

© АВДЕЕВА М.Г., ЛЫСЕНКО И.В., 2014

УДК 616.155.194-02:616.36-002-022:578.891]-092

*Авдеева М.Г., Лысенко И.В.***К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ**

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350015, Краснодар, ул. Седина, 204

*В обзоре литературы рассматриваются проблемы гемопоэза при HCV-инфекции и обсуждаются различные механизмы формирования анемии. На основе анализа современных доказательных данных показано, что анемия при хроническом гепатите С может иметь гипорегенеративный характер и быть связана с миелосупрессивным эффектом вирусной инфекции (прямым или опосредованным через изменение цитокинового профиля), иметь черты так называемой анемии хронических болезней или быть регенеративной как следствие хронической кровопотери, иммунного и неиммунного гемолиза, микроангиопатий, гиперспленизма. В формировании анемии имеют значение развитие дефицита железа и/или витамина B<sub>12</sub>, воздействие алкоголя, изменения гормонального фона. Показано, что одной из характеристик гемопоэза при HCV-инфекции является присутствие макроцитоза в периферической крови.*

**Ключевые слова:** анемия; гепатит С; HCV-инфекция; гемопоэз; макроцитоз; цианокобаламин; гемолиз; цитокины; противовирусная терапия.

*Avdeeva M.G., Lysenko I.V.***ON THE QUESTION OF PATHOGENESIS OF ANEMIA IN CHRONIC HCV-INFECTION**

*In a review of the literature there are considered the problems of hematopoiesis in HCV-infection and discussed the different mechanisms of anemia. On the basis of the analysis of current evidence it was shown that anemia in chronic hepatitis C may have hyporegenerative character and be associated with myelosuppressive effect of viral infection (directly or indirectly through a change in cytokine profile), it has features of the so-called anemia of chronic diseases, or be regenerative as a consequence of chronic blood loss, immune and non-immune hemolysis, microangiopathies, hypersplenism. In the formation of anemia there are important factors: the development of iron deficiency and/or vitamin B<sub>12</sub> deficiency, the effects of alcohol, and hormonal perturbations. The macrocytes presence in the peripheral blood is shown to be one of the characteristics of hematopoiesis during HCV-infection.*

**Key words:** anemia; hepatitis C; HCV infection; hematopoiesis; macrocytosis; cyanocobalamin; hemolysis; cytokines; antiviral therapy.

Анемия – один из наиболее частых синдромов в клинической практике. Она регистрируется у каждого четвертого жителя планеты и почти всегда носит вторичный характер [1]. Многофакторная регуляция эритропоэза затрудняет определение причин анемии и методов ее коррекции. Особенно это касается инфекционных заболеваний, патогенез анемии при которых до сих пор не всегда ясен. При хронических вирусных заболеваниях печени анемия наблюдается приблизительно у половины больных [2]. Предполагаемыми причинами анемии у этих пациентов являются миелосупрессивное действие вирусной инфекции и алкоголя, дефицит железа, витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, гемодилуция, хроническая кровопотеря и др. [3].

Европейская школа гематологов, 2006 г., разделяет наиболее распространенные виды анемий на 2 группы – гипорегенеративные (с количеством ретикулоцитов менее  $50 \cdot 10^9$ ) и регенеративные (ретикулоцитов более  $100 \cdot 10^9$ ). К гипорегенеративным относятся апластические анемии, чистая красноклеточная аплазия и миелодиспластические синдромы, дефицитные состояния (дефицит железа и витами-

нов), инфильтрация костного мозга (фиброз), анемии хронических болезней (при воспалении и др.), снижение продукции эритропоэтина. Регенеративные анемии связаны с кровотечениями и гемолизом. В эту группу входят наследственные гемолитические анемии, анемии вследствие гиперспленизма и микроангиопатий.

Апластические анемии встречаются редко, но являются наиболее тяжелыми заболеваниями с неблагоприятным прогнозом. Вирусные инфекции способны индуцировать особый вариант апластических анемий, так называемую чистую красноклеточную аплазию (ЧККА). Типичным этиологическим агентом ЧККА является парвовирус В19, отмечена роль цитомегаловируса, ВИЧ, вирусов гепатитов С и В [1].

Миелосупрессивные эффекты при HCV- и HBV-инфекции известны. Так, 2–5% случаев апластической анемии в Европе и 4–10% на Востоке ассоциированы с острыми вирусными гепатитами. Глубокие панцитопении развиваются как в желтушном периоде, так и в ранней реконвалесценции при нормальных биохимических показателях [4, 5]. Однако патогенетические механизмы, приводящие к этим реакциям, неясны. Т-лимфоциты и макрофаги костного мозга играют важную роль в регуляции гемопоэза. Предполагается, что в присутствии, выделяемого ими ФНО $\alpha$  [6–8] и интерферона- $\gamma$  [4, 9] активируется апоптоз гемопоэтических клеток. Показано,

**Для корреспонденции:** Авдеева Марина Геннадьевна, зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, д-р мед наук, проф., e-mail: avdeevam@mail.ru

что уровни провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 достоверно повышены даже у пациентов с низкими показателями трансаминаз (менее 2–2,5 нормы) и минимальной/слабовыраженной активностью гепатита по данным биопсий [10, 11]. В подтверждение «иммунной» версии миелосупрессии приведем данные Г.И. Козинца, 2001 г. [3]. Им описан неэффективный гемопоэз у больных хроническим вирусным гепатитом В с цитопениями, определены повышенное содержание иммунокомпетентных клеток в костном мозге и гемолиз клеток-предшественниц.

Другие исследования также констатируют гемопоэтические эффекты цитокинов. Фибробласты, эндотелиальные клетки и активированные Т-лимфоциты синтезируют ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12, ФНО, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые относятся к ранним гемопоэтическим ростовым факторам, способствующим дифференцировке полипотентной стволовой клетки [12].

Дефицит железа наблюдается при хронических кровопотерях из эрозий желудочно-кишечного тракта и варикозно расширенных вен пищевода. Однако «дефицитные» анемии, возможно, сопутствуют хронической HCV-инфекции чаще, чем мы себе представляем. Спектр поражений при гепатите С не ограничивается печенью, хорошо известны такие внепеченочные его проявления, как аутоиммунные тиреоидиты, хронический панкреатит и сахарный диабет, которые могут стать причиной дефицита витаминов и микроэлементов.

Изменение гормонального профиля по типу гипотиреоза отмечают у 5–13%, гипертиреоза – у 0,6% пациентов с HCV-инфекцией, антитиреоидные антитела определяют у 15–25% нативных больных и у 28–40% получавших комбинированную противовирусную терапию (ПВТ) интерфероном- $\alpha$  [13, 14]. При лечении пегинтерферонами патология щитовидной железы развивается у 19% больных [15, 16], при 1-м генотипе HCV-инфекции такой риск в 2 раза выше [13, 14]. Риск появления антитиреоидных антител при проведении ПВТ в 7,6 раза выше, чем риск гипотиреоза [17]. Антитела исчезают в течение 6 мес после окончания лечения у 56% пациентов с гипотиреозом и 70% с тиреотоксикозом [18–20], но у части пациентов сохраняются пожизненно. Результаты некоторых клинических исследований свидетельствуют о том, что развитие поражения щитовидной железы при интерферонотерапии в 6 раз увеличивает частоту стойкого вирусологического ответа [21]. Этот эффект объясняется усилением действия интерферона тироксином.

Известно влияние щитовидной железы на кроветворение, тиреопривные анемии объясняют нарушениями утилизации железа, витамина В $_{12}$  и фолиевой кислоты [22]. В экспериментах на крысах доказано влияние тиреоидных гормонов на формирование дефицита цианокобаламина: тиреоидэктомия резко снижает поглощение радиоактивного В $_{12}$ , экзогенное

введение гормонов восстанавливает его метаболизм [23]. Дефицит витамина В $_{12}$  у пациентов с гипотиреозом достигает 40–56% и с одинаковой частотой регистрируется у больных тиреоидитом аутоиммунной (43%) и иной (40%) этиологии [24, 25]. Формирования В $_{12}$ -дефицита при аутоиммунных тиреоидитах может определяться несколькими механизмами. Важно, что аутоиммунные нарушения часто не ограничиваются появлением антител к одному из антигенов. Так, при аутоиммунном тиреоидите антитела к париетальным клеткам желудка и/или фактору Кастла обнаруживаются у 3,5% больных [26]. При обследовании пациентов с классической В $_{12}$ -дефицитной анемией – болезнью Аддисона–Бирмера – антитела к обкладочным клеткам желудка обнаружили у 90% больных, к внутреннему фактору Кастла – у 60%, тиреоцитам – у 50%, к гормонам надпочечников – у 20% [26].

Хронический панкреатит и другие сопутствующие заболевания, курируемые назначением ингибиторов протонной помпы, также могут стать причиной дефицита цианокобаламина [27, 28]. Известно, что фактор Кастла продуцируется париетальными клетками желудка и интенсивность его секреции в целом соответствует секреции соляной кислоты [29–31].

У 30–50% пациентов с HCV-инфекцией регистрируется сахарный диабет 2-го типа [32]. Метаболические нарушения, сопутствующие сахарному диабету, способствуют дефициту В $_{12}$ , который наблюдается по меньшей мере у 12% пациентов [27, 33].

Таким образом, при хронической HCV-инфекции можно предполагать наличие дефицита витамина В $_{12}$ . Однако некоторые исследования, напротив, констатируют повышение сывороточного цианокобаламина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени. Показано, что при вирусном поражении уровень В $_{12}$  в сыворотке выше, чем при лейкозах, малярии, амебиазе и раке печени. У пациентов с печеночной комой цианокобаламин может в 30–40 раз превышать норму, что объяснимо цитолизом и выходом депонированного В $_{12}$  из гепатоцитов с истощением запасов в печени [34]. Корреляция высокого уровня В $_{12}$  со стандартными показателями тяжести поражения печени – уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, протромбиновым индексом – получена у пациентов с алкогольной болезнью печени [34]. Интересно, что в исследованиях *in vitro* В $_{12}$  оказывается естественным ингибитором репликации вируса гепатита С. Предполагается, что цианокобаламин тормозит трансляцию HCV-РНК [35]. Есть данные о повышении эффективности противовирусной терапии у пациентов с исходно высоким уровнем В $_{12}$  [35].

Было бы логично рассматривать анемию при HCV-инфекции как анемию хронических болезней (АХБ). Моделью для изучения АХБ являются инфекции, продолжающиеся более 1 мес – туберкулез, бактериальный эндокардит, остеомиелит, хрониче-

ские грибковые заболевания, а также рак и аутоиммунные болезни – ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты. Определено, что хроническое воспаление ведет к анемии тремя различными путями: железодефицит, дефицит эритропоэтина и изменение клеток-предшественников. Изначально было отмечено, что в отличие от классических железодефицитных анемий АХБ могут быть нормоцитарными, характеризуются снижением концентрации железа в сыворотке и повышением уровня ферритина, нормальной или слегка сниженной железосвязывающей способностью сыворотки и главное – отсутствием ответа на терапию железом [4]. Открытие центрального регулятора гомеостаза железа гепсидина внесло ясность в патогенез АХБ. Синтез гепсидина происходит в печени и индуцируется воспалительными цитокинами. Гепсидин ингибирует всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, высвобождение железа из макрофагов, а также транспорт с помощью ферропортина, что имитирует истинный дефицит железа и снижает его доступность для клеток-предшественниц [1].

При изучении АХБ были определены провоспалительные цитокины, способные подавлять экспрессию генов эритропоэтина и его рецептора [1, 36]. Хроническая почечная недостаточность также сопровождается угнетением синтеза эритропоэтина, но это происходит только при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин. При хронической HCV-инфекции возможно поражение почек вследствие криоглобулинемии или при развитии гепаторенального синдрома. Однако циррозы характеризуются повышением уровня эритропоэтина и снижением терапевтического эффекта экзогенного эритропоэтина [2]. По мнению А.Г. Рахмановой [2], анемия при циррозах полностью не объяснима депонированием крови в селезенке, так как портальная декомпрессия или спленэктомия не оказывают существенного влияния на уровень эритроцитов; повышение захвата меченых эритроцитов селезенкой наблюдается не более чем у 20% больных. Но анемия при вирусном циррозе печени не является АХБ, что подтверждают исследования костно-мозгового пунктата, обнаруживающие увеличение клеточности и числа ретикулоцитов [2]. В.Г. Радченко [37] также указывает, что циррозы сопровождаются анемией регенеративного типа.

Таким образом, возникновение гипорегенеративных анемий при хронической HCV-инфекции возможно, но спорно. Рассмотрим, существуют ли патогенетические предпосылки развития регенеративных анемий при HCV-инфекции.

Гемолиз значим в формировании анемии при малярии, инфекции клостридиями и легочным микоплазмозом – иммунный гемолиз, *E. coli* 0157 – гемолиз вследствие микроангиопатии [4, 38, 39]. Крайняя форма – фагоцитоз форменных элементов крови – имеет значение в патогенезе инфекции вирусом Эпштейна–Барр, гистоплазмоза, криптококкоза,

лейшманиоза, бабезиоза, летальных форм ТОРС, птичьего и H1N1-гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, а также при опухолях и аутоиммунных болезнях [38]. Вторичный гемофагоцитарный синдром, как и наследственный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, характеризуется активацией тканевых макрофагов и прогрессирующей цитопенией по крайней мере двух ростков кроветворения [38, 39]. Молекулярные механизмы первичной и вторичной форм заболевания схожи: избыточная продукция цитокинов и нарушение регуляции Т-лимфоцитов. Макрофаги стимулируются ФНО $\alpha$ , интерфероном- $\gamma$  и M-CSF. Наиболее интенсивно фагоцитоз происходит в печени, селезенке и лимфатических узлах, что соответствует их гиперплазии. ФНО $\alpha$  ингибирует липопротеиназу, типично повышение триглицеридов сыворотки более 3 ммоль/л. Повышен сывороточный ферритин. Активация плазминогена стимулированными макрофагами определяет развитие ДВС [4, 38, 39].

«Мягкие» варианты гемолиза являются неотъемлемым компонентом любого инфекционного процесса. В условиях воспаления активные формы кислорода активируют перекисное окисление липидов мембран эритроцитов, при этом изменяется уровень малонового диальдегида и восстановленного глутатиона, а окисление оксигемоглобина в метгемоглобин генерирует образование супероксидрадикала при активации супероксиддисмутазы [3]. Любые нарушения липидного обмена в сыворотке и на клеточных мембранах изменяют активный транспорт ионов, что способствует активации эритродиереза. Гемолиз индуцируют не только специфические «эритроксинсы» микроорганизмов, но и любые продукты распада клеток, в частности их лизосом, продукты перекисного окисления липидов, фосфолипазы и жирные кислоты, которые составляют липидный пул так называемых среднемолекулярных пептидов (индикаторов воспаления) и действуют в качестве липофильных детергентов [40, 41]. Гемолиз могут индуцировать воспалительные медиаторы. Так, простагландин E2 активирует Ca $^{2+}$ -проницаемые катионные и Ca $^{2+}$ -чувствительные K $^{+}$ -каналы, в результате чего происходит гиперполяризация мембраны эритроцита. Это приводит к смещению фосфатидилсерина из внутренней в наружную клеточную оболочку, где он выступает в роли рецептора, привлекающего макрофаг [42]. Известно, что и гипероксия, и гипоксия ведут к схожим изменениям, в частности страдает антиокислительная защита (активность супероксиддисмутазы), таким образом механизмы эритродиереза оказываются общими [3]. Есть данные, что в присутствии ФНО $\alpha$  укорачивается продолжительность жизни эритроцитов [43].

Также изучено повреждающее действие стрессовых гормонов коры надпочечников: для симпатико-адреналовых реакций характерны белковый катаболизм ферментных систем дыхания и гликолиза, ингибирование активности железосодержащих

ферментов и нарушение молекулы гемоглобина [3]. Стресс как адаптивная реакция сопровождается гемолизом. К примеру, андрогены стимулируют эритропоэз, а эстрогены тормозят его [12].

Гемолиз физиологически оправдан, так как направлен не только на стимуляцию эритропоэза. Макрофаги принимают активное участие в захвате и элиминации разрушенных эритроцитов, их активность повышается, следовательно, стимулируются и другие звенья иммунитета [44]. «Усиливающее» действие эритродиереза на клетки макрофагально-гранулоцитарного звена и антителогенез продемонстрировано в экспериментах Е.Г. Кирдея, В.И. Нечаева (1982) и наших клинических исследованиях при лептоспирозе [3, 44, 45]. Кровопускание (когда-то лечебная процедура при инфекциях) также имеет патогенетическое значение: после повторных кровопусканий продолжительность жизни эритроцитов сокращается, продукты гемолиза стимулируют иммунный ответ [3, 40]. Аналогично объясняется регенерирующая и «стимулирующая» роль гемотрансфузий: количество эритроцитов у реципиентов первично снижается за счет гемолиза чужеродных и собственных красных кровяных телец [3, 40], зато появляются эритропоэтины. Известно, что полипептиды эритроцитов с молекулярной массой менее 10 кД обладают мощной эритропоэтической активностью [12]. Эритроциты, которые появляются в периферическом русле в результате так называемого стрессового эритропоэза, имеют морфологию макроцитов, так как для быстрого пополнения периферического пула они покидают красный костный мозг, минуя несколько этапов деления [40].

При HCV-инфекции криоглобулины могут усугублять анемию вследствие формирования микроангиопатии и способности связывать компоненты комплемента. Феномен криоглобулинемии сопровождается разрушением эритроцитов, покрытых с3b- и с3d-компонентами комплемента при прохождении через с3-рецепторы макрофагов в печени [4]. При HCV-инфекции гемолиз также может иметь иммунный характер [40, 46–48].

Анемия, развивающаяся в процессе противовирусной терапии HCV-инфекции, особенно актуальна [49]. Рибавирин вызывает гемолитическую дозозависимую анемию. Предполагается, что рибавирин проникает в эритроциты посредством нуклеозидного «транспортера» и фосфорилируется. Эритроциты не имеют фосфатаз для гидролиза фосфатов рибавирин и подвергаются разрушению. У пациентов с относительным дефицитом аденозинтрифосфата осмотическая резистентность эритроцитов нарушается чаще [50]. Установлен генетический маркер рибавирининдуцированной анемии [50]. Назначение эритропоэтина с целью терапии этих анемий спорно [4, 51], так как рибавирин может индуцировать анемию альтернативным путем – через подавление рецепторов эритропоэтина [52]. В настоящее время разрабатываются аналоги рибавирин, не подвер-

гающиеся фосфорилированию и не вызывающие гемолиз – например левовирин, или превращающиеся в активную форму в печени и не накапливающиеся в эритроцитах – вирамизин [52]. Уже показано, что при назначении вирамизина анемия развивается в 10 раз реже, чем при лечении рибавирином [52]. Интерфероны оказывают супрессивное действие на костно-мозговое кроветворение, есть сведения, что эти эффекты больше присущи пегилированным формам [4, 49].

При наблюдении за 50 пациентами с хроническим вирусным гепатитом С, получавшими комбинированную противовирусную терапию (ПВТ) пегинтерферонами и рибавирином на базе Краснодарского краевого гепатологического центра в 2008–2010 гг., мы отметили присутствие макроцитарных эритроцитов у 22% нативных больных и дополнительно у 43% в процессе ПВТ, а также анемии у 2% нативных пациентов и дополнительно у 8% в процессе ПВТ. Анемия в процессе ПВТ сочеталась с дисфункцией щитовидной железы ( $Q = 0,8$ ), а макроцитоз – с сопутствующей патологией поджелудочной железы ( $Q = 0,7$ ) и в меньшей мере щитовидной железы ( $Q = 0,4$ ), гипертриглицеридемией ( $Q = 0,8$ ), гиперхолестеринемией ( $Q = 0,56$ ).

По данным литературы, распространенность макроцитоза в популяции составляет 1,7–3,6%, при этом у 60% пациентов нет анемии и каких-либо патологических изменений [53–55]. Эритроциты у новорожденных и грудных детей нередко больше, чем у взрослых [33, 56]. Иногда макроциты можно обнаружить у близких родственников, что указывает на наследственный характер изменений [33].

Описаны два варианта макроцитоза. Первый связан с мегалобластной морфологией клеток костного мозга, возникающей при дефиците фолиевой кислоты или витамина  $B_{12}$ . Дефицит фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  приводит к нарушению репликации ДНК, особенно в клетках с высоким жизненным циклом. Мегалобласты имеют овальную форму, характеризуются низкой резистентностью и короткой продолжительностью жизни. Некоторые лекарственные препараты – ингибиторы синтеза ДНК – также приводят к мегалобластозу.

Другой вариант макроцитоза – немегалобластный, т. е. не связанный с дефицитом витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, может ассоциироваться с алкоголизмом, миелодисплазиями, гипотиреозом, заболеваниями печени, гемолизом, ХОБЛ, спленэктомией, анемией беременных, злокачественными опухолями, лимфопролиферативными заболеваниями [30, 57, 58] или быть следствием стрессового эритропоэза [40]. Стрессовые макроциты имеют обычную для эритроцитов круглую форму, их резистентность также снижена [3].

Ложный макроцитоз возникает в присутствии холодных агглютининов, при гипергликемии, высоким лейкоцитозе и отложении липидов на мембранах эритроцитов. Вероятно, что макроцитоз при

перечисленных состояниях связан с реализацией эритроцитами своей до сих пор малоизученной транспортной функции [59]. Морфология «перегруженных холестерином и лецитином» макроцитов описана при механической желтухе. Они имеют увеличенную площадь поверхности и при этом тонкие, т. е. имеют нормальный объем, мишеневидные клетки (кодоциты). Периферия таких клеток окрашена больше, на фоне светлой центральной части небольшой более темный участок [3]. Н. Vunn [30] также указывает, что макроцитоз, связанный с гипотиреозом, определяется отложением липидов на мембранах эритроцитов.

В литературе есть сведения о макроцитозе как о побочном эффекте ПВТ. Постмаркетинговое исследование пациентов, принимающих рибавирин, включает информацию о наличии побочных эффектов у 12 574 человек, из них 9 (0,07%) сообщают о макроцитозе. Макроцитоз развился у всех больных в первые 24 нед ПВТ. Мужчин – 80%, женщин – 20%. Возраст 40–49 лет. Сопутствующие заболевания/состояния: патология щитовидной железы, депрессия. Препараты, которые принимались одновременно: трамадол, ибупрофен, долобид, нексиум [60]. Однако данное сообщение – лишь констатация факта, причины макроцитоза не устанавливались.

Не определялись причины макроцитоза и при назначении ПЭГИФН- $\alpha_{2a}$ . Сообщается о наличии побочных эффектов у 981 пациента, в том числе макроцитоза у 5 (0,05%), из них мужчин – 80%, женщин 20%, возраст 40–49 лет. Сроки появления макроцитоза: 1 мес – 25%, 2–6 мес – 50%, 6–12 мес – 25%. Все пациенты с макроцитозом были ВИЧ-инфицированными. В данной ситуации высока вероятность мегалобластного макроцитоза, так как дефицит  $B_{12}$  типичен для ВИЧ-инфицированных, на стадии СПИДа он наблюдается у каждого 3-го больного [61, 62]. Совместно принимались ребетол, ата-ракс, субутрекс, церебрекс [63].

В доступной литературе нами обнаружены единичные указания на причину макроцитоза у пациента с хроническим вирусным гепатитом С. Сообщается о развитии тяжелой, жизнеугрожающей анемии на 2-м месяце ПВТ. Анемия была мегалобластной и совпала с появлением антител к внутреннему фактору Кастла [64]. Известно, что интерферонотерапия может способствовать проявлению скрытых аутоиммунных нарушений. В данном случае макроцитоз выступил их своеобразным маркером.

Интересно, что макроцитоз определяется при хронической HCV-инфекции чаще, чем при другой вирусной патологии печени. Нами проанализированы гемограммы 35 пациентов с острым гепатитом А (ОГА), 89 – с острым гепатитом С (ОГС) и 58 – с хроническим гепатитом В (ОГВ) в период разгара и ранней реконвалесценции. Макроцитоз без снижения уровня гемоглобина и количества эритроцитов регистрировался у отдельных больных: 7% больных ОГВ ( $Q = 0,7$ ), 7% больных ОГС ( $Q = 0,7$ ), 2,8%

больных ОГА ( $Q = 0,8$ ). Патологические изменения в эритроцитарном звене гемограммы усугубляются при наличии сопутствующей патологии щитовидной железы при ОГС и патологии поджелудочной железы при ОГА. Развитие макроанизоцитоза наблюдалось при переходе гепатита С в хроническую форму [49].

Таким образом, представленный обзор литературы свидетельствует, что патогенез анемии при хронической HCV-инфекции многофакторен и окончательно неясен. Анемия у данных больных может иметь гипорегенеративный характер и быть связана с гематодиспластическим эффектом вирусной инфекции (прямым или опосредованным через изменение цитокинового профиля), алкоголя, гормонального фона, дефицитом железа или витамина  $B_{12}$ , иметь черты так называемой анемии хронических болезней или быть регенеративной как следствие хронической кровопотери, иммунного и неиммунного гемолиза, микроангиопатий, гиперспленизма.

Одной из характеристик гемопоэза при HCV-инфекции является присутствие макроцитов в периферической крови. Определение причин макроцитоза будет способствовать установлению патогенеза анемии при HCV-инфекции и рационализации методов коррекции гематологических нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Полуэктова О.Ю., Трокарев Ю.Н., Кузнецов В.И., Стуров Н.В. Важнейшие анемии в общеврачебной практике. Гипорегенеративные анемии. Земский врач. 2011; 4 (8): 9–13.
2. Рахманова А.Г., ред. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. СПб.: СпецЛит; 2006.
3. Козинев Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М., Еровиченко А.А., Малов В.А. Кровь и инфекция. М: Триада-фарм; 2001.
4. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Лопаткина Т.Н. Анемии при острых и хронических заболеваниях печени. Клиническая гепатология. 2006; 2 (2): 16–23.
5. Михайлова Е.А., Ядрихинская В.Н., Савченко В.Г. Апластические анемии и вирусные гепатиты (постгепатитные апластические анемии). Терапевтический архив. 1999; 7: 64–9.
6. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr. Hematol. Rep. 2003; 2: 116–21.
7. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J. Clin. Invest. 2004; 113: 1271–6.
8. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002; 16: 87–96.
9. Walter S., Thein H., Amin J. et al. Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992–2006. J. Hepatol. 2009; 54 (5): 879–86.
10. Мамаев С.Н., Рамазанов Р.Ш. Про- и противовоспалительные цитокины у больных хроническим вирусным гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007; 12(1), приложение 29: 34.
11. Нагоев Б.С., Понежева Ж.Б. Оценка иммунной регуляции у больных хроническим гепатитом С. Инфекционные болезни. 2009; 7 (3): 8–11.
12. Коротьюк Г.Ф., Покровский В.М., ред. Физиология человека. М.: Медицина; 2003.
13. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid. 1997; 7: 891–6.
14. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E. et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. Hepatology. 2006; 43: 661–72.
15. Tran H.A., Attia J., Jones T.L. et al. Pegylated interferon-alpha-2-beta in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dys-

- function in comparison to regular interferon-alpha-2-beta in a hepatitis C population: meta-analysis. *J. Hepatol. Gastroenterol.* 2007; 22: 472–6.
16. Wiesinger H., Amar J., Chaun H. R. et al. A Ramji prevalence and risk factors of thyroid abnormalities in patients treated for hepatitis C virus. *CDDW*; 2009.
  17. De Oliveira Andrade L., Mercês A., D'Almeida A. et al. Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2011; 15 (4): 377–81.
  18. Baudin E., Marcellin P., Pouteau M. et al. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin. Endocrinol.* 1993; 39: 657–61.
  19. Marcellin P., Pouteau M., Renard P. et al. Sustained hypothyroidism induced by recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 1992; 33: 855–6.
  20. Preziati D., La Rosa L., Covini G. et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 132: 587–93.
  21. Tran H.A., Jones T.L., Ianna E.A., Gibson R.A., Reeves G.E.M. The reduced predictive value of interleukin 28b gene polymorphisms in a cohort of patients with thyroiditis developed during antiviral therapy for chronic hepatitis C: a preliminary study. *Hepat. Mon.* 2012; 12 (8): e6036. DOI: 10.5812/hepatmon.6036 ([http://hepatmon.com/?page=article&article\\_id=6036](http://hepatmon.com/?page=article&article_id=6036))
  22. Lippi G., Montagnana M., Targher G., et al. Prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336 (1): 50–2.
  23. Okuda K., Chow B.F. The thyroid and absorption of vitamin B12 in rats. *Endocrinology.* 1961; 68: 607–15.
  24. Jabbar A., Yawar A., Wasseem S. et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J. Pak. Med. Assoc.* 2008; 58 (5): 258–61.
  25. Ness-Abramof R. et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med. Sci.* 2006; 332 (3): 119–22.
  26. Breedveld F.C., Bieger R., van Wermeskerken R.K. The clinical significance of macrocytosis. *Acta Med. Scand.*, 1981; 209: 319–22.
  27. Marcuard S.P., Albernaz L., Khazanie P.G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann. Intern. Med.* 1994; 120 (3): 211–5.
  28. Valuck R.J., Ruscin J.M. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2004; 57 (4): 422–8.
  29. Babier B.V., Bunn H.F. Мегалобластные анемии. В кн.: Внутренние болезни. М.: Медицина; 1996; кн. 7: 590–603.
  30. Банн Х.Ф. Анемия при хронических заболеваниях. В кн.: Браунвальд Е. и др., ред. Внутренние болезни. М.: Медицина; 1993; кн. 2: 87–96.
  31. Банн Х.Ф. Патофизиология анемий. В кн.: Браунвальд Е. и др., ред. Внутренние болезни. М.: Медицина; 1996; кн. 7: 572–9.
  32. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина; 2006; 18–21.
  33. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E., eds. *Essential haematology*. 5th ed. Blackwell Publishing; 2006.
  34. Areekul S., Panatampon P., Doungharn J. Vitamin B12 and vitamin B12 binding proteins in liver diseases. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.* 1977; 8 (3): 322–8.
  35. Rosenberg P., Hagen K. Serum B12 levels predict response to treatment with interferon and ribavirin in patients with chronic HCV infection. *J. Viral Hepat.* 2011; 18 (2): 129–34.
  36. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / Под ред. М.Т. Абидова. Нальчик; 2010.
  37. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. СПб.: Издательство «Диалект»; М.: Издательство «БИНОМ»; 2005.
  38. Масчан Н.М., Новичкова Г.Н. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Вопросы педиатрии. 2009; 8 (3): 66–77.
  39. Анохин В.А., Феткулина Г.Р. Акчурина Л.Б. Гемофагоцитарный синдром и герпесвирусная инфекция. *Журнал инфектологии.* 2012; 4 (1): 81–4.
  40. Козинец Г.И., Макаров В.А., ред. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х; 1997.
  41. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 4: 15–22.
  42. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis. *Antioxid. Redox. Signal.* 2006; 8: 1183–92.
  43. Moldawer L.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J.* 1989; 3: 1637–43.
  44. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Мойсова Д.И. Взаимосвязь цитохимической активности лейкоцитов с феноменом аутозеткообразования и его клиническое значение у больных лептоспирозом. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; 1: 13–4.
  45. Мельник Г.В., Авдеева М.Г., Пискунов О.В. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза. *Терапевтический архив.* 1997; 69 (4): 69–72.
  46. Игнатова Т.М. Современные возможности изменения прогноза криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, ассоциированных с HCV-инфекцией. *Клиническая гепатология.* 2011; 7: 163–4.
  47. Семенкова Е.Н., Новиков П.И., Смитиенко И.О. Вирус-ассоциированные васкулиты. *Гепатологический форум.* 2010; 3: 18–20.
  48. Вирусные гепатиты: стратегия и тактика терапии, организация медицинской помощи: Пособие для врачей / Авдеева М.Г., Горodin В.Н., Редько Е.Н., Стриханов С.Н., Моренец Т.М. Краснодар: ООО «Качество»; 2009.
  49. Авдеева М.Г., Блажная Л.П., Ганжа А.А., Дубинина В.А., Кулбужева М.И., Лысенко И.В., Манаева Д.А., Чернявская О.В. Изменения эритроцитарного звена гемограммы при острых вирусных гепатитах различной этиологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 6: 11–6.
  50. Tanaka H., Miyano M., Ueda H., Fukui K., Ichinose M. Changes in serum and red blood cell membrane lipids in patients treated with interferon ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Med.* 2005; 5 (4): 190–5.
  51. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Эффективность эритропоэтина для коррекции анемии на фоне комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2007; 17 (1), приложение 29: 21.
  52. McHutchison J.G., Manns M.P., Longo D.L. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int.* 2006; 26: 389–98.
  53. Colon-Otero G., Menke D., Hook C.C. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med. Clin. North Am.* 1992; 76: 581–97.
  54. Davidson R.J., Hamilton P.J. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31: 493–8.
  55. Lawrence A.C., Bevington J.M., Young M. Storage of blood and the mean corpuscular volume. *J. Clin. Pathol.* 1975; 28: 345–9.
  56. Nathan D.G., Orkin S.H., Look A.T. et al. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders; 2003.
  57. Kaferle J., Heryl C., Strzoda C.E. et al. Evaluation of macrocytosis. *Am. Fam. Physician.* 2009; 79 (3): 203–8.
  58. Savage D.G., Ogundipe A., Allen R.H. et al. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319 (6): 343–52.
  59. Гареев Р.А. Некоторые итоги исследований адсорбционно-транспортной функции эритроцитов. Available at: <http://www.econf.rae.ru/pdf/2010/08/gareev.pdf>
  60. Could rybavirin cause macrocytosis, and to whom? Available at: <http://www.ehealthme.com/ribavirin>
  61. Could pegasys cause macrocytosis, and to whom? Available at: <http://www.ehealthme.com/ds/pegasys/macrocytosis.phtml>
  62. Harriman G.R., Smith P.D., Horne M.K. et al. Vitamin B12 malabsorption in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2039–41.
  63. Remacha A.F., Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Semin. Hematol.* 1999; 36: 75.
  64. Borgia G., Reynanud L., Gentile I. et al. Pernicious anemia during INF-alpha treatment for chronic hepatitis C. *J. Interferon Cytokine Res.* 2003; 23 (1): 11–2.

#### REFERENCES

1. Poluektova O.Yu., Trokarev Yu.N., Kuznetsov V.I., Sturov N.V. The most important anemia in general practice. *Hypoplastic anemia. Zemskiy vrach.* 2011; 4 (8): 9–13 (in Russian).
2. Rakhmanova A.G. Chronic viral hepatitis and hepatic cirrhosis. *St. Petersburg: SpetsLit; 2006 (in Russian).*

3. Kozinets G.I., Vysotskiy V.V., Pogorelov V.M., Eroviichenko A.A., Malov V.A. Blood and infection disease. Moscow: Triadafarm; 2001 (in Russian).
4. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Lopatkina T.N. Anemia of acute and chronic liver diseases. *Klinicheskaya gepatologiya*. 2006; 2 (2): 16–23 (in Russian).
5. Mikhaylova E.A., Yadrikhinskaya V.N., Savchenko V.G. Aplastic anemia and viral hepatitis (post-hepatitis aplastic anemia). *Terapevticheskiy arkhiv*. 1999; 7: 64–9 (in Russian).
6. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr. Hematol. Rep.* 2003; 2: 116–21.
7. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1271–6.
8. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002; 16: 87–96.
9. Walter S., Thein H., Amin J. et al. Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992–2006. *J. Hepatol.* 2009; 54 (5): 879–86.
10. Mamaeva S.N., Ramazanov Sh.R. Pro- and antiinflammatory cytokines in patients with HCV infection. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 12 (1), pril. 29: 34 (in Russian).
11. Nagoev B.S., Ponezhzheva Zh.B. An evaluation of immune regulation in patients with chronic HCV infection. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 7 (3): 8–11 (in Russian).
12. Korot'ko G.F., Pokrovskiy V.M. Human physiology. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
13. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*. 1997; 7: 891–6.
14. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E. et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology*. 2006; 43: 661–72.
15. Tran H.A., Attia J., Jones T.L. et al. Pegylated interferon-alpha-2-beta in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison to regular interferon-alpha-2-beta in a hepatitis C population: meta-analysis. *J. Hepatol. Gastroenterol.* 2007; 22: 472–6.
16. Wiesinger H., Amar J., Chaun H. R. et al. A Ramji prevalence and risk factors of thyroid abnormalities in patients treated for hepatitis C virus. *CDDW*; 2009.
17. De Oliveira Andrade L., Mercês A., D'Almeida A. et al. Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2011; 15 (4): 377–81.
18. Baudin E., Marcellin P., Pouteau M. et al. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin. Endocrinol.* 1993; 39: 657–61.
19. Marcellin P., Pouteau M., Renard P. et al. Sustained hypothyroidism induced by recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 1992; 33: 855–6.
20. Preziati D., La Rosa L., Covini G. et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 132: 587–93.
21. Tran H.A., Jones T.L., Ianna E.A., Gibson R.A., Reeves G.E.M. The reduced predictive value of interleukin 28b gene polymorphisms in a cohort of patients with thyroiditis developed during antiviral therapy for chronic hepatitis C: a preliminary study. *Hepat. Mon.* 2012; 12 (8): e6036. DOI: 10.5812/hepatmon.6036 ([http://hepatmon.com/?page=article&article\\_id=6036](http://hepatmon.com/?page=article&article_id=6036))
22. Lippi G., Montagnana M., Targher G., et al. Prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336 (1): 50–2.
23. Okuda K., Chow B.F. The thyroid and absorption of vitamin B12 in rats. *Endocrinology*. 1961; 68: 607–15.
24. Jabbar A., Yawar A., Wasseem S. et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J. Pak. Med. Assoc.* 2008; 58 (5): 258–61.
25. Ness-Abramof R. et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med. Sci.* 2006; 332 (3): 119–22.
26. Breedveld F.C., Bieger R., van Wermeskerken R.K. The clinical significance of macrocytosis. *Acta Med. Scand.*, 1981; 209: 319–22.
27. Marcuard S.P., Albernaz L., Khazanie P.G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann. Intern. Med.* 1994; 120 (3): 211–5.
28. Valuck R.J., Ruscin J.M. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2004; 57 (4): 422–8.
29. Babier B.B., Bunn H.F. Megaloblastic anemia. In: Principles of internal medicine. Moscow: Meditsina; 1996; vol. 7: 590–603 (in Russian).
30. Bunn H.F. Anemia. In: Principles of internal medicine. Moscow: Meditsina; 1993; 87–96 (in Russian).
31. Bunn H.F. Pathologic physiology of anemia. In: Principles of internal medicine. Moscow: Meditsina; 1996; vol. 7: 572–9 (in Russian).
32. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. An evaluation of laboratory reports in clinical practice. Moscow: Meditsina; 2006; 18–21 (in Russian).
33. Hoffbrand A.V., Pettit J.E. Clinical hematology: Sandoz atlas. London: Glower; 1988.
34. Areekul S., Panatampon P., Doungbarn J. Vitamin B12 and vitamin B12 binding proteins in liver diseases. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.* 1977; 8 (3): 322–8.
35. Rosenberg P., Hagen K. Serum B12 levels predict response to treatment with interferon and ribavirin in patients with chronic HCV infection. *J. Viral Hepat.* 2011; 18 (2): 129–34.
36. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Infectious process and the systemic inflammatory response / Ed. M.T. Abidov. Nal'chik; 2010 (in Russian).
37. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'eva E.N. Basic clinical hepatology. Diseases of liver and biliary system. St. Petersburg: Dialekt; 2005 (in Russian).
38. Maschan N.M., Novichkova G.N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Voprosy pediatrii*. 2009; 8 (3): 66–77 (in Russian).
39. Anokhin V.A., Fetkulina G.R., Akchurina L.B. Hemophagocytic syndrome and herpes virus infection. *Zhurnal infektsionnoi i parazitarnoi meditsiny*. 2012; 4 (1): 81–4 (in Russian).
40. Kozinets G.I., Makarov V.A. Blood tests in clinical practice. Moscow: Triada-Kh; 1997 (in Russian).
41. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Molecular mechanisms of infectious process. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 4: 15–22 (in Russian).
42. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis. *Antioxid. Redox. Signal.* 2006; 8: 1183–92.
43. Moldawer L.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J.* 1989; 3: 1637–43.
44. Shubich M.G., Avdeeva M.G., Moissova D.L. Relationship between the cytochemical activity of leukocytes autorosette formation phenomenon and its clinical significance in patients with leptospirosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1997; 1: 13–4 (in Russian).
45. Mel'nik G.V., Avdeeva M.G., Piskunov O.V. Significance of myoglobin in the pathogenesis of leptospirosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1997; 69 (4): 69–72 (in Russian).
46. Ignatova T.M. Modern opportunities in treatment of cryoglobulin vasculitis and B-cell lymphoma associated with HCV infection. *Klinicheskaya gepatologiya*. 2011; 7: 163–4 (in Russian).
47. Semenkova E.N., Novikov P.I., Smitienko I.O. Virus-associated vasculitis. *Gepatologicheskii forum*. 2010; 3: 18–20 (in Russian).
48. Viral hepatitis: the strategy and tactics of therapy, the organization of medical care: A guide for doctors / Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Red'ko E.N., Strihanov S.N., Morenec T.M. Krasnodar: OOO «Kachestvo»; 2009 (in Russian).
49. Avdeeva M.G., Blazhnyaya L.P., Ganzha A.A., Dubinina V.A., Kulbuyeva M.I., Lysenko I.V., Manaeva D.A., Chernyavskaya O.V. Changes in hemogram erythrocyte level in acute viral hepatitis of various etiologies. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2012; 6: 11–6 (in Russian).
50. Tanaka H., Miyano M., Ueda H., Fukui K., Ichinose M. Changes in serum and red blood cell membrane lipids in patients treated with interferon ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Med.* 2005; 5 (4): 190–5.
51. Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Kuz'mina O.S. et al. The

- efficiency of erythropoietin for treatment of anemia associated with combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 17 (1), pril. 29: 21 (in Russian).
52. McHutchison J.G., Manns M.P., Longo D.L. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Inter*. 2006; 26: 389–98.
  53. Colon-Otero G., Menke D., Hook C.C. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med. Clin. North Am.* 1992; 76: 581–97.
  54. Davidson R.J., Hamilton P.J. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31: 493–8.
  55. Lawrence A.C., Bevington J.M., Young M. Storage of blood and the mean corpuscular volume. *J. Clin. Pathol.* 1975; 28: 345–9.
  56. Nathan D.G., Orkin S.H., Look A.T. et al. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: Saunders; 2003.
  57. Kaferle J., Heryl C., Strzoda C.E. et al. Evaluation of macrocytosis. *Am. Fam. Physician*. 2009; 79 (3): 203–8.
  58. Savage D.G., Ogundipe A., Allen R.H. et al. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319 (6): 343–52.
  59. Gareev R.A. The summary of adsorption and transport function research. Available at: <http://www.econf.rae.ru/pdf/2010/08/gareev.pdf> (in Russian).
  60. Could rybavirin cause macrocytosis, and to whom? Available at: <http://www.ehealthme.com/ds/rybavirin/macrocytosis.phtml>
  61. Could pegasys cause macrocytosis, and to whom? Available at: <http://www.ehealthme.com/ds/pegasys/macrocytosis.phtml>
  62. Harriman GR, Smith PD, Horne MK, et al. Vitamin B12 malabsorption in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 2039–41.
  63. Remacha A.F., Cadafalch J. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Semin. Hematol.* 1999; 36: 75.
  64. Borgia G., Reynaud L., Gentile I. et al. Pernicious anemia during INF-alpha treatment for chronic hepatitis C. *J. Interferon Cytokine Res.* 2003; 23 (1): 11–2.

Поступила 23.12.13  
Received 23.12.13

#### Сведения об авторах:

*Лысенко Ирина Валентиновна*, канд. мед. наук, врач генконсульства, генеральное консульство Российской Федерации в Калькутте, Индия, email: lysirine@rambler.ru

## В ПОМОЩЬ ВИРУСОЛОГУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.98:578.833.28]-078

*Азарян А.Р.<sup>1</sup>, Гришанова А.П.<sup>1</sup>, Иващенко Е.И.<sup>1</sup>, Шендо Г.Л.<sup>1</sup>, Ковтунов А.И.<sup>2</sup>, Неталиева С.Ж.<sup>3</sup>, Бабаева М.А.<sup>3</sup>, Буркин А.В.<sup>3</sup>, Аришба Т.Е.<sup>3</sup>, Ларичев В.Ф.<sup>4</sup>, Бутенко А.М.<sup>4</sup>*

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИФА ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА

<sup>1</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», 414057, Астрахань, ул. Н. Островского/Кирова, 122/89; <sup>2</sup>Управление Роспотребнадзора по Астраханской области, 414057, Астрахань, ул. Н. Островского, 138; <sup>3</sup>ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», 414004, Астрахань, Началовское шоссе, 7; <sup>4</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16

*В результате сравнительного применения иммуноферментных тест-систем «Anti-West Nile virus ELISA-IgM» фирмы «Euroimmun AG» (Германия) и «Биоскрин-ВЗН-IgM», производства ЗАО БТК «Биосервис» (Россия), предназначенных для серодиагностики лихорадки Западного Нила, установлена очень низкая специфичность системы Anti-West Nile ELISA-IgM, что выражается в регистрации ложноположительных результатов.*

**Ключевые слова:** лихорадка Западного Нила; серодиагностика; тест-системы ИФА-IgM: Euroimmun AG (Германия), Биосервис (Россия); сравнение специфичности.

*Azaryan A.R.<sup>1</sup>, Grishanova A.P.<sup>1</sup>, Ivashchenko E.I.<sup>1</sup>, Shendo G.L.<sup>1</sup>, Kovtunov A.I.<sup>2</sup>, Netaliev S.Zh.<sup>3</sup>, Burkin A.V.<sup>3</sup>, Arshba T.E.<sup>3</sup>, Larichev V.F.<sup>4</sup>, Butenko A.M.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region, 414057, Astrakhan, N. Ostrovskogo/Kirova str., 122/89; <sup>2</sup>Rospotrebnadzor Management in Astrakhan region, 414057, Astrakhan, N. Ostrovskogo str., 138; <sup>3</sup>A. Nichogy region infection hospital, 414004, Astrakhan, Nachlovskoye highway, 7; <sup>4</sup>D.I. Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamalei str., Moscow, Russian Federation, 123098

*As a result of comparative application of enzyme immunoassay “Anti-West Nile virus ELISA-IgM” of the company “Euroimmun AG” (Germany) and “BioScrin-WNV-IgM”, produced by ZAO Biotech company “Bioservice» (Russia), intended for serodiagnosis of West Nile fever there was established very low specificity of “Anti-West Nile ELISA-IgM”, which is manifested in the registration of false positive results.*

**Key words:** West Nile fever; serodiagnosis; ELISA-IgM test; “Euroimmun AG “ (Germany), “Bioservice” (Russia) ELISA kits.