

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
неходжкинских лимфом у больных, инфицированных
вирусами гепатита В и С**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

| | |
|---|----|
| 1. Методология | 5 |
| 2. Введение | 7 |
| 3. Лечение лимфом у больных хроническим гепатитом С | 8 |
| 4. Лечение лимфом у больных хроническим гепатитом В | 9 |
| 5. Литература | 12 |

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

| Уровень доказательности | Тип доказательности |
|-------------------------|--|
| I | Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| II | Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| III | Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д. |
| IV | Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев. |
| V | Доказательства основаны на клинических случаях и примерах. |

| Степень | Градация |
|---------|--|
| А | Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности |
| В | Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными |
| С | Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые |
| D | Слабые или несистематические эмпирические доказательства |

Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С

Введение

В последние десятилетия собран большой объем информации об ассоциации вирусов гепатита В и С с лимфомами. Ассоциация между вирусным гепатитом С и неходжкинскими лимфомами подтверждена большим количеством исследований. По данным метаанализа, инфицирование вирусом гепатита С увеличивает риск развития лимфомы в 2-2,5 раза. Наиболее распространенным вариантом HCV-ассоциированной лимфомы является лимфома маргинальной зоны, однако существует риск развития других распространенных вариантов лимфом: ДВКЛ, ФЛ, ХЛЛ.

Ассоциация вирусного гепатита В с различными вариантами лимфомы на сегодняшний день изучена меньше. Мета-анализ, включивший 12 исследований, показал увеличение риска развития НХЛ у HBV-инфицированных больных в 2,5 раза, однако эти данные не учитывают больных оккультным (HBsAg-негативным) вирусным гепатитом В. У HBsAg-положительных больных увеличивается риск развития агрессивных В-клеточных лимфом по сравнению с общей популяцией. При этом развитие фолликулярной лимфомы, Т-клеточных лимфом, лимфомы Ходжкина и множественной миеломы не возрастает.

Реактивация вирусного гепатита, индуцированная химиотерапией, наблюдается значительно чаще при инфицировании вирусом гепатита В, редко встречается при HCV-инфекции, и может привести к развитию печеночной недостаточности у больных лимфомой в процессе химиотерапии или после ее завершения. Это обстоятельство требует специального подхода к лечению лимфом у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В или С.

Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом С

У пациентов с выявленными антителами к HCV, следует определять количественное содержание HCV РНК методом ПЦР, хотя нет данных о связи между вирусной нагрузкой и исходом лечения НХЛ. У пациентов с положительной HCV РНК и отклонениями лабораторных показателей функции печени до лечения (особенно при планировании высокодозной химиотерапии) необходимо провести биопсию печени и определить степень активности гепатита, стадию фиброза, а также исключить другие причины поражения печени.

У больных лимфомой маргинальной зоны селезенки, ассоциированной с гепатитом С, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только противовирусной терапии. В этой группе больных в качестве индукционной терапии может быть назначен интерферон- α без добавления химиотерапии.

Лечение больных другими вариантами НХЛ, инфицированных HCV, должно проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению соответствующего варианта лимфомы, и включать иммунохимиотерапию. Противовирусное лечение, включающее интерферон альфа и рибавирин, необходимо назначить одновременно или после завершения программы лечения лимфомы.

Существуют данные, что у больных, инфицированных HCV и получающих иммунохимиотерапию, повышен риск развития печеночной токсичности. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим при проведении химиотерапии показано строгое мониторирование функционального состояния печени, а также регулярное исследование количественного содержания HCV РНК с помощью ПЦР для контроля вирусной нагрузки. Мониторинг биохимических

показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 6 месяцев после завершения противоопухолевого лечения, т.к. одним из важных факторов реактивации гепатита может быть восстановление иммунной системы.

Больным хроническим гепатитом С не противопоказана трансплантация костного мозга, однако она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно у больных циррозом печени. После проведения трансплантации у больных с хроническим гепатитом С увеличивается риск развития цирроза печени.

Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом В

Реактивация гепатита В встречается у больных, получающих химиотерапию с или без ритуксимаба, а также у больных, получающих монотерапию ритуксимабом. Результатом реактивации гепатита В могут быть развитие его фульминантной формы, печеночно-клеточной недостаточности и даже смерть больного. Медиана времени до реактивации гепатита В после начала применения ритуксимаба составляет 4 месяца. По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 67% случаев. При применении ритуксимаба, а также ВДХТ с ауто-ТГСК риск реактивации гепатита увеличивается. Другими факторами риска реактивации гепатита В являются молодой возраст, мужской пол, высокая вирусная нагрузка до начала лечения и продолжительная иммуносупрессия.

Реактивация гепатита В характеризуется повышением уровня HBV ДНК в сыворотке с последующим (спустя 1-11 месяцев после роста виремии) нарастанием АЛТ сыворотки, отражающей острое гепатоклеточное повреждение. У части больных отмечается бессимптомное течение реактивации. Мониторинг уровня HBV ДНК в сыворотке проводится высокочувствительными реакциями ПЦР. Диагностическими признаками реактивации инфекции являются пятикратное повышение АЛТ сыворотки или повышение АЛТ в три раза от первоначального уровня; развитие гепатита с повышением уровня HBV ДНК сыворотки более чем на 1 log₁₀ копий/мл от исходного уровня; абсолютное увеличение вирусной нагрузки свыше 6 log₁₀ копий/мл; появление HBV ДНК в сыворотке при ее отрицательном значении до начала химиотерапии у больных с «неактивным»

носителем HBsAg, или появление HBsAg и вiremии у больных с признаками латентной инфекции вируса гепатита В (наличие в сыворотке HBeAb, HBsAb, и/или HBcAb). Увеличение вирусной нагрузки в крови предшествует росту АЛТ сыворотки в среднем за 3-4 недели.

Таким образом, оценка вiremии (уровня HBV ДНК сыворотки) и уровня АЛТ сыворотки в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции.

Восстановление иммунной системы хозяина при отмене химиотерапии в течение нескольких недель или даже месяцев у большинства больных приводит к резкому обострению гепатита В вследствие разрушения гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В. В этой стадии нарастает уровень АЛТ сыворотки, в ткани печени развиваются массивные некрозы, которые сопровождаются выраженной желтухой, признаками декомпенсации заболевания печени и лабораторными показателями печеночно-клеточной недостаточности. Чаще реактивация HBV-инфекции протекает в виде острого вирусного или даже фульминантного гепатита с классическими признаками, включающими слабость, анорексию, желтуху, энцефалопатию, асцит и коагулопатию, возможен летальный исход заболевания.

Факторы риска реактивации HBV-инфекции у онкогематологических больных определяются вариантом злокачественного заболевания, стадией В-клеточной лимфомы и, особенно, проводимой химиотерапией, а также состоянием вирусной инфекции. Показано, что вiremия $> 10^5$ копий /мл является наиболее важным фактором риска, как и серологический профиль больного. Больные с HBsAg и HBeAg в сыворотке имеют самый высокий риск, в то время как больные с HBsAb > 10 МЕ/л относятся к группе самого низкого риска реактивации инфекции. Применение ритуксимаба является лидирующим фактором риска развития реактивации HBV инфекции вследствие резкого снижения титра HBsAb, сохраняющих свои протективные свойства при уровне более 100 мМЕ/мл. Среди всех опубликованных наблюдений в 39% случаев реактивации HBV инфекции отмечались у больных лимфомой при лечении ритуксимабом, смертность от печеночноклеточной недостаточности составила 52%. Возможна реверсия HBsAb в HBsAg и появление HBV ДНК у больных В-клеточной лимфомой, получающих ритуксимаб даже при низком уровне HBsAb в сыворотке крови. Необходимо принимать во внимание любой признак HBV инфекции как потенциальный маркер возможной реактивации инфекции у иммунокомпроментированных больных.

Всем больным, которым планируется химиотерапия с ритуксимабом или ВДХТ, перед началом лечения необходимо выполнить исследование HBsAg и HBcAb. В случае положительного результата одного из маркеров следует провести исследование количества HBV ДНК с помощью ПЦР для определения вирусной нагрузки. При проведении химиотерапии необходим мониторинг вирусной нагрузки и АЛТ каждые 3 месяца. При реактивации гепатита В рекомендуется исследовать HBV ДНК и АЛТ ежемесячно. В случае, если после назначения противовирусной терапии вирусная нагрузка не уменьшается, показана консультация гепатолога.

Основная профилактика HBV реактивации заключается в вакцинации против гепатита В серонегативных больных со злокачественными опухолями. У больных, не имеющих маркеров HBV (HBsAg, HBcAb, HBsAb) в крови, в связи с отсутствием времени для полноценной вакцинации в режиме 0-1-6 месяцев рекомендуется вакцинация двумя дозами с интервалом в 3-4 недели, а третью дозу вводить через несколько месяцев после окончания химиотерапии. Успех данного режима отмечается у 57% больных с гематологическими злокачественными заболеваниями и у 15-68% больных, которым проводится ТГСК. В дальнейшем рекомендован обязательный контроль количества HBsAb через год после вакцинации и каждые 5 лет наблюдения.

В большом количестве клинических исследований было показано, что профилактическое назначение противовирусной терапии значительно снижает риск реактивации гепатита В, печеночноклеточной недостаточности и смерти от гепатита В. Всем HBcAb-положительным больным показано назначение эмпирической противовирусной терапии как можно раньше (перед началом иммунохимиотерапии), вне зависимости от результатов ПЦР. У HBsAg-положительных больных противовирусная терапия должна назначаться профилактически за 1-2-3 недели до начала химиотерапии и не позже первого дня начала лечения. При высокой вирусной нагрузке (более 2 000 МЕ/мл или более 10 000 копий/мл) и повышении АЛТ сыворотки противовирусную терапию необходимо начинать незамедлительно.

Современные рекомендации ведения больных лимфопролиферативными заболеваниями с маркерами вируса гепатита В отдают серьезное предпочтение терапии нуклеози(т)дными аналогами (НА). Длительность терапии НА определяется вариантом заболевания, степенью иммуносупрессии и может быть продолжительной. Европейское сообщество гепатологов с 2012 года рекомендует проводить профилактическое лечение

НА весь период химиотерапии, независимо от уровня вирусной нагрузки, и 12 месяцев после ее окончания.

Высокий риск развития резистентности к проводимой терапии ламивудином обусловил дифференцированный подход к назначению противовирусных препаратов у больных лимфомой и наличием маркеров HBV в сыворотке крови.

Ламивудин (Зеффикс, 100 мг/сут.) оправдан в случае предполагаемого короткого курса химиотерапии и при низкой вирусной нагрузке (менее 2000 МЕ/мл). Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (> 2000 МЕ/мл), которым планируется длительная химиотерапия и повторные курсы лечения, должны назначаться препараты с мощным противовирусным действием и высоким барьером развития резистентности, т.е. энтекавир (Бараклюд, 0,5 мг/сут.) и тенофовир.

HBsAg-негативные больные с HBcAb в сыворотке должны быть обследованы на наличие HBV ДНК в сыворотке. При обнаружении ДНК вируса гепатита В пациенты должны лечиться по правилам для больных с HBsAg. При отсутствии HBV ДНК в сыворотке, независимо от наличия или отсутствия HBsAb, необходимо проводить тщательный мониторинг АЛТ и HBV ДНК каждые 1-3 месяца в зависимости от типа иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний. При появлении виремии (положительная HBV ДНК в сыворотке крови) необходимо назначение НА до повышения уровня АЛТ сыворотки.

Литература

1. Cocco P, Piras G, Monne M, et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol.* 2008;87(5):148-54
2. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2003;125:1723-32
3. Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Осканова Р.С., и соавт. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Российский медицинский журнал.* 2006;5:14-18
4. Idilman R, Colanntoni A, De Maria N, et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(4):302-9

5. Zignego AL, Giannini C, Ferri C, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2467-78
6. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis c virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol*. 2006;17: 1434-40
7. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte programs. *J Clin Oncol*. 2006;24:953-60
8. Tomita N, Kodama F, Takabayashi M, et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph*. 2003;44:1159-64
9. Yang SH, Kuo SH. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2008;87(4):325-7.
10. Szynglarewicz B, Matkowski R, Smorag Z, et al. Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(4):382-4
11. Garcia M, Carranza ME. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. *An Med Intern*. 2007;24(8):405-6
12. De Renzo A, Perna F, Persico M, et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2008;4:28-34
13. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *The Lancet Oncology*. 2002;3(6):333-340.
14. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: Role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest*. 2006;24:548-552
15. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: Analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol*. 2006;17:1434-1440
16. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet*. 1996;347:92-93
17. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:599-608
18. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, et al. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:211-214
19. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Am J Hematol*. 2008;83:59-62
20. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: An Italian multi-center case-control study. *Blood*. 2003;102:996-999
21. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94

22. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение. Практикующий врач. 2004;1:2-5
23. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита В. Клиническая фармакология и терапия. 2004;13(1):13-18
24. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В., Танащук Е.Л. Энтекавир в лечении реактивации HBV – инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012;5:66-74
25. Маевская М.В., Буеверов А.О. Энтекавир - новое в лечении больных хроническим гепатитом В. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2007;2:1-6
26. Ferreira R, Carvalheiro J, Torres J, et al. Fatal Hepatitis B Reactivation Treated With Entecavir in an Isolated Anti-HBs Positive Lymphoma Patient: A Case Report and Literature Review. The Saudi J Gastroenterol. 2012;18(4):277-281
27. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2007;136:699-712
28. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. Q J Med. 1989;73:911-917
29. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. J Clin Oncol, 2010;28:5097-5100
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57:167-185