки пациентов к различным видам ТГСК (режимы кондиционирования). В ходе ТГСК реципиенту вводят взвесь гемопоэтических стволовых клеток после режима кондиционирования, включающего цитотоксические препараты и/или лучевую терапию. Интенсивность режима кондиционирования определяется дозой препаратов, составляющей миелоаблативную или немиелоаблативную степень цитотоксических эффектов. Главным условием успешности ТГСК от аллогенного донора является достижение высокой иммуносупрессии, достаточной для создания иммунологической толерантности, необходимой для преодоления барьера гистосовместимости и приживания трансплантата [4]. Среди неблагоприятных последствий такой агрессивной терапии нередким становится поражение печени, генез которого может быть различен: токсичность химиотерапии, реакция «трансплантат против хозяина», одной из важных по частоте причин остаются ВГ. У больных, инфицированных вирусами гепатита и перенесших ТГСК, может произойти активация вирусной ин-

фекции с тяжелыми, прогностически неблагоприятными последствиями в виде фульминантной печеночной недостаточности, формирования цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6]. Отмечено негативное влияние ТГСК на течение и исход заболевания крови при наличии как HBV-, так и HCV-инфекции [7, 8]. Препараты, применяемые в режимах химиотерапии, не только оказывают влияние на морфофункциональное состояние печени. Некоторые из них, такие как ритуксимаб, могут вызывать реактивацию HBV-инфекции [9–11]. Имеются единичные исследования, в которых оценивали серологические маркеры активности ВГ на фоне ТГСК [10, 12, 13].

Одним из чувствительных и доступных маркеров оценки поражения печеночной паренхимы является активность в крови печеночноспецифических ферментов АлАТ и АсАТ, отражающих наличие и выраженность цитолитического синдрома. В настоящее время существуют различные трактовки повышения в крови уровня цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с ВГ.

М. Arico и соавт. [10] считают, что при онкогематологических заболеваниях, помимо собственно специфического поражения печеночной ткани, имеет значение гепатотоксическое действие полихимиотерапии. Влияние вирусных гепатитов, по их мнению, не столь значимо, а изменение показателей цитолиза трудно предсказуемо и неоднозначно. Напротив, Н. Meir et al. [11], изучив цитолитическую активность у больных с маркерами HBV/HCV-инфекции на фоне полихимиотерапии, пришли к выводу, что активность ферментов связана лишь с наличием вирусных гепатитов и не связана с проведением полихимиотерапии.

Цель исследования — оценить структуру вирусных гепатитов у онкогематологических больных и активность ферментов АлАТ и АсАТ на фоне применения различных методов лечения основного заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность ВГ среди онкогематологических больных, проходивших обследование и лечение в крупном специализированном центре.
2. Изучить динамику активности ферментов АлАТ и АсАТ на фоне различных методов лечения онкогематологических заболеваний у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) и без гепатитов.
3. Сопоставить влияние различных методов лечения онкогематологических заболеваний на динамику цитолитического синдрома у больных с сопутствующими ХВГ.

Материалы и методы

Проведена оценка распространенности ВГ среди онкогематологических больных на основе анализа 2000 историй болезни пациентов, обследованных и получавших лечение в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (директор д.м.н. профессор Б.В. Афанасьев) за период с 2001 по 2014 г. Проведен ретроспективный анализ 179 историй болезней онкогематологических больных с сопутствующими ВГ В и/или С и 203 историй болезней онкогематологических больных без ВГ. Диагноз «Хронический вирусный гепатит» был установлен анамнестически и подтвержден наличием в крови маркеров HBV/HCV-инфекции. Оценку наличия и выраженности цитолитического синдрома проводили путем определения активности в крови ферментов АЛАТ и АсАТ (биохимический анализатор «Olympus AU640», Германия) до начала терапии, через 7 дней от начала и через 7–10 дней после окончания терапии (или курса терапии) основного заболевания.

Выраженность цитолитического синдрома оценили при проведении полихимиотерапии (у 58 пациентов); при назначении режима кондиционирования перед ТГСК (у 35 пациентов). Сравнили динамику показателей цитолитического синдрома у больных с ХВГ и без патологии печени в анамнезе. Кроме того, оценили активность ферментов у 19 пациентов с сопутствующим ХВГ на фоне симптоматической терапии основного заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SAS. Для описания средних использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me [Q1; Q3]). Для анализа данных применили тест Манна – Уитни (для сравнения двух независимых выборок), тест Вилкоксона (для сравнения двух связанных выборок). Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За период с 2001 г. по 2014 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой были госпитализированы 179 онкогематологических больных с сопутствующими ВГ, что составило 9% от всех пациентов, проходивших обследование и лечение. Это были лица мужского (60%) и женского пола в возрасте от 0 до 80 лет. Преобладала возрастная группа от 19 до 45 лет (50%), 24% пациентов были в возрасте от 46 до 70 лет, лица от 0 до 18 лет составили 25%.

Пациенты с ВГ имели следующие онкогематологические заболевания:

- острый лимфобластный лейкоз – 29%;
- неходжкинские лимфомы – 19%;
- острый миелолейкоз – 16%;

- хронический лимфолейкоз – 8%;
- лимфома Ходжкина – 8%;
- хронический миелолейкоз – 9%;
- апластическая анемия – 5%;
- множественная миелома – 4%;
- миелодиспластический синдром – 2%.

Спектр ВГ у онкогематологических больных был представлен в половине случаев (53% – 95 пациентов) хроническим гепатитом В (ХГВ); хронический гепатит С (ХГС) обнаружен у 75 пациентов (42% случаев); у 5 пациентов диагностирован ХГВ + С (рис. 1).

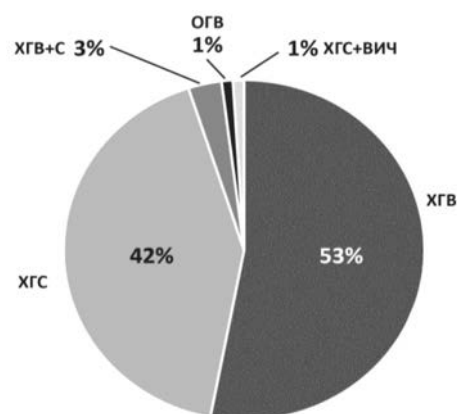


Рис. 1. Этиологическая структура ВГ у онкогематологических больных

На протяжении 10 лет (до 2011 г.) в структуре ВГ у онкогематологических больных преобладал ХГВ. С 2012 г. отмечено ежегодное увеличение числа пациентов с ХВГ, среди которых чаще стали регистрировать ХГС (рис. 2).

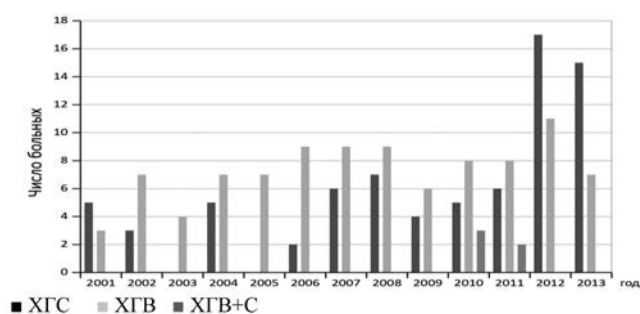


Рис. 2. Динамика этиологической структуры ВГ у онкогематологических больных

Из исследования были исключены 2 пациента с ОГВ и 2 пациента с ХГС + ВИЧ. Таким образом, группу исследования составили 175 онкогематологических больных с сопутствующим ХВГ.

В группу сравнения были отобраны истории болезни 203 пациентов без сопутствующей патологии печени, сопоставимых с группой исследования по спектру онкогематологических заболеваний, полу, возрасту, методу лечения.

При оценке исходных показателей активности цитолитических ферментов у пациентов с ХВГ и без него средние показатели были в пределах нормы (до 40 Ед/л). Средняя активность ферментов до начала терапии у пациентов с ХВГ и в группе без гепатитов не имела значимых различий (табл. 1).

Существенные различия обнаружены в динамике активности цитолитических ферментов у онкогематологических больных на фоне терапии основного заболевания (табл. 1). В группе больных с ХВГ активность АлАТ и АсАТ значительно повышалась после проведенного лечения в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$). У пациентов без ХВГ средние показатели активности ферментов после лечения не отличались от исходных. Между тем, как видно из данных таблицы 1, колебания активности ферментов (min – max) указывали на наличие случаев с выраженным цитолизом гепатоцитов не только в группе пациентов с ХВГ, но и в группе без гепатитов (max активность АлАТ 158,1 Ед/л и max активность АсАТ 360,7 Ед/л).

При подготовке к ТГСК с целью кондиционирования в трети случаев был использован миелоаблативный режим химиотерапии, у остальных пациентов – немиелоаблативный режим. Активность показателей цитолиза в группах больных, получавших разные режимы кондиционирования, в динамике не различалась ($p > 0,05$), что позволило далее проводить анализ без учёта использованного режима кондиционирования.

Как видно из данных таблицы 2, у пациентов с ХВГ, получавших ТГСК, после лечения показатели активности АлАТ и АсАТ были выше исходных значений, причем средняя активность ферментов после ТГСК была повышена в 2 и более раза. В группе сравнения изменений средней активности ферментов после проведения ТГСК не наблю-

далось. Следует отметить, что активность цитолитических ферментов у пациентов с ХВГ была выше показателей пациентов без ХВГ как до начала, так и после окончания лечения, однако в этой группе были пациенты с исходно нормальными значениями показателей.

При анализе активности ферментов до начала лечения (1), во время ТГСК (2) и через 7–10 дней после ТГСК (3) установлено, что статистически значимое повышение показателей отмечается лишь через 7–10 дней после ТГСК. Так, средняя активность АлАТ составила до ТГСК – 105,5 [22,3;122,5] Ед/л, во время ТГСК – 104,0 [21,1;121,4] Ед/л, ($p_{1-2} = 0,610$); и через 7–10 дней после ТГСК – 243,4 [52,0;384,5] Ед/л ($p_{2-3} = 0,028$). Аналогичные данные получены и при анализе динамики активности АсАТ.

Изменения активности цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов, получавших полихимиотерапию, также имели различия в зависимости от наличия или отсутствия ХВГ (табл. 2). Так, при сопутствующем ХВГ средняя активность АлАТ и АсАТ после курса полихимиотерапии значительно повышалась ($p < 0,001$), средние показатели активности ферментов были увеличены в 3–4 раза по сравнению с исходными, в то время как у пациентов без ХВГ средняя активность ферментов не повышалась и оставалась в пределах нормальных колебаний. У пациентов с ХВГ активность ферментов повышалась уже в процессе (на фоне проведения) химиотерапии (АлАТ 72,8 [29,5;76,0] Ед/л) по сравнению с исходными показателями (47,9 [17,4;38,1] Ед/л, $p < 0,041$).

Также сопоставили активность цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХВГ, получавших полихимиотерапию и ТГСК, с группой пациентов, получавших симптоматическое лечение (табл. 3).

Из данных таблицы 3 видно, что пациенты с ХВГ, получавшие ТГСК, до начала лечения имели более высокую активность цитолитических ферментов, чем пациенты, получавшие симптома-

Таблица 1

Динамика цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с сопутствующими ВГ и без гепатитов на фоне проводимой терапии

Пациенты	АлАТ Ед/л min – max; Me (25;75)			АсАТ min – max; Me (25;75)		
	до начала терапии	после окончания терапии *	p	до начала терапии	после окончания терапии *	p
(1) Группа основная (+ ХВГ) n = 175	5,50 – 868,0 30,0 (20,0; 56,9)	11,6 – 849,0 62,2 (38,5; 261,7)	0,05	11,7 – 458,1 36,0 (26,2; 58,1)	14,0 – 1500,0 63,0 (36,3; 142,5)	0,05
(2) Группа сравнения (без ВГ) n = 203	8,8 – 158,1 22,2 (16,5; 36,0) $p_{1-2} = 0,342$	8,7 – 431,0 25,6 (16,0; 47,1)	0,75	9,9 – 360,7 26,2 (18,9; 41,9) $p_{1-2} = 0,351$	8,0 – 245,0 36,6 (17,9; 44,3)	0,346

* – к моменту выписки из стационара.

Таблица 2

Динамика цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с сопутствующими ХВГ и без гепатитов на фоне проводимой ТГСК и полихимиотерапии

Группы пациентов/ метод лечения	АлАТ Ед/л min – max; Me (25;75)			АсАТ Ед/л min – max; Me (25;75)		
	до начала терапии	после окончания терапии*	p	до начала терапии	после окончания терапии*	p
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток						
Пациенты (+ ХВГ) n = 14	5,5 – 687,0 105,5 (22,3; 122,5)	11,6 – 687,7 243,4 (52,0; 384,5)	0,026	11,7 – 250,6 88,8 (28,3; 166,3)	17,6 – 553,0 219,6 (46,6; 337,8)	0,013
Пациенты (без ХВГ) n = 21	8,8 – 119,2 30,8 (13,4; 36,0) p = 0,02	12,5 – 273,0 45,8 (16,2; 60,8) p = 0,01	0,588	9,9 – 360,7 26,2 (22,3; 122,5) p = 0,04	8,0 – 245,0 36,6 (52,0; 384,5) p = 0,01	0,351
Полихимиотерапия						
Пациенты (+ ХВГ) n = 42	6,7 – 399,0 47,9 (17,4; 38,1)	14,8 – 849,0 166,5 (35,4; 157,4)	0,001	14,0 – 217,0 33,6 (24,6; 45,6)	14,0 – 1500,0 159,8 (32,0; 113,5)	0,001
Пациенты без ХВГ n = 16	14,3 – 158,1 23,0 (19,9; 37,0)	8,7 – 431,0 28,0 (15,7; 44,7)	0,877	9,9 – 360,7 22,3(15,4; 37,2)	10,4 – 245,0 23,0(13,8; 48,9)	0,717
Симптоматическая терапия						
Пациенты (+ ХВГ) n = 19	12,0 – 868,0 32,0 (25,0; 72,0)	21,0 – 397,0 49,0 (37,7; 60,6)	0,177	18,6 – 458,1 38,5 (26,9; 107,1)	19,0 – 165,0 60,7 (36,9; 93,4)	0,173

* – через 7 – 10 дней после ТКМ, или после завершения курса полихимиотерапии, или на момент выписки из стационара при симптоматической терапии.

Таблица 3

Активность АлАТ и АсАТ у онкогематологических больных с сопутствующими ХВГ, получавших разные схемы лечения, в сравнении с симптоматической терапией

Показатели Me (25;75) (Ед/л)	Вариант терапии		
	(1) n = 14 ТГСК	(2) n = 42 полихимиотерапия	(3) n = 19 симптоматическая
АлАТ до начала терапии	105,5 (22,3; 122,5)	47,9 (17,4; 38,1)	32,0 (25,0; 72,0) p1-3 = 0,038 p2-3 = 0,290
АлАТ после окончания терапии	243,4 (52,0; 384,5)	166,5 (35,4; 157,4)	49,0 (37,7; 60,6) p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,040
АсАТ до начала терапии	88,8 (28,3; 166,3)	33,6 (24,6; 45,6)	38,5 (26,9; 107,1) p1-3 = 0,050 p2-3 = 0,290
АсАТ после окончания терапии	219,6 (46,6; 337,8)	159,8 (32,0; 113,5)	60,7 (36,9; 93,4) p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,038

ческую терапию, в то время как в группе больных, получавших полихимиотерапию, цитолиз был незначительный и не отличался от показателей пациентов с симптоматической терапией. После окончания полихимиотерапии и проведения ТГСК у больных с сопутствующим ХВГ активность АлАТ и АсАТ была выше, чем у онкогематологических пациентов с ХВГ, получавших симптоматическую терапию.

Заключение

Представленные результаты, полученные в крупном специализированном центре по лечению

онкогематологических больных за десятилетний период, свидетельствуют о том, что онкогематологические пациенты разных возрастных групп имеют высокий риск инфицирования гемоконтактными ВГ. Отмечена тенденция к уменьшению доли HBV-инфекции, что можно объяснить успешной вакцинацией и эффективным контролем донорской крови. Ведущим этиологическим фактором становится HCV, в отношении которого отсутствует специфическая профилактика.

Известными маркерами гепатита любой этиологии служат печеночноклеточные ферменты, активность которых значительно повышается в

крови при диффузном цитолизе гепатоцитов, лежащем в основе синдрома гепатита. Эти показатели широко применяют как для диагностики, так и для мониторинга поражения печени.

Результаты исследования показали, что у онкогематологических больных с сопутствующими ХВГ (175 пациентов), подтвержденными маркерами HBV/HCV инфекции, в отличие от сопоставимой по основному заболеванию и методам лечения группы пациентов без гепатитов (203 пациента), после лечения основного заболевания значительно повышалась активность цитолитических ферментов по сравнению с исходными показателями. После проведения ТГСК активность АЛАТ и АсАТ увеличивалась в среднем в 2 раза, после курсов полихимиотерапии — в 3–4 раза. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что применение полихимиотерапии и режимов кондиционирования перед ТГСК у пациентов с ХВГ приводит к повышению активности ферментов, в то время как у онкогематологических пациентов без ХВГ эти же методы лечения не сопровождаются развитием цитолитического синдрома. Бесспорно, увеличение показателей цитолиза может быть обусловлено активацией вирусной инфекции. Кроме того, эти данные позволяют судить о том, что токсическому повреждению печени способствует наличие у пациента вирусного поражения, снижающего порог чувствительности печени к токсическим воздействиям. В настоящее время большинство исследований, касающихся изучения ВГ при злокачественных заболеваниях системы крови, ограничиваются эпидемиологическими аспектами и анализом преимущественно серологических маркеров инфицированности.

Прогнозирование влияния инфекции на течение и исход онкогематологического заболевания возможно только на основе уточненного диагноза ХВГ, что позволит разработать алгоритм ведения и лечения этой сложной категории пациентов. Это особенно актуально в настоящее время в связи со значительным расширением возможностей противовирусной терапии ХГВ и ХГС.

Литература

- Булиева, Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах / Н.Б. Булиева // Медицинский альманах — 2011. — № 5. — С. 132-137.
- Zhang L, Pen Y, Hu QY. A prospective study on HGV infection after transfusion in pediatric hematological children. J Tongji Med Univ. 1998 Apr; 18(4): 250-2.
- Осипов, Д.А. Маркеры вирусных гепатитов В и С у доноров и трансфузионных больных: дис. ... к-та мед. наук / Д.А. Осипов — Новосибирск: НГМА, 2006. — 160 с.
- Волкова, М.А. Клиническая онкогематология / М.А. Волкова. М.: Медицина, 2007. — 1144 с.
- Титова, В.Б. Ведение вирусного гепатита В у гематологических больных / В.Б. Титова, Н.М. Беляева, М.Ю. Кесаева // Практическая медицина. — 2012. — № 5. — С. 155–159.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С. / В.Г. Савченко [и др.]. — 2014. — 14с. URL: <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/17.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-limfomy-s-gepv-i-s.pdf>
- Oliver NT, Nieto YL, Blechacz B, et al. Severe hepatitis C reactivation as an early complication of hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2017 Jan; 52(1): 138-40.
- Law MF, Ho R, Cheung CKM, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. World J Gastroenterol. 2016 July; 22(28): 6484-500
- Watanabe M, Shibuya A, Tsunoda Y, et al. Re-appearance of hepatitis B virus following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. Liver Int. 2011 Mar; 31(3): 340-
- Лопаткина, Т.Н. Реактивация вируса гепатита В у больных гематологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию / Т.Н. Лопаткина, Д.Т. Абдурахманов, Е.В. Волчкова // MEDRU [Internet]. — 2013. URL: <https://medi.ru/info/8991/>.
- Чеботкевич, В.Н. Вирусный гепатит В у онкогематологических больных (обзор литературы) / В.Н. Чеботкевич [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 24–30.
- Arico M, Maggiore G, Silini E, Bono F. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1994 Sep; 84(9): 2919-22.
- Meir H, Balawi I, Nayel H, et al. Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: relation to hepatitis infection. Med Pediatr Oncol. 2001 Apr; 36(4): 469-73.

References

- Bulieva N.B. Meditsinskiy al'manakh. 2011; 5: 132-137 (in Russian)
- Zhang L, Pen Y, Hu QY. A prospective study on HGV infection after transfusion in pediatric hematological children. J Tongji Med Univ. 1998 Apr; 18(4): 250-2.
- Osipov D. A. Markery virusnykh gepatitov B i C u donorov i transfuzionnykh bol'nykh [Markers of a viral hepatitis B and C in the donors and transfusion patients] [dissertation]. Novosibirsk (Russia): Novosibirsk state medical Academy; 2006. 160 p. (in Russian)
- Volkova, M. A. Clinical oncology. Moscow: Medicine; 2007. 1144 p. (in Russian)
- Titova V.B. Practical Medicine. 2012; 5: 155-159. (in Russian)
- Savchenko V.G., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in patients infected with hepatitis B and C viruses. Moscow; 2014. (in Russian) URL: <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/17.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-limfomy-s-gepv-i-s.pdf>
- Oliver NT, Nieto YL, Blechacz B, et al. Severe hepatitis C reactivation as an early complication of hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2017 Jan; 52(1): 138-40.
- Law MF, Ho R, Cheung CKM, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. World J Gastroenterol. 2016 July; 22(28): 6484-500
- Watanabe M, Shibuya A, Tsunoda Y, et al. Re-appearance of hepatitis B virus following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. Liver Int. 2011 Mar; 31(3): 340-

phoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. Liver Int. 2011 Mar; 31(3): 340-7.

10. Lopatkina T.N., et al. Reactivation of hepatitis B virus in patients with hematological diseases on immunosuppressive or cytotoxic therapy. MEDI.RU [Internet]. 2013 (in Russian). URL: <https://medi.ru/info/8991/>.

11. Chebotkevich V.N., et al. Journal of Infectology. 2017; 9(4): 24 – 30 (in Russian).

12. Arico M, Maggiore G, Silini E, Bono F. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1994 Sep; 84(9): 2919-22.

13. Meir H, Balawi I, Nayel H, et al. Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: relation to hepatitis infection. Med Pediatr Oncol. 2001 Apr; 36(4): 469-73.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovav28@yandex.ru

Ножкин Михаил Сергеевич — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@yandex.ru

Карнаухова Елена Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: elena_yk@list.ru

Зубаровская Людмила Степановна — руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-62-64, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru