

- T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008; 22(4): 771—82.
10. Raff T., Gokbuget N., Luschen S., Reutzel R., Ritgen M., Irmer S., et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007; 109(3): 910—5.
 11. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012: 287—342 [Savchenko V.G. Software treatment of diseases of the blood system. (Programmnoe lechenie zabolovaniy sistemy krovi). М.: Praktika; 2012: 287—342] (in Russian).
 12. Bruggemann M., Raff T., Flohr T., Gokbuget N., Nakao M., Droese J., et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006; 107(3): 1116—23.
 13. Willemse M.J., Seriu T., Hettlinger K., d'Aniello E., Hop W.C., Panzer-Grümayer E.R., et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood*. 2002; 99(12): 4386—93.
 14. Madzo J., Zuna J., Muzikova K., Kalinova M., Krejci O., Hrusak O., et al. Slower molecular response to treatment predicts poor outcome in patients with TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003; 97(1): 105—13.
 15. Stock W., La M., Sanford B., Bloomfield C.D., Vardiman J.W., Gaynon P., et al.; Children's Cancer Group; Cancer and Leukemia Group B studies. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008; 112(5): 1646—54.
 16. Schrappe M., Reiter A., Ludwig W.D., Harbott J., Zimmermann M., Hiddemann W., et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000; 95(11): 3310—22.
 17. Annino L., Vegna M.L., Camera A., Specchia G., Visani G., Fioritoni G., et al.; GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002; 99(3): 863—71.

Поступила 18.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.155.194.125-06:616.36-002-022.6]-078.33

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С У ЛИЦ С β -ТАЛАССЕМИЕЙ

М.И. Михайлов¹, А.Э. Дадашева², Р.К. Таги-заде², С.А. Алифаттахзаде², М.К. Мамедов³

¹ФБГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва;

²НИИ гематологии и трансфузиологии, Баку; ³Национальный центр онкологии, Баку

Резюме. Осуществлены серологическое и молекулярное исследования сывороток крови 404 живущих в Баку больных талассемией на наличие в них антител к вирусу гепатита С (ВГС) и РНК этого вируса. Полученные данные сравнивали с результатами аналогичного исследования сывороток крови живущих в Баку здоровых лиц и лиц из других групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС. Представлена информация о частоте выявления указанных маркеров ВГС-инфекции и вирусологических особенностях развития этой инфекции у больных талассемией.

Ключевые слова: талассемия, вирус гепатита С

EPIDEMIOLOGICAL AND VIROLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFECTION CAUSED BY HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA

M.I.Mikhailov¹, A.E.Dadasheva², R.K.Taghi-zade², S.A.Alifattakhzade², M.K.Mamedov³

¹M.P.Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow; ²Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan; ³National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Summary. Serological and molecular testing of blood sera from 40 thalassemia patients, living in Baku, for antibodies to hepatitis C virus (HCV) and this virus RNA, was carried out. The results were compared with the data of a similar study in residents of Baku - normal subjects and subjects at a high risk of parenteral HCV infection. The incidence of the above markers of HCV infection and virological characteristics of this infection in thalassemia patients are presented.

Key words: thalassemia, hepatitis C virus

Гомозиготные формы талассемии, представляющей собой одну из нозологических форм наследственных гемоглобинопатий, клинически протекают в форме гемолитических анемий, а больные ими, не получающие регулярную, на протяжении всей жизни заместительную терапию эритроцитарной массой, погибают от последствий гемической гипоксии [1, 2].

Для корреспонденции:

Михайлов Михаил Иванович, член-корреспондент РАМН, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова (Москва).

Адрес: 142782, Россия, Московская область, Ленинский район, посёлок сельского типа Институт Полиомиелита, 27 км. Киевского шоссе

Телефон: 8(498)540-90-07

E-mail: michmich2@yandex.ru

Больные талассемией относятся к числу "реципиентов множественных гемотрансфузий". В этой группе высок риск парентерального инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) [3]. Обязательная вакцинация больных талассемией против ВГВ обеспечила многократное уменьшение частоты инфицирования их ВГВ. В то же время среди больных талассемией сохраняется высокая частота инфицирования ВГС [4, 5]. С позиции гематолога инфицирование больных талассемией ВГС является осложнением, снижающим качество их жизни и ограничивающим возможности гемотрансфузионной терапии. Для инфекциониста инфицированные ВГС больные талассемией представляют особый клинический контингент пациентов [6], поскольку у них отмечаются такие

изменения в гомеостазе, которые, в случаях их инфицирования ВГС, могут в комплексе формировать особое преморбидное состояние, способное влиять на течение ВГС-инфекции и изменять ее клинические характеристики, а порой даже ограничивать возможности этиотропного лечения у них гепатита С [1]. Специфика такого преморбидного состояния у больных талассемией, предопределяется двумя обстоятельствами [7]. Во-первых, почти у всех больных талассемией выявляются признаки иммунологической недостаточности, обусловленной последствиями продолжительной гипоксии и аутоиммунными процессами, индуцированными множественными переливаниями гетерологичных эритроцитов [8]. Во-вторых, у большинства больных талассемией еще до инфицирования ВГС выявляется печеночная дисфункция, вызванная токсической альтерацией гепатоцитов в процессе утилизации дериватов гемоглобина и ионизированного железа, высвобождающихся из интенсивно разрушающихся эритроцитов [9]. Это преморбидное состояние может обусловить два разнонаправленных варианта изменения характера развития гепатита С. С одной стороны, имеющаяся у больных иммунодепрессия может снизить интенсивность вирусиндуцированного, но иммунозависимого повреждения гепатоцитов, а с другой стороны, репродукция ВГС в уже поврежденных гепатоцитах может привести к их дополнительной травматизации и усугублению патологии печени.

Можно предполагать, что тяжесть течения гепатита С у больных талассемией будет зависеть от баланса между выраженностью иммунокомпрометации и дисфункцией печени. Однако это предположение пока не получило убедительного подтверждения, а сведения об общих клинико-патогенетических особенностях ВГС-инфекции все еще остаются ограниченными.

Цель настоящей работы — оценить масштаб распространения ВГС-инфекции среди живущих в Азербайджане больных талассемией и определить важнейшие клинико-патогенетические особенности у этих больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 404 больных талассемией в возрасте от 10 мес до 27 лет, состоявших на учете и получавших амбулаторное лечение на базе клинических отделений НИИ гематологии и трансфузиологии и Республиканской детской больницы (Баку). У всех больных выполнили серологическое исследование сывороток крови.

Серологическое исследование было проведено иммуноферментным методом на основе коммерческих тест-систем Monolisa Anti-HCV Plus ("BioRad", Франция), предназначенных для выявления антител к ВГС - anti-HCV.

Часть сывороток, в которых выявили anti-HCV, была подвергнута молекулярно-генетическому исследованию с целью обнаружения РНК ВГС и определения ее концентрации. Указанные исследования были проведены с помощью коммерческих тест систем АмплиСенс HCV (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Результаты математически обрабатывали непараметрическим методом с помощью χ^2 -критерия для таблиц сопряженности 2×2 и компьютерной программы Statistica 6.0.

Частоту выявления anti-HCV и вирусной РНК в сыворотках крови больных талассемией сравнивали с аналогичным показателем, ранее определенным нами при исследовании 1541 сыворотки условно здоровых лиц, жителей Баку, возрастной группы 18—60 лет и представителей пяти других групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС [10].

Результаты и обсуждение

Согласно результатам серологического исследования, anti-HCV были выявлены у 354 (87,6%) больных талассемией.

Учитывая, что anti-HCV присутствовали лишь у 3,9% здоровых лиц, мы заключили, что частота выявления anti-HCV у больных талассемией более чем в 20 раз превышала аналогичный показатель у здоровых жителей Баку ($p < 0,0001$). Более того, оказалось, что частота выявления этих антител была значительно выше, чем у лиц из всех ранее серологически обследованных нами групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС [10].

При этом частота выявления anti-HCV у больных талассемией отчетливо возрастала с увеличением их возраста. Если в возрастной группе от 2 до 5 лет она составляла 10%, то в возрастной группе 17 лет и старше достигала 98,6%. Данный факт мы расценили как проявление известной закономерности, согласно которой частота выявления специфических маркеров инфицирования ВГС у лиц, получающих регулярные гемотрансфузии, прямо зависит от гемотрансфузионного стажа реципиентов [4]. У больных талассемией, которые получают гемотрансфузии с детства, гемотрансфузионный стаж практически соответствует их возрасту.

Показатель серопозитивности той или иной группы лиц в отношении ВГС отражает долю лиц не только с текущей инфекцией, но и ранее перенесших инфекцию и к моменту исследования спонтанно выздоровевших и, соответственно, "освободившихся" от вируса [11]. Это побудило нас сопоставить результаты серологического и молекулярно-генетического исследований 73 одних и тех же сывороток, полученных у больных талассемией в возрастной группе 17 лет и старше.

Такое сопоставление показало, что из 73 сывороток, содержащих anti-HCV, вирусная РНК была выявлена у 70 (95,9%) больных талассемией. Ранее проведенное нами аналогичное сопоставление результатов молекулярно-генетических исследований 61 сыворотки крови здоровых лиц, в которых были выявлены anti-HCV, вирусная РНК была обнаружена лишь в 47 (77%) случаях.

Таким образом, РНК ВГС отсутствовала в 4,1% серопозитивных сывороток крови больных талассемией и в 23% серопозитивных сывороток здоровых лиц из контрольной группы. Это означало, что доля реконвалесцентов гепатита С в группе больных талассемией оказалась более чем в 4 раза ниже таковой среди инфицированных здоровых лиц, причем различия между ними были статистически значимыми ($p < 0,01$).

Данный факт позволил считать, что среди инфицированных ВГС больных талассемией ча-

стота спонтанного выздоровления с элиминацией ВГС из крови была значительно ниже, чем среди инфицированных здоровых лиц из общей популяции населения. В силу этого у большинства больных талассемией имелся хронический гепатит С, сформировавшийся у них до момента их обследования. Данная закономерность, вероятно, отражала одну из особенностей течения ВГС-инфекции у больных талассемией - более низкую частоту их спонтанного выздоровления и более высокую частоту хронизации острой инфекции.

Далее, в зависимости от концентрации РНК ВГС все вирусосодержащие сыворотки крови больных талассемией и здоровых лиц из контрольной группы были разделены на два типа: с низкой концентрацией (до 500 тыс. копий РНК в мл) и с высокой концентрацией (500 тыс. копий РНК в мл и более). При таком разделении у больных талассемией высокая вирусная нагрузка выявлена в 51 (72,9%) из 70 сывороток, в то время как у здоровых лиц контрольной группы — в 23 (37,7%) из 61 сыворотки, т.е. почти в 2 раза реже, чем у больных талассемией. Различие между этими показателями сохраняло статистически устойчивый характер в интервале $p < 0,05$.

Это позволяет заключить, что еще одной особенностью течения ВГС-инфекции у больных талассемией была высокая вирусная нагрузка.

Наиболее вероятной причиной этих особенностей ВГС-инфекции у больных талассемией могло быть наличие у них иммунодепрессии, препятствующей формированию полноценного иммунного ответа, обеспечивающего ограничение репродукции ВГС и освобождение от него организма [12].

Таким образом, на основе приведенных выше данных мы пришли к заключению о том, что живущие в Азербайджане больные талассемией характеризуются высокой степенью инфицированности ВГС, отчетливо возрастающей по мере увеличения их возраста. Отличительными особенностями ВГС-инфекции у этих больных являлись высокая вирусная нагрузка и низкая частота спонтанного выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Гематология: новейший справочник. М.: ЭКСМО; СПб.: Сова; 2004.
2. Capellini M., Cohen A., Elftheriou A., Plga A., Porter J., Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2008.
3. Laguna-Torres V.A., Pérez-Bao J., Chauca G., Sovero M., Blichtein D., Chunga A., et al. Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in seven hospitals in Peru. J. Clin. Virol. 2005; 34(Suppl. 2): S61—8.
4. Рагимов А.А., ред. Трансфузиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
5. Karayiannis P., Main J., Thomas H., eds. Hepatitis C virus. London: International Medical Press; 2009.
6. 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: 48—50.
7. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Алифаттахзаде С.А. Патогенетическая структура преморбидного состояния больных талассемией, инфицированных вирусами гепатитов В и С. Биомедицина. 2011; 2: 24—7.
8. Асадов Ч.Д., Рагимов А.А. Иммунологические нарушения при бета-талассемии. Вестник службы крови России. 2011; 1: 37—42.
9. Алифаттахзаде С.А., Таги-заде Р.К., Мамедов М.К. Особенности функционального состояния печени у больных талассемией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов В и С. Современные достижения азербайджанской медицины. 2011; 4: 45—7.
10. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Субклинические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С среди лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами. Вестник службы крови России. 2011; 4: 34—6.
11. Ющук Н.Д., Климова Е.А. Гепатит С. В кн.: Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 650—64.
12. Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. Журнал инфектологии (СПб.). 2012; 4(1): 19—22.

Поступила 20.05.13

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M. Hematology: the ultimate guide. Moscow; St. Petersburg: Owl; (Gematologija: novejšij spravocnik. Moskva: JeKSMO; Sankt-Peterburg: Sovo); 2004. (in Russia)
2. Capellini M., Cohen A., Elftheriou A., Plga A., Porter J., Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2008.
3. Laguna-Torres V.A., Pérez-Bao J., Chauca G., Sovero M., Blichtein D., Chunga A., et al. Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in seven hospitals in Peru. J. Clin. Virol. 2005; 34(Suppl. 2): S61—8.
4. Ragimov A.A., ed. Transfusiologia. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; (Трансфузиология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа); 2012. (in Russia)
5. Karayiannis P., Main J., Thomas H., eds. Hepatitis C virus. London: International Medical Press; 2009.
6. Mamedov M.K., Dadasheva A.Je., Mihajlov M.I. Persons from groups at high risk of parenteral infected of viruses hepatitis B and C, as potential patients with special heightened pre-morbid status. Medical news (Minsk). (Lica iz pazlichnyh gpupp s vysokim riskom papentepal'nogo inficipovanija vipusami gepatitov V i S, kak potencial'nye pacienti s osobym ppemopbidnym statusom. Medicinskie novosti, Minsk). 2011; 5: 48—50. (in Russia)
7. Mamedov M.K., Dadasheva A.Je., Tagi-zade R.K., Alifattahzade S.A. Pathogenetic structure premorbid status of thalassaemia patients infected of hepatitis B and C. Biomedicine. (Patogeneticheskaja stpuktupa ppe-mopbidnogo sostojanija bol'nyh talassemiej, inficipovannyh vipusami gepatitov V i S. Biomedicina). 2011; 2: 24—7. (in Russia)
8. Asadov Ch.D., Ragimov A.A. Immunological disorders in beta thalassaemia. Bulletin of the blood service in Russia (Immunologicheskie napushenija pri beta-talasseмии. Vestnik sluzhby kpovi Rossii) 2011; 1: 37—42. (in Russia)
9. Alifattahzade S.A., Tagi-zade R.K., Mamedov M.K. Features of liver function in patients with thalassaemia infected and not infected of viruses hepatitis B and C. Modern achievements of Azerbaijan medicine (Osobennosti funkcional'nogo sostojanija pečeni u bol'nyh talassemiej, inficipovannyh i ne inficipovannyh vipusami gepatitov V i S. Sovpemen-nye dostizhenija azebpaždzhanskoj mediciny) 2011; 4: 45—7. (in Russia)
10. Mamedov M.K., Dadasheva A.Je., Mihajlov M.I. Subclinical infections caused by viruses of hepatitis B and C of persons from different groups with a high risk of parenteral infection with these viruses. Bulletin of the blood service in Russia. (Subclinical infections caused by of viruses hepatitis B and C spedi varia recognized groups of persons with high risc papentepal'nogo infitsipovaniya these virii. (Subklinicheskie infekcii, vyzvannye vipusami gepatitov V i S spedi lic iz paznyh gpupp s vysokim riskom papentepal'nogo inficipovanija jetimi vipusami. Vestnik sluzhby kpovi Rossii). 2011; 4: 34—6. (in Russia)
11. Jushhuk H.D., Klimova E.A. Gepatit C. In: Jushhuk N.D., Vengerov Ju.Ja., ed. Infectious disease. A national guide. Moscow: GEOTAR-Media (Jushhuk H.D., Klimova E.A. Gepatit S. V kn.: Jushhuk N.D., Vengerov Ju.Ja., red. Infekcionnye bolezni. Nacional'noe pukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media); 2009: 650—64. (in Russia)
12. Mihajlov M.I., Dadasheva A.Je., Mamedov M.K. Immune compromised persons from groups at high risk of parenteral infected hepatitis B and C: causes and pathogenetic importance. Journal of Infectology, St. Petersburg (Immunokomppometacija lic iz gpupp s vysokim riskom papentepal'nogo inficipovanija vipusami gepatitov V i S: ppichiny i pato-geneticheskoe značenie. Zhurnal infekologii, Sankt-Peterburg). 2012; 4(1): 19—22. (in Russia)