

Т. Н. Мамедова, М. К. Мамедов

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С, КАК ФАКТОР, ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Национальный центр онкологии, г. Баку

Целью исследования было изучение способности субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), играть роль фактора, ограничивающего возможности применения хирургических операций, химиотерапии и лучевой терапии для лечения больных раком молочной железы (РМЖ).

Авторы провели клиническое наблюдение и получили результаты, которые демонстрируют способность субклинической ВГС-инфекции у больных РМЖ играть роль фактора, затрудняющего лечение этих больных с использованием хирургических операций, химиотерапии и лучевой терапии.

Было показано, что у пациентов с ВГС-инфекцией и признаками субклинической дисфункции печени отмечалось повышение частоты регистрации ряда осложнений хирургических операций, повышение частоты и выраженности токсических побочных эффектов химиотерапии и осложнений лучевой терапии. В то же время, у больных без признаков субклинической дисфункции печени ВГС-инфекция практически не влияла на частоту осложнений как хирургических операций, так и химиотерапии и лучевой терапии.

Эти данные позволили прийти к выводу о том, что основной механизм, детерминирующий способность ВГС-инфекции ограничивать возможности противоопухолевого лечения, вероятно связан с субклинической дисфункцией печени: вызванной гепатотропной вирусной инфекцией.

Ключевые слова: гепатит С, субклиническая дисфункция печени, рак молочной железы.

T. N. Mamedova, M. K. Mamedov

SUBCLINIC INFECTION CAUSED WITH HEPATITIS C VIRUS AS A FACTOR LIMITED POSSIBILITY OF TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

The aim of investigation was studying of subclinical hepatitis C virus (HCV) infection ability to play a role of factor limiting possibility of application of surgical operations, chemotherapy and radiotherapy for treatment of breast cancer (BC) patient.

The author carried out clinical trial and obtained results which demonstrate subclinic HCV infection coursed in BC patients can make difficult therapy of these patients with application of surgical operations, antitumor drug and ionizing irradiation application.

The article contains presented data confirmed ability of HCV subclinic infection in BC patients signs of subclinical liver dysfunction to increase of registration frequency several complications of surgical operations, to increase of frequency and expressiveness of toxic side effects of chemotherapy and complication of radiotherapy. In the same time at patients without signs of subclinical liver dysfunction HCV infection practically did not influence to registration frequency of complication as well surgical operation as chemotherapy and radiotherapy.

These data permitted to make conclusion that main mechanism determined ability HCV infection play role of factor limited possibility of antitumor treatment probably connected with subclinical liver dysfunction induced with hepatotropic viral infection.

Key words: hepatitis C, subclinic liver dysfunction, breast cancer.

Вскоре после идентификации вируса гепатита С (ВГС) и внедрения в практику методов лабораторной диагностики инфекции, вызванной ВГС (ВГС-инфекции), выяснилось, что характерной эпидемиологической особенностью этой инфекции является ее частое выявление у лиц,

относящихся к некоторым категориям населения, объединяемым под названием «группа с высоким риском инфицирования» [4].

Более того, оказалось, что одну из таких групп формируют онкологические больные, находящиеся в профильных клинических учреждениях.

В дальнейшем в ходе наблюдений за онкологическими больными, у которых была выявлена ВГС-инфекция (ВГСИ), было установлено, что наличие ВГСИ у таких больных в ряде случаев может приобретать конкретное клиническое значение [14].

В частности, было показано, что развитие у онкологических больных клинически манифестной формы ВГСИ повышает риск возникновения осложнений противоопухолевой терапии из-за угрозы возникновения острой печеночной недостаточности. Поэтому выявление у онкологических больных гепатита, обусловленного ВГСИ, как и гепатита иной инфекционной природы до настоящего времени безоговорочно считается прямым противопоказанием для проведения противоопухолевого лечения [2].

Однако, как известно, в подавляющем большинстве случаев ВГСИ длительный период времени протекает в субклинической форме, поддающейся выявлению лишь с помощью соответствующих лабораторных методов диагностики [12]. Поэтому более важным в клиническом отношении представлялся вопрос о клиническом значении у онкологических больных субклинически протекающей ВГСИ (с-ВГСИ) и в частности о способности с-ВГСИ выступать в роли фактора, ограничивающего возможности проведения больным противоопухолевого лечения.

На вероятную способность с-ВГСИ выступать в упомянутой роли косвенно указывали результаты нашего собственного наблюдения, в котором с-ВГСИ оказалась способной снизить показатель 5-ти летней выживаемости у больных раком молочной железы (РМЖ) III клинической стадии (КС) [7].

Изложенные выше данные и соображения побудили нас провести цикл перспективных клинко-лабораторных наблюдений, специально посвященных оценке способности с-ВГСИ выступать в качестве фактора, ограничивающего возможности противоопухолевого лечения больных РМЖ. В настоящем сообщении представлены основные результаты этих исследований и приведены сделанные на их основе выводы и рекомендации.

Материалы и методы. Были проведены три клинко-лабораторных наблюдения за группами, получавшими адекватное лечение (хирургическое, лекарственное и лучевое) больных РМЖ II и III КС, отобранных из числа больных РМЖ, у которых мы ранее выявили специфические маркеры инфицирования ВГС: антитела к ВГС и вирусную РНК [6].

При этом мы приняли во внимание тот факт, что почти у половины больных РМЖ с с-ВГСИ выявлялось повышение активности сывороточных аминотрансфераз, а у второй половины пациентов эти показатели оставались нормальными [5]. Повышение этих величин на 20 % и более от верхней границы их нормальных значений мы считали лабораторными признаками субклинической дисфункции печени (СДП) [1].

Поэтому, в группе больных РМЖ с с-ВГСИ были выделены 2 подгруппы, в 1-ю из которых включили женщин, имевших признаки СДП, а во 2-ю подгруппу – женщин, не имевших этих признаков. В контрольную группу включили больных РМЖ тех же КС, свободных от ВГСИ и не имевших признаков СДП. Число больных в каждой из подгрупп в каждом из наблюдений отмечено в соответствующих частях статьи.

Для выявления случаев реактивации с-ВГСИ после завершения терапии в крови больных с помощью полимеразной цепной реакции определяли «вирусную нагрузку»: реактивацией инфекции считали повышение «вирусной нагрузки» в 100 раз и более [15].

Цифровые результаты проведенных наблюдений были математически обработаны с помощью формул вариационной статистики. Вычисления проводили с помощью компьютерной программы «Статистика 6».

Результаты и обсуждение. В первом наблюдении исследовался вопрос о способности с-ВГСИ повышать риск развития осложнений хирургических операций (ХО) и, в итоге, о ее способности ограничивать возможности хирургического лечения больных. Такими осложнениями считали: а) увеличение объема кровопотери; б) учащение развития послеоперационной лимфореи; в) развитие послеоперационной тразиторной иммунодепрессии и г) изменение характера заживления операционной раны.

В это наблюдение было включено 22 больных РМЖ с с-ВГСИ, которым предстояла радикальная мастэктомия: у 12 женщин с-ВГСИ протекала без признаков СДП, а у 10 остальных – с признаками СДП. Число больных РМЖ в контрольной группе составило 20 женщин.

Оценка объема кровопотери во время ХО путем взвешивания после ХО использованных кровоостанавливающих марлевых тампонов, показала, что у больных, не имевших признаков СДП, объем кровопотери составлял лишь 290 мл, тогда как у больных, имевших признаки СДП, этот объем

достигал 370 мл. Между тем, объем кровепотери у больных в контрольной группе составлял лишь 280 мл.

Далее по намоканию раневой повязки была определена частота и выраженность развития лимфореи. Оказалось, что после ХО умеренная и непродолжительная лимфорея выявилась лишь у 33,3 % больных, не имевших признаков СДП и у 60,0 % больных, имевших такие признаки; она обнаружилась лишь у 35,0 % больных из контрольной группы. Более продолжительная (в течение недели) лимфорея отмечалась у 8,3 % больных, не имевших признаков СДП, у 20,0 % больных, имевших признаки СДП и лишь у 10,0 % больных из контрольной группы.

Был также изучен вопрос о том, учащается ли у оперированных больных РМЖ с с-ВГСИ развитие иммунодепрессии. Для этого у таких больных с помощью проточной лазерной цитометрии мы дважды (до ХО и спустя сутки после нее) определили ряд показателей иммунограммы.

Оказалось, что у больных без признаков СДП заметное изменение показателей иммунограммы после ХО не отмечалось. В то же время, у больных, имевших признаки СДП, ХО обусловила более выраженные сдвиги показателей иммунограммы. В частности, у них после ХО было отмечено некоторое снижение в крови числа CD3 и редукция соотношения CD4 и СВ8 (приблизительно, на 25 %) [9].

И, наконец, в этом же наблюдении мы определили частоту заживления послеоперационной раны первичным натяжением. Оказалось, что величина этого показателя у больных, имевших признаки СДП, составила 90 %, а у больных, не имевших этих признаков, оказалась равной 91,7 %; при этом частота такого заживления раны среди больных из контрольной группы составляла 95 %. Очевидно, что разница между этими показателями статистически не существенна. Из этого следовало, что наличие с-ВГСИ, независимо от наличия или отсутствия у больных признаков СДП, не оказало негативного влияния на характер заживления послеоперационной раны.

Изложенные выше факты указывали на то, что характер влияния с-ВГСИ на частоту большинства отмеченных выше осложнений ХО прямо зависел от формы течения этой инфекции. Так, с-ВГСИ, как таковая, при отсутствии у больных лабораторных признаков СДП, практически не повышало частоту развития хирургических осложнений [10].

Из этого следовало, что наличие у больных РМЖ с-ВГСИ, протекающей без лабораторных признаков СДП, не повышало риск развития таких осложнений ХО, как повышенная кровепотеря, развитие лимфореи и транзиторная иммунодепрессия. В то же время, с-ВГСИ, сопровождающаяся появлением у больных признаков СДП, выступала в роли фактора, способного повысить риск развития этих осложнений.

Во втором клинико-лабораторном наблюдении был исследован вопрос о способности с-ВГСИ у больных РМЖ повышать частоту и выраженность побочных токсических эффектов ХТ и, тем самым, ухудшать переносимость ХТ пациентами и, в итоге, ограничивать возможности лекарственного лечения таких больных.

В наблюдение были включены 100 женщины с с-ВГСИ, нуждавшиеся в ХТ по поводу РМЖ III КС. Из них у 50 больных имелись признаки СДП, а у 50 других больных признаков СДП не было. Контрольная группа включала 100 больных РМЖ III КС, у которых специфические маркеры ВГСИ и гепатита В отсутствовали. Для максимальной стандартизации в наблюдение включали женщин, близких по возрасту и состоянию овариальной функции.

Все больные получили ХТ по стандартной программе АР (доксорубин + паклитаксел) [8]. Для ослабления побочных токсических эффектов ХТ проводили после лекарственной премедикации.

Побочные токсические эффекты оценивали после одного курса ХТ на протяжении двух недель после нее. Оценка этих эффектов осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Учитывали проявления пяти системных типов побочных эффектов ХТ: гематологического, гастро-интестинального, печеночного, почечного и сердечного.

Анализ полученных результатов показал, что частота регистрации проявлений всех типов токсичности среди больных РМЖ, не имевших признаков СДП, практически не отличалась от таковой среди больных из контрольной группы. Это позволяло полагать, что наличие у больных РМЖ с-ВГСИ, протекавшей без признаков СДП, не оказывало обнаруживаемого влияния на побочное токсическое действие ХТ.

В то же время оказалось, что частота регистрации некоторых типов токсических эффектов ХТ среди больных, у которых выявлялись признаки СДП, превышала аналогичные показатели, отмеченные среди больных из контрольной группы (и, соответственно, среди больных, не имевших

признаков СДП). При этом, различия между частотой регистрации токсических эффектов у больных, имевших признаки СДП, и больных из контрольной группы сохраняло устойчивый характер в отношении: диареи, стоматита и повышения активности аланин-аминотрансферазы – в интервале $p < 0,05$, а в отношении тошноты, повышения активности аспартат-аминотрансферазы и уровня билирубина – в интервале $p < 0,07$ [8].

Следует отметить и то, что обследование крови больных после завершения ХТ ни в одном случае не выявило молекулярного признака реактивации инфекции в форме увеличения «вирусной нагрузки».

И, наконец, в третьем наблюдении мы исследовали вопрос о способности с-ВГСИ у получающих лучевую терапию (ЛТ) больных РМЖ повышать частоту и выраженность важнейших лучевых реакций и, тем самым, о способности этой инфекции ограничивать возможности ЛТ этих больных. При этом лучевыми реакциями (ЛР) мы считали обратимые и различные по проявлениям патологические процессы, которые могли рассматриваться как своеобразные аналоги побочного токсического действия противоопухолей ХТ.

В наблюдение было включено 60 больных РМЖ III КС с с-ВГСИ, у 30 из которых имелись признаки СДП, а у остальных 30 больных эти признаки отсутствовали. Эти женщины получили предоперационную ЛТ по программе: 2 Гр ежедневно до достижения СОД 50 Гр. Контрольная группа включала 50 больных РМЖ, которые получили такую же ЛТ, но не имели в крови специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС.

Наличие и выраженность ЛР оценивали через неделю после начала ЛТ. Во внимание принимали лишь типичные общие (слабость, головные боли, сонливость, потеря аппетита, лейкопения и тромбоцитопения) и наиболее характерные местные проявления таких реакций – эритему и лучевой дерматита.

Анализ и сопоставление результатов показал, что как спектр проявлений, так и частота и выраженность ЛР у больных, не имевших признаков СДП, не имели существенных отличий от аналогичных показателей у неинфицированных больных из контрольной группы.

В то же время, у больных РМЖ, имевших лабораторные признаки СДП, спектр отмеченных ЛР оказался шире такового у больных из контрольной группы. Кроме того, частоты регистрации

большинства общих проявлений и всех локальных проявлений ЛР у больных, имевших признаки СДП, статистически устойчиво (в интервале $p < 0,05$) превосходили соответствующие показатели как у больных, не имевших признаков СДП так и у больных из контрольной группы [3].

Хотя в последнее исследование было вовлечено небольшое число больных, его результаты мы восприняли как свидетельство того, что при ЛТ наличие у больных РМЖ с-ВГСИ, протекавшей без признаков СДП, не выступало в роли фактора риска развития ЛР.

Таким фактором, повышающим риск развития ЛР и, ограничивающим возможности проведения ЛТ, оказалось лишь наличие у больных признаков СДП.

Проанализировав результаты двух последних наблюдений и сравнив их между собой, мы усмотрели некоторое сходство между ними, в основе которого лежал тот факт, что проведение как ХТ, так и ЛТ ведет к повышению в организме уровня токсических свободно-радикальных соединений, нейтрализацию которых обеспечивают биохимические механизмы детоксикации, протекающие в основном в печени [1].

Мы полагали, что приняв во внимание это обстоятельство, можно дать приемлемое объяснение тому, что наличие у больных СДП сопровождается ослаблением обезвреживающей функции печени, что становится причиной более частого развития у этих пациентов токсических эффектов ХТ и ЛР после проведения ЛТ. На это указывали и результаты нашего собственного наблюдения, согласно которым у больных РМЖ с с-ВГСИ, имеющих признаки СДП, отмечалась более выраженная дисфункция биохимической системы детоксикации свободно-радикальных соединений и, в том числе, ксенобиотиков [11].

Приняв во внимание отмеченную выше симметричность результатов двух последних наблюдений, мы пришли к двум выводам.

Во-первых, наличие с-ВГСИ у больных РМЖ, нуждающихся в ХТ и в ЛТ, при отсутствии у них признаков СДП не является серьезным препятствием для применения в их лечении как ХТ, так и ЛТ.

Во-вторых, обнаружение у нуждающихся в ХТ или ЛТ больных РМЖ с с-ВГСИ признаков СДП косвенно указывает на риск наличия у них нарушений детоксицирующей функции печени – поэтому проведение таким больным ХТ или ЛТ

может повысить вероятность развития более выраженных побочных эффектов ХТ или ЛР и иных осложнений ЛТ. В силу этого обстоятельства большие РМЖ, у которых выявлены лабораторные признаки СДП, должны считаться лицами, имеющими, как минимум, относительные противопоказания к проведению ХТ или ЛТ.

Это положение согласуется с высказанным в литературе мнением о целесообразности избирательного подхода к тем онкологическим больным с с-ВГС, которые нуждаются, как минимум, в ХТ [13].

Таким образом, результаты проведенных нами наблюдений показали, что выявление у больных РМЖ с-ВГС, само по себе, не является фактором риска развития токсических эффектов ХТ или/и ЛР после проведения ЛТ. Риск появления этих проявлений реально возрастает только при выявлении у инфицированных больных лабораторных признаков СДП.

Это позволило нам прийти к общему заключению о том, что инфицированные ВГС больные РМЖ, у которых не выявлены признаки СДП, при необходимости могут подвергаться ХО и получать ХТ или ЛТ без особых ограничений.

В то же время, те инфицированные ВГС больные РМЖ, у которых выявлены признаки СДП должны рассматриваться как пациенты, у которых повышен риск развития не только некоторых осложнений ХО, но и более частых и более выраженных токсических эффектов ХТ и ЛР после ЛТ.

Поэтому, при необходимости проведения таким пациентам ХО, а также консервативного лечения следует заранее продумывать существующие возможности снижения риска развития соответствующих осложнений и, в том числе, использование до начала противоопухолевого лечения короткого курса поддерживающей терапии, направленной на восстановление нормального функционального состояния печени.

Литература

1. Алиев, Д. А., Мамедов М. К. Субклиническая патология печени у онкологических больных. – Баку: Элм, 2008. – 324 с.
2. *Инфекции в онкологии* / под ред. М. И. Давыдова, Н. В. Дмитриевой. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 115–124.
3. Исаев, И. Г., Алиева С. А., Рагимзаде С. Э., Мамедова Т. Н. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, на лучевые реакции у больных

раком молочной железы // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 17–20.

4. Мамедов, М. К., Михайлов М. И. К 20-ти летию идентификации вируса гепатита С // Ж. микробиол., эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 5. – С. 120–124.

5. Мамедов, М. К., Мамедова Т. Н., Рагимзаде С. Э. Особенности развития и клиническо-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы // Здоровье женщины. – Киев, 2018. – № 1. – С. 34–36.

6. 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 // Georgian Medical News. – 2017. – № 9. – С. 55–58.

7. Мамедов, М. К., Михайлов М. И., Гиясбейли С. Р., Дадашева А. Э. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С как неблагоприятный прогностический фактор при раке молочной железы // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – № 12. – С. 13–14.

8. Мамедова, Т. Н., Зейналов Р. С., Гиясбейли С. Р., Мамедов М. К. Влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С на побочные эффекты химиотерапии больных раком молочной железы // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2017. – № 3. – С. 30–33.

9. Мамедова, Т. Н., Мамедов М. К., Таги-заде Р. К. Показатели иммунограммы у больных раком молочной железы с различными формами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2015. – № 2. – С. 42–44.

10. Мамедова, Т. Н., Рагимзаде С. Э. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, способности ограничивать возможности хирургического лечения больных раком молочной железы // Азерб. Ж. онкологии. – 2017. – № 1. – С. 107–110.

11. Мамедова, Т. Н., Рагимзаде С. Э., Мамедов М. К., Магамедли А. Ю. Некоторые показатели метаболического гомеостаза у больных раком молочной железы с различными формами и вариантами течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С // Азерб. Ж. онкологии. – 2015. – № 1. – С. 109–111.

12. *Hepatitis C virus*. Eds. P. Karayiannis, J. Main, H. Thomas. – London: International medical press, 2009. – 210 p.

13. 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. – Vol. 2. – P. 379–383.

14. Segal, B., Walsh T., Holland S. Infections in cancer patients / Cancer. Principles and Practice of oncology; Eds. V. de Vita [et al.]. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. – P. 2815–2868.

15. Yazici, O., Sendur M., Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in era of targeted therapies // World J. Gastroenter. – 2014. – Vol. 20. – P. 6716–6724.

Поступила 19.09.2019 г.