

# ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ И УСЛОВИЙ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ TTV И HGV У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Л.Ю. Послова<sup>1,2</sup>, А.Б. Алексеев<sup>2</sup>, А.В. Сергеева<sup>1</sup>, О.В. Ковалишена<sup>1</sup>, В.В. Шкарин<sup>1</sup>,  
Н.Е. Сенягина<sup>1</sup>, Н.Ф. Бруснигина<sup>3</sup>, Т.Ю. Бутина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup> ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

**Резюме.** В настоящее время исследователи предполагают участие TTV и HGV в формировании различных острых и хронических процессов (заболеваний печени, дыхательных путей, онкологических, болезней крови, гематологических нарушений и др.). Распространению HGV- и TTV-инфекций способствует использование инфицированной крови и ее продуктов. Изучение роли HGV и TTV в этиологической структуре поражения печени у детей с острым лимфобластным лейкозом, взаимосвязи данных инфекций с развитием токсического поражения печени на фоне проводимой терапии представляет особый интерес. Целью настоящего исследования явилась оценка внутрибольничного инфицирования вирусами HGV и TTV и их возможного влияния на частоту и тяжесть поражения печени у детей с острым лимфобластным лейкозом. Основанием для проведения исследования на HGV- и TTV-инфекции среди больных с острым лимфобластным лейкозом было выявление у детей гепатитов неясной этиологии при исключении вирусных гепатитов В и С. Объектами исследования являлись пациенты гематологического отделения и препараты донорской крови, перелитые в период лечения. Было обследовано 99 пациентов, 286 образцов различных препаратов крови. Использовался комплекс методов: эпидемиологические методы исследования (ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ, метод проспективного наблюдения), микробиологический мониторинг, метод иммуноферментного анализа, метод полимеразной цепной реакции, метод вариационной статистики. За 6-летний период наблюдения выявлен 51 ребенок с впервые установленным диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз», с преобладанием детей в возрасте от 2-х до 4-х лет (47,1%). При обследовании в динамике в соответствии с установленными периодами, связанными с этапами специфического лечения, количество детей с острым лимфобластным лейкозом, инфицированных HGV, в процессе лечения неуклонно нарастало с 9,8% (15 день лечения) до 45,1% (на этапе поддерживающей терапии). На фоне лечения в 100% случаев отмечалось инфици-

## Адрес для переписки:

Сергеева Анжелика Вячеславовна  
603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина  
и Пожарского, 10/1, ФГБОУ ВО Приволжский  
исследовательский медицинский университет.  
Тел.: 8 (903) 060-39-84.  
E-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

## Contacts:

Anzhelika V. Sergeeva  
603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1,  
Privolzhsky Research Medical University.  
Phone: +7 (903) 060-39-84.  
E-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

## Библиографическое описание:

Послова Л.Ю., Алексеев А.Б., Сергеева А.В., Ковалишена О.В., Шкарин В.В., Сенягина Н.Е., Бруснигина Н.Ф., Бутина Т.Ю. Оценка частоты и условий инфицирования вирусами TTV и HGV у детей с впервые установленным острым лимфобластным лейкозом на разных этапах лечения // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 147–154. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-147-154

## Citation:

Poslova L.Yu., Alekseev A.B., Sergeeva A.V., Kovalishena O.V., Shkarin V.V., Senagina N.E., Brusnigina N.F., Butina T.Yu. Treatment phasespecific frequency and conditions for developing TTV and HGV infection in children with new onset acute lymphoblastic leukemia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 147–154. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-147-154

рование вирусом TTV изначально ДНК TTV-негативных пациентов, при этом у данной категории детей частота выявления TTV-инфекции в динамике достоверно нарастала. Таким образом, в процессе исследования было установлено, что 48% детей с острым лимфобластным лейкозом были инфицированы HGV и 77% детей инфицированы TTV на начальном этапе лечения (период индукции ремиссии), и в это же время больные получали максимальную парентеральную, в том числе гемотранфузионную терапию. Проведены исследования препаратов донорской крови выявили наличие РНК HGV в  $6,6 \pm 1,46\%$ , а ДНК TTV — в  $19,3 \pm 2,9\%$  случаев.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, HGV, TTV, острый лимфобластный лейкоз, посттрансфузионный гепатит, токсическое поражение печени, препараты крови.

## TREATMENT PHASE-SPECIFIC FREQUENCY AND CONDITIONS FOR DEVELOPING TTV AND HGV INFECTION IN CHILDREN WITH NEW ONSET ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Poslova L.Yu.<sup>a,b</sup>, Alekseev A.B.<sup>b</sup>, Sergeeva A.V.<sup>a</sup>, Kovalishena O.V.<sup>a</sup>, Shkarin V.V.<sup>a</sup>, Senagina N.E.<sup>a</sup>, Brusnigina N.F.<sup>c</sup>, Butina T.Yu.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>b</sup> Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>c</sup> Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Abstract.** Currently, it is believed that TTV and HGV display multifaceted activities in developing diverse acute and chronic processes (disorders affecting the liver, respiratory tract, hematopoiesis oncology diseases etc.). Transfusion of contaminated blood and its components contribute in transmission of HGV and TTV infections. In connection with this, examining a role for HGV and TTV in etiological structure of pediatric liver damage in acute lymphoblastic leukemia (ALL) as well as their relation to developing toxic liver damage against during ongoing therapy is of special interest. Our study was aimed at assessing hospital-acquired HGV and TTV infection and its potential effect on the incidence rate and liver damage intensity in children with acute lymphoblastic leukemia. A rationale for the current study was previously verified hepatitis of unknown etiology excluding viral hepatitis B and C in such patients. In the study, there were examined 99 patients stayed at the Department of Hematology as well as 286 samples from diverse donor blood-derived products. The data obtained were examined by using epidemiological methods (retrospective and near real-time epidemiological analysis, prospective observation), microbiological monitoring, ELISA, PCR followed by analyzing with variation statistics methods. It was found that 51 children, mainly aged 2–4 years (47.1%), were diagnosed with new onset acute lymphoblastic leukemia during a six-year follow-up study. Treatment phase-specific dynamic investigation demonstrated a progressive increase in frequency of HGV-infected ALL patients from 9.8% (day 15 of therapy) up to 45.1% (maintenance therapy). Moreover, a therapeutic intervention was associated with TTV infection detected in 100% cases in baseline TTV DNA-negative patients 100%, and its rate was significantly increased. Thus, our study allowed to demonstrate that 48% and 77% ALL pediatric patients were infected HGV and TTV, respectively, at initial treatment phase (remission induction), that was paralleled with administering the maximum-dose parenteral therapy, including transfusion therapy. Finally, assessing blood donor-derived preparations allowed to detect HGV RNA and TTV DNA in  $6.6 \pm 1.46\%$  and  $19.3 \pm 2.9\%$  cases, respectively.

**Key words:** viral hepatitis, HGV, TTV, acute lymphoblastic leukemia, posttransfusional hepatitis, post-transfusion hepatitis, toxic liver damage, blood products.

## Введение

Многими исследователями установлено, что вирус гепатита G (HGV) и вирус TTV (передающийся при переливании «transfusion transmitted virus») связаны с возникновением инфекций с парентеральной передачей возбудителя [2, 4, 5, 11, 12, 14].

Частота обнаружения РНК HGV в популяции в среднем составляет 1,7% [5]. Частота регистрации посттрансфузионного G-гепатита невелика — 4%. В России среди доноров крови

РНК HGV выявлялась в 2–11%, также вирусы обнаруживали в факторе VIII и IX, анти-D иммуноглобулине и иммуноглобулине для внутривенного введения. Было установлено более частое выявление HGV среди доноров плазмы для плазмафереза (от 24 до 57%). Среди доноров крови анти-E2 определялись в 2–3 раза чаще, чем РНК HGV [7].

TTV широко распространены в человеческой популяции (до 95%) и с высокой частотой обнаруживаются в сыворотке крови и различных секретах у людей [4, 5, 8, 11]. В России

у доноров крови 8 различных городов выявляли ДНК TTV до 45–55% [5]. Результаты многочисленных исследований позволяют считать, что TTV передается при трансфузиях крови, ее компонентов и трансплантации органов [13]. Это доказывается выявлением ДНК TTV в коммерческих препаратах крови, в концентратах, содержащих факторы свертывания крови, в иммуноглобулинах для парентерального применения [12]; подтверждается идентификацией TTV у реципиентов крови. Определена строгая зависимость между количеством гемотрансфузий и наличием TTV. Было показано, что TTV-инфекция статистически чаще регистрируется среди пациентов, которым ранее производились переливания крови (26,4%), по сравнению с теми, кто не получал гемотрансфузии (4,7%) [10]. ДНК TTV выявляется среди больных гемофилией от 32 до 75%, В-талассемией — до 93,5% [13]. Таким образом, распространению HGV- и TTV-инфекций способствует использование инфицированной крови и ее продуктов [2].

Исследователи полагают о многогранной потенции TTV в формировании различных острых и хронических процессов (заболеваний печени, дыхательных путей, онкологических, болезней крови, гематологических нарушений и др.) [3, 6, 8, 9, 11]. В исследованиях получены данные о вероятной связи вируса TTV с заболеваниями системы кроветворения (апластическая анемия, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и др.) [1]. В специальном исследовании показано, что у здоровых детей частота идентификации TTV составила 94,1% (77% составили дети раннего возраста — до 1,5 лет), у больных гепатитом неустановленной этиологии — 82,5% (88% школьников), у больных ХГВ и С — 100% (дети в возрасте 4–16 лет составили 66%). Таким образом, у детей по существу обнаружена персистенция анелловирусов, поэтому дискутируется вопрос о роли TTV-инфекции в формировании различной патологии, в том числе печени [4].

Работы по изучению HGV- и TTV-инфекций у пациентов с тяжелыми гематологическими заболеваниями малочисленны. Данные контингенты больных в процессе лечения получают большую парентеральную нагрузку. Поэтому, очевидна необходимость изучения проблемы HGV- и TTV-гепатитов как внутрибольничных инфекций, проведения исследований для определения путей передачи вирусов HGV и TTV, в том числе у детей с ОЛЛ.

Целью исследования являлась оценка частоты и условий инфицирования вирусами HGV и TTV у детей с впервые установленным ОЛЛ на разных этапах лечения с позиций риска внутрибольничного инфицирования и реализации парентерального пути передачи.

Задачи исследования:

1. Определить частоту выявления ДНК TTV и РНК HGV в крови у детей с ОЛЛ в детском гематологическом отделении на разных этапах лечения;
2. Изучить значимость парентерального пути передачи TTV- и HGV-инфекции у детей с ОЛЛ на этапах лечения.

## Материалы и методы

Основанием для проведения исследования на HGV- и TTV-инфекции среди больных с ОЛЛ было выявление у данной категории пациентов гепатитов неясной этиологии при исключении вирусных гепатитов В и С. Объектами исследования являлись пациенты гематологического отделения с впервые установленным диагнозом ОЛЛ (51 ребенок в возрасте от 1 года до 16 лет) и препараты донорской крови, перелитые в период лечения (286 проб).

По возрастно-половому составу наблюдаемых детей с ОЛЛ было примерно одинаковое количество девочек (53%) и мальчиков (47%); преобладали дети в возрасте от 2 до 4 лет — 47,1%, пациенты до 2 лет, 5–9 лет, 10–13 лет, 14 лет и старше составили, соответственно, 15,7; 13,7; 9,8 и 13,7%, что соответствует данным литературы о возрастных особенностях заболеваемости ОЛЛ среди детей.

Использовался комплекс методов исследования: описательно-оценочные, эпидемиологические (ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ, метод проспективного наблюдения), микробиологические методы (иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, биохимические методы, статистические методы (методы вариационной статистики).

Обследование детей с ОЛЛ проводилось в соответствии со стандартами медицинской помощи при данном заболевании. Диагноз ОЛЛ устанавливался на основании клинических и лабораторных данных согласно классификации ВОЗ от 1999 г. Для решения поставленных задач данного исследования пациенты наблюдались в различные фазы лечения ОЛЛ по протоколу ALL-MB-2002/2008.

Комплексное исследование было организовано по типу наблюдательного, проспективного, сплошного клинического исследования.

1) Мониторинг маркеров вирусных гепатитов В, С и HGV, TTV — всем пациентам определялись: анти/HCV и HBsAg (методом ИФА); вирусы HCV, HBV и TTV, HGV (методом ПЦР) в определенные сроки:

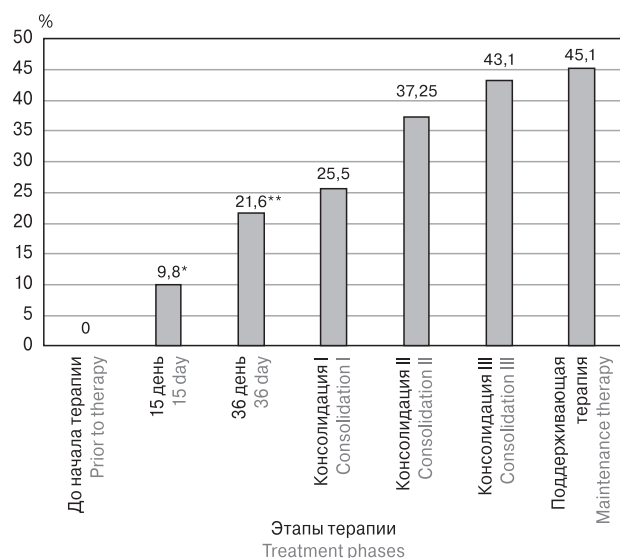
а) при первичной госпитализации и впервые диагностированном ОЛЛ (до начала программ-

ной терапии лейкоза, до первого переливания компонентов крови, до начала инфузионной терапии);

б) в динамике на разных этапах лечения — в сроки, соответствующие основным этапам протоколов МВ-ALL-2002/2008:

- на 15 день от начала лечения — этапа индукции ремиссии;
- на 36 день этапа индукции ремиссии;
- на 7–14 неделях (1,5–3,5 месяц) лечения — этап консолидация I;
- на 15–22 неделях (5–6 месяц) — этап консолидация II;
- на 23–30 неделях (7–8 месяц) — этап консолидация III;
- на 31–104 неделях (8–24 месяц) — этап поддерживающей терапии.

РНК HGV, РНК HCV и ДНК TTV в сыворотке крови определялись методом ПЦР, сопряженной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с детекцией продуктов ПЦР в реальном времени с использованием тест-систем «АмплиСенс® HGV-ERh», «АмплиСенс® HCV-1/2/3» (ФГУН ЦНИИЭ, Москва), набор «ПОЛИГЕП TTV-КТ» (ООО НПФ «Литех», Москва). Определение



**Рисунок 1. Частота выявления РНК HGV среди детей с ОЛЛ на различных этапах лечения на 100 обследованных детей: нарастающий итог**

Figure 1. Treatment phase-dependent frequency of HGV RNA detection in pediatric ALL patients (per 100 pediatric ALL patients): a progressive total

**Примечания.** \* — достоверность различий с предыдущими показателями,  $p = 0,025$ ;

\*\* — достоверность различий с предыдущими показателями,  $p = 0,006$ .

Notes. \* — significant difference between preceding vs. subsequent time points,  $p = 0.025$ ; \*\* — significant difference between preceding vs. subsequent time points,  $p = 0.006$ .

маркеров вирусных гепатитов В и С проводилось методом ИФА с использованием тест-систем производства НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород).

2) Создавался банк донорской крови: после переливания препаратов крови пациентам, включенным в исследование, проводился отбор донорской крови (в количестве 1 мл) — при каждой гемотрансфузии (в пробирки «эппендорф»), которые хранились в условиях морозильной камеры (DERBY D-LT при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$ ). Пробы донорской крови от каждого конкретного пациента отбирались в период с начала первой гемотрансфузии и до получения положительного результата на HGV или TTV.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы STATISTICA ver. 10. Для средних величин рассчитано стандартное отклонение; оценку средней и ее точность проводили с помощью 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты

По результатам обследования детей с впервые установленным ОЛЛ маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти-HCV — в ИФА, РНК HCV и ДНК HBV — методом ПЦР) не были выявлены ни у одного из наблюдаемых пациентов на всех этапах (при первичной госпитализации и на последующих этапах лечения). Также при первичном обследовании больных с ОЛЛ установлено, что на момент поступления в стационар РНК HGV в крови не выявлена ни у одного пациента. Однако при обследовании в динамике в соответствии с установленными периодами, связанными с этапами специфического лечения, количество детей с ОЛЛ, инфицированных HGV, в процессе лечения неуклонно нарастало. Так, на 15 день от начала лечения (этап индукции ремиссии) РНК HGV выявлена у 5 пациентов из 51 (9,8% [95% ДИ: 5,6–14,0]), что достоверно чаще, чем при первичном обследовании ( $p = 0,025$ ). На 36 день этапа индукции ремиссии РНК HGV обнаружена у 11 пациентов из 51 (21,6% [95% ДИ: 15,8–27,4]), что также достоверно чаще, чем при предыдущем обследовании ( $p = 0,006$ ). На этапах консолидации I, II, III и на этапе поддерживающей терапии также отмечался рост показателей без достоверных отличий (рис. 1).

Таким образом, 45,1% детей с ОЛЛ инфицировались HGV внутрибольнично — во время нахождения в стационаре и получения различных лечебно-диагностических манипуляций, причем 60% из них — в первые 3 месяца лечения (2 этапа индукции ремиссии и этап консолидации I) во время максимальных парентеральных нагрузок (рис. 1).

При мониторинге наличия HGV-виремии среди наблюдаемых детей установлено, что РНК HGV в крови после первичного выявления продолжала стойко выявляться у всех инфицированных пациентов.

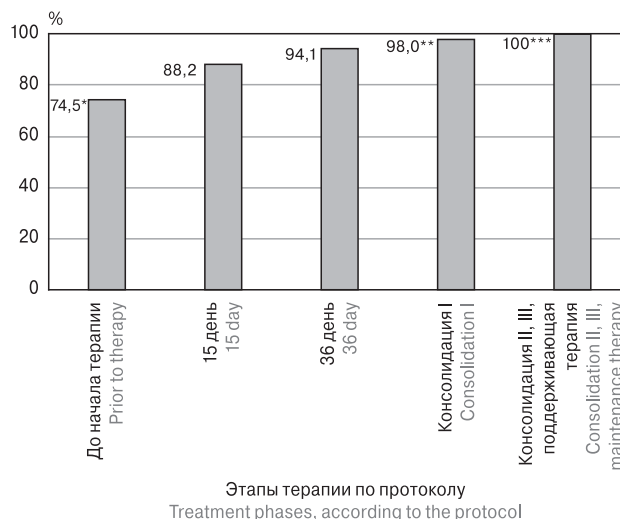
По результатам проведенного лабораторного обследования в зависимости от отсутствия или наличия РНК HGV в крови пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — не инфицированные HGV исходно до начала терапии и не инфицированные HGV на этапах лечения — 28 детей (55%); 2 группа — не инфицированные HGV исходно до начала терапии и инфицированные HGV в дальнейшем на разных этапах лечения — 23 ребенка (45%).

В ходе изучения частоты выявления ТТV-инфицирования у детей с впервые установленным ОЛЛ было определено, что на момент поступления в стационар ДНК ТТV в крови выявлена у 74,5% обследованных пациентов ( $n = 38$ ), и ТТV-виремия стойко сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Установлено, что в ходе лечения инфицированность возрастала и по итогу в 100% случаев отмечалось инфицирование вирусом ТТV изначально ДНК ТТV-негативных пациентов. Так, до начала лечения ДНК ТТV в крови выявлена у 74,5% [95% ДИ: 68,4–80,6] (38 из 51) человек ( $p_{1-3} = 0,009$ ), на 15-й день лечения — у 88,2% [95% ДИ: 83,68–92,7] (45 из 51) детей, на 36-й день лечения у 94,1% [95% ДИ: 90,8–97,4] (48 из 51) на этапе консолидации I — в 98,0% [95% ДИ: 96,0–100,0] (50 из 51) случаев ( $p_{1-4} = 0,001$ ). На этапах консолидаций II, III и поддерживающей терапии ДНК ТТV в крови была выявлена у всех (100%) детей (рис. 2).

Таким образом, среди детей, страдающих ОЛЛ, большинство (74,5% [95% ДИ: 68,4–80,6]) инфицированы вирусом ТТV уже до начала терапии. В процессе проводимой терапии вирусом ТТV инфицируется внутрибольнично 100% изначально неинфицированных детей с ОЛЛ, что составляет 25,5% всех пациентов с впервые установленным ОЛЛ. Из инфицированных после начала лечения в 77% [95% ДИ: 71,1–82,9] случаев заражение происходило на ранних этапах лечения (индукции ремиссии).

В результате сравнительного анализа было показано, что инфицирование HGV происходило в 1,8 раз чаще, чем инфицирование ТТV (45,1% против 25,5%) на фоне высокого процента инфицирования ТТV (74,5%) до начала лечения.

Трансфузионная терапия является важнейшей составной частью сопроводительной терапии ОЛЛ, позволяющей избежать тяжелых осложнений, в том числе угнетения костномозгового кроветворения. Анализ гемотрансфузионной терапии у детей с ОЛЛ показал, что трансфузии клеточных (эритроцитарные сре-



**Рисунок 2. Частота выявления ДНК ТТV среди детей с ОЛЛ на разных этапах лечения (%): нарастающий итог**

Figure 2. Treatment phase-dependent frequency of TTV DNA detection in pediatric ALL patients (percentage): a progressive total

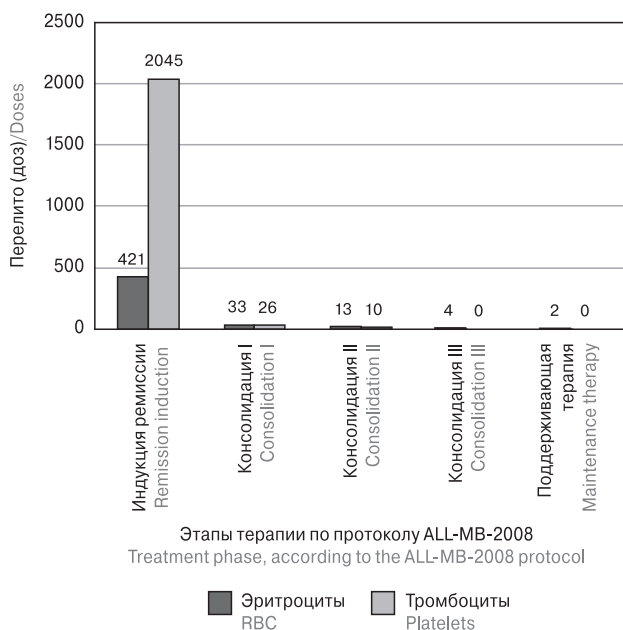
**Примечания.** \* — достоверность различий между этапами,  $p(1) - (3) = 0,009$ ; \*\* — достоверность различий между группами,  $p(1) - (4) = 0,001$ ; \*\*\* — достоверность различий между группами,  $p(1) - (5) = 0,0002$ .

Notes. \* — significant difference between treatment phases,  $p(1) - (3) = 0.009$ ; \*\* — significant difference between groups,  $p(1) - (4) = 0.001$ ; \*\*\* — significant difference between groups,  $p(1) - (5) = 0.0002$ .

ды — отмытые, размороженные, фильтрованные; тромбоцитная масса — нативная, размороженная, фильтрованная) и бесклеточных (свежезамороженная плазма, альбумин) компонентов и препаратов крови проводились у каждого из 51 наблюдаемого ребенка (100%) в различные сроки лечения. При этом лейкоцитная масса не переливалась ни одному больному. На начальном этапе лечения (индукции ремиссии) проводилось максимальное количество гемотрансфузий как эритроцитарных сред (89%), так и тромбоцитной массы (98,3%). В то же время среди всех гемотрансфузий переливания тромбоцитной массы составили 83%, что 5,7 раз больше по количеству перелитых доз на 1 больного по сравнению с эритроцитарными средами. Таким образом, основным гемотрансфузионным препаратом являлась тромбоцитная масса (рис. 3).

На начальном этапе лечения (индукции ремиссии) также проводилось максимальное количество трансфузий как свежемороженой плазмы (96,8%), так и альбумина (71,4%).

Таким образом, при анализе гемотрансфузионной терапии отмечено, что максимальное количество трансфузий клеточных и бесклеточных компонентов крови осуществлялось на начальном этапе лечения (индукции ре-



**Рисунок 3. Динамика трансфузий клеточных компонентов крови (эритроцитов и тромбоцитов) на разных этапах терапии ОЛЛ (в абсолютных цифрах)**

Figure 3. Treatment phase-dependent transfusion of cellular blood components (erythrocytes and platelets) in pediatric ALL patients (absolute numbers)

миссии). Начиная с этапа консолидации I и II, трансфузионная нагрузка значительно снижалась, на этапах консолидации III и поддерживающей терапии эпизоды трансфузий являлись единичными и касались только эритроцитарных сред.

**Таблица. Сведения об инфицировании пациентов с ОЛЛ в период лечения и препаратах донорской крови**

Table. Treatment phase-related rate of HGV and TTV detection in ALL patients and donor blood-derived preparations

№ пациента Patient number	Инфицирование в период лечения Infection during treatment period	Количество перелитых препаратов крови Number of blood products transfused	Инфицировано препаратов крови (при выборочном исследовании) Number of infected blood products (randomly selected)		
			HGV	TTV	HGV + TTV
1	HGV	63	5	–	
2	HGV	53	2	1	
3	HGV	59	1	2	
4	HGV+TTV	126	4	11	1
5	HGV+TTV	25	–	4	
6	HGV	50	2	4	
7	HGV+TTV	94	2	11	1
8	HGV+TTV	30	1	–	
9	HGV+TTV	15	–	1	
<b>Всего/Total</b>			17	34	2

Был проведен анализ частоты инфицирования больных с ОЛЛ вирусами HGV и TTV в сопоставлении с гемотрансфузионной нагрузкой. Учитывая, что наибольшее число детей с ОЛЛ были инфицированы на начальном этапе лечения — в период индукции ремиссии (48% детей были инфицированы HGV и 77% детей — TTV), когда пациенты получали максимальную парентеральную, в том числе гемотрансфузионную терапию, гемотрансфузии могут быть факторами передачи вирусов HGV и TTV.

В соответствии с задачами исследования осуществляли отбор проб препаратов донорской крови и проводили выборочные лабораторные исследования донорских препаратов (на наличие РНК HGV и ДНК TTV методом ПЦР), перелитых ранее не инфицированным пациентам с ОЛЛ, у которых в последующем были выявлены TTV и HGV.

Получены следующие результаты: из исследованных 286 проб РНК HGV определена в 19 (6,6±1,46%); из 187 проб ДНК TTV установлена в 36 (19,3±2,9%); в двух пробах выявлены HGV + TTV (0,4%). Более подробные данные представлены в таблице 1.

Таким образом, в результате выборочных исследований препаратов донорской крови было выявлено 9 больных с ОЛЛ, инфицированных в период лечения вирусами HGV и TTV, когда пациентам было перелито от 1 до 11 доз препаратов, содержащих вирусы. Данные результаты подтверждают факт внутрибольничного инфицирования вирусами HGV и TTV парентеральным (гемотрансфузионным) путем.

Учитывая, что каждый ребенок с ОЛЛ в процессе лечения болезни на фоне большой парентеральной нагрузки получает от нескольких десятков до сотен доз препаратов донорской крови, в том числе содержащих HGV и TTV, необходимо изучать вопрос о тестировании донорских препаратов на вирусы.

В результате проведенного исследования проведена комплексная оценка внутрибольничного инфицирования вирусами HGV и TTV и их возможное влияние на частоту и тяжесть поражения печени у детей с острым лимфобластным лейкозом. Установлено, что у 51 ребенка был зарегистрирован диагноз ОЛЛ. Группой риска были дети в возрасте от 2 до 4 лет (47,1%). При обследовании в динамике в соответствии с установленными периодами, связанными с этапами специфического лечения, количество детей с ОЛЛ, инфицированных HGV, в процессе лечения неуклонно нарастало с 9,8% (15 день лечения) до 45,1% (на этапе поддерживающей терапии). На фоне лечения в 100% случаев отмечалось инфицирование вирусом TTV изначально ДНК TTV-негативных пациентов, при этом у данной категории детей частота выявления TTV-инфекции в динамике достоверно нарастала.

Таким образом, в процессе исследования было установлено, что 48% детей с острым лимфобластным лейкозом были инфицированы HGV и 77% детей инфицированы TTV на начальном этапе лечения (период индукции ремиссии), и в это же время больные получали максимальную парентеральную, в том числе гемотрансфузионную, терапию. Проведены исследования препаратов донорской крови выявили наличие РНК HGV в  $6,6 \pm 1,46\%$ , а ДНК TTV — в  $19,3 \pm 2,9\%$  случаев.

## Выводы

1. Дети с ОЛЛ были инфицированы HGV (48%) и TTV (77%).
2. В процессе терапии ОЛЛ каждый ребенок был инфицирован TTV и каждый второй ребенок — HGV.
3. Трансфузии компонентов крови являются факторами инфицирования вирусами TTV и HGV.
4. Введение тестирования препаратов донорской крови на наличие вирусов HGV и TTV является необходимым элементом в системе эпидемиологического надзора за парентеральными гепатитами.

## Список литературы/References

1. Горелов А.В., Милутина Л.Н., Рейзис А.Р., Усенко Д.В., Никитина Т.С., Дрондина А.К. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций и гепатитов у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 51–57. [Gorelov A.V., Milyutina L.N., Reizis A.R., Usenko D.V., Nikitina T.S., Drondina A.K., Ploskireva A.A., Ruzhentsova T.A. The results and prospects of a study of acute enteric and respiratory infections and hepatitis in children. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2009, no. 2, pp. 51–57. (In Russ.)]
2. Громова Н.И., Гордейчук И.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Клиническая значимость выявления РНК HGV у больных хроническими вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 2. С. 35–40. [Gromova N.I., Gordeychuk I.V., Kyuregyan K.K., Ilchenko L.U., Mikhailov M.I. The clinical significance of detection of RNA in patients with chronic viral hepatitis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2012, no. 2, pp. 35–40. (In Russ.)]
3. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия. 2009. № 4. С. 20–27. [Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Rumyantsev A.G. Optimization of acute lymphoblastic leukemia therapy in children in Russia. *Pediatriya = Pediatrics*, 2009, no. 4, pp. 20–27. (In Russ.)]
4. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Самохвалов Е.И., Филиппова Е.В., Чаплыгина Г.В., Ковалев О.Б., Конев В.А. Современные представления о ТТ-вирусной инфекции у детей // Детские инфекции. 2010. № 4. С. 15–18. [Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Samokhvalov E.I., Filipova E.V., Chaplygina U.V., Kovalev O.B., Konev V.A. Present-day understanding of TT-virus infection in children. *Detskie infektsii = Children's Infections*. 2010, no. 4, pp. 15–18. (In Russ.)]
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с. [Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention). Moscow: GOU VUNMTS MH RF, 2003. 384 p. (In Russ.)]
6. Andreoli E. Small anellovirus in hepatitis C patients and healthy controls. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, vol. 12, pp. 1175–1176. doi: 10.3201/eid1207.060234
7. Hwang S.J., Lu R.H., Chan C.Y., Chang F.Y., Lee S.D. Detection of antibodies to E2-protein of GB virus-C/hepatitis G virus in patients with acute posttransfusion hepatitis. *J. Med. Virol.*, 1999, vol. 57, № 1, pp. 85–89.
8. Hino S., Miyata H. Torque teno virus (TTV): current status. *Rev. Med. Virol.*, 2007, vol. 17, pp. 45–47. doi: 10.1002/rmv.524
9. Kakkola L. Replication of and protein synthesis by TT viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 331, pp. 53–64.
10. Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, pp. 3177–3182.
11. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 331, pp. 1–20.
12. Pizani G. Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *Br. J. Haematol.*, 1999, vol. 106, pp. 431–435.

13. Takayama S., Miura T., Matsuo S. Prevalence and persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese haemophilians. *Br. J. Haematol.*, 1999, vol. 104, pp. 626–629.
14. Zur Hausen H., Villiers E.M. TT viruses: oncogenic or tumor-suppressive properties. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 331, pp. 109–116.

**Авторы:**

**Послова Л.Ю.**, к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия; зав. эпидемиологическим отделом ГБУЗ НО Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия;

**Алексеев А.Б.**, врач-гематолог ГБУЗ НО Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия;

**Сергеева А.В.**, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, зав. проблемной научной лаборатории ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Ковалишена О.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, зам. директора по науке НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Шкарин В.В.**, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Сенягина Н.Е.**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия;

**Бруснигина Н.Ф.**, к.м.н., доцент, зав. лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия;

**Бутина Т.Ю.**, врач клинической лабораторной диагностики Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия.

**Authors:**

**Poslova L.Yu.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Epidemiology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Head of the Epidemiology Department, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Alekseev A.B.**, Haematologist, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Sergeeva A.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology, Head of the PCR Research Laboratory, Institute of Preventive Medicine, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Kovalishena O.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor; Head of the Department of Epidemiology, Deputy Director for Science, Institute of Preventive Medicine of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Shkarin V.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Epidemiology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Senagina N.E.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Childhood Infections, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Brunnigina N.F.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Metagenomics and Molecular Pathogen Diagnostics, Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Butina T.Yu.**, Clinical Laboratory Diagnostics Specialist, Volga District Center for AIDS Prevention and Control, Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I. N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.04.2018  
Отправлена на доработку 04.03.2019  
Принята к печати 11.03.2019

Received 17.04.2018  
Revision received 04.03.2019  
Accepted 11.03.2019