

Օնկոլոգիական հիվանդների B և C հեպատիտների վիրուսներով վարակվածության բնութագիրը

Հ.Լ. Ղազինյան

ՀՀ ԱՆ «Նորք» ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոց
0047, Երևան, Արմենական 153

Բանալի բառեր. սուլիդ ուռուցքներ, օնկոհեմատոլոգիա, B հեպատիտ, C հեպատիտ, հիվանդներ, վարակվածության դրոշմներ

Պարենտերալ վիրուսային հեպատիտները, մասնավորապես B և C հեպատիտները (HB, HC), շարունակում են դասվել հանրային առողջության կարևորագույն հիմնախնդիրների շարքին [9] :

Ըստ Համաշխարհային առողջապահության կազմակերպության տվյալների, ներկա ժամանակում HB-ի բնութագիրը հետևյալն է՝ աշխարհի ազգաբնակչության 1/3-ի մոտ հայտնաբերված են HB վիրուսի դրոշմներ, որոնք վկայում են կրած վարակի մասին, ընդ որում նրանցից 400 մլն վարակվածներ պահպանվում են որպես քրոնիկ վիրուսակիրներ, ապահովելով վիրուսային B հեպատիտի համաճարակաբանական լարվածությունը առ այսօր [10] :

Չնայած, որ HC վիրուսը (HCV)՝ որպես առանձին հեպատոտրոպ հարուցիչ հայտնաբերվել է ոչ շատ վաղուց (2 տասնամյակ), բայց արդեն աշխարհի ազգաբնակչության 200 մլն-ը (ազգաբնակչության 2-3%) համարվում է վարակված HCV-ինֆեկցիայով: Ավելին, HC վիրուսային ինֆեկցիայի կանխատեսումը խոստանում է վարակվածների թվի կրկնակի աճ գալիք 7-8 տարիների ընթացքում, ապահովելով հավասարությունը HB վիրուսի տարածվածության մակարդակին: HCV վարակվածների թվի աճի հետ մեկտեղ կանխատեսվում է նաև HCV-առոցացված հիվանդությունների և բարդությունների աճ 2-ից 3 անգամ [11-13] :

Հանրահայտ է, որ որոշակի տարածքներում հեպատիտների տարածման ծավալներն ունեն *այսբերգի* տեսք, որտեղ հիվանդացության պաշտոնապես գրանցված տվյալները հանդիսանում են *այսբերգի* գագաթը [1]: Այս տեսանկյունից խիստ կարևորվում է վարակների ջնջված անախտանիշ ձևերի հայտնաբերումը առավելապես վարակվածության առումով բարձր ռիսկի խմբերում, որոնց մեջ առանձնակի տեղ են զբաղեցնում օնկոլոգիական հիվանդները: Այդ հիվանդների HB և HC վիրուսների ձեռքբերման հավանականությունը բազմակի փաստարկված է [2,7,15]:

Վարակելիությանը նպաստող ռիսկի գործոններից կարելի է նշել

հիվանդների մոտ իմունիտետի խորը դեպրեսիայի զարգացումը, ընդ որում արդյունքում ձեռք բերված HB և HC վարակները շատ անգամ ունենում են ենթակլինիկական ընթացք: Մյուս հնարավոր գործոններ են՝ բազմաթիվ տրանսֆուզիաները, այդ թվում արյան և արյան պատրաստուկների, ինչպես նաև պարբերական երկարատև հոսպիտալիզացիաները: Ապացուցված է HC և HB վիրուսների հորիզոնական փոխանցումը օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում, հաստատված է նաև հոսպիտալիզացիայի երկարատևության և վարակման մեծ հավանականության փոխադարձ կապը [3,5]:

Եվս հետաքրքրական մեկ հանգամանք՝ օնկոլոգիական հիվանդներին բնորոշ իմունադեպրեսիայի պատճառով միշտ չեն մնանատիպ հիվանդների մոտ հայտնաբերվում սպեցիֆիկ հակամարմիններ HC վիրուսի հանդեպ: Որոշ հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ոչ հազվադեպ HC վիրուսով վարակված օնկոլոգիական (սուլիդ ուռուցքով և օնկոհեմատոլոգիական) հիվանդների մոտ ոչ միայն չեն փոփոխվում ցիտոլիտիկ համախտանիշը հաստատող ամինոտրանսֆերազների (ALT, AST) մակարդակը, այլև արձանագրվում է սերոնեգատիվ ստատուս՝ այսինքն, HCV-ՌՆԹ-ի հայտնաբերումը առանց սպեցիֆիկ հակամարմինների: Ուստի կլինիկական պրակտիկայում HCV-ՌՆԹ-ի հայտնաբերումը, կարելի է ասել, համարվում է իմունադեպրեսիվ հիվանդների, հանձինս, օնկոլոգիական, HCV ինֆեկցիայի ախտորոշման մեթոդի ընտրություն [15]:

Կան բազմաթիվ փաստեր, որոնք վկայում են HC վիրուսի տարածվածության մասին լիմֆոպրոլիֆերատիվ և միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների դեպքում՝ որպես HCV ինֆեկցիայի քրոնիկ ընթացքի կլինիկական արտալարդային մանիֆեստացիայի ձև [7]: Տարբեր երկրներում այն տատանվում է 8 – 32%: Ենթադրվում է, որ վերոհիշյալ 2 վիրուսների, մասնավորապես HC վիրուսի, պերսիստենցիան հիմնական պայմանն է լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների զարգացման համար: Ընդ որում, լիմֆոպրոլիֆերացիայի զարգացումը ժամանակ պահանջող պրոցես է, և տևում է միջինում 14.3 ± 8.56 տարի, վարակման պահից ի վեր:

Վիրուսների երկարատև քրոնիկ պերսիստենցիայի արդյունքում հեպատիտ B և C վիրուսակիրները դառնում են այդ վիրուսներով վարակված օնկոլոգիական հիվանդներ: Այսինքն նշված 2 վիրուսների տարածվածությունը օնկոլոգիական հիվանդների մոտ ապահովվում է և՛ պաթոլոգիայի բնույթով (որպես ռիսկի խմբի հիվանդներ), և՛ վիրուսների օնկոգեն բնույթով (քրոնիկ ընթացքի դեպքում) [11,12]:

Հարկ է նշել, որ օնկոլոգիական հիվանդների մոտ կարող է զարգանալ պարենոտերալ հեպատիտների քիմիաթերապիա-ասոցացված ռեակտիվացիա, հանգեցնելով լյարդի տարբեր աստիճանի ախտահարումների [6,8,14]:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է՝ պարզաբանել տարբեր օնկոլո-

գիական ախտահարումներով հիվանդների վարակվածությունը HB և HC վիրուսներով:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 2005թ. հունվարից մինչև 2008թ. դեկտեմբեր ընկած ժամանակահատվածում ՀՀ ԱՆ Վ. Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն ընդունված տարբեր տեղակայության սուլիդ ուռուցքներով 11427 հիվանդներ և ՀՀ ԱՆ Ռ. Յոլյանի անվ. արյունաբանական կենտրոն ընդունված 1000 օնկոհեմատոլոգիական հիվանդներ: Իմունաֆերմենտային անալիզի մեթոդով արյան շիճուկների մուշներում որոշվել են HB վիրուսի մակերեսային անտիգենը (ABsAg) և հակամարմինները հեպատիտ HC վիրուսի նկատմամբ՝ (AntiHCV):

HBsAg-ի առկայության դեպքում հետազոտությունները լրացվել են հեպատիտ B վիրուսի գենոմի (HBV-DNA) որոշումով (որակական և քանակական), պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով:

HC վիրուսի նկատմամբ հակամարմինների առկայության դեպքում որոշվել են մաս հեպատիտ C վիրուսի ՌՆԹ (որակական և քանակական) մույնպես պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (PCR) մեթոդով և կատարվել է HC վիրուսի գենոտիպային հետազոտություն՝ վիրուսի գենոտիպի իդենտիֆիկացիայի նպատակով, որը համարվում է ինֆորմատիվ ցուցանիշ HCV ինֆեկցիայի զարգացման առումով:

Բոլոր հիվանդները, որոնց մոտ հայտնաբերվել են HB և HC վիրուսների շճաբանական կամ վիրուսային դրոշմներ, հետազոտվել են մաս լյարդի բիոքիմիական ցուցանիշների առումով, մասնավորապես ցիտոլիտիկ համախտանիշն ախտորոշող ամինոտրանսֆերազների (ALT, AST), դրանով իսկ հիմք տալով ախտորոշելու վերոհիշյալ ինֆեկցիաների տարբեր կլինական ձևերը, որոնց դիապագոնը լայն է՝ վիրուսակրությունից մինչև հեպատոցելյուլար կարցինոման:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

ՀՀ առաջին անգամ օնկոլոգիական (օնկոհեմատոլոգիական և սուլիդ ուռուցքներով) հիվանդների մոտ HBV և HCV վարակների տարածվածության գնահատման համար հետազոտվել են 12427 մարդ:

Հետազոտության արդյունքում 12427 օնկոլոգիական հիվանդներից 687-ի մոտ (5,5%), հայտնաբերվել են HB և HC վարակների մարկերներ: Այդ հիվանդները առանձնացվել են ընդհանուր հետազոտվող նյութից և կատարվել է նրանց տվյալների վերլուծությունը:

HB և HC վիրուսային ինֆեկցիաներով վարակված հիվանդների բնութագիրը ըստ սեռի եղել է հետևյալը՝ 33% (229) իգական, 67% (458) արական:

Հետաքրքրական են 2 վերոհիշյալ ինֆեկցիաների տարածվածության ցուցանիշները օնկոլոգիական հիվանդների 2 տարբեր խմբերում: Այսպիսով, 687-ը ընդհանուր վարակված հիվանդներից 587 կազմել են սուլիդ ուռուցքով և 100-ը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդներ, այսինքն, HBV և HCV ինֆեկցիաներով ընդհանուր վարակվածությունը սուլիդ ուռուցքով հիվանդների մոտ կազմել է 5,1%, ընդ որում HBV ինֆեկցիան հայտնաբերվել է 222 հիվանդների մոտ, որը կազմում է 1,7%, իսկ HCV ինֆեկցիան՝ 359 (3.1%)(աղ. 1, 2):

Աղյուսակ 1

HB և HCV վիրուսային մարկերների հանդիպման հաճախականությունը օնկոլոգիական հիվանդների մոտ

Հիվանդներ	Ընդամենը	HBV / HCV		HBV		HCV	
		բ.թ.	P±m	բ.թ.	P±m	բ.թ.	P±m
Սուլիդ ուռուցքով	11427 587	3	0.03±0.02	222	1.9±0.12*	359	3.1±0.2*
Օնկոհեմատոլոգիական	1000 100	3	0.3±0.2	37	3.7±0.4*	63	6.3±0.8*
Ընդամենը	12427 687	6	0.9±0.3	259	2.1±0.1*	422	3.4±0.2*

Ծանոթություն* տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է, P<0.001:

Աղյուսակ 2

587 սուլիդ ուռուցքով հիվանդների մոտ վիրուսային մարկերների հանդիպման հաճախականությունը ըստ կլինիկական ախտորոշումների

Նոցոլոգիական ձևեր	բ.թ.	P±m
Կրծքագեղձի քաղցկեղ	103	18.0±1.6
Թոքերի քաղցկեղ	58	9.9±1.2
Մարսողական օրգանների քաղցկեղ	57	9.7±1.2
Ուռուցքային օրգանների քաղցկեղ	33	5.6±0.9
Գինեկոլոգիական օրգանների քաղցկեղ	60	10.0±1.3
Գլխուղեղի քաղցկեղ	20	3.4±0.7
Փափուկ հյուսվածքների քաղցկեղ	53	9.0±1.2
Այլ լոկալիզացիայի քաղցկեղ	203	34.0±2.0
Ընդամենը	587	100

Բոլորովին այլ է վարակվածության ցուցանիշների պատկերը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ: Այստեղ հետազոտված 1000 հիվանդներից 100-ի մոտ (10%) առկա են պարենխիմալ հեպատիտների դրոշմները, որից HBV ինֆեկցիայի տարածվածությունը կազմում է 3,7% (37 հիվանդ), HCV ինֆեկցիան՝ 6,3% (63): Ստացված բնութագիրը հետևյալն է՝ 2 վերոհիշյալ ինֆեկցիաների տարածվածությունը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ 2 անգամ ավելին է քան սուլիդ ուռուցքով հիվանդների վարակվածությունը: Վերջիններիս մոտ HBV և HCV շճատարածվածությունը գրեթե հավասար է առողջ ազգաբնակչության շճատարածվածությանը [1]: Ինչ վերաբերում է HBV և HCV ինֆեկցիաների համեմատականին, ապա 2 խմբերում էլ HCV ինֆեկցիայի

տարածվածությունը 2 անգամ գերակշռում է HBV տարածվածությանը (աղ. 3):

Աղյուսակ 3

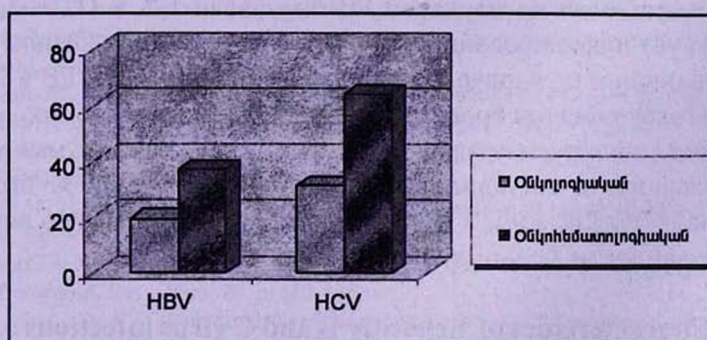
Օնկոհեմատոլոգիական տարբեր մոզոլոգիական ձևերի ժամանակ HB և HC վիրուսային ինֆեկցիաների հանդիպման հաճախականությունը

Նոզոլոգիական ձևեր	Հիվանդների թիվը	HBV		HCV	
		բ.թ.	P±m	բ.թ.	P±m
Լեյկոզ	53	21	39,6±6,7	32	60,4±6,7*
Լիմֆոմա	30	9	30,0±8,4	21	70,0±8,4*
Այլ օնկոհեմատոլոգիական հիվանդություններ	17	7	41,2±12,0	10	58,8±12,0*
Ընդամենը	100	37	37,0±4,8	63	63,0±4,8*

Ծանոթություն * տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է, P<0.001

Այսպիսով, մեր տվյալների համաձայն, իսկապես, օնկոլոգիական հիվանդները հանդիսանում են ռիսկի խմբերից մեկը HBV և HCV վարակելիության առումով և ցուցանիշները գերազանցում են առողջ ազգաբնակչության վարակվածության ցուցանիշներին, ընդ որում, վարակվածությունը HC վիրուսով 1,5-2 անգամ գերազանցում է HB վիրուսով վարակվածությանը օնկոլոգիական 2 խմբերում էլ:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում սույն ուսուցքներով և օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների վարակելիության համեմատականը՝ 2 անգամ բարձր վարակվածությունը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների շրջանում 2 ինֆեկցիաների առումով և ասոցացված է մոզոլոգիական ախտորոշումների հետ (Նկար):



Նկար. HBV և HCV վարակվածության հարաբերակցությունը օնկոլոգիական և օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների շրջանում

Այսպիսով պարզվեց, որ HBV և HCV տարածվածությունը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ կազմում է 3,8 և 6,1% համապատասխանաբար, որը գերազանցում է համապատասխան ցուցանիշներին

սովոր ուսուցրով հիվանդների մոտ (1.7 և 3.1% համապատասխանաբար): Վերջիններիս ինֆեկցվածության ցուցանիշները հավասար են առողջ հայ ազգաբնակչության վարակելիության ցուցանիշներին [1]:

Օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ վերոհիշյալ հիվանդությունների առավելագույն տարածվածությունը և ասոցացիան նոզոլոգիական ախտորոշումների հետ բացատրվում է հեպատիտների վիրուսների, մասնավորապես՝ С վիրուսի, հավանական պատճառական դերով լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների զարգացման մեջ, որպես HCV ինֆեկցիայի արտադրողային մանիֆեստացիայի ձև, և տվյալ ախտորոշումներին բնորոշ բազմակի հեմոտրանսֆուզիաների անհրաժեշտությամբ:

Поступила 20.08.09

Характеристика инфицированности онкологических больных вирусами гепатитов В и С

А. Л. Казинян

С целью определения уровня инфицированности онкологических больных вирусами гепатитов В и С (ГВ и ГС) нами обследовано 12427 больных, в том числе 11427 – с солидными опухолями различной локализации и 1000 – онкогематологических больных, на наличие антигенных и антительных серомаркеров этих инфекций. В целом у 687 пациентов (5,3 %) были обнаружены маркеры парентеральных гепатитов (37,7 % – маркеры вируса ГВ; 61,4 % – ГС; 0,9% – обеих инфекций). Частота выявления маркеров инфекций в группе больных с солидными опухолями составляла 5,1%, при этом уровень серопревалентности по маркерам ГВ был равен 1,7, а ГС – 3,1%, что соответствует инфицированности здорового населения. Однако картина распространенности маркеров инфицирования вирусами ГВ и ГС среди онкогематологических больных свидетельствовала об их активном инфицировании вирусами парентеральных гепатитов: по сумме маркеров инфицированность составила 10%, в том числе у 3,7% были определены маркеры ГВ, а у 6,3% – ГС, что в 2 раза превышало показатели инфицированности больных с солидными опухолями.

Characteristics of hepatitis B and C virus infections of oncological patients

H.L. Ghazinyan

For definition of infection degree of patients with oncological pathologies by hepatitis B and C virus 12427 patients were investigated (11427- with solid tumors of different localization and 1000 – oncohematological patients) for presence of antigen and antibody seromarkers of these infections. It ap-

peared that 687 patients (5.3 %) had markers of parenteral hepatitis, of which 37.7% – markers of HB virus, 61.4% – HC, 0.9% – markers of both infections. Frequency of revealing of infection markers in the group of patients with solid tumors composed 5.1%, and the degree of seroprevalency of HB markers was 1.7%, and HC– 3.1%. These indices corresponded to those of the healthy population.

However, the picture of expansion of infection markers by HB and HC viruses among oncohematological patients testified to their active infection by parenteral hepatitis viruses according to the sum of infection markers (10%), including 3.7% – markers of HB, and 6.3% – HC, which twice exceeded the indices of infection of patients with solid tumors.

Գրականություն

1. Мелик-Андреасян Г.Г. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов В и С в Армении. Автореф. дис. ... док. мед. наук, Ереван, 2004, 50с.
2. Сомова А.В., Туполева Т.А., Гармаева Т.Ц. и др. Маркеры гепатитов В и С у больных острым лейкозом. В сб.: Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. М., 2007, с.68-70.
3. Allander T., Gruber A., Naghavi M. et al Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in haematology ward. Lancet, 1995, 345(8950), p. 603-607.
4. Janaki Amin, Gregory J. Dore, Dianne L. O'Connell, Mark Bartlett Cancer incidence in people with hepatitis B or C infection. A large community-based linkage study, Journal of Hepatology, 2006, 45, p. 197-203.
5. Wysocki Y., Rembowski J. Januszkievicz - Levandowska et al. Transmission of HCV infection among long-term hospitalized onco-hematological patients. J. Hosp.Infect., 2003, 53, 2, p. 120-123.
6. Kawatani T, Suou T., Tajima F., Ishiga K. et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur. J. Haematol., 2001, 67, p. 45-50.
7. Kuniyoshi M., Nakamuta M., Sakai H. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 16, p. 215-219.
8. George K.K. Lau G.K.K. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol. Int., 2008, 2, p. 152-162.
9. Rontala M., Van de Laar M. J. W. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe. Review, Ep: North, 2008, 2, 9, p. 42-62.
10. Shepard C.W. Simard E.P., Finli L. et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiol. Rev., 2006, 28, p. 112-125.
11. Shi J., Zhu L., Xie W.F. A metaanalysis of case-control studies of the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. Br. J. Cancer, 2005, 92, p. 607-612.
12. Simonetti R.G., Cottone M., Craxi A. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma, Lancet, 1989, 2, p. 1129-1133.
13. Sy T., Jomal M.M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Int. J. Med. Sci., 2006, 3, p. 41-46.
14. Takai S., Tsurumi H., Ando K., Kasahara S. et al. Prevalence of hepatitis B and C infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy, Eur. J. Hematology, 2005, p.158-165.

15. *Visona K., Fulgencio Baez, Lizeth Taylor et al.* Impact of Hepatitis B and C virus infections in Oncology Unit at Children's Hospital in Nicaragua, 1999. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2002, 9(3), p. 622-626.
16. Hepatitis B and C virus infection in polish children with malignancies. Institute of Paediatrics, Academy of Medical Sciences, Poznan, Poland. Ann. Intern. Med., 1997 Jun., 156/6: p. 54-60.
17. Instituto Superiore di sonite Rome, Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: An Italian multicenter case-control study. Journal Hepatology, 2004, Jan, 89 (7), p. 70-6.
18. Department of infections diseases, Orebro University Hospital, Oubro, Sweden, Non-Hodgkins Lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. Ann. Internet. Med., 2005 , 41(3), p. 652-9 .