

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Статья посвящена некоторым проблемам изучения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, непосредственно связанным с современной теоретической и клинической онкологией. Что представляет профессиональный интерес для онкологов, гематологов и специалистов в области медицинской радиологии. Авторы обобщили данные, демонстрирующие реальное существование как минимум пяти онкологических аспектов этой инфекции. Они представили данные, отражающие важное теоретическое и клиническое значение некоторых из этих аспектов для врачей, работающих в онкологических отделениях и исследователей, работающих в других областях медицины.

Первый онкологический аспект этой инфекции основан на прямой связи хронической формы этой инфекции с развитием гепатоцеллюлярного рака печени. Интересно, что вирус гепатита С сегодня не считается онкогенным и его участие в гепатоканцерогенезе связано с какими-то особыми механизмами.

Второй онкологический аспект инфекции демонстрируется широким распространением этой инфекции среди онкологических и особенно среди онкогематологических больных, находящихся в профильных отделениях. Существование этого аспекта имеет в основном эпидемиологическое значение и связано с профилактикой этой инфекции в онкологических отделениях.

Третий онкологический аспект инфекции состоит в том, что распространение этой инфекции среди онкологических больных имеет важное клиническое значение. Это связано со способностью этой инфекции негативно влиять на течение и прогноз некоторых онкологических заболеваний. Кроме того, инфекция может играть роль фактора, ограничивающего возможности лечения онкологических больных.

Четвёртый онкологический аспект данной инфекции заключается в участии хронической формы этой инфекции в развитии некоторых форм неходжкинских лимфом. Механизмы связи между этой инфекцией и развитием названных лимфом до сих пор не идентифицированы.

Наконец, пятый онкологический аспект этой инфекции сводится к современным данным, демонстрирующим статистическую связь между этой инфекцией и развитием некоторых широко распространённых злокачественных опухолей непечёночного типа. Эти данные имеют важное теоретическое значение для современной онкологии.

Авторы полагают, что дальнейшее систематическое изучение упомянутых выше аспектов названной инфекции может позитивно повлиять на развитие медицинской науки вообще.

Ключевые слова: гепатит С; злокачественные опухоли; онкологические больные.

Для цитирования: Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А. Перспективы исследования онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *Российский онкологический журнал*. 2019; 24 (1–2): 39–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-39-44>.

Для корреспонденции: Мамедов Мурад Кияс оглы, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии, Баку, Азербайджан. E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Mamedov M.K., Mamedova T.N., Akhmedov Yu. A.

PERSPECTIVES OF INVESTIGATION OF ONCOLOGICAL ASPECTS OF INFECTION CAUSED WITH HEPATITIS C VIRUS

National centre of oncology, Baku, Azerbaijan,

The paper is dedicated to several problems of study of infection caused with hepatitis C virus directly connected with modern theoretical and clinical oncology and professionally interesting from point of view of oncologists, hematologists and specialists in field of medical radiology.

The author summarizes data which demonstrated the real existence of at the least main five oncological aspects of the infection. They present material reflected important significance some of these aspects for physician working in oncological units and researchers working in other fields of medicine.

First oncological aspect of the infection is based on direct connection of these infection chronic forms with development of hepatocellular cancer of liver. It is interesting that hepatitis C virus today is not considered as a carcinogenic virus and its participation in hepatocarcinogenesis connected with some special mechanisms.

Second oncological aspect of the infection is demonstrated with widely spreading this infection among oncological and especially among oncohematological patients staying in profile departments. Existence of this aspect has mainly epidemiologic significance and connected with prevention this infection in oncological units.

Third oncological aspect of the infection is that spreading of HCV-infection at oncological patients has important clinical significance. This connected with ability of infection negatively influence to course and prognosis some type of cancer.

Besides the infection can play a role of factor limiting possibilities of treatment of cancer patients.

Fourth oncological aspect of this infection is that participation of this infection chronic form in some type of non-Hodgkin lymphomas development. Mechanisms of connection this infection with named lymphomas development is not identified.

Finally, fifth oncological aspect of the infection consists the modern data demonstrated the statistic connection between the infection and in development of some widely spread non-hepatic malignant tumor. These data have important significance for modern oncology.

The authors suggest that further systematic investigation of above mentioned aspects of above mentioned infection may positive influence to development of medical science in general.

Keywords: *hepatitis C, malignant tumor, cancer patients*

For citation: Mamedov M.K., Mamedova T.N., Akhmedov Yu. A. Perspectives of investigation of oncological aspects of infection caused with hepatitis C virus. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2019; 24 (1–2): 39–44. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-39-44>.

For correspondence: Mamedov Murad Kiyas oglu, MD, PhD, DSc, professor, Deputy Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan. E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Information about authors:

Mamedov Murad Kiyas oglu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 21 August 2019
Accepted 16 September 2019

В 80-е гг. XX в. выяснилось, что инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), характеризующаяся глобальным распространением и занимающая важное место в инфекционной патологии человека, представляет собой вполне определённый профессиональный интерес и с точки зрения онкологов. В основе такого интереса лежали 3 момента.

Первый из них состоял в том, что обширные эпидемиологические данные указывали на то, что ВГВ-инфекция имеет прямое отношение к возникновению гепатоцеллюлярного рака печени (ГРП), а в 1985 г. эксперты ВОЗ официально признали её одним из важнейших для человека канцерогенных факторов [1]. Более того, считается, что углублённое изучение биологии ВГВ и его роли в этиопатогенезе ГРП не только привело к включению ВГВ и гепаднавирусов животных в число ДНК-содержащих онкогенных вирусов, но и заметно расширило представления о канцерогенезе вообще [2].

Второй момент был связан с частым обнаружением ВГВ-инфекции среди находившихся в профильных стационарах онкологических больных (ОБ). В итоге она была признана одной из эпидемиологически значимых интеркуррентных инфекций, широко распространённых среди ОБ, находящихся в клиниках онкологического и особенно онкогематологического профиля [3]. Приходится признать, что эта инфекция и в наши дни достаточно часто выявляется среди ОБ и борьба с её распространением в онкологических стационарах не утрачивает своей актуальности [4].

Третий момент состоял в том, что, даже субклинически протекая у ОБ, ВГВ-инфекция могла приобретать вполне определённое клиническое значение. Во-первых, она могла негативно влиять на результаты лечения ряда онкологических заболеваний (ОЗ). Во-вторых, её наличие ускоряло течение и ухудшало отдалённый прогноз некоторых из ОЗ (рака молочной железы и матки, ходжкинские лимфомы). В-третьих, она могла выступать в роли фактора, затрудняющего применение химиотерапии (ХТ) и даже лучевой терапии (ЛТ) из-за риска усиления их побочных негативных эффектов и развития печёочной недостаточности [5, 6].

Каждый из этих моментов к середине 90-х гг. XX в. уже рассматривался как один из самостоятельных аспектов изучения ВГВ-инфекции с позиций

онкологии [7]. Этот факт вместе с наличием у ВГВ некоторых особых свойств (мутагенный эффект, способность индуцировать аутоиммунные процессы и др.) позволяли считать, что проблема ВГВ-инфекции обрела междисциплинарный характер [8].

Вскоре после идентификации в 1989 г. вируса гепатита С (ВГС) и разработки методов лабораторной диагностики вызываемой им инфекции выяснилось, что помимо сходства патогенеза и клинической патофизиологии, ВГС-инфекции (ВГСИ) и ВГВ-инфекцию сближает и то, что и при ВГСИ отчётливо просматриваются те же три онкологических аспекта, которые ранее исследовались при ВГВ-инфекции [9]:

1. ВГСИ, как и ВГВ-инфекция, оказалась причастной к возникновению, по меньшей мере, к половине всех случаев ГРП.
2. Она оказалась широко распространённой среди ОБ, а антитела к ВГС (anti-HCV) среди этих больных выявляются в несколько раз чаще, чем у здоровых жителей соответствующих регионов.
3. Протекая у ОБ, она действительно могла приобретать конкретное клиническое значение, сходное с таковым у ВГВ-инфекции [10].

Неудивительно, что проблема ВГСИ, изначально изучавшаяся с позиций эпидемиологов и специалистов по инфекционной патологии, позднее привлекла внимание и онкологов и стала изучаться с учётом соответствующего опыта, накопленного при изучении ВГВ-инфекции.

Вместе с тем со временем выяснилось, что упомянутые три аспекта не исчерпывают всего содержания проблемы ВГСИ, рассматриваемой с позиций онколога. Это было обусловлено тем, что, с одной стороны, ВГСИ оказалась «виновной» в возникновении некоторых из лимфом (ЛФ), а с другой стороны, были получены данные о том, что на фоне этой инфекции увеличивается риск возникновения ряда других злокачественных опухолей (ЗО). Эти данные указывали на то, что став на позиции онколога, приходится говорить не о трех, а о пяти онкологических аспектах ВГСИ.

Занимаясь несколько лет изучением ВГСИ среди находящихся в онкологической клинике ОБ и оценивая её значение с позиций онколога, в настоящем сообщении мы попытались кратко охарактеризовать современные онкологические аспекты изучения

ВГСИ с позиции современной науки и на примере накопленного нами фактического материала продемонстрировать клиническое значение каждого из этих аспектов.

Первый из онкологических аспектов изучения ВГСИ связан с её ролью в качестве фактора, инициирующего возникновение ГРП и, в частности, с признанием персистентной ВГСИ, клинически протекающей как хронический гепатит С (ХГС), предтечей значительной части случаев возникновения ГРП.

Существование высокой корреляции частоты развития ГРП с ХГС было подтверждено в широкомасштабных эпидемиологических наблюдениях, проведённых в ряде стран мира [11]. В 1994 г. комиссия Международного агентства по изучению рака отнесла ХГС к числу факторов, канцерогенных для человека, и связала с ХГС не менее чем с 25% регистрируемых в мире случаев заболевания ГРП (еще 50% случаев ГРП связывают с ВГВ-инфекцией) [12].

Однако несмотря на эпидемиологически безупречные данные о связи ВГСИ с ГРП, объяснить механизмы возникновения этой ЗО у больных ХГС в рамках традиционной молекулярно-генетической парадигмы канцерогенеза не удаётся из-за 2 обстоятельств.

- 1) ВГС не считается истинно онкогенным вирусом.
- 2) ГРП возникает лишь у больных, многие годы страдающих ХГС и имеющих признаки цирроза печени.

Поэтому сегодня в данном контексте ХГС рассматривается в основном как фактор, формирующий в организме приобретённую предрасположенность к ГРП, а цирроз печени считается эпигенетическим фактором, выступающим как своеобразный факультативный «предрак» печени [13].

Вместе с тем сведения о механизмах возникновения ГРП при ХГС всё ещё не считаются исчерпывающими и необходимость дальнейшего углублённого изучения этих механизмов не оспаривается [2].

Второй онкологический аспект изучения ВГСИ охватывает вопросы, касающиеся широты и особенностей распространения, течения и исходов этой инфекции среди находящихся в профильных стационарах ОБ, большинство из которых является иммунокомпрометированными.

К настоящему времени в целом ряде клинко-сероэпидемиологических наблюдений и, в том числе, проведённых в нашей клинике, были продемонстрированы наиболее характерные особенности распространения и течения ВГСИ среди больных различными ОЗ [14, 15].

Обобщив эти данные, можно представить их в форме нескольких тезисов, отражающих основные особенности этой инфекции у ОБ:

- Широта распространения ВГСИ среди ОБ колеблется от наблюдения к наблюдению и зависит от ряда факторов и обстоятельств и, в первую очередь, от эпидемиологической ситуации в регионах, в которых проводилось исследование. Средняя частота выявления ВГСИ более высока у больных лейкозами, более низка у больных ЗО мягких тканей и костей, а больные ЛФ занимают промежуточное место. При этом во всех случаях показатели инфицированности возрастают по мере увеличения клинической стадии ОЗ.
- Имеющиеся данные указывают на то, что в боль-

шинстве случаев среди ОБ в промежутках между циклами терапии ВГСИ протекает в инapparантной форме и несколько реже сопровождается лишь умеренным повышением активности сывороточных аминотрансфераз, причём чаще всего без подъёма билирубина. Желтушные формы заболевания наблюдаются крайне редко [16].

Вместе с тем, мы неоднократно отмечали ещё две особенности развития ВГСИ у ОБ. Первая из них состояла в том, что у большинства ОБ инфекция протекала с более высокой вирусной нагрузкой, нежели у лиц из других групп населения, заболевших ХГС.

Вторая особенность проявилась в том, что среди ОБ спонтанное выздоровление с элиминацией ВГС отмечалось в несколько раз реже, чем у лиц из контрольной группы [17].

Мы полагали, что обе указанные особенности были обусловлены иммунокомпрометацией ОБ, затруднявшей формирование полноценного иммунного ответа, обеспечивающего освобождение их организма от ВГС и тем самым предотвращающего хронизацию острой ВГСИ [18].

Отметим, что не решённым остаётся связанный с данным онкологическим аспектом вопрос о причинах и частоте реактивации персистирующего ВГС у ОБ в связи с их лечением, с применением разных подходов к противоопухолевой терапии [19]. Определённые перспективы в профилактике этого явления связывают с использованием для лечения ХГС у ОБ таргетных противовирусных препаратов [20].

Третий онкологический аспект ВГСИ касается её значения в онкологической клинике и сводится в основном к её оценке в качестве потенциального фактора, способного негативно влиять на течение и прогноз ОЗ или же затруднять адекватное лечение ОБ [21]. Именно систематическое изучение этого аспекта ВГСИ за минувшие 10 лет привело к осознанию нескольких моментов, имеющих наиболее важное клиническое значение ВГСИ как основы патологии, сопутствующей ОЗ [14].

Во-первых, хорошо известно, что развитие ВГСИ у ОБ таит в себе угрозу развития тяжёлого гепатита. На фоне проводимой ХТ или даже ЛТ такой гепатит, даже не становясь фатальным заболеванием, может оказаться непреодолимым препятствием как для начала, так и для продолжения уже начатого противоопухолевого лечения [22, 23].

Во-вторых, протекая у ОБ даже в субклинических формах, ВГСИ, как и некоторые другие вирусные инфекции, может снизить эффективность противоопухолевой защиты организма и тем самым косвенно стимулировать прогрессию ЗО [4]. Кроме того, в отдельных наблюдениях было показано, что субклинически протекающая ВГСИ способна ухудшить отдалённый прогноз ОЗ – в частности такое влияние описано при раке молочной железы и ЛФ [24, 25]. Между тем, этот существенный в клиническом отношении вопрос всё ещё остаётся малоизученным, а характер влияния ВГСИ на течение других ОЗ не известен и нуждается в исследовании [26].

В-третьих, сегодня известно, что наличие даже субклинической ВГСИ у ОБ может усилить интоксикацию, вызванную побочным действием ХТ и ЛТ [27]. Это может затруднить проведение противоопухолевого лечения, и даже стать абсолютным противопоказанием для её проведения.

Вместе с тем есть сообщения о том, что при некоторых патогенетических вариантах течения этой инфекции ХТ может проводиться без особого риска [23]. Однако до сих пор не ясно, какие из вирусологических или иных лабораторных показателей, характеризующих развитие ВГС, могли бы использоваться в качестве предикторов наиболее высокого риска развития осложнений ХТ [28].

И, наконец, в-четвёртых, не до конца изучен и вопрос о возможности фармакотерапевтического ослабления негативного влияния ХГС на течение ОЗ и побочные эффекты ХТ (и ЛТ). Поскольку возможности гепатотропной терапии всё ещё остаются ограниченными, можно было рассчитывать лишь на применение с этой целью противовирусной терапии. Однако, как известно, применение с этой целью препаратов интерферонов сопряжено с риском проявлений побочных эффектов, что ограничивало возможности их применения у ОБ [4]. Поэтому успешно решить проблему лечения ХГС у ОБ по всей вероятности удастся благодаря применению нового поколения противовирусных препаратов [29]. Во всяком случае, наше наблюдение показало, что применение данных препаратов может обеспечить достаточно высокую эффективность терапии ХГС у ОБ и, соответственно, ослабление прямого и опосредованного негативного влияния ВГС на течение и прогноз ОЗ [30].

Четвёртый онкологический аспект не прослеживается при ВГВ-инфекции и обнаруживается лишь при изучении ВГС. Его основу составляют убедительные данные о причастности хронической ВГС к возникновению В-клеточных вариантов неходжкинских ЛФ (НХЛ) [31, 32].

К настоящему моменту ассоциация между НХЛ и ВГС подтверждена многими исследованиями и считается, что хотя этот вирус не относится к числу онкогенных, инфицирование им повышает риск развития НХЛ не менее чем в 2–3 раза [33, 34].

Более того, имеются многочисленные сообщения о том, что проведение противовирусной терапии ОБ с ВГС-ассоциированными НХЛ в большинстве случаев обеспечивает регрессию этих ОЗ – поэтому таким пациентам сегодня рекомендуют лечение начинать с назначения противовирусных препаратов [35].

Характеризуя данный аспект ВГС, надо признать, что механизмы, лежащие в основе возникновения таких ЛФ, пока точно не идентифицированы, а их современная трактовка всё ещё сохраняет гипотетический характер [13, 36]. Очевидно, что дальнейшее исследование группы вопросов, связанных с этим аспектом, сможет принести интересные результаты.

И, наконец, о **пятом** онкологическом аспекте ВГС, так же не исследованном при ВГВ-инфекции. Теоретической предтечей его формирования ВГС стало высказанное в начале 90-х гг. XX в. предположение о том, что частое выявление инфекции среди ОБ может быть не результатом их внутригоспитального инфицирования, а следствием прямой причастности ВГС к возникновению не только ГРП и НХЛ, но и некоторых других ЗО [10, 12, 36]. Однако тогда гипотеза о повышении онкологического риска в отношении внепечёчных ОЗ каких-либо подтверждений не получила.

Идеологически ценным для развития концепции о способности ВГС инициировать повышение риска появления и внепечёчных ОЗ стало доказательство её роли в возникновении НХЛ. Единичные сообщения, косвенно подтверждающие реальность такой роли ВГС, были получены ещё в начале XXI в., когда появились отдельные сообщения о повышении среди больных ХГС частоты возникновения некоторых ОЗ (рака лёгкого, молочной железы, почки и др.) и повышения показателей смертности от них. Однако большинство этих данных были получены при оценке показателей заболеваемости ХГС в странах, расположенных в регионах, эндемичных в отношении ВГС-инфекции [37].

Лишь в 2015–2016 гг. были опубликованы данные, полученные двумя независимыми группами исследователей из США, крупных многоцентровых курортных исследованиях, в которых с помощью компьютерных программ были ретроспективно сравнены между собой данные о заболеваемости разными ОЗ среди двух проживающих в США групп лиц: больных ХГС и здоровых людей, живущих на этих же территориях.

На этом материале, в общей сложности охватывающем данные о более чем 45 тыс больных ХГС и примерно о 7 млн лиц, свободных от ВГС, ретроспективно был оценён риск возникновения как ОЗ вообще, так и различных ОЗ в отдельности [38, 39].

Оказалось, что общий показатель онкологической заболеваемости среди больных ХГС статистически устойчиво превосходил соответствующий показатель риска у лиц из общей популяции. При этом в числе ОЗ, которые у больных ХГС возникали чаще, чем у лиц из общей популяции, помимо ГРП и НХЛ, оказались рак лёгкого, полости рта, пищевода, желудка, поджелудочной железы, простаты, почки и даже множественная миелома.

Эти данные прямо указывали на то, что наличие ХГС реально повышало риск возникновения как печёчных, так и внепечёчных ОЗ и выступало в качестве фактора, формирующего вторичную предрасположенность к ОЗ вообще и к некоторым ОЗ в частности.

Из этих данных следует, что «армия» больных ХГС представляет собой многочисленную группу лиц с высоким риском возникновения как ГРП, так и ряда внепечёчных ОЗ. Это значит, что лечение ХГС у этих больных может снизить среди них показатели онкологической заболеваемости [36].

Актуальность дальнейшего исследования этого онкологического аспекта ВГС-инфекции очевидна, поскольку ещё предстоит изучить возможное влияние на частоту возникновения этих ОЗ и целого ряда сторонних факторов и, в том числе, географических особенностей регионов, где проводились наблюдения, специфики питания и наличия у обследованных лиц вредных привычек и, главное, курения и употребление алкоголя и т.д.

Таким образом, обобщая представленные выше сведения о ВГС, имеющие интерес с точки зрения онкологии, можно с достаточными основаниями говорить о том, что проблема ХГС действительно должна считаться междисциплинарной, а последовательная борьба с ВГС должна рассматриваться как полезная для снижения заболеваемости не только ХГС, но и целым рядом злокачественных опухолей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика рака печени. Серия технических докладов ВОЗ N.691. Женева. 1985; 58 С.
2. Лазаревич Н.Л. Молекулярные механизмы прогрессии опухолей печени. *Успехи биологической химии*. 2004; 44: 365–418.
3. Begent R. *Viral infection in cancer patients. Treatment of cancer*. Eds. K.Sikora et al. London: Chapman and hall med. 1992; 805–80.
4. Жуков Н.В. Вирусные инфекции. *Инфекции в онкологии*. Под ред. М.И.Давыдова, Н.В.Дмитриевой. М.: Практическая медицина. 2009; 115–124.
5. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Носительство поверхностного антигена вируса гепатита В как один из неблагоприятных прогностических факторов при раке молочной железы. *Вопросы вирусологии*. 1992; 1: 71.
6. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. *Мир вирусных гепатитов*. 2000; 5: 3–5.
7. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Под ред. М.И.Михайлова. Баку: Билик. 1993; 148 С.
8. Гиясбейли С.Р. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В: нетрадиционные аспекты. *Мир вирусных гепатитов*. 2001. 1: 15–21.
9. Букринская А.Г. Об онкологических аспектах трансфузионных вирусных гепатитов. *Азербайджанский Ж. онкологии*. 2001; 1: 112–3.
10. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Онкологические аспекты парентеральных вирусных гепатитов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2006; 5: 64–9.
11. Kwon A., Chung R. *Viral hepatitis and hepatocarcinogenesis*. Volberding P., Palefsky J. Viral and immunological malignancies. BC Decker Inc.: Hamilton. 2006; 242–56.
12. *Медицинская вирусология*. Под ред. Д.К.Львова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 683–90.
13. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза, ассоциированного с вирусами гепатитов В и С. *Азербайджанский Ж. онкологии*. 2006; 1: 132–8.
14. Михайлов М.И.: Мамедов М.К. *Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных*. М.: ВК. 2012; 228 С.
15. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. *Медицинские новости (Минск)*. 2016; 1: 70–2.
16. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К. Формы и варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком разных клинических стадий. Современные достижения азербайджанской медицины. 2015; 1: 29–42.
17. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 1: 55–8.
18. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. *Ж. инфектологии*. 2012; 1: 19–22.
19. Torres H., Hosry J., Mahale P. et al. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology*. 2018; 67: 36–47. DOI: 10.1002/hep.29344.
20. Yazici O., Sendur M., Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in

- cancer patients in era of targeted therapies. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 6716–24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6716
21. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Значение парентеральных вирусных гепатитов в онкологической клинике. *Медицинская вирусология*. 2006; 1: 142–48.
22. 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; 888–94.
23. Miura Y., Theriault R., Naito Y. et al. The safety of chemotherapy for breast cancer patients with hepatitis C virus infection. *J. Cancer*. 2013; 4: 519–23. DOI: 10.7150/jca.6231
24. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. и др. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как неблагоприятный прогностический фактор при раке молочной железы. *Мир вирусных гепатитов*. 2005; 12: 13–4.
25. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Влияние субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на результаты лечения ходжкинской лимфомы. *Мир вирусных гепатитов*. 2005; 11: 11–3.
26. Borchard R., Torres H. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 2771–2776. DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2771.
27. Liu Y., Li Z., Wamf J. et al. Effects of hepatitis C infection on safety of chemotherapy for breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat*. 2017; 2: 379–83. DOI: 10.1007/s10549-017-4259-8.
28. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Возможности противоопухолевого лечения больных раком грудной железы, инфицированных вирусом гепатита С. *Семейная медицина* (Киев). 2017; 6: 29–33.
29. Talima S., Kassem H., Kassem N. Chemotherapy and targeted therapy for breast cancer patients with hepatitis C infection. *Breast Cancer*. 2019; 26 (2): 154–63. DOI: 10.1007/s12282-018-0904-2.
30. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Э., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Перспективы применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. *Биомедицина* (Баку). 2016; 4: 5–7.
31. Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Клиническая онкология*. 2006; 2: 57–62.
32. Мамедов М.К. Лимфомы и инфекция, вызванная вирусом гепатита С. *Азербайджанский Ж. онкологии*. 2007; 1: 14–9.
33. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Вирус гепатита С – от смешанной криоглобулинемии к лимфомам. *Медицинская вирусология*. 2007; 1: 197–204.
34. *Hepatitis C virus*. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas. London: International medical press. 2009; 210.
35. Крячок И.А., Ульянов Е.О., Кадникова Т.В. и др. Лимфома и гепатит С. *Клиническая онкология*. 2016; 3: 67–71.
36. Torres H., Shingl T., Hammouidi N. et al. The oncologic burden of hepatitis C infection: clinical perspective. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 411–31. DOI: 10.3322/caac.21403.
37. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А. Хронический вирусный гепатит С, как фактор, формирующий приобретенную предрасположенность к внепеченочным злокачественным опухолям. *Азербайджанский Ж. онкологии*. 2017; 2: 58–60.
38. Allison R., X.Nong X., A.Moorman A. et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection. *J. Hepatology*. 2015; 63: 822–8.
39. Nyberg A. The association of extrahepatic cancers with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 12: 185–7.

REFERENCES

1. *Prevention of the liver cancer*. Series of WHO technical reports N.691. Geneva. 1985; 58 P. (In Russ.).
2. Lazarevich N.L. Molecular mechanisms of the liver tumors

- progression. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2004; 44: 365–418. (In Russ.).
3. Begent R. *Viral infection in cancer patients. Treatment of cancer*. Eds. K.Sikora et al. London: Chapman and hall med. 1992; 805–80.
4. Zhukov N.V. *Virusnye infektsii. Infektsii v onkologii*. (Viral Infections. Infections in oncology.). Ed. by M.I.Davydov, N.V.Dmitriyeva. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2009; 115–24. (In Russ.).
5. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Carriage of the hepatitis B virus surface antigen as one of the unfavorable prognostic factors in breast cancer. *Voprosy vipusologii*. 1992; 1: 71. (In Russ.).
6. Mamedov M.K. The infection caused with hepatitis B virus as a predictive factor at malignant tumors. *Mir virusnykh hepatitov*. 2000; 5: 3–5. (In Russ.).
7. Aliyev D.A., Mamedov M.K., Gudratov N.O. *Onkologicheskie aspekty vipusnogo gepatita B*. (Oncological aspects of viral hepatitis B). Ed. by M.I.Mikhailov. Baku: Bilik. 1993; 148. (In Russ.).
8. Giyasbeyli S.R. The infection caused with hepatitis B virus: nonconventional aspects. *Mir virusnykh hepatitov*. 2001. 1: 15–21. (In Russ.).
9. Bukrinskaya A.G. About oncological aspects of transfusion viral hepatitis. *Azərbaydzhanskiy Zh. onkologii*. 2001; 1: 112–3. (In Russ.).
10. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Oncological aspects of parenteral viral hepatitis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2006; 5: 64–9. (In Russ.).
11. Kwon A., Chung R. *Viral hepatitis and hepatocarcinogenesis*. Volberding P., Palefsky J. Viral and immunological malignancies. BC Decker Inc.: Hamilton. 2006; 242–56.
12. *Meditinskaya vipusologiya*. (Medical virology). Ed. by D.K. Lvov. Moscow: GEOTAR-Media. 2013; 683–90. (In Russ.).
13. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Modern ideas of molecular-genetic mechanisms of carcinogenesis, associated with hepatitis B and C viruses. *Azərbaydzhanskiy Zh. onkologii*. 2006; 1: 132–8. (In Russ.).
14. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. *Virusnye gepatity B i C u onkologicheskikh bolnykh*. (Viral hepatitis B and C at oncological patients). Moscow: VK. 2012; 228. (In Russ.).
15. Mamedov M.K., Ragimov A.A., Mamedova T.N. The infection caused with hepatitis C virus at patients with breast cancer living in Azerbaijan. *Meditinskije novosti* (Minsk). 2016; 1: 70–2. (In Russ.).
16. Mamedova T.N., Ragim-zade S.E., Mamedov M.K. Forms and variants of course of the infection caused with hepatitis C virus at patients with cancer of different clinical stages. *Sovremennye dostizheniya azərbaydzhanskoy meditsiny*. 2015; 1: 29–42. (In Russ.).
17. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Mikhailov M.I. Pathogenetic characteristic of hepatitis B and C at persons from groups with high risk of parenteral contamination. *Epidemiologiya i vaktsinopofilaktika*. 2012; 1: 55–8. (In Russ.).
18. Mamedov M.K., Mikhailov M.I., Dadasheva A.E. Immunocomprometation of persons from groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B and C viruses: reasons and pathogenetic significance. *Zh. Infektologii*. 2012; 1: 19–22. (In Russ.).
19. Torres H., Hosry J., Mahale P. et al. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology*. 2018; 67: 36–47. DOI: 10.1002/hep.29344.
20. Yazici O., Sendur M., Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in era of targeted therapies. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 6716–24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6716
21. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. Scignificance of parenteral viral hepatitis in oncological clinic. *Meditinskaya vipusologiya*. 2006; 1: 142–8. (In Russ.).
22. Storozhakov G.I., Hikitin I.G., Lepkov F.V. et al. *Virusnye infektsii u onkologicheskikh bo'nykh. Entsiklopediya klinicheskoy onkologii*. (Viral infections at oncological patients. Encyclopedia of clinical oncology.). Ed. by M.I.Davydov. Moscow: OOO RLS. 2004; 888–94. (In Russ.).
23. Miura Y., Theriault R., Naito Y. et al. The safety of chemotherapy for breast cancer patients with hepatitis C virus infection. *J. Cancer*. 2013; 4: 519–23. DOI: 10.7150/jca.6231
24. Mamedov M.K., Mikhailov M.I., Dadasheva A.E. et al. The infection caused with hepatitis C virus as an adverse predictive factor at breast cancer. *Mir virusnykh hepatitov*. 2005; 12: 13–14. (In Russ.).
25. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Influence of subclinical infection caused with hepatitis C virus on results of treatment of hodgkin's lymphoma. *Mir virusnykh hepatitov*. 2005; 11: 11–3. (In Russ.).
26. Borchard R., Torres H. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 2771–2776. DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2771.
27. Liu Y., Li Z., Wamf J. et al. Effects of hepatitis C infection on safety of chemotherapy for breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat*. 2017; 2: 379–383. DOI: 10.1007/s10549-017-4259-8.
28. Aliyev D.A., Mamedov M.K., Ragimzade S.E., Mamedova T.N. Possibilities of anticancer treatment of patients with breast cancer infected with hepatitis C virus. *Semeynaya meditsina* (Kiev). 2017; 6: 29–33. (In Russ.).
29. Talima S., Kassem H., Kassem N. Chemotherapy and targeted therapy for breast cancer patients with hepatitis C infection. *Breast Cancer*. 2019; 26(2): 154–63. DOI: 10.1007/s12282-018-0904-2.
30. Mamedov M.K., Giyasbeyli S.R., Ragimzade S.E., Mamedova T.N. The perspectives of target antiviral medicines application for treatment of chronic hepatitis C at oncological patients. *Bio-meditsina* (Baku). 2016; 4: 5–7. (In Russ.).
31. Lepkov S.V., Storozhakov G.I., Kosyura S.D. et al. Chronic viral hepatitis C and limfoproliferativnye diseases. *Klinicheskaya onkologiya*. 2006; 2: 57–62. (In Russ.).
32. Mamedov M.K. Lymphomas and infection caused with hepatitis C virus. *Azərbaydzhanskiy Zh. Onkologii*. 2007; 1: 14–9. (In Russ.).
33. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Hepatitis C virus – from mixed crioglobulinemiya to lymphoma. *Meditinskaya virusologiya*. 2007; 1: 197–204. (In Russ.).
34. *Hepatitis C virus*. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas. London: International medical press. 2009; 210.
35. Kryachok I.A., Ulyanchenko E.O., Kadnikova T.V. et al. Lymphoma and hepatitis C. *Klinicheskaya onkologiya*. 2016; 3: 67–71. (In Russ.).
36. Torres H., Shingl T., Hammouudi N. et al. The oncologic burden of hepatitis C infection: clinical perspective. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 411–31. DOI: 10.3322/caac.21403.
37. Mamedov M.K., Mamedova T.N., Akhmedov Y.A. Chronic viral hepatitis C as the factor forming acquired predisposition to extrahepatic malignant tumors. *Azərbaydzhanskiy Zh. Onkologii*. 2017; 2: 58–60. (In Russ.).
38. Allison R., X.Nong X., A.Moorman A. et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection. *J. Hepatology*. 2015; 63: 822–8.
39. Nyberg A. The association of extrahepatic cancers with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 12: 185–7.

Поступила 21.08.2019
Принята к печати 16.09.2019