

ВЫЯВЛЕНИЕ ОККУЛЬТНОГО ГЕПАТИТА В ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

Ж. Г. Еремеева¹ ✉, В. Х. Фазылов²

¹ Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер, Казань

² Кафедра инфекционных болезней, медико-профилактический факультет, Казанский государственный медицинский университет, Казань

Эпидемиологическую опасность представляют лица с оккультным (латентным) гепатитом В. Исследование крови доноров только на поверхностный антиген вируса (hepatitis B virus, HBV) HBsAg не может обеспечить полную инфекционную безопасность крови, следствием чего может быть посттрансфузионная передача инфекции. Это объясняется тем, что вирус присутствует в организме даже при отрицательном HBsAg. В работе проанализированы данные 61 155 доноров Республиканского центра крови (Казань), полученные в 2010–2014 гг. Анализировали результаты тестирования на HBsAg, anti-HBc-total, anti-HBc IgM (методом иммуноферментного анализа) и определения ДНК вируса в крови (методом полимеразной цепной реакции в «реальном времени»). Установлено, что доноры с оккультным гепатитом В выявляются ежегодно, хотя и отмечена тенденция к снижению их числа. Для предотвращения распространения вируса в популяции рекомендуется ввести в стандарт диагностики HBV-инфекции определение маркера anti-HBc-total.

Ключевые слова: оккультный гепатит В, латентный гепатит В, HBV-инфекция, донор, кровь, иммуноферментный анализ, ПЦР-диагностика, HBsAg, anti-HBc-total, anti-HBc IgM

Благодарности: авторы благодарят Рамиля Тураева из Республиканского центра крови (Казань) за возможность работать с картами доноров и отчетными формами учреждения.

✉ **Для корреспонденции:** Еремеева Жанна Григорьевна
пр-т Победы, д. 39, кв. 91, г. Казань, 420110; fin5zhannik@rambler.ru

Статья получена: 01.02.2017 Статья принята в печать: 18.02.2017

DETECTING OCCULT HEPATITIS B WHEN TESTING DONATED BLOOD

Eremeeva ZhG¹ ✉, Fazylov VH²

¹ Republican Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Kazan, Russia

² Department of Infectious Diseases, Medico-Prophylactic Faculty, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Individuals carrying occult (latent) hepatitis B pose epidemiological threat. Testing donated blood donors for surface antigen HBsAg (hepatitis B virus, HBV) only does not allow to assume the blood safe from the point of view of infections, which can result in post-transfusion transmission of infection. Lack of confidence here is due to the fact that the virus is present in the body even when HBsAg is negative. The study analyzes data of 61,155 blood donors of the Republican Blood Center (Kazan), collected in 2010–2014. The tests applied were those aimed at detecting HBsAg, anti-HBc-total, anti-HBc IgM (enzyme immunoassay), and determining DNA of the virus in the blood by polymerase chain reaction in "real time". It was found that donors with occult hepatitis B are identified each year, but their numbers decrease gradually. To prevent the spread of the virus it is recommended to add the anti-HBc-total test to the standard set of diagnostic tests.

Keywords: occult hepatitis B, latent hepatitis B, HBV infection, donor, blood, enzyme immunoassay, PCR diagnostics, HBsAg, anti-HBc-total, anti-HBc IgM

Acknowledgements: authors thank Ramil Turaev from the Republican Blood Center (Kazan, Russia) for the opportunity to work with donor cards and Center's reports.

✉ **Correspondence should be addressed:** Zhanna Eremeeva
prospekt Pobedy, d. 39, kv. 91, Kazan, Russia, 420110; fin5zhannik@rambler.ru

Received: 01.02.2017 Accepted: 18.02.2017

Инфекционная безопасность донорской крови определяет предупреждение передачи гемоконтактных инфекций от донора реципиенту. Скрининговая диагностика вирусного гепатита В (hepatitis B virus, HBV) привела к значительному снижению заболеваемости этой инфекцией [1]. Однако, несмотря на доступность чувствительных тест-систем для обнаружения поверхностного антигена HBV (HBsAg), по-прежнему имеют место случаи посттрансфузионного гепатита В [2, 3]. Это связано с тем, что вирус может длительное время находиться в латентном состоянии в ткани печени, а в некоторых случаях — и в крови HBsAg-отрица-

тельных пациентов [4, 5]. Поэтому оккультный (латентный) гепатит В представляет опасность при донорстве крови и трансплантации органов [6]. Описаны случаи обнаружения ДНК HBV у реципиентов, получавших HBs-негативную кровь от доноров, имевших скрытую HBV-инфекцию. Таким образом, латентный гепатит В представляет реальную угрозу распространения вируса в популяции и его активации в организме человека в условиях иммуносупрессии [5].

Целью нашего исследования явилась диагностика скрытой формы HBV-инфекции, выявленной при тестировании донорской крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование провели на базе Республиканского центра крови (РЦК) в г. Казани. Были проанализированы данные 61 155 донора, полученные в 2010–2014 гг.: результаты тестирования на HBsAg, антитела к ядерному антигену суммарные (anti-HBc-total), иммуноглобулины класса М к ядерному антигену (anti-HBc IgM), ДНК HBV.

Определение HBsAg, anti-HBc-total и anti-HBc IgM проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) с чувствительностью 0,01 МЕ/мл. ДНК HBV выявляли методом полимеразной цепной реакции в «реальном времени» на приборе COBAS S 201 (Roche, Швейцария) с использованием набора реагентов Cobas TaqScreen MPX Test, v2.0 и CobasTaqScreen MPX ControlKit, v.2.0 (Roche).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

HBsAg — скрининговый маркер HBV-инфекции. Регистрация данного маркера при тестировании донорской крови подтверждает наличие активных источников инфекции. Лиц, в крови которых обнаруживают HBsAg, отводят от донорства, в отношении них проводят необходимые противоэпидемические мероприятия. В казанском РЦК

в 2010–2014 гг. было зафиксировано от 6 до 25 случаев выявления маркера в год (рис. 1), при этом отмечена тенденция к снижению числа таких случаев.

Положительные результаты на anti-HBc-total регистрировали ежегодно в 3,5–6,9 % случаев, т.е. кровь от 400 до 900 доноров не могла быть использована в дальнейшем (рис. 2). При выявлении этого маркера проводится также дополнительная диагностика на anti-HBc IgM. В 2010–2014 гг. иммуноглобулины класса М обнаруживались в 2,5–9,9 % образцов крови доноров с признаками присутствия в организме HBV-инфекции в латентной форме (образцов с положительным результатом по anti-HBc-total) (рис. 3). Anti-HBc IgM — маркер активности вируса в организме, который указывает на необходимость детального обследования человека.

ДНК HBV в сыворотке крови — основной показатель репликации вируса. Примерно в 20 % случаев обнаружение латентной HBV-инфекции в сыворотке крови возможно только с помощью ДНК-диагностики [7]. В РЦК ПЦР в «реальном времени» проводится для подтверждения отсутствия инфекции у доноров с отрицательными результатами по классическим маркерам. Такое дополнительное исследование крови также позволяет выявлять активные формы HBV-инфекции среди случаев латентного гепатита В (рис. 4).

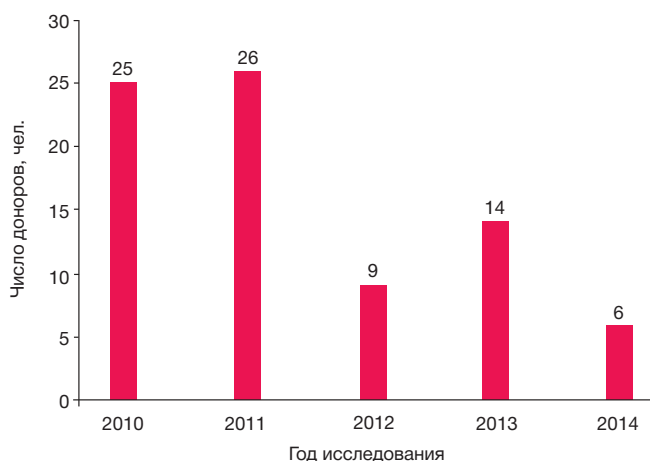


Рис. 1. Статистика положительных результатов скрининг-теста (HBsAg) за 2010–2014 гг.

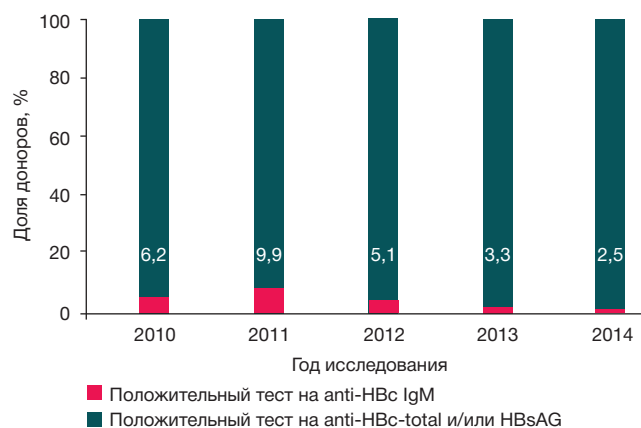


Рис. 2. Статистика по числу случаев обнаружения в крови доноров anti-HBc-total за 2010–2014 гг.



Рис. 3. Доля доноров, в крови которых обнаружены иммуноглобулины класса М, в группе доноров с положительными результатами на anti-HBc-total и/или HBsAg в 2010–2014 гг.



Рис. 4. Число случаев обнаружения ДНК вируса гепатита В в крови доноров с положительными результатами тестов на HBsAg и/или anti-HBc-total в 2010–2014 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В России далеко не во всех лечебно-профилактических учреждениях исследуют кровь доноров на наличие анти-тел к вирусу гепатита В (с помощью маркеров anti-HBc-total или anti-HBc IgM), что затрудняет своевременное выявление латентной формы HBV-инфекции. Полученные нами данные позволяют заключить, что отсутствие в крови HBsAg не является гарантией инфекционной безопасности донорской крови, поскольку положительный результат на anti-HBc-total указывает на наличие контакта с вирусом в прошлом, а на anti-HBc IgM — на активную инфекцию. В HBsAg-негативной фазе ДНК вируса может присутствовать в организме на низком уровне: с определением в пе-

чени и редко — в сыворотке крови [8]. Поэтому эта фаза не означает полного выздоровления, т. к. в любой момент может наступить рецидив заболевания — стадия реактивации [9, 10]. У пациентов с латентной HBV-инфекцией было выявлено сохранение эффективного иммунологического ответа (анти-HBc total), что может привести к реактивации HBV с повторным появлением HBsAg [11].

Трудность выявления оккультного гепатита В объясняется отсутствием обязательного исследования крови на маркеры латентной HBV-инфекции и дальнейшего обследования донора. В эпидемиологическую службу поступают сведения о донорах с положительным результатом только по одному маркеру — HBsAg. Для своевременной реализации профилактических и противоэпидемиологических мероприятий необходимо дополнительно обследовать и наблюдать диспансерно лиц, в крови которых обнаружены anti-HBc-total и anti-HBc IgM. В противном случае использование крови доноров с оккультным гепатитом В увеличивает риск инфицирования при гемотрансфузиях и способствует циркуляции вируса в популяции [12, 13].

ВЫВОДЫ

Ежегодно среди доноров выявляются лица с положительными результатами тестирования на маркеры HBV-инфекции (HBsAg, anti-HBc-total, anti-HBc IgM, ДНК HBV). Введение в стандарт диагностики вирусного гепатита В в центрах крови определения anti-HBc-total позволит повысить выявляемость латентной HBV-инфекции [14, 15]. Организация преемственности работы специалистов центров крови и других лечебно-профилактических учреждений обеспечит раннее выявление активных форм инфекции и предупреждение хронизации процесса, а также поможет предотвратить заражение других лиц.

Литература

- Enticott JC, Kandane-Rathnayake RK. Prevalence versus incidence. *Transfusion*. 2012 Sep; 52 (9): 1868–70. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03687.x.
- Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, Mahant T, Khandekar P, Gupta RK, et al. Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol*. 1996 Nov; 25 (5): 639–43.
- Satake M, Taira R, Yugi H, Hino S, Kanemitsu K, Ikeda H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*. 2007 Jul; 47 (7): 1197–205.
- Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В., Соколина И. А., Герман Е. Н., Бундина М. В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009; (1): 4–15.
- Алешкин В. А., Зубкин М. Л., Селькова Е. П., Червинко В. И., Суслов А. П., Овчинников Ю. В. и др. Эпидемиологическое и клиническое значение «оккультной» HBV-инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015; (4): 55–64.
- Фазылов В. Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов. *Казанский медицинский журнал*. 2013; (6): 785–92.
- Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008 May; 48 (5): 1001–26. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x.
- Zerbini A, Pilli M, Boni C, Fiscaro P, Penna A, Di Vincenzo P, et al. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2008 May; 134 (5): 1470–81.
- World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guideline — Hepatitis B. Version 2.0. 2015 Feb. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-english-2015.pdf>.
- Нечаев В. В., Мукомолов С. Л., Назаров В. Ю., Пожидаева Л. Н., Чахарьян В. В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; (3): 4–10.
- Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008 Oct; 49 (4): 652–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.
- Еналеева Д. Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93 (2): 161–6.
- Еналеева Д. Ш., Фазылов В. Х., Созинов А. С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 464 с.
- Морозов И. А., Ильченко Л. Ю., Федоров И. Г., Гордейчук И. В., Гордейчук И. Н., Княженцева А. К. и др. Скрытый гепатит В: клиническое значение и проблемы диагностики. *Архив внутренней медицины*. 2012; (4): 39–45.
- Гордейчук И. В., Малиникова Е. Ю., Попова О. Е. Латентный гепатит В у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Мир вирусных гепатитов*. 2008; (6): 3–7.

References

1. Enticott JC, Kandane-Rathnayake RK. Prevalence versus incidence. *Transfusion*. 2012 Sep; 52 (9): 1868–70. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03687.x.
2. Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, Mahant T, Khandekar P, Gupta RK, et al. Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol*. 1996 Nov; 25 (5): 639–43.
3. Satake M, Taira R, Yugi H, Hino S, Kanemitsu K, Ikeda H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*. 2007 Jul; 47 (7): 1197–205.4.
4. Ivashkin VT, Morozova MA, Maevskaya MV, Sokolina IA, German YeN, Bundina MV. [Risk factors of development of hepatocellular carcinoma]. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2009; (1): 4–15. Russian.
5. Aleshkin VA, Zubkin ML, Selkova EP, Chervinko VI, Suslov AP, Ovchinnikov YuV, et al. [Epidemiological and clinical significance of "occult" HBV-infection]. *Epidemiology and Infectious Diseases. Topical issues*. 2015; (4): 55–64. Russian.
6. Fazylov VH. [Etiological and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment, of viral hepatitis]. *Kazan Medical Journal*. 2013; (6): 785–92.
7. Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008 May; 48 (5): 1001–26. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x.
8. Zerbini A, Pilli M, Boni C, Fiscaro P, Penna A, Di Vincenzo P, et al. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2008 May;134 (5): 1470–81.
9. World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guideline — Hepatitis B. Version 2.0. 2015 Feb. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-english-2015.pdf>.
10. Nechaev VV, Mukomolov SL, Nazarov VYu, Pozhidaeva LN, Chakhar'yan VV. [Chronic viral hepatitis: past, present and future]. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013; (3): 4–10. Russian.
11. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008 Oct; 49 (4): 652–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.
12. Enaleeva DSh. [Modern aspects of the natural history of chronic hepatitis B-virus wi-B]. *Kazan Medical Journal*. 2012; 93 (2): 161–6. Russian.
13. Enaleeva DSh, Fazylov VH, Sozinov AS. *Khronicheskie virusnye gepatity B, C i D*. Moscow: MED-press-infrom; 2011. 464 p. Russian.
14. Morozov IA, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Gordeychuk IV, Gordeychuk IN, Knyazhentseva AK, et al [Hidden Hepatitis B: Clinical significance and problems of diagnostics]. *Archive of Internal Medicine*. 2012; (4): 39–45. Russian.
15. Gordeychuk IV, Malinnikova EYu, Popova OE. [The latent hepatitis B in patients with HIV infection]. *World of Viral Hepatitis*. 2008; (6): 3–7. Russian.