

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)

На правах рукописи

НОЖКИН

Михаил Сергеевич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С
У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Антонова Тамара Васильевна
доктор медицинских наук профессор

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Хронический гепатит С у онкогематологических больных, состояние проблемы	13
1.2 Полихимиотерапия у онкогематологических пациентов с хроническим гепатитом С	17
1.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов с хроническим гепатитом С.....	24
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
Глава 3. АНАЛИЗ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПО ДАННЫМ КРУПНОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА: ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	42
3.1. Частота выявления маркеров гепатитов В и С у онкогематологических пациентов.....	42
3.2. Сопоставление течения онкогематологических заболеваний с сопутствующим хроническим гепатитом С и без маркеров вирусных гепатитов.....	45
Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С КАК СОПУТСТВУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ.....	60

4.1. Анамнестические, клинические, биохимические характеристики хронического гепатита С у онкогематологических пациентов	60
4.2. Профиль хронического гепатита С у онкогематологических пациентов	68
Глава 5. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ.....	71
5.1. Полихимиотерапия в условиях коморбидности: влияние на биохимическую и вирусологическую активность сопутствующего хронического гепатита С	71
5.2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в условиях коморбидности: влияние на биохимическую и вирусологическую активность сопутствующего хронического гепатита С	79
5.3. Влияние сопутствующего хронического гепатита С на результаты ПХТ и ТГСК у онкогематологических пациентов: частота осложнений и одногодичная выживаемость.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический гепатит С (ХГС) и злокачественные заболевания кроветворной и лимфатической ткани являются социально значимыми проблемами здравоохранения.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ХГС зарегистрирован у 71 миллиона человек [5]. HCV-инфекция является основной причиной хронических заболеваний печени. По предварительным данным на территории США живут, по крайней мере, 3,5 миллиона человек с ХГС и около половины из них не знают о том, что инфицированы [151]. Заболеваемость ХГС в Российской Федерации остается стабильно высокой, в 2017 году составила 34,6 случаев на 100 тыс. населения, в Северо-Западном федеральном округе в 1,5 раза выше - 49,4 случаев на 100 тыс. населения [32, 48].

Онкогематологические заболевания, как и хронические вирусные гепатиты, отличаются относительно высокой заболеваемостью и рисками неблагоприятных исходов. В 2020 году в США смертность от онкогематологических заболеваний составила 9,5% от всех случаев летальных исходов от злокачественных заболеваний в США [63].

В Российской Федерации в 2018 году злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической тканей были впервые выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, причем обращает на себя внимание, что за последние 10 лет отмечен прирост заболеваемости на 22,7% [14]. В период с 2000 по 2012 гг. в Санкт-Петербурге показатель распространенности лимфом увеличился с 69,9 до 96,0 случаев на 100 тыс. населения; лейкозов с 49,7 до 79,3 случаев на 100 тыс. населения [13].

Последние годы характеризуются значительными достижениями в лечении злокачественных заболеваний крови, совершенствуются схемы

полихимиотерапии (ПХТ), широко применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), это приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов.

В связи с особенностями онкогематологической патологии и применением новых методов и средств лечения серьезной проблемой остаются различные инфекционные заболевания [100, 136]. Онкогематологические пациенты являются группой высокого риска гемоконтактного заражения вирусными гепатитами [7, 8, 24, 127], среди которых гепатит С занимает лидирующее положение [41]. Обсуждается роль HCV в инициации и прогрессировании не только гепатокарциномы, но и других злокачественных заболеваний, что получило убедительное подтверждение при неходжкинских лимфомах [28, 75, 93, 113, 131, 132].

Широкое распространение ХГС, длительное торпидное течение приводит к частому сочетанию этой инфекции с патологией различных органов и систем, тем более в условиях высокого риска заражения. Увеличивается количество исследований, посвященных изучению коморбидности ХГС и сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, в которых обсуждается роль хронической HCV-инфекции как отягощающего фактора [67, 68, 145, 163].

Нет однозначного суждения о влиянии сопутствующего ХГС на результаты лечения онкогематологических пациентов. Отчасти это связано с тем, что длительное время диагностика HCV-инфекции ограничивалась лишь выявлением антител к HCV, наличие которых не отражает характера инфекционного процесса, исследования носили описательный характер; часто в них оценивали изменение биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени у больных злокачественными заболеваниями крови (при мониторинге используется оценка динамики показателей трансаминаз – АЛТ и АСТ). Между тем, повышение активности трансаминаз может быть связано с разными причинами: специфическим поражением печеночной ткани, использованием для лечения цитотоксических химиопрепаратов, осложнениями ТГСК, включая реакцию

«трансплантат против хозяина» (РТПХ) и, бесспорно, с заражением вирусами гепатитов или активацией сопутствующих хронических вирусных гепатитов [94, 110, 164].

Коморбидность ХГС и онкогематологических заболеваний предполагает возможность взаимоотношающего влияния, что может сказываться на результатах лечения. Все шире в практике применяется ТГСК. Так, суммарный прирост ТГСК для лечения онкогематологических пациентов за период с 2008 по 2019 год составил в мире 29%, в России - 28% [25, 117]. Происходит снижение летальности, но она остается высокой 25,1% [143]. Нет однозначного мнения о влиянии сопутствующего ХГС на выживаемость пациентов после ТГСК и курсов полихимиотерапии.

В условиях радикального изменения этиотропного лечения ХГС с применением препаратов прямого противовирусного действия (ППД), отличающихся высокой эффективностью и незначительными нежелательными явлениями [11, 20, 46, 84, 133, 148], очевидна перспектива широкого их применения у онкогематологических пациентов.

Нуждается в уточнении связь хронической HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии и ТГСК пациентам с онкогематологическими заболеваниями, и влияние инфекции на выживаемость, что имеет значение для клинической практики.

Степень разработанности темы

Коморбидность ХГС и онкогематологических заболеваний обоснована повсеместным распространением и сохраняющейся высокой заболеваемостью, повышенным риском инфицирования и потенциальным влиянием сопутствующей инфекции на течение и исходы злокачественных заболеваний крови. Торпидное течение ХГС, при котором длительно отсутствуют клинические проявления и минимально изменены функции печени сопровождается прогрессированием

фиброза печени с развитием цирроза и риском гепатокарциномы. Это основная проблема ХГС. Многочисленные исследования, в том числе и последних лет, посвящены поиску факторов, влияющих на прогрессирование фиброза печени при ХГС [10, 16, 17, 19].

В условиях коморбидности с онкогематологическими заболеваниями долгосрочный прогноз ХГС приобретает второстепенное значение, актуальным для практики становится влияние ХГС на результаты лечения онкогематологических заболеваний с применением наиболее востребованных методов - полихимиотерапии и ТГСК, по этому поводу суждения исследователей неоднозначны [50, 74, 90, 115, 139]. Кроме того, не определены характеристики ХГС у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани, что необходимо для уточнения тактики ведения этих пациентов.

Цель: охарактеризовать сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов и оценить его влияние на течение основного заболевания с учетом проводимой терапии, оценить факторы, влияющие на выживаемость.

Задачи:

1. Оценить распространенность хронических вирусных гепатитов среди онкогематологических больных и результаты мониторинга активности АЛТ и АСТ по данным крупного специализированного центра.
2. Провести диагностику ХГС с учетом вирусологических, биохимических показателей, стадии фиброза печени у онкогематологических пациентов, госпитализированных в гематологические стационары Санкт-Петербурга в 2018 - 2019 гг. и охарактеризовать ХГС как сопутствующее заболевание.
3. Проанализировать динамику основных характеристик ХГС у онкогематологических пациентов на фоне проводимой полихимиотерапии и

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в сопоставлении с аналогичными группами пациентов без гепатита.

4. Оценить влияние сопутствующего ХГС на развитие осложнений полихимиотерапии и ТГСК и годовую выживаемость пациентов.
5. Установить факторы, влияющие на прогноз у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС.

Научная новизна исследования

Установлены основные признаки ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов: у 53% больных диагностика ХГС связана с онкогематологическим заболеванием; у 54% пациентов с наличием анти-НСV в крови обнаружена РНК НСV, возбудители преимущественно вирусы генотипа 1b и 3a, что согласуется с популяционными характеристиками; при этом высокая концентрация вируса в крови выявлена лишь в 7,7% случаев.

Получены новые данные о наличии у 40% онкогематологических пациентов тяжелого фиброза и цирроза печени при малосимптомных клинико-лабораторных проявлениях сопутствующего ХГС.

У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС полихимиотерапия и ТГСК не оказывают существенного влияния на биохимические показатели цитолиза - активность АЛТ и АСТ. Курсы полихимиотерапии у пациентов с сопутствующим ХГС не влияют на показатели вирусной нагрузки НСV.

Сопутствующий ХГС приводит к увеличению частоты осложнений на фоне проводимой полихимиотерапии и ТГСК у онкогематологических пациентов, и значимо влияет на ухудшение годовичной выживаемости.

К факторам, влияющим на прогноз онкогематологического заболевания с сопутствующим ХГС, относятся продолжительность ХГС более 5 лет, отсутствие противовирусной терапии или её назначение через 5 и более лет после

установления диагноза ХГС, возраст старше 55 лет, снижение массы тела пациента.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Характеристики ХГС у онкогематологических пациентов в основном совпадают с показателями при хронической HCV-инфекции в популяции и представлены незначительными клинико-лабораторными симптомами; вместе с тем среди них выявлена значительная доля пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени, что определяет значимое влияние сопутствующего ХГС на частоту осложнений полихимиотерапии и ТГСК.

Хронический гепатит С относится к факторам, влияющим на прогноз онкогематологического заболевания, что проявляется снижением одногодичной выживаемости и диктует необходимость безотлагательного проведения противовирусной терапии.

Методом логистической регрессии определены факторы риска летального исхода онкогематологического заболевания с сопутствующим ХГС: возраст пациента старше 55 лет, диагностика ХГС 5 и более лет назад, отсутствие противовирусной терапии или ее назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, снижение массы тела ($ИМТ < 20 \text{ кг/м}^2$).

Предложены алгоритмы обследования онкогематологического пациента при обнаружении антител к HCV в амбулаторных и стационарных условиях.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является прикладным научным исследованием. Теоретическим базисом данной работы являются научно-обоснованные данные о том, что ХГС сопровождается прогрессированием фиброза печени вплоть до цирроза, при этом возможно длительное субклиническое течение заболевания.

Методологическая база включает общенаучные методы (анализ, синтез, моделирование и индукция), частные научные методы (описание, измерение, сравнение), а так же философский уровень (диалектический метод).

Объект исследования: онкогематологические пациенты с сопутствующим ХГС и без сопутствующих заболеваний печени.

Предмет исследования: влияние сопутствующего ХГС на результаты лечения онкогематологического заболевания с применением полихимиотерапии и ТГСК; связанные с ХГС факторы, влияющие на результаты лечения онкогематологических больных.

Методы исследования: клинические, биохимические, молекулярно-биологические, иммуноферментные и инструментальные, статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

Онкогематологические пациенты относятся к группе высокого риска заражения гемоконтактными вирусными гепатитами, в настоящее время лидирующее положение среди них занимает ХГС. У 53% пациентов диагностика ХГС связана с онкогематологическим заболеванием.

Основные характеристики ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов: частота обнаружения РНК HCV в крови, генотипы вирусов, средние показатели активности трансаминаз соответствуют популяционным показателям. При коморбидности значительно чаще обнаружен тяжелый фиброз и цирроз печени, и в большинстве случаев выявлена низкая вирусная нагрузка.

Курсы полихимиотерапии и ТГСК не влияют на динамику средних показателей активности АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов с ХГС и без него. Полихимиотерапия не оказывает влияния на концентрацию вируса в крови.

Сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов приводит к увеличению частоты осложнений полихимиотерапии и ТГСК, ухудшению одногодичной выживаемости. Факторами, влияющими на развитие неблагоприятного исхода у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС являются возраст старше 55 лет, первичное выявление анти-НСV (диагностика ХГС) более 5 лет назад, отсутствие противовирусной терапии или её назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, снижение массы тела.

У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС до начала лечения показатели АЛТ и АСТ выше нормы (40,0 Ед/л) встречаются значительно чаще, чем у пациентов без гепатитов (АЛТ соответственно 54% и 19%; АСТ 41% и 15%). При выявлении превышающих норму показателей АЛТ и АСТ без установленной причины (при отсутствии скрининговых маркеров вирусных гепатитов), целесообразно повторное обследование для исключения ХГС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным и репрезентативным объемом выборок, использованием методик исследования, соответствующих поставленным задачам, статистической обработкой результатов.

Результаты диссертационного исследования были представлены на XI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (1-3 апреля 2019 г., Москва), VI конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (постерный доклад) (20–21 мая 2020 г., Санкт-Петербург); XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (2020 г.

Москва); Международном форуме «Молодежные дни вирусологии 2020» Online (СПб., 15-16 декабря 2020).

По материалам диссертации имеются 6 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемом журнале (Scopus), входящем в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения трансплантации костного мозга для взрослых и поликлинического отделения НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова; онкогематологического отделения №1 ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница; используются в учебной работе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 130 страницах печатного текста, содержит 27 таблиц, 16 рисунков, 1 схема, выписку из истории болезни. Библиографический указатель включает 164 источника, из них 48 отечественной и 116 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Хронический гепатит С у онкогематологических больных, состояние проблемы

В мире складывается неблагоприятная ситуация по распространению гепатита С. Проведен анализ распространенности инфекции за период с 2000 года по 2016 год. Установлено, что в 2015 году 71,1 млн. человек в мире живут с ХГС [58]. Исследование 2016 года по оценке распространенности ХГС в Европе показало, что по данным за 2015 год распространенность ХГС в Евросоюзе (ЕС) составила 0,64% от общей численности населения [78]. В ЕС HCV инфицировано 5,6 миллиона европейцев [122]. По результатам анализа заболеваемости в 35 странах Европейского региона распространенность ХГС оказалась различной от 0,1% в Бельгии, Ирландии, Нидерландах до 5,9% в Италии [129]. Доля населения инфицированного HCV колеблется от 0,5% до 1,5% в странах Западной Европы и Австралии; в странах Юго-Восточной Азии и Средиземноморья – 3,2%, а в странах южнее Сахары и в Пакистане – инфицированность составляет от 4% до 9% [70]. По предварительным данным на территории США живут, по крайней мере, 3,5 миллиона человек с ХГС и около половины из них не знают о том, что инфицированы [151].

В России заболеваемость ХГС остается высокой и составила в 2018 году 32,7 случаев на 100 тыс. населения. Показатели заболеваемости в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) превосходят среднефедеральные в 1,5 раза. Так, в 2017 году в СЗФО было зарегистрировано 49,4 случаев на 100 тыс. населения, в РФ - 34,6 на 100 тыс. населения [32, 48]. По результатам долгосрочного прогнозирования эпидемиологической ситуации в СЗФО будет увеличиваться общее число пациентов с ХГС, что закономерно приведет к

увеличению случаев декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [47]. Цирроз печени и хронические гепатиты В и С являются также факторами риска развития внутриспеченочной холангиокарциномы [121]. Следует отметить, что рак печени относится к новообразованиям с самой высокой летальностью и самой низкой медианой выживаемости [27].

Онкогематологические заболевания, как и хронические вирусные гепатиты, относятся к значимым проблемам здравоохранения, что подтверждается их относительно высокой заболеваемостью и рисками неблагоприятных исходов. В 2020 году в США выявлено 1,9 миллионов онкологических заболеваний (включая рак кожи), что составило 10% от всех заболеваний, зарегистрированных в США [31]. Смертность от онкогематологических заболеваний в 2020 году составила 9,5% от всех случаев летальных исходов от онкологических заболеваний в США [63]. Отмечается увеличение заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний, которые распространены повсеместно [60].

В Российской Федерации в 2018 году онкогематологические заболевания были выявлены в 20,2 случаях на 100 тыс. населения, при этом за 10 лет отмечается прирост заболеваний на 22,7% [14].

В Санкт-Петербурге в период с 2000 года по 2012 год показатель распространенности лимфом увеличился с 69,9 до 96,0 случаев на 100 тыс. населения; лейкозов с 49,7 до 79,3 случаев на 100 тыс. населения, лишь отчасти это связано с повышением эффективности лечения и увеличением продолжительности жизни пациентов [13]. При этом анализ динамики выживаемости больных гемобластозами в периоды с 1996 по 2007 годы показал положительную динамику по многим нозологическим формам. Вместе с тем, отрицательная динамика выживаемости отмечалась при острых миелоидных лейкозах, остром лимфобластном лейкозе в возрасте 18 лет и старше, хроническом миелолейкозе в возрастной группе 60 лет и старше, что делает важнейшей нерешенной научной и клинической проблемой лечение этой патологии [12].

Современная терапия онкогематологических заболеваний предусматривает использование препаратов обладающих цитопатическим действием на все ростки кроветворения. Пациенты, получающие такую терапию, нуждаются в гемотрансфузионной поддержке и составляют группу риска по распространению вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи [7, 24, 127]. В исследовании, проведенном в 2017 году в Южной Корее среди пациентов с неходжкинскими лимфомами 2% пациентов имели сопутствующий ХГВ и 0,7% - ХГС [93].

С момента открытия вируса гепатита С (HCV) началось его изучение при онкогематологических заболеваниях. Исследователей привлекали многие важные практические аспекты: оценка выживания и причины летальных исходов при развитии HCV-инфекции, определение этиологической роли HCV в развитии заболеваний системы крови, частота и механизмы заражения у онкогематологических пациентов, влияние на развитие осложнений при лечении злокачественных заболеваний.

Выявлена связь В-клеточных лимфом и HCV-инфекции [53, 71, 82, 102, 128, 146, 154, 155]. Метаанализ 19 исследований выполненный в 2016 году подтвердил повышенный риск развития В-клеточной неходжкинской лимфомы у пациентов с ХГС, встречаемость которой в 2 - 2,5 раза выше, чем у пациентов без ХГС [131]. Интересно, что эти авторы в 2005 году [107], обнаружили, что частота HCV-инфекции при неходжкинских лимфомах колеблется от 7,4% до 37,0% и связь между ними сочли спорной, так как придавали определяющее значение различиям в региональной заболеваемости гепатитом С в Италии.

Связь HCV-инфекции и неходжкинских лимфом подтверждают крупные когортные исследования, проведенные в разных регионах. Так, Японское исследование, включающее 2701 пациента с неходжкинскими лимфомами инфицированных HCV и 501 пациента без инфекции; и Тайваньское исследование, включающее в течение 8 лет 11679 пациентов с лимфомами инфицированных HCV и 46716 без инфекции подтвердили эту связь. Показатели

заболеваемости неходжкинскими лимфомами в обоих исследованиях был выше в когортах с HCV-инфекцией по сравнению с пациентами без маркеров HCV. Многофакторный анализ, проведенный в этих исследованиях, показал, что инфицирование HCV влияет на темпы развития неходжкинских лимфом [92, 144].

Многочисленные оригинальные исследования и аналитические обзоры, посвященные связи HCV-инфекции и В-клеточных неходжкинских лимфом [28, 93, 113, 119, 156], нашли подтверждение роли инфекции в развитии онкологического заболевания в связи с успехом противовирусной терапии ХГС в отношении достижения ремиссии у пациентов с неходжкинскими лимфомами [75, 88]. В исследовании проведенном А.А. Lofli и соавт. (2020) показано, что HCV генотипов 1в и 1а относятся к факторам риска развития В-клеточных лимфом.

Вместе с тем, есть единичные публикации, противоречащие этому положению [87]. Закономерно название обзора «Неходжкинские лимфомы, ассоциированные с вирусом гепатита С: бесконечная история», в котором G. Pozzato и соавторы (2021) [132] рассматривают неходжкинские лимфомы как внепеченочное проявление HCV-инфекции. Обсуждается возможная связь между скрытой (окультной) HCV-инфекцией и злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями [64, 66, 101].

Есть примеры связи HCV-инфекции с другими гемобластомами. Так французские ученые описали связь между волосатоклеточным лейкозом и ХГС [137].

Долгое время вирусный гепатит С у онкогематологических больных не считался серьезной проблемой, в основном исследования имели эпидемиологическую направленность, при этом диагностика HCV-инфекции основывалась на скрининговом определении анти-HCV методом ИФА.

Накопленные знания о ХГС привлекают внимание многочисленных исследователей к этой инфекции. Увеличивается количество научных публикаций, посвященных изучению коморбидности ХГС и сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, в которых обсуждается

роль хронической HCV-инфекции как важного отягощающего фактора [67, 68, 144, 157, 163].

Связь ХГС и онкогематологических заболеваний имеет обоснования. В связи с этим, уместно привести результаты метанализа статей за период с 2016 по 2020 год. Всего включено 27 статей, в которых суммарно оценивалось 13368 больных с неходжкинскими лимфомами [161]. Результаты показали, что у пациентов с неходжкинскими лимфомами и ХГС наблюдалась значительно более низкая общая выживаемость (OS: ОР 1,89; 95% ДИ 1,42-2,51, $p < 0,0001$) и выживаемость без прогрессирования (PFS: ОР 1,58; 95% ДИ 1,26-1,98, $P < 0,0001$), более низкая общая частота ответа на терапию (ORR: ОР 0,58, 95% ДИ 0,46-0,73, $p < 0,00001$) и более высокая частота печеночной дисфункции во время химиотерапии (ОР 5,96; 95% ДИ 2,61-13,62, $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без ХГС. Требуется пересмотр отношения к ХГС в онкогематологической практике, так как при сохранении высокого риска инфицирования и торпидном течении, коморбидная HCV-инфекция является потенциальным фактором, влияющим на прогноз.

1.2 Полихимиотерапия у онкогематологических пациентов с хроническим гепатитом С

Современная терапия онкогематологических заболеваний включает в себя следующие методы: хирургическое лечение, полихимиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, иммунотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Наиболее распространенными методами терапии, доказавшими свою эффективность, являются химиотерапия и ТГСК. Иммунная терапия является одним из перспективных методов терапии. На настоящий момент в стадии клинических испытаний находятся средства терапии с использованием терапевтических молекул и иммуномодуляторных малых молекул [43, 69, 81, 100]. Существует много препаратов направленных на

различные механизмы развития онкогематологических заболеваний. Более 200 противоопухолевых препаратов зарегистрированы за последние 50 лет [57].

Применении протоколов ПХТ для лечения онкогематологических пациентов сопровождается развитием различных осложнений, среди которых токсические (медикаментозные) гепатиты, вплоть до развития острой печеночной недостаточности, а также осложнения, требующие переливания крови и ее компонентов. У лиц пожилого возраста возникают дополнительные нежелательные явления, связанные с ПХТ [1].

Анемия частое проявление онкогематологических заболеваний, которое значительно влияет на качество жизни пациентов [36]. В обзоре Н.А. Романенко и соавторов (2019) [35] рассмотрен спектр разнообразных причин и механизмы развития анемии при онкологических заболеваниях. При неходжкинских лимфомах анемия выявляется у 60 - 80% больных, что служит неблагоприятным прогностическим фактором при этом заболевании. По данным исследования 2008 года у 135 больных из 173 включенных в исследование отмечено развитие анемии различной степени тяжести на фоне ПХТ, которая потребовала гемотрансфузионной поддержки [22]. Анемию как осложнение ПХТ подтверждают многочисленные исследования [89, 152], что очевидно увеличивает риски посттрансфузионных гепатитов.

Препараты, входящие в протоколы ПХТ оказывают влияние на функцию печени и могут вызывать развитие токсического гепатита. Есть единичные указания на развитие веноокклюзионной болезни печени на фоне химиотерапии винкристином, актиномицином D и циклофосфамидом [120], однако в большинстве случаев серьезной практической проблемой ПХТ становится именно гепатотоксичность.

В обзоре Н.Т.Ватутина и соавт. (2016) [4], посвященном проблемам гепатотоксичности препаратов применяемых при химиотерапии онкологических заболеваний, описано токсическое влияние на печень наиболее часто используемых препаратов, таких как алкилирующие агенты (циклофосфамид,

бусульфан), антиметаболиты (флударабин, метотрексат), моноклональные антитела, винкалкалоиды (винкристин), антрациклиновые антибиотики (доксарубицин), ингибиторы протеинкиназ (дазатиниб). К факторам риска, увеличивающим возможность развития гепатотоксичности, отнесены следующие: состояние печени до начала терапии, женский пол, пожилой возраст, генетическая предрасположенность, алкоголизм и табакокурение, полипрагмазия, ожирение. Обозначены типы повреждения печени: гепатоцеллюлярный тип, смешанный тип и холестатический, при которых необходимо обязательное исключение вирусных гепатитов, в том числе как сочетанного фактора повреждения печени.

Для лечения В-клеточных лимфом (неходжкинских лимфом) часто применяют протоколы полихимиотерапии СНОР и R-СНОР. Протокол СНОР (включает циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизалон) начали активно использовать с 1992 после проведенного исследования по сравнению эффективности и токсичности протоколов химиотерапии. При этом оказалось, что протокол СНОР отличался высокой эффективностью и низкой токсичностью. Поэтому режим СНОР стал терапией первой линии всех неходжкинских лимфом [83].

В 90-е годы проводились исследования гепатотоксичности ПХТ у онкогематологических пациентов с маркерами HCV, нередко диагностика инфекции ограничивалась определением анти-HCV методом ИФА. В отношении влияния ПХТ на активность трансаминаз у пациентов с маркерами HCV-инфекции имеются противоречивые сведения. Так, M. Arico и соавторы (1994) не обнаружили зависимости активности трансаминаз на фоне ПХТ от наличия у онкогематологических пациентов анти-HCV, при этом увеличение активности цитолитических ферментов объяснили гепатотоксическим действием химиотерапии [55]. J. Fujii и соавторы (1994) [85] проанализировали динамику показателей трансаминаз у 30 онкогематологических пациентов с наличием антител к HCV (ИФА) на фоне проводимой химиотерапии, сравнили с группой пациентов без анти-HCV. Обнаружено значимое повышение показателей

активности трансаминаз на фоне ПХТ у пациентов с маркерами HCV, в сравнении с пациентами без анти-HCV ($p < 0,05$), что позволило связать нарушение функции печени с ХГС.

По мнению Р. Faggioli и соавторов (1997) [80] токсический гепатит нередко осложняет химиотерапию неходжкинских лимфом у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами, однако это касается ХГВ. Анализ 98 случаев острого токсического гепатита на фоне ПХТ у большинства пациентов связан с HBV-инфекцией. Острая печеночная токсичность (недостаточность) у пациентов ХГС не регистрировалась.

В исследовании Е. Zuckerman и соавторов (1997) [164] было проанализировано влияние ПХТ на гепатотоксичность у 33 пациентов, из них 26 - с В-клеточной лимфомой, остальные с гемобластозами, у которых сопутствующий ХГС подтвержден наличием анти-HCV и РНК HCV в крови, медиана периода наблюдения 14 (диапазон 7-26) месяцев. Ни у одного пациента не развился фульминантный гепатит. До начала лечения у 42% пациентов были нормальные функциональные пробы печени. Активность трансаминаз после лечения существенно не отличалась от показателей до лечения, лишь у одного пациента было зарегистрировано повышением трансаминаз. Авторы делают заключение, что у пациентов с сопутствующим ХГС редко нарушаются функции печени в связи с проведением ПХТ.

В 1996 году опубликовано описание 2-х случаев сопутствующего ХГС у пациентов со злокачественной лимфомой, получивших курсы полихимиотерапии. После отмены ПХТ у пациентов развился фульминантный гепатит, с летальным исходом у одного пациента (массивный некроз печени), при этом концентрация РНК HCV в крови была низкой [151].

Введение в прокол СНОР ритуксимаба (R-СНОР) значительно улучшило эффективность протокола ПХТ. В настоящее время протокол R-СНОР широко используется при лечении неходжкинских лимфом, а также в случаях развития рецидивов и рефрактерного течения [6, 21, 140, 147]. Предполагалось, что

добавление ритуксимаба к протоколу СНОР не увеличивает его токсичность. Ранние публикации подтверждали это предположение. Так, исследование, проведенное в 2010 году в США, показало отсутствие признаков гепатотоксичности у 91 пациента, получивших лечение гемобластоза с включением в протокол препарата ритуксимаб [51].

Отсутствие токсичности подтверждено и по результатам обследования 1496 пациентов, входящих в восточную кооперативную онкологическую группу (ECOG) [56]. В то же время противоположные данные о гепатотоксичности протокола R-СНОР получены при анализе результатов лечения (медиана наблюдения 31 и 32 месяца) 553 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, 131 из которых были HCV-позитивными и 422 - HCV-негативными – данные японского многоцентрового анализа [79]. Наличие HCV-инфекции не было значимым фактором риска для прогноза (3-летняя выживаемость без прогрессирования- 69% против 77%). Однако, у 36 (27%) пациентов из 131 пациента с HCV, была диагностирована тяжелая печеночная токсичность (степень 3 - 4), по сравнению с 13 (3%) из 422 пациентов без HCV. По результатам многофакторного анализа HCV-инфекция является значимым фактором риска тяжелой печеночной токсичности (отношение рисков: 14,72; 95% доверительный интервал, 6,37 - 34,03). Кроме того, в исследовании получены предварительные данные о прогностическом значении повышения активности трансаминаз до начала лечения в отношении развития тяжелой гепатотоксичности. Описан случай развития холестатического гепатита С после химиотерапии, содержащей ритуксимаб, при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме [130].

Согласно Клиническим рекомендациям по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой терапией 2016 года циклофосфан, входящий в протокол СНОР и R-СНОР обладает доказанной гепатотоксичностью [18], что учитывается при назначении лечения.

Суждения о влиянии ПХТ на активность трансаминаз у онкогематологических пациентов, в том числе с сопутствующим ХГС, остаются противоречивыми.

В 2001 году Н. Meir и соавторы высказали мнение о том, что главной причиной увеличения активности АЛТ во время химиотерапии является инфицирование вирусами гепатитов В и С, а не гепатотоксичность препаратов, которые лишь усиливают повреждение печени [110].

В 2009 - 2012 году проводились исследования, целью которых было определение активности ХГС на фоне химиотерапии. Все исследования носили описательный характер, преимущественно единичных клинических случаев. Было показано, что увеличение вирусной нагрузки HCV встречалось чаще у пациентов с лимфомами, получающих ритуксимаб (вирусная нагрузка увеличивалась на один \log_{10} /МЕ/мл), причем чаще на первой неделе химиотерапии и после прекращения лечения. В ходе лечения не оценивали динамику биохимических показателей и исходы после проведенной терапии [104, 150].

В исследование включены 116 пациентов с неходжкинскими лимфомами НХЛ с ХГС в период с 2006 по 2012 год получавших лечение в 26 центрах во Франции. Пациентам была проведена ПХТ и оценена выживаемость. У больных ХГС с отрицательной ПЦР 5-ти летняя выживаемость составила 81%, у больных ХГС с положительной ПЦР 5-ти летняя выживаемость составила 65% [112].

В период с 2006 по 2009 год в Италии проведено проспективное исследование по изучению влияния схем химиотерапии на выраженность гепатотоксического эффекта препаратов, входящих в протокол R-СНОР. Было отобрано 207 пациентов с неходжкинской лимфомой, у которых ПХТ проводили по протоколам СНОР и R-СНОР. У всех пациентов выполнен скрининг по вирусным гепатитам (ИФА). Доля пациентов с анти-HCV составила 9,3%. Была проведена оценка влияния ритуксимаба на биохимическую активность гепатита. По данным исследования ни у одного пациента, получающего терапию без ритуксимаба, не повышалась активность АЛТ [119].

В исследовании, проведенном в 2014 году, оценивали выживаемость 137 пациентов с ХГС, получивших химиотерапию по протоколу R-СНОР в Онкологическом институте Южного Египта. Проведена оценка биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП) до начала терапии и после ее окончания, в эти сроки определяли РНК HCV (ПЦР). Показатели сравнивались между группами пациентов получавших химиотерапию по программе R-СНОР и СНОР. В ходе исследования были получены результаты, свидетельствующие о более выраженной гепатотоксичности при применении протокола R-СНОР (28% против 18%, $p < 0,001$). Частота полной ремиссии онкогематологического заболевания у пациентов с ХГС, была выше в группе получающих СНОР (75% против 69%). У пациентов, получавших протокол R-СНОР, выживаемость через 36 месяцев была 55%, хуже, чем при использовании протокола СНОР (80%, $p < 0,002$) [162]. Протоколы химиотерапии, содержащие ритуксимаб, могут в большей степени оказывать влияние на тяжесть поражения печени, у пациентов с ХГС.

В. И. Шардаков и соавторы (2020) [45] в своем исследовании исходили из положения о том, что ПХТ приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности. Именно этим объясняются инфекционные осложнения. Изучили у пациентов с В-клеточными лимфомами влияние на клеточный и гуморальный иммунитет сопутствующего ХГС: 18 пациентов с маркерами HCV, и 88 – без анти-HCV. В результате не обнаружено связи степени иммунной недостаточности с наличием инфекции.

Таким образом, в настоящее время накоплена информация о влиянии ПХТ на активность печеночноспецифических ферментов (АЛТ, АСТ), которые включены в мониторинг течения онкогематологических заболеваний. Повышение активности трансаминаз происходит под действием различных факторов. Известно, что ХГС при естественном течении сопровождается периодичностью повышения активности трансаминаз, как правило, незначительным (до 1,5 – 2 норм). Вместе с тем, сведения о значении этих

биохимических маркеров как значимых для оценки прогноза течения гепатита противоречивы, требует уточнение значение этих доступных лабораторных показателей у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Нуждается в оценке влияние современных протоколов ПХТ на характеристики сопутствующего ХГС и результаты лечения онкогематологических заболеваний.

1.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов с хроническим гепатитом С

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была введена в медицинскую практику в 1960 – 1970 годах, как один из методов терапии онкогематологических заболеваний резистентных к стандартной полихимиотерапии. Метод нашел широкое применение в практике, отмечается значительное увеличение числа проводимых ТГСК. Так, за период с 2015 по 2018 год суммарный прирост количества ТГСК составил 28% в России, а в мире за период с 2008 по 2019 год на 29% [25, 117].

Только за 2020 год в Европе было выполнено 48512 ТГСК, всего в период с 1990 по 2020 год число выполненных ТГСК составило более 800 000 [124]. В настоящее время наряду с внедрением новых высокодозных схем ПХТ применение ТГСК позволило значимо повысить выживаемость пациентов при онкогематологических заболеваниях. Показания к выполнению ТГСК постоянно расширяются и включают в себя не только онкогематологические заболевания, но с успехом трансплантация применяется и для лечения других состояний, например, апластической анемии [86].

По данным исследования опубликованного в 2020 году пятилетняя выживаемость пациентов после ТГСК, выполненных в период с 1976 по 2014 годы, составила 48,6% [159]. Проведено крупное исследование по оценке летальности после ТГСК и факторов на нее влияющих [143]. Проанализированы все случаи летальных исходов у онкогематологических пациентов после ТГСК,

выполненных на базе 588 центров из 51 страны за период с 1980 по 2015 год. Одногодовая летальность (в период с 2002 по 2015 год) после аллогенной ТГСК составила 25,1%, что ниже по сравнению с периодом с 1980 по 2001 год. Основной причиной смерти были инфекции, часто неустановленной этиологии. Инфекционная смертность была связана с характеристиками пациента, нозологической формой, типом донора, источником стволовых клеток, центром проведения и факторами, связанными со страной. После аллогенной ТГСК одногодовая смертность от инфекций, РТПХ и токсичности снижалась, вместе с тем увеличивалась в период до 5 лет; смертность от рецидивов увеличивалась во все посттрансплантационные периоды.

Осложнения после проведенной ТГСК подразделяются на ранние и поздние. В раннем периоде после ТГСК возникают осложнения связанные с проведением режима кондиционирования и периодом приживления трансплантата, это мукозиты, панцитопения, веноокклюзионная болезнь печени, острый гемолиз, острая РТПХ, первичное отторжение трансплантата, сепсис, геморрагический синдром. К поздним осложнениям относят развитие хронической РТПХ, нарушение и деструкцию костной ткани, развитие вторичных опухолей и рецидивов основного заболевания. На развитие осложнений значимое влияние оказывают режимы кондиционирования перед ТГСК. Так, у подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза применение режимов со сниженной токсичностью (немиелоаблативных) уменьшает частоту развития осложнений, в частности РТПХ [38].

В исследовании, проведенном Е.В. Морозовой и соавт. (2020) [30] в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой были оценены осложнения, развившиеся после аллогенной ТГСК, выполненные в период с 1995 по 2019 год у 110 больных хроническим миелолейкозом. Был использован немиелоаблативный режим кондиционирования. У реципиентов ТГСК были следующие ранние осложнения - веноокклюзионная болезнь у 0,9% больных, сепсис - у 8%, инвазивный микоз - у 8%, герпетические инфекции - у 25%

больных, острая РТПХ у 23% больных. Летальность у 44 пациентов была связана с РТПХ (23%), прогрессией заболевания или его рецидивом (43%), развитием веноокклюзионной болезни.

В исследовании Z. Khan и соавторы (2021) [95] оценили частоту деструкции костной ткани после проведенной ТГСК и определили факторы, влияющие на ее развитие - это сахарный диабет, применение иммунодепрессантов и сам факт проведения ТГСК. В исследовании было доказано влияние на развитие осложнений режимов кондиционирования, а также влияние высокодозной химиотерапии, тотального облучения тела перед ТГСК. Описаны неврологические осложнения у реципиентов ТГСК, в частности, остро возникшие симптоматические эпилептические приступы. Частота эпилептических приступов после ТГСК составляет 6,9% - 11,7%. Причинами являются лекарственные препараты (иммунодепрессанты, антибиотики), метаболические нарушения, структурное повреждение вещества головного мозга, инфекционные осложнения, специфическое поражение ЦНС. По мнению авторов, использование таких препаратов как бусульфан, такролимус, циклоспорин может провоцировать развитие неврологических нарушений в раннем периоде после ТГСК [40].

В центре внимания исследователей известные осложнения ТГСК – острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), неприживление и гипофункция трансплантата, бактериальные и вирусные инфекции, что побуждает к совершенствованию имеющихся и разработке новых методов профилактики и лечения осложнений [23, 29 34, 37, 50].

Основной задачей режимов кондиционирования является полная эрадикация кроветворения реципиента с достижением максимальной иммуносупрессии [3, 9, 125, 140]. Кондиционирование предусматривает применение сильнодействующих, нередко высокотоксичных препаратов.

Внедрение в практику новых препаратов, а также коррекция старых схем предтрансплантационной подготовки уменьшает развитие осложнений возникающих после ТГСК, разрабатываются меры профилактики [26, 103, 106].

Положительно влияет на выживаемость введение немиелоаблативных режимов кондиционирования. Однако у онкогематологических больных получающих в качестве терапии ТГСК сохраняется высокий риск развития панцитопении, требующей гемотрансфузионной поддержки, а также токсического гепатита.

В период с октября 2004 по октябрь 2016 года были обследованы 88 пациентов после ауто-ТГСК и 102 - после аллогенной ТГСК, имеющие различные сопутствующие хронические инфекционные заболевания (НСV-инфекцию – 19%, НВV-инфекцию - 16% и CMV-инфекцию - 8%). Основной причиной повреждения печени у реципиентов аллогенной ТГСК был режим кондиционирования (38,8%), в 14,7% - острая РТПХ. Из поздних осложнений ТГСК, основной причиной повреждения печени стала хроническая РТПХ (в 40% случаев). При ауто-ТГСК в 27,9% случаев поражение печени также было связано с режимом кондиционирования (токсическое), у 7,9% пациентов – с активностью вирусного гепатита и в 6,3% случаев – сепсисом [50].

До сих пор не разработаны идеальные режимы кондиционирования. При проведении кондиционирования возможно развитие различных побочных эффектов, частыми бывают токсические повреждения различных органов (включая гепатотоксичность). Тяжесть побочных эффектов может быть индивидуальна, она зависит от возраста пациента, его общего состояния, стадии заболевания и применяемых препаратов, входящих в режимы кондиционирования [2, 15]. Обсуждаются различные клинические факторы прогноза ТГСК, что требует дальнейшего изучения [59].

Гепатотоксичность при ТГСК является серьезной проблемой. Этиология гепатотоксичности различна и может зависеть в первую очередь от препаратов, применяемых во время режима кондиционирования. В статье V.I. Brown (2018) [61] оценивается риск развития повреждения печени у пациентов при проведении ТГСК. Отмечается, что максимальный риск гепатоповреждения при ТГСК составляет 80% и встречается преимущественно в ранний период после ТГСК. Повреждение печени связано с применением различных режимов

кондиционирования до ТГСК (токсический гепатит), а также различными инфекциями, развитием острой РТПХ печени и веноокклюзионной болезни. Выделены факторы риска развития повреждений печени после ТГСК: характер основного заболевания, ранее проводимая химиотерапия и ТГСК, вирусный гепатит в анамнезе, режим кондиционирования, возраст пациента (дети младшего возраста (<6,5 лет) имеют больший риск повреждения печени).

При аллогенной ТГСК выявлена гепатотоксичность в связи с применением треосульфана/флударабина [65]. Токсическое поражение печени при применении бусульфана не описывается [39, 114]. Вместе с тем, применение этого препарата связано с другим серьезным осложнением ТГСК со стороны печени - развитием веноокклюзионной болезни [97]. Наиболее часто веноокклюзионная болезнь печени развивается у пациентов, получающих миелоаблативные режимы кондиционирования. Одним из известных рисков развития веноокклюзионной болезни является использование циклофосфана и бусульфана во время режима кондиционирования [49]. Помимо применения этих цитостатиков доказано влияние сопутствующей HCV-инфекции на частоту развития веноокклюзионной болезни после ТГСК [139].

После появления серологических маркеров HCV-инфекции большой интерес исследователи проявляли к оценке влияния гепатита С на результаты ТГСК [141]. Интерес вызывала также возможность инфицирования пациентов в процессе лечения (контроль над донорской кровью еще не был налажен). Эти исследования основывались в диагностике HCV-инфекции по наличию антител к вирусу методами, существенно уступающими в информативности современным. Так, в исследовании, опубликованном в 1991 году у 128 пациентов, которым выполнена ТГСК были до лечения исследованы пробы крови на наличие анти-HCV. Оказались HCV-позитивными 38 (28,6%) пациентов. Повышение показателей трансаминаз, частота развития веноокклюзионной болезни, печеночной дисфункции не зависели от наличия или отсутствия у пациентов анти-HCV. В то же время у 17 пациентов без анти-HCV до начала лечения

впервые были обнаружены анти-НСV в посттрансплантационном периоде, что сопровождалось проявлениями гепатита у 9 пациентов, морфологически был подтвержден хронический гепатит. Авторы высказывают предположение о влиянии НCV-инфекции на течение посттрансплантационного периода, но отмечают необходимость более точной диагностики инфекции [99].

Ретроспективное исследование о влиянии НCV-инфекции на ТГСК проведено в 1994 году [118]. В ходе этого исследования оценивали риск заражения и посттрансплантационные осложнения. Обследовали реципиентов ТГСК в условиях стационара. ТГСК была проведена 181 пациенту в период с января 1987 года по декабрь 1991 года. У 120 обследованных до ТГСК анти-НСV в крови (методом ИФА) не обнаружены. Положительный анти-НСV-статус до и после ТГСК не был предиктором венозноокклюзионной болезни, РТПХ или летального исхода от печеночной недостаточности, однако в этих случаях был высокий риск развития ХГС.

Первое проспективное исследование было проведено еще в 1994 году [98]. В общей сложности наблюдали за 161 пациентом после трансплантации, выполненной в период с 1978 по 1991 год и выжившим, по крайней мере, через 2 года после аллогенной ТГСК. Из них у 28 (17,4%) пациентов были обнаружены маркеры НCV-инфекции: у 26 - анти-НСV (ИФА), и у 25 - РНК НCV (ПЦР). Время наблюдения за НCV-положительными пациентами составило в среднем 6,1 лет (диапазон от 2,8 до 14,0 лет). Не выявлены различия в частоте или степени дисфункции печени между пациентами, которые были ПЦР-положительными или отрицательными до ТГСК. У шести пациентов развилась тяжелая дисфункция печени после ТГСК, у пяти из них после прекращения или уменьшения иммуносупрессии. Ни у одного пациента не было признаков острой печеночной недостаточности. Повышенные показатели АЛТ и АСТ на момент последнего наблюдения выявлены у 19 из 28 пациентов. Биопсия печени у 15 пациентов не обнаружила признаков цирроза печени. Авторы пришли к заключению, что НCV-

инфекция не является основным фактором, способствующим заболеваемости и смертности в течение первых 5 - 10 лет после аллогенной ТГСК.

В 1999 году опубликованы результаты десятилетнего ретроспективного наблюдения за результатами ТГСК и оценке влияния сопутствующей HCV-инфекции [142]. Оценивали выживаемость онкогематологических пациентов в течение 10 лет после выполненной ТГСК в Сиэтле в период с 1987 по 1988 год. Проведена оценка ТГСК у 355 пациентов, среди них РНК HCV (методом ПЦР) выявлена у 62 (17%) пациентов до ТГСК, а на 100-й день после трансплантации (или до смерти) в 2 раза чаще - у 113 (32%) пациентов. Предтрансплантационная HCV-инфекция, сопровождавшаяся повышенным уровнем АСТ в сыворотке крови, была предиктором развития тяжелой веноокклюзионной болезни (относительный риск, 9,6; $p=0,0001$). Развитие РТПХ не было связано с HCV-инфекцией. Медиана выживаемости составила 10,4 лет. У длительно живущих пациентов HCV-инфекция не ассоциировалась с повышенной смертностью в течение 10 лет наблюдения.

В период с 1997 года по 2007 год в Техасском университете было проведено исследование по оценке функции печени у пациентов после ТГСК имеющих маркеры HCV-инфекции. В группу исследования отобран 31 пациент, которым выполнена ТГСК. Всего за этот период на базе Техасского университета проведено около 1800 трансплантаций. Большинство пациентов после трансплантации получали профилактику реакции «трансплантат против хозяина», противогрибковые и противовирусные препараты. Оценка лабораторных показателей в группе исследования проводилась за 7 - 14 дней до трансплантации, в течение 21 дня после ТГСК. Пиковые повышения активности трансаминаз отмечались в первые 100 дней после трансплантации. У 19 из 31 пациента отсутствовала ремиссия острого лейкоза. ТГСК проводилась пациентам, если уровень АЛТ и АСТ не превышал 3-х норм перед началом терапии. ПЦР HCV определили у 10 из 31 пациента (32%); биопсия печени проведена у 14 пациентов, 6 пациентов имели ко-инфекцию с гепатитом В. В ходе исследования отмечена

высокая смертность в группе пациентов с маркерами HCV-инфекции как при сравнении с группой контроля, так и при сравнении с группой HBV-положительных пациентов. Смертность в группе исследования чаще наступала в раннем посттрансплантационном периоде, выявлена более частое развития веноокклюзионной болезни и острой печеночной недостаточности [134].

В исследовании Европейской группы по изучению заболеваний крови и ТГСК оценивали частоту развития цирроза печени и гепатокарциномы у пациентов после проведения ТГСК. Ретроспективная часть исследования проводилась в отделении госпиталя Сен-Луи (Париж, Франция). За пациентами было установлено ежегодное диспансерное наблюдение в течение 10 лет. С ноября 1973 года по сентябрь 1991 года ТГСК получили 739 пациентов, с сентября 1991 года по декабрь 1995 года проведено 339 трансплантаций. Среди них у 107 пациентов выявлена РНК HCV (методом ПЦР). Были отобраны 96 пациентов с внепеченочными проявлениями ХГС. Оценка биохимических показателей (трансаминаз) и пункция печени выполнялись до ТГСК, через 6 месяцев после трансплантации и раз в год в течение 10 лет. ПЦР диагностика в период наблюдения не выполнялась.

Полученные данные были сопоставлены с группой контроля - 158 пациентов с ХГС без ТГСК, отобранных в период с 2000 по 2001 год в отделении города Клиши (Франция).

В группе исследования медиана выживаемости составила 15,8 лет. В посттрансплантационном периоде у 4-х развилась веноокклюзионная болезнь, у 29 – РТПХ печени II и выше, у 55 – хроническая РТПХ. У 15 пациентов развился цирроз печени примерно через 13 лет после трансплантации (подтвержденный биопсией). Были определены факторы риска развития цирроза в группе исследования: мужской пол ($p < 0,03$), веноокклюзионная болезнь после ТГСК ($p < 0,001$). По результатам многомерного анализа с риском развития цирроза печени также были связаны внепеченочные проявления HCV-инфекции и HCV генотипа 3 [74]. Современные исследования подтверждают увеличение риска

таких осложнений ТГСК как синдром фатальной синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь) и РТПХ у онкогематологических больных с сопутствующим ХГС.

Не все исследователи разделяют мнение о влиянии HCV-инфекции на развитие печеночной дисфункции и веноокклюзионной болезни. В 2000 году опубликованы результаты Тайваньского исследования, в ходе которого были проанализированы 130 пациентов, получивших ТГСК. Биохимические показатели цитолиза оценивали в различные периоды трансплантации: от 1 до 30 дней; от 31 до 100 дней; от 101 до 365 дней. Повышение активности трансаминаз было выявлено у 93 пациентов. При проведении углубленного обследования у 9 пациентов диагностирован гепатит В и у 3-х пациентов - гепатит С. Авторы считают, что основная причина дисфункции печени после трансплантации костного мозга это лекарственная гепатотоксичность [94].

Реципиенты ТГСК инфицированные HCV, с ремиссией онкогематологического заболевания подвергаются высокому риску развития раннего цирроза печени, что приводит к большей смертности. Таким образом, длительно выжившие после ТГСК подвергаются высокому риску осложнений, связанных с ХГС, и, как следствие, нуждаются в лечении ХГС [73].

Выживаемость пациентов с HCV-инфекцией после ТГСК оценивалась в крупном Японском исследовании, проведенном в период с 2006 по 2009 год. Из 7831 реципиентов ТГСК 136 оказались инфицированы HCV (проведено обследование методом ИФА, ПЦР диагностика не применялась). В ходе исследования оценивали скорость восстановления костномозгового кроветворения и летальность. Выявлено, что инфицированность, о которой судили по наличию анти-HCV, отрицательно влияет на скорость восстановление тромбоцитарного звена кроветворения. Также установлено, что в группе лиц с анти-HCV достоверно чаще были летальные исходы (38% против 25%) в первые 2 года после трансплантации. Основные причины смерти – печеночная

недостаточность (8% против 2% $p < 0,001$); бактериальные инфекции (10% против 4% $p < 0,01$); недостаточность трансплантата [115].

Успешное применение при сопутствующем ХГС интерферонотерапии и лечения препаратами ППД подтверждается многими авторами преимущественно у пациентов с неходжкинскими лимфомами [107, 111].

В 2009 году опубликовано исследование по лечению ХГС у 18 пациентов с неходжкинскими лимфомами. У 8 пациентов в течение 48 недель проведено лечение препаратом Интерферон $\alpha 2b$, из них у 4-х пациентов (50%) получен устойчивый вирусологический ответ. 10 пациентов были пролечены комбинацией Пегилированные ИФН+рибавирин, у 8 (80%) достигнута отрицательная ПЦР HCV, при этом в 6 случаях потребовалась отмена рибавирина в связи с развитием анемии [108].

В исследовании I. Defrancesco и соавторов (2020) [75] была создана математическая модель, которая демонстрировала, что хроническая антигенная (HCV) стимуляция приводит к развитию и росту В-клеточных лимфом. В исследование были включены 34 пациента с В-клеточной лимфомой и сопутствующим ХГС. Пациенты получили курсы ПХТ (R-CHOP) и противовирусной терапии препаратами ППД (софасбувир+ледипасвир). Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. У 97% пациентов зарегистрирован 2-х летний устойчивый вирусологический ответ, двухлетняя выживаемость в группе составила 93%. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать назначение противовирусной терапии ХГС при бессимптомных вялотекущих В-клеточных лимфомах. В отношении больших В-клеточных лимфом с прогрессией заболевания по мнению авторов целесообразность и безопасность назначения противовирусной терапии ХГС требует дальнейшего изучения.

В обзоре L.A. Nicolini и соавторов, опубликованном в 2018 году, обсуждается необходимость противовирусной терапии ХГВ и ХГС в гематологической практике, при этом отмечено, что новые препараты прямого

противовирусного действия безопасны для гематологических пациентов [116]. Большое значение имеет разработка пангенотипных комбинаций лекарственных средств, перспективы новых предложений в лечении гепатита С [133]. Проведено сравнительное исследование результатов лечения сопутствующего ХГС у пациентов с В-клеточными лимфомами с использованием интерфероновых схем и препаратов ППД. В ходе исследования было доказано, что применение препаратов ППД приводит к устойчивому вирусологическому ответу почти у 100% пациентов, при этом, профиль переносимости значимо лучше и безопаснее, чем при применении интерферонотерапии [84].

Опыт применения противовирусной терапии ХГВ у онкогематологических реципиентов ТГСК свидетельствует о снижении риска посттрансплантационных осложнений и летальных исходов [160].

Рекомендации Американского общества трансплантации крови и костного мозга (ASBMT) [149] и Европейской ассоциации по инфекционным болезням у пациентов с лейкозом (ЕСIL) [105] предлагают проведение терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия (ППД) после диагностики онкогематологического заболевания до проведения ПХТ или ТГСК. Однако очевидно, что часто это не возможно из-за нехватки времени для лечения основного заболевания. Имеются описания отдельных случаев успешного применения препаратов ППД во время выполнения ТГСК.

Описаны 2 случая успешного лечения детей с ХГС, которым проведен полный курс препаратов ППД до алло-ТГСК с продолжением на протяжении трансплантации до полного восстановления иммунитета [135]. Описан случай быстрого подавления вирусной репликации (через 1 месяц от начала лечения препаратами софосбувир/симепревивр) при назначении в ранние сроки после алло-ТГСК, с хорошей переносимостью [126].

Н.Е. Cunningham и соавторы (2019) [72] сообщили о первом случае лечения ХГС с применением препаратов ППД во время выполнения ТГСК с хорошим

эффектом. По мнению авторов, это возможный вариант для случаев, при которых опасно откладывать лечение.

Вместе с тем, следует учитывать описанные случаи выявления ранее скрытого аутоиммунного гепатита у пациентов с эрадикацией HCV [62], возникновение фульминантного гепатита С у онкогематологического пациента после отмены ПХТ [153].

В статье Н. Sakai и соавторов (2020) [138] представлен риск развития онкогематологических заболеваний после эрадикации HCV-инфекции. В клинике Гастроэнтерологии и гематологии Университетского госпиталя города Гифу (Япония) у пациента 77 лет после 12 недель терапии препаратами ППД (софосбувир/ледипасвир) и получения устойчивого вирусологического ответа была диагностирована диффузная крупноклеточная лимфома В-клеток. После проведения шести курсов химиотерапии была достигнута ремиссия. Другой случай связи между применением препаратов ППД для лечения ХГС и развитием крупноклеточной В-клеточной лимфомы описан также японскими исследователями. У 70-летнего пациента диагностирована диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. После проведения 8 курсов R-СНОР была достигнута стойкая ремиссия. Через семь лет для лечения ХГС (HCV генотипа 1b) пациент получил курс лечения препаратами софосбувир/ледипасвир с получением стойкого вирусологического ответа, однако при этом развился рецидив лимфомы. Химиотерапия оказалась неэффективной, и больной умер через 5 месяцев [90].

Возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты исследования анти-HCV в крови (ИФА). Так, в исследовании А. Kyvernitakis и соавторов (2016) [96], из пациентов, отобранных для выполнения ТГСК, у 13% оказались ложноотрицательные результаты анти-HCV. Рекомендации EASL по лечению гепатита С [77] подтверждают закономерное обнаружение анти-HCV (ИФА) у подавляющего большинства больных HCV-инфекцией, при этом указывают на неопределяемые антитела в ранней стадии заболевания (острый

гепатит) и у пациентов с ХГС, у которых выраженная иммуносупрессия, что важно учитывать для обсуждаемой когорты онкогематологических пациентов. Заслуживает внимания и проблема «скрытой» HCV-инфекции [64, 66, 101].

Между тем, оптимистично названа статья G.V. Paratheodoridis и соавторов (2018) [122] «Гепатит С: начало конца - ключевые элементы успешных европейских и национальных стратегий по ликвидации ВГС в Европе», она отражает глобальную стратегию в отношении вирусных гепатитов, принятую ВОЗ. HCV-инфекция продолжает распространяться как "тихая пандемия", ее ликвидация становится возможной при доступности новых противовирусных препаратов. Подобный оптимизм связан с качественно новыми возможностями лечения ХГС, препаратами ППД, которые способны полностью элиминировать вирус. В статье «Онкологическое бремя вирусной инфекции гепатита С: Клиническая перспектива» Н.А Torres и соавторы (2017) справедливо отмечают, что онкологические пациенты (в том числе онкогематологические) с HCV-инфекцией, нуждаются в тщательной экспертизе для оценки тяжести заболевания печени и сопутствующих заболеваний, связанных с инфекцией, и возможностей лечения. Препараты прямого противовирусного действия изменили стереотипный подход к лечению HCV-инфекции, расширили возможности, но малоизвестно о лечении этой распространенной инфекции у пациентов с онкологией. Терапия ХГС препаратами ППД должна быть адаптирована на основе прогноза пациента, его онкологического диагноза, плана лечения онкопатологии, а также биохимических и вирусологических характеристик гепатита С. Важно, что HCV-инфекция и ее лечение не могут рассматриваться как противопоказания к лечению онкологического заболевания и не должны откладывать начало срочной терапии [151].

В рекомендациях по созданию Программы трансплантации гемопоэтических клеток Всемирная сеть трансплантации крови и костного мозга [123] формулирует постулат: трансплантация гемопоэтических клеток - это очень сложная процедура, требующая специальной мультидисциплинарной команды

для оптимизации безопасности. Это положение можно распространить на всю когорту онкогематологических пациентов, независимо от применяемых методов лечения. Частая коморбидность ХГС и злокачественных заболеваний кроветворной и лимфатической ткани не случайна, взаимное влияние патологических процессов увеличивает риски осложнений и неблагоприятных исходов. Персонализированный подход к лечению коморбидных пациентов требует объективной оценки HCV-инфекции, понимания результатов взаимодействия инфекции и онкологического заболевания, своевременного применения противовирусной терапии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России.

Исследование проведено в два этапа, всего за период с 2001 по 2020 год были включены 464 онкогематологических больных.

Ретроспективная часть исследования включала анализ историй болезни онкогематологических больных, наблюдавшихся в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в период с 2001 по 2017 год. Это крупный специализированный центр федерального значения, в настоящее время располагающий 120 койками.

В результате анализа базы данных сформирована группа из 254 онкогематологических больных с маркерами вирусных гепатитов, у которых был установлен сопутствующий диагноз «Хронический вирусный гепатит» (ХВГ), подтвержденный наличием в крови маркеров HBV- и HCV-инфекции.

Проведена оценка распространенности ХВГ у онкогематологических больных, дана оценка наличие и выраженность цитолитического синдрома путем определения активности АЛТ и АСТ (биохимический анализатор «Olimpus AU640»), проанализированы результаты мониторинга в связи применяемыми методами лечения основного заболевания: биохимические показатели оценивали при госпитализации до начала протоколов ПХТ, через 7 дней после завершения первого курса ПХТ и через 7-10 дней после завершения ПХТ. При проведении ТГСК исследование проводилось перед началом режима кондиционирования, после окончания режима кондиционирования (выполнение ТГСК) и через 7-10 дней после ТГСК.

Целевую группу исследования составили 72 онкогематологических пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС), подтвержденным обнаружением РНК HCV методом ПЦР, получивших в качестве терапии

основного заболевания полихимиотерапию (ПХТ) или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Среди пациентов было больше мужчин – 42 (58,3%), женщин - 30 человек (41,7%). Средний возраст - 30,7 (5,0-72,0) лет.

Была проанализирована выживаемость в ретроспективной части исследования у пациентов, включенных в группу исследования и в группу сравнения получивших ПХТ или ТГСК с использованием оценки выживаемости по Каплан-Мейеру.

Проспективная часть исследования проводилась на базе 5 крупных онкогематологических стационаров Санкт-Петербурга (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им Р.М.Горбачевой; СПб ГБУЗ Городская клиническая больница №31, ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им В.А.Алмазова Минздрава России, СПб ГБУЗ Городская больница №15). Критерием включения в исследование было направление для обследования и/или лечения в специализированный стационар онкогематологических пациентов, у которых перед госпитализацией были выявлены анти-НСV методом ИФА.

В период с января 2018 по сентябрь 2019 года в исследование были включены 106 пациентов. В дальнейшем из группы исследования были исключены 10 больных с солидными опухолями. Таким образом, в проспективное исследование включало наблюдение за 96 онкогематологическими больными до сентября 2020 года. Все пациенты подписали информированное согласие одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им акад. И.П.Павлова.

Для оценки социально-демографических характеристик пациентов, анамнеза заболевания, возможных сроков и путей заражения НCV-инфекцией проведено анонимное анкетирование пациентов. В соответствии с задачами исследования определяли предполагаемую продолжительность

онкогематологического заболевания (от момента выявления), сроки инфицирования HCV- инфекцией (продолжительность ХГС).

Пациентам проведено углубленное обследование для уточнения диагноза HCV-инфекции, включавшее определение активности АЛТ, АСТ и уровня билирубина, оценивали признаки нарушения углеводного обмена по индексу массы тела (ИМТ). Проведено качественное (чувствительность 60 МЕ/мл) и количественное определение РНК HCV, генотипирование HCV методом ПЦР в режиме реального времени (анализатор STRATA-GENE MX 300- США и DT-96 – Россия). Инструментальные методы обследования включали проведение непрямой эластометрии печени (FIBROSCAN) с оценкой степени фиброза по METAVIR, УЗИ брюшной полости, ФГДС.

Для объективной характеристики онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, оценки частоты развития осложнений, ассоциированных с методами лечения (ПХТ и ТГСК), одногодичной выживаемости в проспективной (как и в ретроспективной) части исследования были подобраны группы сравнения из числа онкогематологических пациентов по принципу парных выборок.

Статистическая обработка проведена с использованием параметрических и непараметрических параметров. Использован пакет статистических программ IBM STATISTIC 21.0.

Для описания полученных данных использовали: n – число обследованных, $M \pm m$ – среднее арифметическое, стандартное отклонение. Для данных отличных от нормального распределения, Me (25%;75%) – медиана (25-й; 75-й процентиль), проведен регрессионный анализ Кокса, корреляционный анализ Спирмена. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Учитывая малую выборку, для оценки осложнений в группах исследования и сравнения использовали критерий Фишера для малых выборок, различия считали значимыми при $F \leq 0,05$.

При оценке выживаемости использована оценка выживаемости по Каплан-Мейеру, различия считали значимыми при $\text{Log-Rank} \leq 0,05$.

Влияние факторов, связанных с пациентом, на прогноз онкогематологического заболевания оценивали методом логистической регрессии.

Глава 3. АНАЛИЗ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПО ДАННЫМ КРУПНОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА: ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1 Частота выявления маркеров гепатитов В и С у онкогематологических пациентов

Частота выявления маркеров гепатитов В и С у онкогематологических больных оценили в ретроспективной части исследования. Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии (ДОГиТ) им Р.М.Горбачевой крупного специализированного центра федерального значения.

На базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им акад. И.П.Павлова в 1997 году было открыто университетское отделение клиники трансплантации костного мозга для детей. В 2002 - 2003 году принято решение об открытии «Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой». В 2007 году состоялось официальное открытие центра. В период с 2007 по 2018 год центр постоянно расширялся и увеличивался коечный фонд. По данным на 2018 год в НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой в год выполняется до 400 ТГСК на 58 койках. В работу центра ежегодно вводятся новые отделения, и увеличивается коечный фонд.

За период с 2001 по 2017 год в НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой у 254 пациентов поступивших в онкогематологические отделения для проведения обследования и лечения были обнаружены серологические маркеры вирусных гепатитов. Из исследования были исключены 25 пациентов с солидными опухолями. Таким образом, общее число больных включенных в ретроспективную часть исследования составило 229 человек. Гендерная структура госпитализированных онкогематологических больных с маркерами

вирусных гепатитов представлена следующим образом: мужчины – 136 человек (59,4%), женщины – 93 человек (40,6%) . Средний возраст пациентов - 31,0 (1,0; 72,0) год. У пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, наиболее часто регистрировался острый лимфобластный лейкоз – в 28%, неходжкинская лимфома – у 20%, острый миелобластный лейкоз – у 19%, лимфома Ходжкина у 10% пациентов.

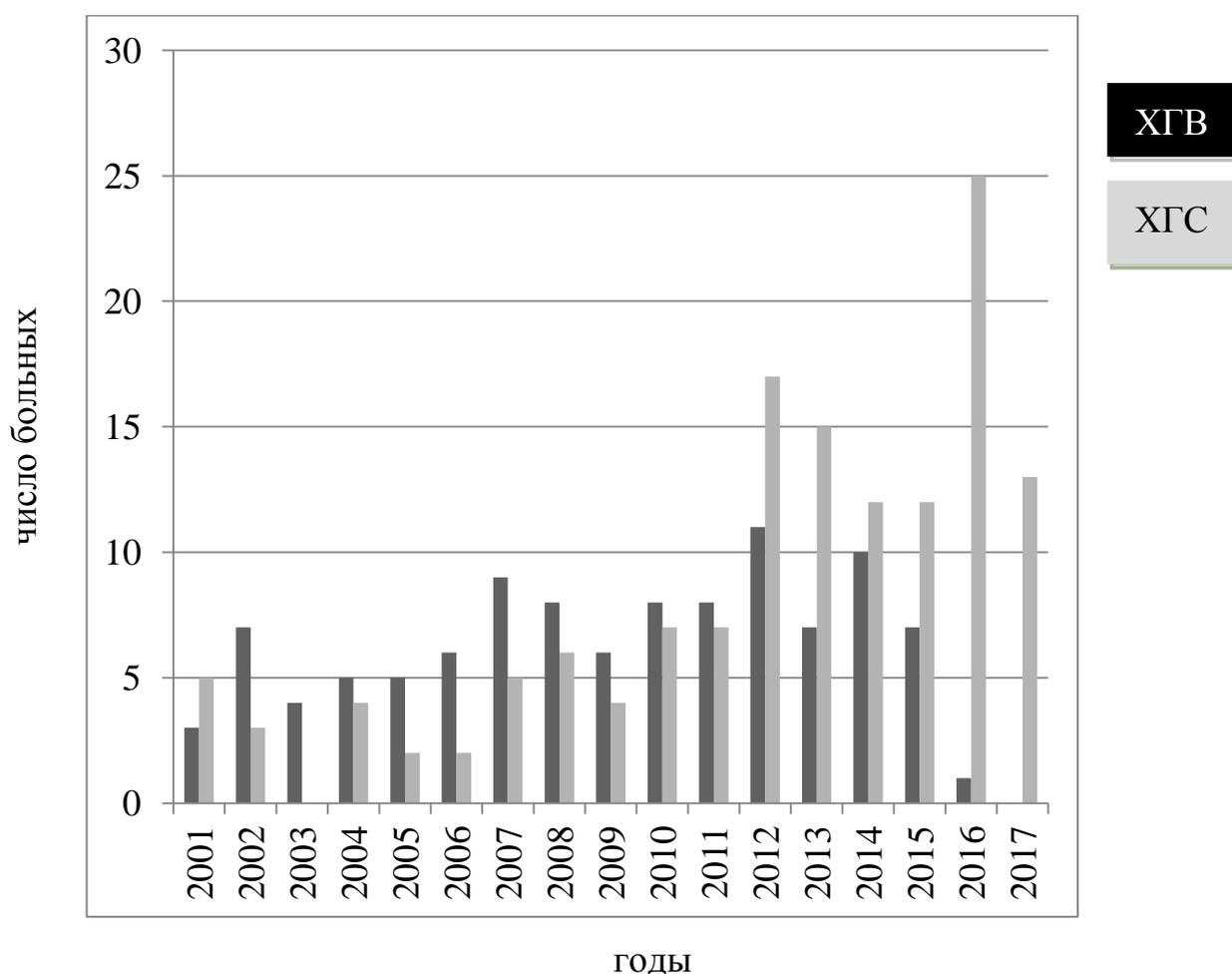


Рисунок 1 - Этиологическая структура вирусных гепатитов у онкогематологических больных по данным НИИ ДОГТ им Р.М.Горбачевой

Как видно на рисунке 1, до 2012 года чаще выявляли пациентов с маркерами ХГВ, однако, начиная с 2012 года, среди госпитализированных

онкогематологических пациентов чаще выявляли маркеры ХГС.

За период с 2001 по 2012 год было госпитализировано для обследования и лечения 2000 пациентов, маркеры вирусных гепатитов выявлены за этот период у 114 человек, что составило 6% среди всех госпитализированных пациентов.

В связи с расширением центра и открытием новых отделений, ежегодное количество госпитализаций значительно увеличилось. За период с 2012 по 2017 год было госпитализировано для обследования и лечения 7144 гематологических больных. Маркеры вирусных гепатитов за этот период выявлены у 140 человек, что составило 1,9% среди всех госпитализированных пациентов, причем из них у 99 пациентов (1,4%) обнаружены анти-НСV.

Частота выявления маркеров вирусных гепатитов среди госпитализированных больных в период с 2012 по 2017 гг. в сравнении с 2001 – 2011 гг. представлена на рисунке 2.

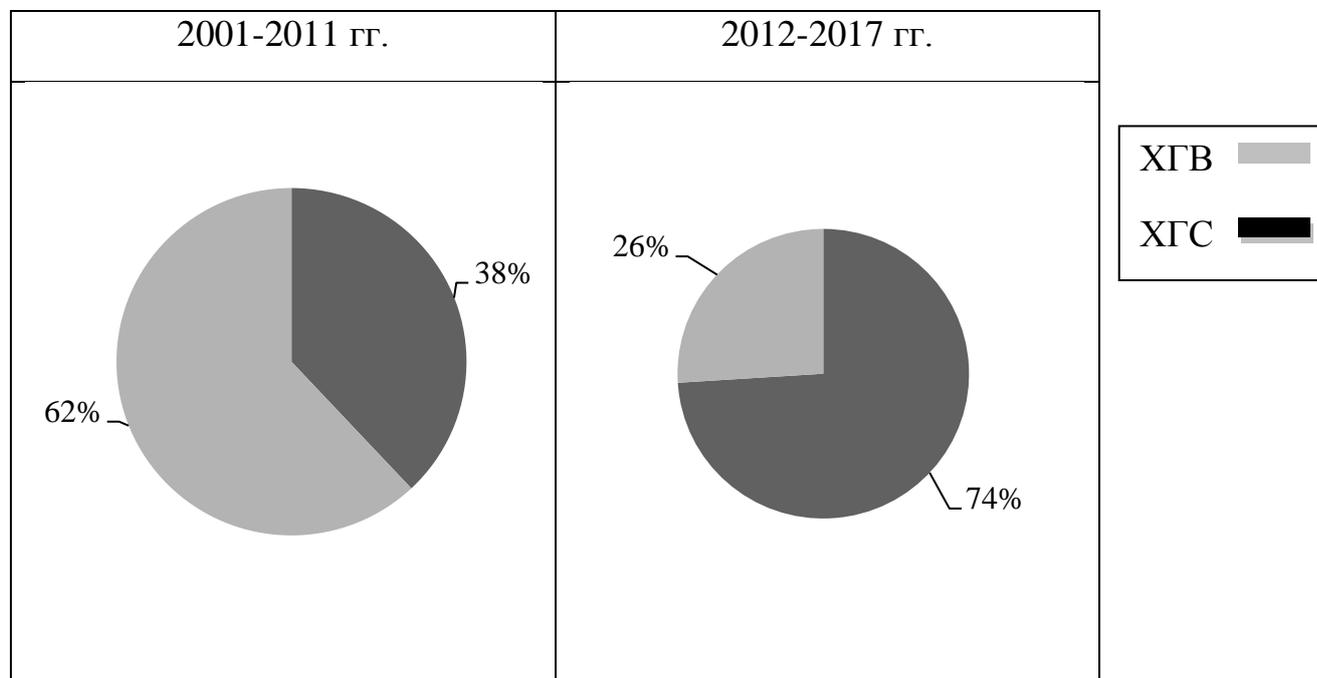


Рисунок 2 - Распространенность вирусных гепатитов у онкогематологических больных госпитализированных в период с 2001 по 2011 гг. и с 2012 по 2017 гг.

На изменение структуры вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов решающее влияние оказала успешная вакцинация против гепатита В и эффективный контроль донорской крови по выявлению HBV-инфекции; посттрансфузионный гепатит в настоящее время преимущественно обусловлен HCV-инфекцией.

Пациенты с маркерами вирусных гепатитов получали различные схемы терапии: протоколы полихимиотерапии (ПХТ) использовались у 46%, ТГСК выполнена 22% пациентов, иная терапия (симптоматическая, лечение осложнений, введение колониестимулирующих факторов) применялась у 32% госпитализированных.

Таким образом, отмечается увеличение числа больных с HCV-инфекцией в структуре госпитализированных онкогематологических пациентов с маркерами вирусных гепатитов.

3.2 Сопоставление течения онкогематологических заболеваний с сопутствующим хроническим гепатитом С и без маркеров вирусных гепатитов

В повседневной практике мониторинг течения онкогематологических заболеваний проводится с обязательным контролем динамики активности печеночно-клеточных ферментов - трансаминаз – АЛТ и АСТ. Эти показатели являются ориентировочными в оценке состояния печеночной ткани, которая подвергается многофакторному воздействию, в том числе отражая цитолитический синдром, обусловленный сопутствующими вирусными гепатитами.

В ретроспективной части исследования проведена оценка активности цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с маркерами вирусных гепатитов (группа исследования) и онкогематологических пациентов без маркеров вирусных гепатитов (группа сравнения). В группу исследования включено 175 онкогематологических пациентов с HBsAg или анти-HCV (метод

ИФА), находившихся на лечении с 2001 по 2016 гг. (из исследования исключены пациенты с острыми вирусными гепатитами, сопутствующей ВИЧ-инфекцией и солидными опухолями). Сформирована группа сравнения, в которую были отобраны истории болезни 203 онкогематологических пациентов без маркеров гепатитов и другой сопутствующей патологии печени. Группы сопоставимы по полу, возрасту, диагнозу и методам лечения основного заболевания. Сравнили средние показатели активности трансаминаз до начала терапии (при поступлении в стационар) и после окончания терапии (перед выпиской из стационара).

Как видно из данных, приведенных в таблице 1 средняя активность цитолитических ферментов в группах исследования и сравнения до начала терапии не имела статистических различий.

Таблица 1 - Динамика активности АЛТ и АСТ при проведении ПХТ у онкогематологических пациентов с маркерами вирусов гепатита В и С и в группе сравнения

Группы пациентов	Активность АЛТ Ед./л Me (25;75); min-max			Активность АСТ Ед./л Me (25;75); min-max		
	До начала терапии	После окончания терапии	p	До начала терапии	После окончания терапии	p
Исследования (1) (n = 175)	30,0 (20,0;56,9) 5,5-868,0	62,2 (38,5;261,7) 11,6-849,0	0,05	36,0 (26,2;58,1) 11,7-458,1	63,0 (36,3;142,5) 14,0-1500,0	0,05
Сравнения (2) (n = 203)	8,8-158,1 22,2 (16,5;36,0)	8,7-431,0 25,6 (16,0;47,1)	0,75	9,9-360,7 26,2 (18,9;41,9)	8,0-245,0 36,6 (17,9;44,3)	0,346
p 1-2	0,342	0,005		0,351	0,005	

Обращает на себя внимание, что при средних показателях активности (Me) в пределах нормы ($\leq 40,0$ Ед/л), у пациентов с маркерами вирусных гепатитов был значительный разброс показателей: max активность АЛТ до 868,0 Ед/л (в группе без гепатитов - max 158,1 Ед/л), max активность АСТ соответственно до 458,1 Ед/л и 360,7 Ед/л.

После проведенной терапии (ПХТ, ТГСК, поддерживающей и симптоматической) в группе исследования средняя активность ферментов Me (25,75) АЛТ 62,2 (38,5;261,7) Ед/л и АСТ 63,0 (36,3;142,5) Ед/л была выше по сравнению с исходной ($p=0,05$). Активность ферментов в среднем были значимо выше, чем в группе сравнения. В группе пациентов без ХГС средние показатели активности ферментов после проведенной терапии не менялись по сравнению с исходными, оставались в пределах нормы.

В соответствии с задачами исследования для оценки влияния HCV-инфекции на показатели цитолиза, оценки развития осложнений после проведенной терапии и одногодичной выживаемости в ретроспективной части исследования отобраны 129 историй болезни пациентов, у которых обнаружены анти-HCV. Сделана выборка 72 онкогематологических пациентов (анти-HCV+), у которых ХГС был подтвержден обнаружением РНК HCV в крови (методом ПЦР).

Критерии исключения: пациенты с наличием HBsAg в крови (ИФА), острые вирусные гепатиты, хронические заболевания печени. Группы сравнения подобраны по принципу парных выборок из пациентов без ХГС, сходных по полу, возрасту, диагнозу онкогематологического заболевания и методам терапии.

Проведено сравнение активности цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов до начала и после первого курса ПХТ (через 10 дней). Группа исследования – 30 онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и группа сравнения – 30 пациентов с аналогичными онкогематологическими заболеваниями без ХГС.

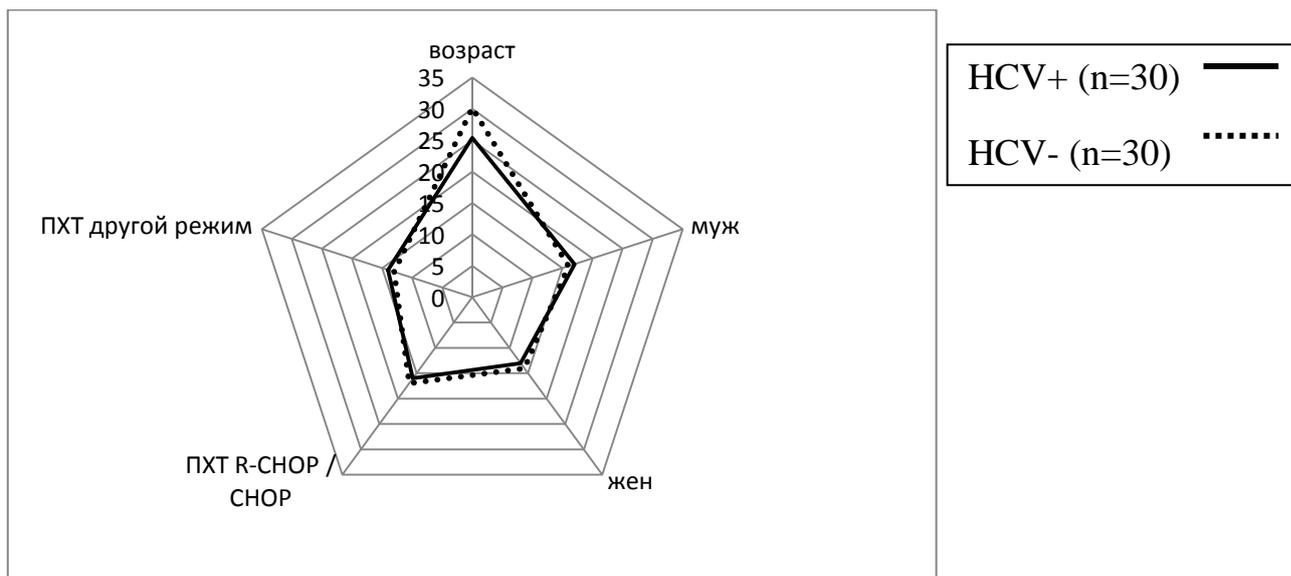


Рисунок 3 - Характеристики групп онкогематологических пациентов, получивших ПХТ с сопутствующим ХГС и без гепатита

На рисунке 3 видно, что сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, протоколам ПХТ.

Средние показатели активности АЛТ и АСТ как до начала лечения, так и после 1 курса ПХТ были достоверно выше у пациентов с сопутствующим ХГС, чем в группе сравнения (рисунок 4 и рисунок 5).

Частота повышенных показателей АЛТ ($> 40,0$ Ед/л) у пациентов с сопутствующим ХГС (56%) была значимо выше, чем в группе сравнения (16,6%, $F = 0,002$). Повышенная активность АСТ также встречалась чаще у пациентов с сопутствующим ХГС, чем у пациентов без ХГС (соответственно в 46,6% и 16,6% случаев, $F = 0,02$).

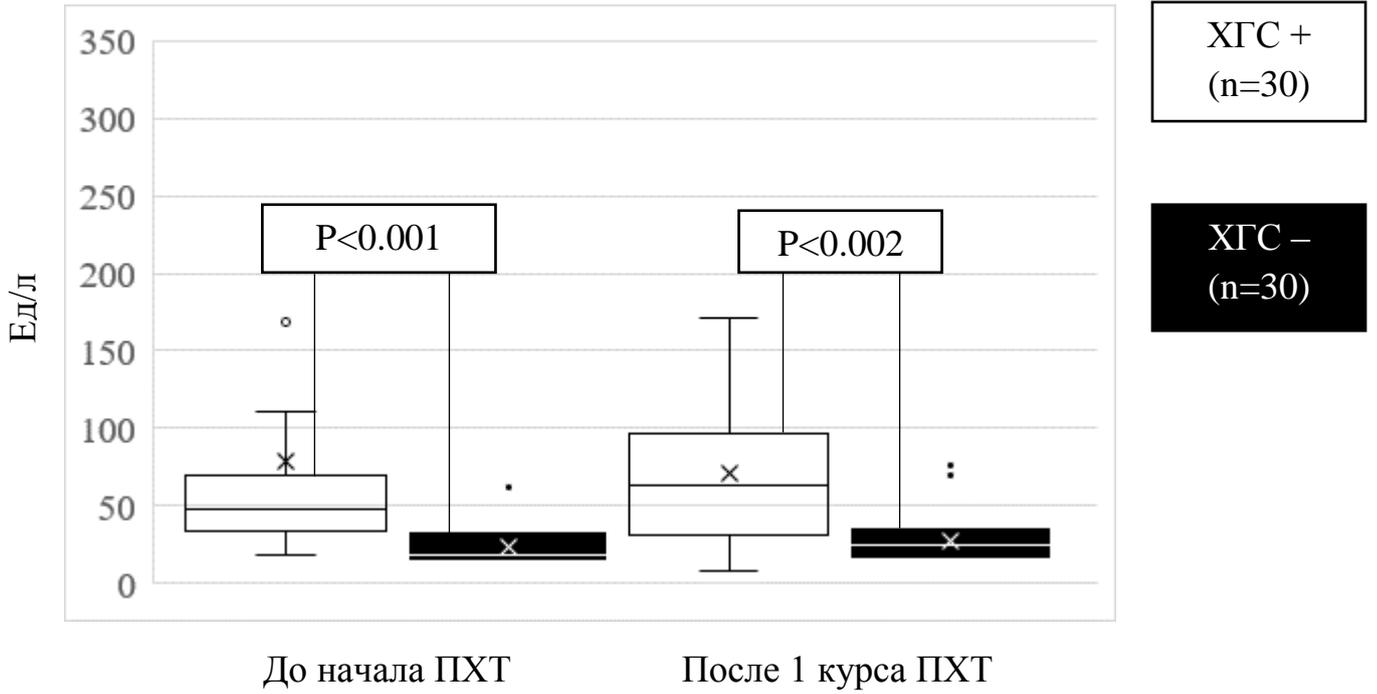


Рисунок 4 - Активность АЛТ до начала и через 10 дней после 1 курса ПХТ

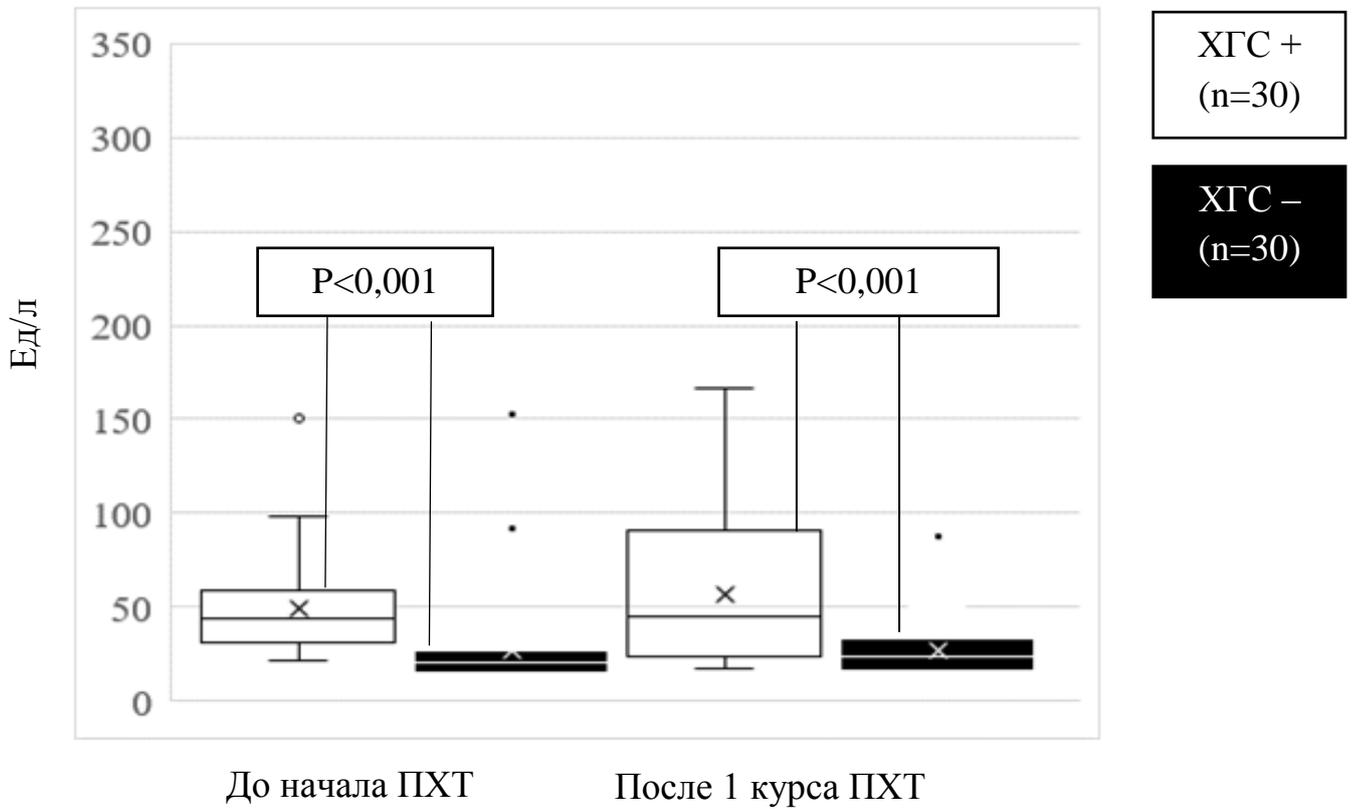


Рисунок 5 - Активность АСТ до начала и через 10 дней после 1 курса ПСХ

Таблица 2 - Динамика активности АЛТ и АСТ при проведении ПХТ у онкогематологических пациентов с ХГС и в группе сравнения

Группы пациентов	Активность АЛТ Ед/л; Ме (25,75), min-max		p
	До начала ПХТ (1)	После 1 курса ПХТ (2)	
Исследования ХГС+ (n=30)	45,0 (32,2;72,5) 21,8 - 306,0	44,8 (24,8;59,4) 17,0 - 244,7	1-2=0,147
Сравнения без ХГС (n=30)	22,5 (12,3;33,1) 7,2 - 74,9	24,3 (15,9;38,3) 7,3 - 126,7	1-2=0,405
p	0,001	0,002	
	Активность АСТ Ед/л; Ме (25,75), min-max		
	До начала ПХТ (1)	После 1 курса ПХТ (2)	
Исследования ХГС+ (n=30)	47,0 (38,0;97,6) 18,7 - 687,0	55,3 (47,5;63,2) 8,7 - 387,0	1-2=0,517
Сравнения без ХГС (n=30)	25,5 (19,7;40,2) 12,4 - 89,3	20,0 (16,5;29,9) 11,8 - 93,3	1-2=0,530
p	0,001	0,001	

Как видно из данных таблицы 2, у онкогематологических пациентов с ХГС и без гепатита после 1 курса ПХТ активность АЛТ и АСТ в среднем не отличалась от исходных показателей. Это свидетельствует об отсутствии значимого влияния ПХТ на активность цитолитических ферментов, в том числе у пациентов с сопутствующим ХГС.

У пациентов сравниваемых групп проанализировали осложнения ПХТ в течение 365 месяцев после начала лечения..

Таблица 3 - Частота осложнений ПХТ у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения

Осложнения	Группы пациентов				Критерий Фишера F
	Исследуемая ХГС+ (n=30)		Сравнения без ХГС (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Геморрагический синдром	21	70,0	20	66,6	0,789
Сепсис	19	63,3	11	36,3	0,06
Токсический гепатит	14	46,6	3	10,0	0,003

Как видно из таблицы 3, у пациентов с сопутствующим ХГС значимо чаще было такое осложнение как токсический гепатит.

У пациентов с ХГС, получивших ПХТ (6 курсов) в 20 из 30 случаев (66,7%) не достигнута ремиссия и потребовалось продолжение ПХТ со сменой протокола. В группе сравнения продолжение ПХТ потребовалось значимо реже – лишь в 10% случаев (F=0,0001). В результате ПХТ достигнуть ремиссии удалось у 50% пациентов без ХГС, и лишь в 16,7% у пациентов с сопутствующим ХГС.

В течение периода наблюдения в группе пациентов с ХГС было 10 летальных исходов (5 из них до 180 дня), в группе сравнения - 2 летальных случая после 180 дня от начала ПХТ.

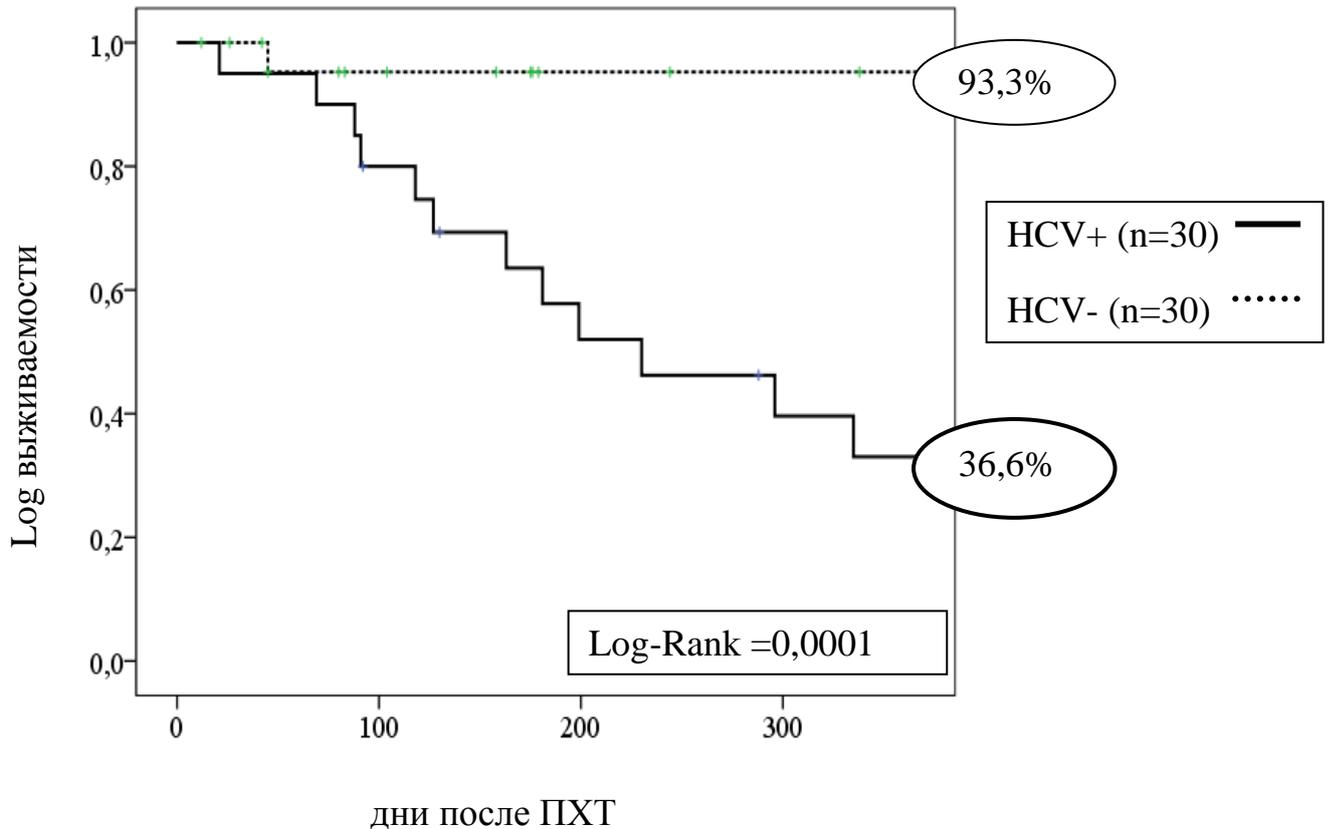


Рисунок 6 - Одногодичная выживаемость онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения, получивших ПХТ

Как видно на рисунке 6, у пациентов с сопутствующим ХГС, получавших ПХТ, одногодичная выживаемость значительно хуже, чем в группе пациентов без ХГС (Log-Rank =0,0001).

ТГСК широко применяется в лечении онкогематологических пациентов. На основе изучения 80 историй болезни пациентов, получавших ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой мы изучили влияние этого метода лечения на динамику активности ферментов АЛТ и АСТ (результаты стандартного мониторинга) и оценили влияние сопутствующего ХГС на развитие осложнений и выживаемость онкогематологических пациентов, реципиентов ТГСК.

Подобраны группы пациентов, сходные по онкогематологическим диагнозам. Как видно на рисунке 7, группа пациентов с сопутствующим ХГС – исследуемая

(n = 30) и группа пациентов без ХГС (n = 50) - сравнительная, были сходны по возрасту, полу, типу ТГСК, режиму кондиционирования.

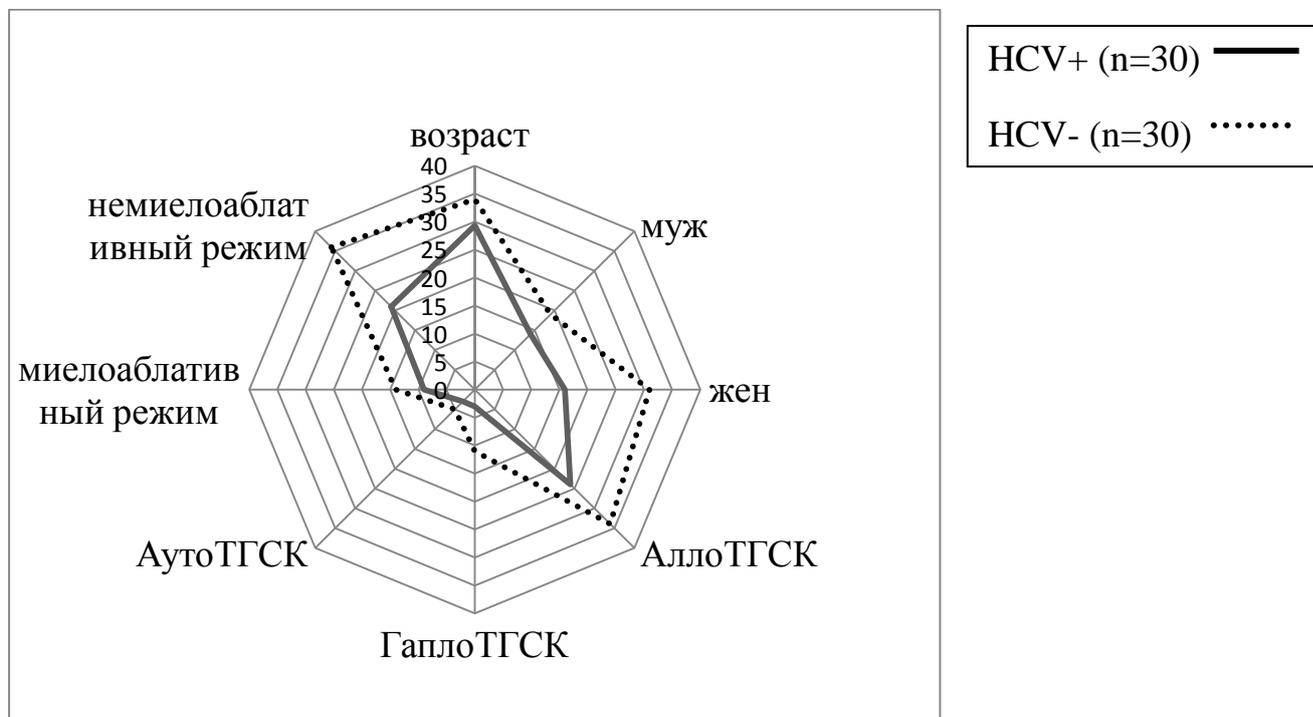


Рисунок 7 - Характеристики групп пациентов с сопутствующим ХГС и без гепатита, получивших ТГСК

Оценка показателей АЛТ и АСТ проводилась при поступлении в стационар – Д-7 (до начала режима кондиционирования перед трансплантацией), в момент ТГСК – Д0 и через 10 дней после ТГСК – Д10.

При поступлении, до начала лечения у 56,7% пациентов с ХГС активность АЛТ была выше нормы (> 40,0 Ед/л), в то время как в группе сравнения – в 20% случаев (F=0,001). Повышенная активность АСТ также чаще встречалась у пациентов с ХГС, чем в группе сравнения (соответственно 36,7% и 16%, F=0,05).

Динамика активности цитолитических ферментов на фоне проведения ТГСК представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Динамика активности АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов с ХГС и без ХГС на фоне проведения ТГСК

Группы пациентов	Активность АЛТ Ед/л; Ме (25,75), min-max			p
	Д-7 (1)	Д0 (2)	Д10 (3)	
Исследуемая ХГС+ (n=30)	47,8	69,3	46,0	1-2=0,42
	(31,0;155,3)	(31,2;127,5)	(16,8; 67,5)	1-3=0,23
	13,8-687,0	6,0-273,9	8,7-387,0	2-3=0,19
Сравнения без ХГС (n=50)	24,4	26,3	23,6	1-2=0,76
	(18,2;44,5)	(14,3;46,8)	(12,3;44,8)	1-3=0,60
	7,0-153,0	5,2-194,1	5,3-114,7	2-3=0,19
p	0,001	0,0001	0,02	
	Активность АСТ Ед/л; Ме (25,75), min-max			
	Д-7 (1)	Д0 (2)	Д10 (3)	
Исследуемая ХГС+ (n=30)	46,0	46,9	42,9	1-2=0,15
	(31,6;103,8)	(28,5;72,5)	(24,4;61,5)	1-3=0,72
	16,8-306,0	10,7-455,5	17,0-371,2	2-3=0,62
Сравнения без ХГС (n=50)	24,0	25,0	22,6	1-2=0,55
	(18,5;30,3)	(15,9;33,5)	(14,6;34,7)	1-3=0,40
	3,0-47,9	10,7-128,9	8,6-98,3	2-3=0,19
p	0,0001	0,0001	0,009	

Как видно из данных таблицы 4, у пациентов с сопутствующим ХГС как до начала терапии, так и после режима кондиционирования и через 10 дней после ТГСК средняя активность ферментов была значимо выше, чем в группе без ХГС. Следует отметить, что средняя активность АЛТ у пациентов с ХГС в динамике наблюдения (Ме соответственно 46,0 Ед/л, 46,9 Ед/л и 42,9 Ед/л) была близка к

норме (≤ 40 Ед/л); показатели у пациентов без ХГС (Ме соответственно 24,4 Ед/л, 26,3 Ед/л и 23,6 Ед/л) соответствовали норме.

Средние показатели активности ферментов после режима кондиционирования и через 10 дней после ТГСК у онкогематологических больных как с ХГС, так и без ХГС существенно не менялись. Подготовка и проведение ТГСК не оказывали влияние на активность цитолиза, в том числе и у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС.

Мы оценили частоту осложнений, развившихся в течение 365 дней после ТГСК у онкогематологических пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего ХГС.

Проведено сравнение частоты ранних (до 180 дня) и поздних (после 181 дня) осложнений после проведения ТГСК. Учитывая малую выборку, использован критерий Фишера, статистически значимым является $F \leq 0,05$. Результаты представлены в таблице 5.

У онкогематологических пациентов с ХГС достоверно чаще встречались вторичный гемосидероз ($F=0,03$), сепсис ($F=0,03$), а также такие осложнения как ОРТПХ ($F=0,006$) и хРТПХ ($F=0,01$).

Таблица 5 - Частота ранних и поздних осложнений после проведения ТГСК у онкогематологических пациентов с ХГС и без ХГС

Осложнения	Онкогематологические пациенты				Критерий Фишера (F)
	ХГС+ (n=30)		без ХГС (n=50)		
	абс.	%	абс	%	
Ранние (до 180 дня после ТГСК)					
Панцитопения	11	39,2	21	42,0	0,32
Фебрильная нейтропения	6	20,0	20	40,0	0,09
Вторичное отторжение трансплантата	1	3,4	0	0	0,35
Гипофункция трансплантата	2	7,0	0	0	0,12
Вторичный гемосидероз	3	10,7	0	0	0,03
Сепсис	3	10,7	0	0	0,03
ОРТПХ*	13	46,4	8	16,0	0,006
Поздние (после 181 дня после ТГСК)					
хРТПХ**	10	33,3	5	10,0	0,01

Примечания:

ОРТПХ* – острая реакция «трансплантат против хозяина»,

хРТПХ** – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Одногодовая общая выживаемость для всей группы (n=80) составила 70%, данные представлены на рисунке 8. Результаты сопоставления одногодовой выживаемости онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без ХГС после проведения ТГСК представлены на рисунке 9.

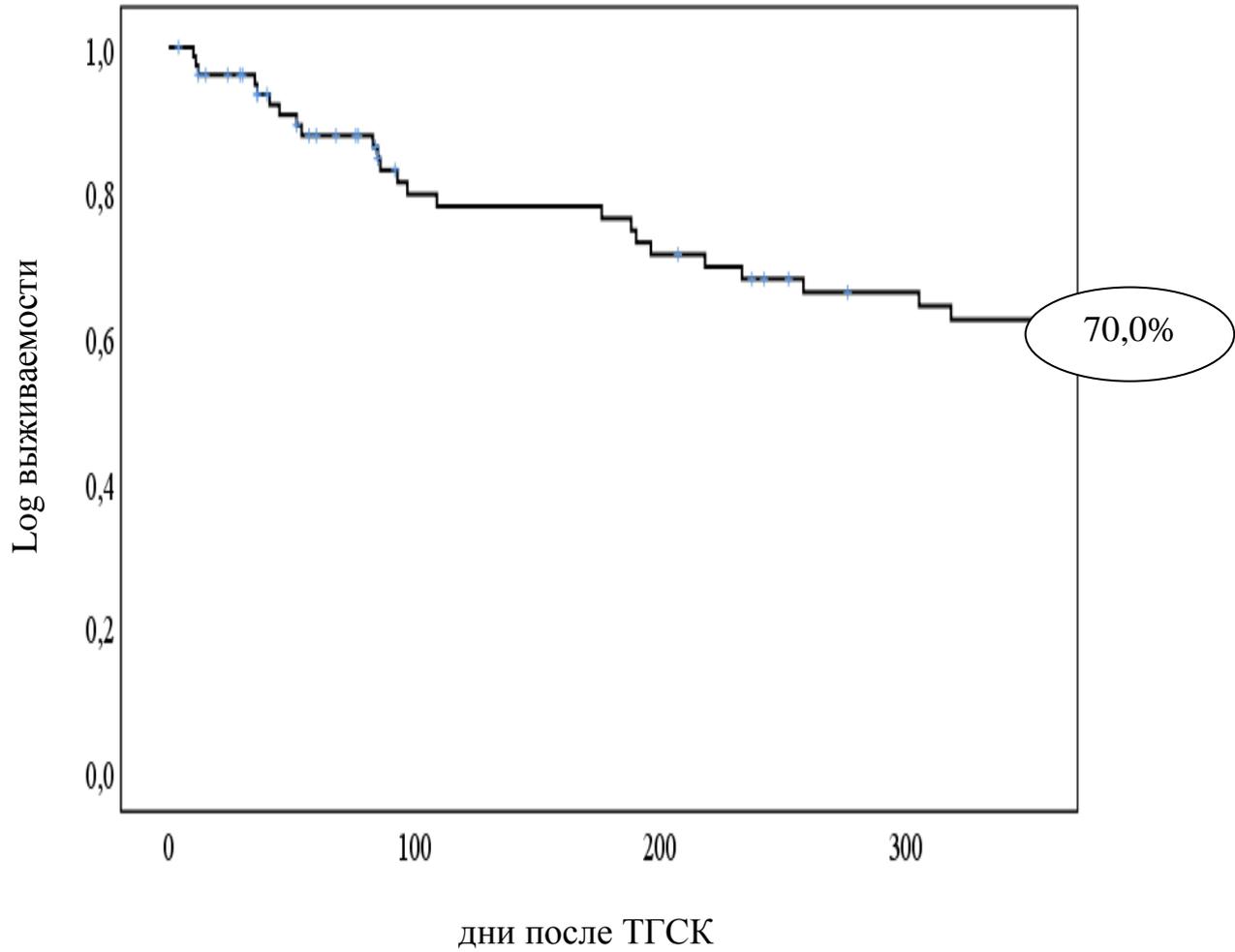


Рисунок 8 - Общая одногодная выживаемость для всей группы онкогематологических пациентов (n=80), получивших ТГСК

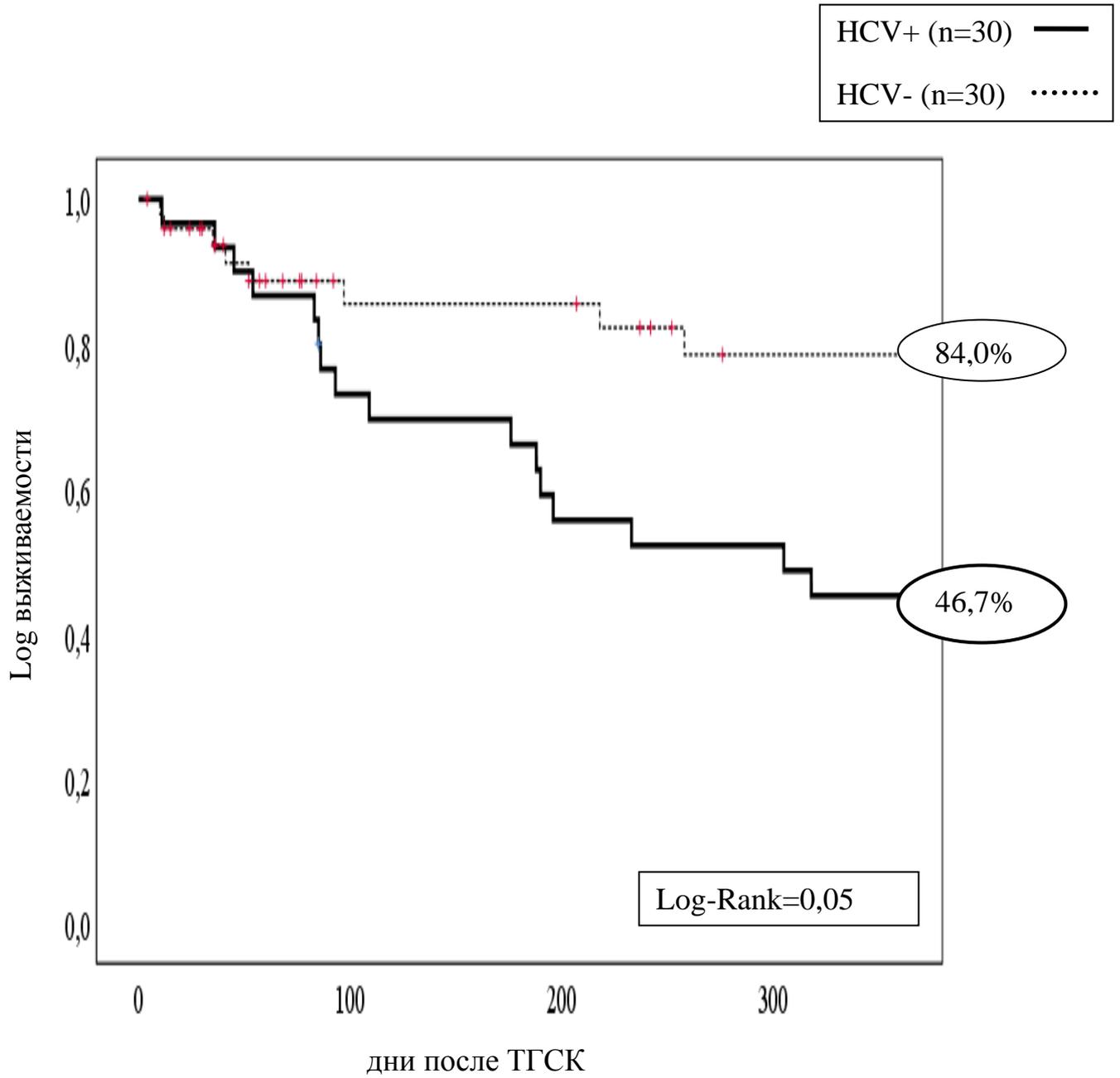


Рисунок 9 – Одногодовая выживаемость онкогематологических больных с сопутствующим ХГС и без ХГС после проведения ТГСК

По данным статистического анализа установлено, что у онкогематологических пациентов с ХГС однолетняя выживаемость значительно хуже, чем в группе сравнения (Log Rank =0,05).

Таким образом, в ходе ретроспективного исследования выявлены более высокие средние показатели активности АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС в сравнении с пациентами без ХГС. При незначительной средней активности трансаминаз (до 1,5 - 2,0 норм) у пациентов с сопутствующим ХГС до начала терапии (при поступлении в стационар) значительно чаще обнаружены показатели АЛТ и АСТ, превышающие норму. Лечение онкогематологических пациентов с применением протоколов ПХТ и ТГСК не оказывает влияние на активность АЛТ и АСТ, в том числе у пациентов с сопутствующим ХГС.

Выявлено влияние сопутствующего ХГС на частоту осложнений ПХТ и ТГСК у онкогематологических пациентов, ХГС значительно ухудшает их годовую выживаемость.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С КАК СОПУТСТВУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

4.1 Анамнестические, клинические, биохимические характеристики хронического гепатита С у онкогематологических пациентов

В проспективное исследование были включены пациенты, госпитализированные в гематологические отделения/стационары Санкт-Петербурга в период с января 2018 г. по сентябрь 2019 года. Критерием включения в исследование было обнаружение в крови антител к HCV (методом ИФА) на момент госпитализации.

Всего было госпитализировано 106 пациентов имеющих анти-HCV. Из исследования были исключены 10 пациентов, с диагнозами апластическая анемия, нейробластома, гепатобластома, саркома Юинга и тромбофилия.

Таким образом, в исследование включено 96 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Преобладали лица мужского пола – 59 человек (61,4%). Средний возраст пациентов составил 37,8 (3,0; 81,0) лет.

Наблюдение за пациентами продолжалось от момента включения в исследование до 31 августа 2020 года. В среднем период наблюдения составил 608,4 (41,0; 950) дней.

Структура онкогематологических заболеваний у пациентов с анти-HCV представлена на рисунке 10.

Неходжкинские лимфомы составили 39,5% от числа госпитализированных пациентов, доля пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) составила соответственно 22,9% и 14,5%.

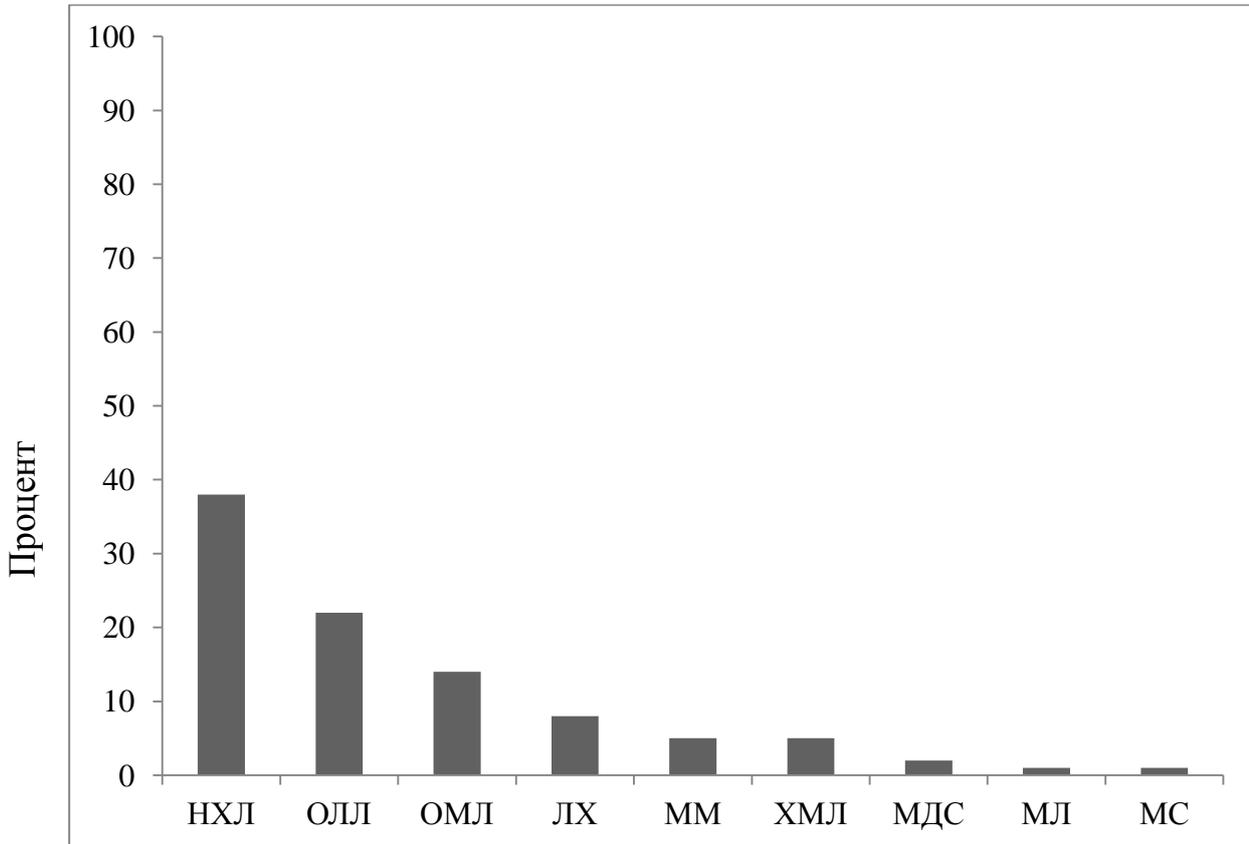


Рисунок 10 - Структура онкогематологических заболеваний у пациентов с анти-НСV

Структура онкогематологических заболеваний в популяции и у включенных в исследование пациентов, госпитализированных в 2018 – 2019 гг. представлена в таблице 6.

Как видно из данных таблицы 6, распределение нозологических форм у госпитализированных пациентов с анти-НСV близко к популяционным. Обращает на себя внимание большая доля пациентов с острым лимфобластным и миелобластным лейкозами в группе госпитализированных с наличием анти-НСV, что возможно связано с малой выборкой.

Таблица 6 - Структура онкогематологических заболеваний в Российской Федерации (2018 г.) и у госпитализированных пациентов с антителами к HCV

Диагноз	Число онкогематологических пациентов			
	в РФ в 2018 г.*		включенных в исследование HCV (+)	
	абс. (чел)	%	абс. (чел)	%
Неходжкинские лимфомы	10181	34,3%	38	39,5
Острый лимфобластный лейкоз	1840	6,1%	22	22,9
Острый миелобластный лейкоз	2142	7,2%	14	14,5
Лимфома Ходжкина	3207	10,8%	8	8,3
Хронический миелобластный лейкоз	2310	7,8%	6	6,2
Миеломная болезнь	4204	14,2%	5	5,2
Другие заболевания			3	3,4
Всего за 2018 год выявлено 29653 онкогематологических заболеваний*			96	100

Примечания: * Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна [и др.] – 2019. [14]

Различные схемы полихимиотерапии получили 30 пациентов. Пяти больным выполнили ТГСК. Остальные пациенты получали симптоматическую терапию или находились под наблюдением после завершения курса лечения основного заболевания.

При сборе анамнеза было установлено, что ХГС у 45 больных (46,9%) был установлен до обнаружения онкогематологической патологии, у 37 пациентов (38,5%) ХГС диагностировали одновременно и у 14 больных (14,6%) – в период лечения основного заболевания. Таким образом, выявление ХГС в 53% случаев связано с онкогематологическим заболеванием.

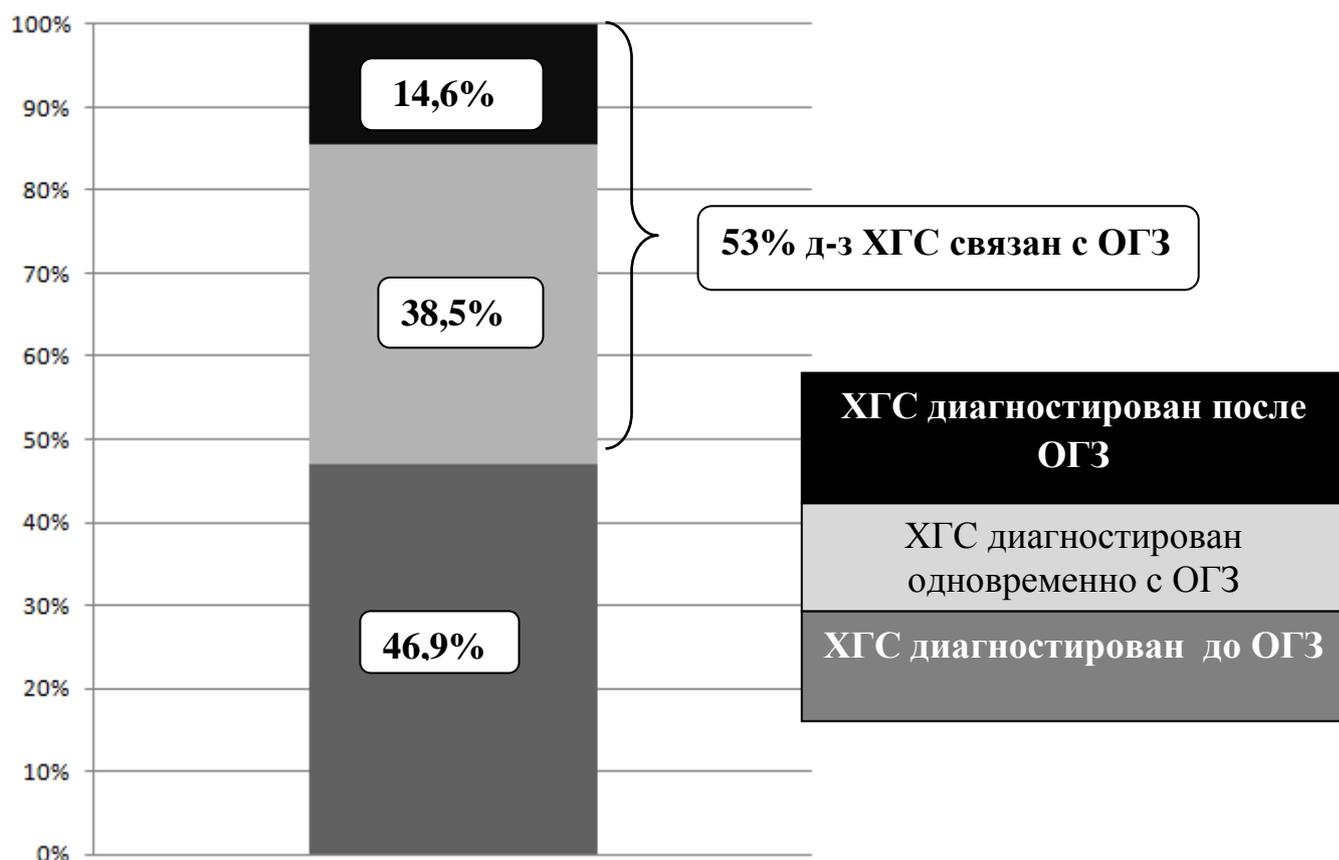


Рисунок 11 - Сроки диагностики ХГС относительно установления онкогематологического диагноза

Диагноз ХГС был установлен за 1 - 2 года до онкогематологического заболевания в 12 случаях, более чем за 5 лет (до 10 лет назад) - у 23 из 96 пациентов (24%). Четверть больных ХГС имели длительный анамнез до выявления онкогематологического диагноза. У 13 из них при сборе анамнеза подтвержден опыт потребления внутривенных наркотических средств в прошлом. ВИЧ-инфекция диагностирована у 10 пациентов.

У 37 пациентов одновременно были диагностированы онкогематологическое заболевание и HCV-инфекция, у 20 из них – при включении в данное исследование. Опыт потребления внутривенных наркотических средств был у 2 больных. В одном случае при обследовании по поводу онкогематологического заболевания одновременно впервые выявлены анти-HCV; диагноз ВИЧ-инфекции был установлен ранее (более 5 лет назад).

у 24 пациентов анти-HCV были обнаружены на фоне текущего онкогематологического заболевания, у 14 пациентов анти-HCV выявлены через 1–2 года, у 8 – через 3–4 года и у 2 человек – через 5 лет и более после установления диагноза. Опыта употребления внутривенных наркотических средств у этих пациентов не было. У 3 пациентов была ранее диагностированная ВИЧ-инфекция. Гемотранфузионную терапию при онкогематологических заболеваниях получили 15 пациентов.

На момент проведения исследования все 14 пациентов с ВИЧ-инфекцией получали антиретровирусную терапию, с удовлетворительными вирусологическими и иммунологическими показателями. В 7,2% случаев ($n = 7$) в крови были обнаружены анти-HBc_{ог} (при отсутствии других маркеров HBV-инфекции).

Первичное обследование по поводу HCV-инфекции большинство пациентов ($n=79$, 82,3%) получили в поликлинике по месту жительства; в онкогематологическом стационаре были обследованы 25 человек (26,0%), самостоятельно в частных центрах – 2 больных (2,1%). При этом диагностическое определение РНК HCV методом ПЦР было проведено 72 пациентам, у 52 (54,2%) пациентов РНК HCV обнаружена впервые или подтверждена при включении в исследование. Регулярно (1 раз в год) 74 пациента с ХГС (77%) наблюдались у врача-инфекциониста.

Противовирусная терапия ХГС была рекомендована 25 больным (26,1%). До включения в исследование 20 пациентов (20,8%) получили противовирусную терапию с достижением стойкого вирусологического ответа, из них 15 человек до

установления онкогематологической патологии и 5 пациентов – на фоне текущего онкогематологического заболевания. Следует отметить, что лишь в 3-х случаях ПВТ была назначена сразу после выявления ХГС. У остальных пациентов сроки проведения противовирусного лечения были различные: 8 пациентов получили лечение в течение года от момента диагностики ХГС, 9 больных получили ПВТ в период от 2-х до 10 лет после выявления ХГС.

Два пациента (в 2014 и 2015 гг.) получили противовирусную терапию альфа-2b+рибавирин в течение 12 месяцев с устойчивым вирусологическим ответом: в течение 5 – 6 лет наблюдения РНК HCV (отр), анти-HCV (+).

Лечение препаратами прямого противовирусного действия (ППД) (Софасбувир+Даклатосвир, курс 3 месяца) получили 18 пациентов. У 10 пациентов период от постановки диагноза ХГС до начала ПВТ составил более 5 лет (в одном случае – 10 лет). После проведенной противовирусной терапии у всех пациентов достигнут устойчивый вирусологический ответ, который подтвержден отсутствием в течение более 3-х лет после окончания терапии РНК HCV в крови (методом ПЦР), однако при госпитализации у них обнаружены анти-HCV.

При поступлении в стационар желтуха кожных покровов была у 5 пациентов (при повышении уровня билирубина от 55,7 до 258,0 мкмоль/л), у остальных больных этот показатель не превышал нормальные значения. У большинства пациентов в момент включения в исследование активность трансаминаз была близка к норме или незначительно повышена – в 1,5 – 2 раза. Заметные клинические проявления ХГС в большинстве случаев отсутствовали или маскировались симптомами онкогематологических заболеваний.

Из 96 пациентов с наличием анти-HCV у 52 пациентов (54%) была обнаружена РНК HCV (качественная ПЦР) при госпитализации. Кроме того у 20 больных с ранее диагностированным ХГС, ранее была подтверждена вирусемия и определен генотип вируса (таблица. 7). Таким образом, у 72 больных (75%) диагноз вирусологически верифицирован.

Таблица 7 - Результаты генотипирования HCV у онкогематологических пациентов

Генотип HCV		Число пациентов		Всего n=72
		при поступлении n=52	ранее диагностирован ХГС n=20	
1	Всего	25	13	38 (52,8%)
	1a	5	2	7 (9,7%)
	1b	20	11	31 (43,1%)
2		3	-	3 (4,1%)
1b – 2		1	-	1 (1,4%)
3a		23	7	30 (41,7%)

Как видно из данных таблицы 7, преимущественно выявлены HCV генотипа 1b у 43,1% и HCV генотипа 3a – 41,7% пациентов.

У 52 пациентов была определена вирусная нагрузка. В большинстве случаев (92,3%) она была низкая, в среднем $2,5 \times 10^4$ ($4,4 \times 10^3$; $7,3 \times 10^4$) МЕ/мл, и у 4-х пациентов – высокая ($> 1,5 \times 10^6$ МЕ/мл) $1,0 \times 10^7$ ($3,5 \times 10^6$; $3,2 \times 10^7$) МЕ/мл.

Эластометрия печени проведена 52 пациентам при включении в исследование, ранее не получавшим противовирусную терапию ХГС. В 3 случаях цирроз печени диагностирован клинически и подтвержден признаками портальной гипертензии по данным УЗИ органов брюшной полости, из них асцит в 2-х случаях, у одного больного варикозное расширение вен пищевода 3 степени по результатам ФГДС (таблица 8).

Таблица 8 - Стадии фиброза печени у онкогематологических пациентов с анти-НСV на момент госпитализации

Степень фиброза печени (по шкале METAVIR)	кПа Me (min–max)	Число пациентов (n=55)	
		n	%
F0–1	4,8 (2,4–7,2)	26	47,3
F2	8,1 (7,5–9,6)	7	12,7
F3	11,5 (10,2–13,8)	13	23,6
F4	20,0 (15,2–26,3)	6	16,4
		3*	

Примечания: * – у 3 пациентов подтвердили цирроз печени с учетом результатов УЗИ брюшной полости и ФГДС

Как видно из данных, представленных в таблице 8, по результатам эластометрии в большинстве случаев был выявлен минимальный фиброз печени (47,3%). При этом тяжелый фиброз и цирроз печени обнаружены у 23,6% и 16,4% больных соответственно.

Таким образом, при незначительных клинических проявлениях ХГС у 40% пациентов был тяжелый фиброз/цирроз печени.

Из 96 пациентов у 31,3% (n = 30) отмечена избыточная масса тела и ожирение (ИМТ соответственно 25,1–30,0 кг/м² и > 30,1 кг/м²), при этом у 20 больных (20,8%) выявлена недостаточная масса тела (ИМТ < 20,0 кг/м²).

Основные характеристики онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС не отличались по нозологической структуре, гендерному и возрастному составу, полу лиц, получивших курсы ПХТ. Это позволяет суммировать результаты проспективной и ретроспективной части. В проспективной группе малому числу пациентов была выполнена ТГСК (короткий период набора пациентов). Соответственно эта часть исследования носит описательный характер.

Таблица 10 - Хронический гепатит С как сопутствующее заболевание у онкогематологических пациентов

Признак	источник	
	просп.	* РФ (n=441)
ХГС диагностирован до онкогематологического заболевания (ОГЗ)	46,9%	
- за 1 - 2 года	26,7%	
- более чем за 5 лет	51,1%	
ХГС диагностирован одновременно с ОГЗ	38,5%	
ХГС диагностирован на фоне ОГЗ	14,5%	
Доля РНК HCV (+) при анти-HCV (+)	54,0%	56,0%
HCV генотипа 1	52,8%	55,6%
HCV генотипа 3	41,7%	37,6%
вирусная нагрузка $> 8,0 \times 10^5$ МЕ/мл	7,7%	47,0%
Стадии фиброза (METAVIR): F 0-1	47,3%	53,0%
F 3-4	40,0%	22,0%

*Примечание** РФ 441 пациент с ХГС (промежуточный отчет многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» (Чуланов В.П. и др., 2018; Пименов Н.Н. и др., 2018).

Как видно из данных таблицы 10, первичная диагностика ХГС более чем у половины (53%) онкогематологических пациентов была связана с гематологическим заболеванием.

В основном характеристики ХГС у онкогематологических пациентов совпадали с популяционными данными: из числа пациентов с выявленными анти-НСV (ИФА) у 54% обнаружена вирусемия (РНК НСV в крови), встречаемость вирусов генотипа 1 и 3 соответствует популяционным данным. Обращает на себя внимание преимущественно низкая вирусная нагрузка и большая частота тяжелого фиброза и цирроза печени, что отличает когорту онкогематологических пациентов.

Глава 5. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

5.1. Полихимиотерапия в условиях коморбидности: влияние на биохимическую и вирусологическую активность сопутствующего хронического гепатита С

В проспективной части исследования проведена оценка динамики активности цитолитических ферментов АЛТ и АСТ, а также вирусной нагрузки при проведении полихимиотерапии онкогематологическим пациентам с сопутствующим ХГС (группа исследования, n=30). Полученные данные сопоставили с группой сравнения (без ХГС, n=30). Подбор групп исследования и сравнения осуществлен по принципу парных выборок. Сравнимые группы сходны по онкогематологическому диагнозу. Характеристики групп представлены на рисунке 12.

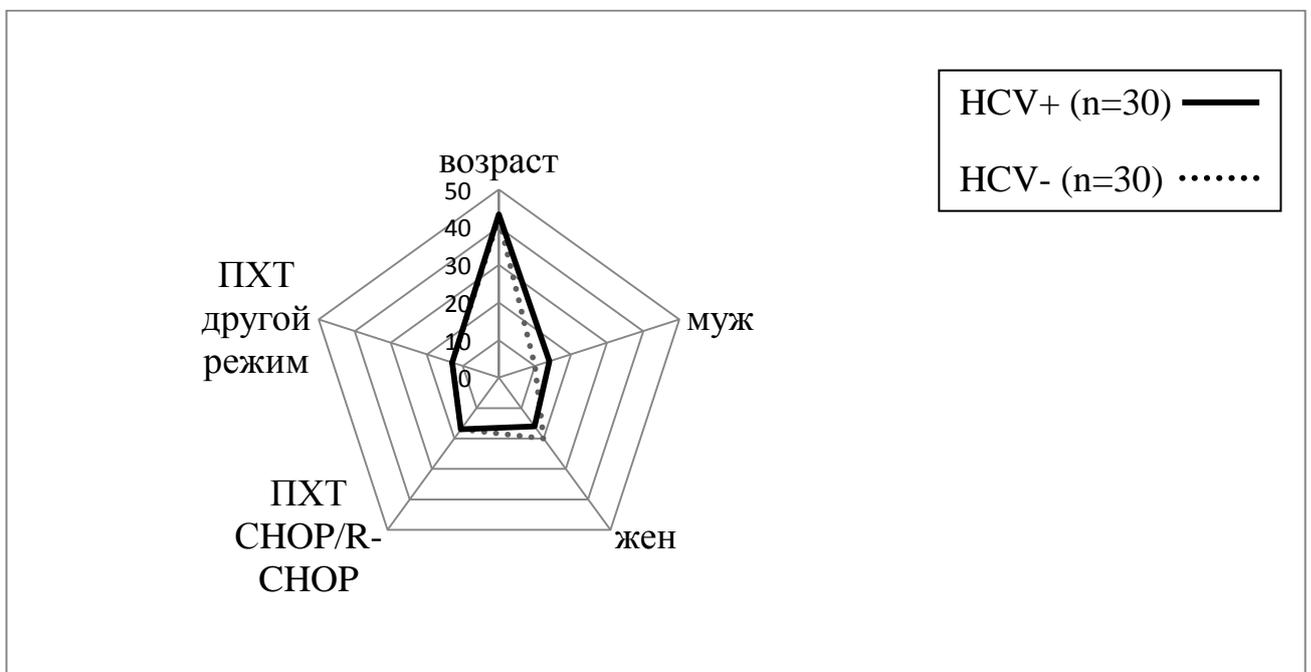


Рисунок 12 - Сопоставление групп онкогематологических пациентов по полу, возрасту и протоколам ПХТ

Как видно из диаграммы (рисунок 12), группы сопоставимы по полу, возрасту, протоколам ПХТ. Онкогематологические пациенты с ХГС из группы исследования в большинстве случаев получали ПХТ по протоколам СНОР или R-СНОР (n=17), также как и в группе сравнения (n=17). Остальные пациенты этих групп (по 13 пациентов в каждой), получали иные протоколы ПХТ.

Оценку активности АЛТ и АСТ проводили до начала ПХТ, через 10 дней после 1-го курса ПХТ и после 6 курсов ПХТ (160 – 180 дней от начала лечения). До 180-го дня в группе пациентов с сопутствующим ХГС было 15 летальных исходов, в группе сравнения – 2 пациента умерли. Динамика активности АЛТ и АСТ на фоне ПХТ представлена в таблице 11 и в таблице 12.

Таблица 11 - Динамика активности АЛТ при проведении ПХТ у онкогематологических пациентов с ХГС и в группе сравнения

Группы пациентов	Активность АЛТ Ед/л; Me (25,75), min-max			p
	До начала ПХТ (1)	1 курс ПХТ (2)	6 курсов ПХТ (3)	
Исследования ХГС+ (n=30)	48,1	50,0	40,0	1-2 =0,814
	(34,7;75,5)	(40,0;80,1)	(36,1;48,5)	1-3=0,256
	12,7-153,8	20,1-210,0	33,0-80,0 n=15	2-3=0,600
Сравнения без ХГС (n=30)	18,7	25,4	20,0	1-2=0,308
	(15,0;33,3)	(16,3;36,6)	(13,4;31,8)	1-3=0,841
	7,0-67,0	4,4-75,7	8,8-41,0 n=28	2-3=0,480
p	0,001	0,001	0,003	

Таблица 12 - Динамика активности АСТ при проведении ПХТ у онкогематологических пациентов с ХГС и в группе сравнения

Группа пациентов	Активность АСТ Ед/л; Ме (25,75), min-max			p
	До начала ПХТ (1)	1 курс ПХТ (2)	6 курсов ПХТ (3)	
Исследования ХГС+ (n=30)	41,5 (31,7; 59,5) 20,0 - 200,0	43,6 (37,5; 59,8) 20,1 - 390,0	36,2 (34,0; 43,3) 33,5 - 85,0 n=15	1-2=0,276 1-3=0,401 2-3=0,401
Сравнения без ХГС (n=30)	20,5 (14,9; 27,1) 4,9 - 153,0	23,5 (16,8; 33,9) 4,3 - 87,5	20,0 (10,5; 33,4) 6,4 - 86,8 n=28	1-2=0,082 1-3=0,308 2-3=0,583
p	0,001	0,001	0,01	

Как видно из данных таблиц 11 и 12, у пациентов с сопутствующим ХГС до начала лечения (при поступлении в стационар), средние показатели активности трансаминаз были достоверно выше, чем в группе сравнения. Показатели АЛТ и АСТ превышающие нормальные значения ($> 40,0$ Ед/л) достоверно чаще встречались у пациентов с сопутствующим ХГС (таблица 13).

После 1-го курса ПХТ также у пациентов с ХГС достоверно чаще была повышенная активность АЛТ и АСТ, чем в группе сравнения, соответственно АЛТ у 66,7% и 3,3% пациентов ($F=0,0001$) и АСТ у 76,4% и 6,7% пациентов ($F=0,0001$).

Таблица 13 – Частота повышенной активности АЛТ и АСТ до начала лечения у пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения

Активность > 40,0 Ед/л	Группы пациентов				F
	Исследования ХГС+ n=30		Сравнения без ХГС n=30		
	абс	%	абс.	%	
АЛТ	18	60	4	13,3	0,0003
АСТ	15	50	2	6,7	0,0003

На фоне проводимой ПХТ средняя активность АЛТ и АСТ была значимо выше, чем в группе сравнения. Однако при проведении ПХТ средняя активность цитолитических ферментов существенно не менялась у пациентов как с ХГС и так и без гепатита.

Дополнительно сравнили влияние разных протоколов ПХТ на активность АЛТ и АСТ у пациентов с сопутствующим ХГС. Результаты представлены в таблице 14.

Как видно из данных таблицы 14, протоколы R-СНОР/СНОР и другие протоколы ПХТ не оказывали влияния на активность АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС.

Полученные данные по активности цитолитических ферментов на фоне проводимой ПХТ подтверждают результаты ретроспективного исследования.

Таблица 14 - Динамика активности АЛТ и АСТ у пациентов с сопутствующим ХГС в зависимости от протоколов ПХТ

Протоколы ПХТ	Активность АЛТ Ед/л; Ме (25,75), min-max			
	До начала ПХТ (1) n=30	1 курс ПХТ (2) n=30	6 курсов ПХТ (3) n=8	p
R-СНОР/ СНОР (n=17)	54,3 (35,2; 65,4) 23,0 - 117,9	67,4 (45,0; 83,8) 30,0 - 150,0	39,6 (33,0; 50,0) 33,0 - 50,0	1-2=0,719 1-3=1,000 2-3=0,285
Другие протоколы (n=13)	59,6 (38,0 - 76,0) 23,0 - 153,8	68,1 (40,0; 80,2) 30,0 - 210,0	46,0 (36,3; 53,0) 36,0 - 80,0	1-2=0,233 1-3=0,173 2-3=0,463
p	0,675	0,817	0,737	
	Активность АСТ Ед/л; Ме (25,75), min-max			
R-СНОР/ СНОР (n=17)	54,2 (38,5; 58,0) 28,7 - 137,2	63,1 (37,0; 78,1) 29,4 - 186,6	26,1 (10,0; 45,0) 10,0 - 45,0	1-2=0,717 1-3=0,109 2-3=0,285
Другие протоколы (n=13)	54,2 (31,5; 70,0) 20,0 - 137,2	54,5 (38,0; 61,7) 20,1 - 130,0	45,6 (34,0; 61,7) 34,0 - 85,0	1-2=0,071 1-3=0,893 2-3=0,225
p	0,867	0,834	0,837	

Мы проанализировали динамику вирусной нагрузки у пациентов с ХГС, получивших полихимиотерапию (таблица 15).

Таблица 15 - Динамика вирусной нагрузки HCV на фоне ПХТ у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС

Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	До начала ПХТ (1) n=30	После 1 курса ПХТ (2) n=30	После 6 курсов ПХТ (3) n=10	p
Me (25;75)	$1,5 \times 10^4$	$4,4 \times 10^4$	$2,1 \times 10^4$	1-2=0,1
(min-max)	($2,4 \times 10^3$; $1,2 \times 10^5$) 0,0- $1,3 \times 10^7$	($9,3 \times 10^3$; $2,0 \times 10^5$) $6,8 \times 10^2$; $2,1 \times 10^5$	($9,0 \times 10^3$; $3,6 \times 10^4$) $3,0 \times 10^3$; $5,0 \times 10^5$	1-3=1,0 2-3=0,6

Средние показатели вирусной нагрузки, как до начала, так и на фоне проведения ПХТ соответствовали относительно низкому уровню. В динамике, по мере получения последующих курсов ПХТ вирусная нагрузка существенно не менялась (рисунок 13).

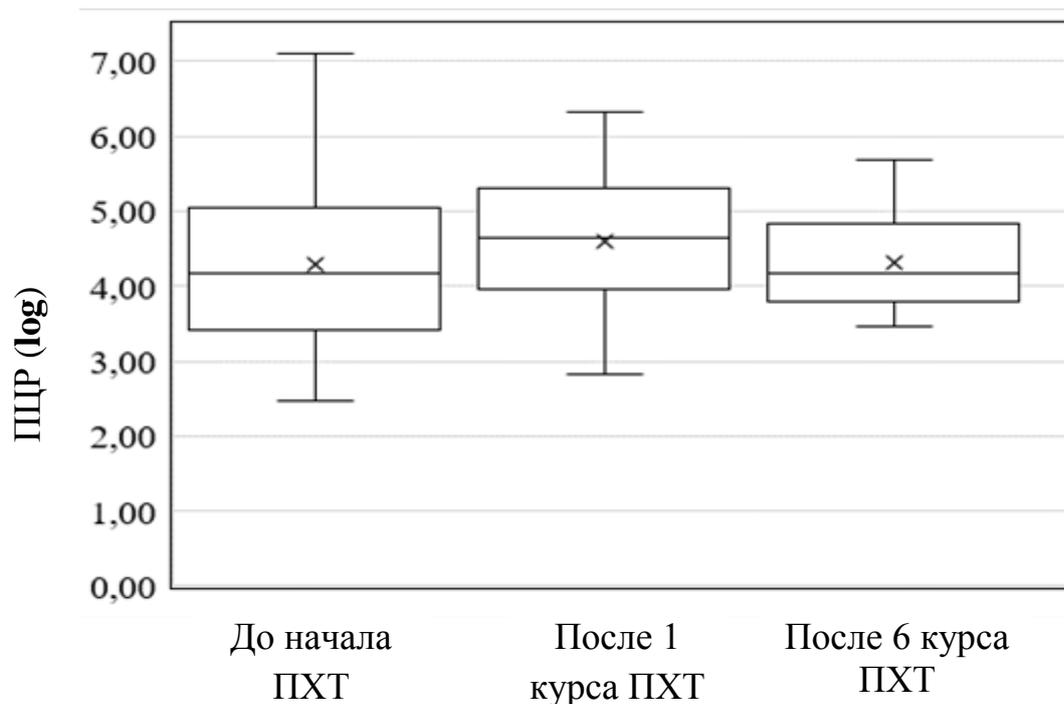


Рисунок 13 - Динамика вирусной нагрузки HCV (log) на фоне проводимой ПХТ

В случаях летального исхода до 180-го дня от начала лечения (у 15 пациентов), исходный средний уровень вирусной нагрузки не отличался от среднего показателя у пациентов исследуемой группы с ХГС. После первого курса ПХТ вирусная нагрузка также не менялась - оставался низкий ее уровень (таблица 16).

Таблица 16 - Вирусная нагрузка у пациентов, умерших до завершения ПХТ (до 180 дня от начала терапии)

Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	До начала ПХТ (1) n=15	После 1 курса ПХТ (2) n=15	p
Me (25;75)	$1,0 \times 10^5$	$9,6 \times 10^4$	0,401
min-max	$(9,7 \times 10^3; 2,9 \times 10^5)$ 0,0 - $4,4 \times 10^5$	$(3,6 \times 10^4; 2,1 \times 10^5)$ $6,7 \times 10^3 - 2,5 \times 10^5$	

Различные протоколы ПХТ также не оказывали значимого влияния на уровень вирусной нагрузки (таблица 17).

Таблица 17 - Вирусная нагрузка у пациентов с сопутствующим ХГС в зависимости от протоколов ПХТ

Протоколы ПХТ	Вирусная нагрузка МЕ/мл, Me (25,75)			Критерий Фишера F
	До начала ПХТ (1)	После 1 курса ПХТ (2)	После 6 курса ПХТ (3)	
R-СНОР/ СНОР	n=17 2,3x10 ⁴ (4,5x10 ³ ; 2,1x10 ⁶)	n=17 2,6x10 ⁴ (6,8x10 ² ; 2,0x10 ⁷)	n=7 3,4x10 ⁴ (3,0x10 ³ ; 5,0x10 ⁵)	1-2 =0,27 1-3=0,49 2-3=0,73
Другие режимы	n=13 7,0x10 ³ (0,0;1,3x10 ⁷)	n=13 4,5x10 ⁴ (6,0x10 ⁴ ; 2,1x10 ⁶)	n=3 2,5x10 ⁴ (8,0x10 ³ ; 3,7x10 ⁵)	1-2=0,24 1-3=1,0 2-3=1,0
F	0,73	0,61	0,56	

Таким образом, установлено, что у онкогематологических больных с ХГС исходная средняя активность цитолитических ферментов АЛТ и АСТ выше, чем у онкогематологических больных без ХГС, что согласуется с результатами ретроспективного исследования. Проведение ПХТ, независимо от применяемых протоколов, не оказывает влияния на активность АЛТ и АСТ и вирусную нагрузку у пациентов с сопутствующим ХГС.

5.2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в условиях коморбидности: влияние на биохимическую и вирусологическую активность сопутствующего ХГС

Проведена оценка активности АЛТ и АСТ, и вирусной нагрузки у онкогематологических больных, получивших в качестве терапии ТГСК. В группу исследования включено 5 онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, которым выполнена ТГСК; подобрана группа сравнения (5 пациентов без ХГС). Подбор групп осуществлен по принципу парных выборок, группы сходны по полу, возрасту, онкогематологическому диагнозу, режимам кондиционирования и вариантам ТГСК.

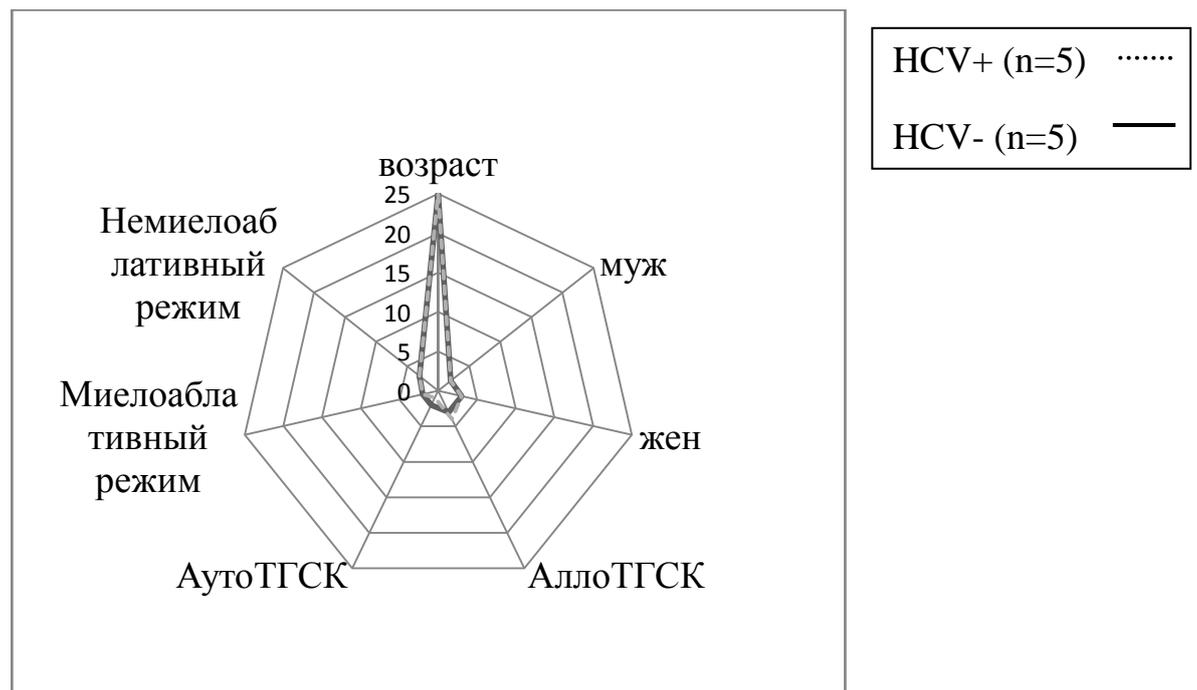


Рисунок 14 - Сопоставление сравниваемых групп пациентов по полу, возрасту, режимам кондиционирования, вариантам ТГСК

На диаграмме (рисунки 14) подтверждены сходные характеристики группы пациентов с ХГС и группы сравнения. Оценка показателей активности

цитолитических ферментов и вирусной нагрузки проводилась при поступлении в стационар (Д-7), после окончания режима кондиционирования – проведение ТГСК (Д0) и через 10 дней после проведения ТГСК (Д+10). Динамика активности АЛТ и АСТ на фоне ТГСК представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Динамика активности АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов после ТГСК в группе пациентов с ХГС и группе сравнения

Группы пациентов	Активность АЛТ Ед/л; Ме (25;75); min-max			Критерий Фишера F
	Д-7 (1)	Д0 (2)	Д10 (3)	
Исследования ХГС+ (n=5)	46,7 (25,4; 76,3) 21,4 - 91,8	61,2 (37,2; 88,9) 23,0 - 106,9	71,8 (29,7; 116,9) 23,4 - 119,0	1-2=0,208 1-3=0,257 2-3=0,659
Сравнения без ХГС (n=5)	25,9 (18,3; 35,5) 13,5 - 36,0	39,0 (23,5;48,2) 21,4 - 89,8	29,8 (19,0; 28,5) 15,1 - 52,0	1-2=0.352 1-3=0.655 2-3=0,209
F	0,014	0,046	0,011	
	Активность АСТ Ед/л; Ме (25;75); min-max			
Исследования ХГС+ (n=5)	34,5 (21,2; 49,8) 20,0 - 49,9	42,2 (23,2; 64,9) 13,8 - 78,8	72,0 (19,7; 132,5) 16,3 - 192,0	1-2=0,216 1-3=0,350 2-3=0,518
Сравнения без ХГС (n=5)	19,9 (18,5; 212,0) 17,0 - 23,3	30,9 (15,9; 53,4) 9,6 - 63,7	28,8 (22,0; 37,0) 11,8 - 46,0	1-2=0,255 1-3=0,109 2-3=0,735
F	0,04	0,93	0,05	

Малое число наблюдений не позволяет делать выводы, однако у пациентов с ХГС исходные показатели активности АЛТ и АСТ выше, чем в группе сравнения. Активность трансаминаз после проведения ТГСК оставалась на исходном уровне, то есть проведение ТГСК не оказывает влияния на активность трансаминаз у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и без него, что было показано по результатам ретроспективной части исследования.

В таблице 19 продемонстрирована динамика вирусной нагрузки у пациентов после ТГКС.

Таблица 19 - Динамика вирусной нагрузки HCV у 5 пациентов после ТГСК

Пациенты	Вирусная нагрузка МЕ/мл		
	Д-7 (1)	Д0 (2)	Д+10 (3)
1	$3,4 \times 10^2$	$2,1 \times 10^5$	$8,0 \times 10^5$
2	$4,8 \times 10^4$	$4,8 \times 10^4$	$3,5 \times 10^5$
3	$3,4 \times 10^2$	$2,4 \times 10^3$	$3,5 \times 10^4$
4	$3,5 \times 10^5$	$4,0 \times 10^5$	$4,5 \times 10^5$
5	$7,5 \times 10^4$	$2,0 \times 10^5$	$3,67 \times 10^6$

Как видно из данных таблицы 20 у всех пациентов до начала терапии была низкая вирусная нагрузка (от $3,4 \times 10^2$ МЕ/мл до $3,5 \times 10^5$ МЕ/мл). Средний показатель вирусной нагрузки после периода кондиционирования (Д 0) не увеличивался в сравнении с исходным (Д-7) ($F=0,068$). Наблюдается увеличение средней вирусной нагрузки через 10 дней от момента проведения ТГСК (Д+10) в сравнении с периодом (Д0) завершения кондиционирования ($F=0,044$) и исходным уровнем (Д-7) ($F=0,042$).

Таблица 20 - Средние показатели вирусной нагрузки у пациентов после ТГСК

Вирусная нагрузка МЕ/мл Me (25;75); min-max			F
Д-7 (1)	Д0 (2)	Д+10 (3)	
$4,8 \times 10^4$	$2,0 \times 10^5$	$4,5 \times 10^5$	1-2=0,067
$(3,4 \times 10^2; 2,1 \times 10^5)$	$(2,5 \times 10^4; 3,0 \times 10^5)$	$(1,9 \times 10^5; 2,2 \times 10^6)$	1-3=0,042
$3,4 \times 10^2 - 3,5 \times 10^5$	$2,4 \times 10^3 - 4,0 \times 10^5$	$3,50 \times 10^5 - 3,67 \times 10^6$	2-3=0,044

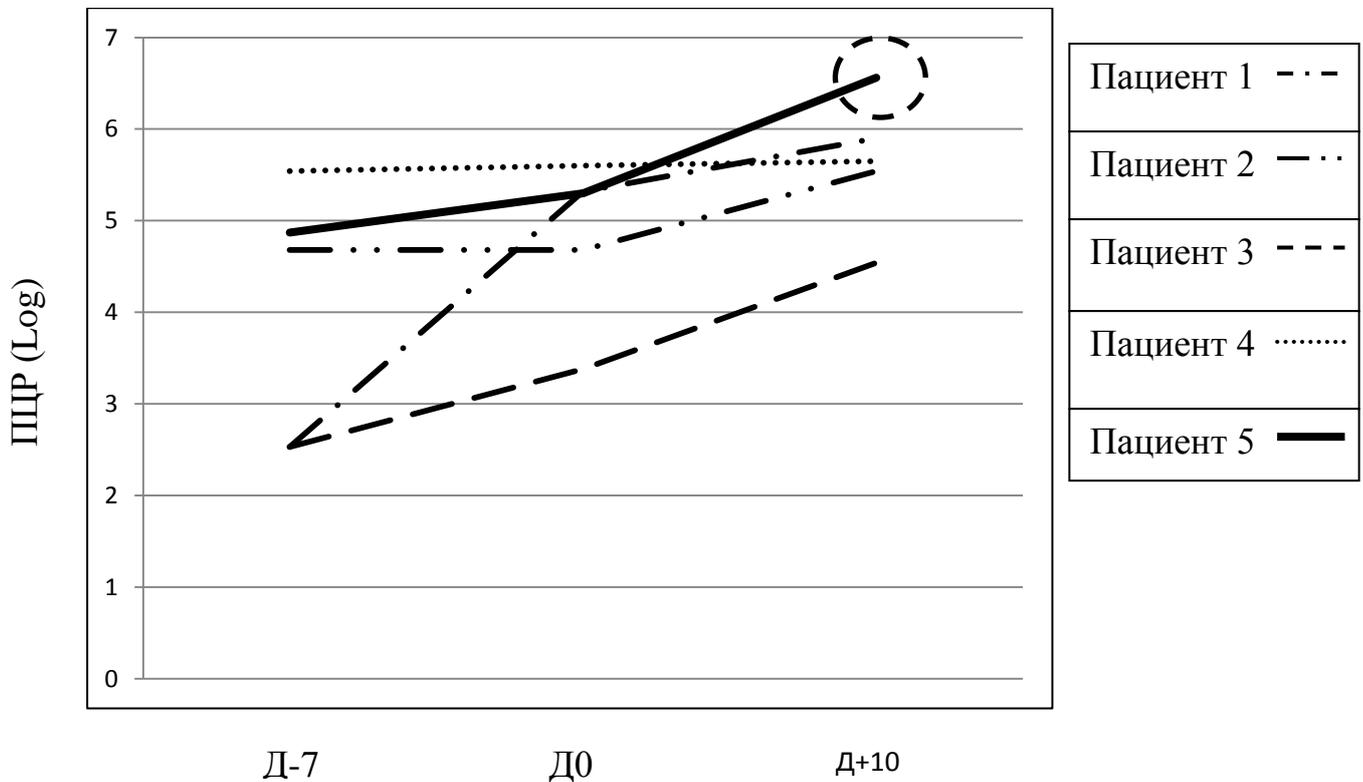


Рисунок 15 - Динамика вирусной нагрузки HCV у 5 пациентов на фоне ТГСК

Как видно на рисунке 15, у 3 пациентов отмечается тенденция к повышению уровня вирусной нагрузки через 10 дней после трансплантации, и у одного пациента вирусная нагрузка стала высокой (пациент 5).

Выписка из истории болезни пациента 5, 43 года, житель г. Ухта, (Республика Коми).

Основной диагноз: Острый миелобластный лейкоз, М4-вариант (FAB) Трансформация из миелодиспластического синдрома (12.04.2016). Аллогенная неродственная трансплантация костного мозга (08.12.2017).

Осложнения: Мукозит ротовой полости 1 степени (15.12.2017). Реактивация CMV-инфекции (09.01.2018).

Сопутствующий: Хронический гепатит С (HCV генотипа 2a), минимальная биохимическая активность (04.2016). Инвазивный аспергиллез легких, ремиссия (05.2016). ХОБЛ. Хронический обструктивный бронхит. Эмфизема легких. ДН 0-1.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с весны 2015 года, когда появились невралгии, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Обследован в поликлинике по месту жительства. По результатам обследования в клиническом анализе крови (05.2015) выявлена панцитопения, появление миелоцитов в крови. Консультирован в НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой: выполнена трепанобиопсия (07.2015г.) – диагностирован миелодиспластический синдром. При повторной консультации (09.2015г.) рекомендовано динамическое наблюдение у врача гематолога по месту жительства, и решение вопроса о ТГСК при отрицательной динамике.

У гематолога не наблюдался. Госпитализирован в стационар (04.2016 г.) для проведения гемотрансфузий (ранее не проводились). При повторной трепанобиопсии диагностирован острый миелобластный лейкоз, М4 вариант, трансформация из миелодиспластического синдрома. В апреле 2016 года начата полихимиотерапия - протокол «7+3». Первый курс ПХТ перенесен без осложнений.

Впервые 21.04.2016 года при обследовании перед госпитализацией выявлены антитела к HCV. Обнаружена РНК HCV (качественная ПЦР). Госпитализирован в НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой для обследования и

решения вопроса о ТГСК. В мае 2016 года проведен второй курс ПХТ (протокол «7+3»). Достигнута клинико-лабораторная ремиссия гематологического заболевания. В августе 2016 года начата терапия Цитозаром (прервана из-за развития нейтропенической лихорадки).

В сентябре 2016 года был обследован по HCV-инфекции. ПЦР HCV: генотипирование – вирус генотипа 2a. Консультирован инфекционистом. Показатели АЛТ, АСТ и билирубина в норме, противовирусная терапия ХГС не назначена. В период с сентября 2016 по август 2017 года пациент не наблюдался у гематолога и инфекциониста. Терапии не получал.

В августе - сентябре 2017г. (контрольные миелограммы) сохранялась клинико-гематологическая ремиссия онкогематологического заболевания. В международном регистре доноров найден неродственный полностью HLA совместимый донор. 30.11.2017 пациент госпитализирован для проведения ТГСК. Выбран режим кондиционирования со сниженной токсичностью (Флударабин+Бусульфан). На момент аллогенной ТГСК сохранялась клинико-гематологическая ремиссия заболевания.

Перед госпитализацией для проведения ТГСК выполнено обследование для уточнения диагноза ХГС. Вирусная нагрузка (ПЦР HCV) – $4,8 \times 10^4$ МЕ/мл, непрямая эластометрия печени – 5,3 кПа, F0–1 стадия (шкала METAVIR); АЛТ – 29,5 Ед/л, АСТ – 30,7 Ед/л, общий билирубин – 6,2 мкмоль/л. По данным УЗИ органов брюшной полости подтверждена гепатоспленомегалия.

Режим кондиционирования перенес удовлетворительно. 08.12.2017 выполнена аллогенная ТГСК. 12.12.2017 (D0) проведено лабораторное обследование по ХГС – ПЦР HCV $2,0 \times 10^5$ МЕ/мл (тенденция к повышению, показатель соответствует низкой вирусной нагрузке), АЛТ – 71,0 Ед/л, АСТ – 78,8 Ед/л, общий билирубин – 8,0 мкмоль/л. 22.12.2017 (D+10) ПЦР HCV – $3,67 \times 10^6$ МЕ/мл (выявлена высокая вирусная нагрузка), АЛТ – 66,0 Ед/л, АСТ – 73,1 Ед/л, общий билирубин 7,5 мкмоль/л.

Консультирован инфекционистом – с учетом проводимого лечения, предстоящей длительной иммуносупрессии рекомендована противовирусная терапия ХГС. В стационаре противовирусная терапия не проводилась в связи с отсутствием препаратов.

Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием мукозита ротовой полости 0 степени (29.12.2017), фебрильной лихорадкой (06.01.2018), выявлена реактивация CMV инфекции (11.01.2018) в связи с чем проводилось соответствующее лечение.

29.01.2018 зафиксировано восстановление донорского кроветворения, донорский химеризм – 95%, гипофункция трансплантата по тромбоцитарному ростку. Пациент выписан под амбулаторное наблюдение.

04.04.2018 диспансерное наблюдение после ТГСК – трансплантат функционирует удовлетворительно, проявления ОРТПХ не зафиксировано. Сохраняется клинико-лабораторная ремиссия онкогематологического заболевания. Дальнейшее наблюдение рекомендовано у гематолога и инфекциониста по месту жительства, рекомендовано проведение противовирусной терапии ХГС препаратами ППД.

11.06.2018 зафиксирован летальный исход – по данным медицинской документации отмечено отторжение трансплантата в мае 2018 года.

У пациента впервые выявлены анти-HCV и РНК HCV в крови через 9 месяцев после диагностики миелодиспластического синдрома. Трансформация в острый миелобластный лейкоз произошла на фоне инфицирования. Активность АЛТ и АСТ, уровень общего билирубина в крови при повторных исследованиях оставались в пределах нормы. Перед проведением ТГСК был уточнен диагноз: хронический гепатит С (HCV генотипа 2a), низкая вирусная нагрузка, минимальный фиброз печени F 0-1 (шкала METAVIR), компенсированы функции печени. Рекомендованная противовирусная терапия не проводилась в связи недоступностью. На фоне проведения ТГСК отмечено увеличение вирусной нагрузки. Осложнения раннего посттрансплантационного периода были

корректированы. Больной скончался в связи с отторжением трансплантата, возможна роль в неблагоприятном исходе сопутствующего ХГС.

5.3. Влияние сопутствующего хронического гепатита С на результаты ПХТ и ТГСК у онкогематологических пациентов: частоту осложнений и годовая выживаемость

Проведена оценка результатов ПХТ у онкогематологических больных с сопутствующим ХГС и в группе сравнения в период наблюдения до 365 дней (12 месяцев). Данные анализа представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Результаты ПХТ у онкогематологических больных с сопутствующим ХГС и в группе сравнения (через 365 дней)

Результаты ПХТ	Группы пациентов		Критерий Фишера F
	Исследования (ХГС+) (n=30)	Сравнения (ХГС -) (n=30)	
Ремиссия	8 (26,7%)	18 (60,0%)	0,01
Необходимость продолжения ПХТ после завершения	17 (56,7%)	11 (36,7%)	0,01
Летальный исход	5 (16,7%)	1 (3,3%)	0,01

У онкогематологических больных с сопутствующим ХГС после проведения ПХТ чаще была необходимость продолжения ПХТ со сменой протокола, в сравнении с пациентами без ХГС (F= 0,01). Кроме того, у пациентов с ХГС достоверно чаще диагностирована химиорезистентность, требующая повторных

смен протоколов ПХТ, чем в группе сравнения (соответственно 26,6% и 6,7%, $F=0,008$).

При сопутствующем ХГС у онкогематологических пациентов после проведения ПХТ реже достигалась ремиссия, чаще были летальные исходы в сравнении с пациентами без ХГС ($F=0,01$).

Проведение ПХТ сопровождается осложнениями.

Таблица 22 – Частота осложнений ПХТ у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС и в группе сравнения

Осложнения	Группы пациентов				Критерий Фишера (F)
	Исследуемая ХГС+ (n=30)		Сравнения ХГС – (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Токсический гепатит	17	56,6	7	23,3	0,01
Сепсис	9	30,0	0	0	0,01
Геморрагический синдром	9	30,0	4	13,3	0,20

Как видно из данных таблицы 22, у онкогематологических больных с ХГС при проведении ПХТ чаще регистрировались сепсис и токсический гепатит ($F=0,01$). Токсический гепатит чаще развивался до 180 дня - у 10 пациентов, после 180 дня – в 7 случаях.

Проведена оценка одногодовой выживаемости у онкогематологических больных с сопутствующим ХГС, получивших курсы ПХТ. Оценка выживаемости проведена с использованием критерия Каплана Мейера. Одногодовая выживаемость представлена в рисунке 16.

Всего в группе пациентов с сопутствующим ХГС получавших ПХТ было 16 летальных исходов (53,3%), из них один случай после 180 дней; в группе сравнения всего 2 летальных исхода, оба после 180 дней.

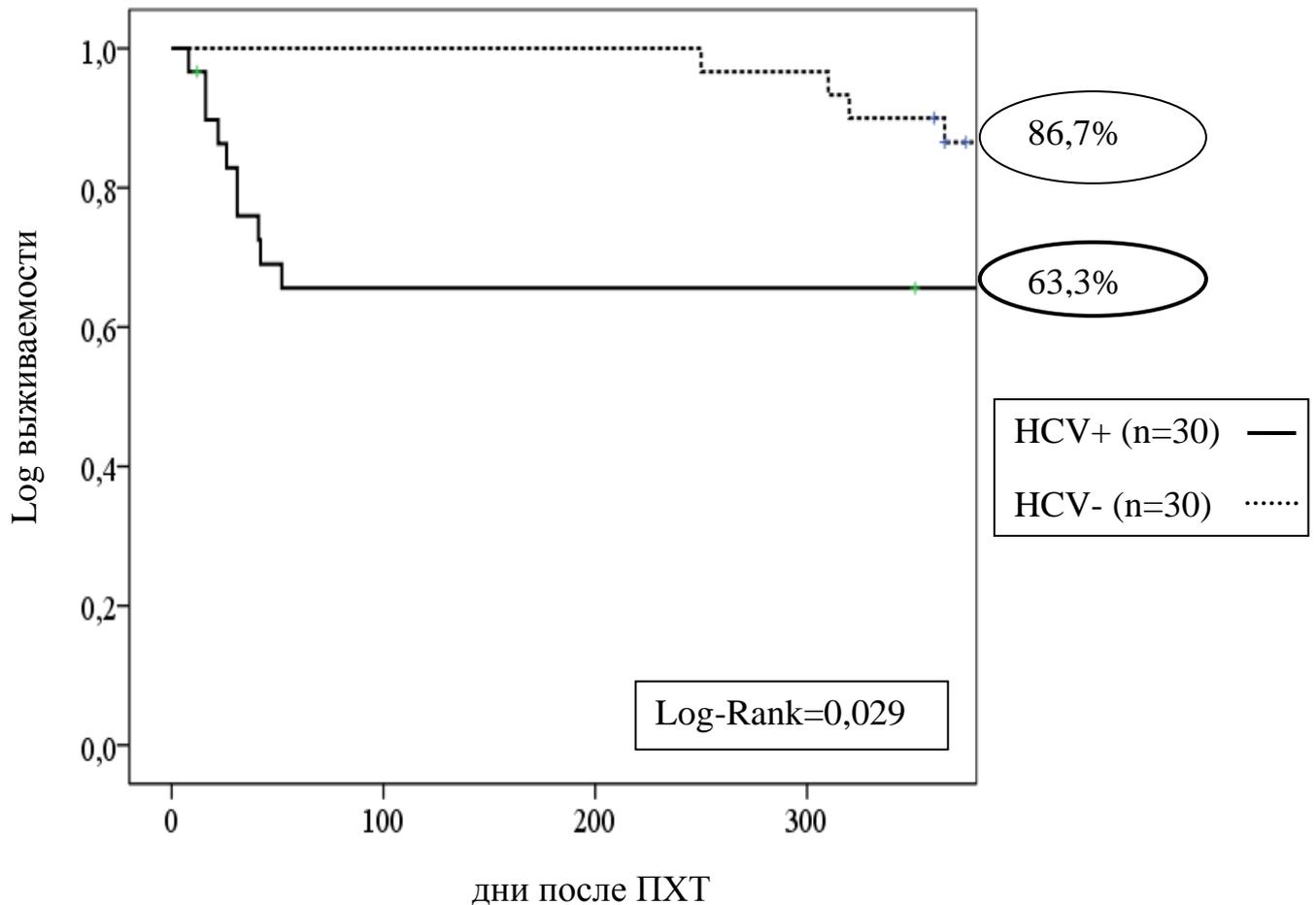


Рисунок 16 - Сравнение одногодовой выживаемости онкогематологических больных с ХГС и онкогематологических больных без ХГС, получавших ПХТ

Одногодовая выживаемость у получавших ПХТ онкогематологических пациентов с ХГС (группа исследования) хуже, чем в группе больных без ХГС (Log Rank (Mantel-Cox) = 0,029). Эти данные подтверждаются и результатами ретроспективного исследования.

У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, чаще, чем в группе сравнения развивались ранние (до 180 дня) осложнения ТГСК (таблица 23).

Таблица 23 - Сравнение ранних и поздних осложнений после проведения ТГСК у онкогематологических пациентов с ХГС и без ХГС

Осложнения	Онкогематологические пациенты		Критерий Фишера (F)
	ХГС+ (n=5)	Без ХГС (n=5)	
	абс.	абс	
Ранние (до 180 дня после ТГСК)			
Панцитопения	2	1	0,99
Фебрильная нейтропения	2	1	0,99
Вторичное отторжение трансплантата	1	0	0,99
Гипофункция трансплантата	2	1	0,99
Сепсис	3	1	0,52
ОРТПХ*	2	2	0,99
Токсический гепатит	1	1	0,99
Поздние (после 181 дня после ТГСК)			
хРТПХ**	1	1	0,99

Малое число наблюдений дополняет данные, полученные в ретроспективной части исследования.

В группе пациентов с ХГС был один летальный исход (история болезни пациента 5), в группе сравнения - без летальных исходов до 365 дня после ТГСК, что согласуется с результатами ретроспективного исследования: годовая выживаемость у онкогематологических пациентов с ХГС получивших в качестве терапии ТГСК хуже, чем у пациентов без ХГС (Log Rank (Mantel-Cox) $\leq 0,05$).

Для оценки факторов, влияющих на одногодую летальность у онкогематологических больных, проведен корреляционный анализ. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Корреляционный анализ Спирмена: оценки факторов влияющих на летальность у онкогематологических больных с ХГС

показатели	Пол	Возраст	ИМТ	Фиброз (кПа)	RNA НСV	АЛТ	исход
Пол	1,000	-0,283**	-0,043	-0,209	0,033	0,019	-0,061
Возраст	-0,283	1,000	0,424* *	0,067	0,312*	0,083	0,225*
ИМТ	-0,043	0,424**	1,000	-0,067	0,041	-0,204*	0,006
Фиброз (кПа)	-0,209	0,067	0,067	1,000	0,002	0,221	0,096
РНК НCV	0,033	0,312**	0,041	0,002	1,000	0,184	-0,058
АЛТ	0,019	0,083	-0,201*	0,221	0,184	1,000	-0,046
Исход	0,061	0,225*	-0,006	0,096	-0,058	-0,046	1,000

Примечание: *. Корреляция значима на уровне $p=0,05$ (2-сторонняя)

** . Корреляция значима на уровне $p=0,01$ (2-сторонняя)

По данным корреляционного анализа отягощающим фактором, влияющим на развитие летального исхода, является возраст пациентов старше 55 лет.

Для оценки вклада различных факторов риска летального исхода у онкогематологических пациентов с ХГС был применен метод Кокса. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Оценка вклада различных факторов, влияющих на летальный исход у онкогематологических больных с ХГС по методу Кокса

Фактор	Число больных	Значение (Exp(B))	p
Возраст	n=96	1,04 (1,01;1,1)	0,006
Пол	Женский (n=37)	0,55 (0,215;1,4)	0,551
	Мужской (n=59)	0,67 (0,237;1,9)	0,447
Сопутствующие заболевания	Нет (n=78)	0,64 (0,074;3,8)	0,657
	ВИЧ (n=10)	0,60 (0,077;4,8)	0,643
	анти-НВсog (n=4)	0,61 (0,074;4,8)	0,633
	ВИЧ+анти-НВсog (n=4)	4,71 (0,914;24,2)	0,064
ИМТ<20 кг/м ²	n=34	4,84 (1,88;12,4)	0,001
Выявление анти-НСV более 5 лет назад	n=28	0,45 (0,17;1,20)	0,451

Выявлено статистически значимое влияние возраста ($p=0,006$). Также, обращает на себя внимание повышение рисков при ИМТ <20кг/м² ($p=0,001$).

Для оценки факторов риска летального исхода у больных онкогематологическими заболеваниями проведен регрессионный анализ и создана математическая модель. При проведении регрессионного анализа из исследования были исключены дети, таким образом, в анализ включено 74 пациента в возрасте старше 18 лет, из которых 18 (24,3%) умерли в период наблюдения. Была использована логистическая регрессия, где результатом является исход (смерть или выживание), а предикторы (факторы, потенциально влияющие на исход).

Некоторые предикторы в регрессионных моделях потенциально могут ухудшить качество предсказанной модели, а также повлиять на оценки эффекта других предикторов. Один из способов оценки ухудшения качества модели это использование информационного критерия Акаике (AIC). В окончательной модели использовался тот набор предикторов, при котором значение информационного критерия Акаике (AIC) является минимальным, а остальные предикторы исключены из модели [52].

Для наших данных в окончательную модель входят следующие предикторы: возраст старше 55 лет; индекс массы тела $<20 \text{ кг/м}^2$; отсутствие или проведение противовирусной терапии (ПВТ) более чем через 5 лет с момента выявления ХГС.

Таблица 26 - Результаты логистической регрессии с предикторами А. – В. и зависимой переменной – исходом (летальным/не летальным) для больных онкогематологическими заболеваниями

Переменная (предиктор)	Отношение шансов (ОШ) на летальный исход	p
Возраст старше 55 лет	3,94 (1,10;14,19)	0,0358
ИМТ $<20 \text{ кг/м}^2$	4,37 (1,04;18,32)	0,0440
Отсутствие или проведение ПВТ более чем через 5 лет с момента выявления ХГС	11,94 (1,71;83,22)	0,0123

По результатам проведенного анализа значимое влияние на выживаемость пациентов оказывают: возраст старше 55 лет, ИМТ $<20 \text{ кг/м}^2$ и отсутствие лечения или позднее проведение противовирусной терапии ХГС - более чем через 5 лет с момента выявления инфекции.

Для оценки значимости факторов риска развития летального исхода выполнено автоматическое линейное моделирование. В качестве начальных предикторов выбраны: пол, возраст, ИМТ $<20 \text{ кг/м}^2$, срок выявления HCV инфекции, показатели АЛТ, стадия фиброза печени, наличие РНК HCV в крови.

Таблица 27 - Автоматическое линейное моделирование факторов риска развития летального исхода у онкогематологических больных с ХГС

Фактор	Коэффициент ($p < 0,05$)	Уровень значимости ($\alpha = 0,05$)	Важность (коэффициент корреляции R^2)
Выявление анти-HCV более 5 лет назад	0,001	0,000	0,920
ИМТ $<20 \text{ кг/м}^2$	0,004	0,002	0,065
Возраст более 55 лет	0,009	0,132	0,015

Примечание: R^2 – коэффициент корреляции (от -1 до +1), если значение находится ближе к 1 это указывает на наличие сильной связи с фактором, если ближе к 0 – связь слабая или отсутствует

По данным проведенного анализа (таблица 27) подтверждено значение следующих факторов, оказывающих влияние на развитие летального исхода: возраст (старше 55 лет), выявление анти-HCV более 5 лет назад (то есть продолжительности ХГС более 5 лет) и ИМТ $<20 \text{ кг/м}^2$.

По результатам полученной обработки в прогностической линейной модели наиболее значимым фактором развития неблагоприятного исхода явилось длительное течение ХГС - выявление анти-HCV более 5 лет назад.

Таким образом, можно сделать вывод о неблагоприятном влиянии ХГС на выживаемость у онкогематологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, проведено в два этапа, всего за период с 2001 по 2020 год были включены 464 онкогематологических пациентов.

Ретроспективная часть исследования выполнена по результатам анализа историй болезни онкогематологических пациентов, наблюдавшихся с 2001 по 2017 год в НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова - крупном специализированном центре федерального значения.

В результате анализа базы данных сформирована группа из 254 онкогематологических больных с маркерами вирусных гепатитов HBsAg и анти-HCV, у которых был установлен сопутствующий диагноз «Хронический вирусный гепатит» (ХВГ). Целевую группу исследования составили 72 онкогематологических пациента с ХГС, подтвержденным обнаружением РНК HCV методом ПЦР, получивших в качестве терапии основного заболевания полихимиотерапию (ПХТ) или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Проспективная часть исследования проводилась на базе 5 крупных онкогематологических стационаров Санкт-Петербурга, включая НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой. Критерием включения в исследование было направление для обследования и/или лечения в специализированный стационар онкогематологических пациентов, у которых перед госпитализацией были выявлены анти-HCV методом ИФА. В период с января 2018 по сентябрь 2019 года в исследование были включены 106 пациентов. В дальнейшем из их числа были исключены 10 больных с солидными опухолями и группу исследования составили 96 онкогематологических пациентов.

В соответствии с задачами исследования определяли предполагаемую продолжительность онкогематологического заболевания (от момента выявления),

сроки инфицирования HCV-инфекцией (продолжительность ХГС). Пациентам проведено обследование для уточнения диагноза HCV-инфекции, включающее определение активности АЛТ, АСТ и уровня билирубина, ИМТ; качественное и количественное определение РНК HCV, генотипирование HCV методом ПЦР, непрямая эластометрия печени (FIBROSCAN) с оценкой степени фиброза по METAVIR, УЗИ брюшной полости, ФГДС.

Для объективной характеристики онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, оценки частоты развития осложнений, ассоциированных с методами лечения (ПХТ и ТГСК), однолетней выживаемости в проспективной (как и в ретроспективной) части исследования были подобраны группы сравнения из числа онкогематологических пациентов по принципу парных выборок (случай-контроль).

Оценка выживаемости проведена по Каплан-Мейеру, различия считали значимыми при $\text{Log-Rank} \leq 0,05$. Влияние факторов, связанных с пациентом, на прогноз онкогематологического заболевания оценивали методом логистической регрессии; и с помощью корреляционного анализа Спирмена и метода Кокса.

За период с 2001 по 2012 год были госпитализированы для обследования и лечения 2000 пациентов, маркеры вирусных гепатитов выявлены за этот период у 114 человек, что составило 6% среди всех госпитализированных пациентов. За период с 2012 по 2017 год значительно увеличилось число госпитализаций (7144 гематологических больных), при этом значительно уменьшилась доля пациентов с маркерами вирусных гепатитов и составила 1,9% пациентов ($n=140$). В этот период увеличилось число пациентов с ХГС.

Если в 2001 - 2011 гг. в структуре вирусных гепатитов у онкогематологических больных преобладал ХГВ - 62%, (ХГС – 38%), то с 2012 года доминирует ХГС (74%), соответственно из 1,9% пациентов маркерами вирусных гепатитов 1,4% – это пациенты с HCV-инфекцией. Эти данные согласуются с результатами полученными другими исследователями [7, 24].

Таким образом, отмечается увеличение числа больных ХГС и доминирование HCV-инфекцией в структуре госпитализированных онкогематологических больных.

Ключевой задачей нашего исследования была характеристика ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов. Наиболее ценная информация была получена в проспективной части исследования и дополнена данными, полученными из архива НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. В течение 2018 - 2019 гг. в исследование были включены 96 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, госпитализированные в стационары Санкт-Петербурга при обнаружении в крови антител к HCV (методом ИФА) на момент госпитализации. Период наблюдения от момента включения в исследование до 31 августа 2020 года был в среднем 608,4 (41,0; 950) дней. Лица мужского пола составили 61,4% (n=59). Средний возраст пациентов 37,8 (3,0; 81,0) лет.

В структуре онкогематологических заболеваний у пациентов с анти-HCV преобладали неходжкинские лимфомы - 39,5% от числа госпитализированных пациентов, доля пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) составила соответственно 22,9% и 14,5%.

Следует отметить, что многочисленные исследования свидетельствуют о большой частоте инфицирования HCV именно у пациентов с В-клеточными лимфомами [54, 71, 82, 131, 146]. Кроме того, неходжкинские лимфомы имеют высокий уровень распространения в популяции.

По результатам анкетирования пациентов и медицинской документации удалось установить, что диагностика ХГС в 53% случаев связана с онкогематологическим заболеванием. У 37 (38,5%) пациентов ХГС диагностировали одновременно с гематологическим заболеванием и у 14 больных (14,6%) – в период лечения основного заболевания. При одновременном выявлении онкогематологии и ХГС в современных условиях требуется

оперативное решение вопроса о возможности проведения и сроках назначения препаратов ППД.

У 45 больных (46,9%) ХГС был установлен до обнаружения онкогематологической патологии, в разные сроки от 1 - 2 лет, до 10 лет. Эпидемиологический анамнез в этой группе соответствовал популяционным данным. Среди пациентов были потребители наркотических средств, 14 больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ.

До включения в исследование 20 пациентов (20,8%) получили ПВТ, из них 15 человек до установления онкогематологической патологии и 5 пациентов – на фоне текущего онкогематологического заболевания. Лечение препаратами ППД (Софасбувир+Даклатосвир, курс 3 месяца) получили 18 пациентов. У 10 пациентов период от постановки диагноза ХГС до начала ПВТ составил более 5 лет (в одном случае – 10 лет). После проведенной противовирусной терапии, у всех пациентов достигнут устойчивый вирусологический ответ, который подтвержден отсутствием РНК HCV в крови (методом ПЦР) в течение более 3-х лет после окончания терапии, однако при госпитализации у них обнаружены анти-HCV.

Из 96 пациентов с наличием анти-HCV у 52 пациентов (54%) была обнаружена РНК HCV в момент включения в исследования (при госпитализации). Кроме того у 20 больных с ранее диагностированным ХГС, ранее была подтверждена вирусемия и определен генотип вируса. Таким образом, у 72 больных (75%) диагноз был уточнен вирусологически. У большинства онкогематологических пациентов выявлены HCV генотипа 1b у 43,1% и HCV генотипа 3a – 41,7% пациентов.

Абсолютно преобладающей была низкая вирусная нагрузка у 92,3% пациентов в среднем $2,5 \times 10^4$ ($4,4 \times 10^3$; $7,3 \times 10^4$) МЕ/мл, и лишь у 7,7% пациентов была высокой ($> 1,5 \times 10^6$ МЕ/мл) в среднем $1,0 \times 10^7$ ($3,5 \times 10^6$; $3,2 \times 10^7$) МЕ/мл.

По результатам эластометрии в большинстве случаев был выявлен минимальный фиброз печени (47,3%). При этом тяжелый фиброз и цирроз печени обнаружены у 23,6% и 16,4% больных соответственно.

Из 96 пациентов у 31,3% ($n = 30$) отмечена избыточная масса тела и ожирение (ИМТ соответственно 25,1–30,0 кг/м² и $> 30,1$ кг/м²), при этом у 20 больных (20,8%) выявлена недостаточная масса тела (ИМТ $< 20,0$ кг/м²).

Для более полной характеристики онкогематологических пациентов с ХГС мы сопоставили полученные данные с результатами анализа ретроспективной группы из 72 онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС. С этой целью мы также использовали данные промежуточного отчета крупного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» [32, 44], результаты которого можно трактовать как популяционные характеристики.

Опубликованные данные международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, и основных характеристик ХГС [44] основаны на результатах обследования на территории России 441 пациента с ХГС. По результатам биопсии печени с оценкой по шкале METAVIR или эластометрии печени (Fibroscan) у 53% пациентов фиброз отсутствовал или был минимальным (F0–1), и лишь у 22% - был обнаружен тяжелый фиброз и цирроз печени (F3–4). Это позволяет судить о том, что у онкогематологических пациентов, обследованных нами, тяжелый фиброз и цирроз печени встречается чаще, чем в популяции. Мы сопоставили другие характеристики ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических пациентов с результатами крупного исследования, отражающего популяционные данные. Из числа онкогематологических пациентов с анти-HCV (ИФА) у 54% обнаружена вирусемия (РНК HCV в крови), что соответствует популяционным показателям – 56%. Несмотря на малую группу онкогематологических пациентов ($n=52$), у которых была определена вирусная нагрузка, обращает на себя внимание, что высокая концентрация вируса в крови ($> 1,5 \times 10^6$ МЕ/мл) обнаружена лишь у 7,7% пациентов; в то время как в

исследовании «MOSAIC» высокая вирусная нагрузка выявлена в 47% случаев; преобладание HCV генотипа 1 и 3 было выявлено как у онкогематологических пациентов (соответственно 52,8% и 41,7%), так и в исследовании «MOSAIC» (соответственно 55,6% и 37,6%). Таким образом, многие характеристики ХГС у онкогематологических пациентов схожи с популяционными, однако обращают на себя внимание такие важные отличия как выраженность фиброза печени – большая частота тяжелого фиброза и цирроза печени при низкой вирусной нагрузке.

Для решения задачи по оценке динамики основных характеристик ХГС у онкогематологических пациентов на фоне проводимой полихимиотерапии и ТГСК мы использовали результаты проспективной и ретроспективной части, сравнивая показатели с аналогичными группами пациентов без гепатита. Подбор пациентов проводили по принципу парных выборок (случай-контроль), включая пациентов с сопутствующим ХГС и без ХГС сходных по полу, возрасту, нозологическим формам, методам лечения – протоколам ПТХ, типам ТГСК и режимам кондиционирования.

Была проведена оценка активности цитолитических ферментов у онкогематологических больных с ХГС в зависимости от проведенной терапии.

По данным ретроспективного исследования средние показатели активности АЛТ и АСТ как до начала лечения, так и после 1 курса ПХТ были достоверно выше у пациентов с сопутствующим ХГС, чем в группе сравнения. Частота повышенных показателей АЛТ ($>40,0$ Ед/л) у пациентов с сопутствующим ХГС (56%) была значимо выше, чем в группе сравнения (16,6%, $F = 0,002$). Повышенная активность АСТ также встречалась чаще у пациентов с сопутствующим ХГС, чем у пациентов без ХГС (соответственно в 46,6% и 16,6% случаев, $F = 0,02$). Данные по активности цитолитических ферментов на фоне проводимой ПХТ полностью совпадают с результатами проспективного исследования.

По данным проспективного исследования установлено, что средние показатели вирусной нагрузки, как до начала, так и на фоне проведения ПХТ соответствовали относительно низкому уровню. В динамике, по мере получения последующих курсов ПХТ вирусная нагрузка существенно не менялась.

У пациентов с ХГС, получивших ПХТ (6 курсов) в 20 из 30 случаев (66,7%) не достигнута ремиссия и потребовалось продолжение ПХТ со сменой протокола. В группе сравнения продолжение ПХТ потребовалось значительно реже – лишь в 10% случаев ($F=0,0001$). В результате ПХТ достигнуть ремиссии удалось у 50% пациентов без ХГС, и лишь в 16,7% у пациентов с сопутствующим ХГС, что подтверждено в проспективной части. Таким образом, ХГС значительно ухудшает результаты ПХТ.

Проведена оценка активности показателей цитолиза у пациентов, получивших ТГСК. При поступлении, до начала лечения у 56,7% пациентов с ХГС активность АЛТ была выше нормы ($> 40,0$ Ед/л), в то время как в группе сравнения – в 20% ($F=0,001$). Повышенная активность АСТ также чаще встречалась у пациентов с ХГС, чем в группе сравнения (соответственно 36,7% и 16%, ($F=0,05$)). Средние показатели активности ферментов после режима кондиционирования и через 10 дней после ТГСК у онкогематологических больных как с ХГС, так и без ХГС существенно не менялись. Подготовка и проведение ТГСК не оказывали влияние на активность трансаминаз, в том числе и у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС.

Проведена оценка ранних (до 180 дня после ТГСК) и поздних (после 180 дня) осложнений. В ретроспективной части проанализированы 80 выполненных ТГСК, из них у 30 пациентов с сопутствующим ХГС. У онкогематологических пациентов с ХГС достоверно чаще встречались вторичный гемосидероз ($F=0,03$), сепсис ($F=0,03$), а также такие осложнения как ОРТПХ ($F=0,006$) и хРТПХ ($F=0,01$). Недостаточное число наблюдений в проспективной части исследования (5 реципиентов ТГСК) носит описательный характер. У реципиентов ТГСК

диагностированы такие же осложнения; отмечен один летальный исход у пациента с ХГС.

Одногодовая выживаемость онкогематологических пациентов с ХГС, получавших ПХТ или ТГСК значимо хуже, у больных без ХГС (Log Rank (Mantel-Cox) < 0,05).

Таким образом, выявлено влияние сопутствующего ХГС на частоту осложнений ПХТ и ТГСК у онкогематологических пациентов и ухудшение их одногодовой выживаемости.

В настоящее время в клинической практике все чаще используется понятие коморбидности. Коморбидность предполагает поражение органов под влиянием общих патогенетических факторов, или возникновение одного заболевания под влиянием другого [33]. Примером взаимноотягощающего влияния может быть ВИЧ-инфекция и ХГС [42].

Соответственно коморбидность ХГС и онкогематологических заболеваний обусловлена высоким риском гемоконтактного инфицирования онкогематологических пациентов; ролью HCV в инициации и прогрессировании В-клеточных лимфом; влиянием на функциональное состояние печени и течение HCV-инфекции методов лечения онкогематологических заболеваний – как традиционными компонентами полихимиотерапии, так и новыми средствами таргетной терапии [18, 54, 110, 136].

Худшая выживаемость онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, возможно обусловлена тем, что в 40% случаев имел место тяжелый фиброз и цирроз печени, что, как известно значительно снижает порог чувствительности к токсическим, в том числе медикаментозным воздействиям. Выраженный фиброз/цирроз печени снижает адаптационные возможности печени и организма в целом.

Кроме того, следует учитывать возможность синергических взаимодействий при коморбидности. Например, сосудистый эндотелиальный фактор роста и его растворимые рецепторы отражают нарушение функции печени при циррозе и

гепатокарциноме, что, по-видимому, связано с портальной гипертензии [76, 91]. В тоже время, установлено значение сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе острого лейкоза [158]. Сложные механизмы взаимодействия патологических процессов при хроническом гепатите С и онкогематологических заболеваниях требуют дальнейшего изучения.

В результате определения факторов, влияющих на неблагоприятный исход онкогематологического заболевания с сопутствующим ХГС методом логистической регрессии (построение математической модели), и с помощью анализа Кокса, корреляционного анализа Спирмена установлено влияние собственно ХГС: продолжительность ХГС более 5 лет, отсутствие или позднее начало противовирусной терапии, а также возраст пациента, и снижения массы тела. Таким образом, ХГС у онкогематологических больных нуждается в как можно более ранней диагностике для немедленного проведения противовирусной терапии.

Полученные нами данные о повышении (более 40,0 Ед/л) показателей АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов до начала лечения в большинстве случаев связаны с сопутствующим ХГС. Установлено, что частота повышенных показателей трансаминаз у пациентов с ХГС значимо выше, чем в группе без ХГС: АЛТ соответственно 54% и 19% ($F=0,001$); АСТ - 41% и 15% ($F=0,001$). Следует отметить, что повышенная активность трансаминаз у онкогематологических пациентов (при отсутствии скрининговых маркеров вирусных гепатитов или других причин, объясняющих это повышение) должна рассматриваться как показание к повторному обследованию пациентов для исключения ХГС.

ВЫВОДЫ

1. Среди онкогематологических пациентов крупного специализированного центра с уменьшением числа пациентов с маркерами вирусных гепатитов изменилась их структура - значимое преобладание ХГС: в 2001 -2011 гг. – HCV-инфекция выявлена у 35%; HBV-инфекция – у 62% пациентов; в 2012 – 2017 гг. соответственно у 74% и 26% пациентов.
2. Хронический гепатит С у онкогематологических пациентов при минимальных клинических и биохимических проявлениях, преимущественно низкой вирусной нагрузке имеет разные стадии фиброза печени, включая тяжелый фиброз (F3) в 23,6% случаев и цирроз (F4) у 16,4% пациентов, и оказывает существенное влияние на результаты лечения и исход злокачественных заболеваний кроветворной и лимфатической ткани.
3. У пациентов с сопутствующим ХГС средняя активность и частота повышения АЛТ и АСТ до начала лечения достоверно выше, чем у пациентов без гепатита. На фоне проведения ПХТ (независимо от протокола) и выполнения ТГСК средняя активность трансаминаз остается стабильной.
4. У онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, получивших курс ПХТ (срок наблюдения до 12 месяцев) средние показатели вирусной нагрузки существенно не меняются, значимо чаще, чем в аналогичной группе пациентов без ХГС требуется продолжение ПХТ (соответственно 56,7% и 36,7%, $p=0,001$), реже регистрируется ремиссия (соответственно в 26,7% и 60,0%, $p=0,001$), достоверно чаще выявляются осложнения: сепсис и токсический гепатит ($F=0,01$).
5. У пациентов с сопутствующим ХГС существенно чаще, чем у больных без гепатита встречаются осложнения при проведении ТГСК: сепсис ($F=0,03$), вторичный гемосидероз ($F=0,03$); чаще развивается острая РТПХ соответственно в 46,4% случаев против 16% ($F=0,006$) и хроническая РТПХ ($F=0,01$).

6. Одногодная выживаемость у онкогематологических пациентов с ХГС получавших ПХТ или ТГСК хуже, чем у пациентов без ХГС (соответственно 0,029 и 0,0013 (Log Rank (Mantel-Cox)).
7. Предикторами развития неблагоприятного исхода у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС являются возраст старше 55 лет, выявление анти-НСV (диагностика ХГС) более 5 лет назад, отсутствие противовирусной терапии или её назначение через 5 и более лет после установления диагноза ХГС, снижение массы тела

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В связи с установленным влиянием сопутствующего ХГС на результаты лечения и исход онкогематологического заболевания, частым выявлением инфекции в связи со злокачественными заболеваниями крови необходимо максимально ускорить диагностику HCV-инфекции и проведение противовирусной терапии.

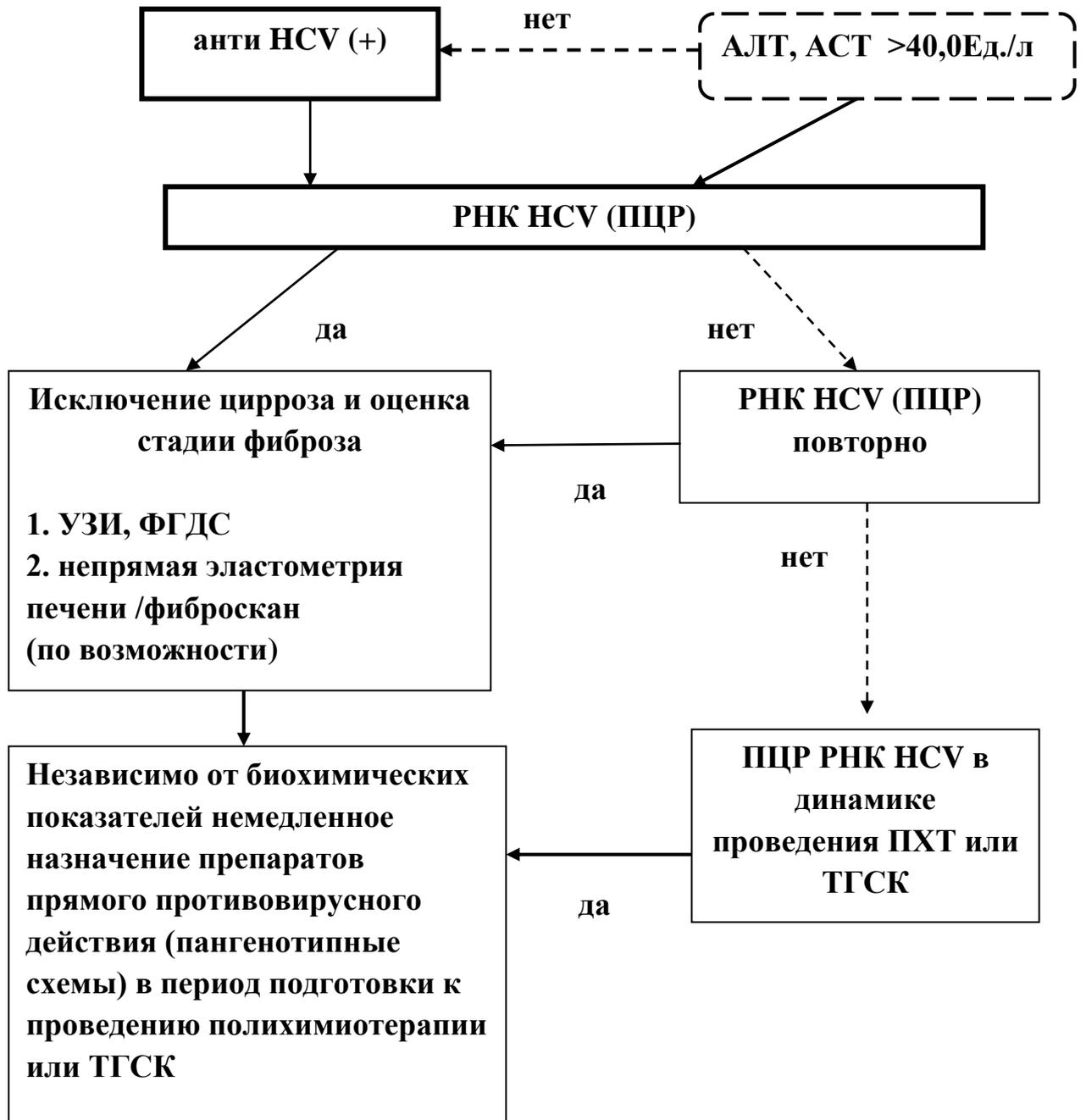
В случае обнаружения анти-HCV у онкогематологического больного на догоспитальном этапе (при обследовании перед госпитализацией) рекомендуется проведение диагностики ХГС в соответствии с клиническими рекомендациями в амбулаторных условиях (поликлиника по месту жительства/инфекционный стационар). При подтверждении диагноза независимо от уровня биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин) и вирусной нагрузки необходимо назначение противовирусной терапии.

При показаниях к срочной госпитализации и проведению ТГСК или полихимиотерапии целесообразна ускоренная диагностика ХГС в стационарных условиях: без определения генотипа вируса и вирусной нагрузки с немедленным назначением пангенотипной схемы лечения препаратами прямого противовирусного действия (схема).

Все пациенты, с анти-HCV при повторных госпитализациях должны быть обследованы на наличие РНК HCV в крови (ПЦР).

В случае повышенных показателей АЛТ и АСТ у онкогематологических пациентов без установленной причины (при отсутствии скрининговых маркеров вирусных гепатитов) целесообразно исследование крови на анти- HCV и наличие РНК HCV в крови (ПЦР).

Схема обследования в условиях онкогематологического стационара/амбулаторного наблюдения (при выявлении анти-НСV) и планировании ближайшего проведения ПХТ или ТГСК



ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов приводит к увеличению осложнений при проведении ПХТ и ТГСК, что отражается на ухудшении выживаемости пациентов и обосновывает необходимость раннего назначения противовирусной терапии.

Широкое применение ТГСК для лечения онкогематологических пациентов сопровождается рисками неблагоприятных исходов, обусловленных разными причинами, в том числе сопутствующим ХГС.

Необходимо изучение эффективности препаратов прямого противовирусного действия у этого контингента пациентов с оценкой возможности и безопасности их применения на разных этапах выполнения ТГСК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома
ЕС - Евросоюз
ИМТ - индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФА – иммуноферментный анализ
МДС – миелодиспластический синдром,
ММ – множественная миелома,
МЛ – моноцитарный лейкоз,
МС – миелоидная саркома
ЛХ – лимфома Ходжкина,
НИИ ДОГиТ - научно-исследовательский институт детской онкологии,
гематологии и трансплантологии
НХЛ – неходжкинская лимфома,
ОГЗ – онкогематологическое заболевание,
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз,
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз,
ПВТ – противовирусная терапия
ППД – (препараты) прямого противовирусного действия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
ПХТ – полихимиотерапия
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ХГС – хронический гепатит С

ХМЛ – хронический миелобластный лейкоз,

анти- HCV – антитела к вирусу гепатита С

ASBMT – Американского общества трансплантации крови и костного
мозга

EASL - Европейская ассоциация по изучению печени

ESIL - Европейская ассоциация по инфекционным болезням у пациентов
с лейкозом

СНОР, R-СНОР - протоколы ПХТ

HBV - вирус гепатита В

HCV – вирус гепатита С

HBsAg – поверхностный антиген HBV

F₀ - отсутствие фиброза

F₁ - слабо выраженный фиброз

F₂ - умеренно выраженный фиброз

F₃ - тяжелый фиброз

F₄ – цирроз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, С.М. Прогнозирование рисков развития осложнений после химиотерапии при хроническом лимфолейкозе в пожилом и старческом возрасте/С.М. Алексеев, А.Н. Полторацкий, И.К. Акимов и др.// Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. - № 2.- С. 97 – 109.
2. Афанасьев, Б. В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы /Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2, № 2. – С. 28 – 42.
3. Бессмельцев, С.С. Современная терапия больных неходжкинскими лимфомами / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров // Вестник гематологии. - 2006. - Т. 2, №3. - С. 10-21.
4. Ватутин, Н.Т. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы /Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная, М.А. Эль-Хатиб и др. // Российский онкологический журнал. - 2016. – Т.21, № 6. - С. 325-333.
5. ВОЗ: Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report>
6. Воробьев, В. И. Высокодозная программная риск-адаптированная терапия лимфомы из клеток мантии: дис. ... к-та. мед наук: 14.01.21. /Воробьев Владимир Иванович - М., 2014. - 143 с.
7. Гармаева, Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных гемобластомами и депрессией кроветворения/Т.Ц. Гармаева, С.М. Куликов, Е.А. Михайлова и др.//Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т.57, № 3. - С. 6 – 7.
8. Гармаева, Т.Ц. Мониторинг факторов риска и индикаторов инфицированности вирусами гепатитов В и С гематологических больных/ Т.Ц. Гармаева, С.М. Куликов, А.В. Карякин//Гематология и трансфузиология. - 2006. – Т.1, № 51. - С. 23-37.

9. Гершанович, М.Л. Основные принципы терапии неходжкинских лимфом / М.Л. Гершанович // Практическая онкология. - 2004. - Т. 5, №3. - С. 185-193.
10. Грешнякова, В.А. Влияние полиморфизма IL28B на реализацию перинатального контакта и формирование хронического гепатита С у детей/В. А. Грешнякова, Л. Г. Горячева//Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. – Т. 96. № 6. – С. 72–75.
11. Жданов, К. В. Практические алгоритмы тройной терапии при хроническом гепатите С от сложного к простому/ К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко и др.//Эффективная фармакотерапия. – 2015 - №16 – С. 32-37.
12. Жигулева, Л. Ю. Анализ показателей выживаемости больных гемобластозами в Санкт-Петербурге на популяционном уровне/Л. Ю. Жигулева//Вестник Санкт-Петербургского университета – 2016 - Т.11, № 3 - С. 111—121.
13. Жигулева, Л. Ю. Организация специализированной медицинской помощи лицам с заболеваниями системы крови в Санкт-Петербурге/Л. Ю. Жигулева, К. М. Абдулкадыров//Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7, №1. – С. 1 – 8.
14. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОМ им. А.П.Герцена –филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 – 250 с.
15. Зубаровская Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах [текст] / Л.С. Зубаровская, Л.М. Фрегатова, Б.В. Афанасьев // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. –М.: Наука, 2007. – С. 912 - 962.
16. Карабак, И. А. Клинические и иммуноморфологические предикторы неблагоприятного течения хронического гепатита С/И.А. Карабак, Д. Ю. Лобзин, В. Е.Карев//Журнал инфектологии. - 2020. –Т.12, №2. – С. 79 – 87.

17. Ковалева, В.А. Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С/В.А. Ковалева, Н.С. Жевнерова, Т.В. Антонова //Терапевтический архив. – 2021.- Т. 93, № 2.- С.164 -168.

18. Ларионова, В. Б. Краткие клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапии /В.Б. Ларионова, Е.Г. Громова, П.А. Зейналова и др./Злокачественные опухоли. - 2016. - №4. - С. 410–417.

19. Личная, Е. В. Частота выявления антител к белку core+1 вируса гепатита С у «наивных» пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени и субтипа вируса гепатита С/Е.В. Личная, М.А. Белопольская, В.Н. Вербов и др.// Журнал инфектологии. - 2020. –Т.12, №5. – С. 101 – 106.

20. Лобзин, Ю.В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (обзор литературы)/Ю.В. Лобзин, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина//Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – Т.52 . №2– С.8-16.

21. Луцкая, Т. Д. Эффективность ритуксимабсодержащей программы R-СНОР при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы/Т.Д. Луцкая, А.К. Голенков, Т.А. Митина и др.//Гемобластозы: диагностика, лечение, сопроводительная терапия. - 2011. - №3. - С. 18 - 21.

22. Лямкина, А.С. Механизмы развития, значение и современные возможности коррекции анемии при неходжкинских лимфомах/А.С. Лямкина, Т.И. Пospelова, Ю.Н. Обголец и др.//Бюллетень сибирской медицины – 2008.- №3 – С. 70-76.

23. Макашова, В. В. Влияние сроков инфицирования вирусом гепатита С на активность и стадии фиброза печени. Инфекционные болезни/В.В. Макашова, А. В. Тутельян, С. В. Шабалина//Инфекционные болезни. 2020. - Т.18, №3.- С. 56–61.

24.Мамедов, М. К. Распространение и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди больных гемобластозами, находившихся в онкогематологических клиниках Азербайджана/М. К. Мамедов, А.А. Рагимов, Р.К. Тагизаде и др.// Сибирский онкологический журнал. - 2011. - Т. 48, №6. - С. 66-69.

25.Масчан, М. А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. /М.А. Масчан, Е.В. Скоробогатова, Л. Н. Шелихова и др.//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2020. – Т.19, №2. – С 22-29.

26.Мелкова, К.Н. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления / К.Н. Мелкова, Г.Д. Петрова, Н.В. Горбунова и др.//Клиническая онкогематология. – 2017. – Т.10, №4. – С. 494-500.

27.Мерабишвили, В.М. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры/В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили, О.Ф. Чепик//Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №2. – С. 5 – 14.

28.Милованова, С. Ю. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома - патогенетически связанные проблемы/С. Ю. Милованова, Л.В. Лысенко, Л. Ю. Милованова и др.// Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 6. - С.112-120.

29.Моисеев, И. С. Совершенствование методов профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина»: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.01.21/Моисеев Иван Сергеевич - СПб., 2019. - 47 С.

30.Морозова, Е. В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у больных хроническим миелолейкозом/Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, М.В. Барабанщикова, и др.//Гематология и трансфузиология - 2020 - Т.65 №4 - С.386-402.

31. Национальный институт раковых заболеваний США/
<https://www.cancer.org/> (дата обращения: 1.05.2019).

32. Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции/Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Карандашова и др. //Инфекционные болезни. - 2018. – Т. 16, №3. - С. 37-45.

33. Путилина, М. В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике /М. В. Путилина //Consilium Medicum. – 2017. – Т.19, № 2. – С. 71 – 79.

34. Рогачева, Ю.А. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у онкогематологических больных на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии/Ю. А. Рогачева, М. О. Попова, А. Г. Волкова и др.//Проблемы медицинской микологии. – 2017. – Т.19, №4. – С .10 – 14.

35. Романенко, Н.А. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля/Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, А.Э. Алборов и др. // Казанский медицинский журнал. - 2019- Т.100, №6 - С.950–957.

36. Романенко, Н.А. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями/Н. А. Романенко, А. В. Чечеткин, Л. Ю. Жигулева и др.//Клиническая онкогематология - 2018- №3. - С. 265 – 272.

37. Рудакова, Т.В. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы/ Т.В. Рудакова, А.Д. Кулагин, О.У. Климова и др.//Клиническая онкогематология. – 2019. – Т.12, №3. – С. 309-318.

38. Семенова, Е.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза/Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, А.Л. Алянский и др.//Онкогематология.- 2011. -Т.6, №4 - С.19-26.

39. Скворцова, Ю.В. Сравнительная оценка влияния тресульфан- и бусульфан-содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования на поздние осложнения аллогенных ТГСК при злокачественных заболеваниях у детей / Ю.В. Скворцова, Г.А. Новичкова, М.А. Масчан и др.//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2018. - Т. 17, №2. - С. 28–38.

40. Скиба, Я.Б. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток/Я.Б. Скиба, А.Ю. Полушин, М.Ю. Прокудин и др.//Эпилепсия и пароксизмальные состояния - 2021.- Т.13, №1. - С. 65-82.

41. Тихомиров, Д. С. Система мер, обеспечивающая безопасность трансфузий компонентов крови /Т. А. Туполева, А. А. Гуляева, О. Г. Старкова и др. //Гематология и трансфузиология. – 2020. -Т. 65, №3. - С. 312 - 334.

42. Фазылов, В.Х. Катамнестические данные влияния интерферонотерапии на течение сочетанной ВИЧ/ВГС-инфекции/В.Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, В.О. Акифьев//ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – 2021. - Т. 13, № 1 - С. 45–52.

43. Царев, И.Л. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии/И.Л. Царев, А. В. Мелерзанов.//Исследования и практика в медицине. - 2017. - Т.4, №3. - С. 51-65.

44. Чуланов, В.П. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С/В.П. Чуланов, В.А. Исаков, К.В. Жданов и др.//Инфекционные болезни. – 2018. -Т. 16, №1. - С. 5 – 14.

45. Шардаков, В. И. Характеристика иммунного ответа у онкогематологических больных, имеющих хронический гепатит С/В.И. Шардаков, Е.Л. Назарова, Э.Е. Сухорукова и др.//Вятский медицинский вестник. - 2020. – Т. 65, №1. - С. 62 - 67.

46. Эсауленко, Е.В. Клинический опыт безинтерфероновой терапии хронического гепатита С после трансплантации печени/Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук, В. Б. Мусатов, и др. //Инфекционные болезни. – 2018. - Т.16, №3. – С. 79 – 86.
47. Эсауленко, Е.В. Моделирование эпидемиологической ситуации по гепатиту С в Северо-Западном Федеральном округе и Санкт-Петербурге до 2030 года/Е.В. Эсауленко, Р.А. Ганченко//Инфекционные болезни. - 2020 - Т.18, №3. - 48-55.
48. Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном Федеральном округе/Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, М.В. Понятшина, и др.//ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии - 2017 - Т.9, №2 - С.74-81.
49. Abate, M.E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after high-dose intravenous busulfan/melphalan conditioning therapy in high-risk Ewing Sarcoma/M.E. Abate, A.Paioli, S. Cammelli et al.//Bone Marrow Transplantation. - 2018. - № 53. - P. 591–599.
50. Abdelbary, H. Liver disease during and after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a single-center Egyptian experience/H. Abdelbary, R. Magdy, M. Moussa, et al. //Journal of the Egyptian National Cancer Institute. - 2020. - №32. - P. 1-8.
51. Advani, R. H. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI)/R.H. Advani, H. Chen, T.M. Hadermann et al. //British journal of hematology. – 2010. – Vol. 151, №2. – P.143-151.
52. Akaike, H. A New look at the statistical model identification / H. Akaike//IEEE Transactions on Automatic Control. - 1974 - Т. 19. - С. 716 – 723.
53. Arcaini, L. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection/L. Arcaini, C. Besson, M. Frigeni et al.// Blood. - 2016. - Vol. 128, № 21. - P. 2527-2532.

54. Arcaini L., Merli M., Passamonti F., et al. Impact of treatment-related liver toxicity on the outcome of HCVpositive non-Hodgkin's lymphomas // American Journal of Hematology. - 2010. - Vol. 85, №1. - P. 46–50.
55. Arico, M. Hepatitis C virus infection treated for acute lymphoblastic leukemia. /M. Arico, G. Maggiore et al.//Blood. - 1994. - Vol. 9, №84. - P. 2919-2922.
56. Badin, F. Rituximab in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma, focus on outcomes and comparative effectiveness/F. Badin, J. Hayslip //Clinico Economics and Outcomes Research. - 2010. - Vol. 2, №1. - C. 37–45.
57. Bailly, C. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times/C. Bailly, X. Thuru, B. Quesnel//NAR Cancer - 2020. - Vol. 2, №1. - P. 1 - 20.
58. Blach, S. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study/S. Black, S. Zeuzem, M. Manns et al.//Lancet Gastroenterol Hepatology. – 2017. -№ 2. P. 161–176.
59. Bolwell, B. Are predictive factors clinically useful in bone marrow transplantation? /B.Bolwell //Bone Marrow Transplantation. - 2003. - Vol. 32, № 9. - P. 853-861.
60. Bray, F. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries/F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al.//Cancer Journal for Clinicians.- 2018. – Vol.68, № 6. - P. 394-424.
61. Brown, V.I. Hepatotoxicity in the peri-HSCT period /V.I. Brown //Hematopoietic stem cell transplantation for the Hematologist/Oncologist. – 2018. – P. 215 – 233.
62. Cacciato, V. Eradication of hepatitis C virus infection disclosing a previously hidden, underlying autoimmune hepatitis: Autoimmune hepatitis and HCV /V.Cacciato, E. Casagrande, G.Bodini et al.//Annals of hepatology. – 2020. – Vol. 19, №2. – P.222 – 225.

63. Cancer Facts & Figures 2021 [Electronic resource] //American Cancer Society URL:<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html> (accessed: 23.07.2021).
64. Carreno, V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C /V.Carreno//World Journal Gastroenterology. - 2006. - Vol. 43, № 12. - P. 6922 - 6925.
65. Casper, J. Allogeneic hematopoietic stemcell transplantation in patients with hematologic malignancies after doseescalated treosulfan/fludarabine conditioning/J. Casper, D. Wolff, W. Knauf et al.//Journal of clinical oncology. - 2010. - № 28. - P. 3344 – 3351.
66. Castillo, I. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown/ I. Castillo, M. Pardo, J. Bartolomé et al. //J Infect Dis. – 2004. – Vol. 189, №1. – P. 7-14.
67. Chen, Y. Different hepatitis C virus infection status show a significant risk of developing type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis/Y. Chen, Ji. Hanzhen, Shao Jianguo et al.//Digestive Diseases and Sciences - 2020. - Vol. 65, №7. - P. 1940–1950.
68. Ciancio, A. Long-term follow-up of diabetic and non-diabetic patients with chronic hepatitis C successfully treated direct-acting antiviral agents/A. Ciancio, D.G. Ribaldone, A. Dotta et al.//Liver international - 2021 - Vol. 41 №2- P. 276–287.
69. Copelan, E. Hematopoietic stem cell transplantation/E. Copelan//The New England Journal of Medicine. - 2006. - Vol.354, № 18. - P. 1813-1826.
70. Coppola, N. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations/N. Coppola, L. Alessio, L. Onorato et al.//Infectious Diseases of Poverty. - 2019. - Vol. 17, № 8. - P. 8-10.
71. Couronné, L. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma /L. Couronné, E. Bachy, S. Roulland et al.//Ann Oncol. – 2018. – 29, № 1. – P. 92-100.
72. Cunningham, H.E. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals during hematopoietic cell transplant/H.E. Cunningham, T.C. Shea, T. Grgic et al.//Transplant Infectious Disease. - 2019. - №21. - P. 1 - 4.

73. de Latour, R.P. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation/R.P. de Latour, V. Lévy, T. Asselah et al. //Blood. - 2004. - Vol. 103, №5. - P. 1618-1624.
74. de Latour, R. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients / R. Peffault de Latour, P. Ribaud, T. Asselah et al. //Journal of Hepatology. - 2008. - №48. - P. 1008–1017.
75. Defrancesco, I. HCV infection and non-Hodgkin lymphomas: an evolving story /I. Defrancesco, C. Zerbi, S. Rattotti et al.//Clinical and Experimental Medicine. - 2020. - Vol.20, № 3. - P. 321-328.
76. Duda, D.G. Potential circulating biomarkers of relapse after liver resection or liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma/D.G. Duda, S.O. Dima, D. Cucu et al.//Cancer (Basel). – 2020. - Vol.12, №5. P. 1275. doi: 10.3390/cancers12051275.
77. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series European Association for the Study of the Liver//Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 73. – P 1170–1218.
78. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2017. - № 2. – P. 325–336.
79. Ennishi, D. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis / D. Ennishi, Y. Maeda, N. Niitsu et al. // Blood. – 2010. – Vol. 16, № 14. - P. 5119–5125.
80. Faggioli, P. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma / P. Faggioli, M. De Paschale, A. Tocci et al. // Haematologica. – 1997. - Vol. 82, №. 1. - P. 38-42.

81. Farkona, S. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? /S.Farkona, E.P. Diamandis, I.M. Blasutig et al.//BMC Med. - 2016. - Vol. 14, № 1. DOI:10.1186/s12916-016-0623-5
82. Fiorino, S. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review/S. Fiorino, L. Bacchi-Reggiani, D. de Biase et al. //World Journal Gastroenterology. - 2015. - Vol. 21, №45. - P 12896-12953.
83. Fisher, R.I., Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma/R.I. Fisher, E.R. Gaynor, S. Dahlberg et al.//The New England Journal of Medicine. - 1993. - Vol. 328, № 14. – P. 1002–1006.
84. Frigeni, M. Interferon-free compared to interferon-based antiviral regimens as first-line therapy B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection/M. Frigeni, C. Besson, C. Visco et al. // Leukemia. - 2020. - Vol. 34, №5. - P. 1462 - 1466.
85. Fujii, J. Hepatitis C virus infection in patients with leukemia /J. Fujii, K. Kaku, et al. //American Journal of Hematology. - 1994. - №46. - C. 278-282.
86. Gluckman, E. Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe/E. Gluckman, B. Cappeli, G. Scigliuolo et al.// Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy - 2020. - Vol. 13, №4. - P. 181-188.
87. Guida, M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / M. Guida, G. D'Elia, S. Benvestito //Leukemia. -2002. – Vol.16. – P. 2162–2175.
88. Hirose, S. Rapid regression of B-cell non-Hodgkins lymphoma after eradication of hepatitis C virus by direct antiviral agents/S. Hirose, Y. Yamaji, K. Tsuruya, et al. //Case Reports in Gastroenterology. - 2019. - Vol. 13, № 2. - P. 336 - 341.
89. Hussein, M. Myelopreservation with Trilaciclib regardless of risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia and/or anemia or red blood cell

transfusions/M. Hussein, T.A. Gersten et al. / *Jornal JF thoracic oncology* - 2021. - Vol. 16, №1. - P. 33 - 34.

90. Iwane, K. Relapse of malignant lymphoma immediately after treatment of hepatitis C virus with direct-acting antiviral drugs/K. Iwane, T. Kayahar , H. Takabatake // *Nihon Shokakibe Gakkai Zashi*. – 2019. - Vol.116, № 2. – P. 177-183.

91. Jaroszewicz J. Circulating vascular endothelial growth factor and its soluble receptors in patients with liver cirrhosis: Possible association with hepatic function impairment/J. Jaroszewicz, M. Flisiak R. Januszkiewicz et al. // *Cytokine*. – 2008.-Vol. 44, № 1. - P.14 – 17.

92. Kawamura, Y. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis/Y. Kawamura, K. Ikeda, Y. Arase et al. // *Journal of the American Medical Association*. - 2007. - Vol. 120, № 12. - P. 1034-1041.

93. Kim, M. Hepatitis virus B and C infection are associated with an increased risk of non-Hodgkin lymphoma: a nested case-control study using a national sample cohort/M. Kim, Y. K. Lee., B. Park et al.// *Journal Medical Virology*. - 2020. - № 92. - P. 1214-1220.

94. Kim, B.K Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study/B. K. Kim, K.W. Chung, H. S. Sun et al. // *Bone Marrow Transplantation*. - 2000. - №26. - P. 193-197.

95. Khan Z. Risk Factors for Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Bone Loss/Z.Khan., N.B. Aqarwai., D.Bhurani et al.// *Transplantation and Cellular Therapy* - 2021 - Vol.27 №3 - P. 212-22.

96. Kyvernitakis, A. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents/A. Kyvernitakis, P. Mahale, R. Popat et al. // *Biological Bone Marrow Transplantation* - 2016. - Vol. 22, № 4. - P. 717 - 722.

97. Lai, X. Hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in large thalassemia: incidence,

management and results/X. Lai, L. Liu, Z. Zhang //Bone marrow transplantation. - 2021. - №56. - P.1635–1641.

98. Ljungman, P. Long-term effects of hepatitis C virus infection in allogeneic bone marrow transplant recipients/P. Ljungman, N. Johansson, J. Auchan//Blood. - 1995. - Vol. 86, № 4. - P. 1614–1618.

99. Locasciulli, A. Hepatitis C virus infection in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation/A. Locasciulli, A. Bacigalupo, M. Vanlint et al. // Transplantation - 1991. – Vol.52, №2. - P. 315–318.

100. Los-Arcos, I. Risk of infection associated with new therapies for lymphoproliferative syndromes / I. Los-Arcos, J. Aguilar-Company//Medicina clinica (English Edition) – 2020. – Vol. 154, №3 – P. 101-107.

101. Lotfi, A.A. Occult hepatitis C virus infection in patients with malignant lymphoproliferative disorders/A.A. Lotfi, E.A. Mohamed, N.S. Shalaby et al.// International Journal of Immunopathology and pharmacology. - 2020. - №34. - P. 1 - 8.

102. Luppi, M. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia / M. Luppi, G. Longo, M.G. Ferrari et al.//Annals of Oncology. - 1998. - Vol. 9, №5. - P. 495 - 498.

103. Luznik, L. HLA-Haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose posttransplantation cyclophosphamide/L. Luznik, P.V. O'Donnell, H.J. Symons et al.//Biology of blood and marrow transplantation. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 641 - 650.

104. Mahale, P. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients/P. Mahale, D. P. Kontoyiannis, R. F. Chemaly et al.//Journal of Hepatology. - 2012. - Vol. 57, № 6. - P. 1177- 1185.

105. Mallet, V. Management of viral hepatitis in patients with hematological malignancy and in patients undergoing hemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-

5)/V. Mallet, F. van Bömmel, C. Doerig et al.//The Lancet Infectious Diseases. – 2016. - Vol.16, № 5. - P. 606-617.

106. Mallhi, K. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non malignant disorders: a prospective study and review of the literature / K. Mallhi, P.J. Orchard, W.P. Miller et al. // Bone marrow transplantation – 2017. - Vol.52, №5. – P.726-732

107. Mazzaro, C. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later /C. Mazzaro, U. Tirelli, G. Pozzato //Digestive and Liver Disease. - 2005. - №37. - P. 219-226.

108. Mazzaro, C. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV-positive indolent non-Hodgkin lymphomas/C. Mazzaro, V. De Re, M. Spina et al.// British Journal of Hematology. - 2009. - Vol.145, №2. - P. 255–257.

109. McGovern, B. H. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria / B. H. McGovern, C. E. Birch, M. J. Bowen et al.//European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. - 2009. - Vol. 49, № 7. - P. 1051- 1060.

110. Meir, H. Hepatitis dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia remission: relation to hepatitis infection /H. Meir, I. Balawi, H. Nayel et al. //Medical Pediatric Oncology. - 2001. - Vol. 36, № 4. - P. 469-473.

111. Merli, M. Antiviral therapies for managing viral hepatitis in lymphoma patients / M. Merli, S. Rattottib, M. Gotti et al.//Expert opinion on pharmacotherapy. - 2017. - Vol. 18, №4. - C. 363–376.

112. Michot, J. M. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas/J. M. Michot, D. Canioni, H. Driss et al.//American Journal of Hematology. - 2015. - №90. - P. 197 - 203.

113. Minafo, Y.A. A stereotyped light chain may shape virus-specific B-cell receptors in HCV-dependent lymphoproliferative disorders/Y.A. Minafo, M. Del Padre, C. Cristofolletti et al.//Genes and Immunity. - 2020. - №21. - P. 131-135.

114. Munkelt, D. Cytotoxic effects of treosulfan and busulfan against leukemic cells of pediatric patients/D. Munkelt, U. Koehl, S. Kloess et al.//Cancer Chemotherapy and Pharmacology. - 2008. - Vol. 62, №5. - P. 821–830.

115. Nakasone, H. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation/H. Nakasone, S.Kurosawa, K.Yakushijin et al.//American Journal of Hematology. - 2013. - Vol.88, №6. - P. 477-484.

116. Nicolini, L.A. Management of chronic viral hepatitis in the hematological patient/L.A. Nicolini, E. Zappulo, C. Viscoli et al.//Expert Review of Anti-infective Therapy. - 2018. - Vol. 16, № 3. - P. 227-241.

117. Niederwieser, D. The Chinese HCT survey: a non-manipulated haploidentical transplantation procedure makes a novel contribution to data sharing within the regional and global transplant registries and to worldwide knowledge /D. Niederwieser//Bone marrow transplantation. – 2021. - Vol. 56, №6. – P.1229-1231.

118. Norol, F. Hepatitis C virus infection and allogeneic bone marrow transplantation/F. Norol, B. Roche, M.F. Girardin et al. //Transplantation - 1994. - №57. - P. 393–397.

119. Nosotti, L. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy/L. Nosotti, M. D'Andrea, A. Pitidis et al. // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. - 2012. - Vol. 44, №1. - P. 70-73.

120. Ortega, J.A. Venoocclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Childrens Cancer Group, the Pediatric Oncology Group and the Pediatric Intergroup Statistical Center/J.A. Ortega, S.S. Donaldson, S.P. Ivy et al.//Cancer. - 1997. - Vol. 79, № 12. - P. 2435 – 2439.

121. Palmer, W.C. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma /W.C. Palmer, T. Patel//World Journal of Hematology. - 2012. - №57. - C. 69-76.

122. Papatheodoridis, G.V. Hepatitis C: the beginning of the end - key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe/G.V. Papatheodoridis, A. Hatzakis, E. Cholongitas et al.//Journal of Viral Hepatitis. – 2018. - 25(Suppl. 1). - P. 6 – 7.

123. Pasquini, M.S. World Blood and Bone Marrow Transplantation Network Recommendations for creating a Hematopoietic Cell Transplantation Program, Part I: Minimum Requirements and further/M. S. Pasquini, A. Srivastava, S. O. Ahmed //Biol Bone Marrow Transplantation. – 2019. - Vol. 25, № 12. - P. 2322-2329.

124. Passweg, J.R. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years/J.R. Passweg, H. Baldomero, C. Chabannon et al. // Bone marrow transplantation – 2021 - №56 – P.1651 – 1664.

125. Peccatori, J. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia /J. Peccatori, F. Ciceri//Hematologica. - 2010. - Vol. 95, №6. - P. 857-859.

126. Pena, J.L. Successful treatment of hepatitis C virus infection with sofosbuvir and simeprevir at an early stage of allogeneic stem cell transplantation/J.L. Pena, M.A. Sierra, L.C. Hernandez-Baluda et al.//Transplant Infectious Disease. – 2016. – 18, № 1.- P 89 - 92.

127. Pessoni, G. C. Hepatitis B virus infection among oncohematologic disease patients in Central Brazil: prevalence, risk factor and immunization/G.C. Pessoni, T. A. Marinho, M.M. Santos Carneiro et al. //Hematology, Transfusion and cell therapy. - 2019. - Vol. 41, № 3. - P. 199 - 204.

128. Peveling-Oberhag, J. Hepatitis C-associated Bcell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management /J.Peveling-Oberhag, L. Arcaini, ML. Hansmann et al.//Journal of Hepatology. - 2013. - Vol. 59, № 1. - P. 169-177.

129. Pimpin, L. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies/L. Pimpin, H. Cortez-Pinto, F. Negro et al.// *Journal of Hepatology*. – 2018. - Vol.69. - P. 718–735.

130. Pollicolli, A.M. Cholestatic hepatitis C after chemotherapy containing rituximab in diffuse large B cell lymphoma/A.M. Pollicolli, M.L. Dossanti, M.L. Dessantiet et al.//*Annals of Hepatology*. - 2015. - Vol. 14, №5. - P. 756-761.

131. Pozzato, G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options/G. Pozzato, C. Mazzaro, L. Maso//*World Journal of Hematology*. - 2016. - №8. - P. 107-116.

132. Pozzato, G. Hepatitis C virus-associated non-Hodgkin lymphomas: the endless history/G. Pozzato, C. Mazzaro, V. Gattei//*Minerva Medica*. – 2021. – Vol. 112, № 2. - P.215-227.

133. Rabaan, A.A. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment/A.A. Rabaan, S.H. Al-Ahmed, A. M. Bazzi et al.//*Journal of infection and public health*. – 2020. - Vol 13, №5 - P. 773-783.

134. Ramos, C. A. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies/C. A. Ramos, R. M Saliba., L.de Pádua et al.//*Hematological*. – 2009. - Vol. 2, № 94. - P. 249-257.

135. Rauwolf, K. Durable control of hepatitis C through interferon-free antiviral combination therapy immediately prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/K. Rauwolf, H. Herbrüggen, S. Zöllner et al.//*Journal of viral hepatitis*. - 2019. - Vol. 4, №26. - P. 454-458.

136. Ruiz-Camps, I. Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies /I. Ruiz-Camps, J. Aguilar-Company//*Therapeutic Advances in Infectious Disease*.- 2021.- Jan-Dec; 8: 2049936121989548.

137. Saadoun, D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity?/D. Saadoun, F. Suarez, F. Lefrere et al.//Blood. - 2005. - Vol.105, № 1. - P. 74-76.

138. Sakai, H. Development of diffuse large B-cell lymphoma after sofosbuvir- ledipasvir treatment for chronic hepatitis C: A case report and literature review /H. Sakai, T. Miwa, Y. Ikoma et al.//Molecular and clinical oncology. - 2020. - №13. - P. 1-6.

139. Senzolo, M. Veno occlusive disease: Update on clinical management/M. Senzolo, G. Germani, E. Cholongitas et al. //World journal of gastroenterology. – 2007. - Vol. 13, № 29. – P. 3918-3924

140. Sikder, A. Early stage diffuse large B-cell lymphoma in the R-CHOP. Era: Does involved field radiation therapy (IFRT) impact outcome?/A. Sikder, S. Dhakaj, J. Kelly et al.// Blood. - 2007. - Vol. 110, №11. - P. 110-112.

141. Socie, G. Hepatitis C virus and allogeneic stem cell transplantation still matters/G. Socie, R.P. de Latour, G.B. McDonald//Hematological. - 2009. - Vol. 94, № 2. - P. 170-172.

142. Strasser, S.I. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up/S.I. Strasser, D. Myerson, C.L. Spurgeon et al. //Hepatology. - 1999. - №29. – P. 1893–1899.

143. Styczynski, J. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors/J. Styczynski, L. Tridello, G. Kosteret et al.//Bone Marrow Transplantation. – 2020. –Vol. 55, № 1. - P.126-136.

144. Su, T.H. Hepatitis C viral infection increases the risk of lymphoid-neoplasms: A population-based cohort study/T.H. Su, C.J. Liu, T.C. Tseng et al.//World Journal of Hematology. - 2016. - № 63. - P. 721-730.

145. Su, X. Antiviral Treatment for Hepatitis C Is Associated With a Reduced Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes/X. Su, X. Zhao, J-L. Deng et al.//Journal of Viral Hepatitis. - 2021. – № 28 (4). – P. 664-671.

146. Tasleem, S. Hepatitis C Associated B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Clinical Features and the Role of Antiviral Therapy/S. Tasleem, G. K. Sood //Journal of Clinical and Translational Hepatology. - 2015. - Vol. 3, № 2. - P. 134–139.

147. Todd, T. Tolerance of R-CHOP-21 for diffuse large B-cell lymphoma in an unselected population and impact of dose reduction on outcome/T. Todd, M. Karanth, D. Jackson et al.//Hematological. - 2010. - Vol. 282. - P. 95-97.

148. Torres, H.A., McDonald G.B. How I treat hepatitis C virus infection in patients with hematologic malignancies/H.A. Torres, G.B. McDonald//Blood. - 2016. - № 128. - P. 1449-1457.

149. Torres, H.A. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations/ H.A. Torres, P.P. Chong, M. De Lima et al.//Biology of Blood and Marrow Transplantation - 2015 – Vol.21, №11. - 1870-1882.

150. Torres, H.A. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer/H.A Torres, M. Davila //Clinical Oncology. - 2012. - Vol. 9, №3. - P. 156-166.

151. Torres, H.A. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: a clinical perspective/H.A. Torres, T. L. Shigle, N. Hammoudiet et al.// A Cancer Journal for Clinicians. - 2017. - №67 (Suppl.1). - P. 411–431.

152. Vega, A., Zhang R., Wong HL et al. Trends in Erythropoiesis-stimulating agent use and blood transfusions for chemotherapy-induced anemia throughout FDA's risk evaluation and mitigation strategy lifecycle// Pharmacoeconomics and drug safety - 2021 – Vol. 30, № 5 -P. 626-635.

153. Vento, S. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus/S. Vento, F. Cainelli, F. Mirandola et al.//Lancet. - 1996. - №347. - P. 92 - 93.

154. Visco, C. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. / C. Visco, L.

Arcaini, E. Brusamolino et al. // *Annals of Oncology*. - 2006. - Vol.17. №9. - P. 1434–1440.

155. Visco, C. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment /C. Visco, S. Finotto // *World Journal Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 20. № 32. - P. 11054-11061.

156. Visentini, M. From the pathogenesis to the cure of indolent B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection: which role for direct-acting antivirals? / M. Visentini, M Fiorilli, M. Casato // *Expert Rev Hematology*.- 2017. – Vol. 10. № 8.- P. 719-727.

157. Wen, D. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis/D. Wen, X. Du, J.-Z. Dong, et al.//*European Journal of Internal Medicine*. - 2019. – № 63. – P. 69-73.

158. Wierzbowska, A. Circulating VEGF and its soluble sVEGFR-1 and sVEGFR-2 receptors in patients with acute leukemia /A. Wierzbowska, T. Robak, A. Wrzesień-Kuś et al.//*European cytokine network*. – 2003.- Vol .14 №3. - P.149-153.

159. Wong, F.L. Conditional survival, case-specific mortality, and risk factors of late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation/F.L. Wong, J. Berano, L. Atencio et al.//*Journal of the national cancer institute*. – 2020. – Vol. 112. №11. –P. 1153-1161.

160. Wu, Y. A novel strategy for the prevention of hepatitis D virus-related hepatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from hepatitis B surface antigen-positive donors/Y. Wu, J. Shi, Y. Tan, et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. - 2020. - №26. - P. 1719-1728.

161. Zhang, M. Distinct clinical features and prognostic factors in Hepatitis C virus-associated Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and metaanalysis [internet]/M. Zhang, F. Gao, L. Peng et al. Version 1,0:research square [revised 2021 avg 13]//www.researchsquare.com/article/rs-472650/v1

162. Zaky, A.H. Impact of treatment-related toxicity on outcome of HCV-positive diffuse large B-cell lymphoma in rituximab era /A.H. Zaky, R. Bakry, M. El-Sayed et al. //Hematology - 2014. - Vol. 19, №7. - P. 412 - 416.

163. Zobair, Y. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden/Y. Zobair, H. Park, L. Henry et al. // Gastroenterology. - 2016. – Vol.7 № 150. - P. 1599-1608.

164. Zuckerman, E. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies/E. Zuckerman, T. Zuckerman, D. Douer et al. // Cancer. – 1998. –Vol.83. №6. – P. 1224-1230.