

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.53>

В. В. Давыдов¹, С. В. Жаворонок¹, И. С. Задора¹, Л. В. Новак²,
Ф. Н. Карпенко², О. В. Левандовская³, А. М. Кудрявцева¹

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА E В КРОВИ БЕЛОРУССКИХ ДОНОРОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий»²

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии
и гематологии»³

В условиях неуклонного роста числа зарегистрированных случаев передачи вируса гепатита E (ВГЕ) при переливании крови, необходимость скрининга донаций на ВГЕ приобретает все большее значение. Целью настоящего исследования явилось выявление маркеров гепатита E – иммуноглобулинов класса G и M, в крови белорусских доноров. Материалом для исследования явились образцы сыворотки крови, полученные от 452 доноров, осуществлявших донации крови в г. Минске в период с 2020 по 2022 гг. В сыворотке крови, полученной от доноров, определяли наличие антител против ВГЕ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа при помощи диагностических наборов производства НПО «Диагностические системы» и «Вектор-Бест» (РФ). В результате проведенных исследований установлено, что анти-ВГЕ IgG обнаружены в 5,75 % образцов, а анти-ВГЕ IgM содержало 1,77 % исследованных сывороток. В группе АлАТ положительных доноров анти-ВГЕ IgG были выявлены в 6,8 % случаев и 2,27 % сывороток содержали анти-ВГЕ IgM. Статистически значимых различий серопревалентности анти-ВГЕ IgG и анти-ВГЕ IgM в зависимости от пола не выявлено. В систему инфекционной безопасности донорской крови в Республике Беларусь необходимо внедрение скрининга на ВГЕ. Иммунокомпроментированные пациенты и беременные должны получать только ВГЕ-отрицательные продукты донорской крови.

Ключевые слова: вирус гепатита E, гемотрансфузионная передача вируса, маркеры ВГЕ в крови доноров.

V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok, I. S. Zadora, L. V. Novak,
F. N. Karpenko, O. V. Levandovskaya, A. M. Kudryavtseva

PREVALENCE OF ANTIBODIES TO THE HEPATITIS E VIRUS IN THE BLOOD OF BELARUSIAN DONORS

The number of reported cases of transmission of hepatitis E virus (HEV) through blood transfusion is constantly increasing, making it necessary to screen donations for HEV. The aim of this study was to identify markers of hepatitis E - immunoglobulins G and M, in the blood of Belarusian donors. The material for the study was blood serum samples obtained from 452 donors who donated blood in Minsk in the period from 2020 to 2022. IgM and IgG against HEV in blood serum were determined by enzyme immunoassay using diagnostic kits manufactured by NPO Diagnostic Systems and Vector-Best (RF). Anti-HEV IgG was found in 5.75 % of the samples, and anti-HEV IgM contained 1.77 % of the studied sera. In the ALT group of positive donors, anti-HEV IgG were detected in 6.8 % of cases and 2.27 % of sera contained anti-HEV IgM. There were no statistically significant differences in the seroprevalence of anti-HEV IgG and anti-HEV IgM depending on sex. Screening for HEV should be introduced into

the system of infectious safety of donor blood in the Republic of Belarus. Immunocompromised patients and pregnant women should receive only HEV-negative donated blood products.

Key words: *Hepatitis E virus, blood transfusion transmission of the virus, HEV markers in the blood of donors.*

Вирус гепатита E (ВГЕ) (*Paslahepevirus bayani*), названный в честь первооткрывателя вируса, советского вирусолога М. С. Балаяна, относится к семейству *Hepeviridae*, рода *Paslahepevirus*. Префикс «*Pasla*» является аббревиатурой и происходит от первых букв латинских названий таксонов известных хозяев вируса: *Primates, Artiodactyla, Scandentia, Lagomorpha*. Это РНК-содержащий вирус, вызывающий острый вирусный гепатит у человека. Известно, что пять генотипов ВГЕ из семи известных могут инфицировать человека. Генотипы 1 и 2 имеют фекально-оральный механизм передачи и вызывают крупные вспышки заболеваний в развивающихся странах. Генотипы 3 и 4 вызывают зоонозные инфекции, передающиеся человеку от зараженных животных, таких как свиньи, олени и дикие кабаны. Передача обычно происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины. Генотип 7 был идентифицирован в основном у верблюдов, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом после трансплантации. В странах Европы наиболее часто гепатит E (ГЕ) вызывается 3-м генотипом вируса.

Клинические признаки острого ГЕ включают тошноту, рвоту, недомогание, потерю аппетита и желтуху, но также могут развиваться неврологические осложнения такие как, синдром Гийена-Барре, воспалительная полирадикулопатия, двусторонний плечевой неврит, энцефалит, проксимальная миопатия и неркотизирующий миозит. Большинство случаев заболевания проходит без лечения, но в отдельных случаях может осложняться в опасный для жизни молниеносный гепатит, особенно у беременных женщин, инфицированных 1 или 2 генотипом, или у пациентов с ослабленным иммунитетом, инфицированных генотипом 3. Избирательное поражение беременных, вероятно связано с возможностью репликации ВГЕ в первичных стромальных клетках эндометрия. Инфекция ВГЕ может также перерасти в хроническую форму у лиц с ослабленным иммунитетом, при этом вируемия ВГЕ, продолжающаяся более 6 месяцев, может прогрессировать до цирроза печени. Это в первую очередь наблюдалось у реципиентов паренхиматозных органов, но также

и у других лиц с ослабленным иммунитетом, получавших компоненты крови.

В последнее время во всем мире наблюдается неуклонный рост числа зарегистрированных случаев передачи ВГЕ при переливании крови. Из-за растущей тенденции серологической распространенности ВГЕ среди населения и того факта, что инфекция ВГЕ может вызывать серьезные клинические последствия у тех пациентов, которые больше всего нуждаются в переливании донорской крови, необходимость скрининга донаций на ВГЕ приобретает все большее значение. С момента первого сообщения о гемотрансфузионном заражении ВГЕ (ГТ-ВГЕ) в 2004 г. последовательно регистрировались новые случаи в Японии, Франции, Великобритании, Германии и Испании. ГТ-ВГЕ инфекция, развивающаяся у людей в развитых странах, чаще всего бессимптомна и поэтому в большинстве случаев игнорируется.

Учитывая растущую тенденцию серологической распространенности ВГЕ среди населения в целом и, соответственно, потенциальных доноров крови, а также тот факт, что инфекция ГТ-ВГЕ может вызывать серьезные клинические последствия, внимание общественного здравоохранения к проблеме ГТ-ВГЕ постепенно возрастает. В отличие от других вирусных патогенов в большинстве стран при сдаче крови в обычном порядке скрининг на ВГЕ не проводится. Однако во всем мире было проведено много исследований по поиску маркеров инфекции ВГЕ в образцах сыворотки от доноров крови, чтобы оценить риск ГТ-ВГЕ инфекции. Донорскую кровь исследовали на наличие анти-ВГЕ IgG, анти-ВГЕ IgM и РНК ВГЕ. Показатели встречаемости анти-ВГЕ IgG среди доноров крови в Европе достигали высоких значений – 43,5 % в Польше [1], 31,0 % в Нидерландах [2]. Встречаемость анти-ВГЕ IgM среди доноров с повышенным уровнем АлАт по данным исследования, проведенного в Германии, составляла 8,08 % [3]. Исследование, проведенное в Италии, выявило высокую встречаемость РНК ВГЕ в донорской крови, составляющее 0,6 % [4].

В соответствии с нормативно-правовыми актами Республики Беларусь в целях обеспечения инфекционной безопасности крови и ее компонен-

тов проводится исследование донорской крови для определения активности аланинаминотрансферазы (АлАт), являющегося маркером поражения печени, и на наличие маркеров вирусного гепатита В и вирусного гепатита С. Выявление маркеров гепатита Е в крови белорусских доноров не проводится.

Целью настоящего исследования явилось выявление маркеров гепатита Е – иммуноглобулинов класса G и M, в крови белорусских доноров.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились образцы сыворотки крови, полученные от 452 доноров, осуществлявших донации крови в г. Минске в период с 2020 по 2022 гг. Средний возраст исследуемой когорты Me (Q_{25} – Q_{75}) составлял 37,0 (29,0–44,5) лет. Женщины в исследуемой когорте составляли 44,69 %, мужчины – 55,31 %. В исследовании участвовало две категории лиц. Одна из них включала доноров ($n = 99$), имеющих содержание в крови специфичного для повреждения печени гепатотропного фермента аланинаминотрансферазы в пределах клинической нормы (менее 53 МЕ/л). В другую группу исследования ($n = 353$) были включены доноры, имеющие повышенное содержание АлАт.

В сыворотке крови определяли наличие антител против ВГЕ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческих ИФА-диагностических наборов производства НПО «Диагностические системы» и «Вектор-Бест» (РФ) согласно инструкции производителей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных «Statistica for Windows 12.0» («StatSoft Inc.», Талса, США). Количественные переменные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q_{25} – Q_{75}). Количественные данные проверяли на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка W). При несоответствии последнему использовались методы непараметрической статистики. Для качественных переменных определяли абсолютную частоту (n), относительную частоту – долю (%) от общего числа случаев в исследуемой группе и 95 % доверительный интервал (% ДИ). Значимость различий долей устанавливали по критерию χ^2 (если исследуемая группа более 20 и ожидаемое число образцов с изучаемым признаком не менее 5, либо

группа более 40 исследуемых), χ^2 с поправкой Йетса (когда ожидаемое число образцов с изучаемым признаком менее 10, но более 5) и с применением точного теста Фишера (если любые из вышеуказанных условий не соблюдены). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что в 26 из 452 сывороток крови, полученных от доноров обеих изучаемых групп, обнаружены анти-ВГЕ IgG, что составило 5,75 % (95 % ДИ 3,76–8,43). Встречаемость анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови женщин составила 12 из 202 (5,94 %; 95 % ДИ 2,68–9,20), что незначительно больше, чем в группе мужчин, у которых анти-ВГЕ IgG были выявлены в 14 образцах из 250, что составляет 5,6 % (95 % ДИ 2,75–8,45) (рисунок 1, а). Статистически значимых различий между показателями встречаемости IgG у доноров разного пола не выявлено ($\chi^2 = 0,2$, $p = 0,8871$).

В группе АлАт положительных доноров анти-ВГЕ IgG были выявлены в 24 из 353 образцов, что составляет 6,8 % (95 % ДИ 4,17–9,42), что существенно выше ($\Phi = 0,00623$, $p = 0,06$) показателя у доноров, имеющих нормальный уровень АлАт, у которых встречаемость анти-ВГЕ IgG составляет 2/99 или 2,02 % (95 % ДИ –0,75–4,79). Однако данное превышение показателя в «АлАт+» группе доноров не носит статистически достоверного характера (рисунок 1, b). В группе «АлАт–» женщин анти-ВГЕ IgG выявлены не были. В группе мужчин, не имеющих повышенного содержания АлАт, из 51 образца антитела были обнаружены только в 2, что составляет 3,92 % (95 % ДИ –1,41–9,25). В группе женщин с повышенным содержанием аланинаминотрансферазы анти-ВГЕ IgG были обнаружены в 12 образцах из 154 исследованных, что составляет 7,79 % (95 % ДИ 3,56–12,03). У доноров мужского пола, в крови которых было обнаружено повышенное содержание АлАт, анти-ВГЕ IgG были выявлены с частотой 12/199 (рисунок 2), что составляет 6,03 % (95 % ДИ 2,72–9,34). Отличие частоты встречаемости в группах доноров разного пола не носило статистически достоверного характера ($\chi^2 = 0,34$, $p = 0,559$).

При исследовании сыворотки крови доноров на наличие иммуноглобулинов класса M установлено, что анти-ВГЕ IgM были обнаружены в 8 образцах из 452, что составляет 1,77 % (95 % ДИ 0,9–3,45). Встречаемость анти-ВГЕ IgM в сыворотке крови

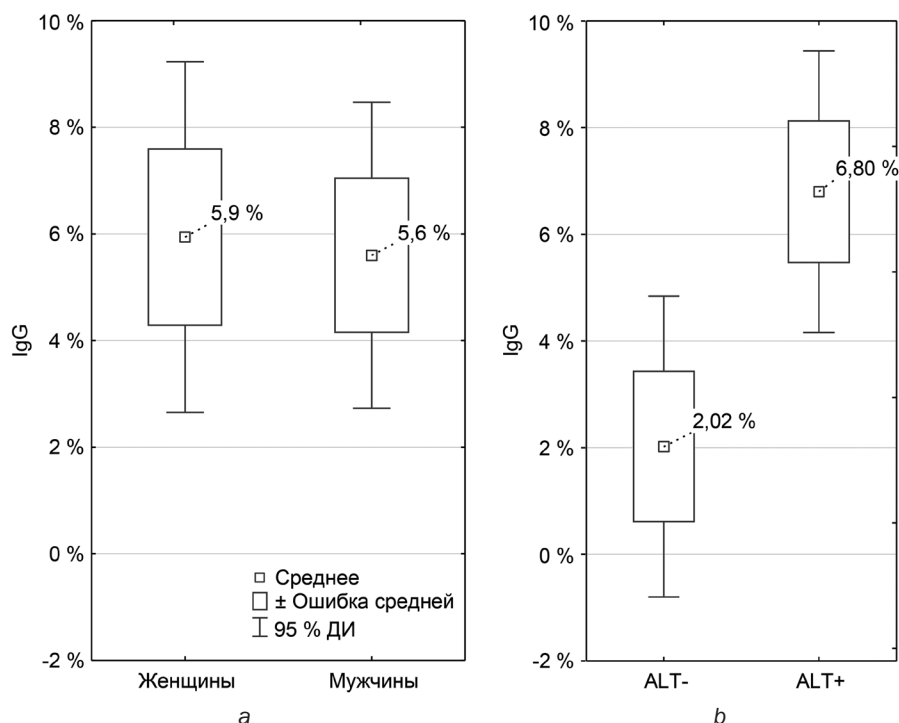


Рисунок 1. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgG в исследуемых группах в зависимости от: *a* – от пола исследуемых, *b* – от содержания АлАт

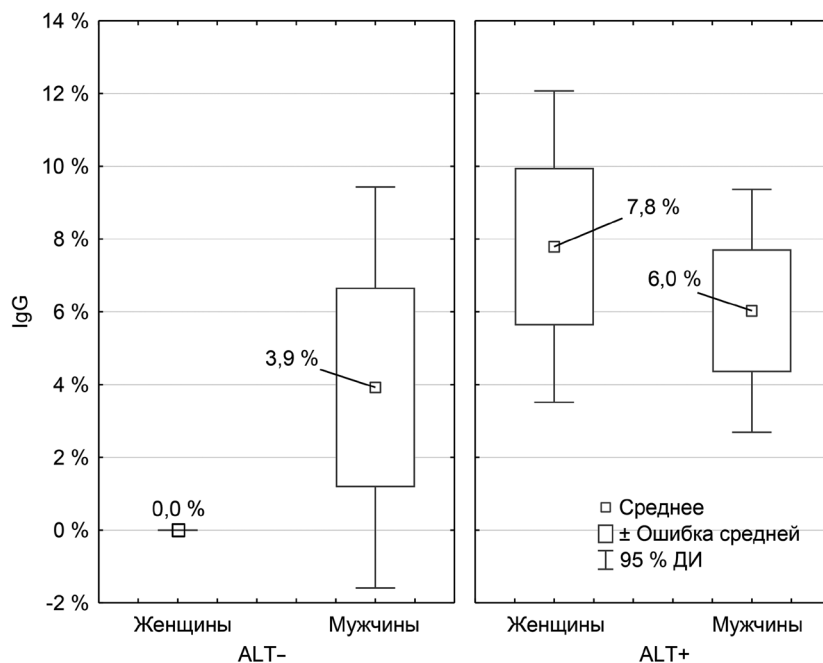


Рисунок 2. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgG в исследуемых группах в зависимости от пола исследуемых и содержания АлАт

женщин составила 5 из 202 (2,48 %; 95 % ДИ 1,06–5,66), что незначительно больше, чем в группе мужчин, у которых анти-ВГЕ IgM были выявлены в 3 образцах из 250, что составляет 1,2 % (95 % ДИ –0,15–2,55) (рисунок 3, а). Статистически значимых различий между показателями встречаемости IgM у доноров разного пола

не выявлено ($\chi^2 = 0,44, p = 0,507$). В группе АлАт отрицательных доноров анти-ВГЕ IgM выявлены не были. В группе АлАт положительных доноров анти-ВГЕ IgM были выявлены в 8 из 353 образцов, что составляет 2,27 % (95 % ДИ 0,71–3,82) (рисунок 3, b). При этом в группе женщин с повышенным содержанием аланинаминотрансферазы

анти-ВГЕ IgM были обнаружены в 5 образцах из 154 исследованных, что составляет 3,25 % (95 % ДИ 0,45–6,05). У доноров мужского пола, в крови которых было обнаружено повышенное содержание АлАт, анти-ВГЕ IgM были выявлены с частотой 3/199 (рисунок 4), что составляет

1,51 % (95 % ДИ –0,19–3,2). Более низкое значение частоты встречаемости анти-ВГЕ IgM в группе доноров-мужчин не носило статистически достоверного характера ($\chi^2 = 0,53$, $p = 0,4664$).

Проведенные исследования показали, что образцы крови, полученные от доноров в Республике

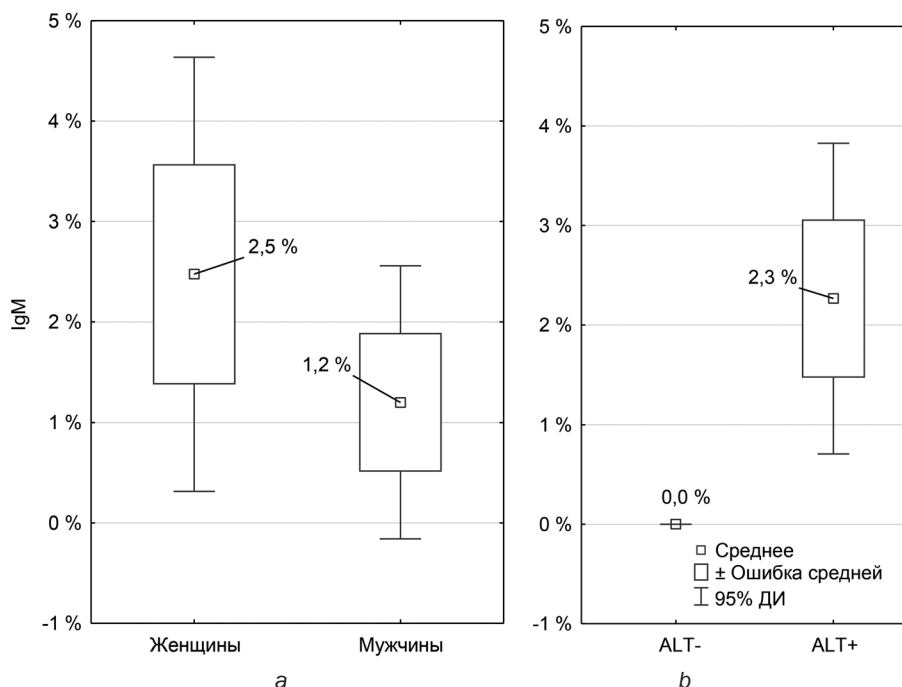


Рисунок 3. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgM в исследуемых группах в зависимости от: а – от пола исследуемых, б – от содержания АлАт

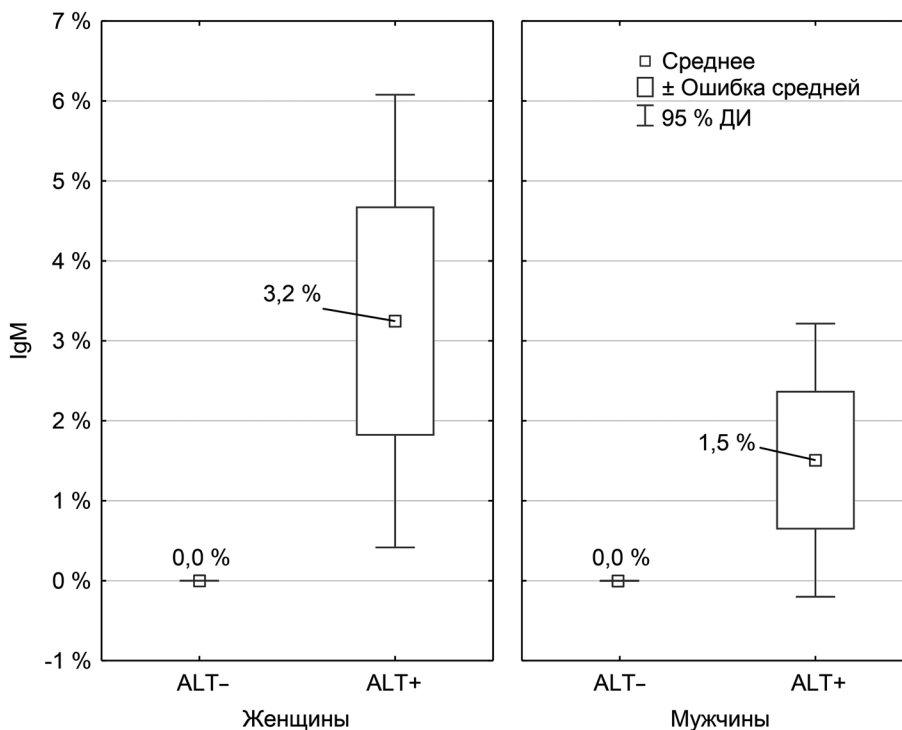


Рисунок 4. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgM в исследуемых группах в зависимости от пола исследуемых и содержания АлАт

Беларусь, содержат антитела к вирусу гепатита E. Средняя встречаемость во всех изученных группах доноров для анти-ВГЕ IgG составила 5,75 %, а для анти-ВГЕ IgM – 1,77 %. Полученные нами результаты серопревалентности анти-ВГЕ, в целом, сопоставимы с данными европейских исследователей. Показатели встречаемости анти-ВГЕ IgG полученные в исследованиях, проведенных в странах Западной Европы, не имеют статистически достоверных различий с показателем серопревалентности белорусских доноров. В Ирландии – 5,3 % (95 % ДИ 4,0–6,8) ($\chi^2 = 0,34$, $p = 0,5605$) [5], Италии – 6,8 % (95 % ДИ 5,1–8,8) ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,4789$) [6], Швейцарии – 4,9 % (95 % ДИ 3,1–6,7) ($\chi^2 = 0,35$, $p = 0,553$) [7], Великобритании – 4,7 % (95 % ДИ 3,6–5,8) ($\chi^2 = 0,86$, $p = 0,3574$) [8].

Наличие в крови доноров иммуноглобулинов класса G, являющихся анамнестическими антителами, сохраняющимися в организме человека в течение десятков лет, после перенесенного заболевания, не представляет опасности для реципиента. В то же время, в литературе имеются данные о клинических случаях гепатита E, при которых в крови выявлялись анти-ВГЕ IgG одновременно с РНК вируса. Особенно значимым является установленный факт наличия в крови белорусских доноров анти-ВГЕ IgM, что свидетельствует о сдаче крови в острой фазе ВГЕ-инфекции и возможности передачи вируса реципиенту при переливании данной порции крови. В то же время, имеется ряд исследований в которых показано, что ни уровень АлАт, ни содержание анти-ВГЕ IgM не коррелируют с наличием РНК ВГЕ [9].

Тяжелые последствия ВГЕ у иммунокомпроментированных пациентов не позволяют игнорировать риск ГТ-ВГЕ. Хотя политика применения скрининга ВГЕ в продуктах крови различается в разных странах, большинство стран Западной Европе в той или иной форме такой скрининг осуществляют. Различие подходов заключается в том, какой лабораторный анализ необходимо использовать, каких доноров подвергать скринингу (универсальный или селективный), и какие типы компонентов крови следует оценивать. Различные подходы к скринингу донорской крови для предотвращения ГТ-ВГЕ отличаются эффективностью и экономическими затратами. Наиболее оптимальным подходом в Республике Беларусь, по нашему мнению, является выборочный

серологический скрининг на анти-ВГЕ IgM в образцах с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы. Другой более дорогостоящий вариант скрининга может предполагать тотальный мониторинг всей донорской крови на РНК ВГЕ в мини-пулах по 24 образца, которое может позволить снизить риск передачи ВГЕ до 90 %. Также следует предусмотреть целевой скрининг компонентов крови, которые будут поставляться реципиентам трансплантата, пациентам с гематологическими злокачественными новообразованиями, хроническими заболеваниями печени и беременным, поскольку эти лица подвержены наиболее высокому риску развития фульминантного гепатита, острого гепатита при хронической печеночной недостаточности или хронического гепатита.

Выводы

1. В крови белорусских доноров выявлены маркеры ВГЕ, которые обуславливают потенциальные риски ГТ-ВГЕ инфекции у реципиентов донорской крови и ее компонентов.
2. В систему инфекционной безопасности донорской крови в Республике Беларусь необходимо внедрение скрининга на ВГЕ.
3. Иммунокомпроментированные пациенты и беременные должны получать только ВГЕ-отрицательные продукты донорской крови.
4. Необходимы дальнейшие исследования для определения частоты передачи ГТ-ВГЕ инфекции, ее клинических особенностей, исходов и прогноза.

Литература

1. *Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland* / P. Grabarczyk [et al.] // *Transfusion*. – 2018. – Vol. 58, № 5. – P. 1245–1253.
2. *Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors* / S. H. Mooij [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 173.
3. *Novel Approach for Detection of Hepatitis E Virus Infection in German Blood Donors* / T. Vollmer [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2012. – Т. 50, № 8. – С. 2708–2713.
4. *High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014* / C. Lucarelli [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2016. – Vol. 21, № 30. – P. 30299.
5. *Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population* / J. O’Riordan [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56, № 11. – P. 2868–2876.
6. *Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated*

transfusion risk / M. Spreafico [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 858–861.

7. *Hepatitis E Virus Seroprevalence among Blood Donors in Southwest Switzerland* / A. Kaufmann [et al.] // PLOS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e21150.

8. *Hepatitis E virus in Scottish blood donors* / A. Cleland [et al.] // Vox Sanguinis. – 2013. – Vol. 105, № 4. – P. 283–289.

9. *Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening* / A. Rivero-Juarez [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 603–608.

References

1. *Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland* / P. Grabarczyk [et al.] // Transfusion. – 2018. – Vol. 58, № 5. – P. 1245–1253.

2. *Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors* / S. H. Mooij [et al.] // BMC Infect Dis. – 2018. – T. 18, № 1. – S. 173.

3. *Novel Approach for Detection of Hepatitis E Virus Infection in German Blood Donors* / T. Vollmer [et al.] // J Clin Microbiol. – 2012. – T. 50, № 8. – S. 2708–2713.

4. *High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014* / C. Lucarelli [et al.] // Eurosurveillance. – 2016. – Vol. 21, № 30. – P. 30299.

5. *Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population* / J. O’Riordan [et al.] // Transfusion. – 2016. – Vol. 56, № 11. – P. 2868–2876.

6. *Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk* / M. Spreafico [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 858–861.

7. *Hepatitis E Virus Seroprevalence among Blood Donors in Southwest Switzerland* / A. Kaufmann [et al.] // PLOS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e21150.

8. *Hepatitis E virus in Scottish blood donors* / A. Cleland [et al.] // Vox Sanguinis. – 2013. – Vol. 105, № 4. – P. 283–289.

9. *Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening* / A. Rivero-Juarez [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 603–608.

Поступила 29.06.2022 г.