

Ярославцева Н.Г., Игнатова Е.Н., Романова Т.Ю., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С ПРИ СОЧЕТАННОМ ИНФИЦИРОВАНИИ РЕЦИПИЕНТОВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ТРАНСФУЗИЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва

Инфицирование одной клетки несколькими вирусами приводит к их взаимодействию между собой и клеткой, известному как интерференция вирусов. Лица с заболеваниями системы крови как реципиенты множественных трансфузий относятся к группе с высокой вероятностью инфицирования вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV). Материалом для исследования служили результаты лабораторного тестирования 339 образцов крови пациентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ), из которых 153 имели маркеры сочетанной HBV- и HCV-инфекции, 76 — моноинфекции HBV и 110 — моноинфекции HCV. У подавляющего большинства пациентов с сочетанной инфекцией в крови выявлялась HBV-ДНК, причем статистически значимо чаще у пациентов без поверхностного антигена HBV (HBsAg) (100 против 82,8%; $p = 0,0005$). У лиц с заболеваниями системы крови с сочетанной инфекцией при низкой репликативной активности HBV (с концентрацией ДНК в крови от 150 до 10^3 МЕ/мл) и отсутствии HBsAg наблюдалось снижение вирусной нагрузки HCV на 2—3 порядка вплоть до полного ее исчезновения. Результатом интерференции вирусов стало снижение в крови концентраций нуклеиновой кислоты вирусов при сочетанной инфекции по сравнению с HBV- и HCV-моноинфекцией, поэтому диагностика у реципиентов множественных трансфузий должна включать не только скрининговые (исследование на HBsAg, анти-HCV), но и молекулярные методы (исследование на HBV-ДНК, HCV-РНК), а также тестирование на расширенный спектр серологических маркеров HBV.

Ключевые слова: вирусы гепатитов В и С; сочетанная инфекция; интерференция вирусов; лица с заболеваниями системы крови.

Для цитирования: Ярославцева Н.Г., Игнатова Е.Н., Романова Т.Ю., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А. Интерференция вирусов гепатитов В и С при сочетанном инфицировании реципиентов множественных трансфузий. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(6): 280-284. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-280-284>

Yaroslavtseva N.G., Ignatova E.N., Romanova T.Yu., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A.

HEPATITIS B AND C VIRUSES INTERFERENCE IN COINFECTED MULTITRANSFUSED RECIPIENTS

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Data on hepatitis B (HBV) and C (HCV) viruses interference in hematological patients are described. Patients with a hematological malignancy are at high risk of HBV and HCV infection as recipients of multiple transfusions. Results of the laboratory testing of 339 blood samples of patients treated at the National Research Center for Hematology, Russian Federation, were studied. Among these patients, HBV/HCV coinfection markers were observed in 153 patients; HBV markers only, in 76 patients; HCV markers only, in 110 patients. The vast majority of coinfecting patients had HBV DNA in blood (significantly more in HBsAg-negative patients: 100% vs. 82.8%, $p = 0.0005$). HBsAg-negative coinfecting patients had low HBV DNA levels (102-103ME/ml) and reduced (or completely absent) HCV RNA levels. The virus interference leads to a decrease in the viral nucleic acid concentrations. Thus, virus detection should include implementation of high sensitive molecular techniques (such as real-time PCR), and an enhanced set of serological HBV markers along with routine screening methods (HBsAg, anti-HCV).

Key words: hepatitis B virus; hepatitis C virus; coinfection; viral interference; patients with blood diseases.

For citation: Yaroslavtseva N.G., Ignatova E.N., Romanova T.Yu., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A. Hepatitis B and C viruses interference in coinfecting multitransfused recipients. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(6):280-284. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-280-284>

For correspondence: Natal'ya G. Yaroslavtseva, PhD, Senior research scientist, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: ngyar@yandex.ru

Information about authors:

Yaroslavtseva N.G., <http://orcid.org/0000-0001-8198-7326>

Tikhomirov D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Tupoleva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 04 March 2016

Accepted 29 March 2016

Сочетанная инфекция вирусами гепатитов В и С (HBV и HCV), если учесть сходные пути передачи, нередко встречается среди людей, проживающих в регионах с высоким уровнем распространения этих вирусов, и у лиц с риском парентеральной передачи [1]. Маркеры HCV обнаруживали

у 10—20% больных хроническим вирусным гепатитом В в Юго-Восточной Азии и Европе (Италия, Испания), в то время как поверхностный антиген HBV (HBsAg) выявляли у 2—10% позитивных по антителам к HCV (анти-HCV) лиц [1, 2]. Помимо пациентов с заболеваниями печени одновре-

Для корреспонденции: Ярославцева Наталья Гургеновна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва. E-mail: ngyar@yandex.ru

менное наличие маркеров HBV и HCV детектировали у 66% ВИЧ-инфицированных лиц [3], 42,5% потребителей инъекционных наркотиков [4], 14,3% больных гемобластомами [5, 6], 10% больных β -талассемией [7], 8% реципиентов солидных органов [8] и 3,7% пациентов отделений гемодиализа [9]. Доказано, что ведущим фактором риска инфицирования HBV и HCV лиц с заболеваниями системы крови является уровень трансфузионной нагрузки [10]. Вероятность положительных тестов на специфические маркеры HBV и HCV при высокой трансфузионной нагрузке в 2,3—2,5 раза выше. Больные гемофилией в течение жизни получают заместительную терапию плазменными факторами свертывания крови и поэтому относятся к группе риска. Показано, что сочетанная HBV- и HCV-инфекция обнаруживается в 3 раза чаще у больных гемофилией по сравнению с больными гемобластомами [5, 6, 11].

При инфицировании одной клетки несколькими вирусами между всеми участниками этого процесса происходит взаимодействие, результатом которого может быть подавление репродукции одного либо обоих вирусов. Данный феномен получил название «интерференция вирусов» [12]. У пациентов с сочетанной HBV- и HCV-инфекцией концентрации вирусных нуклеиновых кислот (НК) в гепатоцитах были меньше, чем при моноинфекциях [13]. В многочисленных исследованиях показано снижение репликации HBV в присутствии HCV при остром и хроническом гепатите [14—19]. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С нередко встречается HBV-инфекция в скрытой форме с низким уровнем HBV-ДНК в сыворотке и/или ткани печени при отсутствии детектируемого HBsAg в крови [13]. При переходе к хронической фазе HCV-инфекции происходит ингибирование репликации HBV вплоть до полного ее подавления посредством клеточных эпигенетических механизмов [20]. В таком случае HCV становится единственной причиной поражения печени. Существует мнение, что соге-белок HCV может вызывать супрессию энхансеров 1 и 2 HBV, снижая продукцию последнего, причем влияние соге-белка HCV генотипа 1 сильнее по сравнению с соге-белком генотипа 3а [1, 21]. В литературе встречается противоположная точка зрения, согласно которой в присутствии HBV снижается уровень репликации HCV [1, 22]. При одновременном обнаружении HBV и HCV в одном гепатоците помимо возможного участия иммунного ответа хозяина в подавлении репликации вирусов обсуждается и вопрос о прямом взаимном ингибировании вирусов [13].

Ранее было показано, что в случаях как хронического, так и острого гепатита В, сопровождающегося репликацией вирусной ДНК, HBsAg в образцах крови может не выявляться [11]. Исследование интерференции HBV и HCV проводилось преимущественно у лиц с HBs-антигемией, в то время как у пациентов с HBsAg-негативной формой гепатита данная проблема изучена недостаточно.

Цель настоящей работы — оценить интерференцию HCV и HBV при сочетанной инфекции у лиц с заболеваниями системы крови.

Материал и методы

Материалом для исследования служили результаты лабораторного тестирования 339 образцов крови пациентов ГНЦ, из которых 153 имели маркеры сочетанной HBV- и HCV-инфекции и 186 — моноинфекции.

В период с 1999 по 2006 г. 117 пациентов ГНЦ были однократно обследованы на наличие маркеров HBV и HCV методами иммуноферментного анализа (ИФА) в формате стандартного скрининга и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в качественном формате. Критериями включения в исследование считали наличие нуклеиновой кислоты (НК) хотя бы одного вируса одновременно с маркерами другого вируса: НК и/или HBsAg и/или анти-HCV.

С 2013 по 2014 г. 222 пациента ГНЦ были однократно обследованы на наличие маркеров HBV и HCV методами ИФА и ПЦР. Количественно охарактеризованы уровни виремии HBV и HCV в образцах плазмы крови пациентов с репликативными формами HBV- и HCV-инфекции. Критериями включения в исследование считали присутствие НК хотя бы одного вируса и отсутствие маркеров другого — моноинфекцию, наличие НК одного вируса и молекулярных или серологических маркеров другого вируса — сочетанную инфекцию.

Методом ИФА в образцах сыворотки крови определяли HBsAg, антитела к ядерному белку HBV (анти-HBcore), антитела к е-антигену HBV (анти-HBe) и анти-HCV. Были использованы коммерческие ИФА-тесты зарубежного и отечественного производства.

Методом ПЦР в образцах плазмы крови в качественном и количественном форматах выявляли HBV-ДНК и HCV-РНК. В положительных по HCV-РНК-образцах определяли генотип вируса. Использовали наборы реагентов ООО «ИнтерЛабСервис».

Аmplификацию НК проводили в приборах Perkin-Elmer 2400 («Perkin-Elmer Corporation», США) с последующим анализом в 2% агарозном геле методом электрофореза; RG-3000 («Corbett Research», Австралия) и Rotor-Gene Q («Qiagen», Голландия) с регистрацией продуктов амплификации в режиме реального времени.

Для статистических расчетов критериев Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера использовали пакет программ EPI5 версии 5.0. Доверительный интервал статистически значимых различий составлял 5% ($p = 0,05$).

Результаты

Для анализа результаты тестирования были разделены на 2 группы: группу 1 ($n = 83$) — образцы крови пациентов с гемобластомами, лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями; группу 2 ($n = 34$) — больных гемофилией А и В. Результаты представлены в табл. 1.

Одновременно НК HBV и HCV были зафиксированы в 45 (38,5%) случаях из 117, в 68 (58,1%) пробах выявлена активная репликация HBV, в 4 (3,4%) — HCV. В образцах крови пациентов обеих групп HBV-ДНК превалировала (81 из 83, 97,6%, и 32 из 34, 94,1%). В группе 1 в 52 (62,7%) из 83 образцов крови она была выявлена в комбинации с серологическими маркерами HCV и в 29 (34,9%) из 83 — с HCV-РНК. В группе 2 HBV-ДНК зарегистрирована с одинаковой частотой в сочетании как с HCV-РНК, так и с анти-HCV (16 из 34, 47,1%). Маркер активной репликации только HCV в пробах пациентов обеих групп встречался редко: в 2 (2,4%) из 83 и в 2 (5,8%) из 34 случаев соответственно. Статистически значимых различий в превалентности НК HBV и HCV между группами 1 и 2 выявлено не было, поэтому в последующем образцы анализировали как единую группу.

При анализе серологических маркеров у всех 117 пациентов с сочетанной инфекцией были обнаружены анти-HCV, HBsAg — у 23 (19,7%). Данные представлены в табл. 2.

Все HBsAg-отрицательные образцы крови ($n = 94$) сохранили HBV-ДНК: в комбинации с анти-HCV в 58 (61,7%)

Таблица 1

Выявление маркеров HBV и HCV в образцах крови пациентов с заболеваниями системы крови при сочетанной инфекции в обследованных группах

Группа	HBV-ДНК + HCV-РНК, n (%)	HBV-ДНК, n (%)	HCV-РНК, n (%)
1 ($n = 83$)	29 (34,9)	52 (62,7)	2 (2,4)
2 ($n = 34$)	16 (47,1)	16 (47,1)	2 (5,8)
p	0,311	0,178	0,705

случаев, с HCV-РНК — в 36 (38,3%) из 94 случаев. Среди HBsAg-положительных образцов одновременно НК обоих вирусов регистрировали в 9 (39,1%) из 23 случаев, в 10 (43,5%) образцах была зафиксирована HBV-ДНК и в 4 (17,4%) — HCV-РНК.

При исследовании 222 образцов крови пациентов с заболеваниями системы крови в период с 2013 по 2014 г. моноинфекция HCV была выявлена у 110 (49,5%), моноинфекция HBV — у 76 (34,2%), активная форма сочетанной инфекции — у 33 (14,9%) пациентов и у 3 (1,4%) лиц отмечены положительные реакции по анти-НВсоре и анти-НВе без маркеров активной HBV-инфекции и высокие концентрации HCV-РНК. Все образцы крови пациентов с активной формой сочетанной инфекции ($n = 33$) содержали анти-HCV и 18 (54,5%) — HBsAg (табл. 3).

HBsAg-положительные образцы крови пациентов с сочетанной инфекцией в 88,9% были позитивны по HBV-ДНК и 66,7% — по HCV-РНК, причем в 11,1% случаев — только по HCV-РНК. Все HBsAg-негативные пробы крови содержали HBV-ДНК, в 60% случаев — в комбинации с HCV-РНК.

С целью изучения интерференции вирусов оценивали уровень виремии HBV и HCV при моно- и сочетанной инфекции (табл. 4).

При моноинфекции HBV ($n = 76$) у лиц с заболеваниями системы крови концентрация ДНК существенно выше в HBsAg-положительных образцах (от 10^3 до $>10^8$ МЕ/мл), чем в HBsAg-отрицательных (от <150 до $1,6 \cdot 10^3$ МЕ/мл). При моноинфекции HCV ($n = 110$) вирусная нагрузка была максимальной и находилась в интервале от $1,1 \cdot 10^4$ до $2,5 \cdot 10^8$ МЕ/мл, при этом наблюдали весь спектр наиболее распространенных генотипов HCV.

В 3 случаях отмечены высокие концентрации HCV-РНК ($8,7 \cdot 10^6$ — $2,7 \cdot 10^7$ МЕ/мл) на фоне наличия анти-НВсоре и анти-НВе без маркеров активной HBV-инфекции.

При сочетанной форме инфекции, но в отсутствие HCV-РНК, высокая концентрация HBV-ДНК напрямую коррелировала с наличием HBs-антигенемии (от $9 \cdot 10^2$ до $>10^8$ МЕ/мл), в то время как в отсутствие поверхностного антигена колебалась от <150 до 900 МЕ/мл. Концентрация HCV-РНК при наличии HBsAg и отсутствии HBV-ДНК составила $1,6 \cdot 10^3$ и $5 \cdot 10^6$ МЕ/мл. При положительном результате теста на HBsAg и одновременной репликации обоих вирусов верхняя граница концентрации НК HCV и HBV была 10^8 МЕ/мл, а нижняя — 10^2 и <150 МЕ/мл соответственно. В отсутствие HBsAg концентрация HCV-РНК составила $2,7 \cdot 10^5$ МЕ/мл, при этом виремия HBV была минимальной (от <150 до 200 МЕ/мл).

Обсуждение

При анализе полученных результатов статистически значимых различий в превалентности НК HBV и HCV между группами пациентов с гемобластозами, лимфопролиферативными, аутоиммунными заболеваниями и больных гемофилией А и В выявлено не было. В образцах крови пациентов, наблюдавшихся в ГНЦ в период с 1999 по 2006 г., одновременное присутствие НК обоих вирусов было выявлено в ~40% вне зависимости от наличия HBsAg. Превалировала доля проб, содержащих

HBV-ДНК, статистически значимо отличаясь от наличия и отсутствия HBsAg (82,8 и 100% соответственно; $p = 0,0005$). Вероятно, это свидетельствует о скрытом гепатите В, не выявленном при рутинном обследовании. Примечательно, что среди HBsAg-отрицательных проб HCV-РНК не встречалась без HBV-ДНК, что статистически значимо отличалось от результатов для HBsAg-положительных образцов ($p = 0,0005$).

В период с 2013 по 2014 г. доля HBsAg-положительных образцов крови пациентов с сочетанной инфекцией статистически значимо увеличилась с 19,6 до 54,5% по сравнению с данными, полученными с 1999 по 2006 г. ($p = 0,00018$; $\chi^2 = 14,07$). Все HBsAg-негативные пробы крови содержали HBV-ДНК, в 60% — в комбинации с HCV-РНК. Аналогично полученным данным в период с 1999 по 2006 г. среди HBsAg-отрицательных проб HCV-РНК не встречалась без HBV-ДНК, что, по-видимому, является тенденцией и, возможно, объясняется интерференцией вирусов.

Известно, что концентрация HBV-ДНК в крови при скрытом гепатите В, как правило, понижена и лежит в пределах до 10^3 — 10^4 копий/мл [6, 23]. Полученные данные подтверждают это. Так, при отсутствии HBsAg в случае моноинфекции HBV у лиц с заболеваниями системы крови концентрация ДНК была существенно ниже по сравнению с концентрацией ДНК в HBsAg-положительных образцах. В случае наличия анти-НВсоре и анти-НВе без маркеров активной HBV-инфекции были обнаружены высокие концентрации HCV-РНК. Полу-

Таблица 2

Выявление HBV-ДНК и HCV-РНК в период с 1999 по 2006 г.

Параметр	HBV-ДНК + HCV-РНК, n (%)	HBV-ДНК, n (%)	Все случаи HBV-ДНК, n (%)	HCV-РНК, n (%)	Все случаи HCV-РНК, n (%)
HBsAg (–) ($n = 94$)	36 (38,3)	58 (61,7)	94 (100)	0	36 (38,3)
HBsAg (+) ($n = 23$)	9 (39,1)	10 (43,5)	19 (82,6)	4 (17,4)	13 (56,5)
p	$>0,05$	$>0,05$	0,0005	0,0005	$>0,05$

Таблица 3

Выявление HBV-ДНК и HCV-РНК в период с 2013 по 2014 г.

Параметр	HBV-ДНК + HCV РНК, n (%)	HBV-ДНК, n (%)	Все случаи HBV-ДНК, n (%)	HCV- РНК, n (%)	Все случаи HCV- РНК, n (%)
HBsAg (–) ($n = 15$)	9 (60,0)	6 (40,0)	15 (100)	0	9 (60,0)
HBsAg (+) ($n = 18$)	10 (55,6)	6 (33,3)	16 (88,9)	2 (11,1)	12 (66,7)
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Таблица 4

Значения концентраций HCV-РНК и HBV-ДНК при моно- и сочетанной инфекции

Число образцов	HCV-РНК, МЕ/мл	анти-HCV	Генотип HCV	HBV-ДНК, МЕ/мл	HBsAg
21	–	–	–	<150 — $1,6 \cdot 10^3$	–
55	–	–	–	10^3 — $>10^8$	+
6	–	+	–	<150 —900	–
6	–	+	–	$9 \cdot 10^2$ — $>10^8$	+
9	10^2 — $2,7 \cdot 10^5$	+	1b	<150 —200	–
10	10^2 — $1,6 \cdot 10^7$	+	1b, 2, 3a	<150 — $>10^8$	+
2	$1,6 \cdot 10^3$; $5 \cdot 10^6$	+	1b, 2	–	+
3*	$8,7 \cdot 10^6$ — $2,7 \cdot 10^7$	+	1b, 3a	–	–
110	$1,1 \cdot 10^4$ — $2,5 \cdot 10^8$	+	1a, 1b, 2, 3a	–	–
Итого: 222	134	146	134	107	73

Примечание. * — в образцах крови обнаружены анти-НВсоре и анти-НВе.

ченные результаты коррелируют с данными других авторов, согласно которым при становлении хронической фазы HCV-инфекции происходит подавление репликации HBV, что описано и другими исследователями [13].

Вариант инфекции, при котором отсутствовала репликация HCV, в случае HBs-антигемии сопровождался более высокой концентрацией HBV-ДНК, чем в отсутствие поверхностного антигена. В то же время вирусемия HCV при наличии HBsAg и отсутствии HBV-ДНК была на 2 и более порядков ниже. При положительном результате теста на HBsAg и одновременной репликации обоих вирусов верхние границы пределов концентрации НК HCV и HBV были аналогичны наблюдаемым при моноинфекциях, а минимальные пределы снижались на 2 порядка. В отсутствие HBsAg наблюдалось снижение концентрации HCV-РНК на 2—3 порядка по сравнению с моноинфекцией, и одновременно фиксировались низкие уровни HBV-ДНК. Следовательно, у пациентов со скрытым гепатитом В при стандартном ИФА-скрининге без дополнительного ПЦР-исследования будет выявлена моноинфекция HCV. Такая форма гепатита В может быть результатом интерференции вирусов или инфицирования мутантным по S-гену штаммом вируса. Суммируя вышесказанное, в случае активной HCV-инфекции в присутствии HBsAg зарегистрирован широкий диапазон концентраций HBV-ДНК (от 0 до $>10^8$ МЕ/мл). На фоне низкой вирусемии HBV при отсутствии HBsAg концентрация HCV-РНК снижалась на 2 порядка. Анализ генотипов HCV при сочетанной инфекции показал, что генотип 1b остается наиболее распространенным, как и было установлено ранее при моноинфекции [24].

Выводы

1. Результатом интерференции вирусов было снижение в крови концентраций НК вирусов при сочетанной инфекции по сравнению с HBV- и HCV-моноинфекцией.

2. У подавляющего большинства пациентов в крови при сочетанной инфекции выявлялась HBV-ДНК, причем статистически значимо чаще у пациентов без HBsAg (100 против 82,8%; $p = 0,0005$).

3. У пациентов с сочетанной инфекцией при низкой репликативной активности HBV (от 150 до 10^3 МЕ/мл) и отсутствии HBsAg наблюдалось снижение вирусемии HCV на 2—3 порядка вплоть до полного ее исчезновения.

4. Вследствие интерференции вирусов гепатитов В и С их диагностика у реципиентов множественных трансфузий должна включать не только скрининговые методы (HBsAg, анти-HCV), но и молекулярные (HBV-ДНК, HCV-РНК) методы, а также тестирование на расширенный спектр серологических маркеров HBV.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—4, 7—9, 13—15, 17, 21—23 см. REFERENCES)

5. Ярославцева Н.Г., Грумбкова Л.О., Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Сомова А.В., Гуляева А.А. и др. Обеспечивают ли принятые лабораторные методы выбраковки донорской крови по гепатитам В и С вирусную безопасность гемотрансфузий. *Гематология и трансфузиология*. 2006; 51(2): 22—6.
6. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А., Шматова Т.Ф., Игла Р.Е., Гемдзян Э.Г. и др. Динамика инфицирования вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 54(5): 16—23.
10. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Карякин А.В., Терентьева Л.А., Туполева Т.А., Грумбкова Л.О. и др. Мониторинг факторов риска и индикаторов инфицирования вирусами гепатитов В и С у гематологических больных. *Гематология и трансфузиология*. 2006; 51(1): 23—7.
11. Ярославцева Н.Г., Грумбкова Л.О., Игнатова Е.Н., Романова

- Т.Ю., Сомова А.В., Туполева Т.А. и др. HBsAg-отрицательные варианты вируса гепатита В у гематологических больных, получающих активную заместительную терапию. *Вестник службы крови России*. 2007; (4): 19—23.
12. Гиляров М.С., Бабаев А.А., Винберг Г.Г., Заварзин Г.А. и др. *Биологический энциклопедический словарь*. 2-е издание. М.: Советская Энциклопедия; 1986.
16. Горбачев В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П., Маев И.В., Румянцев О.Н., Тордия Н.Л. и др. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2001; 3(3): 209—14.
18. Шкурко Т.В., Чешик С.Г., Брагинский М. Острый гепатит С на фоне хронической HBV-инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2002; 47(1): 12—5.
19. Шкурко Т.В., Чешик С.Г. Острый гепатит В у анти-HCV-положительных пациентов. *Вопросы вирусологии*. 2000; 45(3): 32—5.
20. Киселева Н.П., Киселев Ф.Л. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов в вирус-ассоциированных опухолях человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014; (1): 48—55.
24. Игнатова Е.Н., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А., Романова Т.Ю., Тихомиров Д.С., Филатов Ф.П. Исследование профиля субтипов вируса гепатита С у реципиентов компонентов донорской крови. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015; (4): 39—43.

REFERENCES

1. Liu Z., Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection. *Int. J. Med. Sci.* 2006; 3(2): 57—62.
2. Gaeta G.B., Stomaiuolo G., Precone D.F., Lobello S., Chiaramonte M., Stroffolini T. et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J. Hepatol.* 2003; 39(6): 1036—41.
3. Kalinowska-Nowak A., Bociaga-Jasik M., Garlicki A., Skwara P. Prevalence of hepatotropic viruses HBV and HCV in HIV-infected patients from Southern region of Poland. *Acta Virol.* 2000; 44: 23—8.
4. Pallas J.R., Farinas-Alvarez C., Prieto D., Delgado-Rodriguez M. Coinfection by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. *Eur. J. Epidemiol.* 1999; 15: 699—704.
5. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Tupoleva T.A., Ignatova E.N., Somova A.V., Gulyaeva A.A. et al. Is routine screening for HBsAg and a-HCV in donor's blood enough for viral safety of blood products. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2006; 51(2): 22—6. (in Russian)
6. Garmaeva T.Ts., Kulikov S.M., Mikhaylova E.A., Shmatova T.F., Iglar R.E., Gemdzhyan E.G. et al. The Hepatitis B and C viruses monitoring in patients with blood diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009; 54(5): 16—23. (in Russian)
7. Irshad M., Peter S. Spectrum of viral hepatitis in thalassemic children receiving multiple blood transfusions. *Indian J. Gastroenterol.* 2002; 21(5): 183—4.
8. Aroldi A., Lampertico P., Montagnino G., Passerini P., Villa M., Campise M.R. et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2005; 79(9): 1132—9.
9. Reddy G.A., Dakshinamurthy K.V., Neelaprasad P., Gangadhar T., Lakshmi V. Prevalence of HBV and HCV dual infection in patients on haemodialysis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2005; 23(1): 41—3.
10. Garmaeva T.Ts., Kulikov S.M., Karyakin A.V., Terent'eva L.A., Tupoleva T.A., Grumbkova L.O. et al. Monitoring of the risk of infection by hepatitis B and C viruses in hematological patients. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2006; 51(1): 23—7. (in Russian)
11. Yaroslavtseva N.G., Grumbkova L.O., Ignatova E.N., Romanova T.Yu., Somova A.V., Tupoleva T.A. et al. HBsAg-negative variants of hepatitis B virus in hematological patients receiving blood transfusion therapy. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2007; (4): 19—23. (in Russian)
12. Gilyarov M.S., Babaev A.A., Vinberg G.G., Zavarzin G.A. et al. *Biological Encyclopedic Dictionary [Biologicheskii entsiklopedicheskii slovar']*. 2nd ed. Moscow: Sovetskaya Entsiklopediya; 1986. (in Russian)
13. Rodriguez-Inigo E., Bartolome J., Ortiz-Movilla N., Platero C., Lopez-Alcorocho J.M., Pardo M. et al. Hepatitis C virus (HCV) and Hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection. *J. Virol.* 2005; 79(24): 15578—81.

14. Sagnelli E., Coppola N., Scolastico C., Filippini P., Santantonio T., Stroffolini T. et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology*. 2000; 32(5): 1106—10.
15. Liaw Y.F., Chen Y.C., Sheen I.S., Chien R.N., Yeh C.T., Chu C.M. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2004; 126(4): 1024—9.
16. Gorbakov V.V., Khazanov A.I., Blokhina N.P., Maev I.V., Rummyantsev O.N., Tordiya N.L. et al. The natural course of hepatitis B and C viruses coinfection. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2001; 3(3): 209—14. (in Russian)
17. Sagnelli E., Coppola N., Messina V., Caprio D., Marrocco C., Marotta A. et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*. 2002; 36(5): 1285—91.
18. Shkurko T.V., Cheshik S.G., Braginskiy M. Acute hepatitis C in patient with chronic HBV. *Voprosy virusologii*. 2002; 47(1): 12—5. (in Russian)
19. Shkurko T.V., Cheshik S.G. Acute hepatitis B in anti-HCV-positive patients. *Voprosy virusologii*. 2000; 45(3): 32—5. (in Russian)
20. Kiseleva N.P., Kiselev F.L. Epigenetic regulation of gene expression in the virus-associated human tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2014; (1): 48—55. (in Russian)
21. Shin C.M., Lo S.J., Miyamura T., Chen S.Y., Lee Y.H. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J. Virol.* 1993; 67(10): 5823—32.
22. Zarsky J.P., Bohn B., Bastie A., Pawlotsky J.M., Baud M., Bost-Bezeaux F. et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J. Hepatol.* 1998; 28(1): 27—33.
23. Hollinger F.B., Habibollahi P., Deneshmand A., Alavian S.M. Occult hepatitis B infection in chronic hemodialysis patients: current concepts and strategy. *Hepat. Mon.* 2010; 10(3): 199—204.
24. Ignatova E.N., Yaroslavtseva N.G., Tupoleva T.A., Romanova T.Yu., Tikhomirov D.S., Filatov F.P. Investigation of the profile of hepatitis C virus subtypes in recipients of donor blood components. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2015; (4): 39—43. (in Russian)

Поступила 04.03.16

Принята к печати 29.03.16

В ПОМОЩЬ ВИРУСОЛОГУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 617.721.6-006.81-078

*Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андрюшин А.Е.,
Хорошилова И.П., Захарова Г.П.*

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ НА НАЛИЧИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва

В статье представлены результаты исследования сывороток крови 38 больных увеальной меланомой (УМ) в иммуноферментном анализе на наличие IgM-, IgA-, IgG-антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека 6-го и 8-го типа (ВГЧ-6, ВГЧ-8), хламидии трахоматис; в полимеразной цепной реакции определяли наличие ДНК этих патогенов в биоптатах опухоли, стекловидном теле 10 энуклеированных глаз, а также в плазме крови. Число позитивных сывороток против исследованных патогенов соответствовало их распространенности среди населения РФ. IgG-антитела к ВПГ и ЦМВ выявлены у 100%, к ядерному антигену ВЭБ — у 95%, к ВГЧ-6 — у 50%, к ВГЧ-8 — у 5,3% пациентов. Среди 16 пациентов со средними и далеко зашедшими стадиями УМ выявили антитела, свидетельствующие о реактивации ВЭБ (1,2—3,3 Δ ОП) в 6 случаях.

Инфекционные ДНК присутствовали в опухолевой ткани при УМ достаточно редко (2 из 10). В обоих биоптатах обнаружен геном хламидии трахоматис, а в одном из них — в сочетании с ДНК ВЭБ и ЦМВ. Биоптаты с выявленными инфекционными возбудителями относились только к веретенноклеточному АВ-гистологическому типу УМ. При этом в плазме крови геномы возбудителей не определяли. Полученные результаты свидетельствуют о наличии инфекционных возбудителей у больных УМ и требуют дальнейшего изучения патогенетической роли инфекций в патогенезе УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома; цитомегаловирус; вирус простого герпеса 6-го и 8-го типа; вирус Эпштейна-Барр; хламидия трахоматис; полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андрюшин А.Е., Хорошилова И.П., Захарова Г.П. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпесвирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(6): 284-287.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287>

**Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Panteleeva O.G., Andryushin A.E.,
Khoroshilova I.P., Zakharova G.P.**

TESTING PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA FOR HERPESVIRUS INFECTIONS

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, 105062, Russian Federation

Для корреспонденции: Мякошина Елена Борисовна, канд. мед. наук, науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, г. Москва. E-mail: myakoshina@mail.ru