

## ГЛАВНЫЕ ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В ЗА МИНУВШИЕ ТРИДЦАТЬ ЛЕТ



<sup>1</sup>М. К. Мамедов, <sup>2</sup>М. И. Михайлов

<sup>1</sup>Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

<sup>2</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

Обзор посвящен проблеме вирусного гепатита В с точки зрения современной онкологии и отражает важнейшие итоги 30-летнего изучения данной инфекции с позиции онкологов.

Авторы обобщили данные, демонстрирующие существование нескольких онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), в частности: роль ВГВ-инфекции в возникновении гепатоцеллюлярного рака и опухолей другого гистогенеза; особенности распространения и течения данной инфекции среди онкологических пациентов; значение данной инфекции в онкологической клинике; тактика лечения онкологических пациентов с ВГВ-инфекцией; возможности лекарственной коррекции негативного влияния инфекции на течение онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** гепатит В, злокачественные опухоли, онкологические пациенты.

## MAIN OUTCOMES OF VIRAL HEPATITIS B-RELATED ONCOGENICITY STUDY OVER THE PAST THIRTY YEARS

<sup>1</sup>M. K. Mamedov, <sup>2</sup>M. I. Mikhailov

<sup>1</sup>National center of oncology, Baku, Azerbaijan

<sup>2</sup>FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Russian Federation

The review is devoted to viral hepatitis B-related oncological aspects and reflects the most important outcomes of this infection 30-year study in oncological terms.

The authors summarized the data demonstrating the existence of several hepatitis B virus (HBV)-related oncological aspects, in particular: the role of HBV infection in the occurrence of hepatocellular cancer and tumors of other histogenesis; HBV spread and course peculiarities in cancer patients; the significance of this infection in oncology practice; treatment tactics for cancer patients with HBV infection; drug therapy potentials for the management of the infection negative impact on the course of cancer.

**Keywords:** Hepatitis B, malignant tumors, cancer patients.

### Автор, ответственный за переписку:

Мамедов Мурад Кияс оглы, д-р мед. наук, проф., Национальный центр онкологии МЗ Азербайджанской Республики, e-mail:m.mamedov@inbox.ru

### Corresponding author:

Mamedov M. K., PhD, MD (Medicine), Professor, National center of oncology, e-mail:m.mamedov@inbox.ru

**Для цитирования:** Мамедов, М. К. Главные итоги изучения онкологических аспектов вирусного гепатита В за минувшие тридцать лет / М. К. Мамедов, М. И. Михайлов // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 1. С. 11-17. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-11-17>.

**For citation:** Mamedov MK, Mikhailov MI. Basic results of investigations of oncological aspects of viral hepatitis B for the past thirty years. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(1):11-17. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-11-17>.

В 1983 г. штаб-квартира ВОЗ издала технический доклад экспертов ВОЗ за № 691 под названием «Профилактика рака печени», в котором был представлен итоговый документ, принятый на проходившем в январе-феврале в г. Женеве совещании ВОЗ по профилактике рака печени (РП). В работе совещания приняли участие более 30 экспертов ВОЗ по разным проблемам (инфекционной патологии, вирусологии, гастроэнтерологии и онкологии), а также ученые из Международного агентства по изучению рака (г. Лион).

В данном документе гепатоцеллюлярный рак печени (ГРП) официально признан злокачественной опухолью (ЗО), этиологически связанной с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ). ВГВ-инфекция по канцероген-

ному воздействию на человека признавалась сопоставимой с курением. Но главное, в этом документе прямо указывалось, что вакцина против гепатита В (ГВ) сможет стать первым средством, пригодным для иммунопрофилактики ГРП, а ее проведение – первой возможностью предотвращения ГРП человека. Высказано предположение, что вакцинация, проведенная, как минимум, в эндемичных по ГРП регионах мира, способна снизить показатели заболеваемости ГРП [1].

На связи ГРП с инфекцией указывали работы К. Рокитанского (1849) и К. Сабурин (1881), которые описанный рак печени называли «гепатомой». К 1910 г. в Германии Х. Эггл, показав, что у большинства пациентов с гепатомой имелись гистологические признаки цирроза печени (ЦП), назвал ее «гепатобилиарным раком». В 1911 г.

К. Ямагива в г. Токио разделил последний на 2 типа: гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак [2].

Впервые на вероятную связь ГРП с гепатотропной инфекцией в 1950 г. указал англичанин Дж. Финдли, участвовавший в опытах на волонтерах по изучению этиологии гепатитов, проведенных группой англо-американских ученых в 1943-1945 гг. (на основе результатов этих опытов в 1947 г. появилось название "ГВ"). Первое прямое указание на связь ГРП с хроническим гепатитом появилось в статье Ш. Шерлок и ее коллег, опубликованной в 1970 г. в журнале *Lancet* [3]. Результаты дальнейших широкомасштабных эпидемиологических наблюдений и даже экспериментальных исследований уже к началу 80-х гг. подтвердили обоснованность такого взгляда.

Проведение упомянутого совещания в 1983 г. под эгидой ВОЗ ознаменовало признание профессионального интереса онкологов к ВГВ-инфекции как к непосредственной причине возникновения злокачественного образования (ЗО) у человека. Интерес онкологов Азербайджана к ГВ оставался минимальным до 1993 г., когда в г. Баку была издана монография «Онкологические аспекты вирусного гепатита В» [4].

Авторы книги вполне определенно указали, что профессиональный интерес онкологов к ВГВ-инфекции не должен ограничиваться взглядом на ВГВ как на «возбудителя» ГРП. На обоснованность этого взгляда указывали и первые полученные к середине 90-х гг. XX века данные о том, что проведение вакцинации против ГВ в эндемичных по ВГВ странах реально привело к заметному снижению частоты регистрации у населения ГРП.

Оценивая значение данной книги, известный вирусолог, член-корреспондент АМН СССР, профессор А. Г. Букринская почти через десять лет после ее издания отмечала, что книга представляла научную новизну. Авторы обозначили ряд самостоятельных научных направлений в онкологии, связанных с ВГВ-инфекцией, назвав их в монографии «онкологическими аспектами» изучения ГВ [5-8]. Результатом развития данного направления стало появление в самом начале XXI в. в ряде фундаментальных руководств по онкологии глав об инфекциях у пациентов с ЗО, разделов, посвященных проблеме ГВ и ГС в известных учебниках по клинической онкологии, изданных в США и Англии в 2001-2002 гг., а также в изданиях, вышедших в России в 2004 и 2009 гг. [9-12].

Необходимо отметить, что большое значение имели совместные клинико-лабораторные и экспериментальные исследования вирусологов и онкологов России и Азербайджана, которые были начаты в середине 80-х гг. XX в., продолжались почти четверть века и завершились ин-

тересными результатами, которые легли в основу нескольких диссертаций, монографий, сотен публикаций, получивших высокую оценку научного сообщества. В соответствующих разделах обзора кратко охарактеризованы обозначенные аспекты ВГВ-инфекции.

**Онкогенный аспект.** Изначально считалось, что причинная связь между ГВ и ГРП, скорее всего, опосредуется через ЦП, который рассматривался как исход хронического ГВ (ХГВ) и условие, благоприятствующее развитию ГРП. Но в середине 70-х гг. обнаружили способность ВГВ интегрировать свою ДНК в геном инфицированных клеток, а в 90-х гг. в геноме ВГВ выявили молекулярные промоторы канцерогенеза. В итоге ВГВ был отнесен к истинно онкогенным вирусам. Более того, ВГВ и родственные ему вирусы животных (гепаднавирусы) были включены в группу «ретроидных» вирусов.

Заметим, что сомнения в прямой причастности ВГВ к ГРП полностью исчезли после появления данных о том, что вакцинация против ГВ в ряде эндемичных по ГРП стран Юго-Восточной Азии привела к снижению заболеваемости ГРП во много раз. Это имело большое значение, так как выяснилось, что если ГРП в странах Европы связан преимущественно с инфекцией, вызванной вирусом ГС (ВГС), то основная часть ГРП в Азии и Африке обусловлена именно ВГВ-инфекцией.

Вместе с тем к началу XXI в. были установлены те молекулярно-генетические свойства ВГВ, которые имеют прямое отношение к канцерогенезу. В частности, раскрыт ряд закономерностей и особенностей развития ассоциированного с ВГВ гепатоканцерогенеза: в отличие от ВГС-инфекции ВГВ-инфекция может завершиться более быстрым возникновением ГРП, причем при отсутствии признаков ЦП; были идентифицированы некоторые из эпигенетических факторов как способствующих, так и тормозящих процесс возникновения ГРП на фоне ВГВ-инфекции.

**Эпидемиологический аспект.** За минувшие годы обобщены клинико-сероэпидемиологические данные об особенностях распространения и течения ВГВ-инфекции среди пациентов с разными ЗО. Частота выявления HBsAg у пациентов с ЗО колеблется и зависит в первую очередь от эпидемиологической ситуации в регионах, в которых проводились исследования. В то же время этот показатель, независимо от регионов, среди пациентов с ЗО заметно превышает таковую у здоровых лиц, живущих в тех же регионах. Эти факты позволяли считать пациентов с ЗО одной из типичных многочисленных групп с высоким риском инфицирования ВГВ.

В многочисленных наблюдениях получены данные, согласно которым ВГВ-инфекция среди пациентов онкологических стационаров может считаться широко распространенной интеркур-

рентной инфекцией (по степени распространения уступает лишь герпесвирусным инфекциям) [7, 12].

Во многих наблюдениях показано, что показатель инфицированности ВГВ наиболее высок у пациентов с хроническими лейкозами и наиболее низок у пациентов с солидными ЗО; пациенты с лимфомами «занимают» промежуточное положение. В большинстве исследований отмечалось, что показатели инфицированности пациентов с ЗО возрастают с увеличением клинической стадии соответствующих заболеваний и длительности пребывания в онкологической клинике.

ВГВ-инфекция среди пациентов с ЗО полностью отвечает характеристикам типичной трансфузионной инфекции, высокая инфицированность этих пациентов объясняется многочисленностью парентеральных манипуляций и процедур, при которых ВГВ проникает в организм.

Поэтому при недостаточно эффективной профилактической работе в онкологических стационарах может происходить одновременное заражение нескольких пациентов и даже медицинских работников. Именно данный факт свидетельствует в пользу мнения о целесообразности вакцинации против ГВ всех госпитализируемых пациентов с ЗО, не имеющих антител к ВГВ [11].

Придерживаясь такой позиции, было трудно объяснить тот факт, что частота выявления инфекции у пациентов даже с начальными стадиями ЗО превышала показатель ее выявления у здоровых лиц – в наших наблюдениях обнаружилось, что значительная часть пациентов с ЗО были носителями HBsAg уже в момент первого обращения в онкологическое учреждение [6].

Это обстоятельство еще в 1992 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?» [4]. Обоснованность такого вопроса подтвердилась лишь в 2019 г., когда стали известны результаты проведенного в США широкомасштабного эпидемиологического наблюдения, доказывающие, что на фоне ВГВ-инфекции достоверно повышается риск развития более десятка типов ЗО [13].

Эти данные, еще не получившие однозначной интерпретации, прямо указывали на то, что хроническая ВГВ-инфекция действительно способна выступать в качестве предиктора повышения перmissивности организма по отношению к ряду ЗО и формирования вторичной предрасположенности к ЗО [4]. Это означает, что содержание рассмотренного выше «онкогенного» аспекта инфекции не исчерпывается ее связью с ГРП, но охватывает также вопросы связи инфекции с другими ЗО. Очевидно, что это высвечивает еще один ранее неизвестный онкологический аспект изучения данной инфекции.

Более того, из указанного факта вытекает важный практический вывод о том, что вакцинацию против ГВ можно рассматривать и как средство, снижающее риск возникновения ряда других ЗО. Иначе говоря, такая вакцинация может стать одним из средств первичной профилактики некоторых ОЗ [14].

**Клинико-патогенетический аспект** охватывает сведения, отражающие особенности клинико-патогенетических форм хронической ВГВ-инфекции, ее течения и исходов у онкологических пациентов и значение патоморфоза данной инфекции, протекающей на фоне ЗО.

Согласно накопленным к настоящему моменту сведениям, у большинства пациентов с ЗО эта инфекция протекает в субклинической форме и лишь у небольшой части пациентов сопровождается желтухой.

Для характеристики патогенетических форм течения инфекции мы воспользовались известной классификацией вариантов течения гепатотропных вирусных инфекций, основанной на выделении 4 форм: инаппаратной (не сопровождающейся подъемом активности аминотрансфераз и уровня билирубина в крови), гиперферментемической (повышается лишь активность аминотрансфераз, но не уровень билирубина), билирубинемической (при умеренном повышении уровня билирубина) и гипербилирубинемической (при значительном повышении уровня билирубина и появлении желтухи).

Используя эту классификацию, можно говорить, что наиболее часто у пациентов с ЗО отмечается инаппаратная форма инфекции, доля которой в общем балансе форм в среднем составляет не менее половины. Частота таких форм инфекции наиболее высока у пациентов с запущенными стадиями ЗО. Гиперферментемическая и билирубинемическая формы также встречаются почти у половины всех пациентов с ЗО. При этом гипербилирубинемическая форма, являющаяся аналогом желтушной формы, выявляется у единичного числа пациентов.

Отмеченная особенность, скорее всего, проявление того, что направленные против гепатоцитов аутоагрессивные реакции, лежащие в основе патогенеза ГВ, у пациентов с ЗО ослаблены из-за иммунокомпрометации этих пациентов, обусловленной как системным действием ЗО, так и ятрогенными воздействиями (химиотерапия, лучевая терапия и др.).

**Иммунологический аспект.** Исследования данного аспекта были инициированы тем, что пациенты с ЗО признаются одной из групп иммунокомпрометированных лиц. Такие исследования проводились с целью выяснения возможных негативных последствий реализации иммунотропной активности ВГВ-инфекции и для оценки риска усугубления степени иммунокомпрометации данных пациентов.

Результаты исследований показали, что развитие ВГВ-инфекции у онкологических пациентов может сопровождаться появлением целого ряда изменений иммунологических показателей, отражающих нарушения в функциях врожденного и приобретенного иммунитета и подтверждающих факт иммунокомпрометации пациентов. Вместе с тем эти же изменения отмечаются и у других категорий лиц, инфицированных ВГВ. При этом отклонения показателей у инфицированных пациентов с ЗО не имеют существенных отличий от аналогичных изменений у неинфицированных онкологических пациентов с теми же ЗО, находящихся в одних и тех же клинических стадиях. Полагаем, что изменение некоторых из этих лабораторных показателей в принципе может приобретать важное значение в силу их возможной связи с отягощением течения опухолевого процесса или ухудшением общего состояния пациентов с ЗО.

В этом отношении характерны данные о том, что у пациентов с ЗО с текущей хронической ВГВ-инфекцией наиболее часто выявляются следующие иммунологические сдвиги: снижение функциональной активности естественных киллерных клеток, отвечающих за способность противостоять вирусным инфекциям и обеспечивающих противоопухолевую (и противометастатическую) резистентность; изменения уровней интерферонов в крови; ослабление активности нейтрофилов, обеспечивающих противоинфекционную резистентность и заметное повышение частоты выявления признаков иммунопатологической настроенности.

Формально это позволяло считать, что наличие у онкологических пациентов хронической ВГВ-инфекции повышает степень их иммунокомпрометации, может таким образом негативно влиять на противоопухолевую резистентность и, соответственно, ускорять прогрессию ЗО и отягощать течение онкологических заболеваний. Практически все отмеченные иммунологические сдвиги чаще всего выявлялись у тех пациентов, у которых имелись биохимические признаки дисфункции печени, а частота их выявления у пациентов с инаппарантными формами инфекции практически не отличалась от таковой у пациентов с ЗО, не инфицированных ВГВ.

Данный факт предполагал, что усугубление иммунокомпрометации, отмечаемое у инфицированных пациентов, было связано не столько с иммунодепрессивным действием самой хронической инфекции как таковым, сколько с вызванной ею дисфункцией печени и ее негативным влиянием на функционирование иммунозависимых систем структурного гомеостаза.

**Клинические аспекты.** Признание ВГВ-инфекции одной из распространенных интеркуррентных инфекций предопределяет то, что для онколога, решающего типовые клиниче-

ские задачи, связанные с лечением пациентов с ЗО, эта инфекция имеет вполне определенное клиническое значение. На основе результатов наблюдений за пациентами, инфицированными ВГВ, надо выделить 2 клинических аспекта данной инфекции, каждый из которых имеет практическое значение.

Первый клинический аспект был связан с возможным негативным влиянием хронической ВГВ-инфекции на течение, а, возможно, и на прогноз ЗО, что было известно из литературы [4]. Имелись сообщения о том, что острый ГВ у пациентов с ОЗ способен отягощать их состояние и негативно отражаться на течении данных заболеваний и результатах их лечения. Но, учитывая, что ВГВ-инфекция у пациентов с ОЗ в большинстве случаев протекает в субклинических формах, более актуален вопрос о характере влияния разных форм инфекции на течение ЗО.

Установлено, что наличие хронической ВГВ-инфекции у пациентов с раком молочной железы и ходжкинской лимфомой, даже у пациентов с раком желудка прямо коррелировало с ухудшением непосредственных результатов химиотерапии (ХТ) этих пациентов. Установлена прямая корреляция между наличием хронической ВГВ-инфекции и ухудшением отдаленного прогноза у пациентов с раком молочной железы в виде снижения показателей годовой выживаемости [15, 16, 17].

Касаясь природы вероятных механизмов негативного влияния ВГВ-инфекции на эволюцию ЗО, отметим, что оно едва ли связано только с усилением иммунокомпрометации инфицированных пациентов. Скорее всего, в формировании такого влияния решающий вклад вносят метаболические (позднее и иммунологические) сдвиги, обусловленные дисфункцией печени, вызванной ВГВ-инфекцией [17, 18].

Второй клинический аспект был признан существенным в связи с тем, что наличие у пациентов с ЗО хронической ВГВ-инфекции могло препятствовать проведению противоопухолевой терапии (ПОТ) или, как минимум, ограничивать возможности такого лечения. Так, ВГВ-инфекция у пациентов с ЗО была исследована в качестве потенциального фактора, ограничивающего возможности использования для лечения таких пациентов как хирургических операций (ХО), так и ХТ и лучевой терапии (ЛТ).

Оказалось, что хроническая ВГВ-инфекция у пациентов с ЗО в некоторых ситуациях ограничивала возможности проведения ХО: на фоне инфекции отмечалось повышение частоты регистрации «ранних» и даже отдельных «поздних» осложнений ХО и ухудшение течения послеоперационного периода. Более того, наличие у пациентов с ЗО хронической ВГВ-инфекции коррелировало не только с частотой регистрации, но и с выраженностью некоторых побочных



эффектов противоопухолевого лечения. Такая корреляция проявилась как при ХТ (в виде токсических эффектов), так и при ЛТ (в форме тяжелых «лучевых» реакций). Было ясно, что при выраженности таких проявлений во избежание риска развития тяжелых поражений печени приходится останавливать проведение ПОТ. Кроме того, нельзя исключать и такое проявление побочного влияния ПОТ, как реактивация персистирующего ВГВ в виде резкого возрастания интенсивности его репродукции и развития соответствующей клинической картины.

Итак, из изложенного следует, что наличие у пациентов ЗО хронической ВГВ-инфекции может ограничивать возможности консервативного (ХТ и/или ЛТ) лечения и вынуждать врача снижать интенсивность лечения ЗО (редуцировать дозы противоопухолевых препаратов или дозы ионизирующего излучения или изменять его режимы), а иногда даже препятствовать продолжению ПОТ.

Рассматривая вероятные механизмы, определяющие способность ВГВ-инфекции негативно влиять на побочные эффекты ПОТ, отметим, что, скорее всего, они связаны с наличием у инфицированных пациентов с ЗО поражения печени, поскольку в абсолютном большинстве случаев эти эффекты регистрировались у тех инфицированных пациентов, у которых выявлялись лабораторные признаки печеночной дисфункции.

Можно полагать, что с наличием такой дисфункции связаны клинически не проявляющиеся нарушения барьерной, детоксицирующей и синтетической функций печени. Это значит, что при дополнительных функциональных «нагрузках» на печень процесс повреждения гепатоцитов может обретать более интенсивный характер, а дисфункция печени – более выраженный характер, вплоть до развития тяжелых клинических проявлений.

**О стратегии и тактике ведения пациентов, инфицированных ВГВ.** В ходе проведенных в течение нескольких лет клинико-лабораторных наблюдений за значительной по численности группой пациентов с раком молочной железы, а позднее и за большими группами пациентов с раком легкого и желудка, инфицированных ВГВ, было отмечено, что проведение ПОТ, в первую очередь ХТ, влекло за собой развитие токсических побочных эффектов лечения лишь у определенных категорий пациентов [18].

Объективный ретроспективный анализ результатов оценки клинического значения ВГВ-инфекции в качестве фактора, способного ограничивать возможности ПОТ, показал, что среди пациентов, у которых был выявлен ВГВ (HBsAg), можно выделить 3 клинические категории, которые различаются по частоте проявлений побочных действий и осложнений противоопухолевой терапии.

Так, к группе 1 были отнесены пациенты, у которых имелись клинические признаки гепатита (желтуха, интоксикация и др.) и выраженное изменение биохимических показателей крови. К группе 2 отнесли пациентов, у которых не было клинических признаков гепатита, выявлялись лишь умеренные изменения биохимических показателей крови. И к группе 3 были отнесены те пациенты, которые не имели каких-либо клинических признаков гепатита и лабораторных признаков дисфункции печени. Эти группы отличались друг от друга разной степенью риска развития побочных эффектов и осложнений ПОТ – у пациентов 1-й категории он был максимальным, 2-й категории – средним, 3-й категории – минимальным.

С учетом этого обстоятельства и приняв во внимание уже упоминавшееся выше клинико-патогенетическое сходство ВГС-инфекции и ВГВ-инфекции, а также результаты наших собственных клинико-лабораторных наблюдений, мы пришли к выводу о том, что даже субклинически протекающая ВГС-инфекция способна выступать в качестве фактора, ограничивающего возможности проведения ПОТ.

На основе представленного выше разделения инфицированных ВГВ пациентов с ЗО были разработаны стратегия и тактика лечения таких пациентов. При этом упомянутая стратегия в итоге сводится к определению (по результатам клинико-лабораторного обследования) принадлежности каждого из пациентов к одной из указанных выше клинических категорий. В основе тактики ведения таких пациентов был принцип оценки возможности применения для лечения каждого из пациентов адекватных методов ПОТ, исходя из принадлежности пациента к соответствующей клинической категории и с учетом индивидуальных особенностей его организма [19, 20].

**Терапевтические аспекты.** После обнаружения у пациентов с ЗО способности ВГВ-инфекции негативно влиять на побочные эффекты ПОТ и ограничивать возможности лечения онкологических пациентов был поставлен вопрос о поиске возможностей для лекарственного ослабления такого влияния. В ходе поиска сформировались два его направления.

Первое из этих направлений исходило из того, что негативное влияние инфекции на побочные эффекты ПОТ обусловлены дисфункцией печени, для медикаментозной коррекции которой могут использоваться гепатотропные препараты. В свое время с этой целью была предложена комбинация 3 препаратов с разным механизмом действия.

Второе направление основывалось на представлении о том, что ослабить отмеченное выше влияние можно путем подавления репродукции ВГВ. Первоначально с этой целью было предло-

жено использовать препараты рекомбинантного альфа-интерферона и даже пегилированного интерферона. Однако эти препараты обладали выраженными побочными эффектами, которые суммировались с побочным действием ПОТ и негативно отражались на состоянии пациентов. Возможности использования данного подхода значительно расширились после появления новых пероральных противовирусных препаратов, назначение которых не было сопряжено с какими-либо побочными эффектами [19].

Подводя итоги изложенному выше, нельзя не отметить, что успехи, достигнутые за минувшие десятилетия в области целенаправленного изучения онкологических аспектов ГВ, а точнее, аспектов ВГВ-инфекции, имели не только практическое, но и важное теоретическое значение. В частности, идеологическая основа этих исследований, и особенно методические подходы оказались удобными и полезными при изучении онкологических аспектов вирусного ГС, которое оказалось также весьма плодотворным и привело к получению данных, заметно обогативших клиническую онкологию [20].

### Выводы

В итоге целенаправленного многолетнего изучения онкологических аспектов ГВ получены сведения, которые послужили основой для формирования современных представлений о значении ВГВ-инфекции с точки зрения современной онкологии. Эти представления могут быть выражены в форме основных парадигм.

ВГВ может быть отнесен к числу онкогенных вирусов, поскольку вызванная им хроническая инфекция играет роль одного из основных фак-

торов возникновения ГРП. Кроме того, наличие хронической ВГВ-инфекции повышает риск возникновения еще нескольких ЗО, не имеющих прямой связи с ГРП.

ВГВ-инфекция – одна из самых распространенных среди пациентов с разными ЗО, и эти пациенты – одна из многочисленных групп лиц, отличающихся высоким риском инфицирования ВГВ.

Острая и хроническая ВГВ-инфекции сопровождаются разнообразными изменениями в иммунной системе, выступают как один из факторов иммунокомпрометации инфицированных лиц, особенно инфицированных онкологических пациентов.

Хроническая ВГВ-инфекция у онкологических пациентов может протекать в разных формах, но чаще всего она протекает в инаппаратной и субклинической формах, часто сопровождается субклинической дисфункцией печени.

Хроническая ВГВ-инфекция у пациентов с ЗО может негативно влиять на течение некоторых ЗО и выступать в роли фактора, ограничивающего возможности противоопухолевого лечения. Однако это влияние проявляется лишь у определенной части пациентов. Приняв во внимание последнее обстоятельство, можно использовать принцип отбора пациентов, имеющих минимальный риск развития осложнений ПОТ. В настоящее время влияние ВГВ-инфекции может корректироваться назначением пациентам с ЗО современных противовирусных, а также гепатотропных препаратов с разным механизмом действия.

### References

- World Health Organization. Prevention of liver cancer: report of a WHO meeting [held in Geneva from 30 Jan to 4 Feb 1983] [Internet]. Geneva; 1983. 34 p. (World Health Organization technical report series; no. 691). Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/39171>
- Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology: principles and practice. History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag; 2006. Chap. 34, Chronic hepatitis; p. 691-714.
- Sherlock S, Fix R, Niazi S, Scheur P. Chronic liver disease and primary liver-cell cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in serum. *Lancet*. 1970;1(7659):1243-1247. doi: 10.1016/s0140-6736(70)91737-x.
- Aliev DA, Mamedov MK, Gudratov HO. Onkologicheskie aspekty virusnogo gepatita B. Mihajlov MI, ed. Baku: Bilik; 1993. 147 p. (Russian).
- Bukrinskaja AG. Ob onkologicheskikh aspektah transfuzionnyh virusnyh gepatitov. *Azerbajdzhanskij zhurnal onkologii i smezhnyh nauk* [Azerbaijan journal of oncology and related sciences]. 2002;9(1-2):112-113. (Russian).
- Mamedov MK, Mihajlov MI. Transfuzionnye virusnye gepatity i onkologicheskie zabojevanija. Moscow: Kristall; 2008. 277 p. (Russian).
- Mihajlov MI, Mamedov MK. Virusnye gepatity B i C u onkologicheskikh bolnyh. Moscow: VK; 2012. 228 p. (Russian).
- Gijasbejli SR. Infekcija, vyzvannaja virusom gepatita B: ne-tradicionnye aspekty. *Vita Med J*. 2000;1:15-21. (Russian).
- DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10<sup>th</sup> ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2015. Chap. 132, Infections in the cancer patients; p. 1931-1959.
- Price P, Sikora K, eds. Treatment of cancer. 4<sup>th</sup> ed. London: Arnold; 2002. 1250 p.
- Davydov MI, chief ed. Jenciklopedija klinicheskoj onkologii: osnovnye sredstva i metody diagnostiki i lechenija zlo-kachestvennyh novoobrazovanij. Moscow: OOO "RLS-2004"; 2004. Chap. 9, Virusnye infekcii u onkologicheskikh bolnyh; p. 888-894. (Russian).
- Zhukov HV. Virusnye infekcii. In: Davydov MI, Dmitrieva HV, eds. Infekcii v onkologii. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2009. p. 115-124. (Russian).
- Mamedov MK, Mikhailov MI. Hronicheskaja infekcija, vyzvannaja virusom gepatita B, kak faktor formirovanija priobretennoj predispozicii k nepechenochnym zlokachestvennym opuholjam [Chronic infection caused with hepatitis B virus as a forming factor of the acquired predisposition to extrahepatic malignant tumours]. *Biomedicina* [Biomedicine (Baku)]. 2021;19(4):4-13. doi: 10.24412/1815-3917-2021-4-4-13. (Russian).
- Mamedov MK, Mihajlov MI. O vozmozhnoj perspektivnosti rasshirenija masshtabov vakcinacii protiv virusnogo gepatita B s pozicii onkologii. *Azerbajdzhanskij zhurnal onkologii i smezhnyh nauk* [Azerbaijan journal of oncology and related sciences]. 2022;2:71-75. (Russian).
- Mamedov MK, Mihajlov MK. Nositelstvo poverhnostnogo

- antigena virusa hepatita B kak odin iz neblagopriyatnyh prognosticheskikh faktorov pri rake molochnoj zhelezy. *Voprosy virusologii*. 1992;37(1):71. (Russian).
16. Giyasbeyli SR, Zeinalov RS, Mamedov MK, Orujli RN, Mikhailov MI. Neposredstvennye rezultaty lecheniya neoperabelnogo raka zheludka u bolnyh, inficirovannyh virusom hepatita B [Immediate results of inoperable stomach cancer treatment at patients infected with hepatitis B virus]. *Azerbajdzhanskij zhurnal onkologii i smezhnyh nauk* [Azerbaijan journal of oncology and related sciences]. 1999;5(1-2):28-31. (Russian).
  17. Mamedov MK, Mihajlov MI. O vlijanii subklinicheskoy infekcii, vyzvannoj virusom hepatita B na neposredstvennye i otdalennye rezultaty lecheniya bolnyh Hodzhkinskimi limfomami. *Biomedicina* [Biomedicine (Baku)]. 2005;4:38-39. (Russian).
  18. Mamedov MK, Mihajlov MI, Zeinalov RS. Hronicheskaja infekcija, vyzvannaja virusom hepatita B, kak prediktor uhadsheniya prognoza onkologicheskikh zabolevanij. *Sovremennye dostizhenija Azerbajdzhanskoj mediciny*. 2019;3:28-32. (Russian).
  19. Gijasbeyli SR, Mamedov MK. Hronicheskaja infekcija, vyzvannaja virusom hepatita B, kak prediktor uhadsheniya prognoza onkologicheskikh zabolevanij. *Sovremennye dostizhenija Azerbajdzhanskoj mediciny*. 2008;3:199-202. (Russian).
  20. Mamedov MK, Mikhaylov MI. Ocenka onkologicheskikh aspektov v izuchenii virusnogo hepatita C [Assessment of oncological aspects in viral hepatitis C studying]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019;8(2):59-63. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12008. (Russian).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Мамедов Мурад Кияс оглы, д-р мед. наук, проф., Национальный центр онкологии МЗ Азербайджанской Республики, e-mail:m.mamedov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-9777-1914

Михайлов Михаил Иванович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, e-mail:michmich2@yandex.ru, ORCID:0000-0002-6636-6801

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Mamedov M. K., PhD, MD (Medicine), Professor, National center of oncology, e-mail:m.mamedov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-9777-1914

Mikhailov M. I., PhD, MD (Medicine), Professor, FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, e-mail:michmich2@yandex.ru, ORCID:0000-0002-6636-6801

Поступила: 05.04.2024

Принята к печати: 11.04.2024

Received: 05.04.2024

Accepted: 11.04.2024



Краснова, Е. Е. Заболевания желчевыводящих путей у детей : учебное пособие / Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, Л. Н. Филиппова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 88 с.

В учебном пособии рассмотрены отдельные морфофункциональные особенности билиарного тракта, вопросы физиологии желчеобразования и желчеотделения, а также представлены материалы, касающиеся диагностики и лечебной тактики дискинезий желчевыводящих путей, хронического холецистита и желчнокаменной болезни. Приведены анамнестические, клинические и дополнительные критерии диагностики, позволяющие оптимизировать диагностическую тактику, а также программы назначения лечебно-коррекционных мероприятий с учетом индивидуальных и возрастных особенностей пациента. Отражены сведения, касающиеся новых клинических вариантов течения билиарных дисфункций у детей, — диспластикоассоциированных дискинезий желчевыводящих путей.

Пособие предназначено студентам медицинских вузов, а также врачам-педиатрам, гастроэнтерологам, терапевтам, врачам общей практики.