

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Минаева Н.В., Сведенцов Е.П., Ковтунова М.Е., Коряковцева Т.А.,
Демьянова В.Т., Максимов О.Д.**

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, Киров, Красноармейская ул., д.72), e-mail: mnvgem@gmail.com

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является одним из эффективных методов терапии больных с различными формами гемобластозов (ГБ) как у взрослых, так и у детей. В периоде длительной ремиссии у пациентов выявляются различные осложнения, обозначаемые в онкогематологической практике как поздние эффекты противоопухолевого лечения. Вопросы, касающиеся функционального состояния печени в отдаленном периоде после окончания ВХТ, в литературе освещены мало. Целью исследования явилось изучение распространенности основных синдромов поражения печени у больных гемобластомами в отдаленный период после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В результате проведенных исследований установлено, что реципиенты аутоТГСК в позднем посттрансплантационном периоде имеют признаки нарушения функционального состояния печени, проявлявшиеся синдромами цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности. Среди больных, имеющих отклонения, преобладают пациенты с предшествующей патологией гепатобилиарной системы. У реципиентов без сопутствующих печеночных расстройств проявления гепатотоксичности минимальны, кратковременны и обратимы.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, отдаленный посттрансплантационный период, функциональное состояние печени.

LIVER FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL CANCER IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**Minayeva N.V., Svedentsov Y.P., Kovtunova M.E., Koryakovtseva T.A.,
Demyanova V.T., Maksimov O.D.**

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str.,72), e-mail: mnvgem@gmail.com

Autologous transplantation of hematopoietic stem cells (autoHSCT) is one of the most effective methods of patients treatment with various forms of hematological malignancies (HM) in both adults and children. In the period of long term remission, a variety of complications may be revealed in patients, defined as late effects of cancer treatment in oncohematological practice. Matters relating to the functional status of the liver in the long term after the high-dose chemotherapy are given a little attention in the corresponding literature. Aim of the study was to investigate the abundance of the major syndromes of liver disease in patients with hematological malignancies in the long-term period after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The studies found that in late post-transplant period recipients of autoHSCT have shown signs of disorder in functional status of the liver, emerging of cytolytic syndrome, cholestasis, hepatocellular insufficiency. Among patients with abnormalities there is predomination of patients with previous pathology of the hepatobiliary system. Recipients without concomitant hepatic disorders show minimal, transient and reversible hepatotoxicity.

Keywords: high-dose chemotherapy, transplantation of autologous hematopoietic stem cells, long-term post-transplant period, functional status of the liver.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является одним из эффективных методов терапии больных с различными формами гемобластозов (ГБ) как у взрослых, так и у детей. В мире ежегодно проводится до 30 000 аутоТГСК. Результативность метода обусловлена интенсификацией режимов химиотерапии, направленных на преодоление лекарственной резистентности, что способствует значительному увеличению бессобытийной и общей выживаемости больных ГБ. Вместе с тем

в периоде длительной ремиссии у пациентов выявляются различные осложнения, обозначаемые в онкогематологической практике как поздние эффекты противоопухолевого лечения, клинко-морфологическая сущность которых определяется повреждением структуры и функции различных органов и систем. Своевременная диагностика и коррекция подобных осложнений является актуальной проблемой в системе реабилитации данного контингента пациентов [10].

Противоопухолевая терапия, как правило, приводит к возникновению тяжелых гепатотоксических реакций, поскольку печень является одним из основных звеньев биотрансформации цитостатиков. Частота гепатотоксичности (ГТ) при проведении химиотерапии (ХТ) варьирует от 14,3 до 100 % [4,7,18,20,22]. Подобные колебания обусловлены различными механизмами действия цитостатических агентов, а также зависят от критериев и методов выявления ГТ [6].

Предрасполагающими факторами лекарственной ГТ являются: генетически детерминированные индивидуальные особенности метаболизма, пожилой возраст, хроническое злоупотребление алкоголем, взаимодействие одновременно применяемых лекарств, доза и длительность приема препарата, предшествующая лекарственная терапия. Риск лекарственного поражения печени возрастает при наличии хронического диффузного заболевания печени любой этиологии [1,15]. Ведущим механизмом лекарственно-индуцированного повреждения печени является дозозависимое прямое токсическое действие препарата и его метаболитов на гепатоциты, с последующим их некрозом, нарушением обмена билирубина, дилатацией синусоидов или веноокклюзией [12]. Основную роль в метаболизме лекарственных веществ играют монооксигеназы печени, осуществляющие одновременно активирующую и детоксицирующую функции. Важное место в развитии цитостатического поражения печени занимает активация процессов свободного перекисного окисления липидов, приводящая к снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов [6,18,20].

Помимо токсического действия цитостатических препаратов поражению печени способствуют: наличие синдрома эндотоксикоза, развивающегося в результате опухолевой интоксикации; присоединение бактериальных и вирусных инфекций, требующих назначения гепатотоксичных антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, лизис опухолевой ткани в ответ на введение противоопухолевых препаратов; иммуносупрессия, недостаток определенных фармаконутриентов при полном парентеральном питании [6,15,20].

Необходимо остановиться отдельно на роли вирусной инфекции в развитии патологических изменений печени. По данным Т.Ц. Гармаевой [2], частота обнаружения положительных тестов на наличие специфических маркеров вирусов гепатитов В и С у больных с заболеваниями системы крови за время госпитального лечения и наблюдения

увеличивается в среднем: относительно инфицирования вирусными гепатитами В (ВГВ) в 3,5 раза и вирусными гепатитами С (ВГС) – в 2,7 раза, коинфицированию – в 7 раз. Несмотря на высокую инфицированность, вирусные гепатиты у гематологических больных в 75 % случаев протекают в субклинической или клинически проявляющейся безжелтушной форме. Наряду с этим серологические маркеры ВГВ и ВГС выявляются у ряда больных лишь спустя несколько месяцев или даже лет после окончания полихимиотерапии, что обусловлено низкой чувствительностью скринирующих методов обследования, а также глубокой иммуносупрессией в результате воздействия цитостатической терапии. Актуальную проблему для гематологов и инфекционистов представляет вирусная реактивация у инфицированных пациентов. Известно несколько факторов риска, ассоциированных с реактивацией ВГВ вируса, в их числе повышение показателей АЛТ до химиотерапии, высокая вирусная нагрузка (более 3×10^6 копий/мл) до начала химиотерапии, а также продолжительность цитостатического лечения [19]. Показано, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями риск реактивации HBV-инфекции в процессе специфической терапии приближается к 80 %, усугубляя явления гепатотоксичности [2,3,13]. Необходимо отметить, что вопросы профилактики реактивации и лечения вирусных гепатитов у иммунокомпрометированных больных на этапах программной терапии остаются до конца нерешенными и требуют проведения дополнительных исследований [23].

Для оценки поражения печени разработано несколько скрининговых систем. С целью унификации в настоящее время используются критерии гепатотоксичности шкалы Национального института изучения рака, США (NCI Common Toxicity Criteria, Version 2.0).

Вопросы, касающиеся функционального состояния печени в отдаленном периоде после окончания ВХТ, в литературе освещены мало. В настоящее время хорошо изучены непосредственные эффекты, наблюдаемые при использовании цитостатиков в стандартных дозах, а отдаленные последствия химиотерапии, в том числе высокодозной, представлены единичными публикациями [9,16]. В связи с этим является актуальным изучение функционального состояния печени у реципиентов аутоГСК в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включено 68 пациентов с гемобластомами. Возраст больных колебался от 16 до 61 года (медиана 39 лет), из них мужчин было 30 (44,1 %), женщин-38 (55,9 %). Все они получили от 6 до 14 курсов индукционной химиотерапии (ХТ). В качестве предтрансплантационной подготовки применялись миелоаблативные и немиелоаблативные режимы высокодозной ХТ. Выбор режима кондиционирования зависел от стадии, этапа заболевания, возраста и общего соматического состояния реципиента. В ранний посттрансплантационный период назначали также антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты. При появлении минимальных признаков гепатотоксичности

вводили адеметионин парентерально в лечебной дозировке. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у 9 (13,2 %) больных служил костный мозг, у 59 (86,8 %) – периферическая кровь.

Функциональное состояние печени оценивали перед проведением ВХТ и через 6, 12 и 24 месяца после окончания терапии, считающиеся поздней фазой посттрансплантационного периода. На основании клинико-лабораторного и инструментального обследования изучали распространенность основных синдромов поражения печени: цитолиза, проявляющегося повышением АЛТ и АСТ; холестаза, характеризующегося повышением активности щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), гипербилирубинемией за счет прямой фракции, гиперхолестеринемией; а также печеночно-клеточной недостаточности, выражающейся гипоальбуминемией, гипопроteinемией, изменением уровня МНО. Определение маркеров вирусов гепатита В и С проводили с использованием коммерческих иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». В сыворотке крови больных исследовали DNA HBV, DNA CMV и RNA HCV, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением наборов реагентов НПФ «Литех».

Результаты исследования. При обследовании реципиентов аутоТГСК до начала ВХТ маркеры HBV и HCV выявлены у 14 (20,6 %) больных, из них 9 имели хотя бы один серологический маркер вирусной инфекции, 5 пациентам диагноз хронического вирусного гепатита В и/или С был уже установлен к моменту проведения аутоТГСК, коинфицирование гепатитами В и С наблюдалось у 3 (20 %) обследованных. Репликация цитомегаловируса выявлена у 2 (2,9 %) больных. Динамика выявления маркеров вирусных гепатитов и цитомегаловирусной инфекции представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления маркеров вирусов гепатитов В, С и цитомегаловируса у реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в процессе проведения высокодозной химиотерапии

Показатели	До начала химиотерапии n=68	Периоды наблюдения после ВХТ		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
		n=57	n=49	n= 36
Маркеры HBV	9 (13,2 %)	8 (14,0%)	7 (14,3%)	4 (11,1%)
DNA HBV	5 (7,4%)	5 (8,8%)	4 (8,2%)	2 (5,6%)
анти HCV	2 (2,9%)	5 (8,8%)	6 (12,2%)	5 (13,9%)

RNA HCV	3 (4,4%)	4 (7,01%)	1 (2,04%)	2 (5,6%)
DNA CMV	2 (2,9%)	1 (1,8%)	1 (2,04%)	0 (0%)
ВСЕГО	14 (20,6%)	13 (22,8%)	13 (26,5%)	9 (25%)

В отдаленном посттрансплантационном периоде больные предъявляли многочисленные жалобы. Так, боли и тяжесть в правом подреберье отмечали 22 (38,6 %), снижение аппетита – 8 (11,8 %), горечь во рту – 4 (5,9 %), тошноту – 5 (7,4 %), слабость и повышенную утомляемость – 15 (22,1 %), зуд кожи – 7 (10,3 %) обследованных.

При изучении частоты и степени тяжести синдромов поражения печени у реципиентов аутоТГСК в отдаленном периоде отмечено, что в первые 6 месяцев наблюдения количество больных с наличием синдромов цитолиза и холестаза достоверно увеличилось по сравнению с исходными данными ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,03$ и $\chi^2 = 3,6$, $p = 0,041$ соответственно). Среди пациентов, имеющих вышеуказанные отклонения, 80 % составили лица с позитивными маркерами вирусных гепатитов В и С, при этом число больных с признаками репликации вируса гепатита В осталось на прежнем уровне, а вируса гепатита С увеличилось незначительно. Это позволяет предположить, что рост частоты выявления вышеуказанных синдромов связан не столько с реактивацией вирусной инфекции, сколько с проявлениями гепатотоксичности, а также, вероятно, с иммуноопосредованным цитолизом на фоне восстановления иммунитета у реципиентов аутоТГСК. У остальных 20 % пациентов на основании анамнестических данных и ультразвукового исследования установлен диагноз хронического калькулезного холецистита. Исследования в динамике после ТГСК показали снижение частоты встречаемости указанных синдромов с течением времени (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления синдромов поражения печени у реципиентов аутоТГСК в отдаленном посттрансплантационном периоде (%)

Синдром	До ВХТ n=68	Периоды наблюдения после ВХТ		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяцев
		n =57	n = 49	n= 36
Цитолиз	3 (4,4%)	10 (17,5%)*	6 (12,2%)	3(8,3%)
Холестаз	3 (4,4%)	9 (15,8%)*	4 (8,2%)	2 (5,6%)
Печеночно-клеточная недостаточность	5 (7,4%)	4 (7,01%)	3(6,1%)	2 (5,6%)

* различия достоверны при сравнении с предыдущим этапом обследования $p < 0.05$.

Реципиентов аутоТГСК разделили на группы: А (исходно с отсутствием маркеров вирусных гепатитов) и В (с наличием позитивных маркеров вирусных гепатитов). Отмечено, что в группе А частота выявления синдрома цитолиза в отдаленном посттрансплантационном периоде не превышала 4,5 %. При этом выраженность гиперферментемии согласно шкале токсичности не превышала 1 степени. Максимальные значения АЛТ и АсТ у этой группы отмечались через 6 мес. после окончания терапии и составили $51 \pm 11,2$ ед/л и $46,01 \pm 5,6$ ед/л соответственно, достигая нормальных величин к 9 мес. наблюдения. Уровни трансаминаз статистически не отличались от исходных данных и нормы. Достоверно чаще синдром цитолиза встречался у реципиентов аутоТГСК группы В. Через 6 месяцев его выявляли в 61,5 % случаев ($\chi^2=18,7$; $p<0,0001$) и в 38,6 % ($\chi^2=10,8$; $p=0,001$) через 12 месяцев. До начала ВХТ цитолиз отмечен в 21,4 % случаев ($\chi^2=4,4$; $p<0,05$). Коэффициент Де Ритиса (АсАТ/АлАТ, $N=1,33 \pm 0,42$ или 0,91-1,75) находился в пределах от 0,4 до 0,75. Необходимо отметить, что если до начала ВХТ уровни АлАТ и АсАТ у больных группы В не превышали 1–2 ст. по шкале СТС-NCIS, то через 6 месяцев после аутоТГСК 4 степень цитолиза выявлена у 2 (25 %), третья – у 2 (25 %), вторая – у 3 (37,5 %) и первая – у 1 (12,5 %) обследованных. Через 12 месяцев выраженность гиперферментемии не превышала 2 степени, через 24 месяца уровни АлАТ и АсАТ соответствовали 1 степени цитолиза у 3 (33,3 %) больных. Уровни трансаминаз у реципиентов группы В представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровни трансаминаз у реципиентов аутоТГСК в отдаленном посттрансплантационном периоде, группа В (%)

Показатель	До ВХТ n=14	Периоды наблюдения после ВХТ		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
		n= 13	n= 13	n=9
АлАТ (ед./л)	82 [2;152]	333,8 [96;959]*	53 [8;177]	52,5 [26;84]
АсАТ (ед./л)	39,13 [5;73]	186,9 [39;716]	39 [12;167]	41 [10;57]

Примечание: * различия достоверны по сравнению с показателями до ВХТ, $p<0,05$.

Число реципиентов аутоТГСК, имеющих признаки синдрома холестаза, в группе А по сравнению с исходными данными не возросло, не превышая 4,5 % весь период наблюдения. В группе В до начала ВХТ холестаза выявляли в 14,3 % случаев, через 6 месяцев после окончания химиотерапии отклонения наблюдали у 53,8 % больных, что достоверно выше, чем до ВХТ ($\chi^2 = 3,5$, $p = 0,04$). Количество пациентов с признаками холестаза значительно превышало таковое в группе реципиентов аутоТГСК, имеющих позитивные маркеры вирусных гепатитов

в течение всего периода наблюдения, так через 12 месяцев изменения выявлялись у 23,1 % и 24 месяца у 22,8 % больных ($p < 0,05$). Уровни билирубина в группе А в отдаленном периоде не отличались от исходных данных и нормы. В группе В показатели билирубинемии через 6 месяцев после окончания терапии были достоверно выше, чем до ВХТ и составили соответственно 23,7 [5,9; 35,8] ммоль/л против 9,4 [7,8; 22,4] ммоль/л и превышали значения билирубина в группе А – 11,8 [4,7; 21,5] ммоль/л ($p < 0,05$). Уровни ГГТП через 6 и 12 мес. после окончания терапии в группах также достоверно отличались ($p < 0,05$). Так, через 6 месяцев у реципиентов аутоТГСК групп А и В уровни ГГТП составили соответственно 32 [4; 107] ед/л и 105 [20; 491] ед/л, а через 12 месяцев – 19,5 [12; 41] ед./л и 80,5 [20; 490] ед./л. Исходные показатели щелочной фосфатазы превышали норму в обеих группах, через 6, 12 и 24 месяцев их уровень оставался повышенным. Статистически значимых отличий содержания общего холестерина до начала ВХТ и отдаленном периоде ни в одной из групп выявлено не было.

Лабораторные признаки печеночно-клеточной недостаточности перед аутоТГСК отмечены в 7,4 % случаев. Уровни МНО в обеих группах не отличались от нормальных и варьировали в пределах 1–1,19. Гипопротеинемия с гипоальбуминемией установлена у 5,6 % пациентов до начала ВХТ и сохранялась на уровне 4,5 % в первые 6 месяцев после окончания химиотерапии в группе А. В группе В количество пациентов с гипоальбуминемией достоверно не увеличилось в отдаленном периоде: до аутоТГСК их доля составила 11,4 %, через 6 месяцев – 15,4 % и 11,1 % – к 24 месяцам наблюдения. Степень гипоальбуминемии статистически не отличалась от исходных показателей и между группами А и В.

Выводы: реципиенты аутоТГСК в отдаленном посттранспланционном периоде имели признаки нарушения функционального состояния печени, проявлявшиеся синдромами цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности. Следует отметить, что среди них преобладали больные с предшествующей патологией гепатобилиарной системы. У пациентов без сопутствующих печеночных расстройств проявления гепатотоксичности были минимальны, кратковременны и обратимы. Реципиенты аутоТГСК, особенно имеющие маркеры вирусных гепатитов до трансплантации, в первые полгода посттранспланционного периода нуждаются в ежемесячном клинико-лабораторном контроле функционального состояния печени.

Список литературы

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ НМХЦ им. Н.И.

Пирогова. – М., 2010. – 64 с.

2. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Филатов Ф.П. [и др.] Факторы риска инфицированности вирусами гепатитов В и С больных системными заболеваниями крови при поступлении в стационар // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 5. – С.82.

3. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А. [и др.] Динамика инфицирования вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54, 5. – С.16-23.

4. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н. [и др.] Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека. – 2012. – № 8. – С.37-44.

5. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. – С-Петербург: Гиппократ, 2011. – 184 с.

6. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Возможности Гептрала в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных // Методические рекомендации. – М., 2010. – 49 с.

7. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных // Сопроводительная терапия в онкологии. – 2006. – № 2. – С.8-12.

8. Ларионова В., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О. [и др.] Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 5. – С. 1-7.

9. Лосева М.И., Пospelова Т.И., Солдатова Г.С. [и др.] Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / под ред. М.И. Лосевой. – Новосибирск: ИПП «Art-Avenue», 2005. – 364 с.

10. Румянцев А.Г., Желудкова О.Г., Финогенова Н.А. [и др.] Комплексная реабилитация детей с онкогематологическими заболеваниями в период ремиссии // Восстановительная медицина и реабилитация. Материалы II Международного конгресса (Москва, 20–21 сентября 2005 г.).

11. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // Фарматека. – 2010. – № 6. – С. 1–5.

12. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., Кононов И.Н. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение // Мистецтво лпсування. – 2005. – № 3 (19). – С.8-23.

13. Тетова В.Б., Беляева Н.М., Кесаева М.Ю. Ведение вирусного гепатита В у гематологических пациентов // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С.28-36.

14. Юмачиков А.Н. Клинико-морфологические аспекты полиорганной патологии в ремиссии острого лейкоза. Возможности нутритивной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Тюмень, 2004. – С.26.
15. Bleibel W, Kim S, D'Silva K [et all.] Drug-induced liver injury: review article // Dig Dis Sci 2007; 52: 2463-71.
16. Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. Fourth edition // Philadelphia: Lippincott-Raven. 2006, pp. 38-40.
17. Field KM, Dow C, Michael [et al] Liver function in oncology: biochemistry and beyond // Lancet Oncol. 2008. № 9 (11):1092–101.
18. Floyd J, Mirza I, Sachs B, et al. Hepatotoxicity of chemotherapy// Semin Oncol. 2006; 33(1), pp. 50–67.
19. Knoll A., Boehm S., Hahn J. et al. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation// Bone Marrow Transplant.2004; 33: 925-929.
20. Lorient Y, Perlemuter G, Malka D, et al. Druginsight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancertherapy//Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5(5): 268–78.
21. Paul D, et al. Hepatotoxicity of chemotherapy // Oncologist. 2001; 6:162–76.
22. Rodriguez-Frias EA, Lee WM. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin Liver Dis 2007; 11 (3): 641–62.
23. Torres H.A Davila M Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer/ Nat Rev Clin Oncol 2012; 9:156-166.

Рецензенты:

Кисличко А.Г., д.м.н., профессор, директор ИПО «Кировской ГМА», г. Киров.

Муратова Н.Г., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию «Кировской ГМА», г. Киров.