

DOI: 10.33454/1728-1261-2023-2-16-21

УДК 615.38-053.8-056.22:616.36-002.12-07-097(571.620-25)«2021/2022»

Избирательный скрининг на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В у доноров в Хабаровске

О. В. Кожемяко, Н. В. Кривоносова, О. В. Курманова

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Selective screening for antibodies to the nuclear antigen of hepatitis B virus in blood donors in Khabarovsk

O. V. Kozhemyako, N. V. Krivonosova, O. V. Kurmanova

Regional Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О. В. Кожемяко – ORCID: 0009-0000-0153-3982; e-mail: kspk-khv@mail.ruН. В. Кривоносова – ORCID: 0009-0008-8923-3500; e-mail: nady_0772@mail.ruО. В. Курманова – ORCID: 0009-0007-5582-8381; e-mail: margos_1988@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

O. V. Kozhemyako – ORCID: 0009-0000-0153-3982; e-mail: kspk-khv@mail.ruN. V. Krivonosova – ORCID: 0009-0008-8923-3500; e-mail: nady_0772@mail.ruO. V. Kurmanova – ORCID: 0009-0007-5582-8381; e-mail: margos_1988@mail.ru

Резюме

В статье приведен анализ результатов избирательного скрининга на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В у доноров в Хабаровске за период 2021–2022 годы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1166н от 28.10.2020 г. В результате проведенного исследования были выявлены антитела к ядерному антигену вируса гепатита В у 35 доноров, что составило 14,5 % от числа исследований и 0,07 % от общего числа доноров за 2021–2022 годы. Исследования образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В позволяют выявить инфицированных HBsAg-негативных доноров и обеспечивают дополнительную вирусную безопасность гемотрансфузий.

Ключевые слова: гепатит В, вирусная безопасность гемотрансфузий, обследование доноров

Abstract

The article analyzes the results of selective screening for the presence of antibodies to the core antigen of the hepatitis B virus in donors in Khabarovsk for the period 2021–2022 in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1166n dated October 28, 2020. Hepatitis B virus core antigen was detected in 35 donors, which accounted for 14.5% of the number of studies and 0.07% of the total number of donors for 2021–2022. Investigation of blood samples of donors for the presence of antibodies to the core antigen of the hepatitis B virus makes it possible to identify infected HBsAg-negative donors and provides additional viral safety of blood transfusions.

Keywords: hepatitis B, viral safety of blood transfusions, examination of donors

Введение

Обеспечение безопасности аллогенных гемотрансфузий сохраняет свою актуальность в настоящее время. Это связано с высокой распространенностью гемотрансмиссивных инфекций в мире и в Российской Федерации. Согласно экспертным оценкам, в нашей стране насчитывается около 3 млн больных хроническим гепатитом В [1]. Этот факт, несомненно, повышает вероятность попадания больных в группу доноров крови. Особенности естествен-

ного течения хронического вирусного гепатита В предполагают наличие HBsAg-негативных стадий заболевания, когда сывороточное содержание HBsAg возможно в концентрации ниже 0,01 МЕ/мл (уровень определения):

- в инкубационном периоде, «периоде окна», во время которого HBsAg находится ниже предела детекции;
- перед исчезновением HBsAg из циркуляции;
- при хронической инфекции;

– при наличии мутаций в вирусном геноме, которые вызывают изменение структуры антигенных эпитопов HBsAg, а также снижение секреции вируса из клеток;

– в случае двойной инфекции – вируса гепатита В и вируса гепатита С или вируса гепатита В и вируса иммунодефицита человека; вирус иммунодефицита человека и вирус гепатита С могут подавлять репликацию вируса гепатита В [2].

Серонегативный гепатит В может формироваться постепенно, с поэтапной утратой маркеров инфицирования вирусом гепатита В, либо становиться таким сразу же, при первичном инфицировании [3]. Ранее перенесенный вирусный гепатит В характеризуется наличием анти-HBsAg-антител и анти-HBc-антител, однако анти-HBsAg-антитела через многие годы после перенесенной инфекции могут не определяться. Иммунитет после вакцинации характеризуется наличием только анти-HBsAg-антител. Таким образом, исследование анти-HBc-антител имеет диагностическое значение, поскольку эти антитела появляются одними из первых из противовирусных антител и долго сохраняются, позволяя выявлять ВГВ-инфицированных лиц в HBsAg-негативной стадии заболевания или с низким титром HBsAg [4]. Но в то же время существует мнение, что анти-HBc-антитела являются гипердиагностическим маркером с высокой частотой ложноположительных результатов, иногда до 80–85 % [3].

Цель работы

Оценить частоту встречаемости антител к ядерному антигену вируса гепатита В при избирательном скрининговом тестировании образцов крови доноров Хабаровска в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1166н от 28.10.2020 г.

Методы исследования

Иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ, анализ, синтез, обобщение данных и дескриптивная статистика.

Результаты

В связи со вступлением в силу с 01.01.2021 г. приказа МЗ РФ № 1166н от 28.10.2020 г. «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» отменены подтверждающие исследования при получении положительных результатов скринин-

говых тестов на наличие HBsAg и суммарных антител к вирусу гепатита С, но введено дополнительное иммунологическое исследование на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В:

1) при получении сомнительного результата повторного иммунологического исследования на маркеры вируса гепатита В (п. 18 прил. 4 к приказу МЗ РФ № 1166н);

2) при проведении повторного иммунологического обследования донора после окончания временного медицинского отвода (120 дней) в связи с получением сомнительного результата повторного иммунологического исследования на маркеры вируса гепатита С или возбудителя сифилиса, первично-положительных результатов исследования на ВИЧ-инфекцию при отрицательных результатах арбитражного исследования (п. 20 прил. 4 к приказу МЗ РФ № 1166н);

3) при получении положительного результата при молекулярно-биологическом исследовании на наличие вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С в первой постановке в минипуле (п. 24 прил. 4 к приказу МЗ РФ № 1166н).

В 2021–2022 годах в отделе лабораторной диагностики КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» Хабаровска исследовано 48 406 образцов крови доноров, в том числе 5831 образец крови первичных доноров и 42 575 образцов крови повторных доноров. Из них в группы дополнительного тестирования на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В был включен 241 образец от 240 уникальных доноров крови (1 образец в течение года исследовался двукратно по разным основаниям), что составило 0,5 % от общего числа доноров, в том числе 38 образцов крови первичных доноров (0,65 % от числа первичных доноров) и 203 образца крови повторных доноров (0,48 % от общего числа повторных доноров). Все исследованные образцы имели отрицательный результат при проведении исследований на декретированные инфекционные маркеры. Иммунохимическое тестирование проводилось методами иммуноферментного (ИФА) ($n = 190$) и иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) ($n = 51$) анализов. ИФА-диагностику осуществляли с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, учет результатов исследования проводился на иммуноферментном микропланшетном анализаторе InfiniteF50. ИХЛА-диагностику проводили на иммунохимическом автоматическом анализаторе Architect с применением наборов реагентов anti-HBcII производства фирмы Abbott.

В случае получения положительного результата на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В донору оформлялся постоянный медицинский отвод, компоненты крови от данной донации выбраковывались.

Причины дополнительного тестирования 241 образца крови доноров на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В распределены следующим образом:

– проведение повторного иммунологического обследования донора после окончания временного медицинского отвода (120 дней) в связи с получением первично-положительных результатов исследования на ВИЧ-инфекцию при отрицательных результатах арбитражного исследования (п. 20 прил. 4) – 48 образцов, или 20 % от числа исследований;

– получение положительного результата при молекулярно-биологическом исследовании в первой постановке в минипуле на наличие:

- вируса иммунодефицита человека – 101 образец, или 42 %;
- вируса гепатита В – 47 образцов, или 19,5 %;
- вируса гепатита С – 45 образцов, или 18,5 %.

При проведении дополнительного исследования образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В получено 35 положительных результатов, в том числе 6 – у первичных доноров и 29 – у повторных (табл. 1).

Полученные положительные результаты в зависимости от причин исследования распределены следующим образом:

– проведение повторного иммунологического обследования донора после окончания

временного медицинского отвода (120 дней) в связи с получением первично-положительных результатов исследования на ВИЧ-инфекцию при отрицательных результатах арбитражного исследования – 6 образцов, или 17 %;

– получение положительного результата при молекулярно-биологическом исследовании в первой постановке в минипуле на наличие:

- вируса иммунодефицита человека – 17 образцов, или 49 %;
- вируса гепатита В – 6 образцов, или 17 %;
- вируса гепатита С – 6 образцов, или 17 %.

Как видно из таблицы 1, относительное количество анти-НВс-положительных образцов не зависит от причин проведения исследования, а зависит от количества исследованных образцов.

При сравнении групп первичных и повторных доноров, доноров мужчин и доноров женщин (табл. 2, 3) статистически значимых различий по обнаружению анти-НВсog-положительных образцов выявлено не было. При сопоставлении результатов исследования, полученных разными методами (ИХЛА и ИФА) (табл. 4), выявлено значительное отличие в относительном количестве анти-НВсog-положительных образцов: при ИХЛА-тестировании – $9,8 \pm 4,2$ %, при ИФА-тестировании – $15,8 \pm 2,6$ % от числа исследованных образцов ($t = 1,21$; $p > 0,05$), что свидетельствует о большей специфичности метода ИХЛА и подтверждает мнение, что анти-Нвсog является гипердиагностическим маркером, и для постановки диагноза и/или оформления постоянного медицинского отвода от донорства требуется проведение дополнительных исследований, в том числе в динамике.

Таблица 1

Причины и результаты дополнительного тестирования доноров на антитела к ядерному антигену гепатита В

Причина дополнительного исследования на анти-НВс	Всего (n)	% от общего числа обследованных	Выявлено анти-НВс-положит. образцов (n)	% от общего числа анти-НВс-положит. образцов
Проведение повторного иммунологического обследования донора после окончания временного медицинского отвода (120 дней)	48	20	6	17
Получение положительного результата при молекулярно-биологическом исследовании в первой постановке в минипуле на наличие:				
вирусов иммунодефицита человека	101	42	17	49
вируса гепатита В	47	19,5	6	17
вируса гепатита С	45	17,5	6	17

Таблица 2

Сравнение групп первичных и повторных доноров

Характеристика обследованных на анти-НВс _{ог}	Первичные доноры (n = 38)	Повторные доноры (n = 203)
Женщины, n (%)	22 (63)	86 (42)
Возраст, лет	24 ± 1,6	34 ± 0,7
Положительный результат на анти-НВс _{ог} , n (%)	6 (15,8 ± 5,9)	29 (14,3 ± 2,5)

Таблица 3

Сравнение групп доноров мужчин и доноров женщин

Характеристика обследованных на анти-НВс _{ог}	Доноры женщины (n = 108)	Доноры мужчины (n = 133)
Первичные доноры, n (%)	22 (20)	16 (12)
Возраст, лет	33 ± 1,0	32 ± 0,8
Положительный результат на анти-НВс _{ог} , n (%)	17 (15,7 ± 3,5)	18 (13,5 ± 3,0)

Таблица 4

Сравнение результатов исследования, полученных методом ИФА и методом ИХЛА

Характеристика обследованных	Исследование методом ИХЛА (n = 51)	Исследование методом ИФА (n = 190)
Женщины, n (%)	21 (41,1)	87 (45,8)
Возраст, лет	31,7 ± 1,27	32,7 ± 0,7
Первичные доноры, n (%)	7 (13,7)	31 (16,3)
Повторные доноры, n (%)	44 (86,3)	159 (83,7)
Положительный результат на анти-НВс _{ог} , n (%)	5 (9,8 ± 4,2)	30 (15,8 ± 2,6)

Таблица 5

Структура брака образцов крови доноров по наличию маркеров гемотрансмиссивных инфекций

Год	АТ/АГ ВИЧ-1,2	Суммарные антитела к гепатиту С	Суммарные антитела к возбудителю сифилиса	НВsAg	НВсAg-антитела	Итого
2021 г., n (% от общего числа доноров)	68 (0,29)	90 (0,38)	35 (0,15)	10 (0,04)	12 (0,05)	215 (0,92)
2022 г., n (% от общего числа доноров)	34 (0,14)	65 (0,26)	24 (0,1)	11 (0,044)	23 (0,09)	157 (0,63)

В общей структуре брака образцов крови доноров положительный результат исследования на наличие антител к ядерному антигену гепатита В превзошел количество HBsAg-положительных образцов и составил в 2021 году 0,05 % от общего числа доноров и 5,6 % от брака образцов крови по наличию маркеров гемотрансмиссивных инфекций, в 2022 году – 0,09 % от общего числа доноров и 14,6 % от забракованных образцов крови (табл. 5).

При сравнении данных нашего исследования с данными когортного одномомент-

ного скринингового исследования образцов крови доноров Хабаровска, проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения России в 2020 году и опубликованного в научно-практическом журнале «Трансфузиология» (2022 г., т. 23(1), обращает внимание, что относительное количество анти-HBcor-положительных образцов при избирательном скрининге существенно ($t = 4,5$; $p < 0,001$) превышает количество положительных результатов при проведении когортного исследования (табл. 6).

Таблица 6

Сравнение результатов избирательного и когортного исследования образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену гепатита В

Характеристика обследованных	Избирательное исследование на анти- HBcor (n = 241)	Когортное исследование на анти-HBcor (n = 499)
Женщины, n (%)	108 (45)	230 (46,1)
Возраст, лет	32,5 ± 0,6	28,2 ± 0,4
Первичные доноры, n (%)	38 (15,8)	132 (26,5)
Повторные доноры, n (%)	203 (84,2)	367 (73,5)
Положительный результат на анти-HBcor, n (%)	35 (14,5 ± 2,3)	18 (3,6 ± 0,8)

Выводы

1. По результатам исследования количество выявленных анти-HBcor-положительных образцов в течение 2 лет превышает количество HBsAg-положительных образцов, несмотря на ограниченное количество образцов крови доноров при избирательном тестировании на анти-HBcor-антитела. Для получения корректных сравнительных результатов необходимо исследовать на анти-HBcor-антитела образцы крови всех доноров.

2. Вероятность выявления анти-HBcor-положительных образцов случайна, и среди

необследованных по этому показателю доноров с одинаковой частотой встречается у первичных и повторных доноров, у доноров мужчин и доноров женщин в разных возрастных группах.

3. Исследование образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В целесообразно ввести в перечень обязательных тестов для выявления инфицированных HBsAg-негативных доноров и дополнительного обеспечения вирусной безопасности гемотрансфузий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени и диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 23, № 3. С. 58–88.

Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver and Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Hepatitis B. Ivashkin VT et al. Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii. 2014;23(3):58–88. (In Russ.).

2. Улюкин И. М., Орлова Е. С., Буланьков Ю. И. Оккультный гепатит В в свете обеспечения инфекцион-

ной безопасности гемотрансфузий и контроля противовирусной терапии заболевания // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Медицина. 2015. Вып. 4. С. 156–173.

Ulyukin IM, Orlova ES, Bulankov YuI. Occult hepatitis B in the light of ensuring the infectious safety of blood transfusions and control of antiviral therapy of the disease. Vestnik Sankt-Petersburgskogo Universiteta Meditsina. 2015;(4):156–173. (In Russ.).

3. Семёнов А. В., Останкова Ю. В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики // Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 3. С. 60–69. DOI 10.24411/2305-3496-2019-13010.

Semyonov AV, Ostankova YuV. Occult (hidden) hepatitis B: problems of laboratory diagnostics. *Infectsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019;(8)3:60–69. DOI 10.24411/2305-3496-2019-13010. (In Russ.).

4. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В как инструмент повышения безопасности трансфузий для больных заболеваниями системы крови / Т. А. Туполева [и др.] // *Клин. лаб. диагностика*. 2016. Т. 61, № 5. С. 311–316. DOI 10.18821/0869-2084-2016-5-311-316.

Screening of donor blood for antibodies to the nuclear antigen of hepatitis B virus as a tool to improve the safety of transfusions for patients with diseases of the blood system. Tupoleva TA. et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;(61)5:311–316. DOI 10.18821/0869-2084-2016-5-311-316. (In Russ.).

5. Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) её компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) её компонентов : приказ М-ва здравоохранения РФ от 28.10.2020 № 1166н. – Текст : электрон. // Консорциум «Кодекс» : электрон. фонд правовых и нормативно-техн. док. : [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/566420621> (дата обращения: 18.04.2023). – Режим доступа: свобод.

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 donating blood and (or) its components: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 28, 2020 No. 1166n. – Text : electronic. Consortium "Kodeks" : electronic

fund of legal and normative-technical documents : [website]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/566420621> Accessed: April 18, 2023. (In Russ.).

6. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных / Т. А. Семенов [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012. Т. 11, № 6. С. 9–14.

Epidemiological assessment of the prevalence of "hidden" forms and HBsAg-mutants of the hepatitis B virus in hematological patients / Semenenko TA et al. *Epidemiologiya i vaksinopriifilaktika*. 2012;(11)6:9–14. (In Russ.).

7. Барамзина С. В. Динамика детекции маркёров вирусных гепатитов В и С у первичных доноров крови в современных условиях // *Мед. альм.* 2015. № 5. С. 152–155.

Baramzina SV. Dynamics of detection of markers of viral hepatitis B and C in primary blood donors in modern conditions. *Meditinskij almanakh* 2015;(5):152–155. (In Russ.).

8. Опасность передачи вирусов гепатитов В и С с кровью доноров / Т. А. Туполева [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. 2017. Т. 62, № 1. С. 32–36. DOI 10.18821/0234-5730-2017-62-1-32-36.

The danger of transmission of hepatitis B and C viruses with the blood of donors. Tupoleva TA et al. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2017;(62)1:32–36. DOI 10.18821/0234-5730-2017-62-1-32-36. (In Russ.).

9. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (ВГВ) как средство повышения безопасности трансфузий / Т. В. Гапонова [и др.] // *Трансфузиология*. 2022. Т. 23, № 1. С. 37–52.

Screening of donor blood for antibodies to the core antigen of hepatitis B virus (HBV) as a means of improving the safety of transfusions. Gaponova TV et al. *Transfusiologiya*. 2022;(23)1:37–52. (In Russ.).