

# Патогенез лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом гепатита В: современные концепции, направления исследований, нейроэндокринные механизмы и молекулярные основы онкогенеза (обзор литературы)

А.С. Толмачев<sup>1</sup>, Л.В. Кононенко<sup>2</sup>, Ю.И. Стрельченко<sup>2</sup>, Е.В. Прокопенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская больница № 2 г. Макеевки

<sup>2</sup>Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

## Pathogenesis of hepatitis B virus-associated lymphoproliferative disorders: current concepts, research directions, neuroendocrine mechanisms, and molecular bases of oncogenesis (review)

A. Tolmachev<sup>1</sup>, L. Kononenko<sup>2</sup>, Yu. Strelchenko<sup>2</sup>, E. Prokopenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Hospital No. 2, Makeevka

<sup>2</sup>M. Gorky Donetsk State Medical University

© Коллектив авторов, 2026 г.

### Резюме

Вирус гепатита В (HBV) обладает выраженным лимфотропным потенциалом, однако его роль в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний остается недостаточно исследованной. Комплексное изучение молекулярно-генетических и иммунологических механизмов взаимодействия вируса и клеток-мишеней необходимо для разработки новых терапевтических стратегий. Проведен поиск оригинальных исследований, метаанализов и систематических обзоров в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и КиберЛенинка, а также в международных библиографических ресурсах Wiley Online Library, BioMed Central (BMC) и HighWire Press с использованием ключевых слов. На основании проанализированных материалов подтверждена способность HBV к персистенции в гемопоэтических клетках-предшественниках костного мозга с форми-

рованием долговременного внепеченочного вирусного резервуара. Выделены ключевые онкогенные механизмы: интеграция вирусной ДНК в геном клеток, приводящая к геномной нестабильности и структурным реаранжировкам; функциональная активность онкопротеина HBx, модифицирующего сигнальные и эпигенетические сигнальные пути; индуцируемая хронической антигенной стимуляцией иммунная дисфункция с функциональным истощением Т-лимфоцитов и системной дисрегуляцией иммунного ответа. Клинические данные свидетельствуют о характерных для HBV-ассоциированных лимфом признаках — агрессивное клиническое течение, специфический мутационный профиль и сниженная ответная реакция на стандартные режимы терапии. **Заключение.** Патогенез HBV-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний носит многоуровневый характер

и обусловлен взаимодействием вирусных, геномных и иммунных факторов, обуславливающих агрессивное клиническое течение и худший прогноз у данных пациентов.

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, HBV, лимфопролиферативные заболевания, В-клеточные лимфомы, неходжкинские лимфомы, HBV-индуцированные лимфомы, вирусный онкогенез

### Summary

The hepatitis B virus (HBV) exhibits a pronounced lymphotropic potential, but its role in the pathogenesis of lymphoproliferative disorders remains insufficiently characterized. A comprehensive investigation of the molecular-genetic and immunological mechanisms governing virus-target cell interactions is required to inform preventive and therapeutic strategies. We performed an analysis of original studies, meta-analyses and systematic reviews indexed in PubMed, eLIBRARY.RU and CyberLeninka, as well as in international bibliographic and full-text resources such as Wiley Online Library, BioMed Central (BMC), and HighWire Press, using relevant keywords. From the reviewed literature, evidence supports the capacity of

HBV to persist in hematopoietic progenitor cells of the bone marrow, thereby establishing a long-lived extrahepatic viral reservoir. Key oncogenic mechanisms were delineated: integration of viral DNA into the host genome, resulting in genomic instability and structural rearrangements; functional activity of the viral oncoprotein HBx, which modulates signaling and epigenetic regulators; and immune dysfunction induced by chronic antigenic stimulation, characterized by T-cell exhaustion and systemic dysregulation of immune responses. Clinical data indicate that HBV-associated lymphomas exhibit distinctive features — an aggressive clinical course, a specific mutational landscape, and reduced responsiveness to standard therapeutic regimens. **Conclusions.** The pathogenesis of HBV-associated lymphoproliferative disorders is multifactorial, driven by the interplay of viral, genomic, and immune factors, which underlie their aggressive clinical course and unfavorable prognosis.

**Keywords:** hepatitis B virus (HBV), HBV infection, lymphoproliferative disorders, B-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma (NHL), viral oncogenesis, chronic HBV and lymphoma

## Введение

Этиология и патогенез лимфопролиферативных заболеваний продолжают оставаться предметом активных научных дискуссий в рамках современной онкологии [1]. Актуальность данной проблемы подтверждается распространенностью онкологической заболеваемости и смертности в мире: согласно оценкам GLOBOCAN, в 2020 г. зарегистрировано примерно 19,3 млн новых случаев и около 9,7 млн смертей [2]. Среди множества потенциальных триггеров неопластической трансформации лимфоидной ткани хроническая иммунная дисрегуляция и персистенция определенных вирусных агентов признаны в качестве одних из наиболее значимых канцерогенных факторов [3]. Косвенным подтверждением ведущей роли вирусов в онкогенезе служат данные эпидемиологических исследований, согласно которым вирусные инфекции этиологически связаны с возникновением приблизительно 15% всех злокачественных новообразований у человека [4].

К числу онкогенных вирусов с выраженными лимфотропными свойствами относятся представители различных таксономических групп и типов генетического материала: крупные двуцепочечные ДНК-вирусы (такие как вирус Эпштейна–Барр (EBV) и герпесвирус человека 8-го типа, ассоциированный с саркомой

Капоши, — KSHV), компактные ДНК-содержащие вирусы (в частности, вирус гепатита В — HBV), а также РНК-вирусы положительной полярности (например, вирус гепатита С) [5]. Тем не менее вклад HBV и HCV в развитие лимфопролиферативных патологий, в отличие от хорошо изученной онкогенной роли EBV и KSHV, остается предметом дискуссий [6, 7]. Несмотря на наличие ряда эпидемиологических исследований и клинических наблюдений, указывающих на их возможное участие в процессах лимфоидной трансформации, установленные причинно-следственные связи требуют дальнейшего увеличения доказательной базы и являются недостаточно изученными [8].

### Цель

Обобщить данные современных исследований, посвященных этиологии и патогенезу индуцированных вирусом гепатита В лимфопролиферативных заболеваний, выделив ключевые молекулярно-генетические и иммунологические механизмы.

### Материалы и методы исследования

Проведен поиск научных публикаций в международной базе PubMed, а также в отечественных электронных библиотеках eLIBRARY.RU и КиберЛенинка с использованием ключевых слов на русском и англий-

ском языке: «вирус гепатита В», «HBV», «лимфолиферативные заболевания», «В-клеточные лимфомы», «неходжкинские лимфомы», «HBV-индуцированные лимфомы», «вирусный онкогенез», а также их английские аналоги — hepatitis B virus (HBV), HBV infection, lymphoproliferative disorders, B-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma (NHL), viral oncogenesis, chronic HBV and lymphoma. В работу включались оригинальные статьи, обзоры и метаанализы, содержащие эпидемиологические, клинические или экспериментальные данные, посвященные этиологии и патогенезу лимфолиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом гепатита В.

## Результаты

Многочисленные экспериментальные данные, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, подтверждают способность вируса гепатита В инфицировать клетки внепеченочного происхождения, в том числе и гемопоэтические клетки-предшественники и мезенхимальные стромальные клетки костного мозга [9]. Лимфотропизм HBV и его способность к персистенции в клетках костного мозга рассматриваются в качестве одного из ключевых патогенетических механизмов, обеспечивающих длительную репликацию вируса, поддержание хронической инфекции, формирование внепеченочного резервуара, а также потенциальную реактивацию с последующим развитием лимфолиферативных патологий [10].

Способность HBV инфицировать клетки-предшественники костного мозга и оказывать на гемопоэтическую систему прямое цитопатическое или опосредованное регуляторное воздействие была подтверждена в ряде исследований *in vitro*. В частности, в работе R. Ma и соавт. (2011) была продемонстрирована эффективная инвазия вируса в стволовые клетки костного мозга человека, полученные из подвздошного гребня добровольцев в возрасте 18–36 лет [11]. Методология исследования включала экспозицию полученных клеточных культур с HBV *in vitro* в течение 24 ч с последующей инкубацией. Для оценки вирусной активности производили выделение ДНК из стволовых клеток с последующим определением специфических антигенов (HBsAg и HBeAg) методом высокочувствительной электрохемилюминесценции. В результате установлено, что степень восприимчивости стволовых клеток костного мозга к вирусу является сопоставимой с таковой у первичных гепатоцитов и установленных клеточных линий гепатомы человека, а последующие независимые исследования воспроизвели данный феномен [12–14].

Более того, накопленные экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать костный мозг и персистирующий в его стволовых клетках

вирус в качестве долговременного внепеченочного резервуара, способного инициировать реинфекцию при состояниях иммунодефицита [15]. Данная гипотеза получила подтверждение в исследованиях на трансплантированных печеночных графтах, в которых были идентифицированы признаки инфицирования HBV после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хроническим гепатитом В [16, 17]. В качестве вероятных молекулярных механизмов этого феномена рассматриваются два взаимодополняющих процесса. Первый — стабильная интеграция вирусного генетического материала (HBV-ДНК) в геном гемопоэтических предшественников или стромальных клеток, что не только обеспечивает поддержание латентного вирусного пула, резистентного к воздействию противовирусной терапии и механизмам иммунного контроля, но также может обуславливать клональную нестабильность и повышать риск злокачественной лимфоидной трансформации. Второй — влияние вирусных белков, таких как онкопротеин HBx, который в многочисленных исследованиях показан как модулятор ключевых внутриклеточных сигнальных каскадов (включая NF-κB, АКТ, p53-связанные пути), что приводит к нарушению активации апоптоза и чрезмерной пролиферации, а также может способствовать выживанию клона опухолевых клеток [18, 19].

Таким образом, совокупность полученных данных указывает на комплексную роль гемопоэтических клеток костного мозга: они не только служат внепеченочным резервуаром HBV и потенциальным источником реактивации инфекции, но и могут создавать условия для клональной нестабильности и развития лимфолиферативных процессов [20].

Вирусный онкогенез — многоступенчатый процесс, при котором персистирующая вирусная инфекция выступает постоянным источником повреждений и провоцирующих сигналов, способствующих опухолевой трансформации [21].

Интеграция вирусной ДНК гепатита В в геном клетки-хозяина является ключевым этапом вирусиндуцированного онкогенеза, приводящим к множественным структурным и функциональным нарушениям клеточной ДНК [22]. Данный процесс индуцирует прямые геномные повреждения, включая инсерционный мутагенез, крупные хромосомные перестройки (делеции, амплификации, транслокации), а также образование стабильных химерных вирусно-клеточных транскриптов. Параллельно интеграция инициирует каскад глубоких эпигенетических перестроек, включая изменения метилирования ДНК, модификации гистонов и реструктуризацию хроматиновой среды, которые системно нарушают баланс между пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клетки.

Геномные исследования показали неслучайный характер интеграции: вирусная ДНК предпочтительно встраивается в геномные локусы, связанные с контролем пролиферации и функцией теломер (включая TERT), а также ключевыми регуляторами клеточного цикла (например, CCNE1) и пролиферации (теломераза, гистон-метилтрансфераза и циклин E1) [23]. Встраивание вирусных элементов рядом с этими генами приводит к дисрегуляции экспрессии данных генов, нарушая их нормальную эпигенетическую репрессию и способствуя аномальной активации онкогенных путей [24, 25]. Так, С. Réneau и соавт. продемонстрировали, что интеграция HBV способна инициировать как локальные, так и отдаленные хромосомные реаранжировки и приводить к активации драйверных онкогенов [26]. D. Zhang и соавт. выявили образование сложных вирусно-клеточных химер и их влияние на экспрессию соседних генов [27]. Y. Wang и соавт. путем секвенирования обнаружили структурные варианты интегрированных генов, приводящие к локальной амплификации онкогенов [28]. В совокупности эти исследования подтверждают, что интеграция HBV служит драйвером геномной нестабильности и онкогенной трансформации.

Воздействие на эпигеном инфицированной клетки осуществляется также и через регуляторные белки HBV, преимущественно через HBx. Одним из центральных механизмов действия данного онкопротеина является взаимодействие HBx с ДНК-метилтрансферазой 1, что приводит к повышению ее активности и аномальному гиперметилированию в промоторных регионах генов-супрессоров опухолевого роста, таких как *p16INK4a* (регулятор клеточного цикла), E-кадгерин (медиатор межклеточной адгезии) и *RASSF1A* (участник апоптоза). Инактивация этих генов способствует ускоренной пролиферации, приобретению инвазивного фенотипа и потенциала к метастазированию [29]. R.K. Lin и Y.C. Wang подробно описали, как HBx нарушает транскрипционную и посттрансляционную регуляцию эпигенетических модификаторов [30]. Также W. Gan и соавт. установили, что экспрессия HBx связана с гиперметилированием промотора гена *p16INK4a*, что способствует подавлению этого супрессора и создает предпосылки для ускоренной пролиферации [31].

Помимо воздействия на метилирование ДНК, HBx оказывает значительное влияние на ферменты, регулирующие посттрансляционные модификации гистонов. Подавляя активность гистондеацетилаз HDAC1 и HDAC2, он способствует накоплению гиперацетилированных форм гистонов H3 и H4 в промоторных областях протоонкогенов, что инициирует транскрипцию. Параллельно, взаимодействуя с гистоновыми ацетилтрансферазами CBP/p300, HBx усиливает ацетилирование гистонов в локусах, ассоциированных с антиапоптозными генами и компонентами ключевых

сигнальных путей (NF- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/AKT). Эти изменения способствуют повышенной пролиферативной активности инфицированных клеток и их устойчивости к апоптозу [32].

Одним из наиболее значимых аспектов онкогенного потенциала HBx является его способность ингибировать функцию главного опухолевого супрессора p53. Белок HBx напрямую связывается с p53, подавляя его транскрипционную активность и нарушая p53-зависимую активацию апоптоза и остановку клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК. Это приводит к селективному выживанию клеток с накопленными генетическими повреждениями и хромосомными aberrациями [33]. Это согласуется с данными F. Wang и соавт., показавших, что HBx нарушает транскрипционную активность p53, блокирует его способность инициировать апоптоз, тем самым создавая условия для проонкогенных изменений [34].

Таким образом, описанные эпигенетические и сигнальные нарушения формируют клон клеток, устойчивых к апоптозу и обладающих неконтролируемым пролиферативным потенциалом. Полученная функциональная основа является критическим предрасполагающим фактором для клональной эволюции и последующей злокачественной трансформации в условиях персистирующей HBV-инфекции [35].

Многочисленные ретроспективные исследования и метаанализы показывают, что наиболее распространенным типом неходжкинских лимфом, ассоциированных с хронической инфекцией вируса гепатита В, являются В-клеточные лимфомы, в частности, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ) [36]. Клинические данные свидетельствуют о более агрессивном течении у HBV-положительных пациентов: при дебюте чаще отмечается распространенная стадия болезни, а общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования хуже, чем у HBV-отрицательных больных. Кроме того, у пациентов с хроническим HBV описаны более низкие показатели ответа на стандартную иммунохимиотерапию с ритуксимабом (R-CHOP) [37].

Эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о значимой связи между персистенцией HBV и развитием В-клеточных НХЛ. Распространенность HBV-ассоциированных случаев демонстрирует выраженную географическую вариабельность, достигая, например, 14,3% в странах Западной Африки [38]. Результаты масштабного исследования 2018 г. подтверждают более сильную связь HBV именно с ДККЛ, по сравнению с другими гистологическими подтипами лимфом. В ретроспективном анализе 2020 г. носительство поверхностного антигена HBV (HBsAg) было выявлено у 23,6% пациентов с ДККЛ [39]; при этом данная когорта характеризовалась низкой частотой достиже-

ния полной ремиссии после терапии первой линии и статистически значимо сниженной пятилетней общей и безрецидивной выживаемостью. Эти клинические наблюдения находят подтверждение в результатах крупного национального когортного исследования, проведенного на Тайване в 2022 г., где относительный риск развития НХЛ у пациентов с хроническим гепатитом В оказался существенно повышен. Аналогичные результаты были получены в южнокорейском исследовании 2020 г. с участием 929 пациентов с НХЛ и 3716 лиц контрольной группы, продемонстрировавшем статистически значимое преобладание маркеров HBV-инфекции среди больных лимфомами [40].

Важным патогенетическим свидетельством является прямое обнаружение вирусных белков в опухолевой ткани. Так, X. Huang и соавт. методом иммуногистохимии выявили белки HBV в тканевых биоптатах пациентов с HBV-ассоциированной ДККЛ, причем наиболее часто экспрессируемым является регуляторный белок HBx. В исследовании, включавшем 96 HBsAg-положительных и 10 HBsAg-негативных пациентов с ДККЛ, белок HBx обнаруживался в ядрах опухолевых клеток у 48,9% инфицированных больных, а белок Pre-S2 — у 57,2% [41]. Примечательно, что экспрессия HBx демонстрировала статистически значимую положительную корреляцию с уровнем белка MYC, что указывает на возможную роль HBx в активации пролиферативных сигнальных каскадов, дерепрессии промоторных зон онкогенов и ремоделировании хроматина, создавая молекулярные предпосылки для опухолевой прогрессии [42].

Молекулярно-генетические исследования указывают, что, помимо экспрессии вирусных онкопротеинов, HBV-инфекция сопровождается глубокой перестройкой геномного и эпигенетического ландшафта В-клеток при ДККЛ [43]. Так, в масштабном анализе Rep и соавт. проведено всестороннее профилирование геномов HBV-ассоциированных ДККЛ [44]. Выявлены повышенная частота соматических мутаций и увеличенная общая мутационная нагрузка. Значительная доля этих изменений затрагивала гены, известные как мишени для действия активационно-индуцированной цитидиндезаминазы — фермента, индуцирующего соматический гипермутационный процесс в генах иммуноглобулинов в процессе антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов в герминативном центре. Кроме того, в HBsAg-положительных случаях ДККЛ достоверно чаще наблюдались транслокации с вовлечением локуса BCL6, что указывает на нарушение регуляции этого ключевого транскрипционного репрессора, контролирующего пролиферацию В-клеток в герминативном центре [45]. Примечательно, что мутационный профиль HBV-ассоциированной ДККЛ отличается как от такового при HBV-положительной гепатоцеллюлярной карциноме, так и

от HBV-связанной аденокарциномы легкого. Это свидетельствует о том, что реализация онкогенного потенциала HBV строго детерминирована тканевым контекстом и клеточно-специфическими факторами [46].

Эпидемиологические данные о связи между инфицированием вирусом гепатита В и развитием лимфопролиферативных заболеваний отличаются значительной противоречивостью и гетерогенностью. Несмотря на накопленные доказательства устойчивой и статистически значимой связи хронической HBV-инфекции с повышенным риском возникновения В-клеточных неходжкинских лимфом, имеющиеся данные о роли в патогенезе Т- и НК-клеточных лимфом остаются противоречивыми и характеризуются выраженной географической, а также гистологической вариабельностью [47].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе воздействия HBV на Т-лимфоциты и НК-клетки, во многом аналогичны описанным для В-лимфоцитов механизмам [48]. Вирусный генетический материал, хотя и с меньшей частотой, выявляется в мононуклеарных клетках периферической крови, включая моноциты и Т-лимфоциты. Примечательно, что в этих клетках могут идентифицироваться не только фрагменты вирусной ДНК, но и репликативные формы, такие как предгеномная РНК (pgRNA) и ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), что является маркером активной внутриклеточной транскрипции и репликации вируса. Присутствие этих форм в лимфоцитах позволяет рассматривать их в качестве потенциального долговременного резервуара инфекции [49].

Наличие репликационно-компетентных форм HBV в Т-лимфоцитах создает комплекс взаимосвязанных онкогенных рисков [50]. Помимо инсерционного мутагенеза при интеграции вирусной ДНК, онкогенез опосредован экспрессией белка HBx, который нарушает репарацию ДНК и индуцирует окислительный стресс. Эти процессы, наряду с вирус-обусловленными эпигенетическими перестройками, приводят к кумулятивному увеличению мутационной нагрузки. Одновременно персистентная активация провоспалительных сигнальных путей (таких как NF-κB, JAK/STAT и MAPK) смещает клеточный гомеостаз в сторону подавления апоптоза и усиления пролиферативного потенциала, что в совокупности закрепляет инициацию опухолевого процесса и способствует клональной экспансии потенциально злокачественных клонов Т-лимфоцитов [51].

Центральным звеном в патогенезе HBV-ассоциированного лимфогенеза выступает персистирующая антигенная стимуляция, опосредованная вирусными белками HBsAg и HBcAg. Ее ключевым следствием является индукция состояния функционального истощения в вирус-специфичных Т-лимфоцитах [52]. Этот дисфункциональный фенотип характеризуется

коэкспрессией множественных ингибиторных рецепторов (PD-1, TIM-3, LAG-3), прогрессирующим снижением продукции ключевых эффекторных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) и утратой цитотоксического потенциала CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Возникающий в результате дефицит эффективного иммунного надзора создает микроокружение, способствующее пролиферации и накоплению генетических повреждений в потенциально злокачественных клонах [53].

Другим критическим последствием хронической антигенной нагрузки является формирование системного иммунного дисбаланса. Для HBV-инфекции характерно нарушение регуляторных соотношений в иммунокомпетентных клетках, в частности, смещение баланса Treg/Th17 в сторону экспансии иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток (Treg) [54]. Этот процесс сопровождается повышением уровней противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ ), которые дополнительно подавляют эффекторные иммунные ответы. Парадоксальным образом на фоне общей супрессии сохраняется хроническая провоспалительная активность, поддерживаемая персистенцией вируса и характеризующаяся устойчивой продукцией медиаторов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$ . Данное персистирующее воспаление играет прямую проонкогенную роль, поддерживая состояние хронического оксидативного стресса. Активированные иммунные клетки генерируют повышенные количества реактивных форм кислорода (ROS), которые вызывают прямые повреждения структуры ДНК [55]. К числу таких повреждений относятся специфические модификации оснований (например, образование 8-оксогуанина), а также одно- и двунитевые разрывы. Нарушение целостности генома при недостаточности механизмов репарации на фоне общей иммунной дисфункции создает устойчивый мутагенный фон, что в конечном итоге ускоряет процесс малигнизации [56].

## Заключение

На основании систематического анализа современных данных можно констатировать, что вирус гепатита В обладает выраженным лимфотропным потенциалом, а его роль в онкогенезе характеризуется сложным многофакторным патогенезом, обусловленным как прямым воздействием вируса, так и опосредованным через иммунопатологические процессы.

Фундаментальное значение имеет установленная способность вируса к персистенции в гемопоэтических клетках-предшественниках костного мозга, формирующая долговременный внепеченочный резервуар инфекции. Клинически это характеризуется случаями реактивации вируса на фоне иммуносупрессии. Это обуславливает необходимость активного вирусологического мониторинга и разработки превентивных стратегий для подверженных риску пациентов.

Прямое онкогенное воздействие реализуется посредством двух взаимодополняющих механизмов: интеграции вирусного генома с индукцией геномной нестабильности и дисрегуляции клеточных онкогенов, а также плейотропной активности онкопротеина HBx, детерминирующей нарушение ключевых систем контроля клеточного гомеостаза. Дополнительно хроническая антигенная стимуляция инициирует каскад иммунопатологических событий: индукцию фенотипа функционального истощения Т-лимфоцитов и системный иммунный дисбаланс, что создает условия для ускользания сформированного опухолевого клона от иммунного надзора.

Описанные патогенетические механизмы в клинической практике проявляются в виде агрессивного течения HBV-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний с характерными особенностями: распространенной стадией при дебюте, рефрактерностью к стандартным режимам иммунохимиотерапии и статистически значимым снижением показателей общей выживаемости.

## Список литературы

1. *Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др.* Вирусные инфекции у онкологических больных. Энциклопедия клинической онкологии 2004; 888–894. [Storozhakov G.I., Nikitin I.G., Lepkov S.V. et al. Viral infections in oncology patients. Entsiklopediya klinicheskoy onkologii; 2004: 888–894 (In Russ.).]
2. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. *Булиева Н.Б.* Особенности вирусных гепатитов у больных гемобластозами. *Международный научно-исследовательский журнал* 2012; (1): 260–264. [Bulieva N.B. Peculiarities of viral hepatitis in patients with hemoblastoses. *Mezhdunarodny nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2012; (1): 260–264 (In Russ.).]
4. *Butel J.S.* Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):405–426. doi: 10.1093/carcin/21.3.405.
5. *Golivets T.P., Kovalenko B.S.* Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. *Res. Result Med. Pharm. Ser.* 2015; 1 (4): 125–131. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131.
6. *Lau K.C.K., Burak K.W., Coffin C.S.* Impact of hepatitis B virus genetic variation, integration, and lymphotropism in antiviral treatment and oncogenesis. *Microorganisms* 2020; 8 (10): 1470. doi: 10.3390/microorganisms8101470.
7. *Крюков Е.В., Поп В.П., Рукавицын О.А.* Влияние вирусов гепатитов на лимфоидную ткань и современные возможности

- терапии вирус-ассоциированных лимфом. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2017; (6): 23. [Kryukov E.V., Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Influence of hepatitis viruses on lymphoid tissue and current therapeutic options for virus-associated lymphomas. *Infektsionnye bolezni* 2017; *Novosti. Mneniya. Obuchenie* (6): 23 (In Russ.)].
8. Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Птушкин В.В. и др. Распространенность скрытых и мутантных форм гепатита В у пациентов гематологических отделений многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2016; (1): 56–62. [Semenenko T.A., Nikitina G.Yu., Ptushkin V.V. et al. Prevalence of occult and mutant forms of hepatitis B in patients of hematology departments of a multidisciplinary hospital. 2016; *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimicrobnaya khimioterapiya* (1): 56–62 (In Russ.)].
  9. Croagh C.M.N., Lubel J.S. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (30): 10395–10404. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10395.
  10. Liang T.J. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49 (5 Suppl.): S13–S21. doi: 10.1002/hep.22881.
  11. Ma R., Xing Q., Shao L. et al. Hepatitis B virus infection and replication in human bone marrow mesenchymal stem cells. *Virology* 2011; 8: 486. doi: 10.1186/1743-422X-8-486.
  12. Zeldis J.B., Mugishima H., Steinberg H.N., Nir E., Gale R.P. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J. Clin. Invest.* 1986; 78 (2): 411–417. doi: 10.1172/JCI112591.
  13. Chai T., Prior S., Cooksley W.G., Sing G.K. Infection of human bone marrow stromal cells by hepatitis B virus: implications for viral persistence and the suppression of hematopoiesis. *J. Infect. Dis.* 1994; 169 (4): 871–874. doi: 10.1093/infdis/169.4.871.
  14. Slagle B.L., Bouchard M.J. Role of HBx in hepatitis B virus persistence and its therapeutic implications. *Curr. Opin Virol.* 2018; 30: 32–38. doi: 10.1016/j.coviro.2018.01.007.
  15. Zhang W., Chen J., Wu M. et al. Hepadnaviral lymphotropism and its relevance to HBV persistence. *Front Microbiol.* 2020; 11: 582709. doi: 10.3389/fmicb.2020.582709.
  16. Gentile G., Antonelli G. HBV reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a narrative review. *Viruses* 2019; 11 (11): 1049. doi: 10.3390/v11111049.
  17. Hammond S.P., Borchelt A.M., Ukomadu C., Ho V.T., Baden L.R., Marty F.M. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15 (9): 1049–1059. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.05.001.
  18. Hai H., Tamori A., Kawada N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (20): 6236–6243. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6236.
  19. Лопаткина Т.Н., Волчкова Е.В., Абдурахманов Д.Т. и др. Реактивация HBV-инфекции у больных с лимфомой. Медицинский совет 2013; (5): 40–45. [Lopatkina T.N., Volchkova E.V., Abdurakhmanov D.T. et al. Reactivation of HBV infection in patients with lymphoma *Meditsinskiy sovet* 2013; (5): 40–45 (In Russ.)].
  20. Geng M., Xin X., Bi L.Q., Zhou L.T., Liu X.H. Molecular mechanism of hepatitis B virus X protein function in hepatocarcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (38): 10732–10738. doi: 10.3748/wjg.v21.i38.10732.
  21. Mason W.S., Jilbert A.R., Litwin S. Hepatitis B virus DNA integration and clonal expansion of hepatocytes in the chronically infected liver. *Viruses* 2021; 13 (2): 210. doi: 10.3390/v13020210.
  22. La Frazia S., Pauciullo S., Zulian V., Garbuglia A.R. Viral oncogenesis: synergistic role of genome integration and persistence. *Viruses* 2024; 16 (12): 1965. doi: 10.3390/v16121965.
  23. Yeh S.H., Li C.L., Lin Y.Y. et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 15 (4): 921–929. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.001.
  24. Chang M.H. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal. Neonatal. Med.* 2007; 12 (3): 160–167. doi: 10.1016/j.siny.2007.01.013.
  25. Dalia S., Suleiman Y., Croy D.W., Sokol L. Association of lymphomagenesis and the reactivation of hepatitis B virus in non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Control.* 2015; 22 (3): 360–365. doi: 10.1177/107327481502200315.
  26. Péneau C., Imbeaud S., La Bella T. et al. Hepatitis B virus integrations promote local and distant oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2022; 71 (3): 616–626. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323153.
  27. Zhang D., Zhang K., Protzer U., Zeng C. HBV integration induces complex interactions between host and viral genomic functions at the insertion site. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021; 9 (3): 399–408. doi: 10.14218/JCTH.2021.00062.
  28. Wang Y., Yu D., Mei Y. et al. Long-read sequencing reveals HBV integration patterns and oncogenic impact on early-onset hepatocellular carcinoma. *Genome Res.* Published online Sept 16, 2025. doi: 10.1101/gr.279889.124.
  29. Svicher V., Salpini R., D'Anna S. et al. New insights into hepatitis B virus lymphotropism: implications for HBV-related lymphomagenesis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1143258. doi: 10.3389/fonc.2023.1143258.
  30. Lin R.K., Wang Y.C. Dysregulated transcriptional and post-translational control of DNA methyltransferases in cancer. *Cell Biosci.* 2014; 4: 46. doi: 10.1186/2045-3701-4-46.
  31. Gan W., Kang Y., Wu Y. et al. Hepatitis B virus X protein induces p16 gene promoter methylation through upregulation of DNA methylation transferases DNMT1 and DNMT3A. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2023; 32 (5): 583–592. doi: 10.17219/acem/156644.
  32. Zhang Y., Guo W., Zhan Z., Bai O. Carcinogenic mechanisms of virus-associated lymphoma. *Front Immunol.* 2024; 15: 1361009. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361009.
  33. Sivasudhan E., Blake N., Lu Z., Meng J., Rong R. Hepatitis B viral protein HBx and the molecular mechanisms modulating the hallmarks of hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Cells* 2022; 11 (4): 741. doi: 10.3390/cells11040741.
  34. Wang F., Song H., Xu F. et al. Role of hepatitis B virus non-structural protein HBx on HBV replication, interferon signaling, and hepatocarcinogenesis. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1322892. doi: 10.3389/fmicb.2023.1322892.
  35. Landsburg D.J., Petrich A.M., Abramson J.S. et al. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcomes in patients with double-hit non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2016; 122 (4): 559–564. doi: 10.1002/cncr.29781.
  36. Chen M.H., Hsiao L.T., Chiou T.J. et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2008; 87 (6): 475–480. doi: 10.1007/s00277-008-0469-9.
  37. Сторожаков Г.И., Хайленко В.А., Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита С и В. Онкогематология 2010; (1): 49–56. [Storozhakov G.I., Khaylenko V.A., Sherstnev V.M. Clinical features of diffuse large B-cell lymphoma in patients infected with hepatitis C and B viruses 2010; *Onkogematologiya* (1): 49–56 (In Russ.)].
  38. Rosenberg M., Poluch M., Thomas C. et al. Hepatitis B virus and B-cell lymphoma: evidence, unmet need, clinical impact, and opportunities. *Front Oncol.* 2023; 13: 1275800. doi: 10.3389/fonc.2023.1275800.
  39. Cheng C.L., Huang S.C., Chen J.H. et al. Hepatitis B surface antigen positivity is an independent unfavorable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Oncologist* 2020; 25 (9): 793–802. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0756.
  40. Kim M., Lee Y.K., Park B. et al. Hepatitis virus B and C infections are associated with an increased risk of non-Hodgkin lymphoma:

- a nested case-control study using a national sample cohort. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (8): 1214–1220. doi: 10.1002/jmv.25653.
41. Huang X., Young K.H., Guo W. et al. Identification of hepatitis B virus aetiologic antigens, HBx and Pre-S2, in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Viral Hepat.* 2020; 27 (9): 948–950. doi: 10.1111/jvh.13301.
  42. Ren W., Ye X., Su H. et al. Genetic landscape of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 131 (24): 2670–2681. doi: 10.1182/blood-2017-11-817601.
  43. Qi Z., Wang H., Gao G. Association of risk of non-Hodgkin's lymphoma with hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (12): 22167–22174.
  44. Revill P.A., Chisari F.V., Block J.M. et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6 (12): 106–120. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00194-0.
  45. De Almeida Pondé R.A. Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure. *Microbiol. Immunol.* 2022; 66 (1): 1–9. doi: 10.1111/1348-0421.12943.
  46. Ye X., Ren W., Liu D. et al. Genome-wide mutational signatures revealed distinct developmental paths for human B cell lymphomas. *J. Exp. Med.* 2021; 218 (2): e20200573. doi: 10.1084/jem.20200573.
  47. Zhao K., Liu A., Xia Y. Insights into hepatitis B virus DNA integration — 55 years after virus discovery. *The Innovation* 2020; 1 (2): 100034. doi: 10.1016/j.xinn.2020.100034.
  48. Laskus T., Radkowski M., Wang L.F., Nowicki M., Rakela J. Detection and sequence analysis of hepatitis B virus integration in peripheral blood mononuclear cells. *J. Virol.* 1999; 73 (2): 1235–1238. doi: 10.1128/JVI.73.2.1235-1238.1999.
  49. Stoll-Becker S., Repp R., Glebe D. et al. Transcription of hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected patients. *J. Virol.* 1997; 71 (7): 5399–5407. doi: 10.1128/JVI.71.7.5399-5407.1997.
  50. Lu L., Zhang H.Y., Yeung Y.H., Cheung K.F., Luk J.M., Wang F.S., Lau G.K. Intracellular levels of hepatitis B virus DNA and pregenomic RNA in peripheral blood mononuclear cells of chronically infected patients. *J. Viral. Hepat.* 2009; 16 (2): 104–112. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01054.x.
  51. Svicher V., Salpini R., D'Anna S., Piermatteo L., Iannetta M., Malagnino V., Sarmati L. New insights into hepatitis B virus lymphotropism: implications for HBV-related lymphomagenesis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1143258. doi: 10.3389/fonc.2023.1143258.
  52. Boni C., Fiscaro P., Valdatta C. et al. Characterization of hepatitis B virus-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J. Virol.* 2007; 81 (8): 4215–4225. doi: 10.1128/JVI.02844-06.
  53. Ferrando-Martinez S., Snell Bennett A., Lino E. et al. Functional exhaustion of HBV-specific CD8 T cells impedes PD-L1 blockade efficacy in chronic HBV infection. *Front Immunol.* 2021; 12: 648420. doi: 10.3389/fimmu.2021.648420.
  54. Tan N.H., Chen B., Peng J., Du S. Treg/Th17 cell balance in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure at different disease stages. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 9140602. doi: 10.1155/2021/9140602.
  55. Yu Y., Liu S., Yang L. et al. Roles of reactive oxygen species in inflammation and cancer. *Med. Comm. (2020)* 2024; 5 (4): e519. doi: 10.1002/mco.2519.
  56. Kay J., Thadhani E., Samson L., Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst)* 2019; 83: 102673. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102673.

Поступила в редакцию: 12.11.2025 г.

### Сведения об авторах:

Толмачев Анатолий Сергеевич — заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУ ДНР «Городская больница № 2 г. Макеевки»; 286120, Донецкая Народная Республика, г.о. Макеевка, г. Макеевка, ул. Ферганская, д. 12; e-mail: vipvipvip1342@yandex.ru; ORCID 0009-0004-7447-7626;

Кононенко Людмила Викторовна — ассистент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядька ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России; 283003, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецк, г. Донецк, пр. Ильича, д. 1; e-mail: ya@liudmila-kononenko.ru; ORCID 0009-0005-4560-2632;

Стрельченко Юрий Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилиати ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России; 283003, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецк, г. Донецк, пр. Ильича, д. 1; e-mail: strelchenkoirui@gmail.com; ORCID 0009-0009-3154-5509;

Прокопенко Екатерина Валерьевна — студентка пятого курса лечебного факультета № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России; 283003, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецк, г. Донецк, пр. Ильича, д. 1; e-mail: prokopenko.yekaterina03@mail.ru; ORCID 0009-0008-7730-501X.