

РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С СРЕДИ БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, НАХОДИВШИХСЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИКАХ АЗЕРБАЙДЖАНА

М.К. Мамедов¹, А.А. Рагимов¹, Р.К. Таги-заде², А.Э. Дадашева²

*Национальный центр онкологии, г. Баку¹
НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Баку²
370012, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Шарифзаде, 10,
e-mail: m.mamedov@inbox.ru¹*

Проведено серологическое и биохимическое исследование сывороток крови 440 больных гемобластозами, находившихся на стационарном лечении. Установлено, что частота выявления серологических маркеров вирусных гепатитов В и С у этих пациентов значительно превосходила аналогичные показатели у здоровых лиц из контрольной группы. В большинстве случаев оба варианта вирусной инфекции протекали в субклинических формах без выраженных признаков дисфункции печени.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита С, гемобластоzy.

INFECTION SPREAD AND PATHOGENETIC FEATURES OF INFECTIONS CAUSED BY VIRUSES OF HEPATITIS B AND C AMONG HEMOBLASTOSIS PATIENTS TREATED IN AZERBAIJAN CANCER CLINICS

*M.K. Mamedov¹, A.A. Ragimov¹, R.K. Tagi-zade², A.E. Dadasheva²
National Cancer Center, Baku¹*

*Research Institute of Hematology and Transphysiology, Baku²
10, Sharifadze street, 370012-Baku, Republic of Azerbaijan,
e-mail: m.mamedov@inbox.ru¹*

Serological and biochemical studies of blood serum from 440 patients with hemoblastosis were carried out. The frequency of detection of viral hepatitis B and C serological markers was found to be significantly higher in patients with hemoblastosis than among healthy subjects from the control group. Both viral infections were not complicated with liver dysfunction in most cases.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis C virus, hemoblastosis.

Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС), занимают одно из ведущих мест среди всех вирусных инфекций, регулярно регистрируемых у больных, находящихся в клинических стационарах онкологического и, прежде всего, онкогематологического профиля [3, 13, 17]. Данное обстоятельство составляет существенную междисциплинарную проблему современной клинической онкологии, эпидемиологии и гематологии [9, 10, 14]. Для онкогематологов эти инфекции представляют интерес как возможная причина развития сопутствующей патологии печени, наличие которой способно негативно повлиять на течение основных заболеваний или же ограничить возможности специального противоопухолевого лечения и снизить качество жизни больных [6, 11]. Кроме того, эти больные рассматриваются как одна из наиболее важных групп с высоким риском паренте-

рального заражения ВГВ и ВГС, которые, находясь в профильных стационарах, могут заражать других пациентов и медицинский персонал, а в период пребывания вне стационара способны распространять эти инфекции в своем окружении [15].

Для специалистов, занимающихся диагностикой и лечением вирусных гепатитов, онкогематологические больные, инфицированные ВГВ или ВГС, представляют собой особый клинический контингент, у которых наличие особого преморбидного состояния предопределяет не только клинический полиморфизм вирусных гепатитов, но и, нередко, определенные сложности при проведении противовирусной терапии [2, 5].

Это обстоятельство предопределяет необходимость не только повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых в онкогематологических стационарах, но и совер-

шенствования подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов у данного контингента больных. В этой связи следует отметить, что за 20 лет в Азербайджане были проведены широкомасштабные сероэпидемиологические исследования, посвященные оценке распространения субклинически протекающих ВГВ- и ВГС-инфекций у больных с солидными злокачественными новообразованиями [8]. Вместе с тем сведения о распространении этих инфекций среди больных гемобластозами (ГБ) ограничиваются результатами одного исследования сравнительно небольшой группы пациентов с лимфомами [12], а информация об этих инфекциях у больных лейкозами и множественной миеломой жителей Азербайджана практически отсутствует.

Цель исследования: оценить распространение гепатотропных вирусных инфекций у больных ГБ, находившихся в онкогематологических отделениях, не имевших клинических признаков вирусных гепатитов, и определить преобладающие формы течения этих инфекций.

Материал и методы

Проведено исследование сывороток крови 440 больных ГБ, госпитализированных в отделение онкогематологии Национального центра онкологии и отделения НИИ гематологии и трансфузиологии в период 2007–2010 гг. Среди обследованных больных ГБ было 44 больных острым миелолейкозом, 62 больных острым лимфолейкозом, 56 больных хроническим миелолейкозом, 82 больных хроническим лимфолейкозом, 50 больных ходжкинской лимфомой, 50 больных неходжкинскими лимфомами и 96 больных множественной миеломой.

Кровь у этих больных бралась в течение первых 2–3 дней пребывания в стационаре и немедленно проходила тестирование на наличие серологических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и

ВГС (anti-HCV). Исследование было проведено иммуноферментным методом, воспроизведенным на основе коммерческих диагностических наборов реагентов (BioRad, Франция). Кроме того, в сыворотках крови всех больных ГБ были определены активность аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и концентрация билирубина (БР).

Контрольной группой, в которой осуществлено серологическое исследование сывороток, явился 1541 здоровый житель г. Баку в возрасте 18–60 лет, однократно сдавшие кровь в качестве безвозмездных доноров.

Полученные результаты математически обрабатывали, используя известные методы вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе частоты выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у гематологических пациентов и здоровых лиц из контрольной группы установлено (табл. 1), что у больных ГБ изолированное выявление HBsAg наблюдалось более чем в 3 раза ($p < 0,01$; $t = 5,0$), а anti-HCV – почти в 5 раз чаще ($p < 0,001$; $t = 8,1$), чем в контрольной группе. При этом частота одновременного выявления этих маркеров инфицирования более чем в 3 раза превысила аналогичный показатель у здоровых лиц ($p < 0,05$; $t = 2,0$).

При сравнении частоты выявления HBsAg и anti-HCV в зависимости от нозологической формы ГБ выявлено, что уровень как HBsAg, так и anti-HCV оказался минимальным у больных острыми лейкозами и мало отличался от соответствующих показателей в контрольной группе (табл. 1). Возможно, это связано с тем, что больные острыми лейкозами имеют непродолжительный анамнез и еще сравнительно недавно относились к здоровой популяции.

Таблица 1

Уровень серологических маркеров ВГВ и ВГС в сыворотках крови больных гемобластозами и здоровых лиц контрольной группы

Гемобластоzy	HBsAg	anti-HCV	Оба маркера
Острый лейкоз (n=106)	4 (3,8 ± 1,9 %)	5 (4,7 ± 2,1 %)	-
Хронический лейкоз (n=138)	23 (16,7 ± 3,2 %)	45 (32,6 ± 4,0 %)	5 (3,6 ± 1,6 %)
Лимфома Ходжкина (n=50)	5 (10,0 ± 4,2 %)	10 (20,0 ± 5,7 %)	1 (2,0 ± 2,0 %)
Неходжкинские лимфомы (n=50)	6 (12,0 ± 4,6 %)	12 (24,0 ± 6,0 %)	2 (4,0 ± 2,8 %)
Множественная миелома (n=96)	9 (9,4 ± 3,0 %)	15 (15,6 ± 3,7 %)	1 (1,0 ± 1,0 %)
Всего (n=440)	47 (10,7 ± 1,5 %)	87 (19,8 ± 1,9 %)	9 (2,0 ± 0,7 %)
Здоровые лица (n=1541)	45 (2,9 ± 0,4 %)	61 (4,0 ± 0,5 %)	10 (0,6 ± 0,2 %)

Таблица 2

Частота патогенетических вариантов течения ВГВ и ВГС у больных ГБ

Вариант течения инфекции	HBsAg (n=47)	anti-HCV (n=87)	Оба маркера (n=9)
Инаппарантный	57,4 ± 7,2 %	49,4 ± 5,4 %	33,3 ± 15,7 %
Гиперферментемический	21,2 ± 6,0 %	31,0 ± 5,0 %	33,3 ± 15,7 %
Гипербилирубинемический	19,3 ± 5,8 %	16,2 ± 4,0 %	22,2 ± 13,9 %
Желтушный	2,1 ± 2,1 %	3,4 ± 1,9 %	11,1 ± 10,5 %

У больных ГБ, характеризующимися хроническим течением, указанные маркеры инфицирования выявились значительно чаще, нежели у больных острыми лейкозами и здоровых лиц из контрольной группы. Вероятно, что эта подгруппа пациентов могла быть парентерально инфицирована в процессе гемотрансфузионной или иной терапии, проведенной им еще до поступления в профильные стационары. В то же время нельзя исключить, что высокая частота выявления anti-HCV у больных неходжкинскими лимфомами уже к моменту их поступления в онкогематологический стационар может косвенно отражать возможность прямой причастности ВГС к возникновению части таких лимфом [4, 7]. На реальность такой возможности указывал тот факт, что частота выявления указанных антител среди 22 впервые госпитализированных больных неходжкинскими лимфомами, составившая 27,3 %, не имела существенного отличия от аналогичного показателя у ранее госпитализировавшихся пациентов с аналогичным диагнозом – 28,6 % [16]. Из вышеизложенного следует, что почти треть обследованных больных ГБ оказалась инфицированной ВГВ и ВГС. Хотя приведенные данные отражают конкретную эпидемиологическую ситуацию в пределах двух онкогематологических стационаров, они с определенностью указывают на то, что подобная ситуация встречается достаточно часто.

На основании ретроспективного анализа результатов серологического и биохимического исследования сывороток больных ГБ, инфицированных ВГВ или/и ВГС, было выделено 4 варианта течения гепатотропных инфекций на фоне гемобластозов:

1) инаппарантный вариант, при котором в сыворотке отсутствовали изменения биохимических показателей;

2) гиперферментемический вариант, сопровождавшийся повышением активности АлАТ, но без повышения уровня БР;

3) гипербилирубинемический вариант, при котором, наряду с повышением активности АлАТ, СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2011. №6 (48)

выявлялось повышение уровня БР до уровня 50 мМ/л, при котором желтуха обычно визуально не проявляется

4) желтушный вариант, при котором выявлялось значительное повышение уровня БР, превышающее 50 мМ/л.

Оценка частоты патогенетических вариантов течения ВГВ- и ВГС-инфекций проводилась после распределения больных на следующие подгруппы: 1-ю подгруппу составили лица с наличием в сыворотке HBsAg («моноинфекция», вызванная ВГВ), 2-ю – с наличием в сыворотке anti-HCV («моноинфекция», вызванная ВГС); 3-ю – с наличием в сыворотке обоих маркеров («смешанная» инфекция). В большинстве случаев во всех подгруппах больных наблюдался инаппарантный вариант течения вирусной инфекции, не сопровождавшийся биохимическими признаками гепатоцеллюлярной дисфункции. Желтушный вариант отмечен у единичных пациентов (табл. 2).

Таким образом, у больных ГБ преобладают субклинические проявления вирусных гепатотропных инфекций, при которых не происходит выраженная альтерация гепатоцитов. Следует отметить, что аналогичная закономерность отмечена и у больных некоторыми солидными злокачественными опухолями (в том числе раком молочной железы, пищевода и легкого), инфицированных ВГВ и ВГС [8].

Отмеченное патогенетическое своеобразие гепатотропных инфекций у больных ГБ, возможно, связано со спецификой имеющегося у них преморбидного, в отношении вирусных инфекций, состояния [5]. Очевидно, что наиболее существенным компонентом такого состояния у больных ГБ следует считать изначальную, имевшуюся еще до инфицирования ВГВ и ВГС, иммунокомпрометацию этих пациентов, обусловленную системным действием неопластических процессов [1, 18]. Вероятно, в силу этого интенсивность иммунозависимой деструкции гепатоцитов, характерная

для рассматриваемых вирусных инфекций, была снижена, что выразилось в преобладании субклинических вариантов течения инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бережная Н.М., Чехун В.Ф.* Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005. 790 с.
2. *Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К.* Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов // Мир вирусных гепатитов. 2011. № 2. С. 9–13.
3. *Жуков Н.В.* Вирусные инфекции // Инфекции в онкологии / Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009. С. 114–123.
4. *Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др.* Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания // Клиническая онкология. 2006. № 2. С. 57–62.
5. *Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И.* Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С, как потенциальные пациенты с особым преморбидным статусом // Медицинские новости (Минск). 2011. № 5. С. 48–50.
6. *Мамедов М.К., Михайлов М.И.* Онкологические аспекты парентеральных вирусных гепатитов // Экспериментальная и клиническая гепатология. 2006. № 5. С. 64–69.
7. *Мамедов М.К., Михайлов М.К.* Вирус гепатита С – от смешанной криоглобулинемии к лимфомам // Медицинская вирусология. 2007. № 1. С. 197–204.
8. *Мамедов М.К., Михайлов М.И.* Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания / Под ред. Д.А.Алиева. М.: Кристалл, 2008. 276 с.
9. *Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э.* Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты // Мир вирусных гепатитов. 2005. № 2. С. 4–12.
10. *Михайлов М.И., Мамедов М.К.* Значение парентеральных вирусных гепатитов в онкологической клинике // Избранные лекции и доклады IV съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006. С. 42–47.
11. *Поддубная И.В., Ларионова В.Б., Бабичева Л.Г.* Инфекции у больных гемобластозами // Инфекции в онкологии / Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009. С. 114–123.
12. *Рагимов А.А.* Результаты серологического обследования на наличие маркеров инфицирования возбудителями вирусных гепатитов у больных солидными злокачественными опухолями и лимфомами // Азербайджанский журнал онкологии. 2004. № 1. С. 143–144.
13. *Рейзис А.Р.* Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 1077–1089.
14. *Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др.* Вирусные инфекции у онкологических больных // Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М.: ООО «РЛС», 2004. С. 888–894.
15. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. 349 с.
16. *Musto P.* Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association // J. Virology. 2005. Vol. 79. P. 5477–5488.
17. *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.
18. *Viral hepatitis* / Eds. H. Thomas, S. Lemon, A. Zuckerman. 3rd ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005. 876 p.

Поступила 23.09.11