

Перенесенный гепатит В как фактор риска рака поджелудочной железы

С.Н. Бацких, к.м.н.

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Бацких, zdoc@mail.ru

Для цитирования: Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В как фактор риска рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-40-45

Вирусный гепатит В вызывает рак печени и некоторые виды рака внепеченочной локализации. Однако его роль в развитии протоковой аденокарциномы поджелудочной железы остается неясной. В обзоре обсуждаются данные литературы, указывающие на наличие связи перенесенного гепатита В с развитием рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: гепатит В, латентная HBV-инфекция, anti-HBc, рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой агрессивное злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта с низкой частотой раннего выявления, плохой выживаемостью и ограниченными терапевтическими возможностями. Ежегодно в мире от него погибает более 466 тыс. человек. РПЖ является седьмой из ведущих причин смерти от рака [1].

Несмотря на активное изучение, этиология РПЖ на сегодняшний день остается неизвестной, что ограничивает возможности его профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения. Для РПЖ выявлены многочисленные факторы риска (курение, чрезмерное употребление алкоголя, хронический панкреатит, ожирение и сахарный диабет и др.) [2]. При этом непосредственные причины его развития не определены.

Вирус гепатита В (HBV) считается одним из основных факторов, ответственных за развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3] и некоторых видов рака внепеченочной локализации [4], но его роль в этиологии и патогенезе РПЖ только обсуждается [5].

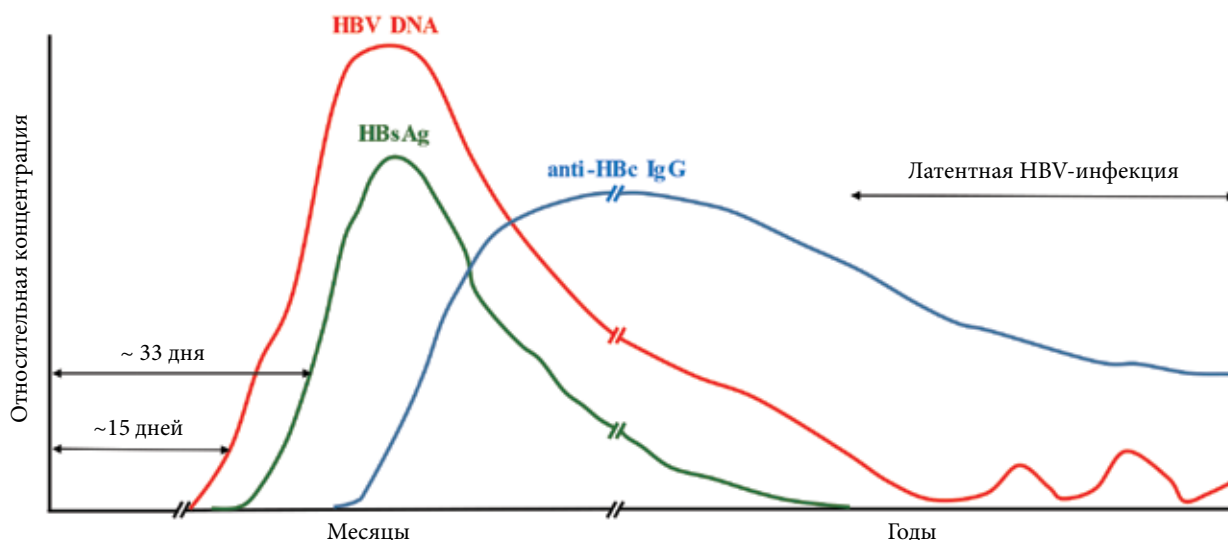
Естественное течение инфекции, вызываемой вирусом гепатита В

Несмотря на то что при острой HBV-инфекции ДНК вируса в крови больного может быть выявлена уже через две недели, а его поверхностный антиген (HBsAg) – примерно через месяц после заражения,

антитела к HBsAg (классов IgM и IgG) начинают определяться только к исходу второго месяца после инфицирования. В отличие от anti-HBc IgG, которые могут сохраняться десятилетиями, anti-HBc класса IgM исчезают примерно через 32 недели после проникновения HBV в организм. В случае быстрого клиренса HBsAg, не сопровождаемого появлением антител к нему, anti-HBc IgM могут являться единственным маркером острой HBV-инфекции. При разрешении острого гепатита В обычно наблюдается исчезновение anti-HBc IgM и HBsAg (с появлением anti-HBs). В случае хронизации процесса HBsAg длительно сохраняется в значительном количестве, а anti-HBc IgM в низком титре могут появляться в крови у некоторых пациентов в периоды обострения заболевания [6–8] (рисунок).

Хроническая HBV-инфекция – динамичный процесс, отражающий взаимодействие вируса с иммунной системой организма. В естественном течении этого процесса условно выделяют пять основных фаз, которые не всегда последовательно сменяют одна другую [9]: I – HBeAg-позитивная хроническая инфекция; II – HBeAg-позитивный хронический гепатит; III – HBeAg-негативная хроническая инфекция; IV – HBeAg-негативный хронический гепатит; V – HBsAg-негативная фаза.

Выраженная активность воспалительного процесса в печени, сопровождающаяся прогрессированием фиброза, отмечается в фазах II и IV хронической HBV-инфекции. В ее заключительную фазу (V), помимо разрешения воспалительных изменений в пе-



Динамика вирусных маркеров при хронической HBV-инфекции (адаптировано из [8])

чени, наблюдается клиренс поверхностного антигена вируса, в связи с чем она обозначается как «HBsAg-негативная».

Однако, несмотря на разрешение хронического гепатита и отсутствие в крови HBsAg, в организме пациента может сохраняться скрыто протекающая (латентная, «occult») HBV-инфекция (рисунок). Ее основу составляет персистенция в гепатоцитах особой вирусной структуры – кольцевидной ковалентно-замкнутой ДНК (ккзДНК), которая поддерживает репликацию вируса, являясь матрицей для синтеза новых вирионов.

В эту фазу HBV-инфекции пациенты обычно имеют нормальные показатели АЛТ и очень низкую вирусную нагрузку в крови (как правило, не превышающую 200 МЕ/мл). При этом вследствие гепатотропности HBV его ДНК чаще можно выявить не в сыворотке крови, а в ткани печени (при исследовании свежемороженых, не фиксированных формалином образцов адекватного размера) [10]. Несмотря на то что активность гепатита минимальна или отсутствует, а фиброз не прогрессирует, у благополучных (на первый взгляд) пациентов могут выявляться тяжелые фиброзные изменения в печени, сформировавшиеся на более ранних этапах заболевания.

Номенклатура и молекулярные формы перенесенного гепатита В

Как известно, со временем у части больных спонтанно или в результате противовирусной терапии (ПВТ) происходит разрешение острого или хронического гепатита, вызванного HBV. При этом, как описано ранее, соответственно меняется серологический профиль. На сегодняшний день не существует единого общепринятого термина для обозначения состояния, возникающего после разрешения острого или хронического гепатита В и характеризующегося особым набором серологических маркеров вируса: отсутствием HBsAg, наличием anti-

HBc класса IgG (в сочетании с anti-HBs или без них). При обнаружении такого серологического профиля и отсутствии у пациента в анамнезе точных данных о характере перенесенного ранее гепатита В в англоязычной литературе используются термины «previous HBV infection» [11], «past exposure to hepatitis B» [12, 13], «past HBV infection» [14, 15], «resolved HBV infection» [16, 17] и даже просто «anti-HBc alone» [18–20]. Если известно, что устойчивая потеря HBsAg и неопределяемый уровень ДНК HBV в сочетании с отсутствием клинических или гистологических признаков активной вирусной инфекции наблюдаются у субъекта, ранее являвшегося HBsAg-положительным, предлагается использовать термин «resolved chronic hepatitis B» [14].

В русскоязычной литературе в сочетании с терминами «гепатит» или «инфекция» часто используется прилагательное «оккультный» [21–24], являющееся грубой калькой с английского «occult», которое, по мнению автора, не только не отражает суть состояния, но и имеет большее отношение к мистике или философии, чем к медицине и науке в целом.

Учитывая многообразие используемых терминов, очевидно, что ни один из них не является оптимальным. В связи с этим весьма актуальным представляется внедрение нового термина, наиболее точно отражающего суть состояния, характеризующегося наличием anti-HBc (с или без anti-HBs) в крови HBsAg-негативных лиц.

Существительным «инфекция» (от латинского *infectio* – загрязнение, заражение) принято обозначать процесс проникновения и развития патогенного возбудителя в другом (более высокоорганизованном) организме с их последующими антагонистическими взаимодействиями [25, 26].

Учитывая тот факт, что после клиренса HBsAg в организме обычно сохраняется ккзДНК, обеспечивающая синтез новых вирионов, а также интегрированные в геном клеток организма фрагменты вирусной

ДНК, часть из которых может экспрессировать вирусные белки, говорить в этом случае об инфекции в прошедшем времени, очевидно, некорректно.

Вместе с тем гепатит, вызываемый HBV, под которым обычно подразумеваются воспалительные изменения в печени, имеет разную активность на определенных этапах заболевания. При остром гепатите В наблюдается наиболее высокая активность воспалительного процесса в печени, которая уменьшается по мере его разрешения. При хронической HBV-инфекции воспалительная активность более выражена в фазах II и IV, а в заключительную фазу V (HBsAg-негативную) практически сходит на нет.

Поэтому для обозначения состояния, характеризующегося наличием anti-HBc (с или без anti-HBs) в крови HBsAg-негативных лиц мы предлагаем использовать термин «перенесенный гепатит В», который, по нашему мнению, наиболее точно отражает его суть.

При этом инфекция, сохранившаяся после перенесенного гепатита В, может существовать в организме в двух основных формах: в виде интеграций ДНК HBV в геном клеток организма хозяина и в виде низкоуровневой репликации вируса, обозначаемой как латентная HBV-инфекция [10, 27].

По-видимому, как латентная HBV-инфекция, так и интеграции вирусной ДНК в геном организма имеют важное клиническое значение.

Основные канцерогенные механизмы HBV

Особым аспектом клинического значения перенесенного гепатита В является его ассоциация с развитием рака. У больных хроническим гепатитом В даже после спонтанного или индуцированного ПВТ клиренса HBsAg может сохраняться повышенный риск развития ГЦК [28–30]. В случае диагностики ГЦК на поздних этапах HBV-инфекции (из-за неочевидности причины развития рака у HBsAg-негативных пациентов) такое заболевание печени нередко относят к «криптогенным». При этом примерно у 70% больных с ГЦК, негативных по HBsAg и anti-HCV, может быть обнаружена ДНК HBV, свидетельствующая о наличии у них латентной HBV-инфекции [31, 32].

Несмотря на то что наличие ЦП у HBV-инфицированных больных способствует повышению риска рака печени, цирроз не является обязательным условием для развития ГЦК. Вместе с тем у подавляющего большинства больных ГЦК (в отличие от пациентов без рака) выявляются интеграции ДНК HBV в геном гепатоцитов. Относительная распространенность вирусных интеграций в тканях опухоли обычно значительно выше, чем в окружающих тканях печени. У HBsAg-негативных пациентов с ГЦК от 70 до 86% опухолевых клеток печени могут содержать интегрированные в геном фрагменты ДНК HBV, что почти в три раза чаще, чем в прилежащих к опухоли гепатоцитах [32–34].

Интегрированная в геном клеток организма-хозяина вирусная ДНК не может кодировать полноразмерную прегеномную РНК и поэтому не способна генериро-

вать новые вирионы. Однако при неповрежденной открытой рамке считывания она может служить шаблоном для производства отдельных вирусных белков. Сохраненная в процессе интеграции вирусной ДНК экспрессия Х-гена обуславливает возможность транскрипции белка HBx, что способствует развитию ГЦК даже при отсутствии цирроза и активной репликации HBV [35–38].

Очевидно, значимым фактором для развития HBV-ассоциированной опухоли является продолжительность интегративной инфекции и экспрессии вирусных белков, поскольку рак обычно развивается спустя несколько десятилетий после инфицирования [39].

Возможно, именно интеграции вируса в определенных областях генома клетки-хозяина могут индуцировать развитие рака путем генерации инсерционного мутагенеза в ключевых генах, индукции хромосомной нестабильности, транскрипции нижестоящих раковых клеточных генов и/или образования постоянного источника экспрессии вирусных белков (особенно белка HBx) [27, 35].

Все канцерогенные механизмы HBV реализуются при непосредственном участии Х-гена и высококонсервативного белка HBx, который модулирует экспрессию и активность многих генов [40]. Предположительно, формированию злокачественного новообразования способствуют накопление точечных мутаций в области гена Х HBV и С-концевые усечения HBx [41–44]. В связи с тем что в структуре генома HBV Х-ген перекрывает С-конец гена полимеразы и N-конец гена Core, появление мутации и/или делеции в Х-гене может нарушать регуляцию и транскрипцию в обоих этих генах одновременно [36, 45]. Многочисленные факты указывают на активную роль HBx в иммунном ответе организма, многочисленных онкогенных сигнальных путях, пролиферации, апоптозе, воспалении, фибро- и ангиогенезе [46].

Давно известно, что HBV-инфекция является системным процессом, а ДНК вируса и его антигены могут выявляться не только в клетках печени, но также в других органах и тканях [47–50]. Установлено, что HBV-инфекция связана не только с повышенным риском развития ГЦК, но также с развитием рака других органов желудочно-кишечного тракта [4, 51–54].

Роль перенесенного гепатита В в генезе рака поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы, характеризующаяся агрессивным характером течения, сложностями раннего выявления, ограниченными терапевтическими возможностями и высокой смертностью. РПЖ является третьей ведущей причиной смерти от рака в США и четвертой в странах Европы [55, 56]. Заболеваемость РПЖ растет, а показатели выживаемости меняются незначительно [57]. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы – наиболее распространенный тип РПЖ, встречающийся в 85% случаев [58].

Этиология РПЖ остается невыясненной, что ограничивает возможности профилактики и эффективного лечения. Раннее выявление РПЖ остается сложной задачей. В связи с этим изучение этиологических факторов РПЖ и выявление субъектов с повышенным риском заболевания весьма актуальны. Для РПЖ выявлены многочисленные факторы риска (курение, чрезмерное употребление алкоголя, хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет и др.) [2]. Различные вирусы (в том числе HBV) признаны ответственными за развитие некоторых видов рака, но их роль в этиологии РПЖ является предметом обсуждения [5].

В эндемичных регионах, таких как Юго-Восточная Азия, маркеры HBV-инфекции в крови часто обнаруживаются у пациентов с РПЖ [5]. И хотя некоторые авторы из эндемичных регионов не находят связи гепатита В с риском развития РПЖ (после поправки на основные факторы риска) [59], данные метаанализов подтверждают ассоциацию РПЖ не только с текущей HBV-инфекцией, но и с перенесенным гепатитом В [5, 60].

Когортные исследования, проведенные в странах Северной Европы, где HBV-инфекция не так широко распространена, показали противоречивые результаты и поставили под сомнение ее связь с РПЖ [61–63]. Следует отметить, что в большинстве этих исследований связь РПЖ с перенесенным гепатитом В не рассматривалась, хотя это может быть очень важно, учитывая, что риск развития рака печени, например, сохраняется после потери HBsAg. Вероятно, не только активная HBV-инфекция, но и перенесенный ранее гепатит В могут способствовать развитию РПЖ [60]. Данные о распространенности перенесенного гепатита В у пациентов с РПЖ, а также выявление ДНК

HBV и вирусных антигенов в тканях опухоли поджелудочной железы могут подтвердить эпидемиологическую связь и предоставить прямые доказательства участия вируса в этиологии этого рака.

В ряде исследований показано, что не только у больных с хронической HBV-инфекцией, но и у лиц, перенесших гепатит В (с клиренсом HBsAg), сохраняется повышенный риск РПЖ, однако лишь в нескольких исследованиях продемонстрировано выявление ДНК HBV и/или вирусных антигенов в ткани опухоли поджелудочной железы [4, 60, 64, 65]. Обнаружение экспрессии белка HBx в опухолевых тканях при раке желудка и поджелудочной железы указывает на его возможное непосредственное участие в канцерогенных механизмах при внепеченочной локализации опухоли у лиц, перенесших гепатит В [4].

Очевидно, для окончательного подтверждения важной роли перенесенного гепатита В в этиологии РПЖ и прояснения патогенетических механизмов развития опухоли необходимы новые, специально спланированные исследования.

Заключение

На сегодняшний день этиология РПЖ остается неизвестной. Появляется все больше данных, указывающих на наличие связи между перенесенным гепатитом В и развитием аденокарциномы поджелудочной железы. Серьезным аргументом в пользу этого служит выявление нуклеиновых кислот и экспрессии белков HBV в тканях опухоли поджелудочной железы. К сожалению, лишь несколько исследований смогли продемонстрировать подобные прямые молекулярные доказательства. Очевидно, роль HBV в этиологии РПЖ еще только предстоит окончательно выяснить. ●

Литература

1. WHO. Globocan 2020, Pancreas-Fact-Sheet. <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., et al. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021; 19 (4): 439–457.
3. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res.* 2021; 149: 1–61.
4. Song C., Lv J., Liu Y., et al. Associations between hepatitis B virus infection and risk of all cancer types. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2 (6): e195718.
5. Liu X., Zhang Z.H., Jiang F. Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021; 56 (3): 252–258.
6. Trépo C., Chan H.L., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014; 384 (9959): 2053–2063.
7. Villar L.M., Cruz H.M., Barbosa J.R., et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J. Virol.* 2015; 4 (4): 323–342.
8. Candotti D., Laperche S. Hepatitis B virus blood screening: need for reappraisal of blood safety measures? *Front. Med.* 2018; 5: 29.
9. Lampertico P., Agarwal K., Berg T., et al. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017; 67 (2): 370–398.
10. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2019; 71 (2): 397–408.
11. Lok A.S., Everhart J.E., di Bisceglie A.M., et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2011; 54 (2): 434–442.
12. Yeo D., Hossain I., Lim S.T., et al. Management of hepatitis B reactivation in lymphoma patients on rituximab with past hepatitis B exposure: an observational study. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019; 25 (5): 1042–1052.

13. Jinjuvadia R., Liangpunsakul S., Antaki F. Past exposure to hepatitis B: a risk factor for increase in mortality? *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (3): 267–271.
14. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599.
15. Iossa D., Vitrone M., Liotti A., et al. Hepatitis B core-related antigen to detect hepatitis B virus (HBV) reactivation in heart transplant recipients with past HBV infection: a pilot study. *Clin. Transplant.* 2019; 33 (6): e13574.
16. Kotake T., Satake H., Okita Y., et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2019; 15 (1): 63–68.
17. Yeh M., Liang P., Huang C., et al. Seroreversion of hepatitis B surface antigen among subjects with resolved hepatitis B virus infection: a community-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36 (11): 3239–3246.
18. Wang Q., Klenerman P., Semmo N. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (2): 123–134.
19. Pondé R.A.A., Cardoso D.D.P., Ferro M.O. The underlying mechanisms for the ‘anti-HBc alone’ serological profile. *Arch. Virol.* 2010; 155 (2): 149–158.
20. Kim M.H., Kang S.Y., Lee W.I. Occult HBV among Anti-HBc alone: mutation analysis of an HBV surface gene and Pre-S gene. *Yonsei Med. J.* 2017; 58 (3): 557–563.
21. Алешкин В.А., Зубкин М.Л., Селькова Е.П. и др. Эпидемиологическое и клиническое значение «оккультной» HBV-инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2015; 4: 55–64.
22. Рахманова А.Г., Александров П.А., Шаройко В.В. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карциномы. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2015; 3: 78–87.
23. Агаева С.Ч., Гидаяттов А.А. Оккультная инфекция вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом С при лечении противовирусными препаратами прямого действия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2018; 154 (3): 36–39.
24. Семенов А.В., Останкова Ю.В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8 (3): 61–69.
25. Barreto M.L., Teixeira M.G., Carmo E.H. Infectious diseases epidemiology. *J. Epidemiol. Community Health.* 2006; 60 (3): 192–195.
26. Лобзин Ю.В., Казанцев А.П. *Руководство по инфекционным болезням.* СПб.: ТИТ Комета, 1997.
27. Budzinska M.A., Shackel N.A., Urban S., Tu T. Cellular genomic sites of hepatitis B virus DNA integration. *Genes (Basel).* 2018; 9 (7): 365.
28. Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., et al. Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease. *Medicine.* 2016; 95 (30): e4311.
29. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., et al. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2012; 32 (2): 231–240.
30. Yip T.C., Chan H.L., Wong V.W., et al. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J. Hepatol.* 2017; 67 (5): 902–908.
31. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J. Infect.* 2009; 58 (5): 383–388.
32. Wong D.K., Cheng S.C.Y., Mak L.L., et al. Among patients with undetectable hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma, a high proportion has integration of HBV DNA into hepatocyte DNA and no cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (2): 449–456.
33. Saitta C., Tripodi G., Barbera A., et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015; 35 (10): 2311–2317.
34. Sung W.K., Zheng H., Li S., et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2012; 44 (7): 765–769.
35. Tu T., Budzinska M., Shackel N., Urban S. HBV DNA integration: molecular mechanisms and clinical implications. *Viruses.* 2017; 9 (4): 75.
36. Pollicino T., Vegetti A., Saitta C., et al. Hepatitis B virus DNA integration in tumour tissue of a non-cirrhotic HFE-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013; 58 (1): 190–193.
37. Hwang G.Y., Lin C.Y., Huang L.M., et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (12): 5598–5603.
38. Peng Z., Zhang Y., Gu W., et al. Integration of the hepatitis B virus X fragment in hepatocellular carcinoma and its effects on the expression of multiple molecules: a key to the cell cycle and apoptosis. *Int. J. Oncol.* 2005; 26 (2): 467–473.
39. zur Hausen H., de Villiers E.M. Cancer “causation” by infections – individual contributions and synergistic networks. *Semin. Oncol.* 2014; 41 (6): 860–875.
40. Liu S., Koh S.S., Lee C.G. Hepatitis B virus X protein and hepatocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (6): 940.
41. Wang D., Cai H., Yu W.B., Yu L. Identification of hepatitis B virus X gene variants between hepatocellular carcinoma tissues and pericarcinoma liver tissues in Eastern China. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (9): 5988–5996.

42. Wang Y., Zeng L., Chen W. HBV X gene point mutations are associated with the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 4 (6): 1045–1051.
43. Tu H., Bonura C., Giannini C., et al. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res.* 2001; 61 (21): 7803–7810.
44. Ng K.Y., Chai S., Tong M., et al. C-terminal truncated hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinogenesis through induction of cancer and stem cell-like properties. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24005–24017.
45. Levrero M., Pollicino T., Petersen J., et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2009; 51 (3): 581–592.
46. Tarocchi M., Polvani S., Marroncini G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (33): 11630–11640.
47. Dejean A., Lugassy C., Zafrani S., et al. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J. Gen. Virol.* 1984; 65 (3): 651–655.
48. Mason A., Wick M., White H., Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1993; 18 (4): 781–789.
49. Umeda M., Marusawa H., Seno H., et al. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers. *J. Hepatol.* 2005; 42 (6): 806–812.
50. Mason A., Theal J., Bain V., et al. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100 (4): 972–976.
51. Iloeje U.H., Yang H.I., Jen C.L., et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int.* 2010; 30 (3): 423–429.
52. Desai R., Patel U., Sharma S., et al. Association between hepatitis B infection and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2018; 47 (7): 849–855.
53. Jung Y.S., Kim N.H., Park J.H., et al. Correlation between hepatitis B virus infection and colorectal neoplasia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (12): 2085.
54. Su F.H., Le T.N., Muo C.H., et al. Chronic Hepatitis B virus infection associated with increased colorectal cancer risk in Taiwanese population. *Viruses.* 2020; 12 (1): 97.
55. European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
56. NIH. National Cancer Institute. Cancer Stats Facts: Pancreatic Cancer. 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
57. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *La Presse Médicale.* 2019; 48 (3 Pt. 2): e113–e123.
58. Mostafa M.E., Erbarut-Seven I., Pehlivanoglu B., Adsay V. Pathologic classification of “pancreatic cancers”: current concepts and challenges. *Chinese Clin. Oncol.* 2017; 6 (6): 59.
59. Chang M.C., Chen C.H., Liang J.D., et al. Hepatitis B and C viruses are not risks for pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (17): 5060–5065.
60. Luo G., Hao N.B., Hu C.J., et al. HBV infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2013; 24 (3): 529–537.
61. Andersen E.S., Omland L.H., Jepsen P., et al. Risk of all-type cancer, hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma and pancreatic cancer in patients infected with hepatitis B virus. *J. Viral Hepat.* 2015; 22 (10): 828–834.
62. Huang J., Magnusson M., Törner A., et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br. J. Cancer.* 2013; 109 (11): 2917–2923.
63. Sundquist K., Sundquist J., Ji J. Risk of hepatocellular carcinoma and cancers at other sites among patients diagnosed with chronic hepatitis B virus infection in Sweden. *J. Med. Virol.* 2014; 86 (1): 18–22.
64. Wang Y., Yang S., Song F., et al. Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2013; 22 (4): 328–334.
65. Jin Y., Gao H., Chen H., et al. Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. *Cancer Lett.* 2013; 335 (2): 447–454.

Previous Hepatitis B as a Risk Factor for Pancreatic Cancer

S.N. Batskikh, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Sergey N. Batskikh, zdoc@mail.ru

Viral hepatitis B causes liver cancer and some extrahepatic cancers. However, its role in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma remains unclear. The review discusses literature data indicating the existence of a link between previous hepatitis B and the pancreatic cancer development.

Key words: hepatitis B, occult HBV infection, anti-HBc, pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma