

Реактивация вируса гепатита В при использовании ритуксимаба в терапии лимфопролиферативных заболеваний

В. М. Шерстнев [1], С. В. Лепков [2]

Hepatitis B virus reactivation due to the use of rituximab in the therapy of lymphoproliferative disorders

V. M. Sherstnev [1], S. V. Lepkov [2]

Keywords:

rituximab, hepatitis B virus reactivation, lymphoproliferative disorders, lamivudine.

[1] Russian State Medical University, Postgraduate Department of Oncology, Moscow

[2] Department of Hospital Therapy No. 2, Moscow

Контакты: vicont@list.ru

Принято в печать: 28.04.2008 г.

Ключевые слова

ритуксимаб, реактивация вируса гепатита В, лимфопролиферативные заболевания, ламивудин.

Началом новой эры в терапии лимфо-пролиферативных заболеваний было внедрение в клиническую практику **первого моноклонального антитела — ритуксимаба** (антитела к анти-CD20 антигену) [1]. Он показал свою эффективность в сочетании с безопасностью при CD20-позитивных лимфо-пролиферативных процессах на этапе доклинических исследований и был рекомендован к клиническому использованию. Применение ритуксимаба позволило увеличить частоту полных и частичных ремиссий и улучшить показатели выживаемости, что было продемонстрировано во многих клинических исследованиях.

Одной из работ, в которых была показана роль ритуксимаба в улучшении результатов терапии, было исследование В. Coiffier и соавт. [2]. В нем оценены результаты лечения 399 первичных пациентов в возрасте от 60 до 80 лет с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (GELA LNH-98.5). Пациенты были рандомизированы для получения стандартной или комбинированной терапии СНОР в сочетании с ритуксимабом. Показано, что после добавления ритуксимаба к схеме СНОР бессобытийная выживаемость по сравнению с достигнутой при СНОР-терапии повысилась с 37 до 57 % ($p < 0,001$), общая выживаемость — с 57 до 70 % ($p = 0,007$) при медиане периода наблюдения 2 года. При комбинированной терапии заметно увеличивается уровень ответа (полная ремиссия достигнута у 76 vs 63 % пациентов; $p = 0,005$), уменьшается частота рецидивов лимфомы (ре-

цидивы заболевания возникли у 15 vs 25 % пациентов; $p = 0,002$), уменьшается частота прогрессирования во время лечения (риск прогрессирования составил 9 vs 22 % в группе леченных без ритуксимаба; $p = 0,005$).

R. Marcus и соавт. подвели итоги международного рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность комбинированной химиотерапии по схеме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) с результатами химиотерапии только по схеме CVP при лечении больных фолликулярной лимфомой [3]. В исследование вошел 321 первичный больной фолликулярной лимфомой III–IV стадии. Медиана времени наблюдения после окончания лечения составила 30 мес. Частота общей эффективности и частота полных ответов составили 81 и 41 % соответственно при терапии по схеме R-CVP по сравнению с 57 и 10 % при терапии по схеме CVP ($p < 0,0001$). При комбинированной терапии по схеме CVP в сочетании с ритуксимабом по сравнению с химиотерапией только CVP наблюдалось значительное увеличение времени без прогрессирования заболевания (32 мес. по сравнению с 15 мес.; $p < 0,0001$) и времени до необходимости следующего противоопухолевого лечения (не достигнуто и 12 мес. соответственно; $p < 0,0001$). В резюме публикации отмечается, что полученные данные позволяют рассматривать комбинацию ритуксимаба с химиотерапией в качестве нового стандарта первой линии терапии фолликулярных лимфом.

[1] Российский государственный медицинский университет, кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей, Москва

[2] Кафедра госпитальной терапии № 2, Москва

Т. Е. Бялик и соавт. опубликовали данные исследования, в котором показана роль ритуксимаба в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом [4]. Добавление ритуксимаба к химиотерапии по схеме ФЦ (флударабин, циклофосфан) увеличило медиану общей выживаемости до 47,8 мес. (при ФЦ-терапии — 36,9 мес.), а медиана безрецидивной выживаемости составила 46,1 мес. (при ФЦ-терапии — 39 мес.).

Все это позволяет считать ритуксимаб важнейшим компонентом комплексной терапии больных лимфопролиферативными заболеваниями. Сейчас **ритуксимаб в сочетании с полихимиотерапией является стандартом в качестве первой линии лечения** неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза.

Ритуксимаб представляет собой химерные анти-CD20 моноклональные антитела, обладающие способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20, экспрессируемым на нормальных и злокачественных В-лимфоцитах. Препарат вызывает комплемент-зависимую реакцию, результатом которой является апоптоз клеток, несущих антиген CD20 [5–7]. Терапия ритуксимабом ведет к уменьшению числа В-клеток вплоть до нулевого уровня [8–10].

На фоне широкого применения ритуксимаба у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в мировой литературе стали появляться сообщения о клинических наблюдениях, описывающих тяжелые вирусные инфекции у больных, получавших такую терапию. I. Dervite и соавт. в 2001 г. **впервые сообщили о реактивации вируса гепатита В**, возникшей у больного с антителами к вирусу гепатита В (ВГВ) и получавшего лечение ритуксимабом [11]. S. Vento и соавт. отмечают, что одновременно с положительным лечебным эффектом схем противоопухолевой терапии, включающих ритуксимаб, у некоторых больных развивается реактивация ВГВ-инфекции, в результате которой может развиваться фульминантный гепатит с летальным исходом [12]. Такие случаи не являются частыми, но тяжесть и нередкий летальный исход этого осложнения не позволяют оставить его без внимания [7, 13–19].

Одной из причин наиболее частой реактивации именно ВГВ-инфекции является его широкая распространенность в мире: среди всех инфекционных болезней хронический гепатит В занимает 3-е место. По данным мировой статистики, около 400 млн человек являются хроническими вирусносителями (выявление HBsAg в сыворотке крови), что составляет около 5 % населения земного шара [20]. Для сравнения, число носителей вируса гепатита С составляет около 300 млн человек, а число ВИЧ-инфицированных приблизительно 65 млн.

Как известно, основой профилактики ВГВ-инфекции является активная вакцинация против ВГВ для создания гуморального иммунитета [20, 21]. В России благодаря внедрению в последние годы иммунизации с применением вакцин, содержащих рекомбинантный HBsAg, которой должны подвергаться все новорожденные, 13-летние подростки (ранее не прошедшие вакцинации) и лица группы риска, эпидемическая ситуация по ВГВ-инфекции несколько улучшилась, однако пока остается неблагоприятной. Кроме того, в России существует очень большая популяция старшего поколения, которой не проводилось вакцинации, а ВГВ-инфекция в этой популяции, как правило, становится случайной находкой в процессе обследования, проводимого для плановой госпитализации, и, в частности, при обнаружении новообразований, требующих хирургического или консервативного лечения.

Предметом нашего обзора явился анализ реактивации ВГВ-инфекции при лечении ритуксимабом больных лимфо-

пролиферативными заболеваниями, а также пути коррекции этого осложнения.

Механизм реактивации вирусной инфекции до конца не изучен, но высказываются предположения о ведущей роли выраженной В-лимфоцитопении. На фоне лечения ритуксимабом происходит резкое снижение количества В-клеток в крови. P. McLaughlin и соавт. показали, что уменьшение В-клеток в периферической крови происходит через 24–48 ч после первой инфузии ритуксимаба, а восстановление В-клеток начинается через 6–9 мес. после завершения терапии и достигает нормализации через 9–12 мес. [22]. В-лимфоциты после лечения ритуксимабом практически не определяются в течение очень длительного срока — в среднем 8,4 мес., в отдельных наблюдениях до 20,8 мес. [23]. Глубокое и длительное снижение количества В-клеток с течением времени может привести к недостаточному количеству плазматических клеток и, следовательно, к снижению интенсивности антителообразования с увеличением риска инфекций. M. Ghielmini и соавт. в своей работе показали снижение уровня иммуноглобулинов класса М (IgM) у пациентов, получавших длительную терапию ритуксимабом (86 и 72 % от исходного уровня после 3 и 12 мес. терапии соответственно) [24]. Таким образом, продолжительный период уменьшения В-клеток, обусловленный терапией ритуксимабом, приводит к угнетению гуморального иммунитета, что, в свою очередь, может увеличить частоту реактивации вирусных инфекций. При этом, как уже отмечалось, реактивация ВГВ-инфекции является одним из самых часто встречающихся случаев вирусной инфекции [6, 17, 25, 26]. **Время реактивации ВГВ-инфекции приходится на пик падения В-клеток** и составляет в среднем 5 мес. после начала лечения ритуксимабом.

Мы проанализировали данные современной литературы, в которых представлены клинические наблюдения реактивации ВГВ-инфекции на фоне или после терапии ритуксимабом.

S. Aksoy и соавт. приводят подробный анализ литературных данных об активации вирусных инфекций, связанных с лечением ритуксимабом, у пациентов с лимфомами [17]. Авторы обнаружили в англоязычной литературе 64 сообщения о тяжелой вирусной инфекции после лечения ритуксимабом. Медиана возраста больных в общей группе составила 61 год (от 21 до 79 лет), при ВГВ-инфекции — 53 года. Активация репликации ВГВ (39,1 %, 25 больных) встречалась наиболее часто, активация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции составила 23,4 % (15 больных), вируса varicella-zoster — 9,4 % (6 больных), другие вирусные инфекции встретились в 28,1 % (18 больных) случаев. Медиана времени от начала лечения ритуксимабом до активации вирусной инфекции составила в среднем 5 мес. (от 1 до 20), при ВГВ-инфекции — в среднем 6 мес. (от 3 до 27). Отмечается, что только в 2 случаях ритуксимаб использовался в виде монотерапии, все остальные пациенты получали комбинированное лечение ритуксимабом и химиотерапией. Авторами отдельно рассматривается реактивация ВГВ-инфекции. Из 25 пациентов с ВГВ-инфекцией у 13 (52 %) до начала лечения определялся HBsAg, у 8 пациентов — только антитела к антигенам ВГВ (HBsAg-отрицательный статус) и у 4 пациентов HBsAg-статус был неизвестен до начала терапии ритуксимабом. 13 (52 %) из 25 заболевших пациентов умерли в результате острой печеночной недостаточности.

Второе место по частоте занимает активация ЦМВ-инфекции. Из 39 случаев всех других вирусных инфекций (не-ВГВ) 13 (33,3 %) пациентов умерли вследствие этих специфических инфекций. Авторы указывают, что в связи с высокой смертностью до начала терапии ритуксимабом не-

обходимы исследования, позволяющие своевременно обнаружить вирусную инфекцию и начать ее терапию. Авторы рекомендуют проводить тщательный мониторинг ВГВ- и ЦМВ-инфекций у пациентов, получающих ритуксимаб.

Как уже упоминалось, существует опасность реактивации ВГВ-инфекции не только у пациентов с HBsAg, но и в случаях обнаружения антител к антигенам ВГВ. Т. Seta и соавт. описали наблюдение, в котором у 59-летнего мужчины с диагнозом неходжкинская лимфома развился острый вирусный гепатит В после назначения ритуксимаба [19]. До начала противоопухолевой терапии при исследовании вирусных маркеров были обнаружены антитела к ВГВ (анти-HBs), но анализ на наличие в крови поверхностного антигена (HBsAg) был отрицательным. После комбинированной терапии (ритуксимаб + химиотерапия) повысилась активность аминотрансфераз и в крови пациента был обнаружен HBsAg. Несмотря на попытки коррекции острой печеночной недостаточности, пациент умер. Авторы считают, что в этом случае реактивацию ВГВ-инфекции вызвал ритуксимаб, т. к. анализ клинического течения показал, что активность аминотрансфераз у больного повысилась только после назначения ритуксимаба, применение же ранее только химиотерапии не вызывало неблагоприятных эффектов. Этот случай наглядно продемонстрировал опасность реактивации ВГВ-инфекции при лечении ритуксимабом, вплоть до летального исхода.

Похожее клиническое наблюдение описано J. Law и соавт. Ими была показана реактивация ВГВ-инфекции после химиотерапии по схеме ритуксимаб + СНОР [13]. В клинику поступил 67-летний мужчина с В-клеточной лимфомой. Перед химиотерапией в крови больного HBsAg не обнаружен, но присутствовали антитела к ядерному и поверхностному антигенам. На фоне лечения у больного развился фульминантный гепатит, и, несмотря на начатую терапию ламивудином, больной умер.

Эти два случая показывают возможность реактивации ВГВ-инфекции, которая может привести к летальному исходу, после химиотерапии, включающей ритуксимаб, даже у пациентов с отрицательным HBsAg, но положительными антителами к антигенам ВГВ.

Существуют предположения, что реактивация ВГВ-инфекции возможна вследствие иммуносупрессивной химиотерапии. Однако, скорее всего, применение ритуксимаба может быть более значимым фактором реактивации инфекционного процесса в случае с ВГВ. Подтверждением этого является работа G. Pergese и соавт., в которой авторы описывают случай поздней реактивации гепатита В с летальным исходом у больной с рецидивом индолентной лимфомы после монотерапии ритуксимабом [7]. E. Kimby объединил данные о 356 пациентах, получавших монотерапию ритуксимабом [27]. Частота всех инфекционных осложнений составила 30 %, инфекция вирусной этиологии — 3 % среди всех пациентов, что говорит о нечастой встречаемости этого осложнения.

Фатальная реактивация гепатита В реже встречается у больных, у которых выявлено присутствие мутантного рге-соге штамма ВГВ. Как известно, инфекция, обусловленная мутантными штаммами ВГВ, отличается более мягким течением в сравнении с инфекцией, обусловленной «диким» вариантом вируса, хотя описаны случаи тяжелого поражения печени, вызванного мутантными штаммами, а иногда встречались даже фульминантные формы [21]. Так, J. Zell и соавт. описали больного неходжкинской лимфомой и сопутствующим хроническим гепатитом В, которому проводилось лечение по схеме ритуксимаб + СНОР. На этом фоне развилась фатальная реактивация ВГВ-инфекции [28]. При обследо-

вании у пациента в крови обнаружены высокие титры ДНК ВГВ, генетический анализ (последовательности ДНК) выявил присутствие рге-соге мутанта. Этот пример показывает опасность реактивации инфекции, вызванной мутантным вариантом ВГВ на фоне терапии ритуксимабом.

Выбор наилучшей стратегии лечения больных лимфопрролиферативными заболеваниями с маркерами ВГВ-инфекции нелегко. Реактивация гепатита В ведет к увеличению интервалов между циклами химиотерапии, а иногда приводит к ее прекращению, т. е. к неадекватному лечению соответствующей злокачественной опухоли. Необходимо было найти **метод терапии, позволяющий предотвратить реактивацию ВГВ-инфекции**. Наиболее изученным в этом плане остается препарат ламивудин [29]. Ламивудин относится к группе нуклеозидных аналогов, он ингибирует ДНК-полимеразу ВГВ, вызывая прекращение синтеза цепи строящейся вирусной ДНК в инфицированных клетках [21]. Следует подчеркнуть, что интерферон, применяемый в терапии хронического гепатита В, несмотря на его доказанную эффективность при данной инфекции, не используется одновременно с химиотерапией в лечении онкогематологических больных в связи с таким нередким побочным эффектом интерферона, как панцитопения [30]. В отличие от интерферона ламивудин может применяться во время химиотерапии, т. к. механизм его действия обусловлен непосредственным влиянием на ВГВ при отсутствии цитотоксического действия на клетки человека [20].

Y. Tsutsumi и соавт. описали больную неходжкинской лимфомой, у которой развилась реактивация гепатита В после комбинированной терапии, включавшей ритуксимаб [9]. При поступлении в крови у пациентки обнаружены HBsAg и дополнительные антитела к антигенам ВГВ. После четвертого курса химиотерапии (и третьего введения ритуксимаба) у нее развилась острая печеночная недостаточность, а титры антител в сыворотке крови внезапно снизились. После применения ламивудина острая печеночная недостаточность была купирована.

Анализ современной литературы показал, что профилактическое использование ламивудина предотвращает реактивацию гепатита В во время химиотерапии, содержащей ритуксимаб.

G. K. Lau и соавт. провели исследование, целью которого было изучение роли HBeAg в течении ВГВ-инфекции и роли ламивудина в предотвращении реактивации этой инфекции [31]. Наличие в крови HBeAg и высокое количество ДНК ВГВ свидетельствуют об активной репликации вируса и циркуляции в крови множества полноценных жизнеспособных вирусов. Высказывалось мнение, что высокая вирусная нагрузка перед началом противоопухолевой химиотерапии может быть особенно значимым фактором риска реактивации вирусной инфекции. В исследование было включено 24 больных неходжкинскими лимфомами, у которых в крови присутствовал HBsAg, у некоторых из них одновременно определялся в крови HBeAg. Всем больным проводилась химиотерапия, из них у 6 был применен ритуксимаб одновременно с химиотерапией. До начала, в течение химиотерапии и после ее окончания всем назначался ламивудин в дозе 100 мг/сут. Медиана длительности терапии ламивудином составила 11,5 мес. Критерием постановки диагноза реактивации ВГВ-инфекции было 10-кратное повышение уровня ДНК ВГВ или более по сравнению с ее исходным уровнем перед химиотерапией. Результаты исследования показали, что не было значимых различий между группами больных с разным статусом HBeAg при проведении химиотерапии. Гепатит, связанный с реактивацией ВГВ-инфекции, развился у одного больного из группы с HBeAg-положительным ста-

тусом и ни у одного из группы HBeAg-отрицательных. Ни у одного из 6 больных, которые получали комбинированную терапию, включающую ритуксимаб, и противовирусную терапию ламивудином, не развилась реактивация ВГВ-инфекции во время химиотерапии.

Аналогичные данные о роли ламивудина в профилактике или лечении реактивации гепатита В у больных, которым проводилась терапия по поводу неходжкинских лимфом, получены М. Persico и соавт. [32]. Обследовано 550 больных (271 мужчина и 279 женщин) неходжкинскими лимфомами в возрасте от 38 до 67 лет и 148 лиц контрольной группы, страдающих метаболическими нарушениями. Из 550 больных неходжкинскими лимфомами у 21 (3,5 %) был обнаружен положительный HBsAg. Частота выявления по сравнению с контрольной группой достоверно не различалась (3,5 vs 1,3 %; различия недостоверны). Больных неходжкинскими лимфомами лечили различными терапевтическими режимами согласно стадии и варианту лимфомы. Вскоре после начала химиотерапии у 12 из 21 больного с положительным HBsAg произошла реактивация вирусного гепатита. Из них 9 пациентам проведено лечение ламивудином (100 мг/сут), 3 больных его не получали (период до внедрения ламивудина). У всех больных, леченных ламивудином, удалось подавить репликацию ВГВ, в то время как все 3 больных, которые не получали ламивудин, умерли от острой печеночной недостаточности. При этом 3 из 21 больного с положительным HBsAg профилактически назначали ламивудин во время химиотерапии и в течение 2 мес. после ее окончания. У всех трех никаких признаков реактивации гепатита В не выявлено.

Эти данные и другие литературные источники подтверждают эффективность ламивудина в профилактике и лечении реактивации ВГВ-инфекции [33–35]. По мнению авторов, заслуживает внимания тот факт, что при спонтанной реактивации ВГВ-инфекции у пациентов с неходжкинскими лимфомами и хроническим гепатитом В остановка репликации вируса иногда сохраняется даже после отмены ламивудина. Это значит, что возможно прерывистое назначение препарата только в период снижения показателей крови. Возможное объяснение такого режима терапии ламивудином объясняется тем, что репликация вируса у больных неходжкинскими лимфомами активируется на фоне иммуносупрессии, вызванной химиотерапией. Назначение в этот период ламивудина приводит к блокированию репликации ВГВ, поэтому не происходит реактивации ВГВ-инфекции. В дальнейшем применение ламивудина больше не требуется, т. к. восстановленный иммунный надзор снова обеспечивает противовирусную защиту против небольшой вирусной нагрузки.

Имеющиеся наблюдения показывают, что пациентам, которым планируется назначение ритуксимаба, **при выявлении любых маркеров инфекции ВГВ (HBsAg, антитела к ВГВ) необходимо назначение противовирусной терапии препаратами из класса аналогов нуклеозидов.** В настоящее время ламивудин не является единственным препаратом для терапии реактивации ВГВ, что связано с ростом резистентности к нему [38]. Резистент-

ность к ламивудину возникает в процессе лечения и связана с возникновением YMDD- или других мутаций ВГВ, вследствие чего препарат не подавляет репликацию вируса столь же эффективно, как в начале лечения [39]. Развитие резистентности свойственно всему классу аналогов нуклеозидов, но в меньшей степени выражено у препаратов следующего поколения, созданных также для лечения вирусного гепатита В, например энтекавир и телбивудин. Однако пока в доступной литературе сведений о применении этих препаратов у больных с лимфопролиферативными заболеваниями нами не найдено.

Важное значение имеет длительность проведения противовирусной терапии после завершения комбинированного лечения, включающего ритуксимаб. Учитывая медленную нормализацию числа В-клеток, которая достигает 20,8 мес. (в среднем 8,4 мес.), противовирусная терапия должна быть сходной продолжительности. К. Оно и соавт. приводят клинический пример, когда преждевременная отмена ламивудина привела к реактивации ВГВ-инфекции [15]. Реактивация ВГВ произошла после терапии по схеме ритуксимаб + СНОР, несмотря на превентивное назначение ламивудина, у пациентки с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Больная получила 8 циклов лечения по схеме ритуксимаб + СНОР в период с июля 2004 г. При обследовании перед началом терапии были выявлены серологические маркеры вируса гепатита В, однако уровень активности аминотрансфераз был в пределах нормы, что было расценено как латентное течение хронического гепатита В. Учитывая это, перед началом противоопухолевого лечения пациентке был назначен ламивудин перорально. Уровень ДНК ВГВ в крови: постепенно уменьшался и достиг неопределяемого порога в декабре 2004 г. Применение ламивудина было продолжено еще в течение 3 мес. после окончания противоопухолевой терапии и в сумме составило чуть менее года. 2 мес. спустя после прекращения терапии ламивудином пациентка вновь поступила с жалобами на общее недомогание. При обследовании обнаружены признаки печеночной недостаточности и повышение концентрации ДНК ВГВ в крови, таким образом, было диагностировано обострение хронического гепатита В. Немедленно была назначена терапия ламивудином и интерфероном. Уровень ДНК ВГВ в крови вскоре снизился, а функция печени восстановилась.

Этот пример показывает, что оптимальная продолжительность противовирусной терапии еще не определена. В отдельных сообщениях о реактивации ВГВ-инфекции после иммуносупрессивной терапии предлагают продолжать терапию ламивудином в течение не менее 4–6 мес. после химиотерапии [36, 37]. В другом исследовании больные, получившие полный курс лечения, принимали ламивудин в среднем 6 мес. (разброс от 1 до 34 мес.) [31]. Учитывая медленное восстановление нормального уровня В-клеток, которое может достигать 20 мес., после окончания противоопухолевого лечения, включающего ритуксимаб, предпочтительно назначение противовирусной терапии на этот срок. Возможно, имеет смысл проводить мониторинг уровня В-клеток для решения вопроса об отмене противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Schulz H., Klein S. K., Rehwald U. et al. Phase 2 study of combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 3115–20.
- Keating M. Combination therapy in CLL. *Leukemia*, 2000, Program and abstract book. — P. 26, abstr. S25.

- Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417–23.
- Бялик Т. Е., Гривцова Л. Ю., Карселадзе А. И. и др. Некоторые прогностические факторы при современной терапии хронического лимфолейкоза. *Соврем. онкол.* 2006; 8(4).
- Fanale M. A., Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 2007; 67(3): 333–50.

- Tsutsumi Y., Kawamura T., Saitoh S. et al. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45(3): 627–9.
- Perceau G., Diris N., Estines O. et al. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(5): 1053–6.

8. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial Transplant.* 2004; 19(12): 3054–61.
9. Aries P. M., Hellmich B., Voswinkel J. et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 853–8.
10. Specks U., Fervenza F. C., McDonald T. J. et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthr. Rheum.* 2001; 44: 2836–40.
11. Dervite I., Hober D., Morel P. et al. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(1): 68–9.
12. Vento S., Cainelli F., Longhi M. et al. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002; 3(6): 333–40.
13. Law J. K., Ho J. K., Hoskins P. J. et al. Fatal reactivation of hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk. Lymphoma.* 2005; 46(7): 1085–9.
14. Yang S. H., Kuo S. H. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann. Hematol.* 2007 Oct 12.
15. Ono K., Iyama S., Matsunaga T. et al. Reactivation of hepatitis B virus due to rituximab plus CHOP after preemptive lamivudine administration in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34(9): 1509–12.
16. 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.* 2007 Aug 21.
17. Aksoy S., Harputluoglu H., Kilickap S. et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk. Lymphoma.* 2007; 48(7): 1307–12.
18. Fernández F. J., de la Fuente Aguado J., Puerta Louro R. et al. Reactivation of hepatitis B after treatment with CHOP and rituximab. *Rev. Clin. Esp.* 2007; 207(4): 220.
19. Sera T., Hiasa Y., Michitaka K. et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern. Med.* 2006; 45(11): 721–4.
20. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2004.
21. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 718 с.
22. McLaughlin P., Grillo-Lopez A. J., Link B. K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2825–33.
23. Kramm H., Hansen K. E., Gowing E. et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. *J. Clin. Rheumatol.* 2004; 10: 28–32.
24. Ghilmini M., Schmitz S. F., Cogliatti S. et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 705–11.
25. Tsutsumi Y., Tanaka J., Kawamura T. et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2004; 83: 58–60.
26. Hamaki T., Kami M., Kusumi E. et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am. J. Hematol.* 2001; 68: 292–4.
27. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 456–73.
28. Zell J. A., Yoon E. J., Ignatius Ou S. H. et al. Precure mutant hepatitis B reactivation after treatment with CHOP-rituximab. *Anticancer Drugs* 2005; 16(1): 83–5.
29. Tsutsumi Y., Kanamori H., Mori A. et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4(3): 599–608.
30. Leaw S. J., Yen C. J., Huang W. T. et al. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann. Hematol.* 2004; 83(5): 270–5.
31. Kim J. S., Hahn J. S., Park S. Y. et al. Long-term outcome after prophylactic lamivudine treatment on hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. *Yonsei. Med. J.* 2007; 48(1): 78–89.
32. Persico M., De Marino F., Russo G. D. et al. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99(2): 724–5.
33. Clark F. L., Drummond M. W., Chambers S. et al. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 1998; 9: 385–7.
34. Picardi M., Selleri C., De Rosa G. et al. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 1267–9.
35. Matsuo K., Takenaka K., Shimomura H. et al. Lamivudine and glycyrrhizin for treatment of chemotherapy-induced hepatitis B virus (HBV) hepatitis in achronic HBV carrier with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 2001; 41: 191–5.
36. Lau G. K., Yiu H. H., Fong D. Y. et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1742–9.
37. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haemato-oncological malignancies who receive chemotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55(6): 828–31.
38. Keeffe E. B., Dieterich D. T., Han S. B. et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. In press.
39. Mommeja-Marin H., Mondou E., Blum M. R., Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003; 37(6): 1309–19.

