УДК: 616.366-002.2 + 616.155.3-036.1

Еще об одном онкологическом аспекте изучения вирусного гепатита В

М.К.Мамедов, М.И.Михайлов
Национальный центр онкологии, г.Баку
ЦНИИ эпидемиологии, г.Москва

Адрес электронной почты автора: m.mamedov@inbox.ru

Açar sözlər: hepatit B virusu, bədxassəli şişlər
Ключевые слова: вирусный гепатит В, злокачественные опухоли
Key words: viral hepatitis B, malignant tumours

В конце 1985 г мы запланировали совместное научное исследование, посвященное изучению широты и особенностей распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), среди пациентов, находящихся на обследовании и лечении в стационарах онкологического профиля. При этом мы намеревались изучить лишь несколько актуальных, на наш взгляд, вопросов, касающихся, в основном, эпидемиологических характеристик этой инфекции среди указанного контингента больных.

Однако, более глубокая проработка профильной литературы по этим вопросам убедила нас в том, что широкое распространение ВГВ-инфекции среди онкологических больных в действительности является основой серьезной самостоятельной проблемой на стыке эпидемиологии, вирусологии и онкологии. Эта проблема, на момент начала наших исследований, представлялась исследованной лишь частично и нуждалась в дальнейшем изучении.

Во-первых, еще в 1983 г. комитет экспертов ВОЗ официально признал, что ВГВ может рассматриваться как "возбудитель" гепатоцеллюлярного рака печени (ГРП), что позволяло считать ВГВ онкогенным вирусом. Значит, ВГВ - вызванная им инфекция представляла собой интерес и с точки зрения онкологии, поскольку тонкие механизмы канцерогенного действия ВГВ продолжали исследоваться [1, 2].

Во-вторых, в целом ряде исследований было показано, что ВГВ-инфекция широко распространена среди больных злокачественными опухолями (ЗО) и лейкозами. Из этого следовало, что эти больные могут быть выделены в самостоятельную группу с высоким риском инфицирования ВГВ и представляют собой самостоятельный интерес с точки зрения госпитальной эпидемиологии [3].

В-третьих, часто инфицируясь ВГВ, больные ЗО переносят ВГВ-инфекцию и являются группой лиц с повышенной уязвимостью по отношению к гепатиту В (ГВ). Поэтому патогенетические и клинические особенности течения этой инфекции у данного контингента больных нуждаются в специальном изучении. Значит, ВГВ-инфекция у больных ЗО представляет интерес и для клиники инфекционных болезней [4].

В-четвертых, документировано, что развитие у больных ЗО острого ГВ способно отягощать состояние больных и негативно отражаться на течении и прогнозе этих заболеваний. Более того, наличие острого ГВ из-за существующей угрозы развития печеночной недостаточности, должно трактоваться как абсолютное противопоказание для проведения не только хирургичесих операций, но лучевого лечения и химиотерапии [3, 4].

Осознав обширность этой проблемы, мы немедленно начали наши эпидемиологические исследования, которые было решено проводить в стенах такого крупного многопрофильного учреждения, как НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии в г.Баку, которое впоследствие обрело статус Национального центра онкологии Азербайджана (НЦО) со стационаром более, чем на тысячу коек.

Запланированые исследования было решено проводить силами двух научных групп - одна из них (М.К.Мамедов, И.Н.Ахмедова, Н.О. Гудратов) работала в НЦО, а вторая группа была представлена М.И. Михайловым и его московскими коллегами, изначально работавшими в Институте вирусологии

им.Д.И.Ивановского АМН СССР, а затем вместе с ним перешедшими на работу в Институт эпидемиологии и микробиологии им.Гамалея АМН СССР.

Первым из наших исследований стало изучение эпидемиологических особенностей ВГВ-инфекции в онкологической клинике. Далее, мы исследовали вопрос о преобладающих формах течения этой инфекции у больных различными ЗО.

Наконец, мы на протяжение нескольких лет исследовали широкий круг вопросов о возможном влиянии ВГВ-инфекции на частоту и выраженность побочных эффектов противоопухолевого лечения и на эволюцию ЗО и на их прогноз. К проведению этих исследований, проведенных под общей координацией Д.А.Алиева, позднее присоединилась сотрудница НЦО С.Р.Гиясбейли, несколько лет работавшая в отделении химиотерапии ВОНЦ АМН СССР им.Н.Н.Блохина.

При этом, мы полагали, что каждое из направлений наших исследований в будущем могло бы стать основой самостоятельного научного направления в онкологии - поэтому эти направления мы условно назвали соответствующими "онкологическими аспектами" изучения ГВ [5]. Позже изученные нами аналогичные направления исследований при вирусном гепатите С мы также назвали "онкологическими аспектами" изучения гепатита С [6].

Не детализируя результаты наших многолетних наблюдений, которые были обстоятельно представлены в научной периодической печати и отражены даже в нескольких изданных монографиях, лишь заметим, что они позволили говорить о существования еще, как минимум, трех онкологических аспектов ВГВ-инфекции. Ниже мы только кратко охарактеризуем суть результатов этих наблюдений.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ. Хотя факт широкого распространения инфекции среди больных ЗО уже не первый год является предметом изучения многих исследователей, ряд вопросов оставался не изученным. Наши исследования подтвердили то, что больные ЗО формируют одну из многочисленных групп с высоким риском инфицирования ВГВ, а высокая инфицированность этих больных можно объяснить многочисленностью парентеральных манипуляций, при которых ВГВ проникает в организм. Более того, мы установили, что частота выявления маркеров инфицирования ВГВ у больных ЗО возрастет по мере увеличения стадии онкологического заболевания или срока пребывания в стационаре [7].

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ. Главной особенностью течения ВГВ-инфекции у больных ЗО является то, что у абсолютного большинства этих больных инфекция протекала в безжелтушных (субклинических и инаппаранных) формах - визуально обнаруживаемая желтуха отмечалась лишь у очень небольшой части пациентов, причем, преимущественно у больных с ранними стадиями заболеваний [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Нами были изучено 2 клинико-терапевтических аспекта хронической ВГВ-инфекции, каждый из которых имеет вполне определенное практическое клиническое значение.

Первый аспект состоит в том, что мы установили, что даже при субклиническом течении инфекции у больных ЗО она могло оказывать негативное влияния на течение и, даже отдаленный прогноз некоторых из онкологических заболеваний [9].

Второй аспект был связан с тем, что в наших наблюдениях наличие у больных ЗО хронической ВГВ-инфекции часто усиливало побочное действие противоопухолевого лечения и, как минимум, ограничивало возможности проведения такого лечения [10].

"ВНОВЬ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЙ" АСПЕКТ. Существование этого аспекта ВГВ-инфекции долго оставалось гипотетическим и было признано лишь несколько лет назад, когда впервые был получен положительный ответ на вопрос: "может ли хроническая ВГВ-инфекция стать самостоятельным фактором, достоверно повышающим риск возникновения непеченочных ЗО? [11].

Дело в том, что рассматривая причины высокой инфицированности больных ЗО, еще в конце 80-х гг прошлого века мы стояли на общепринятой позиции и считали ее результатом обилия парентеральных манипуляций [12].

Однако, с этой позиции было трудно объяснить тот факт, что частота выявления HBsAg у больных даже с начальными стадиями ЗО заметно превышала частоту его выявления у здоровых лиц - в наших наблюдениях обнаружилось, что у значительной части больных ЗО ВГВ-инфекция была обнружена уже в момент первого обращения в онкологическое учреждение, т.е. эти пациенты были инфицирована ВГВ еще до госпитализации.

Это обстоятельство еще в 1991 г побудило нас поставить остававшийся без ответа вопрос: "Не может ли хроническое носительство ВГВ выступать в роли фактора, повышающего риск возникновения, не только ГРП, но и других ЗО?"[8].

Сходный вопрос в конце 80-х гг ставили и исследователи, обнаружившие учащение возникновения эмбриональных ЗО среди детей, у родителей которых имелась хроническая ВГВ-инфекция [13]. Более того, этот же вопрос за 25 лет до нас был поставлен Б.Бламбергом, первооткрывателем ВГВ, который еще в 1968 г предположил, что ГВ мог быть причастен к возникновению лейкемии [14].

Однако, обоснованность этих вопросов подтвердилась лишь через четверть века после наших наблюдений, когда стали известны результаты проведенного в США широкомасштабного эпидемиологического наблюдения, доказывающие, что на фоне хронической ВГВ-инфекции достоверно повышается риск возникновения не только ГРП, но и более десятка других типов ЗО, не относящихся к ЗО печени [15]. Через несколько лет сходные данные были опубликованы и исследователями из Кореи, которые провели аналогичное эпидемиологическое исследование и подтвердили выводы американских коллег [16].

Эти данные, все еще не получившие однозначной интепретации, прямо указывали на то, что хроническая ВГВ-инфекция действительно способна выступать в качестве предиктора повышения пермиссивности организма по отношению к ряду ЗО и формирования вторичной предиспозиции к ЗО.

Иными словами, значение хронической ВГВ-инфекции в онкологии не ограничивается ее ролью в возникновении ГРП, поскольку оно повышает риск возникновения более десятка различных ЗО и, таким образом, играет роль фактора повышенного общего онкологического риска. Это и есть еще один, ранее не идентифицированный онкологический аспект изучения ВГВ-инфекции [17]. Разумеется, что это явление пока не укладывается в рамки традиционных представлений о канцерогенезе и нуждается в серьезном изучении.

Касаясь возможных механизмов повышения риска появления ЗО на фоне ВГВ-инфекции, в первую очередь, вспомним, что мы еще в 90-е гг мы допускали возможность реализации онкогенного потенциала ВГВ при внепеченочных ЗО таким же путем, как это происходит в случае возникновения ГРП [18]. Возможно и то, что на фоне ВГВ-инфекции реализуются какие-то эпигенетические механизмы, приводящие к появлению ЗО, как это происходит при канцерогенезе, ассоциированном с неонкогенными вирусами [19].

Наконец, уместно вспомнить относящееся к началу 60-х гг XX в обобщающее высказывание Жоржа Матэ о том, что любая хроническая инфекция может подготовить "почву" для рака [20]. Очевидно, что реальный механизм участия ВГВ в непеченочном канцерогенезе пока не известен и будут идентифицирваны лишь в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Необходимо подчеркнуть, что существование описанного выше онкологического аспекта ВГВ-инфекции дает основание для практически значимых выводов, тем более, что согласно широко известному прогнозу академика В.М.Жданова, высказанному им еще в 1986 г, "ВГВ-инфекция остается спутником нашей цивилизации, по меньше мере, на протяжение XXI века" [5].

Из этого следует, что наличие такой инфекции, помимо ее традиционного бремени на общество, обусловленного развитием длительно текущих клинически манифестных форм хронического ГВ и развития цирроза печени, может повышать общий онкологический риск среди инфицированных лиц, число которых в мире все еще превышает 200 млн человек.

Это значит, что для первичной профилактики возникновения онкологических заболеваний, ассоциированных с хронической ВГВ-инфекцией, надо использовать все известные способы борьбы с этой инфекцией: вакцинацию против ГВ [21], этиотропное лечение лиц с такой инфекцией [22] и проведение всех предусмотренных гигиенических и медико-социальных мероприятий, направленных на максимальное ограничение распространня этой инфекции [23]. По всей вероятности, что эти способы смогут снизить потенциальную опасность хронической ВГВ-инфекции, как фактора онкологического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика рака печени. Серия технических докладов ВОЗ N.691. Женева, 1985, 34 с.

2. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Первичный гепатоцеллюлярный рак печени и гепатит В.//Вопр. вирусологии, 1990, N.4, с.274-275;

3. Begent R. Infections in cancer patients. / Treatment of cancer. Eds. K.Sikora and K.Halnan. London: Chapma and hall med., 1990, p.805-808:

4. Голосова Т.В., Власихина Е.М. Вирусный гепатит В. М.: ВНИИМИ, 1984, 74 с.

5. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Под ред. М.И.Михйлова. Баку: Элм: 1993, 147 с.

6. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С // Инфекционные болезни: новости, мнения обучение, 2019, N.2, с.59-63.

7. Ахмедова И.Н. Особенности распространения вирусного гепатита В у онкологических больных. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Баку, 1994, 25 с.

8. Мамедов М.К. Злокачественные опухоли и инфекции, обусловленне ДНК-содержащими онкогенными вирусами. Автореф... дисс. доктора мед. наук. М., 1991, 48 с.

9. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Зейналов Р.С. и др. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, как предиктор ухудшения прогноза онкологических заболеваний //Современные достижения азерб. медицины, 2019, N3, с.28-32

10. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Токсические проявления противоопухолевой химиотерапии и инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С // Мир вирусных гепатитов,2004, N.3, с.9-10

11. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Михайлов М.И. Онкологические аспекты изучения вирусного гепатиа В и важнейшие итоги их изучения минувшие 30 лет // Азерб.Ж. онкоогии, 2023, N.1, с.50-58

12. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Главные итоги изучения онкологических аспектов вирусного гепатита В за минувшие тридцать лет // Гепатология и гастроэнтеролгия (Гродно), 2024, N.1, с.11-18

13. Наумова А.К., Сотникова Е.Н., Цибиногин В.Б. и др. Вирус гепатита В и возникновение эмбриональных опухолей человека // Молекулярная биология, 1988, N. 22, с.106-110

14. Blumbrg B., Sutnick A., London W. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. //Bull. NY Acad.Med., 1968, v.44, p.1566-1586.

15. Andersen E., omland L., Jepsen P. et al. Risk of all type cancer, hepatocellular carcinoma, non-hodgkin' lymphoma and pancreatic cancer in patients infected with HBV // J.Viral Hepatitis, 2015, v.22, p.828-834

16. Song C, Lv j., Liu Y et al. Asssociations between Hepatitis B infection and risk of all cancer type // JAMA Netw Open, 2019, 2, e195718

17. Мамедов М.К. Еще один онкологический аспект гепатита В. /Международная конференция: Война и мир вирусов, посвященной 70-летию кафедры вирусологии РМАПО Минздрава РФ под ред. Е.Ю.Малинниковой (05.06. 2025). М., 2025, с.28-33.

18. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, как фактор формирования приобретенной предиспозиции к непеченочных злокачественным опухолям // Биомедицина, 2021, N.4, с.4-13

19. Мамедов М.К. Неонкогенные вирусы и злокачественные опухоли человека // Биомедлицина, 2005, N.3, с.3-11

20. Матэ Ж. Досье рака. М.Мир: 1983, 268 с.

21. Мамедов М.К., Михайлов М.И. О возможной перспективности расширения масштабов вакцинации против вирусного гепатиа В с позиции онкологии // Азерб. Ж. онкологии, 2022, 2, с.71-75

22.Locarnini S., Hatzakis A., Chen D., Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs // J Hepatol., 2015, 62, p.76-86.

23. Михайлов М.И. Программа элиминации гепатита В / Вирусные гепатиты: история и истории. М.: Изд-во ИКАР, 2025, с.472-476

Xülasə

Pepatit B virusunun öyrənilmısinin daha bir onkoloji aspekti

M.Q. Mamedov, M.K. Mixaylov

Bu məqalədə virus hepatit B problemi müasir onkologiya baxımından araşdırılır və virus hepatit B tədqiqatının ən vacib aspektləri əks olunur. Onlar vurğulayırlar ki, bu infeksiyanın yeni müəyyən edilmiş onkoloji aspekti onun bir sıra bədxassəli şişlərin inkişaf riskini artıran amil kimi çıxış etmək qabiliyyətidir.

Summary
Concerning another oncological aspects of viral hepatitis B studying
M.K.Mamedov, M.I.Mikhailov

The paper is dedicated to problem of viral hepatitis B from point of view of modern oncology and reflected most importants aspects of the infection studyig. The authors emphased than newly identified oncological aspect of the infection is its ability to play role of factor increase risk of malignant tumors development.

Daxil olub: 03.12.2024