

ЭМНЭЛЗҮЙ

В эсийн Ходжкины бус Лимфомтой насанд хүрэгчдийн дунд архаг С хепатитийн хурц сэдрэлийг судалсан дүн

Мягмаржав Б.¹, Дэлгэрбат Б.¹, Хишигжаргал Б.², Мядагсүрэн С.², Оюундэлгэр Н.² Алтанхүү М.¹,
Эрдэнэцогт Д.³, Дагвадорж Я.¹, Даваадорж Д.³, Наранжаргал Д.¹

¹Элэгний төв, ²Улсын нэгдүгээр төв эмнэлэг, ³Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль
Мэйл хаяг: myagmarjav.bude@gmail.com

Abstract

The results of acute exacerbation of chronic C hepatitis among Mongolian adults with B-Non-Hodgkin Lymphoma

Myagmarjav B.1, Delgerbat B.1, Khishigjargal B.2, Myadagsuren S.2, Oyundelger N.2, Altankhuu M.1,
Erdenetsogt D.3, Dahgwahdorj Ya.1, Davaadorj D.3, Naranjargal D.1

¹Liver Center, Ulaanbaatar, Mongolia, ²First Central Hospital of Mongolia, ³Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

Background

Chemotherapy-related acute exacerbation or hepatitis flares related to HCV positive B cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) is one of the significant clinical issues.

Material and Method

We studied anti-HCV incidences among patients newly diagnosed with B-NHL, from 2015 to 2018. Survey data were collecting from medical history, electronic medical record system of First Central Hospital was acquired and collected according to the research ethics (approved by Ethics Committee of Ministry of Health, No.4 on June 19, 2017). Also, cases of chemotherapy-related acute exacerbation (AE) for HCV-RNA positive cases were studied. Student's t-test or nonparametric statistics were utilized to test for statistically significant differences in continuous variables, whereas the chi-square or Fisher's exact test was used for categorical variables. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The study showed that 39.5% of 233 cases with B-NHL are anti-HCV positive. Anti-HCV positive prevalence among B-NHL subjects was significantly higher compared to the general population. Chemotherapy-related AE occurred in 21.05% for the anti-HCV positive group and 36.36% for HCV-RNA positive group. Furthermore, before chemotherapy alanine aminotransferase (ALT) median was 15.2 for the group without AE, whereas it was 48.2 for the group with AE ($p < 0.01$).

Conclusions

Our study showed that the prevalence of anti-HCV positive among B-NHL patients was significantly higher than the general population prevalence. For all cases of AE, HCV-RNA was positive, and these patients were treated with only chemotherapy without any anti-viral treatment. Anti-viral therapy needs to be introduced urgently to prevent AE since liver fibrosis is aggravated quickly after AE.

Keywords: Acute exacerbation, chemotherapy, chronic hepatitis C, non-Hodgkin Lymphoma

Pp16-21, Table 1, Figure 1, References 15

Үндэслэл

Дэлхий дахинд хепатитын С вирус (ХСВ)-ийн архаг халдвартай 71-180 сая хүн бий гэсэн статистик дүн

байна (Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага). ХСВ нь хепатотропик төдийгүй лимфотрофик шинж чанартай [2] ба булчирхайлаг эдийн хорт хавдар

болох В эсийн Ходжкины бус Лимфомтой (В-ХБЛ) нягт холбоо бүхий гэж үздэг[3]. Мөн В-ХБЛ-той эмчлүүлэгчдийн дунд ХСВ-ийн тархалт энгийн хүн ам дахь тархалтаас илэрхий өндөр байдаг [4]. Хорт хавдрын эсийн өсөлтийг дарангуйлах хими эмчилгээ (cytotoxic chemotherapy)-тэй холбоотой архаг С хепатитийн хурц сэдрэл (цаашид ХХС) багагүй тохиолддог ба эмнэлзүйн практикын амаргүй асуудлын нэг болдог. Гэсэн хэдий ч энэ талаар нарийвчлан судалсан судалгаа цөөн байна [5, 6]

В-ХБЛ-ын хими эмчилгээнд **СНОР** [Cyclophosphamide (Циклофосфамид), Hydroxydaunorubicin (Доксорубицин), Oncovin (Винкрестин), Prednisolone (Преднизолон)] болон R-СНОР [дээрх эмүүд дээр Rituximab (Ритуксимаб) нэмэгддэг] эмчилгээ голлодог. Rituximab нь CD 20 уургийн эсрэг химерик моноклональ эсрэг бие бөгөөд В лимфоцитын эсрэг сонгомлоор (хэвийн болон хавдарт шилжсэн В эсэд) үйлчлэх тул тус эмчилгээний үед дархлаа хүчтэй дарангуйлагддаг. Улмаар Anti-HCV эерэг эмчлүүлэгчдийн 26.2%-д нь ХХС тохиолддог [7] ба эдгээрийн 55% нь эмнэлзүйн шинж тэмдэг сул илэрдэг [8].

ХХС-д анхаарал хандуулах шалтгаан нь ХХС болсон эмчлүүлэгчдэд элэгний фиброз илэрхий даамжирдаг талаар судалгааны дүн гарчээ [9]. Улмаар эмчлүүлэгчдэд элэгний фиброз гүнзгийрч, элэгний циррозод шилжсэнээр элэгний эсийн өмөн (ЭЭӨ) үүсэх эрсдэлийг ХХС нэмэгдүүлдэг гэж үзжээ [9].

Монгол улс ХВВ, ХСВ-ийн нутагшмал өндөр тархалттай орны нэг [10] бөгөөд 100.000 хүн амд тохиолдох ЭЭӨ-ийн шалтгаант нас баралтаар дэлхийд нэгдүгээр байрыг эзэлдэг [11].

ЗОРИЛГО: Бид энэ судалгаагаар В-ХБЛ-той, ХСВ-ийн архаг халдвартай эмчлүүлэгчдийн дунд хими эмчилгээтэй холбоотой ХХС-ийн тохиолдол, түүнд нөлөөлөх нөлөөг тодруулахыг зорилго.

Материал, арга зүй

2015-2018 онд Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургуулийн эмгэг судлалын лаборатори, ЕТЕМО, Бона-Вита лабораториудад иммуногистохимийн шинжилгээний дүнгээр шинээр В-ХБЛ оношилогдон Улсын нэгдүгээр төв эмнэлгийн Цусны эмгэг судлал, чөмөг шилжүүлэн суулгах төвд хэвтэн хими эмчилгээ хийлгэсэн

болон хяналтад бүртгэгдсэн, насанд хүрсэн эмчлүүлэгчдийн дунд ретроспектив ба проспектив судалгаа хийв. Судалгаанд оролцогчдын өвчний түүх, эмнэлгийн цахим бүртгэл, эмгэг судлалын лабораторийн бүртгэлээс судалгааны мэдээ материалыг судалгааны ёс зүйн хэм хэмжээнд (Эрүүл мэндийн яамны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2017.6.19 өдрийн №04 тоот тогтоолоор судалгаа хийх зөвшөөрөл авсан) цуглууллаа. Үүнд: Эмчлүүлэгчдийн нас, хүйс, В-ХБЛ хавдрын үе шатыг заах Анн-Арбор үзүүлэлт (I-IV), хавдрын тавилангийн олон улсын индекс-International Prognostic Index (IPI 1-4), В-ХБЛ-ын дэд хэлбэрүүд, хими эмчилгээний төрөл зэргийг бүртгэж авсан. Anti-HCV эерэг бүлгээс судалгааны нэмэлт шалгуур хангасан (үүнд: В-ХБЛ-ын хими эмчилгээ хийлгэсэн, Anti-HCV эерэг, ХСВ тоолох шинжилгээнд хамрагдсан, клиник, биохимийн шинжилгээний хариу бүрэн) эмчлүүлэгчдэд ХХС-ийн харьцуулалт судалгааг хийв.

Хепатитын В, С вирусийн шинжилгээ

Судалгаанд оролцогч бүрийн HBsAg ба anti-HCV маркерийн үзүүлэлтийг холбогдох бичиг баримтуудад тэмдэглэгдсэн байдлаар нь бүртгэн авсан ба 2017, 2018 онд шинээр В-ХБЛ оношилогдсон болон өмнө оношилогдоод вирусийн маркерыг давтан баталгаажуулах боломжтой оролцогчдод АНУ-д үйлдвэрлэсэн СТК Biotech, San Diego, USA хурдавчилсан оношлуураар, үйлдвэрлэгчээс ирсэн зааврын дагуу HBsAg, anti-HCV-ийн илрүүлэг шинжилгээ хийсэн. Anti-HCV эерэг үед вирус тоолох шинжилгээ буюу ХСВ-ийн Рибонуклейн хүчил тодорхойлох шинжилгээ (цаашид HCV-RNA шинжилгээ) хийсэн болно.

Лабораторийн шинжилгээ

Биохимийн шинжилгээ: Аланин аминотрансфераз (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), лактат дегидрогеназа (ЛДГ) зэргийг, цусны ерөнхий шинжилгээ (ЦЕШ)-ээс ялтаст эс-PLT бүртгэж авсан. Судалгаанд оролцогчдын элэгний хатуурлын байдлыг APRI (AST to Platelet Ratio Index)(АСТ ба ялтаст эсийн харьцуулсан индекс) үнэлгээгээр үнэлэв. HCV RNA 15 IU/ml дээш байсан тохиолдлыг вирус тоологдсон буюу HCV RNA эерэг гэж үзсэн. Бүх эмчлүүлэгчдэд хүний дархлал хомсдлын вирус (ХДХВ)-ийн шинжилгээ хийгдсэн байна.

Тодорхойлолт:

Хепатитын хурц сэдрэл гэж В-ХБЛ-ын хими эмчилгээний эхний цикл эмчилгээ хийгдсэнээс хойш 10 хоногийн дараах хугацаанаас сүүлийн цикл хими эмчилгээ дуусаад 3 сарын доторх хугацаанд шинжилгээнд АЛТ-ын түвшин хэвийн хэмжээ (<36 U/l)-нээс 5 дахин буюу >150 U/l түүнээс дээш өссөн тохиолдлыг оруулан тооцсон [8] ба архины болон хепатитын В вирусийн шалтгаант элэгний үрэвсэл үгүйсгэгдсэн тохиолдлыг судалгаанд хамруулсан.

Хими эмчилгээний явцын шинжилгээ

Хими эмчилгээний өмнө, хими эмчилгээ хийгдэж байх үеэр, хими эмчилгээ дууссанаас хойш 3 сар дотор хийгдсэн ЦЕШ, Биохими, HCV-RNA шинжилгээг хамруулсан.

IPI: (International prognostic index)(Хавдрын тавилангийн олон улсын индекс) нь дараах үзүүлэлтүүдэд үндэслэгдэг: Нас, эмчлүүлэгчийн үйл ажиллагааны чадвар (ECOG performance status), Анн-Арбор үзүүлэлт, булчирхайн эдээс

өөр эрхтэнд голомт байгаа эсэх, сийвэнгийн ЛДГ ферментийн хэмжээ.

Статистик боловсруулалт

Судалгааны бүлгүүдийн тооны үзүүлэлт ялгаатай эсэхийг стьюдент t тест болон параметрийн бус аргаар, чанарын үзүүлэлтийн ялгаатай эсэхийг Хи-квадрат тест, Фишерийн тестийг ашиглав. Судалгааны үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг STATA14 программ ашиглан гүйцэтгэсэн ба $p < 0.05$ тохиолдолд статистик ач холбогдолтой гэж үзэв.

Үр дүн

Бидний судалгаанд 2015-2018 онд В-ХБЛ шинээр оношилогдсон 20-оос дээш насны 233 эмчлүүлэгч хамрагдсанаас эрэгтэй 111 (47.4%), эмэгтэй 122 (52.6%) байсан ба дундаж нас 54.3 ± 15.6 байв. Бүгдэд нь ХДХВ халдвар сөрөг байсан. Anti-HCV эерэг 92 (39.5%) оролцогч байснаас судалгааны нэмэлт шалгуур хангасан 38 (эрэгтэй 14, эмэгтэй 24, дундаж нас 57.5 ± 12.8) эмчлүүлэгчийг судалгаанд хамруулав (Зураг 1).

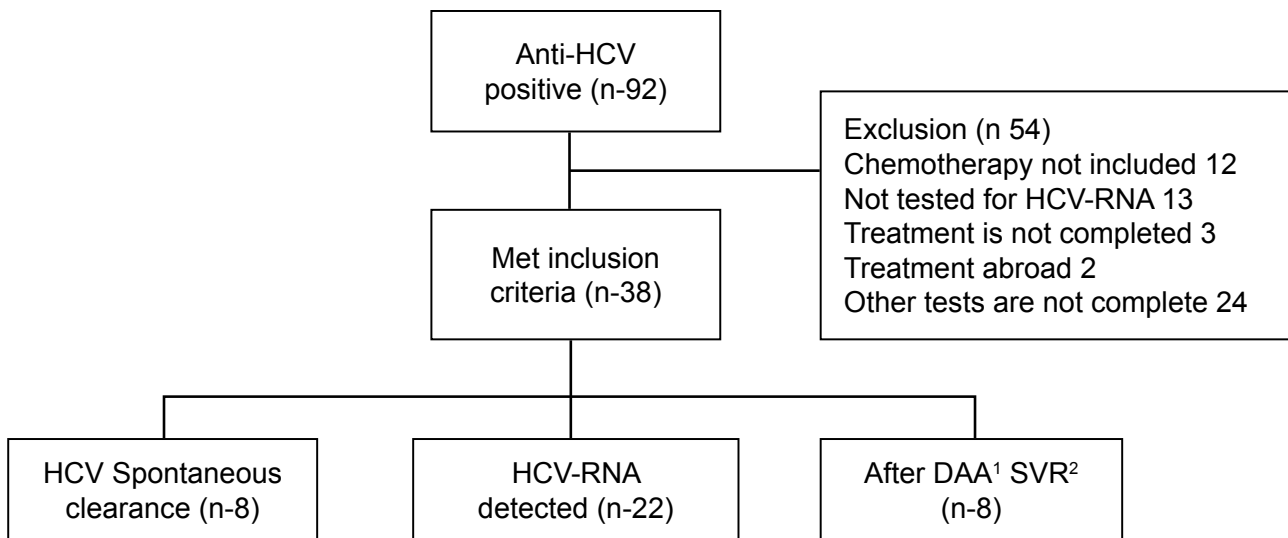


Figure 1. Anti-HCV positive with B-NHL patients among subjects of inclusion criteria.

¹DAA Direct-acting antiviral therapy, ²SVR- Sustained virologic response

Эдгээр 38 оролцогчийн 8 нь HCV-RNA сөрөг буюу аяндаа эдгэрсэн, 8 нь хими эмчилгээний өмнө вирүсийн эсрэг шууд үйлдэлтэй эмийн (ВЭШҮЭ) (Direct acting antiviral) эмчилгээнд хамрагдаж 100% вирусологи тогтвортой үр дүнд хүрсэн буюу sustained virologic response (SVR 12) болж эдгэрсэн байсан.

Эдгээр (эм уусан болон аяндаа эдгэрсэн) HCV-RNA сөрөг эмчлүүлэгчдийн дунд ХХС тохиолдоогүй ба HCV-RNA эерэг 22 оролцогчийн 8 (36.36%) нь ХХС тохиолдсон. Иймд HCV-RNA эерэг оролцогчдыг ХХС үүссэн ба үүсээгүй гэсэн 2 бүлэг болгон тодорхой үзүүлэлтээр харьцуулав (Хүснэгт 1).

Table 1. HCV-RNA positive among B-NHL patient’s chemotherapy-related acute exacerbation results

Characteristics		With acute exacerbation (n = 8)	%	Without acute exacerbation (n = 14)	%	p value
Gender	Male	5	55.6	4	44.4	0.119
	Female	3	23.1	10	76.9	
Age, year	Mean	57.1		58.1		0.64
	Range	36-75		33-76		
Stage of Ann-Arbor	II	0	0.0	6	100.0	0.172
	III	5	27.8	13	72.2	
	IV	3	50.0	3	50.0	
Extranodal disease only		1	12.5	2	14.3	
Peak ALT level (U/L)	Median	297.2		39.5		0.0002
	Range	(152.9-943.7)		(10.5-171.9)		
Pre chemotherapy status						
ALT level (U/L)	Median	48.2		15.2		0.01
	Range	(10.2-113.4)		(6.67-49.9)		
APRI score	Median	0.46		0.22		0.08
	Range	(0.16-4.82)		(0.09-0.67)		
LDH level (normal, 87-250 U/L)	Median	282.4		201.3		0.37
	Range	(199-363.3)		(144.6-2496)		
HCV-RNA (IU/ml)	Median	1.365.000		2.220.000		0.38
	Range	(149.000-4.6613.807)		(6102-8.408.263)		
Types of B NHL	DLBCL	3	30.0	7	70.0	0.36
	Other types	1	33.3	2	66.7	
	B-NHL subtype not determined	4	44.4	5	55.6	
R-CHOP		6	31.6	13	68.4	0.52
CHOP		2	66.7	1	33.3	
IPI	1	2	66.7	1	33.3	0.13
	2	2	25.0	6	75.0	
	3	1	14.3	6	85.7	
	4	3	75.0	1	25.0	

APRI-AST to Platelet Ratio Index, LDH- Lactic acid dehydrogenase, R-CHOP- Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolone, IPI-International Prognostic Index,

Хими эмчилгээ эхлэхээс өмнөх АЛТ-ын дундаж утга сэдэрээгүй бүлэгт 15.2 бол сэдэрсэн бүлэгт 48.2 байлаа ($p < 0.01$). Мөн явцын шинжилгээний АЛТ-ын хамгийн дээд дундаж утга сэдэрэл болсон бүлэгт 297.2 буюу сэдэрээгүй бүлгээс илэрхий өндөр ($p < 0.0002$) байв (Хүснэгт 1).

Бусад үзүүлэлтээр (Нас, хүйс, Анн-Арбор үзүүлэлт, IPI, В-ХБЛ-ын хэлбэрүүд, ЛДГ, хими эмчилгээний төрөл, APRI оноо, HCV-RNA тоо зэрэгт) 2 бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй болно.

Хэлцэмж

Бид энэ судалгаагаар В-ХБЛ-той ХСВ-ийн архаг халдвартай эмчлүүлэгчдийн дунд хими эмчилгээтэй холбоотой ХХС-ийг тандах, түүнд нөлөөлөх хүчин зүйл, урьдчилан сэргийлэх боломж зэргийг судлахыг зорилгоо.

В-ХБЛ-той эмчлүүлэгчдийн дунд anti-HCV эерэг (39.5%) тохиолдол энгийн хүн ам дахь (8.5-16%) тархалтаас [12-14] илэрхий өндөр байгаа нь бусад судалгаатай тохирч байна [3]. Бидний судалгаанд В-ХБЛ-той anti-HCV эерэг оролцогчдын 21.05% нь ХХС илэрсэн нь АНУ хийгдсэн судалгаатай [7] ойролцоо байгаа ба АНУ-д хийгдсэн судалгаанд ХХС-д АЛТ түвшин хэвийн хэмжээнээс 3 дахин ихэссэнээс дээш тохиолдлыг авсан байдаг.

Цусны хавдартай HCV-RNA эерэг эмчлүүлэгчдэд Ритуксимаб эмчилгээ хийсний дараа HCV-RNA тоон үзүүлэлт бүх хүнд өссөн бол цөөн хувьд нь сийвэнгийн АЛТ нэмэгдсэн талаар судлаачид бичсэн [15] тул бид энэ судалгаандаа АЛТ өссөн үзүүлэлтийг гол болгов.

Хавдар оношилогдсон ХСВ-тэй халдвартай хими эмчилгээ хийлгэсэн эмчлүүлэгчдийг хот, хөдөөгийн 1-2 шатлалын эмнэлэгт давхар (хавдрын эмчилгээ хийсэн эмнэлэг нь хянаж байгаа) хянахдаа сийвэн дэх АЛТ-ийн түвшинг ойрхон шинжилж байх ХХС-ээс сэргийлэх, эрт оношилоход чухал байна.

Италийн Наплесийн их сургуулийн эрдэмтдийн 2010 хийсэн судалгаагаар нийт ХХС болсон тохиолдлуудад бүгдэд нь HCV-RNA эерэг байсантай [9] бидний судалгааны үр дүн адил байна. В-ХБЛ-той ХСВ-ийн архаг халдвартай

нь оношилогдоод хими эмчилгээний өмнө тус судалгааны хүрээнд ВЭШҮЭ-ийн эмчилгээнд хамрагдаж SVR 12 болж эдгэрсэн 8 эмчлүүлэгч дараа нь В-ХБЛ-ын хими эмчилгээнд ороход ХХС илрээгүй нь ХХС-ээс урьдчилан сэргийлэх боломжтойг харуулж байна. Мөн энэ судалгаанд оролцсон, HCV-RNA эерэг бүлгийн 22 хүнээс 15-ыг хими эмчилгээний дараах хяналтын хугацаанд нь ВЭШҮЭ-ийн эмчилгээнд хамруулж, бүгд SVR 12 болсон.

Бидний судалгаанд оролцсон хүний тоо цөөн, хими эмчилгээний дараа бүх хүнд HCV-RNA шинжилгээ хийгдээгүй, В-ХБЛ-ын дэд хэлбэр нь тодорхой биш оролцогч цөөнгүй байсан зэрэг дутагдалтай талууд байгаа бөгөөд хими эмчилгээний явцын шинжилгээ нь хангалтгүй улмаас судалгаанаас хасагдсан оролцогчид олон байгаа нь анхаарал татаж байна.

Монгол улс нь хүн ам цөөтэй, эдийн засгийн чадавх сул, В-ХБЛ-ын дэд хэлбэрийг тодруулах иммуногистохимийн шинжилгээ хийгдэж (2013 он) эхлээд удаагүй, Лимфомын оношилгоо болон Rituximab эмчилгээ нь даатгалд хамрагдаагүй, вирус тоолох шинжилгээний даатгалын хөнгөлөлт хязгаартай зэрэг нь хими эмчилгээний үеийн иж бүрэн хяналтыг сулруулж, ХХС-ийг оношлох, урьдчилан сэргийлэх боломжийг бууруулж байна. Мөн хими эмчилгээтэй холбоотой үүсэх ХХС-ийн бусад шалтгааныг бүрэн тодруулах зорилгоор хими эмчилгээний эмийн тунг улам нарийн шалгах, дархлаа дарангуйлагдсантай холбоотой өөр бусад халдвар (Эпштейн барр вирус, Цитомегаловирус г. м) хавсарсан эсэхийг бүрэн шинжлэх шаардлагатай байна.

Дүгнэлт:

1. В-ХБЛ оноштой эмчлүүлэгчдийн дунд anti-HCV эерэг тохиолдол энгийн хүн ам дахь тархалтаас илэрхий өндөр байна.
2. В-ХБЛ-той ба ХСВ-ийн хавсарсан халдвартай эмчлүүлэгчдийн хими эмчилгээний явцын (ялангуяа вирус тоолох) шинжилгээг тогтмол хийж хэвших нь ХХС болон вирус эргэн идэвхжихийг (reactivation hepatitis C) эрт оношлох, эмчлэх, бүртгэх, хүндрэлийг бууруулахад ач холбогдолтой юм.
3. HCV-RNA эерэг эмчлүүлэгчдэд хими эмчилгээний өмнө сийвэнд нь АЛТ хэвийн түвшингээс өндөр байх нь ХХС үүсэх эрсдэлтэй гэж таамаглаж болох эсэхийг нарийвчлан судлах шаардлагатай байна.

4. В-ХБЛ болон бусад хорт хавдартай ХСВ-ийн халдвар хавсарсан тохиолдолд хими эмчилгээний үеийн вирүсийн эсрэг эмчилгээний асуудалд илүү анхаарал хандуулах шаардлагатай байна.

Ном зүй:

- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(34)(pp.7824–7840). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678366>
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009;49(4) (pp.1335–1374).
- Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Epidemiology, molecular signature and clinical management*. *J Hepatol* [Internet]. 2013;59(1)(pp.169–177). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.018>
- Gisbert JP, Garcna-Buey L, Pajares MJ, Moreno-Otero R. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Systematic, Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2003;125(6)(pp. 1723–1732).
- Ruiz I, Pawlotsky J-M. Hepatitis B Reactivation or Hepatitis C Exacerbation in Patients with Hematological Malignancies. *Ann Hepatol*. 2017;16(2) (179-181).
- Wong RJ, Cheung RC. Acute Exacerbation Among Chronic Hepatitis C Patients: Tip of the Iceberg That Deserves More Attention. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(9) (pp.1181–1182). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.018>
- Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. A1. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* [Internet]. 2012;57(6) (pp. 1177–1185).
- Shih, Chih An. Shih CA, Chen WC, et al. Acute exacerbations in chronic hepatitis C: A clinicopathological and prognostic study. *J Hepatol* [Internet]. 1996;24(5):(pp. 525–531). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb>.
- Sagnelli E, Pisaturo M, Stanzione M, Messina V, Alessio L, Sagnelli C, et al. Clinical Presentation, Outcome, and Response to Therapy Among Patients With Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(9):(pp. 1174–1180).e11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.018>
- World Health Organization - Western Pacific Region. *Viral Hepatitis in Mongolia: Situation and Response 2015*. (p. 2) http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13069/9789290617396_eng.pdf
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):(pp. 394–424). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
- Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, Enkhbat M, Lkhagva-Ochir O, et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey among Mongolian adults. *J Viral Hepatol* [Internet]. 2017 (pp. 759-767). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12697>
- Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, Nymadawa P, Dahgwahdorj Y, Shagdarsuren M, et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: A population-based nationwide study. *Liver Int*. 2008;28(10):(pp. 1389–1395).
- Takahashi M, Nishizawa T, Gotanda Y, Tsuda F, Komatsu F, Kawabata et al. High Prevalence of Antibodies to Hepatitis A and E Viruses and Viremia of Hepatitis B, C, and D Viruses among Apparently Healthy Populations in Mongolia. *Clin Vaccine Immunol*. 2004;11(2):(pp. 392–398).
- Unit MT, Oncology S, Hospital S. Letters and Correspondence Vascular Endothelial Growth Factor C936T Polymorphism in Cancer Patients With Thrombosis Acute Splenic Sequestration Crisis In Adults With Sickle Cell Anemia *American Journal of Hematology DOI 10 . 1002 / ajh Refractory Thromboc*. 2008;1(August 2007):9–10.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор С.Наранцэцэг*