



В.Б. ТЕТОВА, Н.М. БЕЛЯЕВА, М.Ю. КЕСАЕВА

УДК 616.36-002:616.15

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Ведение вирусного гепатита В у гематологических пациентов

Тетова Вера Борисовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней

123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2, тел. 8-916-250-08-69, e-mail: tetovera@yandex.ru

Вирусный гепатит В является значительной проблемой у пациентов с гематологическими неопластическими заболеваниями, получающими химиотерапию. При оценке и лечении гематологических заболеваний важна идентификация пациентов с риском наличия вирусного гепатита. Серологический скрининг всех пациентов помимо тестирования поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) должен включать тестирование антител к поверхностному антигену — anti-HBs, антител к core-антигену — anti-HBc. Современная терапия HBV-инфекции направлена на супрессию вируса. Для предупреждения HBV вирусной реактивации всем HBsAg-позитивным пациентам должна быть инициирована профилактика аналогами нуклеозидов.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, гематологические заболевания, химиотерапия.

V.B. TETOVA, N.M. BELYAEVA, M.Y. KESAEVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Maintenance of viral hepatitis B in hematological patients

Viral hepatitis has become a significant problem in patients with hematological malignancies receiving chemotherapy. In the assessment and treatment of hematological diseases important identification of patients at risk the availability of viral hepatitis. Serologic screening for all patients should include anti-HCV, hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (anti-HBs), and hepatitis B core antibody (anti-HBc) testing. Current therapies for hepatitis B (HBV) virus infection are aimed at viral suppression. In order to prevent HBV reactivation of the virus to all HBsAg-positive patients should be initiated prophylaxis with nucleoside analogues.

Keywords: viral hepatitis B, hematologic malignancies, chemotherapy.

Печеночная дисфункция представляет собой частое осложнение химиотерапии у пациентов с гематологическими заболеваниями. Важнейшими причинами подобной дисфункции обычно являются вирусы, такие как HBV, HCV, а также вирусы герпетического ряда. Однако было показано, что тяжелые печеночные расстройства, включая фульминантные формы гепатитов, этиологически ассоциированы преимущественно с HBV по причине либо реактивации, либо усиления вирусной репликации. Вирусные гепатиты являются одной из наиболее распространенных во всем мире проблем, с возрастающим распространением у пациентов с гематологической патологией. Вопрос о том, вторична ли эта гематологическая патология относительно возникшей новой инфекции, либо это следствие реактивации латентного вируса, все еще не расшифрован [1]. Лечение вирусного гепатита В за последние 20 лет значительно продвинулось в связи с лучшим по-

ниманием кинетики и молекулярной биологии этого вируса. К сожалению, проекция относительно бремени заболеваний, ассоциированных с вирусными гепатитами в будущем, в следующие два десятилетия потрясает с преобладанием случаев циррозов, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также необходимостью проведения трансплантации печени [2]. Продолжающиеся усилия по развитию новых стратегий лечения являются жизненно необходимыми. Эти усилия, в конечном итоге, преследуют цель совершенствования вариантов ведения пациентов и минимизации летальности, ассоциированной с вирусными гепатитами.

Печеночная дисфункция является распространенной ситуацией, выявляемой у пациентов, получавших химиотерапию или подвергшихся трансплантации костного мозга (ТКМ). У реципиентов аллогенетической трансплантации костного мозга «посттрансплантационные» вирусные гепатиты являют-

ся третьей наиболее распространенной причиной заболеваний печени (7-15%), вслед за реакцией отторжения трансплантата (33-40%) и лекарственной гепатотоксичностью (19-30%). У «трансплантированных» пациентов, инфицированных вирусами гепатита, нарушение клеточного иммунитета, отмечаемое в первые 3-6 месяцев, может вызвать реактивацию вируса и способствовать развитию фульминантной печеночной недостаточности или летальности, а также летальности по причине формирования цирроза печени, печеночной декомпенсации или ГЦК. Поскольку на современном этапе доступны эффективные противовирусные средства для HBV, рутинный скрининг и избирательное вмешательство может обеспечить улучшение показателя выживаемости пациентов и ограничить ассоциированную летальность. В этом обзоре будут рассмотрены механизмы вирусной репликации, клинической манифестации и стратегий ведения с целью минимизации острой и хронической заболеваемости у данной популяции пациентов.

Естественное течение HBV-инфекции

Около 2 миллиардов в популяции во всем мире имели признаки экспозиции HBV, а также установлено, что около 300-400 миллионов имеют хроническую HBV-инфекцию [3]. Кроме того, приблизительно 5-10% пациентов с острой HBV-инфекцией имеют прогрессию до хронической инфекции [4]. Сероконверсия от острой HBV-инфекции с наличием поверхностного антигена (HBsAg) к антителам (anti-HBs) позволят полагать о клиренсе вируса. Однако посредством новых высокочувствительных методов ДНК ВГВ определялась в печени и сыворотке крови в течение длительного периода времени, вплоть до 30 лет с момента завершения острой HBV-инфекции [5]. Таким образом, представляется важным состояние персистенции вируса, невзирая на отсутствие детекции вируса в сыворотке крови пациентов.

Наиболее распространенные пути передачи вируса: вертикальный (от инфицированной матери к ребенку) в течение первого года жизни, семейная экспозиция, сексуальный путь передачи, внутривенное использование лекарственных препаратов, трансфузия контаминированной крови, а также использование инфицированных игл. Лица с иммунной супрессией наиболее подвержены формированию хронической HBV-инфекции вследствие острого гепатита В. К счастью, за последние 2 десятилетия повсеместно отмечается снижение заболеваемости в силу доступности эффективной вакцинации против вирусного гепатита В [6]. Тем не менее HBV-инфекция все еще остается лидирующей причиной хронических гепатитов, циррозов печени, ГЦК, печеночной недостаточности и декомпенсации заболеваний печени [1].

HBV-реактивация

Вирусная реактивация в результате химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний или после проведения ТКМ представляет собой актуальную проблему, с которой сегодня столкнулись специалисты гематологи, инфекционисты и гепатологи. Высокая вероятность подобной реактивации HBV диктует необходимость адекватной курации HBsAg-позитивного пациента, поскольку она может способствовать прогрессированию поражения печени, включая фульминантные гепатиты [1, 7]. Это осложнение хорошо распознается у пациентов, подвергшихся химиотерапии по поводу неопластических процессов, либо у пациентов с ТКМ [9, 10]. Известно несколько факторов риска, ассоциированных с реактивацией HBV вируса, включая принадлежность к мужскому полу, молодой возраст, повышение показателя АЛТ до химиотерапии, высокую вирусную нагрузку (примерно 3×10^5 копий/мл) до старта химиотерапии, использование антрациклинов или кортикосте-

роидов, моноклональных антител, а также продолжительность химиотерапии [11-13]. Данные в таблице 1 демонстрируют пациентов с предшествующей экспозицией HBV вируса, находящихся в риске реактивации. Выраженность клинической манифестации различна — у пациентов может иметь место бессимптомный самоограничивающийся гепатит, либо у них может развиваться более тяжелое течение, а также потенциально фульминантное и фатальное течение гепатита. Даже пациенты с признаками сформировавшегося иммунитета или клиренса вируса (anti-HBc и anti-HBs — позитивные и HBsAg-негативные) могут оставаться в риске развития феномена «реверс сероконверсии», когда anti-HBs исчезают, а HBsAg вновь появляется, возможно в результате персистирующей репликации HBV в печени [7, 9, 13].

Таблица 1.

Группы с предшествующей HBV экспозицией, находящиеся в риске по реактивации

• Хроническая HBV-инфекция: пациенты с развившимся повышением сывороточного уровня ДНК ВГВ и активностью заболевания в течение химиотерапии
• Неактивные носители: HBsAg-позитивные пациенты и ДНК ВГВ-негативные с трансформацией в фазу активной репликации в течение химиотерапии
• Иммунитет или клиренс вируса: пациенты с признаками иммунитета против HBV, в результате паст-экспозиции (HBsAg-негативные, anti-HBc-позитивные и anti-HBs-позитивные), с реактивацией и продукцией HBsAg и ДНК ВГВ

Реактивация вируса наиболее часто определяется посредством детекции уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови с последующим повышением показателей печеночных проб. Клинически реактивация HBV проявляется развитием гепатита в течение или после проведенной химиотерапии по поводу злокачественной гематологической патологии или после проведенной ТКМ, сопровождается детекцией HBV репликации (от низких до высоких уровней вирусной нагрузки, ≥ 10 -кратное увеличение) у пациентов с хронической либо паст-HBV-инфекцией [10]. Механизм до конца не изучен, однако может включать двухфазовый процесс — описан Хунгронг и соавторами [10]. «Первая, или инициальная фаза» характеризуется значительным повышением уровня HBV ДНК репликации, появлением HBeAg в сыворотке и цитолитической активностью. Эта стадия развивается, когда пациентам инициируют иммуносупрессивную терапию и она, возможно, связана с подавлением иммунных механизмов, которые призваны контролировать вирусную репликацию. После прекращения цитотоксического лечения, развивается «вторая стадия» в условиях восстановленной иммунной активности с Т-клеточно опосредованными реакциями и деструкцией инфицированных гепатоцитов. Эта фаза «иммунного восстановления» характеризуется клинически выраженным гепатитом с преходящим повышением АЛТ, возможным развитием желтухи, формированием соответствующего симптомокомплекса, вплоть до печеночной недостаточности. Можно выделить две основные группы пациентов, у которых возможна реактивация вируса:

Реактивация у HBsAg (+) позитивных пациентов

Реактивация HBV является распространенным проявлением у HBV инфицированных пациентов с позитивным HBsAg,

получающих химиотерапию, либо после кортикостероидной терапии [14-17]. Время реактивации у HBsAg позитивных пациентов варьирует, однако наиболее часто отмечается в течение первых двух месяцев, в сравнении с наиболее поздним периодом у anti-HBs-позитивных [12]. Исходы у данной популяции отличаются от исследования к исследованию. В некоторых представленных случаях реактивация HBV-инфекции полностью разрешилась, в то время как в других случаях реализовалась в фульминантную печеночную недостаточность. К счастью, с использованием упреждающей терапии аналогами нуклеозидов у данной группы пациентов частота случаев HBV реактивации значительно снизилась [1, 17-19]. Использование противовирусных лекарственных средств будет подробно обсуждено в данном обзоре.

Таблица 2.

Причины презентации anti-HBc + ,
в отсутствие HBsAg или anti-HBs

▪ Фаза окна острого гепатита В: эти лица при тестировании должны быть позитивны на anti-HBcIgM
▪ Иммунитет относительно предшествующей инфекции: снижение anti-HBs до неопределяемого уровня, однако амнестический ответ может наблюдаться после одной дозы HBV вакцины
▪ Ложно позитивный тест: у лиц из регионов с низким уровнем распространения HBV и отсутствием факторов риска по HBV-инфекции
▪ Хроническая HBV-инфекция: снижение HBsAg до неопределяемого уровня, однако ДНК-ВГВ продолжает определяться в очень низких уровнях (часто только в печени). Типично среди лиц из регионов с высоким уровнем распространения HBV-инфекции, а также для пациентов с наличием вируса ВИЧ и пациентов с HCV-инфекцией

Реактивация у HBsAg (-) негативных пациентов (anti-HBc +/- anti-HBs +/- или -)

Эта группа пациентов обычно достигает вирусного клиренса после экспозиции HBV и признается как группа со сформированным иммунитетом. Эти пациенты не относятся к группе риска по реактивации до тех пор, пока они не подвергнутся интенсивной иммунной супрессии, как цитотоксическими лекарственными агентами, так и «трансплантат-связанной» иммуносупрессией. Было показано, что реактивация у данной популяции отмечается в пределах от 3 до 50% случаев. Отсроченное начало вирусной реактивации (в течение 1–2-го года) у этих пациентов, вероятно, является результатом «иммунносупрессивно-индуцированного» снижения реципиент-производного иммуноглобулина после проведенной трансплантации. Тем не менее в связи с широким использованием анти-В клеточной терапии возможно раннее развитие HBV реактивации у anti-HBs-позитивных пациентов. Anti-HBc (+) тест является лучшим маркером для подтверждения ранее случившейся экспозиции HBV, а присутствие или отсутствие HBsAg и anti-HBs позволяет определить, сформировался иммунитет или нет. Однако некоторые пациенты при тестировании могут быть позитивны на anti-HBc +, но оставаться негативными по HBsAg и anti-HBs. Различные факторы могут быть объяснением подобных обстоятельств, и в таблице

2 показаны клинические сценарии, в рамках которых может случиться подобное [21].

Прежде всего было продемонстрировано, что пациенты с позитивными anti-HBc и/или anti-HBs серологическими данными могут иметь HBV репликацию в печени или периферических мононуклеарных клетках [22]. Два недавних исследования были направлены на изучение случаев реактивации HBV-инфекции у HBsAg негативных пациентов в отсутствие профилактической противовирусной терапии. Olozawa ретроспективно изучал 14 реципиентов трансплантатов с «пре-трансплантатными» anti-HBs [23]. Было отмечено прогрессивное снижение anti-HBs и «реверс-сероконверсия» в 7 случаях после исчезновения антител к поверхностному антигену. Другое исследование показало, что риск «реверс-сероконверсии» превышает 50% у реципиентов аллотрансплантатов, несмотря на то, что эти проявления обычно отсроченные [12]. У пациентов после ТКМ с исходно имеющейся HBV-инфекцией «реверс-сероконверсия», вероятно может быть определена посредством тщательного мониторинга титров anti-HBs [23]. Однако технически выполнение количественного определения титров anti-HBs может быть затруднено в рутинных лабораторных условиях, а также может быть недоступно. Таким образом, реактивация у пациентов с HBV-инфекцией на фоне сформированного иммунитета и не получающих профилактическую терапию может развиваться и манифестировать с широким спектром исходов, от «самолимитирующихся» форм гепатитов до тяжелых вариантов с летальными исходами [25, 26].

Манифестация

Клиническая картина HBV реактивации значимо вариабельна. Некоторые пациенты могут иметь нетяжелый острый гепатит, однако может случиться прогрессия до тяжелых и фатальных печеночных расстройств. Примерно у 50% HBV-носителей (HBsAg позитивные пациенты), подвергшихся химиотерапии, может развиваться определенное повышение печеночных трансаминаз, однако только у 10% разовьется синдром желтухи. Тем не менее, частота фатальности среди пациентов с желтушными вариантами гепатитов и реактивацией HBV может достигать 40% [11]. В наибольшем риске осложнений от реактивации находятся те пациенты, у которых имеются признаки продвинутого печеночного фиброза печени, поскольку они имеют высокую вероятность развития печеночной декомпенсации. Кроме того, более тяжелое течение гепатитов отмечалось у пациентов с pre-core мутантными вариантами HBV после трансплантации костного мозга, а также развитие фиброзирующих холестатических гепатитов [27].

Рекомендации по ведению

В силу установленной заболеваемости и летальности ассоциированной с реактивацией HBV-инфекции у пациентов после химиотерапии и/или трансплантации очевидна необходимость эффективного режима с целью снижения числа гепатитов и их осложнений. Нуклеозид(отид)ные аналоги широко признанные препараты для профилактики HBV реактивации; в нескольких проспективных исследованиях была оценена эффективность аналогов нуклеозидов в предупреждении реактивации HBV у пациентов, подвергшихся химиотерапии [28]. В этих исследованиях пациенты, получавшие ламивудин, имели значимое снижение показателя реактивации HBV-инфекции, а также улучшение показателя выживаемости от гепатита. В дополнение к эффективному контролю вирусной репликации, профилактика ламивудином, также предотвращала развитие острого гепатита и способствовала завершению курса химиотерапии в рекомендованном дозовом режиме

большому количеству пациентов [11]. Недавнее UCLA исследование проводилось с целью оценки эффективности и затрат профилактической стратегии ламивудином в сравнении со стратегией строгого наблюдения и лечения ламивудином только категории пациентов с признаками случившейся во время химиотерапии реактивации. Анализ результатов данного исследования продемонстрировал превосходство показателя затраты/эффективность для ламивудина в качестве профилактического средства (снижение числа и тяжести случаев HBV реактивации) в сравнении с группой без профилактики [29]. Мета-анализ некоторых (указанных) групп показал, что профилактика ламивудином эффективна в снижении реактивации, а также в снижении показателя летальности до 70% у пролеченных пациентов. Данные исследования показали эффективность профилактической терапии у 3 пациентов, которые нуждались в лечении для предотвращения у них реактивации [19]. Эти два исследования подтвердили концепцию, что упреждающая профилактика ламивудином у пациентов, получающих цитотоксические препараты, способна предотвратить HBV реактивацию и избежать отсрочки или преждевременного прекращения химиотерапии.

Оптимальная длительность применения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов в качестве превентивной терапии не установлена. Пока в большинстве исследований терапия продолжалась как минимум 4-8 недель после завершения химиотерапии; согласно практическим рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов в качестве превентивной терапии необходимо продолжать, как минимум до 6 месяцев после завершения химиотерапии [21]. Это было подтверждено проспективным рандомизированным исследованием, в котором пациенты получали длительный курс терапии, эффективно и безопасно снизивший случаи реактивации [30]. Однако для пациентов с активной HBV реактивацией терапия должна быть продолжена для достижения указанных точек, как и у иммунокомпетентных пациентов.

К сожалению, одним из главных ограничений ламивудина является высокая частота резистентности к лечению, которая наблюдается у активно реплицирующих пациентов (до 24% в течение 1-го года и до 60% к третьему году лечения) и способствует развитию манифестации HBV-гепатита до завершения лечения [31].

Другие аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, включая адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир также являются препаратами выбора при лечении хронической HBV-инфекции. Имеется очень ограниченное количество данных относительно указанных препаратов и их использования для профилактики реактивации у данной категории пациентов. Однако они имеют очень привлекательный профиль и могут рассматриваться в качестве средств профилактики реактивации HBV у данных пациентов [32]. Относительно недавние исследования комбинированной терапии ламивудином и адефовиром показали хорошую эффективность в контроле вирусной репликации, а также хороший профиль переносимости, что позволило проводить длительную анти-онкологическую химиотерапию [33]. Монотерапия адефовиром также с успехом была использована у пациентов с ламивудиновой резистентностью после проведенной аллогенетической трансплантации клеток костного мозга [34]. Несмотря на то, что большинство имеющихся данных исследований поддерживают ламивудин в качестве препарата для профилактики реактивации HBV, другие нуклеозидные/нуклеотидные аналоги, такие как телбивудин, энтекавир, адефовир и тенофовир, также могут быть альтернативой в силу сопоставимой, либо более высокой

антивирусной активности в сравнении с ламивудином, а также в связи с более низкой частотой развития резистентности [35]. AASLD рекомендует разную продолжительность профилактической терапии в зависимости от исходного уровня ДНК HBV [28]. Практические моменты представлены ниже.

Таким образом, всем пациентам, нуждающимся в проведении химиотерапии или трансплантации костного мозга, должен быть проведен скрининг на HBV-инфекцию до инициации иммуносупрессивной терапии. Так, HBsAg позитивные пациенты должны получать соответствующую профилактику реактивации аналогами нуклеозидов/нуклеотидов во время химиотерапии, а также как минимум 6 месяцев после завершения химиотерапии. При определении длительности профилактической терапии, также должен учитываться исходный уровень ДНК HBV.

Среди доступных данных пока нет должной ясности относительно HBsAg негативных пациентов при позитивности у них тестов на anti-HBc/Anti-HBs. Профилактическая стратегия, либо строгое наблюдение с целенаправленной терапией, только для тех, у кого установлена развившаяся HBV реактивация, являются оправданным выбором у данной категории пациентов.

Практические выводы и рекомендации

- Реактивация вируса гепатита В является распространенным осложнением у HBV-инфицированных пациентов, подвергшихся химиотерапии или иммуносупрессивной терапии по поводу онкологической (онкогематологической) патологии, а также у пациентов после проведенной трансплантации костного мозга (ТКМ).

- Пациентам риска по HBV-инфекции до инициации химиотерапии либо иммуносупрессивной терапии по поводу онкологической патологии, а также пациентам после проведенной ТКМ должно быть выполнено тестирование на HBsAg, anti-HBc, Anti-HBs.

- Профилактическая антивирусная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов показана *носителям* HBV перед началом противоонкологической химиотерапии.

- Пациентам с уровнем ДНК HBV <2.000 МЕ/мл профилактическая противовирусная терапия должна быть продолжена в течение 6 месяцев после завершения химиотерапии или иммуносупрессивной терапии.

- Пациентам с высоким уровнем ДНК HBV (>2.000 МЕ/мл) профилактическая антивирусная терапия должна быть продолжена до момента достижения терапевтического результата, как и у иммунокомпетентных пациентов согласно рекомендациям AASLD.

- Выбор антивирусного лечения будет зависеть от ожидаемой длительности терапии. Ламивудин может быть использован в случаях, когда проводимая терапия продолжится не более 12 месяцев, а при планируемой длительной терапии приоритетны нуклеотидные/нуклеозидные аналоги с благоприятным профилем резистентности.

- Необходимо воздерживаться от терапии препаратами ИФН ряда ввиду их миелосупрессивного эффекта.

- Не существует четких рекомендаций для тех пациентов, у кого есть признаки иммунитета или клиренса вируса (anti-HBs - /Anti-HBs +); у данной категории пациентов целесообразны — либо строгое наблюдение и «таргетная» терапия, либо профилактическая противовирусная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

- Всем HBsAg негативным пациентам, в особенности тем, кому будет проводиться трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, показана HBV-вакцинация.



ЛИТЕРАТУРА

1. Firpi R, Nelson D. Management of viral hepatitis in hematologic Malignancies. *Blood Reviews* 2008;22:117-126.
2. Davis G. Impact of HCV infection: Projections into the next century [abstract]. *Hepatology* 1998; 28:390A.
3. Lee W.M. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1733-1745.
4. Yim H.J., Lok A.S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43:S173-181.
5. Blackberg J., Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol* 2000; 33:992-997.
6. Firpi R.J., Martin P. Update on hepatitis B treatment. *MedGenMed* 2002;4:9.6. de FR, Hadengue A., Lau G. et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J.Hepatol.* 2003; 39 Suppl 1:S3-25:S3-25.
7. Lubel J.S., Testro A.G., Angus P.W. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007; 37:705-712.
8. 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.
9. Nordbo S.A., Skaug K. et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in an anti-HBc and anti-HBs positive patient after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2000; 65:86-87.
10. Xunrong L., Yan A.W., Liang R., Lau G.K. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy-pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; 11:287-299.
11. Yeo W., Johnson P.J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43:209-20.
12. 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.
13. Lok A.S., Liang R.H., Chiu E.K. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100:182-188.
14. Hui C.K., Lie A., Au W.Y. et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106:464-469.
15. Maguire C.M., Crawford D.H., Hourigan L.F. et al. Case report: lamivudine therapy for submassive hepatic necrosis due to reactivation of hepatitis B following chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:801-803.
16. Wong G.C., Tan P., Goh Y.T. et al. Exacerbation of hepatitis in hepatitis B carriers following chemotherapy for haematological malignancies. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25:500-503.
17. Yeo W., Steinberg J.L., Tam J.S. et al. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 1999; 59:263-269.
18. Lau G.K., He M.L., Fong D.Y. et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; 36:702-709.
19. Martyak L.A., Taqavi E., Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a metaanalysis. *Liver Int* 2007.
20. Yeo W., Chan P.K., Ho W.M. et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:927-934.
21. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-539.
22. Leung N.W., Tam J.S., Lau G.T. et al. Hepatitis B virus DNA in peripheral blood leukocytes. A comparison between hepatocellular carcinoma and other hepatitis B virus-related chronic liver diseases. *Cancer* 1994; 73:1143-1148.
23. Onozawa M., Hashino S., Izumiyama K. et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79:616-619.
24. Senecal D., Pichon E., Dubois F. et al. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1243-1244.
25. Dreger P., Rautenberg P., Kneba M., Schmitz N. Hepatitis B viremia in a patient with documented previous HBV immunity after autologous transplantation of highly purified PBSC. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:114-116.
26. Sekine R., Taketazu F., Kuroki M. et al. Fatal hepatic failure caused by chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus in a patient with hematologic malignancy. *Int J Hematol* 2000; 71:256-258.
27. McIvor C., Morton J., Bryant A. et al. Fatal reactivation of precore mutant hepatitis B virus associated with fibrosing cholestatic hepatitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1994; 121:274-275.
28. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haemato-oncological malignancies who receive chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:828-831.
29. Saab S., Dong M.H., Joseph T.A., Tong M.J. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007; 46:1049-1056.
30. Hsiao L.T., Chiou T.J., Liu J.H. et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:84-94.
31. Liaw Y.F., Leung N.W., Chang T.T. et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119:172-180.
32. Perez-Roldan F., Gonzalez-Carro P., Villafanez-Garcia M.C. Adefovir dipivoxil for chemotherapy-induced activation of hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2005; 352:310-311.
33. Cortezzi A., Vigano M., Zilioli V.R. et al. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J Clin Virol* 2006; 35:467-469.
34. Fouillard L., Serfaty L., Gozlan J. Adefovir therapy for lamivudine escape and hepatitis B virus reactivation after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:625-626.
35. Chang T.T., Gish R.G., Hadziyannis S.J. et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129:1198-1209.