

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В У ДОНОРІВ КРОВІ, ОБСТЕЖЕНИХ НА HBsAg У ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ ЗА ПЕРІОД 2007-2016 РОКИ

І.В. Пашков

Миколаївська обласна інфекційна лікарня, м. Миколаїв, Україна

Зв'язок з автором: Пашков Ігор Володимирович, завідувач II інфекційного відділення обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради; тел.: (0512) 22-03-23; e-mail: palikovegor@gmail.com

Трансфузійні інфекції, включаючи вірус гепатиту В (HBV), є головною проблемою при переливанні крові. У середині 1980-х років було проведено тестування HBsAg методом ІФА для контролю донорів крові в неендемичних, щодо HBV, країнах з метою попередження передачі гепатиту. Цей тест залишається у використанні для запобігання потенційної передачі HBV. Світові дослідження HBsAg-позитивних донорів показали, що позитивний статус HBV ДНК становить до 15%. У статті наведено дані по клініко-епідеміологічному перебігу хронічного вірусного гепатиту В у обстежених донорів крові з HBsAg у Південному регіоні України (Миколаївська область). Проведено аналіз результатів ІФА за період 2007-2016 років та зроблено висновки щодо наявності значної кількості позитивних HBsAg донорів крові, що підвищує ризик передачі HBV при гемотрансмісії. Зокрема, серед донорів крові Миколаївської області України спостерігається рівень виявлення хронічного вірусного гепатиту В у межах 0,7-1,1 %. Оскільки рівень інфікування вірусом гепатиту В донорів крові є досить високим, актуальним є питання впровадження, поряд із методами серологічної діагностики, полімеразної ланцюгової реакції для підвищення рівня інфекційної безпеки гемотрансфузій.

Ключові слова: гепатит В; HBsAg; донори крові; Південний регіон України.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ КРОВИ, ОБСЛЕДОВАННЫХ НА HBsAg В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ ЗА ПЕРИОД 2007-2016 ГОДЫ

И.В. Пашков

Николаевская областная инфекционная больница, г. Николаев, Украина

Трансфузионные инфекции, включая вирус гепатита В (HBV), являются главной проблемой при переливании крови. В середине 1980-х годов было проведено тестирование HBsAg методом ИФА для контроля доноров крови в неэндемичных для

HBV странах, с целью предупреждения передачи гепатита. Этот тест остается в использовании для предотвращения потенциальной передачи HBV. Мировые исследования HBsAg-положительных доноров показали, что позитивный статус HBV ДНК составляет до 15%. В статье приведены данные по клинико-эпидемиологическому течению хронического вирусного гепатита В у обследованных доноров крови на HBsAg в Южном регионе Украины (Николаевская область). Проведен анализ результатов ИФА за период 2007-2016 годов и сделаны выводы о наличии значительного количества положительных HBsAg доноров крови, что повышает риск передачи HBV при гемотрансмиссии. В частности, среди доноров крови Николаевской области Украины наблюдается уровень обнаружения хронического вирусного гепатита В в рамках 0,7-1,1%. Поскольку уровень инфицирования вирусом гепатита В доноров крови достаточно высок, актуальным является вопрос внедрения, наряду с методами серологической диагностики, полимеразной цепной реакции для повышения уровня инфекционной безопасности гемотрансфузий.

Ключевые слова: гепатит В; HBsAg, доноры крови, Южный регион Украины.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B IN BLOOD DONORS EXAMINED FOR HBsAg IN THE SOUTHERN REGION OF UKRAINE IN 2007-2016 YEARS

I.V. Pashkov

Nikolaev Regional Infectious Diseases Hospital, Mykolaiv, Ukraine

Transfusion infections, including hepatitis B virus (HBV), are a major problem in blood transfusions. In the middle of 1980s, HBsAg testing was performed with ELISA for control of blood donors in non-endemic, associated with HBV, countries to prevent transmission of hepatitis. This test remains in use for prevention of potential transmission of HBV. Worldwide examinations of HBsAg-positive donors showed that positive status of HBV DNA constitutes up to 15%. The articles presents data about clinical and epidemiological course of chronic viral hepatitis B in examined blood donors with HBsAg in the Southern region of Ukraine (Mykolaiv region).

Analysis of ELISA results for the period 2007-2016 years was performed and conclusions were made about the presence of significant number of positive HBsAg blood donors, which increases the risk of HBV transmission in blood transfusion. In particular, among blood donors in Mykolaiv region of Ukraine, the level of detection of chronic viral hepatitis B is observed within 0.7-1.1%. Since the level of infecting with hepatitis B virus of blood donors is rather high, an urgent issue is involvement of polymerase chain reaction along with the methods of serological diagnosis to increase the level of infectious safety of blood transfusions.

Key words: hepatitis B; HBsAg; blood donors; Southern region of Ukraine.

Актуальність. На сьогоднішній день, інфікування вірусом гепатиту В (HBV) є однією з основних проблем у багатьох країнах світу. Це може призвести до хронічного гепатиту, цирозу печінки, гепатоцелюлярного раку (НСС), трансплантації печінки та смерті [1,2]. Великий прогрес досягнуто, зокрема, у сферах вакцинації та терапії. У багатьох індустріалізованих країнах, на даний час, схвалено препарати інтерферону та нуклеозиди (NUC) для лікування хронічного гепатиту В [3-5]. Причому, пероральне введення NUC призводить до ефективного, тривалого інгібування реплікації HBV. У більшості пацієнтів це лікування не має серйозних побічних ефектів, проте, це зазвичай не веде до сероконверсії HBsAg, і тому ці препарати повинні прийматися протягом багатьох років або навіть на невизначений термін [3-5]. Інтерферони можуть призвести до сероконверсії HBsAg частіше, в порівнянні з NUC, але вони пов'язані з більшою кількістю побічних ефектів і не можуть бути призначені пацієнтам з розвиненим або навіть декомпенсованим цирозом. В цілому, лікування хронічного гепатиту В може ефективно контролювати вірусну реплікацію в довгостроковій перспективі майже у всіх пацієнтів [3-5]. До того ж розробляються різні методи посилення противірусної терапії. Зокрема, пропонується підвищення ефективності лікування ХГВ шляхом внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами [6].

Противірусна терапія знижує ризик прогресування та погіршення за-

хворювання печінки [7,8] і навіть може призвести до зворотного розвитку фіброзу печінки та початкового цирозу [9,10].

Пацієнти з хронічним гепатитом В часто піддаються ризику розвитку цирозу та НСС [11,12].

Незважаючи на успіх вакцинації та антивірусної терапії, хронічна форма HBV залишається основною проблемою, оскільки багато інфікованих пацієнтів не знають про свою хворобу [13-16].

Більшість цих пацієнтів народилися в країнах з високою поширеністю HBV і були заражені перинатально. У багатьох промислово розвинених країнах більшість пацієнтів з хронічною інфекцією HBV є мігрантами з таких країн [17]. За оцінками, по всьому світу у 240-400 мільйонів людей є хронічна інфекція HBV, близько 600 тис. – 1 мільйон з них щорічно помирає від наслідків хвороби [1,3]. Зважаючи на глобальне значення хронічної інфекції HBV, ВООЗ організує «Всесвітній день гепатиту» щороку 28 липня, щоб підвищити рівень обізнаності та розуміння вірусного гепатиту [1]. У цій важливій події беруть участь багато груп підтримки пацієнтів та наукові організації.

Нещодавній систематичний огляд ВООЗ [18] показав, що поширеність хронічної інфекції HBV зменшилась з 1990 по 2005 рік у більшості регіонів світу, зокрема в Центральній Африці на південь від Сахари, в тропічній та центрально-латинській Америці, Південно-Східній Азії та Центральній Європі. Зниження поширеності може

бути пов'язане з успішністю вакцинації. Незважаючи на це, абсолютна кількість людей з HBsAg збільшилася у світі з 1990 по 2005 рік [18].

За масштабами захворюваності та ступенем негативного впливу на здоров'я населення вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце у структурі інфекційної патології, разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Вірусні гепатити у 50-100 разів є більш заразними ніж ВІЛ. У 2013 році в Україні Державним закладом «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» [19] було зареєстровано 20 346 пацієнтів з хронічним HBV (у тому числі з вперше встановленим у житті діагнозом – 3 245); у 2014 році було зареєстровано 19 459 і 3 084 пацієнта, відповідно. У 2013 році було зареєстровано 1701 пацієнт з гострим вірусним гепатитом В, в 2014 році ця цифра склала 1 324. Україна входить до числа країн з середньою розповсюдженістю HBV, на відміну від країн Південно-Східної Азії, де ця інфекція є ендемічною. Але зараз, у зв'язку з великим обсягом гемотрансфузій при наданні допомоги постраждалим у військових діях на сході України, можна прогнозувати нову хвилю поширення гемоконтактних інфекцій, у тому числі вірусних гепатитів.

Як відомо, хронічний гепатит В діагностується на підставі збереження поверхневого антигена HBV (HBsAg) впродовж більше 6-ти місяців, незалежно від наявності ДНК HBV в крові та/або клінічних проявів. Прихована

інфекція HBV визначається як стійка присутність ДНК HBV у печінці в осіб, у яких HBsAg не виявляється в крові. Одним із видів інфікування HBV є зараження при переливанні крові: ризик передачі через компоненти донорської крові та препарати плазми крові. Відбір донорів з груп низького ризику інфікування проводиться ще на етапі лікарського огляду, проте такий огляд не виключає залучення до донорства інфікованих осіб. Вірусна безпека гемотрансфузій залежить від багатьох факторів. Але ключовим моментом запобігання післятрансфузійним інфекціям є лабораторне обстеження донорів крові. Починаючи з 1970 року ризик інфікування вірусом HBV, переданого через трансфузію, був знижений шляхом перевірки всіх донорів крові на поверхневий антиген HBV (HBsAg) методом імуноферментного аналізу (ІФА). На даний час ІФА є основним методом тестування донорської крові в Україні [20]. ІФА належить до методів діагностики, він дозволяє визначити рівень імунної відповіді організму внаслідок інфікування. Маючи високу чутливість і специфічність, ІФА дозволяє аналізувати одночасно велику кількість проб, використовуючи частково або повністю автоматизовані системи [21].

Незважаючи на високу специфічність і доволі високу чутливість, сучасні тест-системи ІФА не гарантовані від хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Хибнонегативні результати при діагностиці гепатиту В (HBV) можуть спостерігатися, наприклад, за фази «вікна». Відсутність HBsAg у

хворих на хронічний ГВ може бути зумовлена багатьма причинами, зокрема утворенням імунних комплексів та інтеркурренцією вірусів; часто відсутність поверхневого антигена пов'язана з мутаціями S-гена [22, 23].

Доцільним вважається обстеження HBsAg-негативних донорів крові на інші, крім HBsAg, серологічні маркери інфекції, насамперед на anti-HBc. Відсторонення від донорства осіб з anti-HBc, або наступне їх обстеження сучасними методами виявлення HBV DNA, значно зменшить кількість «вірусоносіїв» серед донорів [24]. Зрозуміло, що ефективнішим було б обстеження всіх HBsAg-негативних донорів методом PCR, що дозволяє діагностувати гепатит В навіть на початковому етапі інфекційного процесу [23, 24].

Метою даної роботи було дослідити частоту виявлення хронічного вірусного гепатиту В у обстежених на HBsAg донорів крові та визначити клініко-епідеміологічні особливості його перебігу у Південному регіоні України (Миколаївській області) за період 2007-2016 роки.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети з 2007 по 2016 рік було проведено обстеження донорів крові для виявлення поверхневого антигена вірусу HBV (HBsAg) в усіх регіонах Миколаївської області та в м. Миколаїв. Для цього було проведено імуноферментний аналіз (ІФА) з використанням діагностичних систем Мед-біоальянс (Україна) та Вектор-Бест (Росія), імуноферментної тест-системи для виявлення поверхневого антигена віру-

су гепатита В – Dia-HBV (Прат «НБК» Діапроф-Мед», Україна). Сумація та обробка даних дослідження, а також статистичний аналіз було проведено на базі Обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради за період 2007- 2016 рік.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення «Microsoft® Excel 2003» та SPSS Statistics (Version 17). Розраховували середні значення показників (M) та похибку середнього (m). Нормальність розподілів була перевірена за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Міжгрупові різниці з нормальною вибіркою оцінювали за критерієм t Стьюдента. Результати вважалися статистично значимими при $P < 0,05$ та були представлені у вигляді абсолютних значень та відсоткових відношень.

Результати та обговорення. За період дослідження методом ІФА було обстежено донорів крові всіх районів Миколаївської області та м. Миколаїв (табл. 1), що загалом склало 263 264 особи. При цьому, було виявлено 2 418 донорів з наявністю HBsAg, з них з Миколаєва було 1 018 чоловік, а з районів – 1 400 (табл. 2).

У відсотковому співвідношенні це склало 0,9% від усіх обстежених донорів, що свідчить про високий рівень захворюваності. Також, чітко прослідковується тенденція до зниження кількості донорів з HBsAg у період з 2012 по 2014 рік, з наступним підвищенням кількості позитивних результатів, що може бути пов'язано з воєнними діями на сході України та збільшенням

Таблиця 1.

**Загальна кількість обстежених донорів крові на HBsAg методом ІФА
у ВЛДП СНІД ОСПК в м. Миколаєві та Миколаївській області
у період 2007-2016 роки**

Роки обстеження	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Загальна кількість обстежених
Всього по районах обстежено на HBsAg:	9063	11036	14672	13516	13933	13845	13944	14235	14050	13664	131958
Донори ОСПК м. Миколаєва	8018	10905	11954	12453	13261	13779	15086	15204	15000	15646	131306
Всього обстежено донорів на HBsAg	17081	21941	26626	25969	27194	27624	29030	29439	29050	29310	263264

Таблиця 2.

**Загальна кількість донорів, в яких виявлено HBsAg, серед донорів крові
в м. Миколаєві та Миколаївській області за період 2007-2016 роки**

Загальна кількість виявлених HBsAg	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Загальна кількість виявлених, абс.	Загальна кількість виявлених, %
Всього по районах виявлено	189	155	184	167	145	97	102	111	132	118	1400	1,1
Донори ОСПК м. Миколаєва	106	143	123	112	99	70	74	72	131	88	1018	0,7
Всього виявлено HBsAg	295	298	307	279	244	167	176	183	263	206	2418	0,9

переливань крові бійцям ЗСУ. Надалі, було проаналізовано наявність позитивних на HBsAg донорів у районах Миколаївської області (рис. 1). Було виявлено найвищу кількість таких осіб у Єланецькому районі (2,2 %), се-

редній відсоток спостерігався у Березанському, Березнігуватському, Новобугському та Ново-Одеському районах і в м. Первомайськ (1,6; 1,6; 1,6; 1,5 та 1,4 %, відповідно). Найменший відсоток виявлено в м. Южноукраїнськ –

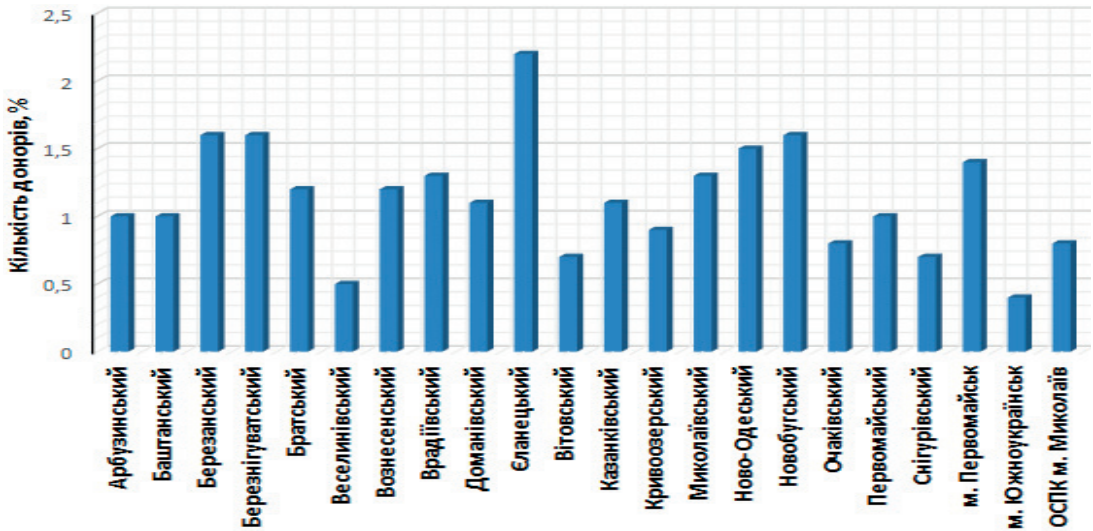


Рисунок 1. Середній відсоток донорів крові з HBsAg в Миколаївській області та м. Миколаєві за період 2007- 2016 роки.

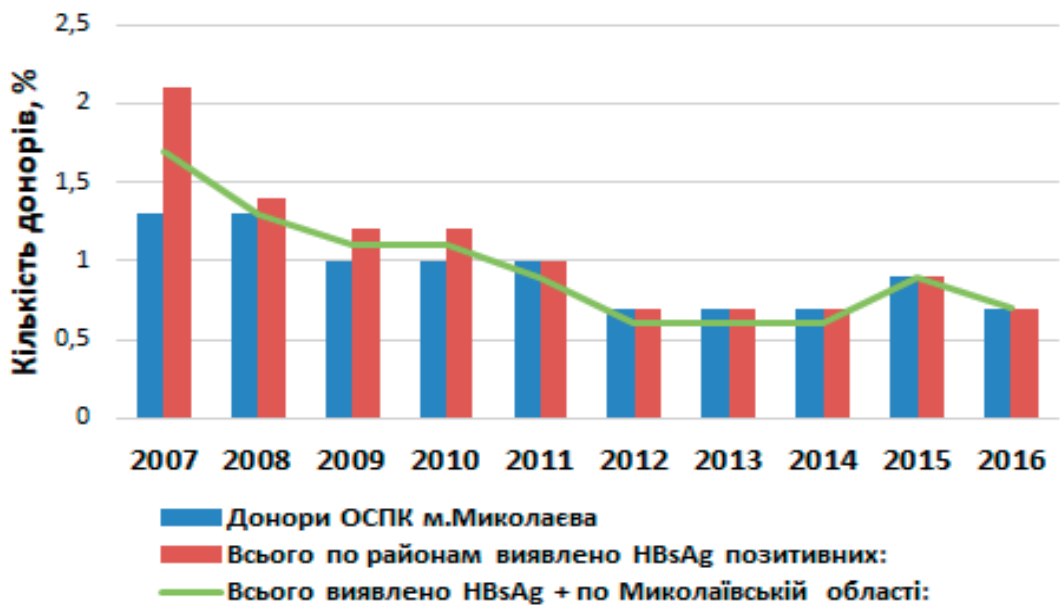


Рисунок 2. Відсоток виявлених донорів крові з HBsAg у період з 2007 по 2016 роки в Миколаївській області та в м. Миколаєві.

0,4 %. В середньому відсоток донорів з хронічним HBV за період 2007-2016 роки склав 0,9 % по Миколаївській області, з яких 1,2 % – в районах та 0,8 % в м. Миколаєві.

Крім того, було проаналізовано кількість зареєстрованих хворих по роках в кожному районі області та в м. Миколаєві (рис. 2). Так, найбільший відсоток спостерігався в 2007 ро-

ці серед донорів районів області. Надалі спостерігалася стійка тенденція до зниження рівня інфікованості з підвищенням у 2015 році. Причому, в період з 2007 по 2010 рік по районах відмічено більший відсоток інфікованих донорів, ніж в м. Миколаєві. Починаючи з 2011 року, відсоток виявлених донорів з HBsAg в місті та в районах є однаковим. Це, зважаючи на майже однакову кількість обстежених (табл. 1), є позитивним показником зменшення рівня інфікованості HBV у Миколаївській області.

Висновки. Аналіз результатів досліджень, проведених протягом 2007-2016 років, свідчить про те, що серед донорів крові Миколаївської області України спостерігається рівень хронічного вірусного гепатиту В у межах 0,7-1,1 %. Оскільки рівень інфікування вірусом гепатиту В донорів крові є досить високим, актуальним є питання впровадження, поряд із методами серологічної діагностики, полімеразної ланцюгової реакції для підвищення рівня інфекційної безпеки гемотрансфузій.

Література

1. World Health Organization. Global alert and response: hepatitis B. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index8.html>
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. EASL 2013. Available from: http://www.easl.eu/assets/.../54ae845caec619f_file.pdf
3. European Associations for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-185. [PubMed]
4. Liaw YF, Kao JH, Piratvuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int.* 2012;6:531-561 [DOI 10.1007/s12072-012-9365-9364]. [PubMed]
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50:661-662. [PubMed]
6. Герасун О.Б. Перший досвід використання внутрішньошкірної імунізації неінактивованими автолейкоцитами як лікувальної вакцини хронічного гепатиту В // Гепатологія.- 2015.- 3.- С. 30-40.
7. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Schall RA, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-475. [PubMed]
8. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52:886-893. [PubMed]
9. Niro GA, Ippolito AM, Fontana R, Valvano MR, Gioffreda D, Iacobellis A, Merla A, Durazzo M, Lotti G, Di Mauro L, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related Chronic Hepatitis under protracted nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat.* 2013;20:502-509. [PubMed]
10. Kim CH, Um SH, Seo YS, Jung JY, Kim JD, Yim HJ, Keum B, Kim YS, Jeon YT, Lee HS, et al. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1589-1595. [PubMed]
11. Cadranel JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, Medini A, Henrion J, Chousterman M, Condat B, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:565-576. [PubMed]

12. Mota A, Areias J, Cardoso MF. Chronic liver disease and cirrhosis among patients with hepatitis B virus infection in northern Portugal with reference to the viral genotypes. *J Med Virol.* 2011;83:71–77. [PubMed]
13. Piorkowsky NY. Europe's hepatitis challenge: defusing the “viral time bomb” *J Hepatol.* 2009;51:1068–1073. [PubMed]
14. McPherson S, Valappil M, Moses SE, Eltringham G, Miller C, Baxter K, Chan A, Shafiq K, Saeed A, Qureshi R, et al. Targeted case finding for hepatitis B using dry blood spot testing in the British-Chinese and South Asian populations of the North-East of England. *J Viral Hepat.* 2013;20:638–644. [PubMed]
15. Richter C, Beest GT, Sancak I, Aydinly R, Bulbul K, Laetemia-Tomata F, De Leeuw M, Waegemaekers T, Swanink C, Roovers E. Hepatitis B prevalence in the Turkish population of Arnhem: implications for national screening policy? *Epidemiol Infect.* 2012;140:724–730. [PubMed]
16. Hahné SJ, De Melker HE, Kretzschmar M, Mollema L, Van Der Klis FR, Van Der Sande MA, Boot HJ. Prevalence of hepatitis B virus infection in The Netherlands in 1996 and 2007. *Epidemiol Infect.* 2012;140:1469–1480. [PubMed]
17. Rossi C, Shrier I, Marshall L, Cnossen S, Schwartzman K, Klein MB, Schwarzer G, Greenaway C. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and prior immunity in immigrants and refugees: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e44611. [PMC free article] [PubMed]
18. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30:2212–2219. [PubMed]
19. <http://medstat.gov.ua/ukr/about.html>
20. Novac V. Transfusion Medicine: A Viewpoint on the Problem and Perspectives of Development / VL Novak, BO. Kondratskiy // *Ukr. journ hematology and transf.* - 2012. - N 4 (д). - С. 15-20
21. *Manual on Laboratory Immunology / LE. Lapovets, BD Lutsyk, GB Lebed, VM. Akimova – Lviv, 2008. - 268 с.*
22. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов.- М.: Издательство Икар, 2013.-336 с.
23. Герасун Б. Вірусний гепатит В//ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009.- 260 с.
24. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Мороз Л.В. Сучасні підходи до попередження посттрансфузійного гепатиту В // *Гепатологія.*-2009.- №2.- С. 60-65.