

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.2.56>*М. И. Михайлов, М. К. Мамедов, Ю. А. Ахмедов*

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С, У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

*НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, г. Москва, Российская Федерация
Национальный центр онкологии, г. Баку, Азербайджан*

Авторы провели проспективное клинико-лабораторное наблюдение за больными неходжкинскими лимфомами (НХЛ), у которых была выявлена субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС) и которые получали противоопухолевую химиотерапию (ХТ).

Анализ полученных результатов позволил оценить клиническое значение этой инфекции у больных НХЛ. Было показано, что названная вирусная инфекция может усиливать побочное токсическое действие ХТ и негативно влиять на непосредственные и отдаленные результаты ХТ этих больных. Для ослабления этих эффектов инфекции авторы рекомендуют всем больным НХЛ с этой инфекцией назначать современные противовирусные лекарства.

Ключевые слова: *неходжкинские лимфомы; инфекция, вызванная вирусом гепатита С.*

М. I. Mikhailov, M. K. Mamedov, Y. A. Ahkmedov

CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFECTION CAUSED WITH HEPATITIS C VIRUS AT NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS PATIENTS

The authors carried out prospective clinical and laboratory observation for non-Hodgkin's lymphomas (NHL) patients who has been diagnosed subclinical infection caused with hepatitis C virus (HCV) and who had been undergone antitumour chemotherapy (CHT).

Analysis of results obtained permit to determine the clinical significance of this infection at NHL patients. In was demonstrated that above mentioned infection can enhance side toxic action of CHT and negatively influence to immediate and distant results of these patients CHT. For reducing these effects of infection authors recommended to treat all NHL patients with modern antiviral drugs.

Key words: *non-Hodgkin's lymphomas; infection caused with hepatitis C virus.*

Факт широкого распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) среди находящихся в стационарах онкологического профиля больных лимфомами (ЛФ) сегодня считается общеизвестным. Более того, имеются многочисленные данные о том, что больные ЛФ по частоте выявления специфических маркеров этой инфекции превосходят больных солидными злокачественными опухолями и уступают только больным хроническими лейкозами [1, 2].

Очевидно, что столь широкое распространение этой инфекции у больных ЛФ, помимо

эпидемиологических вопросов, касающихся проведения в клинике профилактических мероприятий, ставит на повестку дня не менее важные вопросы, связанные с возможным клиническим значением субклинической ВГС-инфекции у онкологических больных и, в том числе, у больных ЛФ [3]. Мы полагаем, что о значимости этих вопросов косвенно свидетельствуют, как минимум, два момента.

Первый из них обусловлен документированной способностью этой инфекции у больных раком молочной железы (РМЖ) ухудшать результаты химиотерапии (ХТ) и усиливать

токсическое действие ХТ. Это позволяет считать, что при РМЖ эта инфекция имеет вполне определенное клиническое значение [4].

Второй момент связан с данными о том, что эта инфекция у больных ходжкинскими ЛФ (ХЛФ) может негативно влиять на результаты ХТ, а также усугублять ее побочное токсическое действие [5].

Однако, основанный на этих фактах вывод, касался только больных только ХЛФ и не мог указывать на клиническое значение ВГС-инфекции у больных ЛФ, вообще. Действительно, в среднем по миру, большая часть всех случаев заболеваний ЛФ представлена неходжкинскими ЛФ (НХЛ) – за последние 20 лет заболеваемость ими заметно выросла, а по темпу роста она превышает заболеваемость ХЛФ [6].

Этот факт привел нас к мысли о необходимости проведения клинико-лабораторного наблюдения, позволяющего оценить возможное клиническое значение ВГС-инфекции и у больных НХЛ. Однако, в последней классификации ЛФ (2008 г) в группу НХЛ включено более 30 заболеваний, отличающихся не только по морфологическим и клиническим характеристикам, но и по скорости прогрессирования [7].

Поэтому для преодоления подобной гетерогенности, мы решили провести такое исследование на наиболее многочисленной группе больных НХЛ – на больных диффузной В-крупноклеточной ЛФ, составляющей значительную часть больных НХЛ [8, 9]. Такие больные составляли не менее трети всех больных НХЛ, находившихся в отделении гематологии Национального центра онкологии в г.Баку, в котором и было осуществлено такое проспективное наблюдение.

Итак, целью упомянутого выше клинико-лабораторного наблюдения была оценка возможного клинического значения инфекции, вызванной ВГС и субклинически протекающей у больных НХЛ путем определения характера влияния инфекции на результаты ХТ этих больных и на частоту и выраженность проявления ее побочного действия.

Материал и методы

В ходе клинико-лабораторного мониторинга под наблюдением находилось 85 первичных больных НХЛ III клинической стадией обоего пола, у которых были выявлены антитела к ВГС, а затем и РНК ВГС. У этих больных специфические маркеры инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) не выявились.

У всех больных отмечалось субклиническое течение ВГС-инфекции. При этом у 44 больных в крови отмечалось умеренное повышение активности аминотрансфераз, но без повышения уровня билирубина. Такое повышение активности «печеночных» ферментов считали лабораторными признаками «субклинической дисфункции печени» (СДП). Больных с этими признаками (по сути, с гипераминотрансфераземиями) выделили в отдельную 1-ю подгруппу.

У остальных 41 пациентов группы ВГВ-инфекция протекала инаппарантно и не сопровождалась повышением в крови активности аминотрансфераз и уровня билирубина. Эти больные мы объединили во 2-ю подгруппу.

Уместно заметить, что близость частот регистрации гиперферментемической и инаппарантной форм течения инфекции, отмеченную у больных НХЛ, мы считали одной из патогенетических особенностей течения ВГС-инфекции, ранее отмеченной нами у больных и другими онкологическими заболеваниями [10].

Контрольная группа включала 40 больных тем же типом НХЛ III клинической стадией. Эта группа по возрастному-половому составу пациентов была близкой к указанной выше основной группе наблюдения. У больных из контрольной группы специфические маркеры инфекций, вызванных как ВГС, так и ВГВ, а также повышение в крови активности аминотрансфераз и уровня билирубина не выявились.

Больные из обеих групп получили по 6–8 циклов ХТ по одинаковой программе СНОР (или СНОР-В) с включением ритуксимаба [11]. Все больные находились под нашим наблюдением на протяжении 3 лет после завершения лечения или до момента смерти.

Оценку частоты и выраженности ПТП проводимой ХТ осуществляли по 5-бальной шкале ВОЗ (1976), в соответствие с выраженностью их проявлений [9]. Принимали во внимание и сравнивали данные о средней частоте регистрации признаков 4 условно выделенных нами системных типов «токсичности»: 1) «гематологической» (анемии, лейкопении, тромбоцитопении); 2) «гастроинтестинальной» (тошноты, рвоты, диареи); 3) «печеночной» (повышения активности аминотрансфераз и уровня билирубина в крови) и 4) «почечной» (повышения уровня креатинина в крови) [11].

Оценку непосредственного результата ХТ осуществляли, определяя объективный терапевтический эффект (ОТЭ). Величину ОТЭ вычисляли как сумму процентов частоты регистрации полных и частичных ремиссий, полученных после завершения ХТ.

Отдаленный результат оценивали, определяя показатель 3-х летней безрецидивной выживаемости (БВ) больных.

Полученные цифровые результаты были математически обработаны традиционным методом вариационной статистики с использованием известных формул.

Результаты и обсуждение

Под клиническим значением ВГС-инфекции у больных НХЛ мы понимали ее потенциальную способность выступать в качестве фактора, ограничивающего возможности противоопухолевой ХТ больных НХЛ в форме усиления побочного токсического действия ХТ или/и негативно влияющего на течение НХЛ в форме ухудшения непосредственных и отдаленных результатов ХТ.

Поэтому намереваясь составить объективное суждение о возможном клиническом значении субклинической ВГС-инфекции у больных НХЛ, мы должны были ответить на 2 вопроса, связанные с этой инфекцией у данного контингента больных: 1) способна ли она играть роль фактора, затрудняющего проведение ХТ из-за риска усиления ее побочных токсических проявления (ПТП)

и 2) способна ли инфекция негативно влиять на результаты ХТ этих больных.

Отвечая на первый из поставленных выше вопросов, мы сравнили частоту и выраженность ПТП, отмеченных во время и после проведения ХТ у инфицированных ВГС больных из 1-й и 2-й подгрупп и у больных из контрольной группы, свободных от ВГС-инфекции.

Не детализируя характеристику результатов такого сравнения, ниже мы приведем лишь на данные, указывающие на характер влияния субклинической ВГС-инфекции на побочные действия ХТ.

ПТП «гематологического» и «почечного» типов токсичности в обеих подгруппах инфицированных больных и свободных от инфекции больных из контрольной группы отмечались примерно с равной частотой, по величине мало отличавшейся от частоты этих же ПТП, характерных для ХТ, проводимой по программам СНОР [11].

В то же время, ПТП «гастроинтестинального» и «печеночного» типа у больных из контрольной группы наблюдались с минимальной частотой, в то время как эти же ПТП у инфицированных ВГС больных из 1-й подгруппы (т.е. у больных, имевших СДП), были отмечены с максимальной частотой и отличались наибольшей выраженностью. При этом, разница между частотой регистрации выраженной тошноты и умеренного повышения уровня билирубина в крови между этими группами больных сохраняла устойчивость в интервале $p < 0,05$.

Однако, частоты регистрации этих же ПТП у инфицированных больных из 2-й подгруппы (т.е. у больных без СДП), как и их выраженность, были заметно выше аналогичных показателей, отмеченных у больных из контрольной группы, хотя в этом случае статистически устойчивое различие между названными показателями отсутствовало.

Полученные в наблюдении результаты показали, что наличие у больных НХЛ субклинической ВГС-инфекции, независимо от наличия или отсутствия у них СДП, сочеталась с повы-

шением частоты регистрации и усилением выраженности ПТП, связанных с дисфункцией органов желудочно-кишечного тракта и печени. Вместе с тем, у инфицированных больных, имевших СДП, побочное действие ХТ проявлялось чаще и сильнее, чем у инфицированных больных, но не имевших СДП.

Последнее мы объяснили тем, что у больных с ВГС-инфекцией эффективность функционирования биохимической системы детоксикации ксенобиотиков снижалась, причем такое снижение у инфицированных больных, имевших СДП, было более заметным.

Итак, на основании изложенных выше данных, наличие у больных НХЛ ВГС-инфекции можно было признать фактором, способным повышать у них частоту регистрации и выраженность ПТП ХТ и, тем самым, затруднять проведение ХТ таким пациентам или лимитировать возможности ее проведения, вообще.

Отвечая на второй из стоявших перед нами вопросов, мы проанализировали результаты проспективного наблюдения за указанными выше тремя группами больных НХЛ. Важнейшие из них, отражающие непосредственный и отдаленный результаты лечения этих больных отражены в таблице.

лась, что достоверно ниже выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). В то же время, частота регистрации ОТЭ у больных с инфекцией, но не имевших признака СДП не имела статистически значимого отличия от этого же показателя у больных из контрольной группы.

Это позволяла считать, что наличие у больных НХЛ ВГС-инфекции, как таковой, без сочетания с СДП, на результаты лечения этих больных не повлияло. Иначе говоря, с ухудшением непосредственного результата лечения больных ассоциировалась наличие у них инфекции только в сочетании с признаком СДП.

При сравнении среднего показателей 3-летней выживаемости в этих же группах больных, оказалось, что в группе больных с инфекцией и наличием СДП он оказался меньше аналогичного показателя в контрольной группе, причем разница между оставалась устойчивой в интервале $p < 0,05$. В то же время, в группе больных с инфекцией, но без признака СДП, этот же показатель не имел статистически устойчивого отличия от соответствующего показателя в контрольной группе больных.

Приведенные выше данные позволяли полагать, что наличие ВГС-инфекции только в со-

Непосредственный и отдаленный результаты ХТ больных НХЛ с текущей субклинической ВГС-инфекцией

Характеристика групп больных НХЛ	Число больных	Частота регистрации ОТЭ*	Показатель 3-летней БВ**
1. Инфекция +; СДП +	44	52,3±7,7%	45,5±7,5%
2. Инфекция +; СДП -	41	78,0±6,4%	58,5±7,7%
3. Контрольная группа	40	85,0±5,6%	67,5±7,4%

* ОТЭ – объективный терапевтический эффект

** БВ – безрецидивная выживаемость

В первую очередь отметим, что частота ОТЭ и показатель 3-летней безрецидивной выживаемости, отмеченные в контрольной группе больных, не существенно отличались от этих же показателей, обычно наблюдаемых при использовании программы СНОР при лечении больных диффузной В-крупноклеточной ЛФ в III клинической стадии [13].

Между тем, частота регистрации ОТЭ у больных с ВГС-инфекцией и наличием СДП оказа-

четании с СДП у больных НХЛ ухудшало как непосредственный, так отдаленный результаты лечения этих больных. В то же время, наличие же у больных НХЛ только ВГС-инфекции без СДП, не оказало ощутимого влияния ни на непосредственный, ни на отдаленный результаты лечения.

Таким образом, мы пришли к общему выводу, не оставляющему сомнений в том, что субклиническая ВГС-инфекции у больных

НХЛ имеет вполне определенное клиническое значение. В частности, в случаях ее сочетания с наличием у больных признака СДП она может выступать в качестве фактора, который способен, во-первых, усиливать побочное токсическое действие ХТ и, во-вторых, снижать эффективность ХТ этих больных.

Комментируя этот вывод, отметим, что он позволяет полагать, что наличие у больных НХЛ ВГС-инфекции, протекающей на фоне СДП, можно рассматривать как еще один фактор неблагоприятного прогноза при этом заболевании. В этой связи уместно вспомнить ранее высказанное мнение о том, что на развитие диффузных В-крупноклеточных ЛФ может действовать ряд (в том числе, еще не идентифицированных) факторов, способных влиять на прогноз этих заболеваний [14]. Возможно, что одним из таких факторов является и ВГС-инфекция.

Завершая обсуждение полученных результатов, уместно рассмотреть два момента, имеющих прямое отношение к клиническому значению этой инфекции у больных НХЛ.

Первый момент носит теоретический характер и касается тех механизмов, которые предопределяют потенциальную способность инфекции снижать эффективность консервативного лечения больных НХЛ.

В этой связи мы предполагали, что упомянутые механизмы, реализуемые при ВГС-инфекции, скорее всего, сходны с аналогичными механизмами, опосредующими клиническое значение ВГС-инфекции при ХЛФ [5] и даже ВГВ-инфекции при ЛФ, вообще [15]. Во всяком случае, пока они не точно идентифицированы, можно предполагать, что в их основе лежит плейотропное мультипатогенное воздействие ВГС на организм, в силу которого гепатит С, как прежде и гепатит В, все чаще рассматривают как «системное» заболевание, патогенетическое значение которого выходит за границы печени [16].

Второй из упомянутых моментов имеет число практическое значение и сводится к выработке правильной стратегии и тактики лечения больных НХЛ с ВГС-инфекцией, позволяющих ослабить последствия неблагоприятного

влияния этой инфекции на этих пациентов. Мы считаем, что в этом отношении, перспективны 2 подхода.

В первую очередь, учитывая, что в реализации отмеченной способности ВГС-инфекции решающее значение имела не сама инфекция, как таковая, а лишь факт наличия у больных гипераминотрансфераземии, среди всех больных НХЛ с ВГС-инфекцией представляется целесообразным выделить две категории пациентов: 1) больные, не имевшие повышения активности «печеночных» ферментов и 2) больные с гипераминотрансфераземией. Судя по результатам ранее проведенного наблюдения, эти две группы по численности были вполне сопоставимы между собой.

Больные НХЛ 1-й категории имеют меньший риск проявления негативного влияния ВГС-инфекции и не нуждаются в специальном наблюдении и применении особых подходов к наблюдению и лечению. Напротив, больные НХЛ 2-й категории должны выделяться в особый клинический контингент, нуждающийся в особом наблюдении. Назначение и проведение им ХТ должно осуществляться только с предосторожностями, позволяющими минимизировать риск возможных осложнений ХТ.

В этом контексте важным моментом в обеспечении больных НХЛ эффективным и безопасным лечением становится их поголовное исследование на наличие у них специфических маркеров ВГС-инфекции.

Кроме того, сегодня можно считать, что обнаружение у больных НХЛ этой инфекции должно безоговорочно становиться поводом для обязательного проведения им противовирусной терапии, тем более, что такая терапия у онкологических больных и, в том числе у больных ЛФ, благодаря применению современных противовирусных препаратов, достаточно эффективна и безопасна [17, 18].

Наконец, в заключение нельзя не отметить, что приведенные выше данные мы считаем лишь, поскольку они нуждаются в подтверждении, полученных в более обширных наблюдениях, проведение которых мы считаем целесообразными и полезными.

Литература

1. *Сторожаков Г. И., Никитин И. Г., Лепков Ф. В. и др.* Вирусные инфекции у онкологических больных. // Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М. И. Давыдова. М.: ООО РЛС, 2004, с. 888–894.
2. *Поддубная И. В., Ларионова В. Б., Бабичева Л. Г.* Инфекции у больных гемобластомами. // Инфекции в онкологии. Под ред. М. И. Давыдова, Н. В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009, с. 114–123.
3. *Мамедов М. К., Мамедова Т. Н., Ахмедов Ю. А.* Перспективы исследования онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. // Российский онкологический Ж., 2019, N. 12, с. 38–44.
4. *Алиев Д. А., Мамедов М. К., Исаев И. Г. и др.* Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности консервативного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы. // Азерб. мед. Ж., 2017, N. 4, с. 10–14.
5. *Михайлов М. И., Мамедов М. К.* Влияние субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на результаты лечения ходжкинской лимфомы. // Мир вирусных гепатитов, 2005, N. 11, с. 11–13.
6. *Гематология.* Национальное руководство. Под ред. О. А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-медиа, 2017, с. 518–526.
7. *Глузман Д. Ф., Сютренко Л. М., Коваль С. В. и др.* О природе и новой классификации лимфоидных опухолей. // Онкология, 2012, N. 2, с. 117–125.
8. *Поддубная И. В.* Неходжкинские лимфомы. // Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2007, с. 724–770.
9. *Иванова С. Н., Гладков С. А., Бровков М. Н.* Внутрисосудистая В-клеточная лимфома: разные клинические маски паранеопластического синдрома. // Практическая медицина, 2020. N. 1, с. 110–115.
10. *Михайлов М. И., Мамедов М. К., Дадашева А. Э.* Патогенетические особенности инфекции, вызван-

ной вирусом гепатита С, у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2014, N. 2, с. 90–93.

11. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.* Под ред. Н. И. Переводчиковой и В. А. Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2018, 688 с.

12. *Мамедов М. К.* Вирусные инфекции как фактор, влияющий на клиническое течение онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N. 2, с. 11–16.

13. *Луцкая Т. Д., Голенков А. К., Митина Т. А. и др.* Эффективность ритуксимабсодержащей программы R-СНОР при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы. // Онкогематология, 2011, N. 3, с. 18–23.

14. *Бабичева Л. Г., Поддубная И. В.* Дополнительные клинико-лабораторные факторы прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. // Современная онкология, 2006, N. 1, с. 17–22.

15. *Мамедов М. К., Михайлов М. И.* О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита В на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ходжкинскими лимфомами. // Биомедицина, 2005, N. 4, с. 38–39.

16. *Gill K., Gazinian H., Manch R., Gish R.* Hepatitis C as a systemic disease: reaching beyond the liver. // *Hepatology*, 2016, v. 10, p. 415–423.

17. *Hosry J., Mahale P., Turturo F. et al.* Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who developed diffuse large B-cell lymphoma. // *Int. J. Cancer*, 2016, v. 139, p. 2519–2528.

18. *Мамедова Т. Н., Рагимзаде С. Э., Рагимов А. А. и др.* Результаты применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2018, N. 2, с. 24–26.

References

1. *Stopozhakov G. I., Nikitin I. G., Lepkov F. V. i dr.* Virusnye infekcii u onkologicheskikh bol'nyh. // Enciklopediya klinicheskoy onkologii. Pod ped. M. I. Davydova. M.: ООО RLS, 2004, s. 888–894.
2. *Poddubnaya I. V., Lapiionova V. B., Babicheva L. G.* Infekcii u bol'nyh gemoblastozami. // Infekcii v onkologii. Pod ped. M. I. Davydova, N. V. Dmitrievoy. M.: Ppakticheskaya medicina, 2009, s. 114–123.
3. *Mamedov M. K., Mamedova T. N., Ahmedov Yu. A.* Pepspektivy issledovaniya onkologicheskikh aspektov infekcii, vyzvannoj vipusom gepatita S. // Rossijskij onkologicheskij Zh., 2019, N. 12, с. 38–44.
4. *Aliiev D. A., Mamedov M. K., Isaev I. G. i dr.* Subklinicheskaya infekciya, vyzvannaya vipusom gepatita S, kak faktop, ogpanichivayushchij vozmozhnosti konse-

vativnogo ppotivoopuholevogo lecheniya bol'nyh pacom molochnoj zhelezy. // *Azepb. med. Zh.*, 2017, N. 4, с. 10–14.

5. *Mihajlov M. I., Mamedov M. K.* Vliyanie subklinicheskoy infekcii, vyzvannoj vipusom gepatita S na pezul'taty lecheniya hodzhkinskoj limfomy. // *Mip vipusnyh gepatitov*, 2005, N. 11, с. 11–13.

6. *Gematologiya.* Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. O. A. Rukavicyna. M.: GEOTAR-media, 2017, с. 518–526.

7. *Gluzman D. F., Syutrenko L. M., Koval' S. V. i dr.* O prirode i novoj klassifikacii limfoidnyh opuholej. // *Onkologiya*, 2012, N. 2, с. 117–125.

8. *Poddubnaya I. V.* Nekhodzkinskie limfomy. // *Klinicheskaya onkogematologiya. Rukovodstvo dlya vrachej.* Pod red. M. A. Volkovoj. M.: Medicina, 2007, s. 724–770.

9. *Ivanova S. N., Gladkov S. A., Brovko M. N.* Vnutrisosudistaya V-kletochnaya limfoma: raznye kliniches-

kie maski paraneoplasticheskogo sindroma. // *Prakticheskaya medicina*, 2020, N. 1, c. 110–115.

10. *Mihajlov M. I., Mamedov M. K., Dadasheva A. E.* Patogeneticheskie osobennosti infekcii, vyzvannoj virusom gepatita S, u lic iz grupp s vysokim riskom parenteral'nogo inficirovaniya etimi virusami. // *Zh. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2014, N. 2, s. 90–93.

11. *Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij.* Pod red. N. I. Perevodchikovej i V. A. Gorbunovoj. M.: *Prakticheskaya medicina*, 2018, 688 c.

12. *Mamedov M. K.* Vipusnye infekcii kak faktor, vliyayushchij na klinicheskoe techenie onkologicheskikh zabolevanij. // *Azpb. Zh. onkologii*, 2005, N. 2, c. 11–16.

13. *Luckaya T. D., Golenkov A. K., Mitina T. A. i dr.* Effektivnost' rituksimabsoderzhashchej programmy R-CHOP pri lechenii diffuznoj V-krupnokletochnoj limfomy. // *Onkogematologiya*, 2011, N. 3, s. 18–23.

14. *Babicheva L. G., Poddubnaya I. V.* Dopolnitel'nye kliniko-laboratornye faktory prognoza pri dif-

fuznoj V-krupnokletochnoj limfome. // *Sovremennaya onkologiya*, 2006, N. 1, c. 17–22.

15. *Mamedov M. K., Mihajlov M. I.* O vliyanii subklinicheskoy infekcii, vyzvannoj vipusom gepatita V na nepospedstvennye i otdalennye pezul'taty lecheniya bol'nyh hodzhkinskimi limfomami. // *Biomedicina*, 2005, N. 4, c. 38–39.

16. *Gill K., Gazinian H., Manch R., Gish R.* Hepatitis C as a systemic disease: reaching beyond the liver. // *Hepatol. Int.*, 2016, v. 10, p. 415–423.

17. *Hosry J., Mahale P., Turturo F. et al.* Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who developed diffuse large B-cell lymphoma. // *Int. J. Cancer*, 2016, v. 139, p. 2519–2528.

18. *Mamedova T. H., Ragimzade S. E., Ragimov A. A. i dr.* Rezul'taty ppimeneniya tapgetnyh pprotivovipusnyh ppepatov dlya lecheniya hponicheskogo gepatita S u onkologicheskikh bol'nyh. // *Sovpemenye dostizheniya azepbajdzhanskoj mediciny*, 2018, N. 2, c. 24–26.

Поступила 03.12.2021 г.