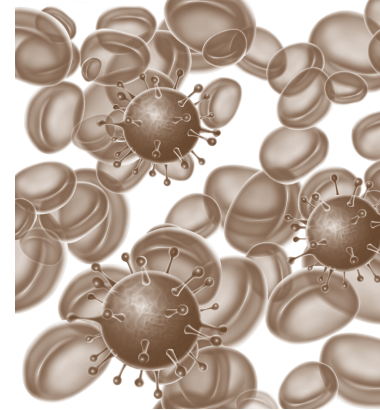


Пути оптимизации диагностики латентной формы гепатита В у доноров крови



Фазылов В.Х.^{1, 2},
Еремеева Ж.Г.^{3, 4},
Тураев Р.Г.⁵

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, Российская Федерация

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420061, г. Казань, Российская Федерация

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге», 420012, г. Казань, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, Российская Федерация

⁵ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский центр крови Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420140, г. Казань, Российская Федерация

Цель исследования – оптимизация целевого алгоритма диагностики латентного гепатита В на основании результатов скрининг-обследования доноров крови.

Материал и методы. Проанализированы карточки доноров, отведенных от донорства по выявлению серологических маркеров HBV-инфекции ($n=840$) в 2016–2018 гг. Представлена динамика заболеваемости гепатитом В населения Республики Татарстан за 2010–2020 гг. Проведен анализ нормативных правовых документов.

Результаты. Несмотря на снижение заболеваемости населения Республики Татарстан вирусным гепатитом В, частота выявления анти-HBс_ог в группе доноров составляет 38 случаев на 1000 доноров в 2010 г. и 4 случая в 2020 г., в том числе с анти-HBс_огIgM 4, и 1 случай на 1000 доноров соответственно.

Заключение. Внедрение в клиническую практику разработанного авторами алгоритма диагностики латентного гепатита В и диспансерного наблюдения за донорами с подозрением на скрытую инфекцию предусматривает тесное взаимодействие врача-инфекциониста, трансфузиолога и госпитального эпидемиолога для назначения расширенного диагностического спектра исследований и необходимой терапии (в том числе противовирусной) с учетом обязательного проведения эпидемиологического расследования очага гепатита В по каждому отведенному от донорства случаю.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Тураев Р.Г.; сбор и обработка материала – Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Тураев Р.Г.; статистическая обработка – Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Тураев Р.Г.; редактирование – Фазылов В.Х.

Для цитирования: Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Тураев Р.Г. Пути оптимизации диагностики латентной формы гепатита В у доноров крови // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 1. С. 54–61. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-54-61>

Статья поступила в редакцию 12.07.2022. Принята в печать 26.12.2022.

Ключевые слова:
диагностика;
гепатит В; доноры

Latent hepatitis B diagnostic approach improvement in blood donors

Fazylov V.Kh.^{1,2},
Eremeeva Zh.G.^{3,4},
Turaev R.G.⁵

¹ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 420012, Kazan, Russian Federation
² Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 420061, Kazan, Russian Federation
³ Republican Clinical Dermatovenerologic Dispensary, 420012, Kazan, Russian Federation
⁴ Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russian Federation
⁵ Republican Blood Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 420140, Kazan, Russian Federation

Aim. The improvement of the target algorithm for diagnosing latent hepatitis B based on the results of a screening examination of blood donors.

Material and methods. The analysis of regulatory documents was carried out. The cards of donors taken away from the donation were analyzed selectively ($n=840$). Research the change line of the hepatitis B incidence in the Republic of Tatarstan population for 2010–2020.

Results. Despite the decrease in the incidence of viral hepatitis B among the Republic of Tatarstan population, the detection rate of anti-HBcor in the donor group is 38 cases per 1000 donors in 2010 and 4 cases in 2020, including 4 cases with anti-HBcorIgM and 1 case per 1000 donors respectively.

Conclusion. The introduction of the latent hepatitis B diagnosis and dispensary monitoring of donors with suspected latent infection into clinical practice requires close cooperation between an infectious disease specialist, a transfusiologist and a hospital epidemiologist to prescribe an extended diagnostic examination and identify therapy (including antiviral) with a mandatory epidemiological investigation of the focus hepatitis in each case diverted from blood donation.

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Fazylov V.Kh., Eremeeva Zh.G., Turaev R.G.; collection and processing of the material – Fazylov V.Kh., Eremeeva Zh.G., Turaev R.G.; statistical processing – Fazylov V.Kh., Eremeeva Zh.G., Turaev R.G.; editing by Fazylov V.Kh.

For citation: Fazylov V.Kh., Eremeeva Zh.G., Turaev R.G. Latent hepatitis B diagnostic approach improvement in blood donors. *Inktsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (1): 54–61. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-54-61> (in Russian)

Received 12.07.2022. **Accepted** 26.12.2022.

Keywords:
diagnostics;
hepatitis B; donors

В научных публикациях для обозначения скрытой формы хронической HBV-инфекции используют разные синонимы: «оккультная» (occult), «молчащая» (silent) и «латентная» (latent) [1–3]. Однако все эти термины объединяет общая характеристика: наличие маркеров репликации вируса (обнаружение HBV DNA в сыворотке крови и/или ткани печени) при отсутствии скрининговых серологических маркеров, указывающих на персистенцию вируса (поверхностного антигена вируса – HBsAg).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL, 2017), понятие «скрытая ХГВ-инфекция» определяется как «присутствие дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса гепатита В (DNA HBV) в печени пациентов, в сыворотке крови которых доступными методами не определяется HBsAg» [2, 3].

Эпидемический процесс гепатита В характеризуется наличием источника инфекции, которым может быть больной острой, хронической или латентной формой инфекции. Заражение происходит после попадания вируса

в организм при контакте с инфицирующим материалом – биологическими средами зараженного. Инкубационный период при вирусном гепатите В варьирует от 45 до 180 дней [4].

Встреча с вирусом возможна с момента рождения и на протяжении всей жизни: в быту, от полового партнера, при употреблении инъекционных наркотиков, при использовании нестерильного инструментария во время проведения инвазивных процедур и оперативных вмешательств (стоматологических, косметологических, гинекологических и др.), а также при переливании крови и ее компонентов.

Цель исследования – оптимизация целевого алгоритма диагностики латентного гепатита В на основании результатов скрининг-обследования доноров крови.

Материал и методы

Проведен анализ нормативных правовых документов, определяющих диагностику и профилактику гепатита В при гемотрансфузиях. Исследование проводили на базе

Таблица 1. Определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группе отведенных доноров по Казани ($n=840$)

Показатель	Распределение по гендеру, абс.	
	женщины ($n=371$)	мужчины ($n=469$)
АЛТ, МЕ/л	>19	>30
Анти-НВсog суммарные (-), анти-Нбсog IgM (-)	3	3
Анти-НВсog суммарные (+), анти-Нбсog IgM (-)	2	6
Анти-НВсog суммарные (-), анти-Нбсog IgM (+)	47	47
Анти-НВсog суммарные (+), анти-Нбсog IgM (+)	9	15
Всего, абс. (%)	61 (16,4)	71 (15,1)

ГАУЗ «РЦК МЗ РТ» (Казань, Россия). Изучены обращаемость доноров и полнота диагностики гепатита В. По Казани выборочно были проанализированы учетные карточки доноров, отведенных от донорства ($n=840$) в 2016–2018 гг., из них 371 (44%) женщина. Из данной когорты *критерием исключения* был установленный диагноз гепатита В (НВsAg и/или ДНК) и гепатита С (анти-ВГС и/или РНК), но с положительным маркером анти-НВсog суммарных и/или анти-НВс IgM либо их отсутствием, но с увеличением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). По официальным данным изучена динамика заболеваемости гепатитом В населения Республики Татарстан за 2010–2020 гг. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и экстенсивных показателей.

Результаты и обсуждение

Доноры крови и ее компонентов – наиболее значимая скрининговая группа для выявления людей с вирусным гепатитом В, в том числе скрытой формы, и важное звено, обеспечивающее поддержание эпидемического процесса в обществе. В среднем каждый 95-й житель города является донором крови и ее компонентов.

Анализируя обращаемость доноров по Казани, отмечается тенденция к росту числа повторного донорства – с 5500 (44%) в 2010 г. до 8179 (76%) доноров в 2020 г., что, в свою

очередь, обеспечивает постоянный контроль за данными людьми и повышает качество инфекционной безопасности донорской крови.

Один из дополнительных факторов, указывающих на патологические процессы в печени, – это повышение уровня органоспецифического фермента АЛТ, что служит субъективным признаком изменений, происходящих в организме донора. Такие пациенты с учетом отсутствия маркеров вирусных гепатитов должны направляться к терапевту для наблюдения и/или обследоваться через 1, 3, 6 мес и до нормализации лабораторных данных и отсутствия клинической картины.

В данной статье проведен анализ результатов лабораторного обследования пациентов по картам отведенных от донорства людей ($n=840$) в 2016–2018 гг. с целью выявления у них значений АЛТ, в том числе по сравнению с референсными значениями, принятыми в мире. Верхней границей нормального значения АЛТ в Российской Федерации считается 40 МЕ/л при общемировых стандартах для мужчин 30 МЕ/л, для женщин – 19 МЕ/л [5].

Установлено превышение АЛТ >19 МЕ/л у 61 (16%) женщины, из них у 5 (1,3%) выше 40 МЕ/л, средний возраст составил 42 (21; 68) года. Уровень АЛТ ≥ 30 МЕ/л обнаружен у 71 (15%) донора мужского пола, в том числе у 27 (5,8%) человек он превысил 40 МЕ/л. Средний возраст мужчин с превышением содержания АЛТ составил 33 (20; 70) года. В 2 группах первичными донорами были 50 человек.

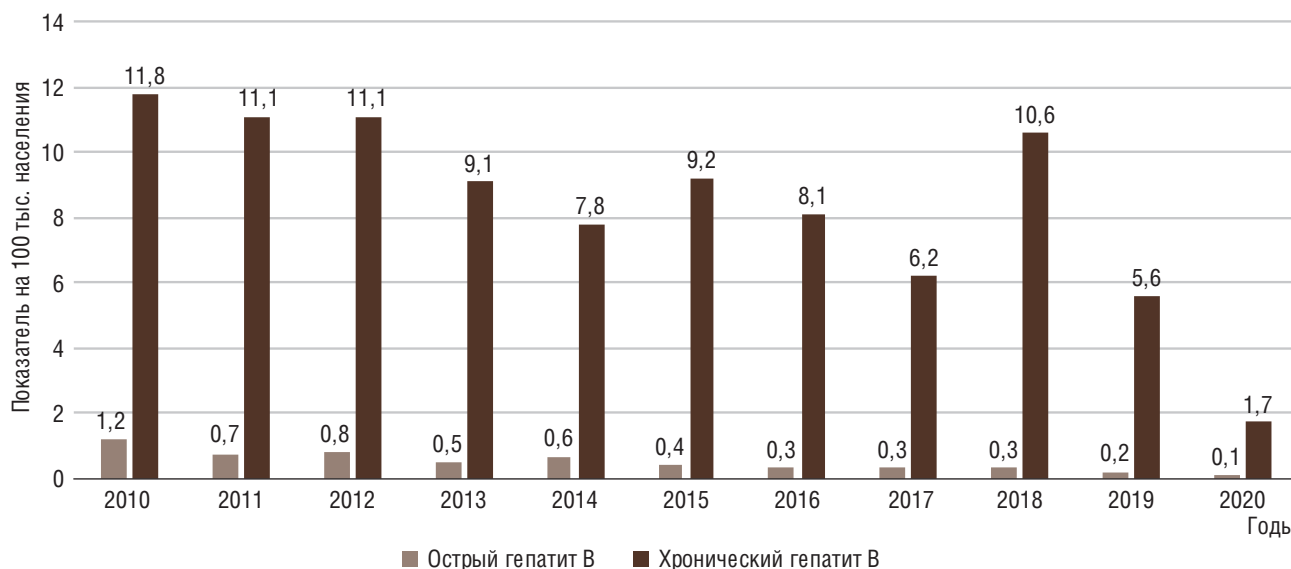
**Рис. 1.** Динамика заболеваемости гепатитом В населения Республики Татарстан за 2010–2020 гг.

Таблица 2. Частота выявления маркеров вирусных гепатитов В и С у доноров крови в Республике Татарстан

Показатель	Годы											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Число доноров, абс.	23 035	20 481	20 784	19 016	21 517	23 131	22 999	21 846	23 679	25 589	23 140	
В том числе количество доноров в Казани, абс. (%)	12 588 (54,6)	12 183 (59,5)	11 748 (56,5)	11 568 (60,8)	13 068 (60,7)	14 922 (64,5)	13 369 (58,1)	12 143 (55,6)	12 603 (53,2)	13 218 (51,7)	10 767 (46,5)	
HBsAg (на 1000 обследованных)	1,1	1,3	0,4	0,7	0,3	0,3	0,2	0,1	0,6	0,5	0,4	
Анти-НВс суммарные (на 1000 обследованных)	38,0	20	33	24	23	26	15	5,0	7	3,4	4	
В том числе анти-НВс IgM (на 1000 обследованных)	4,0	7	8	8	4	3	3	1,0	0,6	0,6	0,3	
Результат ПЦР (ВИЧ + ВГВ + ВГС) (на 1000 обследованных)	0,6	0,1	0	0,05	0,09	0,04	0,2	0,2	0	0,07	0	

ПЦР – полимеразная цепная реакция; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

При анализе карт доноров всего 3,8% были отведены от донорства на 1 год до нормализации показателей или установления диагноза. Высокие показатели АЛТ выявлены в группе доноров, положительных по анти-НВс IgM при отрицательных результатах определения других маркеров: 77% случаев у женщин с АЛТ >19 МЕ/л (47 из 61 человека) и 66% у мужчин с АЛТ выше 30 МЕ/л (47 из 71 донора) (табл. 1).

У специалистов практического здравоохранения отсутствует настороженность в отношении гепатита В, в том числе его скрытых форм, поскольку на фоне широкомасштабной вакцинации показатели заболеваемости имеют тенденцию к снижению, регистрируются единичные случаи острого гепатита В по сравнению с 2010 г. [6] и отмечается резкое снижение заболеваемости населения хроническим гепатитом В (рис. 1).

Таким образом, стандартный скрининг HBV-инфекции по общепринятому маркеру – HBsAg не гарантирует отсутствие активного инфекционного процесса в ткани печени.

В табл. 2 представлена частота выявления маркеров вируса гепатита В среди доноров центров крови Республики Татарстан (Казань, Набережные Челны, Альметьевск, Нижнекамск).

Установлены случаи передачи вируса В при тесном бытовом контакте с пациентом с HBsAg-негативной формой заболевания при крайне низкой вирусной нагрузке с дальнейшими проявлениями манифестной инфекции у реципиента, а также внутриутробной передачи вируса ребенку от HBsAg-негативной матери [7]. Введение в стандарты диагностики определения анти-НВс_{сг} в крови доноров позволяет выявить наличие HBV-инфекции у инфицированного человека и предупредить передачу вируса [8]. Основную роль в депонировании и распространении вируса играют люди с клинически выраженным хроническим гепатитом В или латентной формой инфекции [9].

Следовательно, необходим алгоритм диагностики и наблюдения за такими пациентами с отведением их от донорства (рис. 2).

В центре крови доноров обследуют на маркеры гепатита В [HBsAg, анти-НВс_{сг} (сум.) и IgM]. Людей, отведенных от донорства из-за обнаружения анти-НВс (сум.) и/или IgM, направляют в кабинет инфекционных заболе-

ваний в поликлинику по месту жительства либо в кабинет диагностического отделения инфекционной больницы для дальнейшего более детального обследования: информация о таких донорах передается в форме экстренного извещения в Центр гигиены и эпидемиологии, который контролирует дальнейшую передачу информации в поликлинику по месту жительства донора. Пациент должен быть срочно вызван врачом-инфекционистом в кабинет инфекционных заболеваний по месту жительства для постановки на дис-

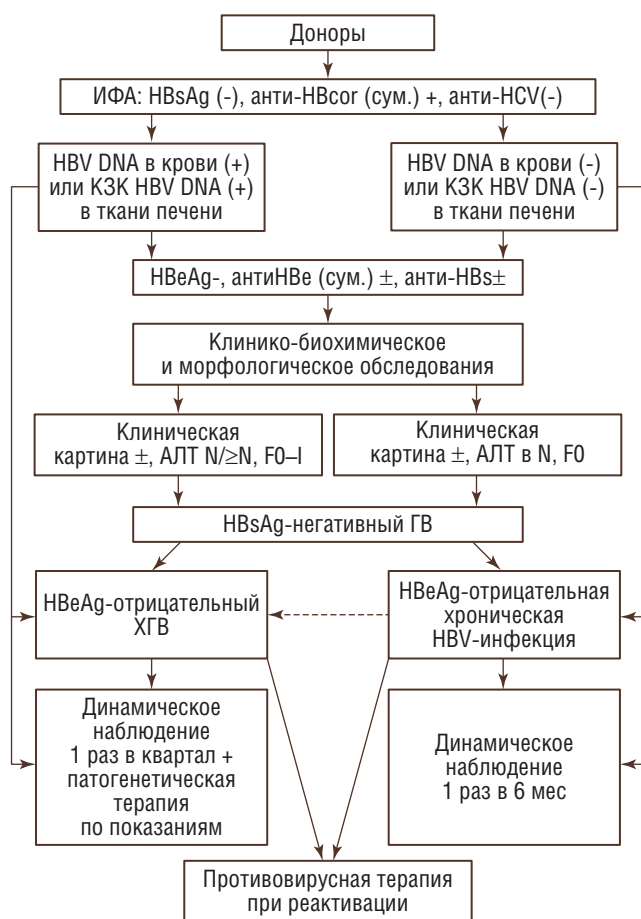


Рис. 2. Алгоритм диагностики латентной HBV-инфекции

пансерный учет и проведения первичной диагностики. Для уточнения или подтверждения диагноза обследование пациента можно продолжить в условиях специализированного гепатологического центра при крупных клинических лечебно-профилактических учреждениях республиканского значения (в Казани – Республиканская клиническая инфекционная больница или Республиканская клиническая больница). На первом этапе проводят молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови, которое делит пациентов на 2 группы ДНК (+) и ДНК (-). Все клинико-диагностические исследования проводят после получения информированного добровольного согласия пациента. Исследуют сыворотку крови на HBeAg, антиHBe (сум.), анти-HBs, а также на маркеры воспаления.

Обе группы пациентов проходят клинико-биохимическое и морфологическое обследование с использованием неинвазивных методов (фиброэластометрия, Fibrotest, Actitest), определение индекса гистологической активности (ИГА) при биопсии печени и степени фиброза (F). Самым объективным показателем является обнаружение ковалентно замкнутой HBV DNA в ядре гепатоцита биоптата печени, которое проводят в исключительных случаях, что требует обоснования и определенных технологических условий. Данная диагностическая процедура выполняется в рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени и является арбитражным тестом подтверждения гепатита В.

Далее за группой людей с HBV DNA (+) устанавливают диспансерное наблюдение 1 раз в квартал и при необходимости проводят патогенетическое лечение, а за группой людей с HBV DNA (-) осуществляют наблюдение 1 раз в 6 мес с проведением клинико-лабораторно-инструментального мониторинга.

В обоих случаях может быть назначена противовирусная терапия, но только в условиях реактивации инфекционного процесса.

Полная лабораторно-инструментальная диагностика гепатита В основана на определении в сыворотке крови маркеров антигенов вируса (HBsAg, HBeAg) и антител к ним (анти-HBc, анти-HBe, анти-HBs класса М и G) методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA), обнаружении ДНК вируса в сыворотке крови/ткани печени с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР, NAT-тестирование), биохимических показателей воспаления в ткани печени – АЛТ, а также морфологической, в том числе иммуногистохимической диагностики с использованием прижизненной биопсии печени и неинвазивных методов диагностики фиброза (фиброэластометрия, Fibrotest).

Порядок медицинского обследования доноров крови и (или) ее компонентов определяет «качество» донора, проводится перед каждой донацией и включает проверку информации по базе медицинских отводов, осмотр врачом, клинико-лабораторное исследование крови, в том числе на наличие этиологических агентов инфекционных заболеваний (обнаружение специфических маркеров вирусных инфекций) [10–13].

HBsAg – скрининговый маркер ВГВ-инфекции, выявление которого более 6 мес указывает на хроническое течение. Анти-HBc (IgM) определяют при активной фазе,

а анти-HBc (IgG) – у людей, имевших контакт с вирусом; они могут сохраняться в течение длительного времени и подтверждают перенесенное заболевание или хроническое течение. Уровень ДНК вируса в сыворотке крови – основной показатель активности репликации вируса. DNA HBV может выявляться у пациентов при отсутствии HBs-антигенемии и наличии анти-HBs.

Латентная (скрытая) HBV-инфекция наиболее часто наблюдается у пациентов с единственным серологическим маркером инфекции – анти-HBc (сум.), редко единственным маркером анти-HBs, анти-HBe, а также вообще без каких-либо серологических маркеров [14].

Причины формирования латентной HBV-инфекции различны:

- мутации в pre-core регионе и pre-S приводят к низкой репликации вируса и, как следствие, к пониженному синтезу и экспрессии вирусных антигенов. При низких уровнях репликации в результате мутаций продуцируются определяемый уровень ДНК и невыявляемый HBsAg [15, 16];
- микст-инфекции [гепатит С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)]: другие персистирующие вирусы в гепатоцитах могут подавлять репликацию;
- адекватный ответ иммунной системы, которая контролирует репликацию вируса на низком уровне, не вызывающем повреждение печени [17]. При длительной персистенции HBV DNA образуется минимальное неопределяемое количество антигенов, которые поддерживают эффективный контроль противовирусных Т-клеток и цитокинов [фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерферона γ (ИФН- γ)], обеспечивающих иммунный контроль хозяина [15, 16];
- наличие сссDNA [ковалентно-замкнутой кольцевидной (КЗК) ДНК] – молекулярной основы транскрипции вируса. Устойчивость и длительная персистенция сссDNA, а также большой период полужизни гепатоцитов (100 дней) указывают на возможность пожизненного существования HBV-инфекции [18, 19];
- инфицирование вирусом мононуклеаров периферической крови, которые могут служить резервуаром, поддерживающим персистенцию вируса.

Некоторые авторы установили наличие в 50% случаев анти-HBc [с антителами к HBsAg (анти-HBs) или без них]; в 35% сывороток – анти-HBs (с анти-HBc или без них) [20].

Анти-HBc определяют в следующих случаях:

- стадия реконвалесценции после острого гепатита В, характеризующаяся элиминацией HBsAg, во время которой анти-HBs еще не определяются (так называемый период серологического окна);
- постинфекция гепатита В, особенно в случае, когда с момента заболевания прошло длительное время и концентрация анти-HBs упала до неопределяемого уровня;
- истинный «окультурный» гепатит В с низким уровнем репликации вируса.

Трудность выявления скрытого гепатита объясняется недостатками диагностических стандартов, а также неполным методическим оснащением.

Несмотря на то что люди с инфекционными заболеваниями и при подозрении на них не допускаются к донорству, не существует общепринятого алгоритма диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за людьми, в крови которых обнаружены анти-НВс_{ог} класса М или суммарные при отрицательном НВsAg.

Согласно требованиям постановления от 17.01.2017 № 3 главного государственного врача Республики Татарстан «Об усилении мер по профилактике посттрансфузионных гепатитов на территории Республики Татарстан», СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», которые вступили в силу с 01.09.2021, обнаружение в крови маркеров гепатита В является противопоказанием к донорству [12, 13, 21].

С 2017 г. на территории Татарстана людей, в сыворотке крови которых выявлены анти-НВс_{ог} антитела, стали фиксировать в медицинской документации аналогично пациентам с НВsAg. Однако проблема выявления латентной формы гепатита В остается. Это связано с отсутствием алгоритма диагностики и наблюдения за скрытой формой гепатита В. Кроме того, снижена/отсутствует настороженность врачей-эпидемиологов и инфекционистов на фоне эпидемиологически стабильной ситуации по заболеваемости острым гепатитом В и отсутствия регистрации внутрисемейных заражений, так как не выполняются в полном объеме рекомендации по обследованию данного контингента населения в рамках обязательного медицинского страхования [21].

Согласно требованиям приказа Минздрава России от 14.09.2001 № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» (с изменениями и дополнениями), определение уровня активности АЛТ было обязательным до 2019 г. [11, 12, 22, 23]. По мере совершенствования методов выявления маркеров гепатита В определение значений АЛТ у доноров стало терять диагностическую значимость. Данный вопрос остается открытым, поскольку АЛТ – надежный биохимический маркер воспаления на уровне гепатоцитов, позволяющий на ранних стадиях их поражения заподозрить у донора функциональные нарушения печени [24, 25]. Необходимо учитывать, что повышенная активность АЛТ у серонегативного донора может быть единственным признаком начинающейся инфекции [25, 26]. Так, при лабораторном исследовании 3211 образцов крови повышение активности фермента в сочетании с маркерами вирусных гепатитов зарегистрировано в 70 (21,3%) случаях, из них с гепатитом В были связаны 7 (2,1%), с гепатитом С – 59 (18%); с гепатитом В+С – 4 (1,2%) случая [25]. Авторы подчеркивают, что в группе доноров с повышенным уровнем АЛТ инфицированность вирусами гепатита В и С в 8–15 раз превышает аналогичные показатели среди доноров с нормальным уровнем АЛТ [27–29]. При повторном обследовании донорской крови ($n=3108$) через 1–6 мес Е.Б. Жибурт и соавт. обнаружили сохранение повышенной активности АЛТ у 670 доноров, в том числе у 18 (0,6%) были выявлены специфические маркеры вирусов гепатита В и С [30]. В США благодаря скринингу АЛТ на 30% снизились случаи посттрансфузионных гепатитов [30]. В ряде публикаций указывается на прогностическое значение длительного

сохранения повышенного уровня АЛТ после перенесенного острого гепатита В для развития хронической НВV-инфекции [30–32]. Диагностическое значение АЛТ подтверждают и специалисты Службы крови [30–34]. По мнению В.С. Камышникова [34], получившим отказ по АЛТ донорам требуются наблюдение и дополнительное обследование, а при превышении активности АЛТ в 2 раза и более – также биопсия печени. В этой ситуации определение АЛТ является «барьером», который позволяет предотвратить случаи посттрансфузионного заражения вирусами гепатита, в первую очередь за счет некарантинизируемых компонентов крови [35, 36]. Таким образом, скрининг активности АЛТ остается дополнительным надежным тестом, позволяющим повышать безопасность гемотрансфузий [11–13]. Не существует нормативных документов, определяющих необходимость динамического наблюдения за такими людьми и показания для более углубленного обследования на момент скрыто протекающей хронической НВV-инфекции. Следовательно, донора направляют либо в поликлинику по месту прикрепления, либо в гепатологический центр для наблюдения, но нет «контроля прихода» за этим пациентом для дальнейшего наблюдения. Он самостоятельно сдает анализы и после получения отрицательного результата исследования на НВsAg и отрицательного результата ПЦР без консультации специалистов и рекомендаций остается потенциальным источником инфекции.

Заключение

Несмотря на снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В населения Республики Татарстан, в группе доноров регистрируют положительные результаты определения маркеров латентной формы НВV-инфекции: частота выявления анти-НВс_{ог} составила 38 случаев на 1000 доноров в 2010 г. и 4 случая в 2020 г., в том числе с анти-НВс_{ог} IgM – 4 и 1 случай на 1000 доноров соответственно.

В результате анализа карт доноров в Казани за 2016–2018 гг. ($n=840$) выявлено, что почти 16% доноров были отведены от донорства после скрининга на АЛТ, из них у 12% показатель АЛТ превысил норму (19 МЕ/л для женщин и 30 МЕ/л для мужчин) и всего у 3,8% уровень АЛТ был >40 МЕ/л.

Отсутствует единый утвержденный алгоритм диагностики латентного гепатита В и диспансерного наблюдения за донорами с подозрением на скрытую инфекцию. В рамках обязательного медицинского страхования не предусмотрены бесплатные исследования для динамического наблюдения за донорами, у которых инфекционный процесс гепатита В может протекать в скрытой форме.

По всей видимости, целесообразно взаимодействие специалистов практического здравоохранения и сотрудников Роспотребнадзора, а также внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики латентного гепатита В. Это позволит проводить диспансерное наблюдение за отстраненными донорами, у которых имеется подозрение на скрытую инфекцию.

Необходимо создание единой базы/регистра ведения пациентов с положительным результатом определения анти-НВс в сыворотке крови.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фазылов Вильдан Хайруллаевич (Vildan Kh. Fazylov) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач инфекционист ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ», Казань, Российская Федерация

E-mail: fazylov47@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4333-6316>

Еремеева Жанна Григорьевна (Zhanna G. Ereemeeva)* – кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог ГАУЗ «РККВД», ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Российская Федерация

E-mail: Z.Ereemeeva@tatar.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2711-0624>

Тураев Рамиль Габдельхаквич (Ramil G. Turaev) – кандидат медицинских наук, главный врач ГАУЗ «РЦК МЗ РТ», Казань, Российская Федерация

E-mail: rck@tatar.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Altindis M., Uslan I., Cetinkaya Z. [Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B] // *Mikrobiol. Bul.* 2007. Vol. 41, N 2. P. 227–233.
- French A.L., Operskalski E., Peters M. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women // *J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 195, N 10. P. 1437–1442.
- Lampertico P., Agarwal K., Berg T.; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67, N 2. P. 370–398.
- Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В: методические указания. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2010. 37 с.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва: МЕДПресс-информ, 2004. 920 с.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Казань: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан), 2021. 366 с.
- Hu L.P., Liu D.P., Chen Q.Y. Occult HBV infection may be transmitted through close contact and manifest as an overt infection // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 10. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138552>
- Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульников О.М. HBV-инфекция de novo у пациентов после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022. Т. 24, № 3. С. 37–41. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-37-41>
- Захарченко Г.Л., Замулина Л.Н. Общие эпидемиологические закономерности вирусных гепатитов В и С в Орловской области // *Инфекция и иммунитет.* 2012. Т. 2, № 1–2. С. 442.
- Федеральный закон от 20.07.2012 № 125 ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О донорстве крови и ее компонентов» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2019). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904/ (дата обращения: 17.11.2021).
- Приказ Минздрава России от 28.10.2020 № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74861670> (дата обращения: 01.12.2021).
- Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/72284110/> (дата обращения: 01.12.2021).
- СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения: 18.11.2021).
- Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infect. Dis.* 2002. Vol. 2. P. 479–486.
- Raimondo J.P., Allain, M.R. Brunetto Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49. P. 652–657.
- Raimondo J., Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 638–640.
- Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // *Лечебное дело.* 2004. № 3. С. 22–33.
- Zoulim F. Combination of nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: lesson from experimental models // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 55, N 5. P. 608.
- Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intra-hepatic viral cccDNA // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. P. 302–330.
- Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infect. Dis.* 2002. Vol. 2. P. 479–486.
- Постановление Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 30.01.2017 № 3 «Об усилении мер по профилактике посттрансфузионных гепатитов на территории Республики Татарстан». URL: <http://16.rosпотребнадzor.ru/654> (дата обращения: 16.11.2021).
- Постановление Правительства РФ от 04.07.2020 № 986 «Об отмене отдельных актов федеральных органов исполнительной власти, признании не действующими на территории Российской Федерации отдельных актов и иных документов Министерства здравоохранения РСФСР и признании не действующими на территории Российской Федерации отдельных актов и иных документов Министерства здравоохранения СССР, содержащих обязательные требования, соблюдение которых оценивается при осуществлении государственного контроля за обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74248818/> (дата обращения: 01.12.2021)
- Мухин М.А. Справочник по гепатологии. Москва: Литтерра, 2009. 399 с.
- Kaplan M.M., Keffe E.B. What do abnormal liver function test results really mean? // *Patient Care for the Nurse Practitioner.* 2003. P. 35–43.
- Белякова В.В., Дашкова Н.Г., Майорова О.А., Рагимов А.А. Еще раз об АЛТ // *Вестник службы крови России.* 2013. № 2. С. 50–54.
- Филина Н.Г., Колотвина Т.Б., Титова С.А., Жибурт Е.Б. Диагностическая значимость определения активности аланинаминотрансферазы донорской крови // *Трансфузиология.* 2011. Т. 12, № 1. С. 9–12.
- Павлова А.В., Работа В.Я. Значение повышения уровня АЛТ в ранней диагностике вирусных гепатитов В, С у доноров // *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2016. № 1. С. 121–122.
- Коденев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Скрининг маркеров инфекций у доноров крови // *Вестник службы крови России.* 2010. № 2. С. 13–16.
- Askari S., Schaust J. P., Deisting L.A. Donor reinstatement after elevated ALT: Is it worthwhile? Experience of a blood center // *Transfusion.* 2003. Vol. 43. P. 10.
- Жибурт Е.Б., Абжуева О.В., Атакишиев М.М. Значимость активности аланинаминотрансферазы как суррогатного маркера гемотрансмиссивных инфекций // *Вестник службы крови России.* 2005. № 2. С. 22–27.
- Карпова М.В., Зайцева Г.А., Тарасова Л.Н., Исаева Н.В. Оценка некоторых лабораторных показателей у доноров с повышенной активностью АЛТ // *Трансфузиология.* 2007. Т. 8, № 1–2. С. 21.
- Дрепина А.С., Белякова В.В., Аппалуп М.В., Майорова О.А. Выявляемость вирусных гепатитов в контингенте доноров // *Доказательная гастроэнтерология.* 2016. Т. 5, № 3. С. 10–17.
- Танкаева Х.С., Илуева А.К., Жибурт Е.Б. Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови и пациентов в Республике Дагестан // *Трансфузиология.* 2020. Т. 21, № 1. С. 50–56.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск, 2002. Т. 1. С. 389–395.
- Дашкова Н.Г., Рагимов А.А. Диагностическое значение активности аланинаминотрансферазы у доноров крови // *Вестник службы крови России.* 2006. № 1. С. 19–24.
- Фадеева Т.В., Ищенко И.В. Частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров Ростовской области // *Вестник службы крови России.* 2006. № 4. С. 34–36.

* Автор для корреспонденции.

REFERENCES

- Altindis M., Uslan I., Cetinkaya Z. [Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B]. *Mikrobiyol Bul.* 2007; 41 (2): 227–33.
- French A.L., Operskalski E., Peters M. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women. *J Infect Dis.* 2007; 195 (10): 1437–42.
- Lampertico P., Agarwal K., Berg T.; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67 (2): 370–98.
- Prevention of infectious diseases. Epidemiological surveillance of hepatitis B: Guidelines. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2010: 37 p. (in Russian)
- Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. Moscow: MEDPress-inform; 2004: 920 p. (in Russian)
- On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Kazan': Upravlenie Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po Respublike Tatarstan (Tatarstan), 2021: 366 p.
- Hu L.P., Liu D.P., Chen Q.Y. Occult HBV infection may be transmitted through close contact and manifest as an overt infection. *PLoS One.* 2015; 10 (10). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138552>
- Nikogosova A.D., Umrik D.V., Tsurul'nikova O.M. De novo HBV infection in patients after liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]*. 2022; 24 (3): 37–41. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-37-41> (in Russian)
- Zakharchenko G.L., Zamulina L.N. General epidemiological patterns of viral hepatitis B and C in the Orel Region. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity]*. 2012; 2 (1–2): 442. (in Russian)
- Federal Law of July 20, 2012 No. 125 FZ (as amended on March 7, 2018) «On the donation of blood and its components» (as amended and supplemented, effective from January 1, 2019). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904/ (date of access November 17, 2021). (in Russian)
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 28, 2020 No. 1166n «On approval of the procedure for donors to undergo a medical examination and a list of medical contraindications (temporary and permanent) for donating blood and (or) its components and the timing of the withdrawal to which a person is subject in the presence of temporary medical indications, from donation of blood and (or) its components». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74861670> (date of access December 01, 2021). (in Russian)
- Decree of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 No. 797 «On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation». URL: <https://base.garant.ru/72284110/> (date of access December 01, 2021). (in Russian)
- SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (date of access November 18, 2021). (in Russian)
- Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 479–86.
- Raimondo J.P., Allain, M.R. Brunetto Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008; 49: 652–7.
- Raimondo J., Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *Lancet.* 2005; 365: 638–40.
- Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D: issues of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Lechebnoe delo [Medical Care]*. 2004; (3): 22–33. (in Russian)
- Zoulim F. Combination of nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: lesson from experimental models. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55 (5): 608.
- Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intra-hepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005; 42: 302–30.
- Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 479–86.
- Decree of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan dated January 30, 2017 No. 3 «On strengthening measures to prevent post-transfusion hepatitis in the territory of the Republic of Tatarstan». URL: <http://16.rosпотребнадзор.ru/654> (date of access November 16, 2021). (in Russian)
- Decree of the Government of the Russian Federation of July 4, 2020 No. 986 «On the abolition of certain acts of federal executive bodies, the recognition of certain acts and other documents of the Ministry of Health of the Russian Soviet Federative Socialist Republic as invalid on the territory of the Russian Federation and the recognition of individual acts and other documents of the Ministry of Health as invalid on the territory of the Russian Federation health care of the USSR, containing mandatory requirements, compliance with which is assessed in the implementation of state control over ensuring the safety of donor blood and its components». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74248818/> (date of access December 01, 2021). (in Russian)
- Mukhin M.A. Handbook of hepatology. Moscow: Litterra. 2009: 399 p. (in Russian)
- Kaplan M.M., Keffe E.B. What do abnormal liver function test results really mean. In: *Patient Care for the Nurse Practitioner.* 2003: 35–43.
- Belyakova V.V., Dashkova N.G., Mayorova O.A., Ragimov A.A. More about ALT. *Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of the Russian Blood Service]*. 2013; (2): 50–4. (in Russian)
- Filina N.G., Kolotvina T.B., Titova S.A., Zhiburt E.B. Diagnostic significance of determining the activity of alanine aminotransferase in donor blood. *Transfuziologiya [Transfusiology]*. 2011; 12 (1): 9–12. (in Russian)
- Pavlova A.V., Rabota V.YA. Significance of elevated ALT levels in the early diagnosis of viral hepatitis B, C in donors. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka [Health Care of the Far East]*. 2016; (1): 121–2. (in Russian)
- Kodenev A.T., Gubanov M.N., Zhiburt E.B. Screening for markers of infection in blood donors. *Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of the Russian Blood Service]*. 2010; (2): 13–6. (in Russian)
- Askari S., Schaust J. P., Deisting L.A. Donor reinstatement after elevated ALT: Is it worthwhile? Experience of a blood center. *Transfusion.* 2003; 43: 10.
- Zhiburt E.B., Abzhueva O.V., Atakishiev M.M. Significance of alanine aminotransferase activity as a surrogate marker of bloodborne infections. *Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of the Russian Blood Service]*. 2005; (2): 22–7. (in Russian)
- Karpova M.V., Zaytseva G.A., Tarasova L.N., Isaeva N.V. Evaluation of some laboratory parameters in donors with elevated ALT activity. *Transfuziologiya [Transfusiology]*. 2007; 8 (1–2): 21. (in Russian)
- Drepina A.S., Belyakova V.V., Appalup M.V., Mayorova O.A. Detection of viral hepatitis in the contingent of donors. *Dokazatel'naya gastroenterologiya [Evidence-Based Gastroenterology]*. 2016; 5 (3): 10–7. (in Russian)
- Tankaeva Kh.S., Ilueva A.K., Zhiburt E.B. Hemotransmissible infections in blood donors and patients in the Republic of Dagestan. *Transfuziologiya [Transfusiology]*. 2020; 21 (1): 50–6. (in Russian)
- Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2002; (1): 389–95. (in Russian)
- Dashkova N.G., Ragimov A.A. Diagnostic value of alanine aminotransferase activity in blood donors. *Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of the Russian Blood Service]*. 2006; (1): 19–24. (in Russian)
- Fadeeva T.V., Ishchenkova I.V. The frequency of detection of markers of bloodborne infections in donors of the Rostov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of the Russian Blood Service]*. 2006; (4): 34–6. (in Russian)