

# Особенности развития и клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком грудной железы

М.К. Мамедов, Т.Н. Мамедова, С.Э. Рагимзаде

Национальный центр онкологии, г. Баку

В статье приведены результаты серологического, вирусологического и биохимического исследований сыворотки крови 217 женщин, больных раком грудной железы (РГЖ), инфицированных вирусом гепатита С.

Было показано, что у больных РГЖ эта инфекция характеризовалась низкой частотой спонтанной элиминации вируса и высокой частотой регистрации ее репродуктивных форм. Кроме того, были определены преобладающие формы течения этой инфекции и описан ряд патогенетических особенностей ее течения у данного контингента онкологических больных.

**Ключевые слова:** гепатит С, рак грудной железы.

Факт широкого распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), среди находящихся в профильных стационарах онкологических больных документирован во многих наблюдениях, проведенных в нескольких странах. Именно эти сведения послужили основой для формирования представления о том, что такие больные входят в одну из наиболее многочисленных групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС [1]. Вместе с тем приходится признать, что имеющаяся информация о широте распространения этой инфекции среди больных с различными злокачественными опухолями на разных клинических стадиях их развития, а также о клинико-патогенетических особенностях течения этой инфекции и ее исходах у онкологических больных все еще остается скудной [2].

Именно последнее соображение побудило авторов в процессе оценки широты распространения этой инфекции среди находившихся под наблюдением больных раком грудной железы (РГЖ) специально рассмотреть и группу вопросов, связанных с особенностями течения инфекции ВГС и ее преобладающими формами развития среди обследованных больных РГЖ, у которых имелаась данная вирусная инфекция.

**Цель исследования:** определение преобладающих форм развития ВГС-инфекции и основных клинико-патогенетических особенностей ее течения у больных РГЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены обследованные 217 женщин, больных РГЖ разных клинических стадий (КС). При серологическом исследовании сыворотки крови этих женщин

с помощью иммуноферментного метода у них были выявлены суммарные антитела к ВГС (anti-HCV). При молекулярно-генетическом исследовании с помощью полимеразной цепной реакции в 205 сыворотках была обнаружена РНК ВГС [3].

И, наконец, в сыворотках крови этих больных с помощью автоматического анализатора был определен ряд биохимических показателей и, в том числе, концентрация билирубина (БР) и активность аланин-аминотрансферазы (АлАТ).

Полученные цифровые данные были математически обработаны с использованием известных методов вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты повторного серологического и молекулярно-генетического исследований указанных выше сывороток крови больных РМЖ, содержащих суммарные anti-HCV, приведены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что из 217 серопозитивных в отношении ВГС сывороток вирусная РНК была выявлена лишь в 205 (94,5%) сыворотках. Эти сыворотки принадлежали тем больным РГЖ, в организме которых происходила репродукция ВГС, за счет которой у них имелаась и вирусемия.

Вместе с тем в 12 (5,5%) серопозитивных сыворотках РНК ВГС отсутствовала. Предположительно последние сыворотки принадлежали реконвалесцентам острого гепатита С (ГС), которые перенесли ВГС-инфекцию в прошлом и у которых ВГС к моменту взятия крови для серологического исследования уже элиминировался из крови.

Однако средняя частота спонтанной элиминации ВГС у инфицированных им лиц составляет около 25–30% [4]. Так, например, при комплексном исследовании крови инфицированных ВГС здоровых жителей г. Баку доля сывороток, содержащих anti-HCV, но не содержащих вирусную РНК, составила 23,0±5,4% [5].

Этот факт позволил прийти к заключению, что частота спонтанной элиминации ВГС среди инфицированных им больных РГЖ оказалась почти в 5 раз ниже, чем частота элиминации этого же вируса в группе инфицированных им здоровых лиц, причем разница между этими показателями имела статистически устойчивый характер в интервале  $p < 0,01$  [6].

При этом было обращено внимание на то, что если по мере увеличения КС РГЖ частота развития репродуктивной

Таблица 1

Частота выявления РНК ВГС в содержащих anti-HCV сыворотках больных с различными стадиями РГЖ

Клиническая стадия РГЖ	Количество сывороток, содержащих anti-HCV, n	Количество сывороток, содержащих РНК ВГС, %
I	2	17/85,0
II	64	57/89,0
III	80	78/97,5
IV	53	53/100
Всего	217	205/94,5

Таблица 2

Частота выявления четырех патогенетических вариантов ВГС-инфекции у больных РГЖ разных клинических стадий

Стадия РГЖ	Количество больных РГЖ, n	Инаппарантный вариант, n (%)	Гиперферментемический вариант, n (%)	Билирубинемический вариант, n (%)	Гипербилирубинемический вариант, n (%)
I	17	3 (17,6)	10 (58,8)	3 (17,6)	1 (5,9)
II	57	19 (33,3)	34 (59,6)	4 (7,0)	-
III	78	46 (58,9)	27 (34,6)	5 (6,4)	-
IV	53	34 (64,1)	19 (35,8)	-	-
Всего	205	102 (49,8)	90 (43,8)	12 (5,9)	1 (0,5)

Таблица 3

Частота выявления разных патогенетических вариантов течения ВГС-инфекции у больных РГЖ, больных гемобластозами (ГБ) и здоровых лиц из контрольной группы, n (%)

Патогенетические варианты течения ВГС-инфекции	ВГС-инфекция у больных РГЖ, n=205	ВГС-инфекция у больных ГБ, n=87	ВГС-инфекция у здоровых лиц, n=127
Инаппарантный	102 (49,8)	43 (49,4)	108 (85,0)
Гиперферментемический	90 (43,8)	27 (31,0)	16 (12,6)
Билирубинемический	12 (5,9)	14 (16,1)	3 (2,4)
Гипербилирубинемический	1 (0,5)	3 (3,4)	0

инфекции заметно возрастала по мере увеличения КС заболевания, то доля реконвалесцентов ГС среди больных РГЖ по мере увеличения КС этого заболевания уменьшалась от 15% при I КС до 0% при IV КС РГЖ.

Итак, отмеченные выше особенности течения ВГС-инфекции позволили полагать, что среди больных РГЖ инфекция характеризовалась более выраженной тенденцией к хронизации, проявляющейся в том, что частота спонтанной элиминации ВГС в группе больных РГЖ оказалась заметно ниже таковой в группе здоровых лиц, инфицированных указанным вирусом.

Аналогичная патогенетическая особенность течения ВГС-инфекции ранее отмечалась и среди представителей других групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС [7]. Предположительно эта особенность была связана с иммунокомпрометацией больных РГЖ, затрудняющей формирование полноценного иммунного ответа, обеспечивающего освобождение организма от ВГС и, тем самым, предвращающего хронизацию острой инфекции [8]. Подобная иммунокомпрометация у больных РГЖ могла являться следствием иммунодепрессии, вызванной онкологическим заболеванием и побочным действием противоопухолевого лечения.

Рассматривая клинико-патогенетические варианты течения этой инфекции у больных РГЖ, нельзя не отметить, что без проведения морфологического исследования печени обследованных инфицированных ВГС больных РГЖ отсутствовала бы возможность обоснованно определить у них конкретные формы течения ВГС-инфекции, предусмотренные современной классификацией хронических вирусных гепатитов.

В то же время, располагая результатами определения активности главного печеночно-индикаторного фермента – АлАТ и концентрации БР в сыворотках крови данных больных РГЖ, был использован известный подход, позволяющий определить у инфицированных лиц наличие одного из типовых патогенетических (лабораторных) вариантов течения гепатотропных вирусных инфекций [9].

В частности, при ретроспективном сопоставлении повышения активности АлАТ и разной степени повышения концентрации БР было выявлено у инфицированных ВГС больных РГЖ четыре важнейших, на наш взгляд, типовых патогенетических варианта течения ВГС-инфекции.

Таковыми являются инаппарантный, гиперферментемический, билирубинемический и гипербилирубинемический варианты.

Инаппарантный вариант течения инфекции характеризовался отсутствием каких-либо изменений биохимических показателей. Гиперферментемический вариант отличался наличием у больных повышенной активности АлАТ в крови и нормальной концентрацией БР.

Билирубинемический вариант характеризовался умеренным повышением концентрации БР в крови (до 50 ммоль/л), а гипербилирубинемический вариант характеризовался более выраженным повышением уровня БР в крови (более 50 ммоль/л) [9].

Итак, при использовании указанного выше подхода были определены у больных РГЖ частота регистрации всех четырех патогенетических вариантов течения ВГС-инфекции и их соотношение [10]. Эти данные сведены в табл. 2.

Судя по цифровым показателям, представленным в табл. 2, почти у половины (49,8%) больных РГЖ ВГС-инфекция протекала в инаппарантном варианте. Гиперферментемический вариант инфекции был отмечен у 43,8% инфицированных вирусом больных РГЖ.

Интересно, что у абсолютного большинства больных РГЖ (93,6%) были отмечены именно эти два варианта течения ВГС-инфекции, протекавшие без изменений уровня БР в крови.

Варианты ВГС-инфекции, сопровождавшиеся повышением уровня БР в крови, были отмечены лишь у 6,4% больных РГЖ, причем гипербилирубинемический вариант отмечали в десять раз реже билирубинемического варианта.

Интересным представлялось то, что по мере увеличения КС РГЖ отмечали, с одной стороны, увеличение частоты регистрации инаппарантного варианта инфекции, а с другой стороны – снижение частоты регистрации гиперферментемического и билирубинемического вариантов этой инфекции.

Трактуя вероятные причины данного проявления патогенетического своеобразия ВГС-инфекции у больных РГЖ, исходили из того, что гепатоциты при ГС разрушаются за счет их иммунообусловленного лизиса, который на фоне иммунодепрессии может ослабляться [11]. Поэтому с увеличением КС РГЖ, когда выраженность иммунодепрессии нарастала, интенсивность иммунозависимого цитолиза гепатоцитов снижалась, что и приводило к повышению частоты регистрации инаппарантного варианта инфекции.

И, наконец, результаты, полученные в настоящем наблюдении, сравнили с ранее опубликованными результатами, полученными нами при аналогичном обследовании инфицированных ВГС больных гемобластомами (ГБ) и контрольной группы

здоровых взрослых жителей г.Баку, сформированной из безвозмездных доноров крови [12]. Эти данные приведены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что инаппаратный вариант инфекции у больных РГЖ отмечали практически с той же частотой, что и у инфицированных ВГС больных ГБ, но в 1,7 раза реже, чем у инфицированных ВГС безвозмездных доноров. Гиперферментемический вариант ВГС-инфекции у больных РГЖ отмечали в 1,4 раза чаще, чем у больных ГБ и почти в 3,5 раза чаще, чем у доноров крови.

В то же время билирубинемический вариант течения у больных РГЖ отмечался реже, чем у больных ГБ, но чаще, чем у здоровых лиц. И, наконец, гипербилирубинемический вариант развития инфекции среди больных РГЖ был отмечен менее чем в 1% случаев, в то время как этот вариант течения инфекции не наблюдался ни у одного инфицированного ВГС здорового донора крови.

При изучении возможных причин такой картины было в первую очередь допущено, что в ее основе может лежать тот факт, что у больных РГЖ иммунодепрессия менее выражена, чем у больных ГБ, и более выражена, нежели у здоровых лиц из контрольной группы.

**Особливості розвитку та клініко-патогенетичні варіанти перебігу інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С, у хворих на рак грудної залози**  
**М.К. Мамедов, Т.Н. Мамедова, С.Е. Рагімзаде**

У статті наведені результати серологічного, вірусологічного і біохімічного досліджень сироватки крові 217 жінок, хворих на рак грудної залози (РГЗ), інфікованих вірусом гепатиту С. Було зафіксовано, що у хворих на РГЗ ця інфекція характеризувалася низькою частотою спонтанної елімінації вірусу і високою частотою реєстрації її репродуктивних форм. Крім того, були визначені переважні форми перебігу цієї інфекції та описано низку патогенетичних особливостей її перебігу у даного контингенту онкологічних хворих.

**Ключові слова:** гепатит С, рак грудної залози.

**Сведения об авторах**

**Мамедов Мурад Кияс оглы** – Национальный онкологический центр Азербайджана, AZ1011, г. Баку, Зардаби Гасанбека, 79 В; тел.: (+99412) 537-08-33

**Мамедова Тунзала Новруз кызы** – Национальный онкологический центр Азербайджана, AZ1011, г. Баку, Зардаби Гасанбека, 79 В; тел.: (+99412) 537-08-33

**Рагимзаде Севиндж Эльхан кызы** – Национальный онкологический центр Азербайджана, AZ1011, г. Баку, Зардаби Гасанбека, 79 В; тел.: (+99412) 537-08-33

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение // В мире вирусных гепатитов. – 2011. – № 1. – С. 12–14.
2. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Патогенетическая и клиническая характеристика гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1. – С. 55–58.
3. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А. Специфические маркеры инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане // Медицинские новости Грузии. – 2017. – № 9. – С. 55–58.
4. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука и Ю.А. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 616–664.
5. Дадашева А.Э. Соотношение результатов определения серологического и молекулярного маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2012. – № 1. – С. 33–35.
6. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К. Патогенетические особенности развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы // Современные достижения азерб. Медицины. – 2014. – № 4. – С. 36–39.
7. Мамедов М.К., Дадашева А.Э.,

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, на основании приведенных выше данных было сделано заключение о том, что у больных раком грудной железы (РГЖ) развитие ВГС-инфекции характеризовалось рядом клинико-патогенетических особенностей.

Так, в частности, у инфицированных ВГС больных РГЖ частота спонтанной элиминации ВГС оказалась значительно ниже таковой у инфицированных им здоровых лиц. Причем по мере увеличения клинической стадии РГЖ частота течения репродуктивной ВГС-инфекции возрастала, а доля лиц со спонтанной элиминацией вируса снижалась.

ВГС-инфекция у больных РГЖ чаще всего протекала в инаппаратном и гиперферментемическом вариантах – общая частота регистрации этих вариантов у обследованного контингента больных превышала 90%. При этом соотношение разных патогенетических вариантов течения инфекции у больных РГЖ не имело существенного отличия от такового у инфицированных ВГС больных гемобластозами, но заметно отличалось от соответствующего соотношения у инфицированных ВГС здоровых взрослых лиц из контрольной группы.

**Development’s peculiarities and clinical and pathogenetical variants of course of infection caused with hepatitis C virus at patients with breast cancer**  
**M.K. Mamedov, T.N. Mamedova, S.E. Rahimzadeh**

The authors carried out serological, virological and biochemical testing of blood serum of 217 women with breast cancer (BC) and infected with hepatitis C virus.

It was demonstrated that at BC patients this infection was characterized with low frequency of virus spontaneous elimination and high frequency registration of its reproductive forms. Besides the authors determined of predominant forms of the infection’s course and noted several pathogenetical peculiarities of its development in mentioned contingent of oncological patients.

**Key words:** hepatitis C, breast cancer.

8. Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования // Эпидемиология и вакцинация. – 2012. – № 1. – С. 55–58.
9. 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. – СПб., 2012. – № 1. – С. 19–22.
10. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 2. – С. 90–93.
11. Зейналов Р.С., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 15–17.
12. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. – Баку: Элм, 2010. – 192 с.
13. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Распространение и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у больных гемобластозами, находившихся в онкогематологических клиниках Азербайджана // Сибирский онкологический ж. – 2012. – № 6. – С. 66–69.

Статья поступила в редакцию 05.01.2018