

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 1 (19)

2019

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

СОДЕРЖАНИЕ

РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	3
Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)	3
Лабораторный скрининг донорской крови	6
Голубева И.Ф., Шальнова Е.Е., Бочкова Г.Б. Инфекционные риски и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов	6
Лабораторная диагностика гепатита Е у доноров	22
Михайлова Ю.В., Обрядина А.П. Риск гемотрансмиссивной передачи инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е	22
Новые и вновь возвращающиеся инфекции	30
Михайлова Ю.В., Шальнова Е.Е. Новые возбудители гемотрансмиссивных инфекций	30
Нормативно-правовые аспекты скрининга донорской крови	36
Высоцкая А.Г., Шальнова Е.Е., Фисенко Н.С. Международные и национальные требования к вирусной безопасности донорской крови	36
Нормативные документы	52

Учредитель: ООО Научно производственное объединение "Диагностические системы"
Главный редактор Шальнова Е.Е.
Адрес редакции
РОССИЯ, 603022, Н. Новгород, ул. Барминская, 8а
Тел./факс (831) 434-86-83, 467-82-18
E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru
Зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия
Регистрационное свидетельство ПИ №ФС 77-228449 от 30 декабря 2005 г.
Сдано в набор 12.11.2019
Подписано в печать 20.12.2019
Тираж 1500 экземпляров.
Отпечатано в ИП "Панин А.А.", 603138, Н, Новгород, ул. Строкина, д.8, оф.124
Распространяется бесплатно. Коммерческое использование запрещено.
При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бурков А.Н. (д.м.н., профессор),
Почетный член Редакционного совета
Обрядина А.П. (д.б.н.)
Пименов В.К. (к.б.н.)
Кувшинов М.В. (к.м.н.)
Бочкова Г.Б. (к.т.н.)
Михайлова Ю.В. (к.б.н.)
Шальнова Е.Е.
Голубева И.Ф.
Поляков С.Ю.
Плаксына Н.Б.

Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию очередной выпуск нашего информационно-реферативного журнала “Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний”.

Настоящий номер журнала посвящен актуальным вопросам обеспечения инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов.

Традиционно в общем разделе “Социально-эпидемиологическая и статистическая информация” приведены статистические материалы о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации (РФ), в данном номере - за январь-декабрь 2018 г. (в сравнении с аналогичными показателями 2017 г.). Статистические показатели заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией, гепатитами В и С представлены в динамике за многолетний период наблюдений. Данная информация представляет особый интерес в контексте заявленной тематики номера.

В дайджестах публикаций отечественных и зарубежных исследователей, размещенных на страницах данного выпуска, большое внимание уделяется различным аспектам лабораторного скрининга донаций на маркеры наиболее значимых гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), таких как ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, а также проблеме значительного риска передачи с кровью доноров других ГТИ (в частности, гепатита Е и ряда новых и вновь возвращающихся инфекций). Отдельного внимания заслуживает раздел о международных и национальных требованиях к вирусной безопасности донорской крови и ее компонентов.

В разделе “Лабораторный скрининг донорской крови” мы публикуем материалы, касающиеся проблем при исследовании донорской крови на маркеры ГТИ, особый акцент сделан на анализе возможных причин ложноотрицательных результатов первичных скрининговых тестов, которые не исключают наличие инфекции. Среди рассматриваемых причин - период “серологического окна” на ранних стадиях ВИЧ-, ВГВ- и ВГС-инфекций, вирусная гетерогенность (наличие вариантов, штаммов и субтипов вирусов, не детектируемых скрининговыми тестами), латентные (окультные) формы гепатитов В и С и проблемы их выявления, существование так называемых “ускользающих” мутантов ВГВ, хроническая иммунореактивность и другие.

Один из дайджестов научных статей посвящен проблеме риска гемотрансфузионной передачи инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е (ВГЕ), и результатам многолетних исследований иностранных и российских авторов в этой области. Приведены обобщенные данные о частоте встречаемости и распространенности антител к ВГЕ, полученные при исследованиях донорской крови в разных странах и в ряде субъектов РФ; проанализированы возможные причины неоднородности частоты обнаружения анти-ВГЕ в различных регионах. Вместе с тем представлены результаты сравнительных лабораторных исследований с использованием тест-систем разных производителей, рассмотрены причины

разной эффективности коммерческих диагностикомов, дана оценка их значимости для практического здравоохранения. Отмечены положительные тенденции и предпринимаемые в ряде стран меры по разработке и внедрению национальных требований к скринингу донорской крови на маркеры гепатита Е; сделаны выводы о важности введения подобных мер и в РФ.

Поднимаемая проблема инфекционных рисков, связанных с проведением гемотрансфузий, нашла свое отражение и в обзоре публикаций, касающихся характеристик возбудителей ряда новых и вновь возвращающихся (эмерджентных) инфекций, передающихся с донорской кровью и ее компонентами, а также некоторых эпидемиологических аспектов и особенностей их выявления лабораторными методами. Подчеркивается необходимость разработки и внедрения эффективных патоген-редуцирующих технологий в сочетании с реализацией комплекса превентивных мер для обеспечения безопасности крови.

Тема инфекционной безопасности гемотрансфузий является весьма обширной и многогранной, требует глубокого и всестороннего изучения существующих и возникающих проблем и поиска новых подходов для их решения.

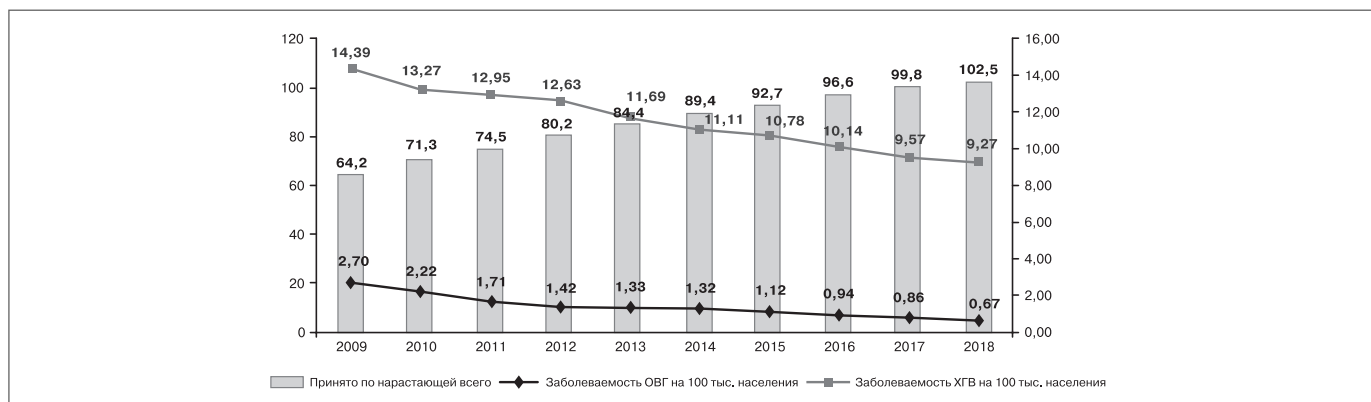
Исключительная важность рассматриваемой темы подчеркивается и в разделе, посвященном международным и национальным требованиям к вирусной безопасности донорской крови. Рассматриваются важнейшие аспекты национальной политики большинства стран мира в сфере здравоохранения и обеспечения достаточных объемов безопасной крови, международные нормативно-правовые и рекомендательные акты (руководства и рекомендации ВОЗ, законодательные Директивы стран Европейского Сообщества, национальные законодательства отдельных государств), изложены основные требования к лабораторным методам и характеристикам тест-систем, используемых для скрининга донорской крови на ГТИ. Представлены основы законодательства РФ в области донорства крови и ее компонентов с акцентом на обязательный скрининг всех донаций на наиболее распространенные и опасные ГТИ, отмечена необходимость внедрения регламентированных национальных требований к техническим характеристикам диагностикомов для скрининга крови.

В разделе “Нормативные документы в сфере здравоохранения” приводим перечень основных, актуальных на текущий момент времени, нормативных правовых актов в сфере здравоохранения РФ, касающихся лабораторного скрининга донорской крови и ее компонентов на маркеры ГТИ.

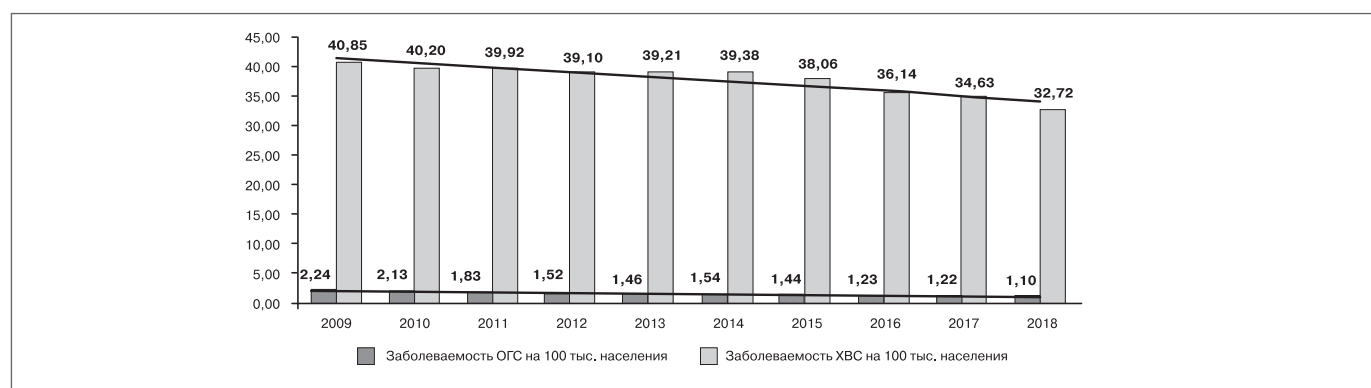
Надеемся, что опубликованные в нашем журнале материалы привлекут внимание и вызовут интерес у широкого круга читателей, будут полезны специалистам учреждений службы крови, клиницистам различных специальностей, научным работникам и окажутся востребованными в их профессиональной деятельности.

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

**ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В, НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ
И ЧИСЛО ПРИВЫТЫХ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В ПО НАРАСТАЮЩЕЙ, МЛН ЧЕЛОВЕК ^{*)}**



ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ ^{*)}



**СУБЪЕКТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С НАИБОЛЕЕ ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ
И ПОРАЖЕННОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В 2018 ГОДУ ^{*)}**

№ п/п	Субъекты Российской Федерации	Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией	Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией
	Российская Федерация	59,74	686,2
1.	Кемеровская область	181,32	1833,2
2.	Иркутская область	155,33	1812,6
3.	Новосибирская область	135,41	1186,4
4.	Пермский край	132,93	1108,9
5.	Красноярский край	116,83	1006,0
6.	Тюменская область	115,9	1196,3
7.	Оренбургская область	109,19	1383,4
8.	Курганская область	106,61	954,6
9.	Томская область	106,34	929,3
10.	Челябинская область	101,72	1259,1
11.	Омская область	98,4	806,4
12.	Самарская область	94,26	1452,8
13.	Свердловская область	86,34	1803,3
14.	Ханты-Мансийский АО	84,33	1296,5
15.	Ивановская область	79,6	821,4
16.	Ульяновская область	75,94	1033,6
17.	Алтайский край	74,52	961,1
18.	Ленинградская область	66,89	1208,2
19.	Республика Крым	59,33	1111,0
20.	Санкт-Петербург	54,39	949,3
21.	Московская область	54,18	687,6
22.	Мурманская область	49,76	732,7
23.	Тверская область	40,76	821,6

^{*)} Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году"
https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—декабрь 2018 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2018						Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2017						рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
Брюшной тиф	9	0,01	0	0,00	0	0,00	24	0,02	2	0,01	2	0,01			
Другие сальмонеллезные инфекции	33625	22,92	16994	58,01	16098	63,71	32308	22,07	16155	56,32	15388	62,33	3,9 %	3,0 %	2,2 %
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	7739	5,28	4149	14,16	3832	15,17	6651	4,54	3859	13,45	3619	14,66	16,1 %	5,3 %	3,5 %
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	262894	179,24	208240	710,86	203042	803,61	251523	171,80	201993	704,15	197364	799,43	4,3 %	1,0 %	0,5 %
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	511597	348,80	314042	1072,03	295987	1171,47	511956	349,68	327316	1141,02	310240	1256,64	-0,3 %	-6,0 %	-6,8 %
Острый паралимпический полиомиелит, включая ассоциированный с вакциной	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	0,00	6	0,02	6	0,02	-6 сл.	-6 сл.	-6 сл.
Острые вялые параличи	251	0,17	251	0,86	248	0,98	305	0,21	305	1,06	302	1,22	-17,9 %	-19,4 %	-19,8 %
Энтеровирусные инфекции	14441	9,85	13374	45,65	12944	51,23	23959	16,36	21722	75,72	21124	85,56	-39,8 %	-39,7 %	-40,1 %
из них энтеровирусный менингит	3171	2,16	2785	9,51	2543	10,06	5018	3,43	4316	15,05	4041	16,37	-36,9 %	-36,8 %	-38,5 %
Острые вирусные гепатиты всего	7132	4,86	1478	5,05	1295	5,13	11547	7,89	2206	7,69	1851	7,50	-38,3 %	-34,4 %	-31,6 %
из них: острый гепатит А	4165	2,84	1355	4,63	1210	4,79	8076	5,52	2087	7,28	1760	7,13	-48,5 %	-36,4 %	-32,8 %
острый гепатит В	993	0,68	16	0,05	12	0,05	1271	0,87	13	0,05	10	0,04	-22,0 %	3 сл.	2 сл.
острый гепатит С	1624	1,11	68	0,23	48	0,19	1785	1,22	54	0,19	40	0,16	-9,2 %	23,3 %	8 сл.
острый гепатит Е	157	0,11	9	0,03	4	0,02	158	0,11	16	0,06	13	0,05	-1 сл.	-7 сл.	-9 сл.
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные)—всего	61866	42,18	510	1,74	355	1,41	65175	44,52	598	2,08	417	1,69	-5,3 %	-16,5 %	-16,8 %
из них: хронический вирусный гепатит В	13615	9,28	83	0,28	46	0,18	14073	9,61	105	0,37	62	0,25	-3,4 %	-22,6 %	-27,5 %
хронический вирусный гепатит С	48012	32,73	426	1,45	308	1,22	50777	34,68	487	1,70	349	1,41	-5,6 %	-14,3 %	-13,8 %
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	12877	8,78	103	0,35	67	0,27	14859	10,15	112	0,39	77	0,31	-13,5 %	-9 сл.	-15,0 %
Дифтерия	3	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3 сл.		
Коклюш	10421	7,10	9951	33,97	9524	37,69	5415	3,70	5198	18,12	5027	20,36	1,9 раз	1,9 раз	1,9 раз
Корь	2538	1,73	1414	4,83	1331	5,27	725	0,50	468	1,63	460	1,86	3,5 раз	3,0 раз	2,8 раз
Краснуха	5	0,00	1	0,00	1	0,00	6	0,00	2	0,01	2	0,01	-1 сл.	-1 сл.	-1 сл.
Паротит эпидемический	2036	1,39	889	3,03	687	2,72	4443	3,03	2114	7,37	1495	6,06	-2,2 раз	-2,4 раз	-2,2 раз
Менингококковая инфекция	1027	0,70	676	2,31	633	2,51	859	0,59	609	2,12	576	2,33	19,3 %	8,7 %	7,4 %
из нее генерализованные формы	752	0,51	479	1,64	444	1,76	683	0,47	501	1,75	473	1,92	9,9 %	-6,4 %	-8,3 %
Ветряная оспа	837829	571,22	791002	2700,20	768762	3042,65	858612	586,46	812283	2831,61	791027	3204,09	-2,6 %	-4,6 %	-5,0 %
Туляремия	71	0,05	16	0,05	14	0,06	168	0,11	33	0,12	21	0,09	-2,4 раз	-2,1 раз	-7 сл.
Сибирская язва	3	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3 сл.		
Бруцеллез, впервые выявленный	291	0,20	22	0,08	19	0,08	313	0,21	23	0,08	16	0,06	-7,2 %	-1 сл.	3 сл.

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2018						Зарегистрировано заболеваний за январь—декабрь 2017						рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
Вирусные лихорадки, передавае- мые членистоногими и вирусные геморрагические лихорадки	6263	4,27	209	0,71	135	0,53	8595	5,87	316	1,10	190	0,77			
из них: лихорадка Западного Нила	76	0,05	8	0,03	8	0,03	13	0,01	0	0,00	0	0,00	5,8 раз	8 сл.	8 сл.
Крымская геморрагическая лихорадка	72	0,05	2	0,01	1	0,00	79	0,05	4	0,01	0	0,00	-7 сл.	-2 сл.	1 сл.
геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	5855	3,99	190	0,65	118	0,47	8298	5,67	305	1,06	185	0,75	-29,6 %	-39,0 %	-37,7 %
Клещевой вирусный энцефалит	1721	1,17	205	0,70	175	0,69	1943	1,33	238	0,83	203	0,82	-11,6 %	-15,7 %	-15,8 %
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	6481	4,42	658	2,25	593	2,35	6717	4,59	657	2,29	583	2,36	-3,7 %	1 сл.	-0,6 %
Псевдотуберкулез	469	0,32	288	0,98	268	1,06	587	0,40	360	1,25	328	1,33	-20,2 %	-21,7 %	-20,2 %
Лептоспироз	139	0,09	8	0,03	3	0,01	175	0,12	18	0,06	12	0,05	-20,7 %	-2,3 раз	-9 сл.
Бешенство	2	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	0	0,00	0	0,00			
Укусы, ослюнения, оцарапывания животными	385166	262,61	119305	407,26	104301	412,81	379395	259,14	117741	410,44	103687	419,99	1,3 %	-0,8 %	-1,7 %
Укусы клещами	521107	355,28	132398	451,96	117858	466,46	509262	347,84	128436	447,73	114707	464,63	2,1 %	0,9 %	0,4 %
Риккетсиозы	1954	1,33	483	1,65	442	1,75	1984	1,36	537	1,87	513	2,08	-1,7 %	-11,9 %	-15,8 %
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00			
болезнь Брилля	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00			
лихорадка Ку	112	0,08	10	0,03	6	0,02	148	0,10	8	0,03	5	0,02	-24,5 %	2 сл.	1 сл.
сибирский клещевой тиф	1422	0,97	385	1,31	360	1,42	1561	1,07	465	1,62	449	1,82	-9,1 %	-18,9 %	-21,7 %
астраханская пятнистая лихорадка	290	0,20	71	0,24	61	0,24	176	0,12	37	0,13	35	0,14	1,6 раз	1,9 раз	1,7 раз
гранулоцитарный анаплазмоз человека	46	0,03	4	0,01	4	0,02	31	0,02	10	0,03	10	0,04	48,1 %	-6 сл.	-6 сл.
моноцитарный эрлихиоз человека	12	0,01	3	0,01	2	0,01	19	0,01	12	0,04	12	0,05	-7 сл.	-9 сл.	-6,1 раз
Педикулез	176781	120,53	56747	193,71	53345	211,13	190523	130,13	52873	184,31	49516	200,57	-7,4 %	5,1 %	5,3 %
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	61544	41,96	2873	9,81	2106	8,34	66568	45,47	3293	11,48	2406	9,75	-7,7 %	-14,6 %	-14,5 %
из него туберкулез органов дыхания	59546	40,60	2714	9,26	1971	7,80	64373	43,97	3086	10,76	2236	9,06	-7,7 %	-13,9 %	-13,9 %
из него бациллярные формы	28252	19,26	257	0,88	101	0,40	29260	19,99	279	0,97	119	0,48	-3,6 %	-9,8 %	-17,1 %
Сифилис (впервые выявленный)— —все формы	23385	15,94	239	0,82	103	0,41	27439	18,74	345	1,20	121	0,49	-14,9 %	-32,2 %	-16,8 %
Гонококковая инфекция	12522	8,54	350	1,19	29	0,11	15969	10,91	402	1,40	48	0,19	-21,7 %	-14,7 %	-41,0 %
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	86519	58,99	941	3,21	699	2,77	88615	60,53	1044	3,64	766	3,10	-2,5 %	-11,7 %	-10,8 %
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	30883968	21056,12	22085400	75391,66	20426631	80845,60	31825739	21738,00	23252125	81056,75	21593653	87466,08	-3,1 %	-7,0 %	-7,6 %
Грипп	38838	26,48	20027	68,37	18456	73,05	51143	34,93	26938	93,91	24189	97,98	-24,2 %	-27,2 %	-25,4 %
Пневмония (внебольничная)	721926	492,20	270453	923,23	246749	976,60	604878	413,15	216018	753,04	201474	816,08	19,1 %	22,6 %	19,7 %
Малярия впервые выявленная	146	0,10	3	0,01	3	0,01	92	0,06	3	0,01	1	0,00	1,6 раз		2 сл.
Трихинеллез	40	0,03	8	0,03	6	0,02	63	0,04	16	0,06	12	0,05	-36,6 %	-8 сл.	-6 сл.
Поствакцинальные осложнения	256	0,17	230	0,79	230	0,91	338	0,23	246	0,86	245	0,99	-24,4 %	-8,4 %	-8,3 %

* Использованы материалы Роспотребнадзора РФ / <http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/>

Лабораторный скрининг донорской крови

Голубева И.Ф., Шальнова Е.Е., Бочкова Г.Б.

Инфекционные риски и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов

ООО "НПО "Диагностические системы", г. Нижний Новгород

Актуальность проблемы

Обеспечение вирусной безопасности донорской крови и ее компонентов является одной из наиболее насущных задач трансфузионной медицины во всем мире. Важным этапом предотвращения передачи инфекций от доноров реципиентам являются скрининговые исследования донорской крови на маркеры ряда гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ). Существование риска инфицирования определяется ограниченным перечнем декретированных маркеров и тестируемых ГТИ, наличием негативного окна, не позволяющим выявить "свежие" случаи инфицирования, скрытые формы заболевания (Туполева Т.А. и соавт., 2016). С кровью и ее компонентами может передаваться большинство инфекционных агентов, присутствующих в цельной крови. К их числу относятся различные возбудители инфекционных заболеваний - вирусы, бактерии, простейшие, прионы. Наиболее распространенными и опасными вирусными ГТИ считают ВИЧ-инфекцию и гепатиты В и С.

Эпидемиологическая ситуация

В эпидемиологическом плане представляют интерес данные о распространенности и заболеваемости этими инфекциями как среди населения конкретного региона в целом, так и об их выявляемости в донорской популяции, поскольку донорский контингент формируется из числа представителей гражданского населения этого региона.

Так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2017 г. в мире насчитывалось примерно 36,9 млн человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 млн человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2017 г. В том же году 940 000 человек умерли от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией [1].

ВОЗ информирует также, что инфекции, вызываемые вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) признаются серьезными проблемами здравоохранения, требующими безотлагательных действий. Гепатит В и С - два основных типа из 5 разных вирусных гепатитов, которые являются причиной порядка 96% всех случаев смерти от гепатитов. По данным, представленным в "Глобальном докладе ВОЗ о гепатите, 2017 г." (WHO Global hepatitis report, 2017), предположительно 325 млн человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной ВГВ или ВГС [2]. Отмечается, что подавляющее большинство этих людей не имеют доступа к

необходимым исследованием и лечению и находятся под угрозой медленного развития хронического процесса, цирроза или рака печени и смерти. В 2015 г. около 1,75 млн человек приобрели ВГС-инфекцию; общее число людей, живущих с ГС, достигло 71 млн человек. Наряду с этим отмечено, что, несмотря на увеличение показателя смертности от ГВ и ГС в мире, число новых случаев ВГВ-инфекции уменьшается благодаря расширению охвата вакцинацией против ВГВ среди детей [2].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ "Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции" все донации крови до их использования необходимо проверять на присутствие инфекций. Скрининг донорской крови и ее компонентов на маркеры ВИЧ-инфекции, ГВ, ГС и сифилиса должен быть обязательным и его необходимо проводить в соответствии с требованиями системы контроля качества [3].

Обеспечение достаточных запасов безопасной крови должно быть неотъемлемой частью национальной политики и инфраструктуры здравоохранения в каждой стране. Вся деятельность, связанную со сбором, тестированием, обработкой, хранением и распределением крови, необходимо координировать на национальном уровне в рамках эффективной организации и интегрированной сети банков крови [3].

По оценке ВОЗ, донорство крови 1% населения в целом является минимумом, необходимым для удовлетворения большей части основных потребностей страны в крови, эти требования являются более высокими в странах с хорошо развитыми системами здравоохранения.

Ежегодно в мире собирается около 117,4 млн доз крови, 42% из них приходится на экономически развитые страны, где проживает 16% населения мира. Показатели кроводач в странах с высоким уровнем дохода составляют 36,8 на 1000 человек, в странах со средним уровнем - 11, 7 донации, с низким уровнем дохода - 3,9 донации.

Показатели распространенности передаваемых при переливании крови и ее компонентов ГТИ составляют в среднем для ВИЧ от 0,002 до 0,86%, для ВГВ - от 0,02 до 3,64% и для ВГС - от 0,2 до 0,93%. Отмечается, что указанные показатели значительно ниже в странах с высоким уровнем экономического развития, чем в странах со средним и низким уровнем дохода [4].

Актуальные данные об эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и гепатитам В и С в нашей стране представлены в государственном докладе "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году", подготовленном Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

Подчеркивается, что несмотря на то, что эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (РФ) продолжает оставаться напряженной, в 2018 году, впервые за последние 14 лет, количество новых случаев ВИЧ-инфекции снизилось на 2,2% по сравнению с предыдущим годом. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией по итогам 2018 года составил 59,74 на 100 тыс. населения (2017 г. - 61,16). Показатель пораженности ВИЧ составил 686,2 на 100 тыс. населения России. Наиболее высокий уровень пораженности ВИЧ-инфекцией среди населения отмечен в возрастной группе 30-44 года. Обращается внимание на то, что ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. В 2018 г. зарегистрировано 19 случаев с подозрением на заражение в медицинских организациях при использовании нестерильного медицинского инструментария и 3 случая при переливании компонентов крови от доноров реципиентам [5].

Заболеваемость острыми формами парентеральных вирусных гепатитов в РФ продолжает снижаться. Так, в результате реализации программы массовой иммунизации населения РФ против ГВ были достигнуты значительные успехи в борьбе с данной инфекцией. За последнее десятилетие (2009 - 2018 годы) заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) снизилась в 3,9 раза (с 2,70 до 0,67 на 100 тыс. населения в 2018 г.) С 2001 г. в РФ отмечается ежегодное снижение заболеваемости и острым гепатитом С (ОГС), с 2014 по 2018 г. снижение составило 1,4 раза, с 1,54 до 1,10 на 100 тыс. населения в 2018 г. [5].

Важно отметить, что, несмотря на снижение показателей заболеваемости ОГВ и ОГС, на территории РФ продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ). Всего в 2018 году зарегистрировано 61,9 тыс. случаев ХВГ (в 2017 г. - 65,1 тыс. сл., в 2016 г. - 68,1 тыс. сл.), снижение за год составило 4,9%. Показатели заболеваемости ХВГ резко отличаются по субъектам РФ (от 1,85 до 128,69 на 100 тыс. населения), что в определенной степени зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний [5].

В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает хронический гепатит С (ХГС). С начала регистрации (1999 г.) до 2018 г. его доля возросла с 54,8% до 77,6% (в 2017 г. - 78,0%), при этом доля хронического гепатита В (ХГВ) снизилась с 38,0% в 1999 г. до 21,5% в 2018 г.

Наблюдается тенденция к снижению показателей заболеваемости ХВГ. Так, за последнее десятилетие с 2009 г. заболеваемость ХГС снизилась на 20,0% и составила в 2018 г. 32,72 на 100 тыс. населения (в 2017 г. - 34,63, в 2016 г. - 36,14). Заболеваемость ХГВ снизилась на 35,4% и составила 9,27 на 100 тыс. населения (в 2017 г. - 9,57, в 2016 г. - 10,14).

Согласно данным Роспотребнадзора РФ ежегодно регистрируется около 2 тыс. сочетанных форм вирусных ге-

патитов. Более 70% из них составляют сочетанные формы ХГВ, ХГС и носительства ВГВ. Подчеркнуто, что интенсивность эпидемического процесса парентеральных вирусных гепатитов поддерживается преимущественно за счет заболеваемости хроническими их формами при медленных темпах снижения [5].

Широкое распространение ГТИ среди населения РФ и их преимущественно бессимптомное течение представляют большую эпидемиологическую опасность распространения, особенно среди доноров крови.

По данным управления организации службы крови Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России за 2018 г. общее количество доноров крови и ее компонентов в стране составило более 1 283 млн человек (в среднем по России - порядка 14 доноров на 1000 человек населения), при этом донорами выполнено более 2,5 млн донаций [6].

На современном этапе во многих крупных развитых странах мира, в число которых входит и Россия, разработана и реализуется регламентированная практика обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов, содержащая алгоритм последовательных действий по подбору, медицинскому освидетельствованию, анкетированию донорских кадров и обязательному лабораторному скринингу донорской крови на маркеры основных ГТИ до кроводачи.

Особое внимание уделяется качеству лабораторных исследований, выявлению и поиску решений для устранения возможных проблем, которые могут возникнуть при использовании тех или иных лабораторных методов.

Методы лабораторного скрининга донорской крови

Благодаря усилиям многих отечественных и зарубежных исследователей за последние более чем три десятилетия были достигнуты значительные успехи в сфере лабораторной диагностики ГТИ, созданы специфические методы лабораторного скрининга донорской крови.

В настоящее время для скрининга донорской крови в рутинной лабораторной практике широко используются иммунологические методы (иммуноферментный анализ (ИФА), хемилюминесцентный иммунный анализ (ИХЛА), иммунный блоттинг (ИБ), реакции гемагглютинации и агглютинации частиц (РГА/РА), быстрые/простые тесты для экспресс-диагностики), предназначенные для детекции антител и антигенов возбудителей ГТИ, а также высокотехнологичные молекулярно-биологические методы, основанные на анализе нуклеиновых кислот (ДНК и/или РНК) патогенов - метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и метод амплификации нуклеиновых кислот (НАТ-диагностика).

Научно-обоснованные данные, полученные при изучении антигенной структуры и особенностей организации генома возбудителей вирусных инфекций с учетом последних достижений иммунологии, иммунохимии и биотехнологии, привели к совершенствованию серологической лабораторной диагностики, улучшению качества диагностических тест-систем, повышению их чувствительности и специфичности.

Наибольшее практическое распространение получили ИФА тест-системы 3-его (для выявления антител к рекомбинантным белкам возбудителей) и 4-го поколения (для одновременного выявления антител к возбудителю и его антигенов), а также ИХЛА, ПЦР и НАТ тесты.

Введены алгоритмы выявления маркеров вирусных инфекций в донорской крови с учетом разделения скринингового и подтверждающего этапов серологического тестирования донорской крови, а также NAT-тестирование для обнаружения ВИЧ, ВГВ и ВГС во всех образцах, отобранных во время донации крови и ее компонентов, в качестве обязательных.

Благодаря использованию высокотехнологичных методов лабораторной диагностики удастся существенно повысить эффективность исследований и выявляемость инфекций на ранней стадии заболевания, тем самым обеспечивать максимально возможный уровень вирусной безопасности донорской крови.

Частота встречаемости ГТИ у доноров крови в России и за рубежом

У доноров крови в РФ, также как и в других государствах мира, при проведении лабораторных скрининговых исследований регистрируются случаи выявления маркеров ГТИ с разной частотой обнаружения.

Учитывая высокую распространенность ГТИ среди населения, российские исследователи постоянно изучают официальные общенациональные данные о частоте встречаемости ГТИ в донорской популяции и анализируют основные тенденции ее динамики для прогнозирования медицинских отводов от донорства.

Таблица 1.

Динамика выявляемости ГТИ у доноров крови в РФ в 2007-2014 гг., % [7]

Инфекция	ВИЧ	ВГВ	ВГС	Источник
Год				
2007	0,07	0,90	1,60	Селиванов Е.А. и др., 2009
2008	0,08	0,08	1,30	
2009	0,09	0,60	1,20	Селиванов Е.А. и др., 2010
2010	0,20	0,60	1,10	Селиванов Е.А. и др., 2011
2011	0,10	0,60	1,00	Селиванов Е.А. и др., 2012
2012	0,11	0,47	0,77	Чечеткин А.В. и др., 2014
2013	0,10	0,41	0,79	
2014	0,10	0,34	0,81	Чечеткин А.В. и др., 2015

В работе Хубутя М.Ш. и соавт. (2016) представлена информация о частоте выявления маркеров ГТИ у доноров крови РФ в динамике за 2007-2014 гг. (табл. 1) [7].

По данным ряда авторов (Селиванов Е.А. и др., 2011, 2012; Чечеткин А.В. и др., 2014-2017, Бубнова Л.Н., 2016), частота выявления маркеров ГТИ в 2011-2016 гг. в России составляла: 0,09-0,2% для маркеров ВИЧ-инфекции, 0,53-1,1% - маркеров ВГС, 0,26-0,6% - HBsAg, 0,39-0,7% - сифилиса.

Коллектив специалистов Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (Данильченко В.В. и др., 2018) проанализировал основные показатели деятельности учреждений службы крови России, изложенные в форме отраслевой статистической отчетности № 39 "Сведения о заготовке и переработке крови и ее компонентов и препаратов" за 2017 год, и опубликовал полученные результаты. Из общего числа 1 321 794 доноров крови и ее компонентов доля доноров, отведенных от донорства вследствие выявления у них подтвержденных маркеров ГТИ, составила: ВИЧ-инфекции - 0,11%, поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) - 0,29%, антител к ВГС - 0,48%, маркеров возбудителя сифилиса - 0,34%. Авторы отметили, что показатели инфицированности среди первичных доноров существенно выше, чем среди регулярных доноров. В структуре группы отведенных доноров вследствие выявления маркеров ВИЧ-инфекции доля первичных доноров составила 45,4%; выявления HBsAg - 49,1%, антител к ВГС - 70,0%, маркерами возбудителя сифилиса - 63,0% [8].

Исследователи из ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ (Туполева Т.А. и др., 2018) представили данные о частоте выявления ин-

фекционных маркеров при исследовании 113 867 образцов донорской крови и ее компонентов в динамике с 2010 по 2018 гг. Отмечена устойчивая тенденция к снижению частоты выявления маркеров ГТИ у доноров крови и ее компонентов, причем для некоторых инфекций снижение наблюдается более чем на порядок. Так маркеры ВИЧ-инфекции выявлялись менее чем в 1% случаев, а с 2013 г. отмечено значительное (в 10 раз) снижение частоты выявления анти-ВИЧ. Маркеры ВГВ и ВГС (HBsAg и анти-ВГС) в 2010 г. были причиной брака 0,6 и 1,4% компонентов крови, а в 2018 г. - только 0,06 и 0,12% соответственно. Антитела к возбудителю сифилиса в 2010 г. выявлены в 0,9% случаев, в 2013-2014 гг. - в 0,3%, а в 2018 г. - только в 0,04% [9].

Несмотря на общероссийские тенденции к уменьшению общей частоты выявления у доноров крови в нашей стране остаются высокими показатели выбраковки крови в результате выявления или получения сомнительных результатов на маркеры ГТИ. Так, в 2014 г. в структуре брака консервированной крови обнаружение HBsAg составило 3,64%, анти-ВГС - 8,90%, АТ/АГ ВИЧ - 1,18% среди других причин, в число которых входят сомнительные реакции на ГТИ - 34,66% (Чечеткин А.В. и др., 2015). Значительный объем забракованной крови в результате получения сомнительных результатов связывают с применением недостаточно качественных тест-систем (Селиванов Е.А. и др., 2011). Только по ложноположительным результатам на ГТИ доля забракованной крови в РФ более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в США (Жибурт Е.Б. и др., 2010).

Проблема распространения ГТИ у доноров крови стоит достаточно остро не только в РФ, но и во многих зарубежных странах. В своей работе Хубутия М.Ш. и соавт. (2016) подчеркивают, что во всем мире данные об инфекциях у доноров принято рассчитывать на 100 000 человек. При этом учреждения службы крови зарубежных стран учитывают такие показатели как распространенность (превалентность, prevalence) - и встречаемость (инцидентность, incidence) [7]. Авторы приводят данные отчета Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) за 2011 г. о распространенности и встречаемости ГТИ у доноров крови в странах Европы (на 100 000 человек): данные показатели для ВИЧ-инфекции зафиксированы в диапазоне 2,49 - 54,39 и 0,45 - 16,61, соответственно; для ГВ - 8,83 - 3224,29 и 0,25 - 64,57; для ГС - 7,75 - 1536,86 и 0,39 - 150,97, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов в донорской популяции у жителей стран Восточной и Южной Европы [7].

Совершенствование диагностических тест-систем (повышение их чувствительности, создание комбинированных ИФА тест-систем для одновременного выявления антигена и антител) способствуют более раннему выявлению инфекций.

Однако в мировой практике, в том числе и в России, встречаются случаи посттрансфузионного заражения реципиентов ГТИ при отрицательных результатах серологического тестирования. Так, например, в 2011 г. в США зарегистрировано 36 случаев передачи ВИЧ реципиенту [10], а в России за период 2002-2008 гг. зарегистрировано 7 случаев передачи ВИЧ при переливании крови [11], а за период 2014-2018 гг. - 15 случаев (в 2014 г. - 5 случаев, в 2015 г. - 4 случая, 2016 г. - 3 случая, 2018 г. - 3 случая) заражения ВИЧ-инфекцией при переливании компонентов крови от доноров реципиентам [12]. При этом наиболее частой причиной заражения реципиента становится низкая концентрация вируса в клетках крови донора - эритроцитах, тромбоцитах, - заготовленных в период "окна" [13].

Возможные причины отрицательных результатов скрининговых тестов

Существует несколько причин отрицательных результатов первичных скрининговых тестов, которые не исключают наличие инфекции, среди которых: период "серологического окна" на ранних стадиях ВИЧ-, ВГВ- и ВГС-инфекций, вирусная гетерогенность (наличие вариантов, штаммов и субтипов вирусов, не детектируемых скрининговыми тестами), латентные (оккультные) формы гепатитов В и С и проблемы их выявления, существование так называемых "ускользающих" мутантов (escape-mutants) ВГВ, хроническая иммунонегативность (или атипичная сероконверсия, при которой определяются низкие титры антител на поздних стадиях хронической инфекции) и другие.

Причинам невыявления ГТИ у доноров посвящены многочисленные исследования зарубежных и отечественных авторов. В настоящем дайджесте публикаций представлен ряд работ, касающихся наиболее актуальных проблем скрининга донорской крови на ГТИ.

1. Период "серологического окна"

Несмотря на существенный прогресс в развитии лабораторных методов исследования донорской крови на маркеры ГТИ остается риск передачи инфекций с переливаемыми гемокомпонентами из-за наличия периода "серологического окна".

1.1. Период "серологического окна" ВИЧ-инфекции

При проведении исследований на антитела к ВИЧ в период "серологического окна" получают ложноотрицательные результаты, их вероятность колеблется в пределах 0,001-0,3%, в зависимости от распространенности ВИЧ-инфекции в популяции [14]. Промежуток времени от момента инфицирования до обнаружения антител к ВИЧ методом ИФА составляет в среднем 3-4 недели, однако в некоторых случаях серонегативный период может затягиваться до 3-8 месяцев (Simon F. et al., 1998). В своей работе, посвященной анализу проблем лабораторного определения гемоконтактных инфекций, Улюкин И.М. и соавт. (2013) отмечают, что, несмотря на продолжительный серонегативный период, почти у всех инфицированных в течение 6 месяцев после заражения происходит сероконверсия, хотя у 3% пациентов с отрицательными результатами скринингового анализа на антитела к ВИЧ выявляется антиген p24 [15]. Кроме того, что большинство коммерческих тест-систем не способны обнаружить антитела к ВИЧ подтипа О, и ни одна тест-система не выявляет антитела к подтипу N (Gautheret - Dejean A. et al., 2008), и что чаще всего ложноотрицательные результаты наблюдаются при ВИЧ-2-инфекции, для диагностики которой требуются специальные тест-системы. Вместе с тем, авторы подчеркивают, что использование на современном этапе более чувствительных ИФА-диагностик 4-го поколения, выявляющих не только антитела к ВИЧ, но и антиген p24, позволяет сократить период "серологического окна" на 8-10 дней по сравнению с тест-системами 3-го поколения (Padeh Y.C. et al., 2005) и обнаружить как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 [15].

1.2. Период "серологического окна" гепатита В

Основным скрининговым маркером гепатита В является поверхностный антиген вируса (HBsAg). Контроль донорской крови на наличие HBsAg является обязательным практически во всех странах мира. У доноров крови РФ в соответствии с нормативно-методическими документами при каждой донации проводят обязательное исследование крови на наличие HBsAg с использованием высокочувствительных диагностических тест-систем (рекомендуемая аналитическая чувствительность 0,01 - 0,1 МЕ/мл), определение уровня активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), а с июня 2019 г. - определение ДНК вируса при помощи молекулярно-биологических методов исследований (NAT) [16, 17, 18].

В настоящее время лабораторная диагностика острой ВГВ-инфекции основывается на определении HBsAg и анти-HBc IgM, а также маркеров репликации вируса - HBeAg (за исключением лиц, инфицированных штаммами ВГВ с мутациями в области pre-C-гена) и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ в сыворотке крови. HBsAg в большинстве случаев обнаруживается уже в инкубационном периоде (через 3-5 недель от момента инфицирования), при остром течении гепатита выявляется в крови в течение 5-6 месяцев.

При этом может существовать короткий промежуток времени (от 1-2 недель до 2 месяцев) между исчезновением HBsAg и появлением антител к нему (анти-HBs) - так называемое "серологическое окно". По данным некоторых авторов продолжительность фазы "окна" может составлять 3-4 мес. с колебаниями до года. Присутствие HBsAg более 6 мес. рассматривают как фактор хронизации инфекции. Возможно пожизненное носительство HBsAg без клинических проявлений при латентной интегративной форме заболевания.

Несмотря на то, что для скринингового определения HBsAg в сыворотке крови используются высокочувствительные ИФА-тест-системы, имеют место случаи пост-трансфузионного гепатита В (Saraswat S., 1996; Satake M., 2007). Рутинные диагностикумы обладают различным потенциалом детекции HBsAg - не все ИФА тесты могут со 100%-й вероятностью выявить его у обследуемых лиц.

Ложноотрицательные результаты тестов на HBsAg могут быть обусловлены тем, концентрация HBsAg в сыворотке крови ниже 0,1 МЕ/мл (уровень определения), что может быть:

- в инкубационном периоде до появления клинических проявлений заболевания (период "серологического окна", время которого уровень HBsAg находится ниже предела детекции);
- на ранней стадии инфекции или перед прекращением циркуляции HBsAg в крови;
- при хронической инфекции;
- при наличии мутаций в вирусном геноме, которые вызывают изменение структуры антигенных эпитопов HBsAg (аминокислотные замены в антигенных детерминантах HBsAg способны значительно снижать связывание с ними антител, применяемых в тестах), а также снижение секреции вируса из клеток;
- при сочетанной инфекции ВГВ и ВГС или ВГВ и ВИЧ; ВГС и ВГС могут подавлять репликацию ВГВ;
- при неспособности используемых диагностических наборов выявлять некоторые субтипы HBsAg.

1.3. Период "серологического окна" гепатита С

Алгоритм скрининговых исследований донорской крови и ее компонентов на ВГС-инфекцию основывается на обнаружении в образцах сывороток или плазмы крови специфических маркеров вируса: антител к антигенам ВГС (анти-ВГС), относящихся к иммуноглобулинам классов G и M (IgG, IgM), а также нуклеиновой кислоты возбудителя (Ющук Н.Д. и др., 2010). Период "серологического окна", при котором не выявляются анти-ВГС, но присутствуют РНК ВГС и вирусные белки, составляет примерно 2 месяца [19]. С целью совершенствования лабораторной диагностики ВГС-инфекции были последовательно разработаны тест-системы 4-х поколений, позволяющие сократить время "серологического окна". Современные диагностикумы обладают достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и простотой использования (Михайлов М.И., 2001; Шахгильдян И.В. и др., 2003; Чеканова Т.А. и др., 2007).

Однако, несмотря на совершенствование ИФА тест-систем для детекции анти-ВГС, существует проблема получения ложноотрицательных результатов, причины которых могут быть разными [20].

Во многом это может быть связано с тем, что наборы реагентов из-за высокой антигенной изменчивости вируса не

всегда способны улавливать измененные паратопы антигенов, циркулирующих в крови инфицированного человека (Чеканова Т.А. и др., 2007; Москалев А.В. и др., 2009; Масалова О.В., 2011).

Также причиной может быть наличие у пациентов как острой инфекции в период "серологического окна", так и хронической - с отсутствием специфического антителообразования, например, на фоне иммуносупрессии у лиц с ВИЧ-инфекцией, после гемодиализа и трансплантации органов и т. д. (Strader D.B. et al., 2004; Рудой А.С. и др., 2009; Brun P. et al., 2010; Казаченко М.Г. и др., 2011). В своей работе Белякова В.В. (2014) ссылается на описание рядом авторов (Федоров Н.А. и др., 2004; Beld M. et al., 1999; Maple P.A. et al., 1994) случаев ВГС-инфекции с длительным периодом "серологического окна" при наличии в крови РНК ВГС, (например, у доноров с иммуносупрессией) или отсутствия анти-ВГС у доноров с иммунодефицитными состояниями [21].

Кроме того, при развитии ОГС в условиях постоянно повышающейся концентрации антигена в результате репродукции вируса происходит активное снижение концентрации специфических антител за счет их включения в состав иммунных комплексов; гуморальный иммунитет подавляется в результате синтеза набора цитокинов, стимулирующих клеточное звено иммунной системы (Гараев М.М. и др. 2008). Так, наблюдается длительное "серологическое окно" от 3 до 6 месяцев, на протяжении которого тест является отрицательным, до тех пор, пока количество антител не достигнет детектируемого уровня (Siavoshian S. et al., 2004; Филатов Ф.П., 2007; Туполева Т.А., 2007). В этот период инфицированные лица являются потенциальными источниками ГС [20]. Все эти особенности необходимо учитывать и при проведении исследований донорской крови с использованием высокочувствительных диагностикумов.

Потапнев М.П. и соавт. (2013) акцентируют, что максимально сократить период "серологического" окна позволяют методы молекулярно-генетической диагностики (генодиагностики), при помощи которых можно обнаружить геном вируса в тот период, когда другими методами его обнаружить невозможно. Иммунный ответ организма на антиген развивается в среднем в течение месяца, а использование методов генодиагностики позволяет сократить период диагностического окна до 2-х недель (т.е. геном вируса обнаружен, а антитела к нему пока еще не синтезировались). С этой целью для исследования донорской крови применяют методы ПЦР и NAT для обнаружения нуклеиновых кислот вирусов [22].

2. Генетическая гетерогенность вирусов

Одной из причин, не позволяющих определить маркеры возбудителей ГТИ, является наличие в крови донора генетических вариантов вирусов, не выявляемых некоторыми тест-системами. На современном этапе хорошо известно существование генетического многообразия этих вирусов, изучено и описано в работах зарубежных и российских исследователей его влияние на чувствительность серологических методов диагностики.

2.1. Генетическая гетерогенность ВИЧ

Рассматривая существующие проблемы лабораторного определения гемоконтактных инфекций в своем обзоре Улюкин И.М. и соавт. (2013) констатируют, что в настоящее время выделяют два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, ами-

нокислотные последовательности которых гомологичны на 40-60%. Поэтому в 20-30% случаев, в зависимости от применяемой методики ИФА, у больных ВИЧ-2-инфекцией получают отрицательный результат серологического тестирования на ВИЧ-1 [15].

Группа ВИЧ-1 состоит из подтипов, обозначаемых буквами А, В, С, D, F, N, G, H, J, K, O, и 15 циркулирующих рекомбинантных форм (CRF). Большинство случаев ВИЧ-инфекции приходится на долю шести разновидностей ВИЧ-1 четырех подтипов (А, В, С, D) и двух циркулирующих рекомбинантных форм - CRF01_AE и CRF02_AG. В основном случаи ВИЧ-инфекции в мире вызваны ВИЧ-1, за исключением незначительного количества случаев, вызванных штаммами ВИЧ-2, происходящими из Западной Африки.

Авторы подчеркивают, что инфицирование ВИЧ-2 следует исключать в следующих случаях: у пациентов родом из стран Восточной Африки; у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой (ВН) при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ); у пациентов, которые могли заразиться ВИЧ-2 по данным эпидемиологического анамнеза; у пациентов, у которых результаты ИБ на ВИЧ-1 отрицательны, сомнительны или атипичны. [15]

Однако в начале 2000-х годов влияние генетического многообразия на чувствительность серологической диагностики ВИЧ-инфекции было еще недостаточно изучено (Apetrei C, 1996; Weber W, 2003). В связи с этим интерес представляют опубликованные данные исследований Weber W. (2006, США) [23]. Автор отмечает, что активное изучение чувствительности вновь разработанных тест-систем было осложнено невозможностью получения сероконверсионных образцов с ВИЧ-1 не В субтипов. В качестве замены сероконверсионных панелей для оценки чувствительности антиген-определяющей компоненты тест-систем 4-ого поколения использовали серии разведений вирусных лизатов различных групп и субтипов (Weber W, 2002). Исследования трех случаев первичной инфекции ВИЧ-1 циркулирующей рекомбинантной формы A01_AE (ранее классифицированный как субтип E) продемонстрировали, что тест-системы 4-ого поколения по сравнению с тест-системами 3-его поколения сократили диагностическое окно в случае первичной инфекции ВИЧ-1 субтипа E. Самая чувствительная тест-система 4-ого поколения обнаружила инфекцию ВИЧ-1 на 11 дней раньше, чем 5 тест-систем 3-его поколения для определения антител. Параллельно результатам, зарегистрированным для коммерчески доступных сероконверсионных панелей на ВИЧ-1 субтипа В, системы с наиболее чувствительной антигенной компонентой демонстрировали наибольшее сокращение диагностического окна по сравнению с NAT-тестами на ВИЧ. Поскольку генетические отличия антигена p24 между субтипами ВИЧ-1 незначительны, авторы предположили, что тест-системы 4-ого поколения с высокочувствительной антигенной компонентой улучшают раннюю диагностику ВИЧ-инфекции независимо от многообразия штаммов. Исследователями отмечено также, что эти тест-системы наилучшим образом проявили себя и при работе с сериями вирусных лизатов группы М, группы О и ВИЧ-2 (Weber W, 2003). Разница в чувствительности антигенной составляющей в отношении субтипов ВИЧ-1, которая наблюдалась в различных исследованиях (Weber W, 2002; Ly TD, 2001; Sickinger E, 2004), по мнению авторов, больше зависела от общего порога обнаружения, чем от генети-

ческого разнообразия штаммов ВИЧ-1 [23].

Позднее, в многочисленных исследованиях разных авторов было показано, что одна из сложностей диагностики инфекции заключается в чрезвычайно высокой вариативности вируса иммунодефицита человека. Гетерогенность ВИЧ внутри одного субтипа составляет 8-17%, а между субтипами может достигать 42% [24], что естественно является причиной различий в антигенной структуре вируса, которые осложняют разработку диагностических тестов. Такая вариативность может влиять на аналитическую чувствительность тестов, что было показано в ряде исследований (Gaudy C. et al., 2004; Ly T.D. et al., 2012; Qiu X. et al., 2017).

Так, Gaudy C. et al. (2004) описали случай инфекции, вызванной ВИЧ-1, не выявленной при помощи высокочувствительного комбинированного теста для одновременного определения антигена p24 и антител к вирусу. Обнаруженный штамм ВИЧ-1 был отнесен к субтипу В, характеризующемуся уникальной аминокислотной последовательностью в иммунодоминантном эпитопе трансмембранного гликопротеина gp41. Иммунохимический анализ показал, что наличие у штамма ВИЧ-1 данной последовательности не позволило детектировать антитела к ВИЧ [25].

В дальнейшем Ly T.D. et al. (2012) представили результаты исследования по оценке эффективности комбинированных антиген-антителных (АГ/АТ) ИФА-тестов на ВИЧ по выявлению АГ p24 у различных изолятов ВИЧ. Данное исследование проводили в связи с тем, что в 2010 году во Франции был опубликован нормативный документ по лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции, регламентирующий использование тест-систем, предназначенных для одновременного обнаружения антител (АТ) к ВИЧ и антигена (АГ) p24, с пределом чувствительности по АГ p24 не ниже 2 МЕ/мл. Введение данной меры поставило вопрос о способности таких тестов одинаково выявлять все варианты ВИЧ.

Для оценки чувствительности 10 комбинированных тестов на ВИЧ при выявлении АГ p24 авторы использовали 2 эталонных стандарта (стандарт ВОЗ и национальный стандарт Франции), исследовали 297 образцов сыворотки крови, содержащих 99 изолятов вируса, полученных из культуры клеток ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различных субтипов и групп, и 9 нативных образцов сыворотки крови от пациентов с первичной ВИЧ-инфекцией.

По результатам исследования предел обнаружения (limit of detection; LOD) тестами АГ p24 варьировал от 0,505 до 1,90 МЕ/мл и от 11,9 до 33,5 мкг/мл при использовании стандарта ВОЗ и национального стандарта Франции соответственно. Общий процент положительных образцов варьировал от 26,8 до 74,5%. Ни одна из пяти тест-систем не выявила образцы, содержащие по крайней мере 1 субтип ВИЧ группы М, три тест-системы - образцы, содержащие ВИЧ группы О и шесть тест-систем - образцы, содержащие ВИЧ группы Р. Три теста смогли обнаружить 2-10 образцов (из 30), содержащих ВИЧ-2. Зарегистрирован большой разброс значений LOD для каждого изолята ВИЧ группы М по результатам разных тестов. Доля изолятов ВИЧ, обнаруженных при уровне АГ p24 менее 2 МЕ/мл, варьировала от 22 до 98,7%. Данное исследование продемонстрировало, что, несмотря на то, что аналитическая чувствительность тестов отвечает требованиям стандартов, многие из АГ/АТ-тестов на ВИЧ не могут выявить первичную ВИЧ-инфекцию, вызванную штаммами

ВИЧ-1 не-В и не-М субтипов и ВИЧ-2 [26].

Позднее, исследователи из США и Канады (Qiu X. et al., 2017) опубликовали результаты сравнительной оценки трех комбинированных тестов на АТ/АГ ВИЧ (ARCHITECT HIV Combo, производства Abbott; ADVIA Centaur HIV Combo, производства Siemens и BioPlex HIV Ag-Ab, производства Bio-Rad), одобренных Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств (FDA, США). Исследование проводили с использованием образцов сероконверсионных панелей генетического многообразия ВИЧ и диагностических образцов. Чувствительность и специфичность тестов оценивали с использованием панели 28 образцов сыворотки крови от пациентов, инфицированных распространенными штаммами ВИЧ и 17 изолятов культивируемых вирусов разных генотипов, 6 сероконверсионных панелей сывороток крови, 4 образцов сыворотки крови пациентов с острой инфекцией, международного стандарта ВОЗ на антиген р24 ВИЧ и 4020 клинических образцов.

Были получены следующие результаты: LOD АГ р24 с использованием стандарта ВОЗ составил 0,19 МЕ/мл, 0,70 МЕ/мл и 1,77 МЕ/мл для тестов BioPlex, ARCHITECT и Centaur соответственно. Диапазон распределения LOD АГ р24 по 15 изолятам ВИЧ-1 был значительно меньше в тесте ARCHITECT (5-33 пг/мл), чем в BioPlex (11-198 пг/мл) и Centaur (6-384 пг/мл). При использовании всех тест-систем обнаружены антитела к большинству вариантов ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Однако при выявлении антител к ВИЧ-1 группы М (CRF02_AG), побочных групп О и N наблюдалась пониженная чувствительность у теста Centaur. Тесты BioPlex и ARCHITECT показали лучшую чувствительность при исследовании образцов сероконверсионной панели, чем тест Centaur, выявив ВИЧ в одном образце раньше (3-7 дней) в 4 (BioPlex) и 3 (ARCHITECT) из 6 сероконверсионных панелей. Тест ARCHITECT продемонстрировал более высокую специфичность (99,90-100%) по сравнению с тестами BioPlex (99,80%) и Centaur (99,42%).

Авторы пришли к выводу, что в целом тесты ARCHITECT и BioPlex показали более высокую эффективность, чем тест Centaur, особенно при выявлении первичной ВИЧ-инфекции в острой стадии.

Изучение генетической гетерогенности ВИЧ и возможностей идентификации разных субтипов вируса лабораторными методами активно проводится и в РФ.

Российские исследователи (Лаповок И.А. и соавт., 2017) подчеркивают, что в связи с продолжающимся нарастанием эпидемии ВИЧ в РФ регистрируется увеличение гетерогенности вирусной популяции, появляются новые уникальные формы вируса. Отметили, что в РФ существует ряд особенностей в отношении циркуляции вариантов ВИЧ-1 по сравнению со странами Западной Европы, Америки, Африки и Азии. ВИЧ-1 субтипа А в настоящее время классифицируемый как субтип А6, в начале 2000-х годов был ответственен более чем за 90% новых случаев инфекции. До настоящего времени он распространен более чем среди 80% ВИЧ-инфицированных. Следующим по представленности идет вирус субтипа В, который обнаруживается приблизительно у 8% больных. Реже встречаются субтипы G, C, D, рекомбинантные формы CRF01_AE, CRF02_AG, CRF06_cpx, CRF11_cpx, CRF63_02A1, а также АВ-рекомбинанты [27].

2.2. Генетическая гетерогенность ВГВ

Одним из ведущих аспектов проблемы ГВ является генетическая вариабельность возбудителя, которая в ряде случаев обуславливает недостаточную эффективность серологической диагностики инфекции.

Генетическая вариабельность генома ВГВ позволяет развиваться различным генотипам, субгенотипам и серотипам вследствие эволюции генома вируса, на который оказывают влияние многообразные селективные факторы. На сегодняшний день выделяют 10 различных географически распространенных генотипов ВГВ, которые обозначаются латинскими буквами от А до J (Emekdas G. et al., 2002) и большое число субгенотипов ВГВ. В нуклеотидной последовательности полных геномов ВГВ различных генотипов отмечены различия не менее чем на 8%. Проведенные исследования генотипов А, В, С, D и F ВГВ способствовали определению внутри них ряда субгенотипов, неидентичность полных геномных последовательностей, которых составляет от 4 до 8%. Кроме того, в ряде работ (Wang Z. et al., 2005; Cui S. et al., 2012) показано, что при одновременной инфекции, вызванной ВГВ различных генотипов, могут образовываться рекомбинантные генотипы [28].

Для каждого генотипа характерны определенные географические и этнические особенности распространенности. Так, генотипы В и С преобладают в высокоэндемичных областях (в первую очередь, страны Азии), где перинатальная трансмиссия играет важную роль в распространении вируса, тогда как генотипы А, D, E, F, G (с преобладанием А и D) чаще выявляют в областях, где основным способом передачи ВГВ-инфекции является горизонтальный (Livingston S. E., 2007; Barcena Marugan R., Garcia Garzon S., 2009). В работе Герасимовой В.В. и соавт. (2015) проанализированы молекулярно-эпидемиологические особенности ГВ, описана современная классификация и приведены подробные сведения о распространенности различных генотипов ВГВ в различных регионах земного шара. Обобщенные данные о распространенности различных генотипов ВГВ в различных странах мира представлены в табл. 2 [28].

В РФ доминирующими являются генотипы D (около 90% случаев) и А (около 10% случаев), однако на разных территориях частота генотипов может различаться. В некоторых регионах РФ доля генотипа А может быть значительно выше, например, Республика Саха (Якутия) - до 50%, Кабардино-Балкарская Республика - более 30%. Генотип С является эндемичным для коренного населения Чукотского АО, где его доля достигает 25% [17].

Установлено, что острая инфекция, вызванная генотипами А и D ВГВ, приводит к более высокой частоте хронизации, чем вызванная генотипами В и С (Lin C.L. et al., 2011). У пациентов с генотипами С и D, в отличие от больных с генотипами А и В, наблюдаются более низкие показатели спонтанной сероконверсии (HBeAg в анти-HBe). Генотип С ВГВ имеет более высокую частоту мутаций в основном промоторе гена С (BCP) A1762T/G1764A и демонстрирует более высокую вирусную нагрузку, чем генотип В (Lin C.L. et al., 2011). Аналогичным образом, генотип D имеет более высокую распространенность мутации в области (BCP) A1762T/G1764A, чем генотип А. Эти наблюдения позволяют предположить наличие существенных различий в патогенезе инфекций, вызванных разными генотипами ВГВ. Например, генотипы С и D, могут способ-

Таблица 2.

Географическая распространенность генотипов вируса гепатита В [28]

Генотип ВГВ	Географическое распространение
A	США, Центральная Африка, Индия, Северо-Западная Европа, Россия
B1	Китай, Индонезия
B2	Вьетнам
C	Восточная Азия, Корея, Китай, Япония, Тайвань, Вьетнам, Полинезия, Австралия, США
D	Россия, Средиземноморье, Средний Восток, Индия, США
E	Западная Африка
F	США (редко), Центральная и Южная Америка, Полинезия
G	Европа, США (редко)
H	Центральная и Южная Америка
I	Вьетнам, Лаос
J	Япония

ствовать более тяжелому течению заболеваний печени, в том числе формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, пациенты, инфицированные генотипами А и В, лучше отвечают на интерферонотерапию, чем пациенты с генотипами С и D (Lin C.L. et al., 2011). Следовательно, определение генотипа ВГВ имеет важное клинико-диагностическое значение [28]. Несмотря на то, что определение генотипа ВГВ пока не вошло в рутинную практику, оно становится все более доступным. В настоящее время в РФ уже имеются зарегистрированные диагностические тест-системы для генотипирования ВГВ на основе ПЦР в реальном времени.

В последнее время особое значение придается выявлению и изучению морфологии мутантных форм вируса, в том числе в свете обеспечения инфекционной безопасности донорской крови.

В своем исследовании Елпаева Е.А. и соавт. (2015) отмечают, что генетическая гетерогенность вирусной популяции в организме хозяина обусловлена двумя ключевыми факторами [29]. Первый из них связан с адаптацией вируса к организму хозяина и противостоянием иммунной системе организма. Например, показано, что нуклеотидные замены в preCore/Core и preS/S областях генома ВГВ приводят к снижению уровня экспрессии вирусных белков HBeAg и HBsAg, что в свою очередь, приводит к невозможности определения этих белков серологическими методами (Tong S., 2005; Lin C.L., Kao J.H., 2015). Второй фактор связан с воздействием противовирусной терапии. Длительное лечение препаратами на основе аналогов нуклеозидов и нуклеотидов часто приводит к развитию лекарственной устойчивости за счет возникающих аминокислотных замен в области обратной транскриптазы полимеразного белка вируса (Gao S., 2015; Dandri M., Locarnini S., 2012). Из-за наличия в геноме ВГВ перекрывающихся открытых рамок считывания (ОРС) мутации в полимеразном гене могут изменять и свойства поверхностных белков. Мутации в S-гене вируса (PreS/S-мутации) изменяют антигенную структуру основной а-детерминанты HBsAg,

что препятствует его выявлению в сыворотке крови доступными тест-системами (Pollicino T. et al., 2012). Кроме того, лекарственная резистентность может одновременно сопровождаться изменениями HBsAg, что приводит к ускользанию мутантов от диагностических тестов и от антител, вызванных вакцинацией. Вместе с тем, увеличение длительности инфицирования способствует росту удельного веса мутантных штаммов, что приводит к снижению безопасности переливаемой крови. Поэтому наиболее чувствительным маркером является ДНК ВГВ [15].

Однако первичная диагностика ГВ традиционно строится на выявлении в сыворотке крови больного HBsAg, а не на определении ДНК ВГВ, что связано с существованием случаев выявления HBsAg при отрицательном результате теста на ДНК ВГВ. Действительно, продукция "пустых" частиц HBsAg на несколько порядков превышает продукцию зрелых вирионов, содержащих вирусную ДНК (Kao J., 2008). Но с внедрением чувствительных тестов для выявления ДНК ВГВ, позволяющих выявлять вирусную ДНК в концентрациях менее 1000 копий/мл, ситуация изменилась кардинальным образом. Стало очевидно, что существует значительное количество случаев ВГВ-инфекции, ускользающих от диагностики при тестировании на HBsAg, но сопровождающихся присутствием в крови вирусной ДНК. Данное явление, называемое скрытой ВГВ-инфекцией, особое значение имеет с точки зрения инфекционной безопасности донорской крови, поскольку скрининговое тестирование на ВГВ в службе крови строится на выявлении HBsAg [30].

2.3. Генетическая гетерогенность ВГС

Лабораторный скрининг донорской крови стремительно развивается по пути применения новых и усовершенствования методов детекции маркеров инфицирования. Используются современные диагностикумы на основе ИФА и ИХЛА для определения антител к ВГС, разные варианты ПЦР для качественной и количественной детекции нуклеиновой кислоты РНК ВГС (ПЦР с обратной транскрипцией, ОТ-ПЦР и другие). Несмотря на достигнутый прогресс, сохраняется остаточный риск трансфузионного инфицирования ВГС, величина которого определяется продолжительностью периода "серологического" окна, напрямую зависящей от чувствительности лабораторных методов.

Одной из причин существования остаточного риска инфицирования является наличие в крови генетических вариантов вируса, не выявляемых некоторыми тестами. По данным ряда исследователей (Шустов А.В., 2003; Мукомолов С.Л., 2003; Suzuki T. et al., 2007; Pockros P.J., 2010; Ильченко Л.Ю. и др., 2010), внедрение молекулярно-генетических методов исследования позволило выявить наиболее высокую генетическую гетерогенность ВГС по сравнению с другими возбудителями вирусных гепатитов.

В основу генотипической классификации ВГС положено изучение гетерогенности нуклеотидных последовательностей регионов core, E2, NS5 изолятов вируса, выделенных в разных территориях земного шара. Согласно современной классификации (Simmonds P. et al., 1998) выделяют 6 генотипов и более 100 субтипов вируса (обозначаются арабскими цифрами и прописными латинскими буквами в порядке их открытия 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a и т. д.) и множество квазивидов вируса - генетически близкородственных вариантов одного и того же изолята ВГС, которые возникают в результате мутаций в ходе репликации вируса в ор-

ганизме индивидуума [31]. Различия связаны с высокой скоростью мутаций вирусного генома и могут достигать 31-35%, по данным разных авторов (Новикова Н.А. и др., 2002; Чуланов В.П. и др., 2006). Различия нуклеотидной последовательности между субтипами могут составлять от 15 до 20%. Генетическая вариабельность квазивидов достигает 1-10% (Мукомолов С.Л., 2003; Шахгильдян И.В. и др., 2003; Чуланов В.П. и др., 2006).

В крупнейшей международной базе данных нуклеотидных последовательностей генома ВГС, собранных в Национальной лаборатории Лос-Аламос, США, представлены совокупные данные о географическом распространении вариантов вируса. Известно, что генотипы 1, 2, 3 распространены повсеместно, при этом тот или иной субтип доминирует в разных географических зонах. Наибольшее распространение в мире имеет 1b субтип ВГС. В России распространены преимущественно субтипы 1b и 3a, на долю которых приходится более 85% всех регистрируемых вариантов вируса, встречаются также 1a и 2a (Львов Д.К., 1997; Самохвалов Е.И., 2013). Исследования, касающиеся формирования новых генетических вариантов вируса, единичны как в РФ, так и в мире. На сегодняшний день описаны несколько случаев рекомбинации между разными генотипами ВГС, наиболее известны 1a/1b и 2k/1b, последняя из которых зафиксирована в России (Colina R. et al., 2004; Legrand-Abravanel F. et al., 2007; Kurbanov F. et al., 2008). Известно, что различные генотипы вируса неодинаково влияют на особенности течения инфекционного процесса, эффективность лечения и, возможно, на исход заболевания. Определение генотипа вируса имеет значение для доказательств пути передачи инфекции [20]. Имеются данные научных исследований о взаимосвязи отдельных генотипов ВГС с определенными путями его передачи. Считается, что субтип 3a коррелирует с внутривенным употреблением наркотических средств; 1b связывают с заражением через медицинские манипуляции, гемотрансфузии и гемодиализ; 2 генотип распространен среди лиц, инфицированных половым путем; 1a чаще выявляется у лиц с неустановленным путем передачи (Шустов А.В., 2003; Мартынюк Г.А. и др., 2004).

На современном этапе одним из важнейших аспектов обеспечения вирусной безопасности донорской крови и ее препаратов является повышение чувствительности используемых лабораторных тестов, направленное на сокращение периода "серологического окна".

В своей работе Михайлова Ю.М. и Быстрова Т.Н. (2014) подчеркивают, что чувствительность и специфичность скрининговых тестов во многом зависит от используемых компонентов: антигенов и антител, и отмечают, что в настоящее время постоянно ведутся исследования по разработке более эффективных антигенных конструкций для коммерческих тест-систем, что позволяет максимально учитывать высокую изменчивость вируса [20].

Так, Астраханцевой И.В. и др. (2012) отмечено, что в ряде случаев сероконверсия анти-ВГС способна приводить к значительным изменениям в структуре популяции квазивидов вируса. Селективный отбор жизнеспособных мутантов ведет не только к ускользанию вируса от иммунного ответа организма, но и к формированию антител с измененными паротопами, которые не будут улавливаться в диагностических тестах. Поэтому вопрос о способности различных иммуноферментных тест-систем определять

антитела с различными генотипами вируса требует пристального внимания. Поскольку все коммерческие тесты используют в качестве антигенов рекомбинантные белки или синтетические пептиды, созданные на основе полипептидной последовательности ВГС 1-го генотипа. Имеются данные, что антигены, полученные из NS3 области ВГС 1-го генотипа, в 5 раз более эффективно узнают антитела в сыворотках крови лиц, инфицированных ВГС 1-го генотипа, чем в клиническом материале от лиц, инфицированных вирусом 2-го или 3-его генотипов (Кудрявцева Е.Н. и др., 2007).

Несмотря на то, что определение антител является лишь косвенным методом для обнаружения ВГС, в службе крови на основании выявления анти-ВГС инфицированные доноры отбраковывают.

Одним из важных и проблемных моментов определения антител при помощи ИФА тест-систем на практике, являются неодинаковые результаты при использовании коммерческих тест-систем разных производителей. Результаты исследования проб, одинаково положительно реагирующих по отдельным неструктурным белкам вируса, интерпретируются по-разному. Сравнительное исследование с использованием коммерческих тест-систем отечественных и зарубежных производителей на панели сывороток крови доноров и лиц из групп риска инфицирования ВГС показало, что доля несовпадающих результатов составляет 2,7-13,4%. Ряд исследователей (Рогозина Н.В. и др., 2004; Сенягина Н.Е., 2011; Быстрова Т.Н. и др., 2011) отмечают, что регистрация несовпадающих результатов ИФА может быть связана с использованием производителями диагностикомов собственных антигенов оригинальной конструкции в качестве иммуносорбента. Кроме того, имеются данные о том, что не все ИФА тест-системы одинаково эффективно определяют антитела к различным генотипам ВГС (Кудрявцева Е.Н. и др., 2007) [20].

Таким образом, в настоящее время постоянное повышение диагностической чувствительности и специфичности тестов для определения антител к ВГС должно являться одной из основных задач лабораторной диагностики данной инфекции, особенно среди доноров крови.

3. Окультные гепатиты В и С

Использование современных скрининговых методов позволило значительно улучшить диагностику гепатитов В и С. Однако наряду с клинически выраженными формами этих гепатитов встречаются окультные формы инфекций, выявление которых имеет большое значение для обеспечения инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов.

3.1. Окультная ВГВ-инфекция

Существование окультной формы ГВ, характеризующейся низкой концентрацией вируса в крови при недетектируемом уровне HBsAg или наличие так называемых "ускользающих" мутантов HBsAg являются причинами ложноотрицательных результатов исследований донорской крови на маркеры ВГВ-инфекции.

Ранее утверждалось, что исчезновение HBsAg у пациентов с ВГВ-инфекцией ассоциировано с прекращением виремии и ремиссией заболевания. Однако накопленный исследовательский материал свидетельствует, что ДНК вируса в низких концентрациях продолжает определяться в сыворотке крови и ткани печени у некоторых пациентов с

недетектируемым уровнем HBsAg и при острой инфекции с самостоятельным разрешением, и при хронической инфекции или даже после успешно проведенного противовирусного лечения. Наличие данной клинической ситуации привело к возникновению концепции оккультной (occult), скрытой (silent), латентной (latent) ВГВ-инфекции (ОкГВ), которая характеризуется наличием вируса при недетектируемом уровне HBsAg [32].

В 2008 году экспертами Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) было дано определение истинной ОкГВ - инфекции, согласно которому оккультная форма ГВ характеризуется выявлением ДНК вируса в ткани печени при отсутствии детекции HBsAg в периферической крови. Установлено, что в редких случаях ДНК ВГВ может определяться и в крови, но в очень низкой концентрации (менее 200 МЕ/мл).

По профилю выявляемых антител было предложено различать серопозитивный ОкГВ (анти-HBc+ и/или анти-HBs+) и серонегативный ОкГВ (анти-HBc- и анти-HBs-).

По мнению экспертов, истинный ОкГВ необходимо отличать от "ложного". При "ложном" ОкГВ репликация вируса не подавлена, о чем свидетельствует высокий уровень ДНК ВГВ в крови (более 200 МЕ/мл). Было отмечено, что HBsAg в крови не обнаруживается в связи с мутациями в S гене, кодирующем белки вирусной оболочки [33].

Определение истинного латентного ГВ дают и Российские эксперты в области вирусологии (Ивашкин В.Т. и соавт., 2014) [17]. Согласно их описанию, существует вариант ВГВ-инфекции, когда HBsAg не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени может выявляться ДНК ВГВ. Следует отметить, что об истинно латентной (или ОкГВ) инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg не обнаруживается при использовании современных высокочувствительных лабораторных методов (с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл). Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBc, а уровень виремии (если вирус обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл) [17].

На протяжении нескольких последних десятилетий исследователи разных стран мира активно изучают различные аспекты проблемы ОкГВ-инфекции и регулярно проводят исследования, направленные на совершенствование уже известных и поиск новых, более эффективных методов ее диагностики.

Впервые наблюдение о данной форме ВГВ-инфекции было опубликовано более 40 лет назад при развитии посттрансфузионного гепатита В (ГВ) при переливании крови донора, содержащей анти-HBc [34].

С внедрением высокочувствительных методов, ОкГВ-инфекция выявлена в общей популяции; низкий уровень ДНК ВГВ выявляется в гепатоцитах больных ГЦК, в сыворотке крови доноров и их реципиентов, у больных, находящихся на гемодиализе, среди вакцинированных детей, при проведении пассивной иммунизации после трансплантации печени и при ВГС [35].

Данные о распространенности ОкГВ варьируют в зависимости от географического региона, специфичности и чувствительности рутинных серологических тестов и NAT метода.

По данным Hollinger F.B. et al. (2008) в западных странах, таких как США, ОкГВ выявляется у 0,1-2,4% HBsAg-негативных, анти-HBc-позитивных ($\pm$ анти-HBsAg) доноров крови [36]. Рас-

пространенность скрытой HBsAg-негативной инфекции среди доноров на территории РФ достигает 2% [37].

Исследования специалистов разных стран помогают установить как вирусологические, так и иммунологические аспекты ОкГВ-инфекции, способствующие более глубокому пониманию механизмов патогенеза данной формы ГВ, а также разработке новых эффективных и совершенствованию существующих диагностических средств для ее выявления.

Ранее, специалисты НПО "Диагностические системы" (Птицына Ю.С. и соавт., 2017) проанализировали и обобщили результаты выборочных исследований по данной проблематике и опубликовали данные в информационно-реферативном журнале компании [38]. Материалы не потеряли своей актуальности и в настоящее время. Приводим основные выдержки из этой публикации.

3.1.1. Вирусологические и иммунологические аспекты оккультного гепатита В

А. Длительная персистенция кольцевой ДНК вируса в ядрах гепатоцитов

Интересные факты по данной теме приведены в обзоре Morales-Romero J. et al. (2014). Возможно, особенности жизненного цикла ВГВ могут раскрыть причины формирования ОкГВ. Хотя конкретные механизмы, опосредующие формирование ОкГВ, до конца неясны, установлено, что для носителей ОкГВ характерна продолжительная персистенция ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК вируса (cccDNA) в ядрах гепатоцитов. Ковалентно-замкнутая кольцевая ДНК является промежуточной репликативной формой вирусной ДНК. Она очень стабильна, сохраняется в клеточном ядре в виде эписомальной ДНК и служит матрицей для транскрипции генов. Такие факторы, как стабильность и длительная персистенция cccDNA в ядрах гепатоцитов, а также высокая продолжительность жизни клеток печени способствуют сохранению инфекции до конца жизни человека [39].

Б. Интеграция вирусного генома в хромосому хозяина

Согласно наблюдениям Brechot C. et al. (2010) интеграция последовательностей ДНК ВГВ в геном хозяина часто встречается у пациентов с хронической формой инфекции и больных ГЦК. Однако в процессе интеграции часть генетической информации может быть утрачена. Результатом этого может быть отсутствие HBsAg в сыворотке крови, снижение продукции вирионов, недетектируемый уровень вирусной ДНК в сыворотке крови. Возможно, что интеграция вирусной ДНК является ключевым механизмом, лежащим в основе формирования оккультного гепатита после нескольких лет хронической инфекции [40].

В. Генетические мутации

Изучение механизмов возникновения ОкГВ-инфекции поддерживающих низкий, но стабильный уровень репликации вируса, позволило исследователям выявить наличие мутаций вируса в S-регионе. Мутации в преS/S регионе могут вызывать изменения антигенных свойств HBsAg и подавление продукции анти-HBs. С некоторыми типами мутаций в этом регионе может быть ассоциировано возникновение ОкГВ-инфекции (Shi Y.H. , 2012).

По мнению Samal J. et al. (2012) мутации генома ВГВ, а именно точечные мутации в "а" детерминанте HBsAg; мутации, позволяющие вирусу избегать воздействия медикаментозной терапии; сплайсинг; а также мутации в пре-S регионе напрямую связаны с развитием ОкГВ.

Мутации ВГВ, в результате которых вирус не распознается иммунной системой и которые позволяют ему ускользать от вакцин-индуцированного ответа, происходят в "а" детерминанте главного гидрофильного региона (МНР) HBsAg. В настоящее время хорошо известно, что наиболее часто встречающаяся замена G145R позволяет HBsAg уходить от иммунного распознавания, образуются так называемые "ускользающие" мутанты ВГВ (escape-mutants). Однако влияние этой мутации на структуру и иммунореактивность HBsAg изучено мало.

Результаты своего экспериментального исследования опубликовала группа авторов из Ирана (Rezaee R. et al., 2016). Авторами была предсказана и смоделирована трехмерная (3D) структура HBsAg дикого и мутантного типа (HBsAg G145R). После проведения количественного анализа исследователи изучали влияние мутации G145R на вторичную и трехмерную структуру HBsAg. В ходе исследования было установлено, что мутация G145R приводит к конформационным изменениям антигенных петель HBsAg, что вызывает значительное снижение иммунореактивности HBsAg. В результате этой мутации происходит формирование новой β -спирали в области "а" детерминанты HBsAg, что приводит к снижению аффинности связывания моноклональных антител, МКА12 с HBsAg. Мутация G145R также повышает компактность и стабильность HBsAg за счет увеличения прочности "а" детерминанты. Исследователи отмечают, что полученные результаты могут быть полезны для разработки более совершенных методов детекции антител к HBsAg, а также и для создания более эффективных вакцин против ГВ [41].

Г. Особенности иммунного ответа организма хозяина при ОкГВ

Иммунный ответ хозяина непосредственно влияет на исход заражения ВГВ (освобождение организма от вирусной инфекции, вирусную персистенцию и иммунопатогенез). Так, например, Martin C.M. et al. (2009) сравнивали профили экспрессии цитокинов сыворотки у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГВ и с ОкГВ-инфекцией [24]. Более низкие уровни растворимого Fas (sFas) были обнаружены при ОкГВ-инфекции. Известно, что система экспрессии Fas контролирует апоптоз инфицированных гепатоцитов, а также играет ключевую роль в удалении старых гепатоцитов и поддержании нормального гомеостаза печени. Авторы проведенного исследования утверждают, что обнаружение более низких уровней sFas указывает на снижение апоптотического ингибирования и может быть одной из причин снижения скорости репликации вируса при ОкГВ-инфекции.

Некоторые особенности ВГВ-специфического клеточного иммунного ответа были описаны при ОкГВ. Так, по данным Hollinger F.B. et al. (2010), для анти-HBscore (+) больных ОкГВ характерен типичный Т-клеточный иммунный ответ с участием Т-клеток памяти, напротив, ВГВ-специфический Т-клеточный ответ не наблюдался у пациентов с анти-HBscore (-).

3.1.2. Диагностика оккультного гепатита В

В настоящее время ОкГВ-инфекция остается потенциальной угрозой безопасности донорской крови. Поэтому значительное количество современных научных работ в разных странах посвящено различным аспектам выявления ОкГВ при исследовании донорской крови.

В плане перспектив усовершенствования диагностики ОкГВ определенный интерес представляет аналитическая работа Allain J.P. (2004) из Кембриджского университета (Великобритания) о неблагоприятных последствиях гемотрансфузий из-за наличия у доноров ОкГВ.

Автор работы отмечает, что остаточный риск трансфузионного инфицирования для ВГВ выше, чем для ВГС и ВИЧ. Несмотря на то, что при проведении скрининга крови на наличие HBsAg большинство инфицированных доноров отбраковывается, существуют доказательства в пользу того, что при переливании HBsAg-негативной крови и ее компонентов возможно заражение ВГВ, в частности, в период "серонегативного окна" и на поздних стадиях ОГВ. Присутствие ДНК вируса в сыворотке крови доноров с недетектируемым уровнем HBsAg при наличии или отсутствии антител к ВГВ, соответствует ОкГВ. Частота выявления ОкГВ зависит от чувствительности методов исследования, используемых для определения HBsAg и ДНК ВГВ. Она также зависит от распространенности ВГВ-инфекции среди населения. При ОкГВ после выздоровления могут определяться антитела к HBsAg (анти-HBs) и регистрироваться постоянный низкий уровень виремии, "ускользающие" HBsAg-мутанты, или здоровое носительство антител к е-антигену (анти-HBe) и ядерному антигену вируса (анти-HBc). В дальнейшем, концентрация анти-HBe, а позднее и анти-HBc падает до недетектируемого уровня. Автор констатирует, что все вышеописанные варианты регистрируются в основном у иммунокомпрометированных лиц, например, у реципиентов органов или костного мозга. Описаны факты отсутствия признаков инфекции у иммунокомпетентных реципиентов, получавших компоненты донорской крови, содержащие анти-HBs (даже в низком титре), но отсутствуют доказательства, что анти-HBs являются маркером инфекции. Присутствие только анти-HBc или анти-HBc с ДНК ВГВ может быть связано с инфицированием крови, но иногда ДНК ВГВ может детектироваться при отсутствии каких-либо серологических маркеров ВГВ.

В заключение Allain J.P. приходит к выводу, что внедрение технологии амплификации ДНК ВГВ позволяет выявлять ОкГВ обычно при вирусной нагрузке < 500 МЕ/мл, однако этот метод оказался неприемлемым для тестирования пулов плазмы. Использование методов обогащения генома, по мнению автора, позволит значительно повысить чувствительность NAT и улучшить качество тестов [42].

Согласно информации, представленной в обзоре Said Z.N. (2011), определение ДНК ВГВ в биоптатах печени - наиболее точный способ диагностики ОкГВ. Однако зачастую не представляется возможным получить биоптат от пациента. Следует отметить, что методика оценки ДНК ВГВ в тканях печени еще недостаточно стандартизирована и не получила одобрения со стороны FDA (США). Метод амплификации ДНК ВГВ является "золотым стандартом" среди методов выявления ОкГВ. Анализ ДНК, экстрагированной из тканей печени или плазмы крови, следует проводить с помощью ПЦР в реальном времени или методом гнездовой ПЦР. Ложнопозитивных результатов исследования можно избежать, если использовать ПЦР праймеры, которые охватывают не менее трех участков генома вируса (S, X и core гены). Детекция ОкГВ требует использования методов анализа с наиболее высокой чувстви-

тельностью и специфичностью. Лимит детекции ДНК ВГВ должен быть менее 10 МЕ/мл. Чувствительность тестов, используемых для выявления HBsAg в крови, должна быть менее 0,1 нг/мл [43].

Японские исследователи из группы Yoshikawa A. (2007) опубликовали результаты тестирования образцов крови 17 млн доноров. Они обнаружили 328 ДНК ВГВ-позитивных образца. У 26 доноров была исследована динамика вирусных маркеров при развитии острой ВГВ-инфекции. Из 26 обследованных доноров 6 были инфицированы мутантными формами ВГВ. За весь период наблюдения у 3 из 6 доноров так и не был выявлен детектируемый уровень HBsAg, несмотря на умеренно высокую вирусную нагрузку ДНК ВГВ от 10^4 до 10^5 копий/мл. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что методы амплификации ДНК ВГВ, даже если их использовать для оценки минипулов, более эффективны, нежели оценка HBsAg, и позволяют исключить инфицированных доноров [44].

В работе отечественных авторов Еремеевой Ж.Г. и Фазылова В.Х. (2017) проанализированы данные 61 155 доноров Республиканского центра крови (Республика Татарстан, г. Казань), полученные в 2010-2014 гг. Анализировали результаты исследования образцов сывороток крови на HBsAg, суммарные антитела к ядерному антигену (anti-HBc-total), иммуноглобулины класса М к ядерному антигену (anti-HBc IgM) (при помощи ИФА) и ДНК вируса в крови (при помощи ПЦР в "реальном времени"). Установлено, что доноры с ОкГВ выявляются ежегодно, хотя и отмечена тенденция к снижению их числа. Для предотвращения распространения вируса в популяции авторы предлагают ввести в стандарт диагностики ВГВ-инфекции определение маркера anti-HBc-total [45].

Российские специалисты из Санкт-Петербурга (Улюкин И.М. и соавт., 2015), констатируют, что выявление латентной формы болезни у пациентов с анти-HBcог в сыворотке крови ставит вопрос о целесообразности обследования доноров не только на HBsAg, но и на анти-HBcог с отведением анти-HBcог-позитивных лиц от донорства, особенно донорства органов [37].

Кроме того, поскольку вирусная нагрузка у больных с изолированными "анти-HBc Ig" крайне мала, существует потенциальный риск необнаружения ДНК ВГВ при ПЦР-исследовании пула образцов донорской крови, и скрининг на анти-HBc может способствовать уменьшению остаточного риска. Так как уровень инфицированности ВГВ у больных с множественными трансфузиями достоверно выше, чем у доноров крови, и при этом основным маркером инфицированности является именно анти-HBc, введение теста на этот маркер представляется актуальным для селекции доноров. Изучение ОкГВ-инфекции затруднено необходимостью исследования молекулярно-биологическими методами биоптатов печени "благополучных" HBsAg-негативных пациентов, у которых отсутствуют показания к биопсии печени. Считается, что для верификации ОкГВ достаточно информативны специфические серологические ИФА тесты на суммарные анти-HBc (total) (встречаемость в 100,0% случаев) и анти-HBe (встречаемость в 93,3% случаев). Выявление случаев возникновения ВГВ после переливания "серонегативной" по HBsAg крови свидетельствует о необходимости внедрения в практическое здравоохранение методов детекции антигена, обладающих более высокой чувствительностью с сох-

ранением высокой специфичности. Повышение чувствительности тест-систем для выявления HBsAg и расширение спектра мутаций, выявляемых с их помощью, будет способствовать улучшению выявляемости случаев скрытой формы ВГВ-инфекции, что представляет существенным для изменения социальной структуры доноров и мотивации донорства [45].

3.2. Окультная ВГС-инфекция

В настоящее время выявлена новая форма инфекции, вызываемой ВГС, получившая название оккультной (скрытого, латентного) ГС. Важность выявления оккультной ВГС-инфекции (ОкВГС - инфекции) определяется возможностью передачи вируса при гемотрансфузиях от доноров с не диагностированной инфекцией.

Первое определение ОкВГС - инфекции включало обнаружение РНК ВГС в сыворотке крови при отсутствии серологических маркеров инфицирования. В дальнейшем, при интенсивном изучении данной формы инфекции представление о ней изменилось [46].

Впервые скрытая форма инфекции было описана Castillo I. и соавт. в 2004 г., когда у лиц с гепатитом неустановленной этиологии в ткани печени и мононуклеарах периферической крови при помощи ОТ-ПЦР с последующим подтверждением гибридизацией *in situ* была обнаружена РНК ВГС. При этом в сыворотках крови пациентов отсутствовали как анти-ВГС (что было подтверждено результатами двух независимых ИФА тестов), так и РНК ВГС (Castillo I. et al., 2004).

Истинная частота ОкВГС - инфекции в популяции не ясна, однако среди больных с поражением печени неясной этиологии может достигать 57-87%. Группами риска выявления латентной ВГС-инфекции являются больные криптогенным гепатитом, эссенциальной смешанной криоглобулинемией II типа, ГЦК и больные на гемодиализе.

Поскольку в настоящее время скрининговая стратегия определения анти-ВГС не позволяет выявить латентные формы инфекции, для ее диагностики необходимо применение высокочувствительных методов ПЦР и специальных методик обработки биологического материала, в частности ультрацентрифугирования сыворотки крови для концентрации вирусных частиц. В настоящее время "золотым стандартом" диагностики ОкВГС-инфекции является обнаружение РНК вируса в биоптате печени. Проводится поиск и других, не инвазивных и надежных методов диагностики, перспективным является выявление РНК ВГС в мононуклеарах периферической крови. Основным доказательством репликации вируса в мононуклеарных клетках периферической крови служит обнаружение минус-цепи РНК и накопление вирусных белков в цитоплазме (Parm T.N. et al., 2010; Масалова О.В., 2011). Результаты исследований разных авторов (Castillo I. et al., 2009; Castillo I., Bartolome J. et al., 2011; Parm T.N. et al., 2012) по выявлению РНК ВГС в мононуклеарах периферической крови варьируют в широких пределах: от 24 до 97% случаев скрытого ГС (отрицательных результатов тестирования образцов сыворотки крови на наличие анти-ВГС и РНК ВГС) [47].

На современном этапе выделяют две формы ОкВГС-инфекции:

1) выявление РНК ВГС в ткани печени у больных хроническим заболеванием печени неустановленной этиологии в отсутствие анти-ВГС и РНК ВГС в сыворотке крови;

2) определение РНК ВГС в ткани печени у больных со спонтанным разрешением острой инфекции или элиминацией РНК ВГС из сыворотки крови в результате противовирусной терапии при сохраняющихся в сыворотке крови анти-ВГС [46].

Таким образом, дальнейшее изучение ОкрВГС-инфекции, использование современных серологических и молекулярно-генетических методов исследования для раннего выявления активной, скрытой и перенесенной ВГС-инфекции окажется полезным для обеспечения вирусной безопасности донорской крови и ее компонентов.

Остаточный риск инфицирования при переливании донорской крови и ее компонентов

Достигнутые успехи в области лабораторной диагностики ГТИ позволяют обеспечивать достаточно высокий уровень вирусной безопасности донорской крови и ее компонентов, о чем может свидетельствовать сокращение остаточного (резидуального) риска гемотрансфузионного инфицирования (ОРИ). Остаточные риски трансфузионного инфицирования (после всех регламентированных мер профилактики) ВГВ, ВГС и ВИЧ являются основными объективными количественными показателями вирусной безопасности службы крови [49].

Опубликованы многочисленные работы исследователей из разных стран мира, посвященные расчету и сопоставительному анализу данного показателя. Для расчета риска передачи инфекции от донора реципиенту учитывают такие показатели как превалентность (распространенность) и инцидентность (встречаемость) инфекций. Остаточный риск передачи ГТИ рассчитывают как произведение продолжительности серонегативного периода инфекции и встречаемости (инцидентности) (Schreiber G.B. et al., 1996).

Первые научные работы по расчету риска передачи с кровью таких вирусов как ВИЧ, ВГС и Т-лимфотропный вирус человека 1 типа, были проведены американскими исследователями (Holland P. 1999; Ramsey G., Sherman L.A., 1999; Schreiber G.B. et al., 1996) в конце 1990-х гг. XX века. В этот период, еще до широкого внедрения в повседневную практику молекулярно-биологических методов исследования, ОРИ в ряде европейских стран (по данным Roger P.M. et al., 1997, Нидерланды) составлял для ВГВ - 6,92 (1,15-40,8), для ВГС - 15,0 (0,62 - 36,9) и ВИЧ - 0,58 (0,00 - 1,27) на 1 млн кроводач.

С внедрением в 1999 г. молекулярных методов в США (Stramer S.L., 2007), ОРИ существенно снизился и составил 1 на 2 млн донаций для ВИЧ и ВГС. Для ВГВ ОРИ составлял 1 на 200 тыс. - 500 тыс. донаций (по результатам исследований на HBsAg и анти-HBc, поскольку NAT - технологии в тот период еще не получили широкого распространения для диагностики ВГВ-инфекции).

По данным Dorsey K.A. et al., (2012) риск гемотрансмиссивной передачи ВИЧ-инфекции в США составил 1 на

1,5 млн доз гемокомпонентов из-за 9-ти дневного окна между инфицированием и выявлением РНК ВИЧ в пуле. Рассчитали остаточный риск передачи инфекции при трансфузии крови первичных доноров в США, он составил: ВИЧ - 1,25, ВГС - 7,47 на 1 млн донаций.

Не меньший интерес представляют результаты исследований французских авторов (Pillonel J., Laperche S. et al., 2002, 2004, 2005), продемонстрировавшие, как изменялись показатели ОРИ в стране в периоды 1998-2000 гг. и 2000-2002 гг. до внедрения NAT: для ВИЧ ОРИ изменился с 1/1 0370 000 до 1/1 400 000, для ВГС - с 1/860 000 до 1/1 000 000, для ВГВ - с 1/470 000 до 1/400 000. В дальнейшем, после введения молекулярно-биологических методов исследования в период 2001 - 2003 гг., авторы отметили снижение уровня ОРИ, который для ВИЧ составил 1/1400 000, для ВГС - 1/1 000 000 и для ВГВ - 1/400 000 [48].

В Канаде в 2001-2005 гг. остаточный риск передачи ВИЧ при переливании крови составил 1 на 7,8 млн донаций, ВГС и ВГВ - 1 соответственно на 2,3 и 153 тыс. донаций (O'Brein S.F. et al., 2007). В дальнейшем, в 2006-2009 гг. этот риск сократился: ВИЧ- до 1 на 8 млн донаций, ВГС и ВГВ - до соответственно 1 на 6,7 и 1,7 млн донаций (O'Brein S.F. et al., 2012). Авторы использовали периоды окна: ВИЧ - 9,5 дня, ВГС - 8 дней, ВГВ - 38,3 дня.

Таким образом, успешное внедрение NAT-технологий в развитых странах при исследовании донорской крови на ВИЧ, ВГВ и ВГС сократило остаточный риск трансфузионного инфицирования в среднем до 1 на 50 000 - 1 000 000 донаций.

В своей научной работе Туполева Т.А. (2019) приводит результаты исследований ряда отечественных авторов, посвященные проблеме остаточного риска трансфузионного инфицирования, полученные в разные периоды времени. Так, по данным Голосовой Т.В. и др. (2000), на основании анализа данных инфицированности вирусными агентами доноров крови за 4 года (1996-1999 гг.) в России было выявлено, что на каждые 100 кроводач приходится 1 случай возможной передачи ВГВ или ВГС. По данным исследований более позднего времени (Куликов С.А. и др., 2011) оценки остаточных рисков трансфузионного инфицирования ВГС, рассчитанные на основе анализа данных скринингового обследования доноров крови, мониторинга реципиентов множественных трансфузий и контрольного тестирования плазмы крови для производства препаратов составляют 940, 1600 и 630 на 1 млн кроводач, трансфузий и единиц плазмы соответственно [47].

Данные о риске трансфузионного инфицирования в РФ в 2012 г. приведены в статье Губановой М.Н. и соавт. (2015). Авторы использовали период окна, принятый для скрининга серологических маркеров, поскольку на тот период использование NAT-технологий не являлось обязательным (не было официально регламентировано нормативными документами) [50]. По результатам национального наблюдения за 186 685 регулярными донорами установлен риск трансфузионного инфицирования в России (табл. 3).

Риск трансфузионного инфицирования в России в 2012 г. [50]

Вирус	Период окна, дн.	Встречаемость	Риск трансфузионного инфицирования на 1 млн донаций
ВИЧ	20,3	290,64	16,2
ВГВ	59	208,32	33,7
ВГС	58,3	608,16	97,1

Работы Беляковой В.В. (2014), Гармаевой Т.Ц. (2012), Губановой М.Н. и др. (2014) свидетельствуют, что в России этот показатель значительно выше, чем в США: для ВИЧ, ГВ и ВГС - в 80,35 и 61 раз, соответственно. Отмечено, что в службе крови РФ до 2013 г. использование молекулярных методов было ограничено и носило рекомендательный характер. Только с введением санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.31.12-13 "Профилактика вирусного гепатита С" (от 22.10.2013 г.) стало обязательным исследование донорской крови и ее компонентов на наличие анти-ВГС IgG и РНК ВГС при каждой донации [47].

В дополнение необходимо отметить, что в 2019 г. вступили в силу новые правила заготовки крови, которые предусматривают обязательное использование NAT-методов для обнаружения нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГВ и ВГС во всех образцах, отобранных во время донации крови и ее компонентов (Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 №797 "Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов...") [18].

Однако, несмотря на широкое внедрение в службе крови развитых стран NAT-технологий при обследовании доноров крови на ГТИ, случаи ВИЧ-, ВГВ- и ВГС-инфекций продолжают регистрироваться. Причины - возможная недостаточная чувствительность и низкая специфичность NAT. В разных странах исследуют как единичные, так и пулированные образцы. В любом случае существует риск низкой, ниже предела обнаружения, концентрации вируса. Также возможна мутация, редкий генотип вируса, в отношении которого праймер, используемый в данном наборе реагентов с использованием NAT, неспецифичен [51].

Меры для обеспечения безопасности переливания крови

Безопасность переливания крови обеспечивается комплексом мероприятий:

- отбор доноров;
- лабораторное обследование донорской крови;
- приготовление компонентов крови;
- инаktivация патогенов;
- рациональное применение крови.

В этом ряду возрастает эффективность и значимость технологий инаktivации патогенов [51]. Современные технологии инаktivации патогенов в плазме крови включают использование: а) растворителя-детергента - при промышленном фракционировании, б) метиленового синего и видимого света - при подготовке отдельных доз для переливания, в) амтосалена и ультрафиолетового света с длиной волны А - используют при инаktivации аферез-

ных доз плазмы объемом не более 650 мл либо пулированных доз плазмы, полученной из цельной крови [52].

Таким образом, данные современных прикладных научных исследований в области лабораторной диагностики ГТИ подчеркивают важность дальнейшего совершенствования существующих и создания новых высокочувствительных и специфичных диагностикомов, использования комплексных аналитических подходов к скринингу донорской крови, оптимизации алгоритмов тестирования, повышения надежности и достоверности результатов скрининговых тестов для обеспечения высокого (гарантированного) качества и инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов.

ЛИТЕРАТУРА.

1. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень ВОЗ от 19 июля 2018 г. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. ВОЗ. Глобальный доклад по гепатиту, 2017 - Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
3. ВОЗ. Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции: рекомендации, 2010. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44202/9789244547885_rus.pdf?sequence=8
4. Безопасность крови и ее наличие. Информационный бюллетень ВОЗ от 29 мая 2019 г. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году". Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>
6. ИТАР-ТАСС. Почти все доноры в России сдают кровь бесплатно. *Российская газета*. 22.04.19. Available at: https://yadonor.ru/about/news/index.php?id_4=9915
7. Хубутян М.Ш., Солонин С.А., Кобзева Е.Н., Годков М.А. Гемоконтактные вирусные инфекции у доноров крови, потенциальных доноров органов и тканей. *Трансплантология*. 2016; 2:45-57
8. Данильченко В. В., Четчин А. В., Григорьян М. Ш., Воробей Л. Г., Плоцкий Р. А. Особенности структуры доноров, отведенных от донации крови и ее компонентов, по маркерам гемотрансмиссивных инфекций в 2017 году. *Вестник гематологии*. 2018; XIV(4):24.

9. Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Гуляева А. А., Овчинникова Е. Н., Гапонова Т. В. Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови. *Вестник гематологии*. 2018; XIV(4):49-50.

10. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.З., Зарубин М.В. Развитие службы крови США. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(3): 49-54

11. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтярева И.Н., Григорьян Т.Ш. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий в Российской Федерации. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2009; 1(1):62-7

12. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственные доклады "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации" за 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 гг. Available at: <https://www.rospotrebnadzor.ru/>

13. Жибурт Е.Б. "Черный тюльпан" превратился в маховый - *Медицинская газета* №18 от 11 мая 2018:11.

14. Taylor D., Durigon M., Davis H., Archibald C., Konrad B., Coombs D. et al. Probability of a false-negative HIV antibody test result during the window period: a tool for pre- and post-test counselling. *Int J STD AIDS*. 2015 Mar;26(4):215-24

15. Улюкин И.М., Буланьков Ю.И., Болехан В.Н., Апчел А.В., Орлова Е.С., Лебедева Н.Г. Проблемы лабораторного определения гемоконтактных инфекций. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 3(43):1-8

16. *Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 г. №14* "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08 "Профилактика вирусного гепатита В" (вместе с СП 3.1.1.2341-08 "Профилактика вирусного гепатита В")

17. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н. и др. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В*, утв. Минздравом РФ 06.08.2014 г. М.; 2014

18. *Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 №797* "Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и признании утратившими силу некоторых актов Правительства РФ"

19. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю. Возможности диагностики гепатита С с помощью выявления антигена вируса гепатита С. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017; 6:42-52

20. Михайлова Ю.В., Быстрова Т.Н. Иммунологические и молекулярно-генетические методы в эпидемиологическом надзоре за гепатит С-инфекцией (аналитический обзор). *Медиаль*. 2014; 2(12): 103-21

21. Белякова В.В. Совершенствование лабораторного тестирования для обеспечения вирусной безопасности аллогенных компонентов. Дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2014

22. Потапнев М.П., Еремин В.Ф. Инфекционная безопасность донорской крови: проблемы и решения. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58 (3): 49-56

23. Weber. B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Rev Mol Diagn*, 2006; 6(3): 399-411

24. Hemelaar J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic. *J Infect*, 2013. 66 (5): 391-400

25. Gaudy C., Moreau A., Brunet S., Descamps J.M., Deleplanque P., Brand D., Barin F. Subtype B human immunodeficiency virus (HIV) type 1 mutant that escapes detection in a fourth-generation immunoassay for HIV infection. *J Clin Microbiol*. 2004 Jun; 42(6):2847-9

26. Ly T.D., Plantier J.C., Leballais L., Gonzalo S., Lemee V., Laperche S. The variable sensitivity of HIV Ag/Ab combination assays in the detection of p24Ag according to genotype could compromise the

diagnosis of early HIV infection. *J Clin Virol*. 2012 Oct; 55(2):121-7

27. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987-2015 гг. - *Терапевтический архив* - 2017, 11(87): 44-9

28. Герасимова В.В., Левакова И.А., Бичурин М.А., Максимова Н.Р. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В. *Инфекция и иммунитет*. 2015. 5(4): 297-302

29. Елпаева Е.А., Никитина О.Е., Писарева М.М., Шилова И.В., Грешнякова В.А., Грудинин М.П., Киселев О.И. Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(3):44-50

30. Кюрегян К.К., Дьяррассуба А., Михайлов М.И. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов. *Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение*. 2015. 2: 26-36

31. Быстрова Т.Н., Михайлова Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С (аналитический обзор). *Медиаль*. 2014; 2(12):88-102

32. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat*. 2002 Jul; 9(4):243-57

33. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008 Oct; 49(4):652-7

34. Tabor E., Hoofnagle J.H., Smallwood L.A., Drucker JA, Pineda-Tamondong G.C., Ni L.Y. et al. Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis. *Transfusion*. 1979 Nov-Dec; 19 (6): 725-31

35. Лопаткина Т.Н. Латентная инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С. *Клиническая гепатология*. 2009; 2: 3-8

36. Hollinger F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008; 48:1001-26

37. Кюрегян К.К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.; 2012

38. Птицына Ю.С., Обрядина А.П., Шальнова Е.Е. Научные и практические аспекты лабораторной диагностики оккультного гепатита В. *Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний*. 2017; 1(17):17-23

39. Morales-Romero J., Vargas G., Garcia-Roman. R. Occult HBV infection: a faceless enemy in liver cancer development viruses. *Viruses*. 2014 Apr; 6 (4): 1590-611

40. Brechot C., Kremsdorf D., Soussan P. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathol.Biol. (Paris)*. 2010 Aug; 58 (4):278 - 87

41. Rezaee R., Poorebrahim M., Najafi S., Sadeghi S., Pourdast A., Alavian S.M. et al. Impacts of the G145R mutation on the structure and immunogenic activity of the hepatitis B surface antigen: a computational analysis. *Hepat Mon*. 2016 Jun 28; 16(7):e39097

42. Allain J.P. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang*. 2004 Feb; 86(2):83-91

43. Said Z.N. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011 Apr; 17(15): 1927-38

44. Yoshikawa A., Gotanda Y., Minegishi K., Taira R., Hino S., Tadokoro K. et al. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion*. 2007 Jul; 47(7): 1162-71

45. Еремеева Ж.Г., Фазылов В.Х. Выявление оккультного гепатита при тестировании донорской крови. *Вестник РГМУ*. 2017(1): 66-9

46. Кожанова Т.В. Современная диагностика гепатита С и интерпретация результатов выявления маркеров инфицирования. *Медицинский совет*. 2013; 10:27-31

47. Туполева Т.А. Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови. Дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2019

48. Pillonel J., Le Marrec N., Girault A., David D., Laperche S. Epidemiological surveillance of blood donors and residual risk of blood-borne infections in France, 2001 to 2003. *Transfus Clin Biol*. 2005 Jul; 12(3):239-46

49. Полунина Н.В., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Передачи инфекций при переливании крови. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(6):284-6

50. Губанова М.Н., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(6): 29-31

51. Жибурт Е.Б. Обязательный NAT-скрининг донорской крови: возможности и проблемы. *Справочник заведующего КДЛ*. 2019; 1: 5-11

52. Губанова М. Н., Чемоданов И. Г., Гайворонская В.В., Аюпова Р. Ф., Кожемяко О. В., Аверьянов Е. Г. и др. Инактивация патогенов в клеточных компонентах крови. *Трансфузиология*. 2017; 3(18)6 15-36

**Тест-системы производства ООО "НПО "Диагностические системы",
предназначенные для ИФА скрининга донорской крови на маркеры значимых вирусных ГТИ**

НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ HBsAg
Набор реагентов ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН № ФСР 2010/06807 Тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 Чувствительность по р24 - 10 пг/мл Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах	Набор реагентов ДС-ИФА-HBsAg №ФСР 2008/03019 Тест-система иммуноферментная для выявления или подтверждения поверхностного антигена вируса гепатита В Чувствительность набора (минимальное количество выявляемого антигена вируса гепатита В) - 0,1 МЕ/мл (термостат); 0,05 МЕ/мл (термостатируемый шейкер); 0,01 МЕ/мл (термостат 37 ± 1,0 °С, 18 часов) Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах
Набор реагентов ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН 2.0 № РЗН 2018/6903 Тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 методом иммуноферментного анализа, версия 2.0 Чувствительность по р24 - 10 пг/мл Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах	Набор реагентов ДС-ИФА-HBsAg-0,01 №ФСР 2010/07301 Тест-система иммуноферментная для выявления или подтверждения поверхностного антигена вируса гепатита В Чувствительность набора при выявлении HBsAg - 0,01 МЕ/мл Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах
Набор реагентов ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ № ФСР 2009/04190 Тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена ВИЧ-1(р24) Чувствительность по антигену ВИЧ-1 (р24) - 5,0 пг/мл Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах	Набор реагентов ИФА-HBsAg - подтверждающий тест №ФСР 2008/03012 Тест-система для подтверждения специфичности выявления HBsAg иммуноферментным анализом Предназначен для ручной постановки
Набор реагентов МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГАТ № ФСР 2011/10182 Тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 Чувствительность по антигену ВИЧ-1 (р24) ≤ 20,0 пг/мл Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах	НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВГС-ИНФЕКЦИИ Набор реагентов ИФА-АНТИ-HCV №ФСР 2008/03013 Тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусу гепатита С Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах
Набор реагентов МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ № ФСР 2011/10183 Тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 Чувствительность по антигену ВИЧ-1 (р24) ≤ 20,0 пг/мл Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах	Набор реагентов ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-GM №ФСР 2008/03021 Тест-система иммуноферментная для выявления спектра антител классов IgG и IgM к вирусу гепатита С и подтверждения результатов анти-HCV скрининга (в 3-х вариантах комплектации)
Набор реагентов МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГАТ-ЭКСПРЕСС 2.0 № РЗН 2018/6862 Тест-система для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена р24 ВИЧ-1 методом иммуноферментного анализа, версия 2.0 Чувствительность по антигену ВИЧ-1 (р24) - 5,0 пг/мл (термошейкер) и 10,0 пг/мл (термостат)	Набор реагентов ДС-ИФА-HCV-АГАТ №ФСР 2011/12312 Тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антигена и антител к вирусу гепатита С, набор диагностический Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах
Набор реагентов МилаБлот-ВИЧ № РЗН 2015/2892 Тест-система иммуноферментная для выявления антител к индивидуальным белкам вируса иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) методом линейного иммуноблота Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах	Набор реагентов МилаЛаб-ИФА-АНТИ-HCV № РЗН 2014/1775 Тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусу гепатита С Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах
	Набор реагентов МилаЛаб-ИФА- HCV-АГАТ № РЗН 2017/6394 Тест-система иммуноферментная для одновременного выявления core-антигена и антител к вирусу гепатита С Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах

Лабораторная диагностика гепатита Е у доноров

Михайлова Ю.В., Обрядина А.П.

Риск гемотрансмиссивной передачи инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е

ООО "НПО "Диагностические системы", г. Нижний Новгород

Важнейшей составляющей частью процесса обеспечения инфекционной безопасности гемотрансфузий является скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции (ГТИ), который проводится для исключения донаций крови с риском передачи инфекции от донора реципиенту. Кроме классических инфекций, передающихся при переливании крови, появляются сообщения о гемотрансмиссивной передаче новых патогенов.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита Е (ВГЕ, HEV), является самой распространенной причиной острого вирусного гепатита во всем мире, способна вызывать хронический гепатит с внепеченочными проявлениями. До недавнего времени считали, что ВГЕ, в первую очередь, является ответственным за эпидемии острого гепатита в развивающихся странах, эндемичных по гепатиту Е (ГЕ), из-за загрязнения питьевой воды фекалиями больного человека. На неэндемичных территориях преобладали спорадические завозные случаи ГЕ, регистрируемые у лиц, вернувшихся из эндемичных регионов. В настоящее время установлено, что ГЕ является эндемичным заболеванием для ряда стран Европейского союза (ЕС), таких как Австрия, Дания и Нидерланды [1-3]. В данных странах инфекция вызывается ВГЕ 3 генотипа, имеющего зоонозное происхождение (Adlhocha C., 2016). Наряду с этим, все чаще регистрируются случаи передачи вируса парентеральным путем при переливании крови и ее препаратов, трансплантации органов и тканей от донора к реципиенту с развитием хронического гепатита у лиц с ослабленным иммунитетом (Niederhauser C., 2018; Tripathy A.S., 2019; Reynolds C., 2019). Впервые о передаче ВГЕ при переливании крови известно с 2004 г. по сообщениям исследователей из Европы и Японии (Matsubayashi K., 2008; Ticehurst J.R., 2019). Возможность парентеральной передачи ГЕ обусловлена длительным периодом виремии.

Риск и опасность передачи гемотрансфузионного ГЕ с зараженными продуктами крови в настоящее время является спорной и обсуждаемой темой в трансфузиологии. В ряде стран серьезно рассматривают вопрос о скрининге на маркеры ГЕ всех донаций или только тех, которые предназначены реципиентам повышенного риска инфицирования. Россию традиционно относят к неэндемичным по ГЕ территориям. Статистическое наблюдение за ГЕ начато только с 2013 г., когда инфекция вошла в перечень болезней, подлежащих обязательной регистрации. За период 2013-2019 гг. были опубликованы результаты единичных исследований по оценке интенсивности циркуля-

ции ВГЕ в донорской популяции отдельных регионов страны, риска трансмиссивной передачи вируса и степени необходимой настороженности в службе крови [4-7].

Риск гемотрансфузионной передачи ВГЕ за рубежом

Значение ГЕ для общественного здравоохранения в Европе изменилось в связи с увеличением в последнее десятилетие числа случаев заболевания и недавними сообщениями о хронической персистирующей ВГЕ-инфекции, связанной с прогрессированием цирроза у пациентов с иммунодефицитом. Основными инфекционными рисками для реципиентов с ослабленным иммунитетом являются употребление в пищу недоваренного мяса, в первую очередь свинины, и переливание крови [2, 8]. В 2018 г. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) выпустила руководство по управлению инфекцией, вызванной ВГЕ, которое содержит рекомендации по внедрению в практику здравоохранения универсального скрининга донорской крови на маркеры ГЕ с учетом уровня риска гемотрансфузионной передачи данной инфекции в восприимчивой популяции. Пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, рекомендовано избегать употребления в пищу недоваренного мяса и моллюсков [9].

Исследования по изучению распространенности ГЕ, проведенные в различных странах мира, расположенных в неэндемичных регионах, установили значительную вариабельность частоты выявления антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) - от 1 до более чем 20% [2, 10]. Впервые в странах ЕС серологический и ПЦР-скрининг донорской крови на маркеры ГЕ стал проводиться с 2012 г. [8]. Результаты различных исследований по оценке риска гемотрансфузионной передачи ВГЕ в странах ЕС представлены в табл. 1.

В 2017 году Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) (Стокгольм, Швеция) опубликовал отчет по эпидемиологическим данным ГЕ в Европе, охватывающим предшествующие 10 лет. За данный период времени 80% случаев инфицирования ВГЕ были зарегистрированы в основном в 3 странах ЕС: Германии, Франции и Великобритании. Консультационное совещание экспертов ECDC подтвердило наличие риска и необходимость принятия мер по предупреждению гематрансфузионной передачи ВГЕ [8]. Обобщенные результаты лабораторного скрининга донорской крови в 11 странах ЕС представлены в работе Domanovic D. et al. (2017), в которой описаны серопревалентность и частота выявле-

Частота обнаружения маркеров ГЕ среди доноров крови в европейских странах

Страна	Частота выявления РНК ВГЕ	Доля анти-ВГЕ IgG, %	Число зарегистрированных случаев ГЕ у реципиентов	Скрининг донорской крови на маркеры ГЕ	Источник
Дания	1:2331 (2016)	20,6	-	не проводится	Domanovic D. et al., 2017 [2]; Christensen P. et al., 2008 [11]
Франция	1:2218 (2012-2013) 1:1616 (2014-2015)	3,2-16,4	16 (2006-2013)	с 2019 (s)	Domanovic D. et al., 2017 [2]; Blachier M. et al., 2013 [10]
Германия	1:1241 (2012) 1:1294 (2015-2017)	5,9	8 (2013-2015)	с 2019 (s)	Domanovic D. et al., 2017 [2]; Vollmer T. et al., 2012 [12]; Boland F. et al., 2019 [8]
Нидерланды	1:2671 (2011-2012) 1:762 (2013-2014) 1:1586 (2016-2017)	27	-	с 2017 (u)	Domanovic D. et al., 2017 [2]; Slot E. et al., 2013 [13]; Hogema B. M. et al., 2016 [14]
Испания	1:3333 (2014)	2,2-7,3	2 (2015)	с 2019 (s)	Domanovic D. et al., 2017 [2]; Blachier M. et al., 2013 [10]
Великобритания	1:3500 (2016-2017)	4,7-16,0	18 (2012-2013) 0 (2016-2017)	с 2016 (u)	Harvala H. et al., 2019 [15]; Domanovic D. et al., 2017 [2]; Hewitt P. et al., 2014 [16]
Ирландия	1:5000 (2013-2014) 1:2778 (2016)	5,3	-	с 2016 (u)	O'Riordan J. et al., 2016 [17]; Domanovic D. et al., 2017 [2]
Швейцария	-	4,9	-	с 2018 (u)	Blachier M. et al., 2013 [10]
Италия	*	2,9	-	на рассмотрении	Blachier M. et al., 2013 [10]
Швеция	1:7986	**	-	не проводится	Baylis et al., 2012 [18]; Boland F. et al., 2019 [8]
Австрия	1:8416 (2014) 1:5369 (2016-2017)	13,6	-	с 2019 (s)	Fischer et al., 2015 [1]; Boland F. et al., 2019 [8]
Греция	*	2,9	-	на рассмотрении	Domanovic D. et al., 2017 [2]
Португалия	0:2115 (2015-2016)	2,5	-	на рассмотрении	Domanovic D. et al., 2017 [2]; Duque V. et al., 2012 [19]
Люксембург	0:914 (2017)	-	-	с 2019 (s)	Boland F. et al., 2019 [8]

Примечание: * - исследование донорской крови на наличие РНК ВГЕ не проводилось или результаты неизвестны; ** - исследование донорской крови на анти-ВГЕ не проводилось; u (universal) - универсальный скрининг доноров; s (selective) - выборочный скрининг плазмы, предназначенной для групп повышенного риска инфицирования

ния РНК ВГЕ [2]. Встречаемость анти-ВГЕ IgG, установленная в Германии, Швейцарии, Португалии, Италии, Испании, на севере Франции, составила от 2,2 до 7,3%, что отражает среднее значение серопревалентности к ВГЕ и соответствует уровню распространенности на неэндемичных по данной инфекции территориях, например, в Японии (Sakata H., 2008). Вместе с тем, в ряде европейских стран выявлены регионы, в которых частота обнаружения анти-ВГЕ значительно превосходит средний показатель по стране: от 16,6 на западе до 52,5% на юге Франции, от 12,0 на северо-западе Уэльса до 15,8% на юго-западе Англии [10, 15]. Частота обнаружения антител, установленная на данных территориях, соответствует аналогичным показателям в Австрии - 13,6%, Дании - 20,6% и в США - 18,3%. Все вышеупомянутые страны по уровню серопревалентности к ВГЕ среди условно здорового населения относят к гиперэндемичным регионам.

Одной из причин расхождения результатов лабораторного исследования на анти-ВГЕ может быть использование тест-систем разных производителей для скрининга донорской крови. В США и Дании применяли, так называемые, "in house" ("домашние") тест-системы (Meng X.J.,

2002; Christensen P.B., 2008), в других странах - коммерческие диагностикумы различных производителей, аттестованные по стандарту ВОЗ 95/584 (anti-hepatitis E serum, Human). Такое разнообразие диагностикумов для скрининга донорской крови, используемых в работах, вызывает сомнение в сопоставимости данных, полученных разными исследователями.

Описанные в неэндемичных по ГЕ странах, случаи обнаружения РНК ВГЕ в образцах крови бессимптомных доноров, указывают на присутствие в этих образцах самого вируса и возможность его трансмиссивной передачи реципиентам крови и органов [20]. Так, в Японии частота выявления РНК ВГЕ среди доноров крови составила 1,1%, в Германии - 0,8%, в США - 0,01% [2, 18, 20]. Среди стран ЕС наиболее высокая частота обнаружения вiremии зарегистрирована в Нидерландах, где РНК ВГЕ выявляется в 1 из 762 донаций [14].

В коллективном исследовании, проведенном Harvala H. et al. (2019), на примере английских доноров крови, показано по возрасту распределение встречаемости РНК ВГЕ. Так, в 2016 г. данный показатель в семь раз выше у лиц в возрасте 17 - 24 лет, чем у доноров более старших возраст-

ных групп (1:544 против 1:3830) [15]. Необычно высокие показатели инфицированности ГЕ молодых доноров крови могут дать представление о конкретных рисках, связанных с распространением данной инфекции в Англии [17]. Большинство случаев развития посттрансфузионного ГЕ обусловлено переливанием крови от донора, заразившегося алиментарным путем ВГЕ 3 генотипа, для которого показана высокая степень генетической связи между человеческим и свиным типом. Исходя из этого, авторами были сделаны попытки определить географическую взаимосвязь между случаями заболевания ГЕ и расположением свиноферм, пищевыми привычками доноров в промышленно развитых странах.

Следует отметить, что частота обнаружения вирусной РНК не всегда коррелировала с присутствием анти-ВГЕ в образце сыворотки крови. В ряде европейских исследований показано, что РНК вируса часто не детектируется даже в образцах, содержащих IgM к ВГЕ (считается, что IgM указывает на текущую инфекцию или раннюю реконвалесценцию). Аналогичные данные получены при скрининге донорской крови в Англии и Северном Уэльсе (Beale M.A., 2011), а также на юго-западе Франции (Blachier M., 2013), где при широком распространении серологических маркеров ГЕ геном вируса не обнаружен ни в одном исследованном образце. Несмотря на низкий уровень виремии в донорской популяции встречаются сообщения о гемотрансфузионной передаче ВГЕ на севере Франции, в Германии и Испании. Первый подтвержденный случай с развитием острой ГЕ-инфекции был описан у реципиента крови из префектуры Хоккайдо (Япония) в 2004 г. [3]. В Европе случаи гемотрансфузионной передачи ВГЕ от одного инфицированного донора двум реципиентам впервые зарегистрированы исследователями из Франции в 2012 г. Коллеги из Испании установили подобные случаи в 2015 г. (Жибурт Е.Б., 2014). Данные исследования положили начало обязательному эпидемиологическому расследованию каждого случая передачи ВГЕ при гемотрансфузии. Впоследствии в Германии были опубликованы данные о случае заражения ГЕ при пересадке печени, что привело к развитию прогрессирующего цирроза и в итоге к смерти реципиента [12]. Большинство случаев развития данной инфекции зарегистрировано у больных, получавших множественные трансфузии крови и ее препаратов по поводу основного заболевания [20]. По данным ученых из Франции, более чем у половины реципиентов крови и органов, инфицированных ВГЕ, развивается хроническая инфекция [10].

Полученные данные позволили оценить необходимость проведения исследования препаратов крови на наличие маркеров ГЕ и в ряде стран способствовали разработке национальных требований к скринингу донорской крови на ВГЕ. Так, универсальный РНК-скрининг донорской крови на ВГЕ введен в Ирландии и Великобритании в 2016 г., в Нидерландах подобные меры приняты с 2017 г., в Швейцарии - с ноября 2018 г. В настоящее время во Франции, Австрии и Люксембурге введен выборочный скрининг на маркеры ВГЕ в донорских плазмах, предназначенных для использования иммуносупрессивным реципиентам. Также лабораторные исследования на наличие маркеров ВГЕ на станциях переливания крови проводятся в отдельных регионах Германии и Испании. Вышеперечисленные страны рассматривают возможность проведения универсального скрининга донорской крови в будущем. В тоже время, в Греции,

Португалии и Италии остается открытым вопрос о значимости риска гемотрансмиссивной передачи ВГЕ. В данных странах рассматривают варианты наиболее экономически выгодного способа обеспечения безопасности гемотрансфузий для установленных групп риска. Поскольку случаи развития ГЕ у реципиента инфицированной вирусом плазмы в Дании и Швеции единичны, в этих странах принято решение не проводить скрининг на ВГЕ, ссылаясь на экономически более выгодное лечение инфицированных реципиентов по сравнению с затратами на лабораторное обследование доноров на маркеры данной инфекции [2, 8].

Таким образом, в ряде стран мира на сегодняшний день предприняты меры по всеобщему обследованию донорской популяции или выборочному скринингу крови, предназначенной для переливания реципиентам из групп повышенного риска.

Распространенность ГЕ в России

Заболеваемость ГЕ и возможные риски гемотрансфузионной передачи вируса в России изучены недостаточно. До начала официальной регистрации случаев заболевания ГЕ в нашей стране (2013) спорадическая заболеваемость была описана в отдельных регионах России, где налажена лабораторная диагностика ГЕ и возможно своевременное выявление инфекции.

Наиболее масштабные исследования по изучению встречаемости маркеров ГЕ среди российских доноров крови, проведенные отечественными исследователями, установили значительную вариабельность частоты выявления анти-ВГЕ IgG и IgM в отдельных субъектах РФ [4, 7].

В коллективном исследовании, проведенном Семеновым Т.А. и соавт. (2013), для оценки интенсивности циркуляции ВГЕ на территории России из банка сывороток крови были отобраны 5754 образца, полученных от лиц, относящихся к индикаторным группам здорового населения 16 субъектов РФ. В ходе дальнейшего изучения исследуемые территории были поделены на 4 группы по географическому признаку. Среди описанных территорий минимальные показатели зарегистрированы в регионах, относящихся к европейской части России (9,7%). Так, в Тверской области и Пермском крае частота обнаружения анти-ВГЕ IgG составила 6,3 и 6,5% соответственно, что в 2 раза ниже аналогичных данных по Белгородской и Калужской областям (13,8 и 15,8% соответственно). Средняя частота обнаружения антител у здорового населения трех субъектов РФ, расположенных в Западной Сибири, а также Хабаровского края составила 10,2%. На юге европейской части России, представленном в данном исследовании Северной Осетией и Краснодарским краем, анти-ВГЕ IgG выявлены в 15,5% случаев. Достоверно выше уровень распространенности анти-ВГЕ отмечен среди населения Республики Бурятия, где он достигал 24,2% [7].

Серологическое исследование, проведенное Обрядиной А.П. и соавт. (2019), включало 5937 образцов сывороток крови от первичных и кадровых доноров в возрасте от 18 до 67 лет, собранных методом случайной выборки из 10 регионов РФ в 2018 -2019 годах. В среднем по России антитела класса G к ВГЕ обнаружены в 3,7%, а антитела класса M встречались в 1,5 раза реже, что составило 2,4%. Наиболее высокая частота выявления анти-ВГЕ IgM отмечена в Ставропольском крае (4,2%). Вместе с тем,

значительно чаще анти-ВГЕ IgG встречались в Ивановской области (6,7%), где показатель заболеваемости в 2018 г. по данным официальной регистрации превысил 1,0 и составил 2,63 на 100 тыс. населения [4].

Значительная интенсивность циркуляции установлена в Белгородской области, где показатель распространенности ГЕ варьировал в разные годы от 9,9 до 13,4%. В общей структуре вирусных гепатитов удельный вес ГЕ в данном регионе в некоторые годы достигал 54,4% [21]. Эти показатели являются самыми высокими в РФ.

Таким образом, данные немногочисленных работ по изучению интенсивности циркуляции вируса в отдельных регионах РФ свидетельствуют о широком распростране-

нии скрытого ГЕ и территориальной неравномерности эпидемического процесса данной инфекции на территории нашей страны. Установлены административные территории с высоким уровнем серопревалентности к ВГЕ (Республика Бурятия, Белгородская, Калужская области) и регионы, в которых не выявлено значительной интенсивности эпидемического процесса ГЕ (Оренбургская, Магаданская и Свердловская области и др.). Данные по распространенности ГЕ на различных территориях РФ представлены в таблице 2 [4-7].

С точки зрения исследователей, одна из причин неоднородности частоты обнаружения анти-ВГЕ коренится в особенностях эпидемического процесса ГЕ, в частности в

Таблица 2.

Частота обнаружения анти-ВГЕ в донорской популяции на территории Российской Федерации

Группа	Регионы	Частота обнаружения анти-ВГЕ, %
Европейская часть России	Московская обл.	1,7-7,5
	Калужская обл.	15,8
	Нижегородская обл.	6,5
	Пермская обл.	6,5
	Белгородская обл.	9,9-13,4
	Тверская обл.	6,3
	Оренбургская обл.	2,7-5,4
	Ивановская обл.	6,7
Юг европейской части России	Краснодарский край, РСО-Алания	15,5
Западная Сибирь	Республика Тыва	1,7-5,3
	Тюменская обл.	4,0
	Республика Бурятия	24,2
	Свердловская обл.	2,6
Дальний Восток	Хабаровский край	2,2
	Республика Саха (Якутия)	2,1
	Магаданская обл.	0,1

преимущественно зоонозом характере передачи инфекции и зависимости широты распространения от наличия различных сельскохозяйственных животных, птиц и др., являющихся природным резервуаром возбудителя инфекции. Таким образом, интенсивность циркуляции ВГЕ среди населения конкретной территории во многом может зависеть от уровня развития животноводства в регионе, как например, в Республике Бурятия.

Проведенные исследования и опыт других стран свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения распространенности ВГЕ-инфекции среди доноров в разных субъектах РФ. Полная и достоверная статистическая информация об этом позволит скорректировать существующую тактику обеспечения безопасности гемотрансфузий с учетом географической специфики и промышленного профиля конкретного региона. Это позволит целенаправленно на федеральном уровне поставить вопрос о необходимости включения в существующий алгоритм скрининга донорской крови на ГТИ лабораторных исследований на наличие специфических маркеров ГЕ в конкретных регионах России.

Особое внимание скринингу донорской крови на маркеры ГЕ следует уделить в приграничных регионах РФ, где за последние годы наблюдается увеличение потока мигрантов на территорию нашей страны из республик Средней Азии (Туркмения, Узбекистан, Таджикистан), которые являются эндемичными по ГЕ. По мнению Ковалевской Е.В. и соавт. (2012) основной причиной переезда для большей части мигрантов является возможность заработка, что определяет их поведение в отношении собственного здоровья и материальную заинтересованность в кроводаче [5].

В одной из публикаций Жибурт Е.Б. (2018) обращает внимание, что опасность представляют не столько первичные, сколько регулярные доноры, многократно обследованные на станциях переливания крови [22]. Такие лица со временем теряют настороженность в отношении ГЕ (и других гемотрансмиссивных инфекций) и забывают о факторах риска передачи инфекции накануне донации. В результате чего, на самой ранней стадии заболевания возникает риск пропустить специфические маркеры ГЕ в день донации, поскольку их концентрация в крови может быть ниже детектируемого уровня.

Кроме того, низкую эффективность в отношении ВГЕ показали современные методы вирусинактивации компонентов донорской крови. Так, исследователями из Франции обнаружены два случая передачи ВГЕ от донора реципиентам при использовании одного из самых распространенных методов фотохимической инактивации патогенов с применением амотосалена и ультрафиолетового облучения спектра А, позволяющего блокировать репликацию РНК вируса (Hauser L., 2014).

Лабораторная диагностика ГЕ

Учитывая вышесказанное, основной риск для трансфузионной передачи данной инфекции представляют кадровые доноры крови с латентно протекающим острым ГЕ. В такой ситуации приоритетное значение приобретает выявление маркеров на ранней стадии заболевания. В настоящее время лабораторным критерием подтверждения случая острого ГЕ является обнаружение анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG в сыворотке (плазме) крови или выявление РНК ВГЕ в сыворотке (плазме) крови и/или фекалиях [4, 21]. Вместе с тем, вопрос диагностической значимости отдельных маркеров ГЕ остается открытым.

Принимая во внимание низкий уровень сероконверсии на ранней стадии ГЕ-инфекции и риск пропустить инфекцию при исследовании донорской крови, альтернативой серодиагностике может быть метод ПЦР для обнаружения генома вируса. Известная инфекционная доза, которая неизбежно приводит к развитию посттрансфузионной ГЕ-инфекции, составляет 5×10^4 МЕ/мл (Dreier J., 2018). В настоящее время РНК-скрининг на ВГЕ практикуется в ряде зарубежных стран, где выявлены случаи гемотрансмиссивной передачи вируса и серьезно рассматривается вопрос о вариантах обеспечения безопасности гемотрансфузий (у всех или у группы доноров крови). Вместе с тем, совсем отказаться от определения специфических анти-ВГЕ невозможно, поскольку данная инфекция у доноров крови характеризуется бессимптомным течением с низким, часто ниже детектируемого, уровнем виремии,

что может давать ложноотрицательные результаты ПЦР. В ряде регионов Европы, где реципиенты крови и органов имеют низкий риск инфицирования ВГЕ, в первую очередь, применяется серодиагностика при скрининге донорской крови для установления факта наличия маркеров инфекции, особенно там, где стоимость ПЦР-исследования не позволяет проводить тестирование на РНК (Ankcor M.J., 2018; Vollmer T., 2018).

В руководстве EASL по ГЕ (2018) рекомендовано использовать для диагностики ГЕ-инфекции комбинации серологического тестирования и исследования методом ПЦР [9].

Главное, по мнению трансфузиологов, при различных возможных алгоритмах система скрининга донорской крови должна гарантировать высокую чувствительность, чтобы определять минимальный уровень антител к ВГЕ и минимальное количество генома вируса в крови. Вместе с тем, рядом авторов были продемонстрированы неодинаковые возможности определения разных субпопуляций вируса при помощи коммерческих тест-систем. В работе Zafrullah M. et al. (2018) установлены различия в частоте выявления анти-ВГЕ классов М и G среди доноров крови из пяти штатов США ($n=5040$) с использованием трех коммерческих диагностикомов. РНК ВГЕ не выявлена ни в одном из исследованных образцов сывороток крови. Результаты проведенного сравнительного исследования представлены в табл. 3 [23].

В отличие от других сравниваемых тестов интерпретация результатов ИФА-теста Wantai HEV-IgG ELISA (Китай) включает наличие серой зоны в дополнение к положительным и отрицательным результатам. В тестах производства DSI (Италия) и Wantai используется рекомбинантный капсидный пептид для связывания антител в сыворотке и конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) анти-человеческий IgG для обнаружения искомого анализата. В диагностике компании MP Biomedicals (MP-Bio, Франция) применяется рекомбинантный капсидный пептид для захвата антител из сыворотки и HRP-конъюгированный рекомбинантный капсидный пептид для связывания с обра-

Таблица 3.

Результаты тестирования образцов донорской крови на анти-ВГЕ разными коммерческими тестами ($n=5040$)

Наименование диагностикума	Интерпретация результатов анализа, абс. %					
	Отрицательные		Серая зона		Положительные	
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
"DS-EAI-ANTI-HEV-G", "DS-EIA-ANTI-HEV-M", DSI, Italy	4471 (88,71)	4894 (97,10)	0 (0,00)	0 (0,00)	569 (11,29)	146 (2,90)
"HEV ELISA 4.0", MP Biomedicals, Europe region, France	4503 (89,35)*	4947 (98,15)	0 (0,00)*	0 (0,00)	537 (10,65)*†	93 (1,85)
"Wantai HEV-IgG ELISA", "Wantai HEV-IgM ELISA", Wantai, China	4415 (87,60)	5006 (99,33)	6 (0,1)	0 (0,00)	619 (12,28)†	34 (0,67)‡
% выявления (среднее)	88,55	98,19	0,04	0,00	11,41	1,81

Примечание: * - анализ выявляет суммарные анти-ВГЕ, а не только IgG; † - тесты MP Biomedicals (MP) и Wantai для определения IgG показали значительную разницу при $p < 0,025$; ‡ - все три диагностикума показали значительные различия между собой при $p < 0,00075$.

зовавшимся комплексом. Отмеченные конструктивные особенности и диагностические форматы у тест-систем разных производителей обнаруживаются и в тестах для определения анти-ВГЕ класса IgM (табл. 4) [24].

Авторами данные различия были расценены как возможная причина межтестовой сходимости результатов тестирования на наличие анти-ВГЕ при использовании различных коммерческих тестов. По данным разных авторов,

сходимость результатов анализов при использовании диагностикомов разных производителей варьирует от 56 до 87% [23, 25, 26].

Так, наиболее высокие показатели аналитической и диагностической чувствительности диагностикомов, предназначенных для выявления анти-ВГЕ IgG, отмечены у теста Wantai. По результатам исследования разведенных образцов донорской крови тест-системы разных произво-

Таблица 4.

Сравнение спецификаций различных иммуноферментных тестов на ГЕ

Наименование диагностикума	Тип анализа	Антиген	Интерпретация результатов анализа
Анти-ВГЕ IgM			
"Wantai HEV-IgM ELISA", Wantai; Китай	Качественный, в формате "capture"	рекомбинантный антиген ORF*-2 С-терминальный конец, генотип 4	отр: CO** < 0,9 серая зона: CO 0,9-1,1 пол: CO ≥ 1,1
"recomWell HEV IgM" (version 2012), Mikrogen; Германия	Качественный, непрямой	рекомбинантный антиген ORF-3 С-терминальный конец, генотипы 1, 2, 3	отр: < 20 серая зона: 20-24 пол: > 24
"HEV IgM ELISA 3.0" MP Biomedicals; Европа, Франция	Качественный, непрямой	1 рекомбинантный антиген ORF-2 С-терминальный конец (китайский штамм), генотип 1	отр: CO < 0,4 + NRC*** пол: CO ≥ 0,4 + NRC
"Anti-HEV ELISA" IgM, Euroimmun; Германия	Качественный, непрямой	1 рекомбинантный антиген ORF-2 С-терминальный конец (американский штамм), генотип 3	отр: < 0,8 серая зона: 0,8 -1,1 пол: ≥ 1,1
Анти-ВГЕ IgG			
"Wantai HEV-IgG ELISA", Wantai; Китай	Качественный, непрямой	1 рекомбинантный антиген ORF-2 С-терминальный конец (китайский штамм), генотип 1	отр: CO < 0,9 серая зона: CO 0,9-1,1 пол: CO ≥ 1,1
"recomWell HEV IgG", Mikrogen; Германия	Количественный, непрямой	1 рекомбинантный антиген ORF-2 С-терминальный конец, генотип 1 и 3	отр: < 20 Е/мл серая зона: 20-24 Е/мл пол: > 24 Е/мл
"HEV ELISA" MP Biomedicals; Европа, Франция	Качественный	3 рекомбинантных антигена ORF-2 и ORF-3 (бирманский, мексиканский штаммы), генотип 1 и американский тип 3	отр: CO < 0,5 + NRC пол: CO ≥ 0,5 + NRC
"Anti-HEV ELISA" IgG, Euroimmun; Германия	Количественный, непрямой (МЕ/мл)	1 рекомбинантный антиген ORF-2 (американский штамм), генотип 3	отр: < 0,8 Е/мл серая зона: 0,8 -1,1 Е/мл пол: ≥ 1,1 Е/мл

Примечание: * - открытая рамка считывания; ** - cut off / пороговое значение; *** - отрицательный контроль

дителей были ранжированы по уровню аналитической чувствительности, определенной с использованием референтных образцов сывороток ВОЗ, от более чувствительных к менее чувствительным: Wantai > MP-Bio/Euroimmun > Mikrogen. При определении диагностической чувствительности получены противоположные данные - данный показатель был выше у тестов Wantai/Euroimmun, чем у тестов Mikrogen/MP-Bio, что могло быть связано с невыявлением анти-ВГЕ IgG при помощи теста MP-Bio при проведении последовательных исследований ряда образцов [24]. В работах других авторов установлены сопоставимые результаты по чувствительности тестов производства MP-Bio и Wantai (Bendall R., 2010). Таким образом, описанные характеристики могут варьировать по данным

разных исследователей. Это особенно справедливо при проведении исследований в донорской популяции. Значения аналитической чувствительности тестов для обнаружения анти-ВГЕ IgG представлены в табл. 5.

В системных исследованиях по изучению аналитических характеристик тест-систем на анти-ВГЕ IgM, проведенных Vollmer T. et al. (2016) и Norder H. et al. (2016) наиболее высокий уровень чувствительности (99%) при исследовании образцов сывороток донорской крови продемонстрировала тест-система производства Wantai. На втором месте оказались тесты компании MP-Bio и DiaPro ("HEV IgM", Dia Pro, Италия) - 98%, наименее чувствительными оказались тест-системы Mikrogen (Германия) и Euroimmun (Германия), данный показатель у которых составил 91% [24, 27].

Предел обнаружения анти-ВГЕ IgG для тестов разных производителей

Наименование производителя	Аналитическая чувствительность, мМЕ/мл
Wantai, Китай [24, 25]	100
CDC-WB (вестрн-блоттинг), CDC, США [25]	200
DSI, Италия [25, 27]	250
NIH-55 K, Kuniholm et al. (2009), США [25]	40
Euroimmun, Германия [24, 27]	1000
Mikrogen, Германия [24, 27]	900

Сравнительную оценку специфичности различных коммерческих диагностикомов для детекции маркеров ГЕ проводили на одних и тех же образцах сывороток крови панели, созданной Pas S.D. et al. (2013) [26]. Результаты исследования показали, что для различных тестов на анти-ВГЕ IgM диагностическая специфичность варьирует от 84% у тестов производства MP-Bio до 98% - Wantai и 99% - Mikrogen. Следует отметить, что выбор образцов для оценки специфичности разными исследователями проводится индивидуально, поскольку стандартной панели сывороток для контроля специфичности в настоящее время нет. Таким образом, нельзя достоверно оценить образцы сывороток крови в панелях, индивидуально подобранных различными исследователями, как истинно положительные или истинно отрицательные.

Предел выявления антител у диагностикомов разных производителей значительно варьирует как для тест-систем на IgG (до 17 раз между тестами разных производителей), так и на - IgM (до 19 раз между диагностикомами) [27]. Кроме того, имеются литературные данные, что тест-системы, предназначенные для обнаружения антител к ВГЕ генотипов 1 (Бирма) и 2 (Мексика), могут хуже детектировать 3 и 4 генотипы вируса [26]. Таким образом, разница в показателях может указывать на то, что каждый тест улавливает эпитоп(ы), не обнаруживаемые другими диагностикомами. Это, в свою очередь, частично обусловлено различными форматами, используемыми в сравниваемых тестах, или низкой аффинностью антител в популяции доноров [23]. По совокупности приведенных характеристик многие зарубежные исследователи в качестве референс-теста на анти-ВГЕ рекомендуют диагностикомы компании Wantai.

На основе результатов сравнительных исследований случайных популяционных выборок отечественные исследователи рекомендуют использование тех или иных коммерческих тестов для детекции анти-ВГЕ (Полянина А.В., 2012; Индикова И.Н., 2013). Апробируемые тесты чаще оценивают по трем параметрам: чувствительность, специфичность и воспроизводимость - при помощи стандарта ВОЗ 95/584 и панели образцов, содержащих антитела к ВГЕ всех четырех генотипов, в сравнении с зарубежными аналогами, используемыми в качестве референс-тестов ("HEV-M-ELISA" "MP Diagnostics", Сингапур; "Wantai HEV-IgG ELISA Assay", Китай). Среди отечественных диагностикомов высокую специфичность и чувствительность в неоднократных сравнительных исследованиях показали тест-системы "ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G" и "ДС-ИФА-АНТИ-

HEV-M" (ООО "НПО "Диагностические системы", г. Н. Новгород). Аналитическая чувствительность тест-системы "ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G" по международному стандарту ВОЗ 95/584 составляет 0,25 МЕ/мл. Это показатель идентичен чувствительности теста "Wantai HEV-IgG EIA", широко применяемого за рубежом, что позволило авторам рекомендовать ее для определения анти-ВГЕ с высокой степенью достоверности данных [28].

Разная эффективность коммерческих диагностикомов указывает на необходимость стандартизации требований, предъявляемых к регистрации коммерческих тестов на анти-ВГЕ. По стандарту ЕС чувствительность и специфичность подобных диагностикомов не должны быть менее 100 и 99,5% соответственно [9]. Применение международного стандарта ВОЗ 95/584 для аттестации коммерческих тестов не может в полной мере решить эту проблему, поскольку используемые в настоящее время в России и за рубежом серологические и молекулярно-генетические тесты, как правило, не валидированы относительно единого стандарта. В качестве отечественного референсного материала Дьяррассуба А. и соавт. (2016) был предложен стандартный образец анти-ВГЕ IgG (5 МЕ/мл), валидированный относительно международного стандарта [28].

Вместе с тем, хронические инфекции, в том числе гемотрансфузионный ГЕ, часто протекают бессимптомно с низким уровнем сероконверсии у лиц с ослабленным иммунитетом, которым зачастую требуется трансфузия донорской крови и/или ее компонентов. Поэтому аналитические характеристики диагностикомов, установленные на референс-панели, на практике могут не соответствовать уровню чувствительности теста при проведении исследований у иммуносупрессивных лиц [21, 25]. Это ведет к сложностям в стандартизации при валидации тестов, используемых для диагностики маркеров ГЕ-инфекции. Результаты ряда исследований свидетельствуют о необходимости создания международных и национальных стандартных панелей хорошо охарактеризованных образцов плазмы крови от ВГЕ-инфицированных лиц из различных популяционных групп для оценки достоверности результатов анализов на антитела к ВГЕ, полученных с использованием коммерческих тестов. В настоящее время разработаны европейские стандарты сертификации к характеристикам образцов, используемых для создания национальных панелей [9]. На их основе должны проводиться государственные испытания регистрируемых тестов с открытым информированием о результатах проведенных испытаний. Одним из примеров может служить

сертификация коммерческих диагностикомов для тестирования донорской крови по стандарту FDA (США), что гарантирует качество и безопасность продукции.

В заключение следует отметить, что оценивать риск парентерального инфицирования ВГЕ целесообразно для обеспечения безопасности гемотрансфузий в связи с бессимптомным течением инфекции при нормальном уровне АЛТ/АСТ среди условно здоровых доноров крови, с одной стороны, и более тяжелым развитием заболевания у реципиентов из групп риска, с другой стороны. Поскольку внедрение комплексного подхода к обеспечению инфекционной безопасности гемотрансфузий вызывает определенные сложности, решение этой задачи должно быть поэтапным.

Учитывая доказанную многими зарубежными и отечественными исследователями территориальную неравномерность эпидемического процесса ГЕ, расширение исследований по изучению распространенности данной инфекции в отдельных регионах России станет основой для внесения изменений в нормативные документы по скринингу донорской крови. Для оценки абсолютной пользы скрининга, большое значение приобретает периодический мониторинг заболеваемости ГЕ среди реципиентов, получающих компоненты крови, как исследованные на наличие маркеров данной инфекции, так и не исследованные.

Необходимо скорректировать существующий алгоритм лабораторного исследования донорской крови на ГТИ и включить в него использование комбинации серологических тестов и ПЦР-анализа. Вместе с тем, внедрение повсеместного использования ПЦР для выявления генома ВГЕ в РФ приведет к значительному удорожанию лабораторной диагностики на станциях переливания крови. В связи с этим возникает необходимость определения широты применения ПЦР и размера пула. Поэтому для отечественного здравоохранения следует рассматривать включение в алгоритм скрининга донорской крови, в первую очередь, серодиагностики на наличие маркеров ГЕ.

В случае реализации скрининг может быть выборочным для донаций, предназначенных для переливания реципиентам, получающим иммуносупрессивную терапию, или рутинным при исследовании всех донаций. Выборочный скрининг может быть технически сложным и не обязательно экономически более выгодным. Потенциальная возможность проведения рутинного скрининга донаций должна оцениваться с учетом данных о риске передачи инфекции в восприимчивой популяции конкретной территории и эффективности затрат на лабораторную диагностику, которые могут значительно отличаться в зависимости от географической локализации, промышленной направленности региона, как это указано в рекомендациях EASL [9] и справедливо для нашей страны.

Принимая во внимание международный опыт, важным аспектом проблемы диагностики ГЕ в России является разработка национальных требований к аналитическим характеристикам коммерческих тестов, предназначенных для скрининга донорской крови и зарегистрированных в установленном порядке на территории РФ. В одной из своих публикаций Жибурт Е.В. (2018) обращает внимание на создание валидированной системы оценки уровня чувствительности и специфичности зарегистрированных отечественных диагностикомов, проводимой на основе срав-

нительных испытаний на референс-панелях, хорошо охарактеризованных образцов плазмы от ВГЕ-инфицированных людей [22].

Только в совокупности эти показатели позволят оценить экономическую эффективность рутинного скрининга донорской крови на маркеры ГЕ. Таким образом, вопрос риска гемотрансфузионной передачи ВГЕ является актуальным для службы крови и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fischer C., Hofmann M., Danzer M., Hofer K., Kaar J., Gabriel C. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in Blood Donors in Upper Austria. *PLOS ONE*. 2015; 10(3): 1-12. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119576>.
2. Domanovic D., Tedder R, Blumel J., Zaaijer H., Gallian P., Niederhauser C., Saulea Oliveras S. et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Eurosurveillance*. 2017; 22(16). Available at: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514>
3. Matsubayashi K., Kang J.H., Sakata H., Takahashi K., Shindo M., Kato M. et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transf.* 2008; 48(7): 1368-75.
4. Обрядина А.П. Определение распространенности маркеров вирусного гепатита Е среди доноров в выбранных регионах России: *Материалы XII научно-практической конференции с международным участием "Вирусные гепатиты - достижения и новые перспективы"*. Москва, сентябрь 2019: 61-2.
5. Ковалевская Е.В., Калинина Т.Н., Гильмутдинов Р.Г., Мостовая Н.А. К вопросу о необходимости изучения вирусного гепатита Е в неэндемичном регионе на примере Оренбургской области. *Вестник ОГУ*. 2012; 10(146):49-53.
6. Малиникова Е.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита Е в Российской Федерации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М; 2014.
7. Семенов Т.А., Борисов В.Н., Зубкин М.Л., Шилова В.С., Никитина Г.Ю., Кудрявцева Е.Н. и соавт. Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2013; 1(68): 15-22.
8. Boland F., Martinez A., Pomeroy L., O'Flaherty N. Blood donor screening for hepatitis E virus in the European union. *Transf. Med. Hemother.* 2019; 46: 95-103.
9. EASL Clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *Hepatology*. 2018 Jun; 68(6): 1256-71.
10. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Hepat.* 2013; 593-608.
11. Christensen P.B., Engle R.E., Hjort C., Homburg K.M., Vach W., Georgsen J. et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Infect. Dis.* 2008; 47(8): 1026-31.
12. Vollmer T., Diekmann J., John R., Eberhardt M., Knabbe C., Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Clin. Microbiol.* 2012; 50(8): 2708-13.
13. Slot E., Hogema B.M., Riezebos-Brilman A., Kok T.M., Molier M., Zaaijer H.L. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Eurosurveillance*. 2013; 18(31). Available at: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2013.18.31.20550?TRACK=RSS>
14. Hogema B.M., Molier M., Sjerps M., de Waal M., van Swieten P., van de Laar T. et al. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transf.* 2016; 56(3): 722-8.

15. Harvala H., Hewitt P.E., Reynolds C., Pearson C., Haywood B., Tettmar K.I., Ushiro-Lumb I., Brailsford S.R., Tedder R., Ijaz S. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening. *Eurosurveillance*. 2019; 24(10) Available at: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800386>

16. Hewitt P.E., Ijaz S., Brailsford S.R., Brett R., Dicks S., Haywood B. et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1766-73.

17. O'Riordan J., Boland F., Williams P., Donnellan J., Hogema B.M., Ijaz S. et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transf*. 2016; 56(11): 2868-76.

18. Baylis S.A., Gartner T., Nick S., Overmyr J., Blumel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang*. 2012; 103(1): 89-90.

19. Duque V., Ventura C., Seixas D., da Cunha S., Melico-Silvestre A. First report of acute autochthonous hepatitis E in Portugal. *JIDC*. 2012; 6(2): 201-3.

20. Westh?lter D., Hiller J., Denzer U., Polywka S., Ayuk F., Rybczynski M. et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *Hepatology*. 2018; 69(1): 36-42.

21. Малиникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Диагностика вирусного гепатита Е. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(4): 379-84.

22. Жибурт Е.В. "Черный тюльпан" превратился в маховый. *Медицинская газета*. 2018; 18:11.

23. Zafrullah M., Zhang X., Tran C., Nguyen M., Kamili S., Purdy M.A. et al. Disparities in detection of antibodies against hepatitis E virus in US blood donor samples using commercial assays. *Transf*. 2018; 58(5): 1254-63.

24. Vollmer T., Diekmann J., Eberhardt M., Knabbe C., Dreier J. Monitoring of anti-hepatitis E virus antibody seroconversion in asymptotically infected blood donors: systematic comparison of nine commercial anti-HEV IgM and IgG assays. *Viruses*. 2016 Aug 22; 8(8): 232. Available at: <http://pubmed.com/med/115896>

25. Kodani M., Kamili N.A., Tejada-Strop A., Poe A. Variability in the performance characteristics of IgG anti-HEV assays and its impact on reliability of seroprevalence rates of hepatitis E. *Med. Virol*. 2017; 89: 1055-61.

26. Pas S.D., Streefkerk R.H., Pronk M., de Man R.A., Beersma M.F., Osterhaus A.D. et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin. Virol*. 2013; 58(4): 629-34.

27. Norder H., Karlsson M., Mellgren A., Konar J., Sandberg E., Lasson A. et al. Diagnostic performance of five assays for anti-HEV IgG and IgM in a large cohort study. *Clin. Microbiol*. 2016; 54: 549-55.

28. Дьяррассуба А., Потемкин И.А., Лопатухина М.А., Исаева О.В., Кюреган К.К., Михайлов М.И. Стандартизация диагностики гепатита Е. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(5): 299-303.

Тест-системы для диагностики гепатита Е

НАИМЕНОВАНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ	КАТАЛОЖНЫЙ НОМЕР	КОЛИЧЕСТВО АНАЛИЗОВ	СРОК ГОДНОСТИ
ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G №ФСР 2010/07840 Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса G к вирусу гепатита Е в сыворотке и плазме крови человека Предназначен для ручной постановки	E-151	96	12 мес.
ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M №ФСР 2010/07686 Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к вирусу гепатита Е в сыворотке и плазме крови человека Предназначен для ручной постановки	E-152	96	12 мес.

Новые и вновь возвращающиеся инфекции

Михайлова Ю.В., Шальнова Е.Е.

Новые возбудители гемотрансмиссивных инфекций

ООО "НПО "Диагностические системы", г. Нижний Новгород

Герпесвирусы

Для обеспечения вирусной безопасности гемотрансфузий в мировой практике обязательным является проведение скрининга донорской крови на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов (anti-HIV 1,2; анти-ВИЧ-1,2), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (anti-HCV; анти-ВГС) методом иммуноферментного анализа. Далее с использованием NAT (ПЦР) исследуют мини-пулы на отсутствие содержания маркеров РНК-содержащих вирусов (ВИЧ и ВГС) и, в ряде стран, ДНК-содержащего парвовируса В19 (PVB19) [1].

В дополнение к хорошо известным вирусам, вызывающим гемотрансмиссивные инфекции (ГТИ), есть значительный риск передачи других патогенов. Практически любая инфекция, в патогенезе которой есть период наличия возбудителя в крови, может быть передана через донорскую кровь. К настоящему времени описано более 30 возбудителей инфекционных болезней, передающихся с донорской кровью и ее компонентами [2]. Основные из них представлены на рисунке 1.

К группе вирусов с низким риском гемотрансмиссивной передачи относят вирус гепатита А (HAV; ВГА), вирус гепатита Е (HEV; ВГЕ), вирусы SEN и TTV (Жибурт Е.Б. и др., 2006). В качестве серьезной угрозы для жизни реципиентов, которым требуются многократные переливания продуктов крови, рассматривается широкое распространение среди доноров крови герпесвирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом простого герпеса I и II типов (HHV I и II; ВПГ I/II), цитомегаловирусом (CMV; ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барр (EBV; ВЭБ), герпесвирусом, ассоциированным с саркомой Капоши (HHV-8; ВГЧ-8 или KSHV) (Чеботкевич В.Н. и соавт., 2012).

Парвовирус В19

Наряду с герпесвирусами значительный интерес представляет парвовирус В19, ДНК которого может определяться в крови клинически здоровых людей длительное время (до 3-х лет и более) после перенесенного заболевания (Lefrere J.-J. et al., 2005). По данным отечественных авто-

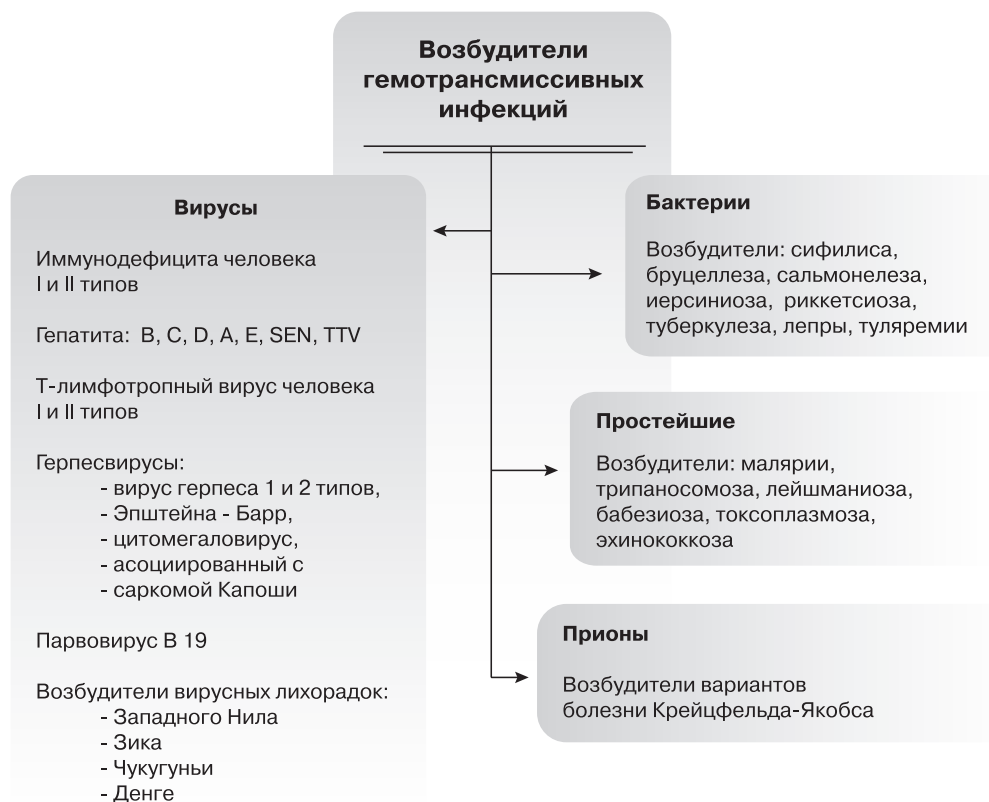


Рис. 1. Основные возбудители гемотрансмиссивных инфекций

ров, частота обнаружения вирусной ДНК в образцах донорской крови составляет 1,0 - 1,9% (Судариков А.Б. и др., 2008; Элижбаева М.А. и др., 2011). В ряде зарубежных стран помимо рутинного скрининга донорской крови на маркеры PV B19 методом ИФА, обязательным является проведение исследования на наличие ДНК вируса [1]. В России необходимость проведения подобного скрининга обсуждается (Жибурт Е.Б. и др., 2013). Так, например, ПЦР-скрининг эндемичных и завозных случаев заболевания проводится в Северо-Западном федеральном округе (Антипова А.Ю. и соавт., 2013).

Согласно положениям Постановления Правительства РФ от 22. 06. 2019 №797 "Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов..." в производстве лечебных препаратов из плазмы крови предполагается использование сырья, свободного от вирусов или с минимальной вирусной нагрузкой (Филатова Е.В. и др., 2011).

Так, высокий риск инфицирования реципиента PV B19 отмечен при вирусной нагрузке в крови донора 10^5 копий/мл и выше (Hourfar M.K. et al., 2011).

Т-лимфотропный вирус человека I и II типов (HTLV-I, II; ТЛВЧ-I/ II)

По существующей классификации вирус относят к классу ретровирусов типа С. Установлено, что HTLV-I вызывает Т-клеточный лейкоз - лимфому взрослых и HTLV-I-ассоциированную миелопатию (тропический спастический паразет). HTLV-II является возбудителем Т-лейкоплакии и волосатоклеточного лейкоза. HTLV может передаваться с кровью, что вызывает озабоченность в тех частях мира, где этот вирус распространен.

HTLV-I, II является эндемичным в районах Центральной Африки, Японии и стран Карибского бассейна. Вместе с тем, несмотря на его низкую распространенность, обяза-

Таблица 1.

Страны Европейского Союза, проводящие исследование донорской крови для определения некоторых вирусов - возбудителей гемотрансмиссивных эмерджентных инфекций [3]

Вирус (маркер)	Т-лимфотропные вирусы человека типа I (HTLV-I) и типа II (HTLV-II)	Вирус Западного Нила	Парвовирус B19	Вирус Чикунгунья
Страна	anti - HTLV-I; anti - HTLV-II	RNA WNV	DNA PV B19	anti - CHIKV
Австрия				
Бельгия				
Чехия		определяют	определяют	
Германия				
Дания				
Греция	определяют	определяют		
Испания	определяют			
Финляндия			определяют	
Франция	определяют	определяют	определяют	определяют
Ирландия	определяют	определяют		
Италия		определяют	определяют	
Люксембург	определяют		определяют	
Нидерланды	определяют			
Норвегия	определяют			
Польша			определяют	
Португалия	определяют			
Швеция	определяют			
Словакия		определяют		
Великобритания	определяют			
Румыния	определяют			

тельный скрининг донорской крови и ее компонентов на HTLV-1 и HTLV-2 проводится в США и 11 странах Европейского союза (ЕС), что закреплено законодательством этих государств (табл. 1) [3].

Возбудители вирусных лихорадок

Многие вирусные и паразитарные болезни носят выраженный эндемичный характер, поэтому их лабораторная диагностика должна быть селективной [2]. Это касается возбудителей малярии, бабезиоза, трипаносомозов, ви-

руса Западного Нила, вируса Чикунгунья; и др. (Dodd R.Y., 2008; Потапнев М.П. и др., 2013). Наибольший интерес из группы вирусов, которые предполагаются как трансфузионно-значимые, представляют арбовирусы, переносчиками которых являются членистоногие (комары рода - Aedes Aegypti и Aedes albopictus). Большинство арбовирусов поддерживаются в энзоотических циклах между кровососущими членистоногими и восприимчивым первичным позвоночным животным. Люди, как правило, являются тупиковыми хозяевами и не развивают достаточную вирусемию для инфицирования. Однако вирусы Западного Нила

(WNV, ВЗН), Зика (ZIKV), лихорадка денге и чикунгунья являются важными исключениями, поскольку у инфицированных бессимптомных лиц уровни вирусемии достаточны для гемотрансмиссивной передачи патогена [2, 4, 5].

На территории России в основном регистрируются завозные случаи тропических лихорадок. В результате серологического исследования, проведенного Ларичевым В.Ф. и соавт. (2012), по идентификации острых лихорадочных заболеваний неясной этиологии в РФ ($n=153$) было верифицировано 60 случаев инфекций, завезенных в Россию из тропических и субтропических стран, в том числе: 46 случаев лихорадки денге, 8 - лихорадки чикунгунья, 4 - лихорадки Западного Нила и 2 - неаполитанской москитной лихорадки [6].

Вирус Чикунгунья (CHIKV)

Вирус является эндемичным для стран Африки и Азии, недавно он распространился в Европу и Южную Америку. Передача вируса Чикунгунья через кровь была зафиксирована после заражения медицинской сестры, без перчаток выполнявшей забор крови из вены лихорадящего пациента (на дому). Во время вспышки чикунгуньи в Италии в 2008 г. в качестве превентивной меры был приостановлен процесс донации крови в регионе. Вместе с тем, показано, что используемые в России технологии инактивации патогенов (одобренны 4 технологии снижения риска передачи инфекций с плазмой: метиленовый синий и свет, растворитель/детергент, амтосален и ультрафиолетовое облучение спектра А, рибофлавин и ультрафиолетовое облучение) способны эффективно элиминировать инфекционность данного вируса в плазме донорской крови [7].

Вирус Денге (DENV)

В настоящее время лихорадкой денге болеет 50-100 млн человек ежегодно в более чем 100 эндемичных странах мира. Случаи передачи вируса зафиксированы при переливании крови и пересадке солидных органов (Matos D. et al., 2016). Вместе с тем, утвержденной вакцины или специфических противовирусных препаратов не существует. Вспышки лихорадки денге зафиксированы в неэндемичных регионах ЕС и США, а также в Австралии [7].

В начале XXI в. комары-переносчики завезены на Черноморское побережье Кавказа (Шестопалов Н.В., 2016), существуют доказательства распространения комаров с коммерческим транспортом из Италии в Германию, Австрию и Швейцарию [8]. Обнаружение местных популяций комаров-переносчиков в районе Сочи (Краснодарский край) свидетельствует о возможности возникновения вспышек лихорадки денге в этом регионе (Еремушкина Я.М. и соавт., 2018).

Первые завозные случаи лихорадки денге в РФ были зарегистрированы в 2010 г. (Берилло С.А. и соавт., 2012). Сведения о случаях инфицирования вирусом Денге на территории РФ представлены в работе, проведенной Бахметьевой С.В. и соавт. (2014). За период с 2011 по 2014 гг. авторы исследовали 180 образцов крови, полученных из лечебных учреждений Дальневосточного региона России от 131 больного с предварительным диагнозом "лихорадка неясного генеза или лихорадка денге". Все обследованные лица незадолго до начала заболевания прибыли из стран Юго-Восточной Азии, Африки и Китая. Согласно данным лабораторного тестирования у 56 пациентов диагностирована лихорадка денге, что составило 43,0% от общего числа обследованных лиц. Кроме того, подтверждено по од-

ному случаю лихорадки западного Нила и чикунгунья [9]. Вместе с тем, анализ историй болезни 11 случаев лихорадки денге в Москве (2012-2016 гг.) показал, что все инфицированные лица пребывали до заболевания в эндемичных по данному заболеванию странах. Авторы сделали вывод, что посещение гражданами России стран с тропическим климатом привело к росту завозных случаев лихорадки денге (Еремушкина Я.М. и соавт., 2018).

Вирус Западного Нила (WNV)

Заболевание, вызываемое данным флавивирусом, эндемично во многих странах Африки, Азии и южной Европы. В настоящее время заболевание имеет статус пандемии. Вирус Западного Нила (WNV) стал "знаменитым" в последние годы благодаря распространению в Северной и Южной Америке: он привлек внимание службы крови после заноса в Нью-Йорк в 1999 г. (66 случаев заболевания, из них 22 с летальным исходом). Популяционный иммунитет к WNV в США отсутствовал, что способствовало стремительному распространению вируса на американском континенте [7]. После развития эпидемии в 2002 г. (пострадали 4156 человек с летальностью около 7%) обнаружено 23 случая гемотрансмиссивной WNV-инфекции, включая 6 случаев со смертельным исходом. Начиная с 2003 г. в алгоритм обследования доноров США был внедрен NAT-скрининг на наличие вирусной РНК в пуле 6 - 24 образцов сыворотки крови. Еще 6 случаев передачи WNV с кровью заставили перейти к NAT-тестированию каждого донорского образца. Вместе с тем, отмечают случаи недостаточной чувствительности и передачи WNV с компонентами обследованной крови [8].

Ежегодно увеличивается количество автохтонных WNV-инфекций в странах ЕС.

В России проводится лабораторное исследование донорской крови и органов для трансплантации (с использованием NAT-технологий) на наличие РНК вируса в период сезонных подъемов заболеваемости WNV на территориях с высоким эпидемическим риском [10].

Вирус Зика (ZIKV)

С момента своего открытия (1947) вирус Зика (ZIKV) получил повсеместное распространение. Крупные вспышки данной лихорадки были зафиксированы в странах Африки, Азии и Тихого океана. В 2014 г. единичные случаи инфекции ZIKV, завезенные из эндемичных районов, были описаны в Норвегии, Германии, Австралии, Франции, Канаде и Италии [11]. Отмечены отдельные завозные случаи в США, Швеции, Дании, Швейцарии, Великобритании при возвращении туристов из неблагополучных регионов [13].

Наиболее сложной эпидемиологической обстановкой остается в Бразилии, где впервые были зарегистрированы случаи гемотрансмиссивной передачи ZIKV (Galel S.A. et al, 2017). Ни один из выявленных случаев не привел к клинически выраженному развитию инфекции у реципиентов (Jemenez A. et al, 2017). Данных о распространенности этого вируса среди доноров крови недостаточно. Во время вспышки во Французской Полинезии (2013) ZIKV был обнаружен у 42 из 1505 доноров крови (2,8%). Из этих 42 Зика-положительных доноров крови 11 (26,2%) при дополнительном обследовании заявили о лихорадке в период от 3 до 10 дней после донации (Musso D. et al., 2014). Множественность путей передачи вируса, отсутствие обязательного лабораторного скрининга и высокая вирусная нагрузка в кро-

ви бессимптомных доноров увеличивают риск гемотрансмиссивной передачи ZIKV-инфекции.

Первоначально в качестве скринингового метода выявления ZIKV предполагалось определение IgM в сыворотке крови, однако достоверно определение IgM к ZIKV возможно не ранее чем через 7-10 дней после клинической манифестации заболевания. Интерпретация результатов серологического тестирования (при помощи ИФА или ИХЛА) затруднена перекрестными реакциями обнаруживаемых IgM с белками других флавивирусов (Денге, вирус желтой лихорадки), что затрудняет дифференциальную диагностику инфекции [12].

В 2016 г. FDA (США) выпустило руководство по проведению скрининга донорской крови на ZIKV, которое содержит рекомендации по внедрению индивидуального NAT-скрининга на РНК ZIKV [13]. Разработанные ПЦР-тесты на РНК ZIKV, рекомендованы для выявления острой инфекции ZIKV начиная с первого дня появления симптомов. РНК ZIKV выявляется в плазме крови пациентов до 7 дней с момента клинической манифестации лихорадки (рис. 2) [12]. Через пять дней после внедрения скрининга донорской крови в США был обнаружен первый ZIKV-позитивный донор (Jemenez A. et al, 2017). В период с сентября 2016 по январь 2017 гг. скрининг РНК ZIKV выполнен при исследовании 933 831 донации в США: первично реактивными оказались донации 32 доноров, из которых только у 10 человек результаты подтвердились. Все подтвержденные донации были выявлены в неэндемичных штатах США. Однако значительная доля инфицированных доноров выезжала в эндемичные районы в пределах 1 - 3 месяцев до донации (Williamson P. et al., 2017). На основе результатов проведенного исследования FDA были созданы референс-реагенты для использования при каждой постановке при проведении внутрилабораторного контроля. Эти референс-реагенты доступны как в лиофилизированном, так и в жидком виде (Fares-Gusmao R. et al., 2017).



Рис. 2. Алгоритм тестирования пациента с подозрением на ZIKV

Если молекулярно-биологическое тестирование невозможно, то следует использовать серологическую диагностику, основанную на параллельном определении антител к трем наиболее распространенным флавивирусам со схожим ареалом встречаемости (рис. 3) [12].



Рис. 3. Алгоритм серологической диагностики ZIKV-инфекции

В России в отношении ZIKV-инфекции принят комплекс профилактических мероприятий, включающих ограничение допуска к донорству крови и ее компонентов лиц, вернувшихся из неблагополучных по лихорадке регионов мира, на срок не менее 28 дней. Такие мероприятия включают отведение от донорства на 4 недели лиц:

- у которых после возврата из тропической страны в течение 2 недель развивались симптомы лихорадки;
- доноров, вступавших в сексуальный контакт с мужчиной, в течение 3 месяцев вернувшимся из тропической страны (поскольку ZIKV может передаваться через кровь и другие биологические жидкости инфицированного человека).

Вместе с тем, донорам рекомендовано информировать службу крови о лихорадке, развившейся в течение 2 недель после донации. Кроме того, необходимо проводить выбраковку (или направлять на инактивацию патогенов) соответствующих компонентов крови [14].

Прионы

С переливанием крови и ее компонентов связывают также случаи заболевания губчатой энцефалопатией (вариант болезни Крейтцфельда-Якобса). Возбудители заболевания - белкововидные инфекционные частицы (мутантная форма белка приона, PrPTSE). Первые случаи гемотрансмиссивной передачи PrPTSE описаны в Великобритании (Knight R. et al., 2010), затем подобные сообщения появились и в других странах. Передачу возбудителя прионных болезней связывают преимущественно с переливанием концентрата эритроцитов или цельной крови. Пожилой возраст доноров расценивают как определенный фактор риска (Pillonel J. et al., 2012). Для снижения возможного риска передачи болезни Крейтцфельда-Якоба и ее вариантов введены критерии исключения для доноров, гарантирующие безопасность гемотрансфузий - это отстранение от донорства лиц:

- с диагнозом "болезнь Крейтцфельда-Якобса" или имеющих родственников с данным заболеванием;
- перенесших трансплантацию твердой мозговой оболочки или роговицы, или получавших гипофизарный гормон роста (Jeong E. K. et al., 2010).

Другие возбудители

Дополнительно в качестве инфекционных агентов ГТИ выделяют возбудителей бактериальных и паразитарных инфекций, включающих бледную трепонему, плазмодии, риккетсии, лейшмании, спирохеты, трипаномы, возбудителя бабезиоза, грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также некоторые вирусы - вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вирус птичьего гриппа (H5N1) и вирус ближневосточного респираторного синдрома (MEPC-коронавирус, H7N9) (Соломай Т.В., 2016). Постоянно появляющаяся информация о новых потенциально опасных инфекционных агентах, которые могут передаваться с компонентами крови, не всегда подтверждается при последующем более тщательном рассмотрении. Открытый в 2006 г. ксенотропный мышинный вирус, ассоциированный с лейкемией (XMRV), как предполагалось, передается при переливании крови и ее компонентов. По результатам 5-летнего разбирательства это доказано не было (Simmons G. et al, 2011).

Вместе с тем, спектр возбудителей, передающихся с донорской кровью, расширяется и изменяется под влиянием урбанизации, изменения климата и эволюции микроорганизмов (Скорикова С. В., 2015). При этом лабораторная диагностика трансмиссивно значимых инфекционных агентов либо запаздывает, либо экономически неоправданна. В настоящее время NAT-скрининг стал предпочтительным методом исследований для выявления новых ГТИ, включая инфекции, вызываемые вирусом Западного Нила, вирусом Зика и простейшими вида *Babesia microti*. В отношении других возбудителей ГТИ предпочтительным остается определение серологических маркеров инфекций. Однако существует постоянная потребность в мониторинге рисков передачи ГТИ, поскольку сохраняются проблемы обеспечения безопасности донорской крови связанные, прежде всего, с организацией эпиднадзора за агентами вновь появляющихся (эмерджентных) инфекций, а также с разработкой и внедрением новых диагностических тест-систем и наборов для экспресс-детекции таких патогенов. Важной является оценка риска новых "кандидатов" в ГТИ, особенно для путешествующих доноров крови, которые возвращаются из эндемичных южных районов [8].

Параллельно идет поиск новых технологий заготовки и приготовления компонентов крови, снижающих или устраняющих инфекционные риски для реципиентов [4]. Процессы разработки и внедрения патоген-редуцирующих технологий должны сочетаться с разработкой и реализацией комплекса превентивных мер для обеспечения безопасности крови. Так, для обеспечения безопасности донорской крови в отношении арбовирусов важными аспектами являются:

- а) взаимодействие службы крови с другими системами здравоохранения,
- б) отвод доноров, живущих или посещавших территории риска,
- в) поиск арбовирусов методам NAT в крови доноров,
- г) инактивация патогенов в лабильных компонентах крови,
- д) ограничительная стратегия переливания аллогенной крови,
- е) наблюдение за реципиентами крови [11].

В то же время не следует забывать, что иммуномодулирующее действие гемотрансфузии, а также низкие (недостаточные для инфицирования) концентрации возбудителей ГТИ в донорской крови могут привести к реактивации латентных вирусных инфекций у самих реципиентов (Allain J.-P. et al., 2007).

Обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов возможно только при четком соблюдении требований действующих нормативно-правовых актов, дальнейшем совершенствовании методов диагностики и патогенредукции ГТИ, повышении профессиональной грамотности медицинского персонала по вопросам профилактики инфекций, передающихся через кровь [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудашева Э.Ю., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Климов В.И., Корнилова О.Г., Лебединская Е.В. и др. Современные технологические подходы к обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. *Успехи современного естествознания*. 2015; 5: 132-8.
2. Feibig E.W., Bush M.P. Infection disease screening. In: Roback J.D., Combs V.R., Grossman B.J., Hillyer C.D. Technical manual. Bethesda: AABB Press, 2008: 241-82.
3. European Commission website. Mapping of More Stringent Blood Donor Testing Requirements - 2015. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/msr_overview_en.pdf.
4. Жибурт Е.Б., Буркитбаев Ж.К. Новое в доказательном переливании крови. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 11: 99-101.
5. Tambyah P.A., Koay E.S., Poon M.L., Lin R.V., Ong B.K. Transfusion-transmitted dengue infection study group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(14): 1526-7.
6. Ларичев В.Ф. Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 1: 35-8.
7. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. Гемотрансмиссивные инфекции. Что нужно знать медсестре? *Главная медицинская сестра*. 2016; 4:72-82.
8. Губанова М.Н., Чемоданов И.Г., Гайворонская В.В., Аюпова Р.Ф., Кожемяко О.В., Аверьянов Е.Г., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Инактивация патогенов в клеточных компонентах крови. *Трансфузиология*. 2017; 3(18): 15-36.
9. Бахметьева С.В., Пуховская Н.М., Здановская Н.И., Иванов Л.И., Белозерова Н.Б., Уткина О.М. и др. Этиологическая расшифровка завозных случаев тропических лихорадок в Дальневосточном регионе. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2014; 25: 91-3.
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3107-13 "Профилактика лихорадки Западного Нила", утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 09.10.2013 №52.
11. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Кожемяко О.В., Шихмирзаев Т.А., Зарубин М.В. Зика-новый трансмиссивный вирус. *Трансфузиология*. 2016; 2(17): 59-65.
12. FDA recommendations for donor screening, deferral, and product management to reduce the risk of transfusion-transmission of Zika virus. Available at: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20%20biologics/published/Revised-Recommendations-for-Reducing-the-Risk-of-Zika-Virus-Transmission-by-Blood-and-Blood-Components-Guidance-for-Industry.pdf>.
13. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 10.02.2016 №14 "О мерах по недопущению распространения на территории Российской Федерации лихорадки Зика".
14. Попова А.Ю., Топоркова А.В., ред. Лихорадка Зика: эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика и меры профилактики: практическое руководство. Волгоград: Волга-Пресс; 2016.
15. FDA, Recommendations for Donor Screening, Deferral, and Product Management to Reduce the Risk of Transfusion-Transmission of Zika Virus, Guidance for Industry, February 2016. Available at: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20%20biologics/published/Revised-Recommendations-for-Reducing-the-Risk-of-Zika-Virus-Transmission-by-Blood-and-Blood-Components-Guidance-for-Industry.pdf>.
16. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 10.02.2016 №14 "О мерах по недопущению распространения на территории Российской Федерации лихорадки Зика".

Нормативно-правовые аспекты скрининга донорской крови

Высоцкая А.Г., Шальнова Е.Е., Фисенко Н.С.

Международные и национальные требования к вирусной безопасности донорской крови

ООО "НПО "Диагностические системы", г. Нижний Новгород

Донорство крови и ее компонентов является одним из важнейших аспектов национальной политики в сфере здравоохранения большинства стран современного мира, предпринимающих меры общегосударственного стратегического характера, направленные на организацию деятельности по обеспечению достаточных объемов безопасной крови.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международная федерация обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, Совет Европы, Международное общество по переливанию крови, Международная федерация организаций доноров (и ряд других международных организаций) определили добровольное безвозмездное донорство крови и ее компонентов в качестве основополагающего и руководящего принципа для обеспечения безопасности и стабильности национальных поставок донорской крови [1].

Полное обеспечение донорской кровью от безвозмездных регулярных доноров, развитие кадрового донорства, разработка прогрессивных форм и методов организации национальной службы крови, контроль безопасности (включая инфекционную безопасность) донорской крови для реципиентов, внедрение современных технологий производства и применения компонентов в практическое здравоохранение - вот наиболее актуальные задачи, стоящие перед каждой страной, решение которых не может быть эффективным без межгосударственного сотрудничества.

Национальная политика и организация деятельности

ВОЗ отмечает, что национальные потребности в донорской крови и ее компонентах определяются как уровнем развития здравоохранения в государстве, так и объемом оказываемой населению медицинской помощи. В развитых странах с хорошо организованными и эффективными системами здравоохранения спрос на кровь продолжает увеличиваться в связи с необходимостью проведения все более сложных хирургических операций и оказания различных видов высокотехнологичной медицинской помощи (например, при травмах и лечении заболеваний крови). В странах с ограниченными финансовыми ресурсами большинство гемотрансфузий назначают преимущественно для лечения осложнений во время беременности и родов, острой анемии у детей, травм и врожденных заболеваний крови.

По рекомендациям ВОЗ, обеспечение достаточных запасов безопасной крови должно быть неотъемлемой частью национальной политики и инфраструктуры здравоохранения в каждой стране. Всю деятельность, связанную со сбором, тестированием, обработкой, заготовкой, хранением и распределением крови, необходимо координировать на национальном уровне в рамках эффективной организации и интегрированной сети банков крови. Национальная система обеспечения крови должна опираться на национальную политику и законодательную базу для достижения единообразного применения стандартов и согласованности в области обеспечения качества и безопасности крови и продуктов крови [2].

На современном этапе развитые страны с хорошо структурированными системами здравоохранения и службами переливания крови, основанными на добровольном безвозмездном донорстве крови, в целом способны удовлетворить потребности медицины в крови и ее компонентах и постоянно поддерживают адекватные запасы крови в условиях растущих потребностей в качественной медицинской помощи. В этих странах приняты и реализуются эффективные государственные (национальные) программы по развитию донорства крови.

Наряду с этим в развивающихся странах, характеризующихся недостаточным уровнем развития национальной системы здравоохранения в целом, несовершенством организационной структуры служб крови, отсутствием целевых комплексных программ по развитию массового безвозмездного добровольного донорства и обеспечению безопасности крови и ее компонентов, наблюдается хронический дефицит донорской крови.

В настоящее время членами ВОЗ являются 194 государства, объединенные по регионам. Существует 6 регионов (регион Африки, регион Америки, регион Юго-Восточной Азии, Европейский регион, регион Восточного Средиземноморья, регион Западной части Тихого океана) с действующим региональным бюро ВОЗ в каждом. Кроме того, ВОЗ имеет 149 местных отделений (офисов) в странах, территориях или районах. Страны, в которых отсутствуют бюро ВОЗ, сотрудничают с ближайшим местным отделением или соответствующим региональным бюро.

На основании информации Глобальной базы данных ВОЗ о безопасности крови по состоянию на конец 2015 г. в 71% (или 123 из 173 стран предоставивших сведения) стран осуществляется государственная национальная политика в сфере обращения донорской крови и ее компонентов. В целом, в 60% (или 104 из 173) стран существует специальное законодательство, регулирующее вопросы безопасности и качества переливания крови. Среди них 79% стран с высоким уровнем дохода, 55% стран со средним и 45% стран с низким уровнем дохода [2].

По оценке ВОЗ, донорство крови 1% населения является минимумом необходимым для удовлетворения большей части основных потребностей страны в крови; эти требования являются более высокими в странах с развитыми системами здравоохранения.

Уровень донорства в этих странах составляет 4 - 4,5%. При этом среднее количество кроводач в развивающихся странах в 15 раз ниже, чем в развитых.

В целом, в мире, по данным ВОЗ за 2013-2015 гг., полученным из 173 стран (в которых проживает 98,03% населения мира) ежегодно собирается примерно 117,4 млн доз крови, при этом 42% донаций крови приходится на страны с высоким уровнем экономического развития, где проживает 16% населения мира [2].

Показатели донаций крови в разных странах существенно отличаются: в странах с высоким уровнем дохода они составляют 32,6 донации на 1000 человек, в странах со средне-высоким уровнем дохода - 15,1, в странах со средне-низким уровнем дохода - 8,1, а в странах с низким уровнем дохода - 4,4 донации на 1000 человек [2].

Подчеркивая приоритетность служб крови в системах здравоохранения всех стран современного мира, ВОЗ отмечает, что показатели безвозмездной дачи крови добровольными донорами возросли в 2015 году на 11,6 млн. донаций по сравнению с показателями 2008 года. В 78 странах национальные запасы крови более чем на 90% обеспечиваются добровольными безвозмездными донорами; однако в 58 странах более 50% национальных запасов крови предоставляют семейные/заместительные или платные доноры [2].

В странах с преимущественным добровольным донорством крови и высоким числом регулярных добровольных

доноров крови, к числу которых относится и Россия, существует регистр безопасных добровольных доноров, регулярно сдающих кровь. Это позволяет службам крови систематически планировать сбор крови и поддерживать регулярные и надежные поставки инфекционно- и иммунологически безопасной крови в медицинские учреждения, практикующие гемотрансфузии.

Распространенность и встречаемость ГТИ у доноров крови разных стран

Согласно рекомендациям ВОЗ, все донации крови до их использования необходимо проверять на присутствие инфекций. Обязательными должны быть скрининговые лабораторные исследования на маркеры ВИЧ-инфекции, гепатита В, гепатита С и сифилиса. Скрининг донаций крови на другие инфекции должен быть обоснован местными эпидемиологическими показаниями. Для снижения инфекционного риска, связанного с переливанием крови, скрининг крови надлежит проводить в соответствии с требованиями системы по обеспечению качества [3].

ВОЗ отмечает, что в странах с высоким уровнем дохода до 99,8% донаций исследуют в соответствии с основными процедурами контроля качества, в странах со средне-высоким, средне-низким и низким уровнем дохода - до 99,9, 83,2 и 76,2% донаций соответственно.

Показатели распространенности гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ) в развитых странах с высоким уровнем дохода значительно ниже аналогичных показателей в странах со средним и низким уровнем дохода. В таблице 1 приведены актуальные данные ВОЗ о распространенности ГТИ в странах с разным уровнем дохода [2].

Таблица 1.

Распространенность ГТИ передаваемых при переливании донорской крови в странах с разным уровнем дохода (срединное значение, межквартильный интервал), %

	ВИЧ-инфекция	Гепатит В	Гепатит С	Сифилис
Страны с высоким уровнем дохода	0,002	0,02	0,02	0,02
	(0,004 - 0,02)	(0,008 - 0,08)	(0,005 - 0,11)	(0,006 - 0,14)
Страны со средне-высоким уровнем доходов	0,10	0,36	0,24	0,44
	(0,02 - 0,22)	(0,18 - 0,73)	(0,05 - 0,38)	(0,12 - 1,09)
Страны со средне-низким уровнем доходов	0,14	2,27	0,39	0,70
	(0,03-0,6944)	(0,80-4,87)	(0,18-0,95)	(0,19-1,27)
Страны с низким уровнем дохода	0,86	3,64	0,93	0,60%
	(0,39 - 2,40)	(2,55 - 8,59)	(0,50 - 1,95)	(0,30 - 1,63)

В работе коллектива авторов из ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ" (Хубутя М.Ш. и соавт., 2016) представлены данные о частоте встречаемости и распространенности гемотрансмиссивных вирусных инфекций у доноров крови, как в России, так и за рубежом [4].

Авторы приводят данные отчета Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) за 2011 г. о распространенности и встречаемости ГТИ у доноров крови в странах Европы (табл. 2) [4].

**Распространенность и встречаемость ГТИ у доноров крови в странах Европы
(на 100 000 человек)**

Инфекция Страна	ВИЧ-инфекция		ВГВ-инфекция		ВГС-инфекция	
	Распространенность	Встречаемость	Распространенность	Встречаемость	Распространенность	Встречаемость
Исландия	0	0	71,53	0	0	25,65
Люксембург	0	0	0	0	220,51	0
Мальта	0	0	173,91	9,99	43,48	0
Норвегия	0	0	27,87	0	33,44	1,07
Финляндия	0	0	0	0,65	33,92	1,16
Ирландия	0	0	38,76	0	7,75	0
Дания	0	0,45	15,6	1,34	15,6	0
Словакия	2,49	1,06	72,25	3,18	24,91	6,35
Нидерланды	2,84	0	34,12	1,64	19,91	0
Болгария	2,94	--	3224,29	--	341,57	--
Бельгия	3,74	0	76,6	0,41	39,23	0
Великобритания	5,09	0,95	37,95	0,47	37,49	0,39
Венгрия	5,3	1,09	8,83	1,09	158,92	8,21
Швейцария	6,79	1,01	145,9	3,02	50,9	1,01
Германия	7,37	2,46	116,3	0,83	61,93	1,47
Чехия	8,14	0,58	59,04	3,76	215,79	8,1
Хорватия	11,63	1,03	232,59	1,03	139,55	2,05
Италия	15,19	4,87	167,89	2,54	94,2	2,26
Латвия	33,32	16,61	--	--	--	--
Литва	47,76	8,39	560,04	16,77	1536,86	150,97
Эстония	53,3	3,47	266,52	6,93	959,49	20,08
Греция	54,39	6,36	1373,68	64,57	1201,75	55,66
Швеция	--	0	--	0,25	--	0,74

Примечание: "--" - нет данных

Представленные результаты свидетельствуют о том, что показатели распространенности и встречаемости ГТВИ в донорской популяции в разных странах различаются. Наиболее высокая частота встречаемости ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов зарегистрирована у доноров восточной и южной частей Европы. Эти данные согласуются с результатами Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний и обусловлены разными доминирующими путями передачи возбудителей.

По данным ряда отечественных исследователей (Селиванов Е.А. и др., 2011, 2012; Чечеткин А.В. и др., 2014-2017, Бубнова Л.Н., 2016; Данильченко В.В. и др., 2018; Туполева Т.А. и др., 2018), изучавших частоту встречаемости маркеров основных ГТИ у доноров крови в России в динамике, отмечается устойчивая тенденция к снижению их выявления в донорской популяции. Так Туполева Т.А. и соавт. опубликовали актуальные данные о частоте выявления инфекционных маркеров при исследовании 113867 образцов донорской крови и ее компонентов в динамике с 2010 по 2018 гг. Маркеры ВИЧ-инфекции выявлялись менее чем в 1% случаев, а с 2013 г. отмечено значительное (в 10 раз) снижение частоты выявления анти-ВИЧ. Маркеры

ВГВ и ВГС (HBsAg и анти-ВГС) в 2010 г. были причиной брака 0,6 и 1,4% компонентов крови, а в 2018 г. - только 0,06 и 0,12% соответственно. Антитела к возбудителю сифилиса в 2010 г. выявлены в 0,9% случаев, в 2013-2014 гг. - в 0,3%, а в 2018 г. - только в 0,04% [5].

Во многом это может объясняться повышением эффективности диагностических тест-систем, используемых для лабораторного скрининга донорской крови, а также разработкой и реализацией комплекса государственных мер, направленных на решение проблемы безопасности донорской крови и ее компонентов.

Международные нормативно-правовые и рекомендательные акты в сфере донорства крови и ее компонентов

Международная нормативная база правового регулирования в сфере донорства и ее компонентов постепенно развивается и совершенствуется. Приняты нормативные документы, повышающие требования к заготовке, лабораторным исследованиям, переработке, хранению и применению крови и ее компонентов.

Развитию донорства крови посвящены такие резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения, как WHA28.72 от 1975 г. (Использование человеческой крови и продуктов крови и снабжение ими. Женева, ВОЗ, 1975), WHA58.13 от 2005 г. (Безопасность крови: предложение об учреждении Всемирного дня донора крови. Женева, ВОЗ, 2005) и WHA63.12 от 2010 г. (Наличие, безопасность и качество продуктов крови: резолюция. Женева, ВОЗ, 2010), в которых перед государствами-членами ВОЗ ставится задача достижения самообеспеченности безопасной донорской кровью и продуктами крови, доступными для всех категорий больных [6].

Все государства-члены ВОЗ одобрили указанные резолюции.

Основные рекомендации резолюций касаются:

- развития Служб переливания крови, скоординированных на национальном уровне;
- проведения в жизнь стратегии заготовки крови от добровольных безвозмездных доноров из групп низкого риска по ГТИ, которые могут передаваться через кровь и ее продукты (компоненты);
- постепенного отказа от родственного донорства/доноров замещения, а также от платного донорства;
- скрининговых исследований всей донорской крови на значимые ГТИ (ВИЧ-инфекция, ГВ, ГС и сифилис), а, в отдельных (обоснованных) случаях, на другие инфекции, связанные с риском для безопасности поставок крови;
- исследований для определения групп крови и индивидуальной совместимости;
- рационального использования крови в целях уменьшения ненужных переливаний и минимизации рисков, связанных с гемотрансфузиями;
- внедрения эффективных систем качества, документированных процедур, обучения персонала и регулярного осуществления оценки качества.

Кроме того, с целью обеспечения безопасности гемотрансфузий ВОЗ разработала и опубликовала руководства, в числе которых "Правила оценки пригодности к донорству" (2012 г.), "Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции" (2010 г.), "Обеспечение "холодовой" цепи при хранении и транспортировании крови и ее компонентов" (2009 г.).

Основные положения рекомендаций ВОЗ по лабораторному скринингу донорской крови на ГТИ

Важнейшим руководящим документом, подробно освещающим различные аспекты организации лабораторного скрининга донорской крови и контроля его качества в странах с разным уровнем экономического развития, являются рекомендации ВОЗ "Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции" (2010). Назначение разработанных рекомендаций - оказать помощь странам в создании эффективных национальных программ, обеспечивающих обязательный 100% скрининг гарантированного качества всех доз донорской крови на ГТИ. В каждой стране должна быть принята национальная политика в области скрининга донорской крови, регламентирующая общенациональные требования к скринингу на ГТИ всей заготовленной цельной крови и донаций. Должна существовать национальная программа по скринингу донорской крови, определяющая стратегию скрининга и алгоритмы тестирования на базе каждого учреждения, занимающегося скринингом [3].

ВОЗ отмечает, что любые программы скрининга донорской крови имеют свои ограничения, и что абсолютную безопасность крови в плане риска инфицирования гарантировать невозможно. Перед каждой страной возникают конкретные вопросы или ограничения, которые влияют на безопасность отечественных поставок (донаций) крови, в том числе уровень заболеваемости и распространенности инфекций, передающихся с кровью, в популяции, уровень развития службы переливания крови, имеющиеся ресурсы и специальные требования к переливанию крови. Безопасность донаций крови также зависит от источника ее поступления, причем самым безопасным источником являются регулярные добровольные безвозмездные доноры из групп населения низкого риска по ГТИ [3].

ВОЗ рекомендует два подхода (стратегии) к скринингу донорской крови для обеспечения ее инфекционной безопасности в зависимости от того, внедрена или не внедрена эффективная система качества в лаборатории: 1) системы качества недостаточные или вообще не созданы (преимущественно для лабораторий в развивающихся странах с лимитированным бюджетом на здравоохранение) и 2) наличие эффективных систем качества (для лабораторий в развитых странах). При этом основные элементы систем качества должны включать: наличие четко определенной организационной структуры и поддержки руководства на всех уровнях (организационный менеджмент), стандарты для систем качества, документацию, обучение кадров и мониторинг и оценку эффективности системы качества.

В целом ВОЗ определяет проведение во всех странах обязательного универсального скрининга всех донаций на такие ГТИ, как ВИЧ-инфекция, ГВ, ГС и сифилис, а в случае целесообразности (с учетом местных эпидемиологических показаний в некоторых странах рекомендуется общий либо выборочный скрининг), на другие инфекции, например, такие как инфекции, вызываемые Т-лимфотропными вирусами человека (HTLV), болезнь Шагаса, малярия, цитомегаловирусная инфекция и др.

Обязательный скрининг всех донаций крови должен проводиться с определением следующих маркеров:

- инфекция, вызываемая ВИЧ-1 и ВИЧ-2: скрининг либо для одновременного выявления антигенов (АГ) и антител (АТ) к ВИЧ, либо только АТ к ВИЧ;
- гепатит В: скрининг на поверхностный АГ вируса гепатита В (HBsAg)
- гепатит С: скрининг либо для одновременного выявления АГ и АТ к ВГС, либо только АТ к ВГС
- сифилис (возбудитель *Treponema pallidum*): скрининг на специфические АТ к бледной трепонеме.

ВОЗ констатирует, что за более чем трехдесятилетний период были разработаны различные типы анализа для скрининга крови. Наиболее распространенные на практике аналитические методы предназначены для детекции антител, антигенов или нуклеиновой кислоты возбудителя инфекции. Однако не все методы анализа подходят для любой ситуации, причем каждый метод имеет свои ограничения, о которых надо знать и принимать во внимание при окончательном выборе аналитических методов [3].

К основным типам анализа относят: 1) иммуноанализы (ИА), среди которых - иммуноферментные (ИФА), иммунохемилюминесцентные (ИХЛА), реакции гемагглютинации (РГА)/агглютинации частиц (РА), быстрые/ простые

тесты однократного применения и 2) реакции амплификации последовательностей нуклеиновых кислот (NAT). При выборе типа анализа для скрининга донорской крови на ту или иную ГТИ необходимо проводить оценку таких важнейших характеристик аналитического метода, как чувствительность и специфичность.

Минимальные определяемые уровни чувствительности и специфичности всех аналитических методов, используемых для скрининга донорской крови, должны быть по возможности высокими и предпочтительно не ниже 99,5% [3]. Ниже приведены выдержки из рекомендаций ВОЗ по использованию ИФА/ИХЛА тестов для первичных скрининговых исследований на обязательные вирусные ГТИ (табл. 3).

Таблица 3.

Детекция скрининговых маркеров обязательных гемотрансмиссивных вирусных инфекций с использованием ИФА/ИХЛА тест-систем
(извлечения из Рекомендаций ВОЗ)

Инфекция	Скрининговые маркеры*	Рекомендации	Комментарии
ВИЧ-инфекция	Анти-ВИЧ (1,2,0)	Рекомендуется	- Особенно важен для эффективного скрининга на ВИЧ; рекомендуется в качестве минимального стандарта безопасности крови; - Анализ на АГ+АТ являются в настоящее время самыми эффективными - Большое значение имеет выявление специфических АТ к ВИЧ-1 и к ВИЧ-2 - Анализ должен обеспечить выявление субтипов, характерных для страны или региона
	Антиген р24 ВИЧ	Рекомендуется лишь как составная часть анализа на АГ+АТ	- Первый серологический маркер ВИЧ-инфекции; - Скрининг только на АГ ВИЧ нецелесообразен, поскольку его уровни падают по мере повышения уровней специфических АТ; - АГ ВИЧ можно выявить в то же самое время или очень скоро после первого обнаружения РНК ВИЧ; - В настоящее время наиболее чувствительные серологические исследования предполагают сочетанное выявление как АГ р24, так и АТ-ВИЧ-1 и АТ-ВИЧ-2 и считаются наиболее результативными для серологического скрининга донаций
Гепатит В	HBsAg	Рекомендуется	- Первый серологический маркер ВГВ-инфекции; - Происходит продуцирование и поступление в кровоток значительного количества HBsAg, причем его основная доля не ассоциируется с ДНК ВГВ; - Особенно важен для эффективного скрининга на ВГВ; - Скрининг на HBsAg рекомендуется в качестве минимального стандарта безопасности крови
	Анти-HBc	Не рекомендуется, особенно в странах с высокой распространенностью ВГВ	- Используется как дополнительный маркер в некоторых странах для выявления самокупирующихся инфекций, когда HBsAg падает ниже определяемых уровней, хотя ДНК ВГВ может по-прежнему присутствовать; - Может быть единственным циркулирующим маркером инфекции на этом этапе; - Специфичность методов анализа может оказаться недостаточной при отсутствии специфического подтверждающего теста; - Уровни анти-HBc должны определяться во всех реактивных по анти-HBc донациях для выявления разрешившихся инфекций; - Во многих странах принято считать приемлемыми для клинического применения донации, которые оказываются реактивными по анти-HBc, и имеют уровень анти-HBs > 100 мМЕ/мл
	Аланинаминотрансфераза (биохимическая проба)	Не рекомендуется	
Гепатит С	Анти-HCV	Рекомендуется	- В настоящее время наиболее часто используемый серологический маркер ВГС-инфекции; - Возникает в ответ на инфекцию, но период окна от начала появления РНК ВГС может быть относительно большим; - Рекомендуется скрининг на АТ к ВГС в качестве минимального стандарта безопасности крови
	Антиген ВГС	Рекомендуется лишь как составная часть анализа на АГ+АТ	- Первый серологический маркер ВГС-инфекции; - Значимая мишень при скрининге донорской крови, несмотря на нейтрализацию АГ ВГС антителами; - Скрининг только на АГ ВГС нецелесообразен, поскольку его уровни падают по мере повышения уровней специфических АТ; - АГ ВГС можно выявить в то же самое время или очень скоро после первого обнаружения РНК ВГС; - Доступность метода крайне ограничена; - Наиболее чувствительные серологические исследования на ВГС предполагают сочетанное выявление как АГ, так и АТ и считаются наиболее результативными для серологического скрининга донаций, хотя в настоящее время объем выпуска коммерческих тест-систем ограничен

Примечание: * Маркеры инфекции, являющиеся потенциальными мишенями скрининга

Цель скрининга крови состоит в обнаружении маркеров инфекции для предотвращения выдачи инфицированной крови и ее компонентов для клинического использования. В рекомендациях ВОЗ приведена схема типового алгоритма первичного скрининга крови с учетом стратегий наличия или отсутствия эффективной системы качества в лаборатории. При этом алгоритм проведения скрининговых исследований должен быть составлен для каждой ГТИ. Стратегии скрининга призваны обеспечить инфекционную безопасность доз заготавливаемой крови.

Использование других видов анализов (таких как быстрые тесты, агглютинация антител или технология амплификации нуклеиновых кислот) допускается или рекомендуется с конкретной целью. Например, в чрезвычайных и экстренных ситуациях (при отсутствии в банке крови необходимого запаса крови и гемокомпонентов) можно

прибегнуть к простым/быстрым одноразовым тестам для получения результатов в кратчайшие сроки и обеспечения выдачи крови для клинического использования. В дальнейшем образец крови должен быть протестирован при помощи рутинных ИФА/ИХЛА тестов с целью проверки достоверности результатов экспресс-теста. ВОЗ подчеркивает, что во всех странах в лабораторную практику службы крови должен быть внедрен серологический скрининг гарантированного качества всех донаций крови, прежде чем будет поставлен вопрос о стратегии применения NAT-технологий. Значимость NAT-скрининга на РНК/ДНК вирусов связана с проводимым серологическим скринингом и частотой инфицирования доноров, NAT-скрининг используется также для безопасности плазмы для фракционирования [3]. В таблице 4 представлены рекомендации об использовании дополнительных методов исследования.

Таблица 4.

Допускаемые дополнительные методы исследований образцов донорской крови на маркеры ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С (извлечения из Рекомендаций ВОЗ)

Инфекция	Скрининговые маркеры*	Тип анализа	Рекомендации	Комментарии
ВИЧ-инфекция	Анти-ВИЧ (1,2,0)	Иммуноанализ: - Быстрые тесты - Агглютинация частиц	Может использоваться в особых ситуациях	
	РНК ВИЧ	Технология амплификации нуклеиновых кислот	Дать оценку повышенной безопасности, с одной стороны, и затрат и логистики, с другой	- Первый циркулирующий маркер ВИЧ-инфекции, однако окно между выявлением РНК ВИЧ и АГ р24 ВИЧ может быть коротким - Скрининг на РНК ВИЧ был внедрен в ряде стран - Значимость скрининга на РНК связана с проводимым серологическим скринингом и частотой инфицирования доноров
Гепатит В	HBsAg	Иммуноанализ: - Быстрые тесты - Агглютинация частиц	Может использоваться в особых ситуациях	
	Аланинаминотрансфераза	Биохимическая проба	Не рекомендуется	
	ДНК ВГВ	Технология амплификации нуклеиновых кислот	Дать оценку повышенной безопасности, с одной стороны, и затрат и логистики, с другой	- Первый циркулирующий маркер ВГВ-инфекции, имеющий ограниченное применение при скрининге крови, если не проводится тестирование индивидуальных донаций - Как правило наблюдаются низкие титры вируса, и в период окна между детекцией ДНК ВГВ и HBsAg зачастую очень короткий
Гепатит С	Анти-HCV	Быстрые тесты	Может использоваться в особых ситуациях	
	РНК ВГС	Технология амплификации нуклеиновых кислот	Дать оценку повышенной безопасности, с одной стороны, и затрат и логистики, с другой	- Первый циркулирующий маркер ВГС-инфекции, однако период окна между детекцией РНК ВГС и АГ ВГС может быть коротким - Скрининг на РНК ВГС внедрен в целом ряде стран, главным образом для безопасности плазмы для фракционирования - Значимость скрининга на РНК связана с проводимым серологическим скринингом и частотой инфицирования доноров

Примечание: * Маркеры инфекции, являющиеся потенциальными мишенями скрининга

Кроме того, рекомендовано проведение подтверждающего тестирования для подтверждения инфекционного статуса доноров, временно отстраненных от донорства на основании реактивных результатов повторных скрининговых тестов, и принятия соответствующих мер в дальнейшем. Его результаты используются и для получения точных эпидемиологических данных об инфекциях среди доноров крови. В рекомендациях ВОЗ приведена также схема типового алгоритма ведения доноров на основании результатов скрининга и подтверждающего тестирования. Алгоритм имеет прямое отношение к варианту 2 скрининга крови для учреждений с уже действующими эффективными системами качества; однако для каждой ГТИ рекомендовано прописать отдельный алгоритм подтверждающего тестирования, с указанием аналитических методов и подходов к интерпретации результатов. При проведении тестов и анализе результатов сотрудники лаборатории всегда должны руководствоваться национальной стратегией, алгоритмом и стандартной процедурой скрининга.

В рассматриваемом документе изложены также требования ВОЗ к характеристикам тестов, предназначенным для проведения скрининга донорской крови на ГТИ, в частности:

- Аналитическая чувствительность и специфичность
- Простота в использовании
- Объем образца для исследования
- Мониторинг внесения реагентов в образец
- Стабильность набора и реагентов
- Срок годности

- Надежность
- Воспроизводимость и точность результатов тестирования

- Размер набора
- Суммарное время постановки реакции

Кроме того определен ряд факторов, касающихся лаборатории, включающих:

- Количество образцов для анализа
- Укомплектованность персоналом
- Уровень компетентности персонала
- Техническую оснащенность
- Уровень системы качества

В каждой стране (на региональном уровне) должна действовать система оценки эффективности используемых тест-систем; по мере возможности, должны быть также проанализированы данные других исследований. Достоверность и согласованность результатов анализа будут зависеть от целого ряда факторов, связанных как с типом анализа, так и с конкретной лабораторией, в которой проводится исследование. Тест-системы должны пройти процедуру валидации по месту своего применения для гарантии согласованности ожидаемой эффективности тестов с результатами оценки.

Определены также требования ВОЗ, соблюдение которых оценивают при проведении контроля качества скрининговых исследований (табл. 5) [3].

Таблица 5.

Требования ВОЗ для осуществления контроля качества скрининговых исследований (извлечения из рекомендаций ВОЗ)

Параметр	Требования
Стандарты	Все скрининговые исследования проводят в соответствии с установленными стандартами скрининга крови
Аналитические методы	Аналитические методы проходят оценку и валидацию для использования при скрининге крови. Проводят мониторинг эффективности методов анализа.
Оборудование	Оборудование проходит валидацию для скрининга крови до начала эксплуатации, корректно калибруется и используется
Процедуры	Тесты проводятся, контролируются и документируются согласно стандартным процедурам для обеспечения соответствия
Маркировка	Все кроводачи, компоненты крови и образцы корректно маркируются для обеспечения правильной идентификации на всех этапах процесса скрининга и прослеживаемости результатов анализа от индивидуальной кроводачи до донора
Хранение	Все дозы крови, компоненты крови, образцы крови, тест-системы и реагенты хранятся в соответствующем оборудовании при определенном температурном режиме, и условия хранения строго соблюдаются, контролируются и фиксируются. Тест-системы и реагенты всегда должны транспортироваться и храниться в соответствии с инструкциями фирм-производителей. Большинство тест-систем и реагентов подлежат хранению при определенной температуре, обычно в диапазоне от +2°C и до +8°C.
Оценка	Проводится оценка системы качества для мониторинга эффективности работы лаборатории

Европейское законодательство в области донорства крови и ее компонентов

В дополнение необходимо подчеркнуть, что Совет Европы также уделяет большое внимание разработке и внедрению законодательных актов в области донорства крови и ее компонентов.

Межправительственное сотрудничество 47 государств, входящих в состав Совета Европы (членом которого является и РФ), основывается на принципах развития и поощрения добровольного безвозмездного донорства, обеспечения безопасности и оптимального использования крови, охраны здоровья и интересов доноров и реципиентов [6].

Советом Европы принят ряд рекомендаций, касающихся различных аспектов переливания крови. Наиболее важной в данной области является рекомендация №R (95) 15, утвержденная Комитетом Совета министров Совета Европы, содержащая в качестве технического приложения "Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови" (19-я редакция, 2017), цель которого - предоставить учреждениям Службы крови свод стандартов и принципов заготовки и переливания крови [7].

Данное руководство регулярно обновляется в соответствии с последними достижениями науки и техники. Задача обновления возложена на Европейский комитет (частичное соглашение) по переливанию крови (CD-P-TS), в котором Российскую Федерацию представляет Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России).

С целью глобальной гармонизации требований в области переливания крови в работе Комитета (по разработке и обновлению руководства) принимают также участие представители стран, не являющихся членами Совета Европы, - Австралии, Новой Зеландии, США и другие.

Достижению наиболее возможного уровня безопасности донорской крови и укреплению самообеспеченности кровью и плазмой в Европейском сообществе придается огромное значение; эти аспекты закреплены на законодательном уровне Советом Европейского Союза (ЕС). Членами ЕС являются 28 стран, входящих также и в состав Совета Европы. Комитет по переливанию крови Совета Европы взаимодействует с Комиссией по переливанию крови Европейского Союза, законодательство которого в данной области состоит из ряда директив, имеющих статус закона для стран Европейского Сообщества, к числу которых принадлежат:

- Директива Европейского парламента и Совета Европы 2002/98/EC от 27 января 2003 г. - Требования к качеству и безопасности при заготовке, тестировании, приготовлении, хранении и доставке крови человека и компонентов крови (Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage), называемая также Европейской Директивой по крови;

Европейская Комиссия в тесном сотрудничестве с национальными органами ЕС также издала ряд нормативно-правовых актов:

- Директива Комиссии 2004/33/EC от 24 марта 2004 г. - Технические требования к крови и ее компонентам (Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the

Council as regards certain technical requirements for blood and blood components);

- Директива Комиссии 2005/61/EC от 30 сентября 2005 г. - Требования к прослеживаемости и отчетности о серьезных реакциях и инцидентах (Commission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events);

- Директива Комиссии 2005/62/EC от 30 сентября 2005 г. - Требования к системе качества в учреждениях Службы крови (Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments);

- и ряд Директив Комиссии в отношении некоторых дополнительных конкретных технических требований (2009/135/EC, 2011/38/EC, 2014/110/EC, 2016/1214/EC); а также

- Директива Европейского парламента и Совета Европы 98/79/EC от 27 октября 1998 г., касающаяся медицинских средств и оборудования для лабораторной диагностики in vitro (Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices) и разработанные в соответствии с данной Директивой технические спецификации для медицинских изделий для диагностики in vitro, утвержденные

- 2002/364/EC от 07 мая 2002 г. - Решением Европейской Комиссии "О технических спецификациях медицинских изделий для диагностики in vitro" (Commission decision of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices), в редакции Решения 2009/886/EC Европейской Комиссии от 27 ноября 2009 г. и Решения 2011/869/EC Европейской Комиссии от 20 декабря 2011 г.

В контексте вышеизложенного несомненный интерес представляет статья Салагай О.О. (2015), посвященная обзору отдельных нюансов организации деятельности трансфузиологических служб и опыта правового регулирования вопросов донорства крови и ее компонентов в ЕС [8].

Автор констатирует, что на сегодняшний день основным документом, регулирующим вопросы качества безопасности донорской крови в странах ЕС, является Директива 2002/98/EC, которая принята Советом ЕС и парламентом на основании ст. 152 Договора, учреждающего Европейское сообщество, в редакции Амстердамского договора [9].

Цель указанной Директивы - установление стандартов качества крови и ее компонентов для обеспечения высокого уровня защиты здоровья населения. Документ применяется для случаев сбора, заготовки, тестирования человеческой крови и ее компонентов вне зависимости от того, для каких целей они осуществляются, а также для случаев переработки, хранения, распределения донорской крови, когда они осуществляются в целях трансфузии. Автор обращает внимание на то, что гемокомпоненты (например, плазма крови), прошедшие промышленную переработку и используемые в последующем для трансфузии, подпадают под предмет регулирования двух Директив - Директивы 2002/98 в части получения (забора) и тестирования и Директивы 2001/83 в части переработки,

хранения и распространения а, следовательно, могут считаться лекарственным средством.

Директива 2002/98/ЕС определяет основные принципы современной европейской трансфузиологической практики: принцип добровольности, анонимности донора и реципиента, принципы благонамеренности донора и отсутствия финансовой заинтересованности всех учреждений, вовлеченных в деятельность Службы крови.

Кроме принципов, европейское законодательство определяет ключевые требования к ряду базовых составляющих трансфузиологической службы: государственным органам, учреждениям Службы крови, системе качества, системе гемонадзора, обеспечению качества и безопасности крови и ее компонентов в разрезе прав донора и реципиента, защите и обмену информацией [8].

В своей работе автор особо подчеркивает ряд требований законодательных документов. В частности, каждое из государств - членов ЕС должно обеспечить, чтобы учреждение Службы крови создало и поддерживало систему качества, основанную на принципах наилучшей практики. Соответствующие стандарты качества и спецификации установлены Директивой Комиссии 2005/62/ЕС [10]. Большое внимание в Директиве уделено созданию системы гемонадзора. Европейское законодательство устанавливает, что государства-члены ЕС должны принять все необходимые меры к тому, чтобы собранные, протестированные, обработанные, хранящиеся или распространяемые на их территории кровь или ее компоненты могли быть прослежены от донора до реципиента и наоборот. С этой целью необходимо сформировать систему идентификации каждого образца крови или компонентов и ввести систему прослеживания, основанную на общеевропейских требованиях Директивы Еврокомиссии 2005/61/ЕС [11].

Важным слагаемым гемонадзора является предоставление в соответствующий уполномоченный государственный орган информации обо всех серьезных нежелательных реакциях и событиях, связанных со сбором, тестированием, обработкой, хранением или распространением крови и ее компонентов, которые могут отразиться на качестве и безопасности крови, а также о любых серьезных нежелательных реакциях, выявляемых во время или после трансфузии.

Отдельный блок норм в ЕС посвящен регуляциям требований, предъявляемых к донору крови. Несмотря на то, что Директива 2002/98/ЕС закрепляет необходимость информирования донора крови и его предварительного обследования, весь объем информации, который должен быть предоставлен донору, а также критерии отвода от донорства утверждены подзаконным актом - Директивой Еврокомиссии 2004/33/ЕС [12]. Согласно нормам данного документа, донорами могут быть лица в возрасте от 18 до 65 лет. Вместе с тем допускается участие в донорстве 17-летних подростков с согласия родителей, а лиц старше 65 лет - с разрешения врача. Этим документом регламентированы лабораторные нормы содержания гемоглобина, форменных элементов, белка в крови, а также установлены постоянные и временные критерии для отвода донора. Среди постоянных оснований для отвода - неинфекционные и инфекционные заболевания (такие как гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, болезнь Крейтцфельда - Якоба), среди временных - вакцинация, беременность, бруцеллез (2 года после

выздоровления), туберкулез (2 года после выздоровления), сифилис (1 год после выздоровления). Рискованное сексуальное поведение отнесено к числу постоянных противопоказаний для донорства крови.

Данные анализа доступных сведений об имплементации европейского законодательства в национальное, свидетельствуют о неравномерности его внедрения и развития на практике, в разных государствах. Наблюдается достаточно большое различие между государствами ЕС по количеству доноров: к числу стран - лидеров можно отнести Австрию, Грецию, Республику Кипр; наиболее низкие показатели - в Португалии, Италии, Польше и Мальте [8].

На основании вышеизложенного сформулированы основные черты правового регулирования в области донорства крови и ее компонентов в ЕС:

- Вопросы безопасности и качества донорской крови (как элемент биологической безопасности) регулируются ЕС в рамках так называемой совместной компетенции как общие проблемы в области общественного здоровья.
- Правовые основания для регулирования вопросов донорства крови и ее компонентов на коммунитарном уровне появились с принятием Амстердамского договора. Складывавшееся на протяжении нескольких десятилетий, сегодня регулирование вопроса безопасности донорской крови и ее компонентов носит в ЕС комплексный характер, определяя принципы донорства крови и ключевые требования к базовым составляющим трансфузиологической службы: государственным органам, учреждениям Службы крови, системе качества, системе гемонадзора, обеспечению качества и безопасности крови и ее компонентов (в разрезе прав донора и реципиента), защите и обмену информацией, кадровому обеспечению.
- При этом нужно констатировать, что сформированная на коммунитарном уровне система до настоящего времени в полной мере не имплементирована всеми государствами-членами.
- С учетом новых вызовов и угроз, а также развития биотехнологий следует ожидать, что система регулирования донорства крови и ее компонентов в ЕС будет последовательно модифицироваться, что делает актуальным динамическое ее изучение [6].

Принимая во внимание основные положения вышеприведенных нормативных актов, необходимо констатировать, что обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов является одним из приоритетных направлений национальной политики в сфере здравоохранения многих стран, в том числе стран ЕС.

Наряду с рекомендациями ВОЗ, в странах ЕС Директивой Европейского парламента и Совета Европы 2002/98/ЕС от 27 января 2003 г. "Требования к качеству и безопасности при заготовке, тестировании, приготовлении, хранении и доставке крови человека и компонентов крови" (Приложение IV) определен перечень обязательных маркеров инфекций, на которые тестируются образцы донорской крови: гепатит В (HBsAg), гепатит С (анти-ВГС), ВИЧ-инфекция (анти-ВИЧ-1/2) [9].

Кроме того, документом Европейского Союза (ЕС) - Решением Европейской Комиссии 2002/364/ЕС от 7 мая 2002 г. "О технических спецификациях медицинских изделий для диагностики *in vitro*" (в редакции Решения 2009/886/ЕС Европейской Комиссии от 27 ноября 2009 г. и

Решения 2011/869/ЕС Европейской Комиссии от 20 декабря 2011 г.) регламентированы требования к техническим характеристикам тестов (производимых и размещаемых на рынке). Документ является дополнением к Директиве 98/79/ЕС и устанавливает требования к Общим техническим спецификациям (CTS) для медицинских изделий диагностики *in vitro*, перечисленных в Приложении II (Список А) к Директиве 98/79/ЕС по медицинским изделиям для диагностики *in vitro* (МИ IVD) [13].

По общему правилу производители МИ IVD, предназначенных для выявления вирусных инфекций, должны соблюдать требования CTS.

Общие технические спецификации должны применяться для целей, предусмотренных Директивой 98/79/ЕС; в части, касающейся МИ IVD для выявления маркеров инфекций - требования должны применяться к реагентам и полученным на их основе продуктам, включая соответствующие калибраторы и контрольные материалы для обнаружения, подтверждения и количественного анализа в образцах биологических жидкостей человека маркеров ВИЧ-инфекции (ВИЧ-1 и 2), гепатитов В, С и D и инфекции, вызываемой Т-лимфотропным вирусом человека (HTLV) [13]. Основные принципы CTS для скрининговых МИ IVD представлены в табл.6.

Таблица 6.

**Основные принципы CTS для производителей МИ IVD - тест-систем
для скрининга донорской крови**

Оцениваемые параметры	Основные требования CTS
Аналитические характеристики (в целом)	- Оценка всех аналитических характеристик должна проводиться в сравнении с установленными показателями аналитических характеристик современных МИ IVD, имеющих CE маркировку
	- Оценка аналитических характеристик должна проводиться на популяции, эквивалентной по критериям населению Европы
	-Для оценки характеристик скрининговых тестов необходимо включить 25 позитивных образцов сыворотки/плазмы крови (для редких инфекций - по возможности), одного дня забора крови (исследованных не позднее 1 дня после взятия)
	- Отрицательные образцы, используемые для оценки, должны отражать целевую аудиторию исследования (например, доноры)
	Для оценки эффективности скрининговых тестов донорская кровь должна быть исследована как минимум в 2-х центрах крови, должны быть исследованы образцы, взятые во время каждой донации, в том числе полученные от первичных доноров крови
Чувствительность истинно позитивных или сероконверсионных образцов оценивают по следующим критериям:	Чувствительность сероконверсионных образцов оценивают с использованием современных диагностических тестов. Исследование на сероконверсионных панелях должно начинаться с образцов крови, давших отрицательный результат; образцы должны забираться с небольшим временным интервалом. При оценке аналитических характеристик уполномоченным органом или производителем МИ IVD получаемые результаты должны подтверждать (совпадать) первоначальные данные.
	Чтобы МИ IVD (за исключением тестов на HBsAg и анти-HBc) получили CE-маркировку все положительные образцы должны быть идентифицированы МИ IVD как истинно положительные
	При оценке тестов на ВИЧ: - все сероконверсионные образцы должны быть оценены как позитивные; - должно быть протестировано не менее 40 образцов с ранней сероконверсией ВИЧ
Специфичность	Для МИ IVD специфичность выявления в образцах донорской крови должна составлять не менее 99,5%, если иное не указано в сопроводительной таблице
Влияние интерферирующих веществ	При оценке аналитических характеристик МИ IVD необходимо оценить влияние потенциально интерферирующих веществ. На оценку могут влиять состав реагента и конструкция теста. Должна быть установлена степень риска для веществ, которые потенциально могут вызывать интерференцию
Эквивалентность сыворотки и плазмы	Для МИ IVD, предназначенных для исследования образцов сыворотки и плазмы крови, при оценке эффективности важно учитывать эквивалентность сыворотки и плазмы крови. Это должно быть продемонстрировано по меньшей мере для 50 донаций (25 позитивных и 25 негативных)
Верификация аналитической эффективности МИ IVD для антикоагулянтов	Для МИ IVD, предназначенных для исследования образцов плазмы крови, необходимо провести верификацию аналитической эффективности МИ IVD для всех антикоагулянтов, указанных производителем. Это должно быть продемонстрировано на не менее 50 донациях (25 позитивных и 25 негативных)
Степень риска возникновения отказов	В рамках обязательной оценки степени риска возникновения отказов в работе всей системы, приводящих к ложноотрицательным результатам (ЛОП), необходимо воспроизвести результаты на низкопозитивных образцах

Согласно вышеуказанным требованиям определены требования CTS к образцам и материалам для скрининговых исследований донорской крови на маркеры инфекций, вызываемых вирусами ВИЧ, ВГС, ВГВ и HTLV- I/II (табл. 7) [13].

Таблица 7.

Требования CTS к образцам и материалам для скринингового исследования донорской крови

Показатели эффективности диагностического теста	Исследуемый материал	Количество образцов для определения маркеров вирусов				
		АТ к ВИЧ-1/2	АТ к ВГС	HBsAg	АТ к HBc (Anti-HBc)	АТ к HTLV-I/II
Диагностическая чувствительность	Позитивные образцы	400 - ВИЧ-1, 100 - ВИЧ-2, включая 40 - не-В субтипа; все возможные субтипы ВИЧ-1 должны быть представлены не менее чем 3 образцами на каждый субтип	400 (позитивные образцы), включая полученные на разных стадиях инфекции и содержащие различные паттерны антител Генотипы 1-4: более 20 образцов каждого генотипа (в том числе не-а субтипы генотипа 4); Генотип 5: более 5 образцов; Генотип 6: при возможности	400 в том числе образцы с установленными субтипами	400 в том числе определение других маркеров ВГВ	300 - HTLV-I 100 - HTLV-II
	Сероконверсионные панели	20 панелей; 10 дополнительных панелей (Уполномоченного органа или производителя)	20 панелей; 10 дополнительных панелей (Уполномоченного органа или производителя)	20 панелей; 10 дополнительных панелей (Уполномоченного органа или производителя)	Исследуют при возможности	Исследуют при возможности
Аналитическая чувствительность	Стандарты			0,130 МЕ/мл (по Второму Международному Стандарту для HBsAg, генотип А, субтип adw2, *NIBSC code 00/588		
Специфичность	Неотселектированные доноры крови (в том числе первичные)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Госпитализированные пациенты	200	200	200	200	200
	Потенциально кросс-реактивные образцы крови (RF+, близкородственные вирусы, беременные женщины и пр.)	100	100	100	100	100

Примечание: *NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) - Национальный институт биологических стандартов и контроля

Дополнительно определены также требования CTS к комбинированным тест-системам для одновременного выявления антител к ВИЧ и антигена р24 ВИЧ, к подтверждающим/дополнительным тестам для обнаружения антител к ВИЧ-1/2, HTLV-I/II, ВГС и HBsAg и требования к тестам на основе NAT-технологий [13].

На примере тестов на HBsAg можно увидеть различия в требованиях к характеристикам тестов для выявления HBsAg, предъявляемых международными/ европейскими стандартами (табл.8).

Международные требования, предъявляемые к тестам для выявления HBsAg

Требования к тест-системам	ВОЗ	ЕС (CTS 2011/869/EU)	Paul-Ehrlich-Institut, Германия
Выявление мутантных форм HBsAg	Основные мутантные формы HBsAg	Основные мутантные формы HBsAg	Все известные мутантные формы HBsAg
Аналитическая чувствительность по Второму Международному Стандарту HBsAg subtype adw2, genotype A, NIBSC code 00/588	Не более 0, 130МЕ/мл	Не более 0, 130МЕ/мл	< 0, 1 МЕ/мл
Диагностическая чувствительность	Не менее чем 400 образцов + 30 сероконверсионных панелей	Не менее чем 400 образцов + 30 сероконверсионных панелей	Не менее чем 400 образцов + 30 сероконверсионных панелей
Специфичность	99,6%	98%	99,6%

Правовая основа законодательства стран ЕС по обеспечению безопасности донорской крови позволяет государствам-членам принимать более строгие меры на национальном уровне. Многие государства ввели такие меры для минимизации местных эпидемиологических рисков или для обеспечения более высокого уровня безопасности донорской крови. В некоторых странах эти требования утверждены национальным законодательством, а в ряде стран - определяются национальными организациями по стандартизации и находятся в ведении органов государственной власти.

Компетентные органы государств-членов ЕС и Генерального директората по здравоохранению и продовольственной безопасности (DG-SANTE) в 2015 г. составили

информационную карту более строгих мер при тестировании донорской крови в разных странах (с указанием дополнительно определяемых маркеров инфекций, помимо обязательных, и правового статуса данного тестирования) и сделали ее общедоступной. Это было сделано не только для того, чтобы оценить и прокомментировать требования к инфекционной безопасности донаций, действующие на национальном уровне в странах ЕС, но и для обеспечения большей ясности и прозрачности стратегий государств в данной сфере [14]. В табл. 9 приведены данные картирования ряда стран, внедривших на национальном уровне тестирование донорской крови на другие маркеры основных вирусных ГТИ (дополнительно к обязательным анти-ВИЧ-1/2, анти-ВГС и HBsAg), а также NAT-технологии [15].

Таблица 9.

Страны Европейского Союза, проводящие дополнительные исследования донорской крови на антиген р24 ВИЧ-1, анти-НВс, анти-НВs и NAT-тестирование на ДНК/РНК ВИЧ, ВГВ и ВГС

Инфекция (маркер) Страна	ВИЧ-инфекция		Гепатит В			Гепатит С
	ВИЧ-1 АГp24	NAT-технологии	Анти-НВс	Анти-НВs	NAT-технологии	NAT-технологии
Австрия		+				+
Бельгия		+	+		+	+
Чехия	+	+			+	+
Германия		+	+		+	+
Дания		+	+		+	+
Греция		+			+	+
Испания		+			+	+
Финляндия	+	+			+	+
Франция		+	+	+	+	+
Ирландия		+	+		+	+
Италия		+			+	+
Люксембург		+			+	+
Нидерланды		+	+	+	+	+
Норвегия	+		+			
Польша	+	+	+		+	+
Португалия		+	+	+	+	+
Швеция			+			
Словакия	+		+			
Румыния	+	+	+		+	+
Норвегия	+		+			

Наряду с этим, законодательством 11-ти стран ЕС (Греция, Испания, Франция, Ирландия, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Швеция, Великобритания и Румыния) определено тестирование донорской крови на наличие антител к HTLV-I/II, 10-ти стран (Кипр, Греция, Франция, Ирландия, Италия, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Словения и Великобритания) - исследование на наличие антител к цитомегаловирусу (анти-ЦМВ), во Франции - на антитела к вирусу Чикунгунья. Ряд государств проводят NAT-тестирование на нуклеиновые кислоты вируса гепатита Е (Франция, Люксембург и Великобритания), вируса Западного Нила (Чехия, Греция, Франция, Ирландия, Италия и Словакия), парвовируса В19 (Чехия, Финляндия, Франция, Италия, Люксембург и Польша) и вируса Эбола (Финляндия) [15].

Использование NAT-тестирования донорской крови в зарубежных странах

Внедрение в лабораторную практику Службы крови многих стран NAT-тестирования для детекции РНК ВГС, ВИЧ и ДНК ВГВ было осуществлено с целью повышения вирусной безопасности донорской крови и ее компонентов и исключения заражения реципиентов при переливании крови серонегативной по результатам ИФА-исследования. Наряду со странами-членами ЕС данный метод широко используется в США, Канаде, Австралии, Голландии, Японии, Индии, Китае, Южной Африке, Азии и других. Прямое выявление в донорской крови вирусной РНК (ДНК) при помощи NAT-технологий позволило существенно сократить период "серологического окна" и, тем самым, уменьшить риск посттрансфузионного заражения реципиента.

Приведены данные ряда исследователей о NAT-тестировании донорской крови в разных странах [16].

Так, в Австрии в 1994 г. на базе крупной международной компании "Иммуно" впервые применили на практике гено-тестирование плазмы крови и препаратов, полученных из нее на наличие РНК ВГС, ВИЧ и ДНК ВГВ.

В Германии с 1997 г. стали использовать NAT-тестирование в минипулах на наличие РНК ВГС и ВИЧ. С 1999 г. в этой стране введен порядок обязательного тестирования плазмы крови на РНК ВГС, а с 2001 г. - на РНК ВИЧ. Проведенный ретроспективный анализ крови доноров, у которых произошла сероконверсия и реципиентов, инфицированных в результате гемотрансфузий от этих доноров, показал, что риск заражения ВГС и ВИЧ с начала введения NAT-тестирования в минипулах и NAT-тестирования индивидуальных донаций снизился более чем в 10 раз. В Германии из 3,6 млн донаций, исследованных с использованием NAT-тестирования в минипулах, было выявлено в 6 случаях РНК ВГС, в 2 случаях - ВИЧ (серонегативные при первичном исследовании) и в 6 случаях ДНК ВГВ (HBsAg-негативные). Было установлено, что 2 донора с ДНК ВГВ находились в стадии пресероконверсии (отсутствие антител к HBs- и HBc-антигенам), а у 4 доноров выявлены антитела к HBc при отсутствии анти- HBs (Рос К.В. и соавт., 2004; Федоров Н.А. и соавт., 2003).

Большой опыт NAT - тестирования в минипулах получен в США и Канаде за 1999-2000 гг. При исследовании 6,3 млн донаций в 62 случаях было выявлено РНК ВГС (Федоров Н.А. и соавт., 2003).

Значительный вклад в развитие NAT-тестирования донорской крови и ее препаратов внесла Япония.

С 1997 г. Японский Красный Крест ввел NAT-тестирование на наличие РНК ВГС, ВИЧ и ДНК ВГВ для плазмы, прошедшей серологический скрининг. В течение 2-х последующих лет из 5,6 млн доз серонегативной плазмы было дополнительно отбраковано 78 доз, инфицированных ВГВ, 10 - ВГС и 2 - ВИЧ. Поскольку в тот период NAT-тестирование применяли только для скрининга плазмы для фракционирования, то для переливания реципиентам использовали другие компоненты крови, тестированные только серологическими методами. Выявлено несколько случаев посттрансфузионного заражения ГТИ, в том числе и 2 случая ВИЧ-инфекции. Ретроспективное исследование серонегативных образцов плазмы, перелитой реципиентам, позволило NAT-методами обнаружить в них наличие вирусной нуклеиновой кислоты (Федоров Н.А. и соавт., 2003). Основываясь на этом опыте, с 1999 г. Японский Красный Крест ввел NAT-тестирование не только плазмы, предназначенной для приготовления препаратов крови, но и для компонентов крови, используемых для переливания (Федоров Н.А. и соавт., 2003).

Риски и последствия инфицирования ГТИ в развивающихся странах остаются существенными. Это может быть связано с более высокой распространенностью заболеваний или с некачественным серологическим скринингом. В Индии распространенность ВИЧ-инфекции, ГВ и ГС, составляет, соответственно, около 0,9%, 4% и 1%. С ноября 2010 г. в восьми учреждениях Службы крови стали применять NAT-технологии для тестирования донорской крови. По результатам многоцентрового исследования NAT - методами 12000 серонегативных донаций было выявлено 6 случаев ВГВ-инфекции, 1 случай ВИЧ-инфекции и 1 случай ВИЧ/ВГС коинфекции (Makroo R.N. et al., 2008; Strobl F., 2011).

По данным Министерства здравоохранения Китая в стране от 430 тыс. до 1,5 млн человек инфицированы ВИЧ, более 38 млн - ВГС, около 130 млн человек являются носителями ВГВ и 30 млн больных ХГВ. В 2010 г. Министерство здравоохранения Китая утвердило программу NAT-скрининга донорской крови в 15 центрах крови, расположенных в 12 китайских провинциях. Это позволило повысить инфекционную безопасность донорской крови, ежегодно заготавливаемой в стране в количестве 10 млн доз (Strobl F., 2011).

Применение NAT- технологий позволяет выявлять на начальной стадии заболевания доноров, инфицированных ГТИ (Федоров Н.А. и соавт., 2003; Черкасов Е.Г. и соавт., 2001). Глобальная тенденция применения в центрах крови NAT-технологий подчеркивает их эффективность в обеспечении инфекционной безопасности компонентов и препаратов крови.

Несмотря на то, что в настоящее время NAT-тестирование донорской крови проводят во многих странах по всему миру, ГТИ все еще остаются реальной проблемой в некоторых частях мира. Трансфузионная терапия ежегодно приводит к возникновению до 16 млн новых случаев ВГВ-инфекций; 5 млн новых случаев инфицирования ВГС; 160 тыс. случаев ВИЧ-инфекций (Strobl F., 2011).

Во многих зарубежных странах регулярно (1 раз в 3 года) публикуют и анализируют сведения о величине остаточного риска инфицирования (ОРИ) ГТИ. Так ОРИ ВИЧ в США составляет около 2 на 1 млн донаций в год; в Италии до применения NAT-тестирования - примерно 1 на 450 тыс. донаций в год; после введения метода - около 1 на 900 тыс. в год; в Австралии, соответственно, 1 - на 3 млн донаций и 1 - на 5 млн в год.

ОРИ ВГВ в США составил примерно 15,8 на 1 млн донаций в год; в Испании - около 1 на 75 тыс.; в Австралии - примерно 1 на 520 тыс. Остаточный риск инфицирования ВГС в США составлял 9,7 на 1 млн донаций в год, после введения NAT - до 2,72 на 1 млн донаций в год; в Австралии до введения NAT-технологий риск заражения составлял 1 на 120 тыс. донаций, после введения NAT - 1 на 800 тыс. и 1 на 10 млн соответственно [16].

Таким образом, глобальная тенденция применения NAT-технологий в учреждениях Службы крови разных стран подчеркивает их эффективность в обеспечении инфекционной безопасности компонентов и препаратов крови.

Российское законодательство в области донорства крови и ее компонентов

Деятельность Службы крови в России регламентируется Федеральными законами - от 20.07.2012 № 125-ФЗ "О донорстве крови и ее компонентов", от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ" и подзаконными актами. Согласно Федеральному закону № 125-ФЗ "О донорстве крови и ее компонентов", с целью обеспечения на территории Российской Федерации единства организационных основ деятельности в сфере обращения донорской крови и (или) ее компонентов в единую систему службы крови входят: федеральные органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья, органы исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья; медицинские организации, образовательные организации, научные организации, подведомственные соответственно федеральным органам исполнительной власти, органам исполнительной власти субъектов РФ, государственным академиям наук и осуществляющие деятельность в сфере обращения донорской крови и (или) ее компонентов [17].

Координирует деятельность службы крови федеральный орган исполнительной власти (Министерство здравоохранения РФ), функция которого заключается в выработке государственной политики и нормативно-правовом регулировании данной сферы здравоохранения. Основные принципы донорства крови и (или) ее компонентов:

- безопасность донорской крови и ее компонентов;
- добровольность сдачи крови и (или) ее компонентов;
- сохранение здоровья донора при выполнении им донорской функции;
- обеспечение социальной поддержки и соблюдение прав доноров;
- поощрение и поддержка безвозмездного донорства крови и (или) ее компонентов.

Государственный контроль в сфере донорства крови и ее компонентов в стране осуществляют Росздравнадзор и ФМБА России: Росздравнадзор контролирует качество и безопасность медицинской деятельности, а ФМБА России - обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов.

По данным министерства здравоохранения РФ на 01.01.2018 г. Служба крови страны представлена 101 станцией переливания крови и центром крови, 253 отделениями переливания крови. Переливание компонентов крови осуществляют около 4 тыс. учреждений. В 2017 г. общее число доноров крови и (или) ее компонентов составило более 1,3 млн человек, из них 99% - безвозмездных доноров [18].

По данным управления организации службы крови ФМБА России за 2018 г. общее количество доноров крови и ее компонентов в стране составило более 1 283 млн человек (в среднем по России - порядка 14 доноров на 1000 человек населения), при этом донорами выполнено более 2,5 млн донаций [19].

В период 2008-2014 гг. в России реализована государственная программа развития Службы крови. В ней приняли участие все субъекты РФ. За счет средств федерального бюджета в ходе реализации программы поэтапно проводились комплексные мероприятия по укреплению материально-технической базы и формированию базы данных донорства крови и ее компонентов.

По итогам реализации программы для учреждений Службы крови субъектов РФ было закуплено около 30 000 единиц высокотехнологичного медицинского оборудования, из них 18 000 - медицинское оборудование для заготовки и переработки донорской крови и ее компонентов; 2300 единиц современного, в том числе автоматизированного, лабораторного оборудования для скрининга и обеспечения безопасности компонентов крови; а также прочее сопутствующее медицинское оборудование.

В комплексе с обновлением и модернизацией оборудования учреждений Службы крови проводился процесс информатизации Службы крови. С 2016 г. информационная база данных донорства успешно функционирует в большинстве субъектов РФ.

По окончании реализации государственной программы перед Службой крови России встала задача сохранения достижений, дальнейшего пополнения банка крови государства качественными компонентами крови и увеличения доли кадровых (регулярных) доноров. По мнению ВОЗ, создание контингента регулярных добровольных доноров крови является более безопасным в плане обеспечения качества крови и эффективным с точки зрения затрат, чем привлечение новых доноров. По данным Управления организации Службы крови ФМБА России количество доноров в России полностью покрывает потребности здравоохранения в донорах в стране [6].

Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и ее препаратов - часть национальной политики и приоритетная задача здравоохранения в России. В РФ реализуется национальная политика в отношении обязательного скрининга всех доз донорской крови на ГТИ, существует стратегия скрининга и внедрены алгоритмы обследования доноров, создаются и совершенствуются диагностические тест-системы для детекции маркеров возбудителей ГТИ, что во многом позволяет повысить инфекционную безопасность донорской крови и сократить количество необоснованных трансфузий.

Рациональная организация лабораторного скрининга донорской крови и ее компонентов в учреждениях Службы крови имеет большое практическое значение, поскольку лабораторное исследование донорской крови является последним барьером на пути ГТИ-инфекций.

В РФ обследование доноров крови на инфекционные маркеры регламентировано Приказом Минздрава РФ от 14.09.2001 г. №364 "Об утверждении Порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов", согласно которому обязательным является проведения исследований на наличие антител к возбудителю сифилиса (*T. pallidum*), поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), антител к ВГС (анти-ВГС), вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типа (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) [20].

Основными нормативными документами, регламентирующими лабораторный скрининг донорской крови на ГТИ в РФ являются:

- Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 г. №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" - новый документ, регламентирующий обязательное исследование всей донорской крови молекулярно-биологическими методами (ПЦР-диагностика) на маркеры ВИЧ, гепатитов В и С [21];

- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 "Профилактика ВИЧ-инфекции", утвержденные Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 г. №1 - документ, регламентирует скрининговое исследование на антитела к ВИЧ-1/2 и антиген р24/25 ВИЧ при помощи ИФА/ИХЛА тест-систем [22];

- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 "Профилактика вирусного гепатита В", утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 г. №14 - документ регламентирующий обязательное исследование каждой донации на анти-ВГС IgG и РНК ВГС [23];

- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 "Профилактика вирусного гепатита С", утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 г. №58 - предусматривает обязательное исследование донорской крови на наличие HBsAg при помощи высокочувствительных ИФА тест-систем, а также определение АлАТ [24];

- Приказ МЗ РФ от 26.03.2001 г. №87 "О совершенствовании серологической диагностики сифилиса" - регламентирует скрининг донорской крови на антитела к возбудителю сифилиса (*T.pallidum*) при помощи RPR и ИФА тестов [25].

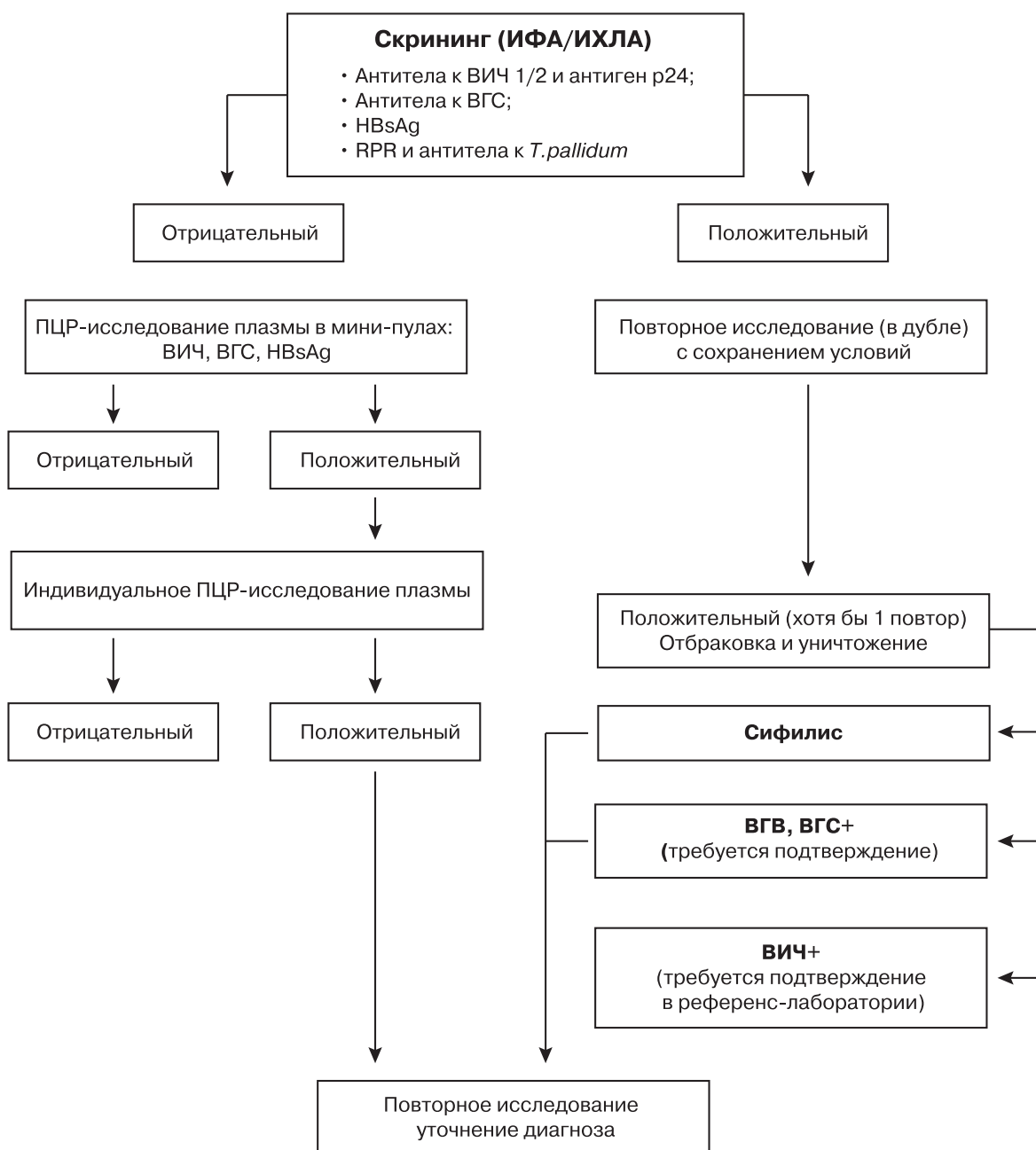


Рис. 1. Схема алгоритма скрининга донорской крови на маркеры ГТИ

Исследования образцов донорской крови проводят с использованием сертифицированных тест-систем (наборов реагентов), зарегистрированных в соответствии с законодательством РФ и разрешенных к использованию на территории РФ в установленном порядке; вышеуказанные нормативные акты регламентируют, что методики исследований и интерпретация результатов должны проводиться в соответствии с инструкциями производителей реагентов и оборудования.

Для скрининга донорской крови используются коммерческие тест-системы разных производителей, имеющие свои конструктивные особенности и диагностические форматы, неодинаковые валидационные характеристики тестов: чувствительность, специфичность, точность, согласованность, прогностичность положительных и отрицательных результатов, воспроизводимость, промежуточная прецизионность в условиях сходимости и воспроизводимости, влияющие на достоверность результатов исследований. В связи с этим следует пересмотреть действующие законы и нормативные акты и скорректировать их в соответствии с международными практиками, стандартами и руководствами, рекомендованными ВОЗ, в части касающейся национальных требований к техническим характеристикам диагностикомов, используемых для скрининга донорской крови, а также внедрения в рутинную практику лабораторий Службы крови системы контроля качества, основанной на принципах стандартизации всех этапов лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. К стопроцентному добровольному донорству крови. Глобальная стратегия действий. 2011. Available at: <https://www.who.int/bloodsafety/publications/d173.pdf?ua=1>
2. ВОЗ Безопасность крови и ее наличие. Информационный бюллетень от 29.05.2019 №279. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
3. ВОЗ. Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции: рекомендации, 2010 Available at: <https://www.who.int/blood-safety/publications/ScreeningblooddonationsRU.pdf>
4. Хубутя М.Ш., Солонин С.А., Кобзева Е.Н., Годков М.А. Гемоконтактные вирусные инфекции у доноров крови, потенциальных доноров органов и тканей. *Трансплантология*. 2016; 2:45-57
5. Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Гуляева А. А., Овчинникова Е. Н., Гапонова Т. В. Гемотрансмиссивные инфекции у доноров крови. *Вестник гематологии*. 2018; XIV(4):49-50
6. Опыт зарубежных стран в решении вопросов донорства крови. Информационно-методическое пособие в помощь организаторам донорского движения. М.; Перо; 2016. Available at: http://spasibodonor.ru/wp-content/uploads/2016/11/Zarubezh_donorstvo_preview.pdf
7. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation №R (95)15/19 edition. Council of Europe. - 2017. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Available at: http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/EDQM_Blood_transfusion_guide_19ed_2017_pub_PUBSD-89.pdf
8. Салагай О.О. Правовые аспекты донорства крови и ее компонентов в Европейском Союзе. *Медицинское право*. 2015; 2:12-8
9. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. OJ L 033, 08.02.2003. P. 30 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2002/98/ec-european-parliament-council-27-january-2003-setting-standards-quality-safety-collection-testing_en.pdf
10. Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments. OJ. 01.10.2005. L 256/41. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/commission-directive-2005/62/ec-30-september-2005-implementing-directive-2002/98/ec-european-parliament-council-regards-community-standards-specifications-relating-quality-system_en.pdf
11. Commission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events OJ.01.10.2005. L 256/32. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/commission-directive-2005/61/ec-30-september-2005-implementing-directive-2002/98/ec-european-parliament-council-regards-traceability-requirements-notification-serious-adverse_en.pdf
12. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components. OJ. 30.03.2004. L 91/25. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:091:0025:0039:EN:PDF>
13. Commission decision of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:318:0025:0040:EN:PDF>
14. Mapping of More Stringent Blood Donor Testing Requirements - 2015. European Commission website. Available at: https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/key_documents/testing_blooddonors_mapping_en
15. Mapping of More Stringent Blood Donor Testing Requirements - 2015. Overview. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/msr_overview_en.pdf
16. Белякова В.В. Совершенствование лабораторного тестирования для обеспечения вирусной безопасности аллогенных гемокомпонентов. Дисс. ...канд. биол. наук. М., 2014
17. Федеральный закон от 20.07.2012 г. № 125-ФЗ "О донорстве крови и ее компонентов"
18. Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новости от 20.04.2018. В Москве прошла акция по безвозмездной сдаче крови. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/news?start=2018-04-20&end=2018-04-20>
19. ИТАР-ТАСС. Почти все доноры в России сдают кровь бесплатно. Российская газета. 22.04. 2019. Available at: https://yadonor.ru/about/news/index.php?id_4=9915
20. Приказ Минздрава РФ от 14.09.2001г. №364 "Об утверждении Порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов"
21. Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 г №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"
22. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 "Профилактика ВИЧ-инфекции", утвержденные Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 г. №1
23. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 "Профилактика вирусного гепатита В", утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 г. №14

Нормативные документы

Перечень актуальных нормативных документов в сфере здравоохранения Российской Федерации, содержащих информацию о лабораторном скрининге донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции (по состоянию на 20.12.2019 г.)

№ п/п	Название нормативного документа	Краткое описание профильных разделов
1	Федеральный Закон РФ "О донорстве крови и ее компонентов" от 20.07.2012 №125-ФЗ (с изм. и доп., вступ. в силу 01.01.2019)	Настоящий Федеральный закон устанавливает правовые, экономические и социальные основы развития донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации в целях организации заготовки, хранения, транспортировки донорской крови и ее компонентов, обеспечения ее безопасности и клинического использования, а также охраны здоровья доноров крови и ее компонентов, реципиентов и защиты их прав.
2	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"	Настоящие Правила устанавливают обязательные требования к заготовке, хранению, транспортировке и клиническому использованию донорской крови и ее компонентов, включая обязательные требования безопасности донорской крови и ее компонентов при их заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании. Р.III. Обязательные требования к заготовке донорской крови и (или) ее компонентов: п.33. Во время донации осуществляется отбор образцов крови доноров (среди прочего) для выявления маркеров ВИЧ (ВИЧ-инфекции), гепатитов В, С и возбудителя сифилиса; п.37. Молекулярно-биологические исследования на маркеры вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), гепатитов В и С проводятся для всех серонегативных образцов крови доноров. Допускается одновременное проведение молекулярно-биологических и иммунологических исследований образцов крови доноров; п.53. В случае выявления в образце крови донора маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), а также поступления в субъект обращения донорской крови и (или) ее компонентов информации о выявлении у донора ГТИ все единицы донорской крови и (или) ее компонентов, заготовленные от этого донора, идентифицируются и те, которые находятся на хранении в субъекте обращения донорской крови и (или) ее компонентов, незамедлительно изымаются и признаются непригодными для клинического использования; п.57. Решение о пригодности донорской крови и (или) ее компонентов принимаются (среди прочих) на основании результатов исследований крови донора на наличие маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), гепатитов В, С и возбудителя сифилиса; п.99. В целях обеспечения безопасности запрещаются трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов, не обследованных на маркеры вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), гепатитов В и С, возбудителя сифилиса.
3	Приказ Минздрава РФ от 14.09.2001 №364 (ред. от 06.06.2008) "Об утверждении По-рядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов" (в ред. приказов МЗРФ от 16.04. 2008 №175н и от 06.06.2008 №261н)	Настоящий приказ устанавливает порядок медицинского обследования донора крови и ее компонентов. Р.II. Организация медицинского обследования донора п. 2.8. В конце процедуры взятия крови непосредственно из системы или специального мешочка для проб отбирают образцы крови (до 40 мл) для проведения скринингового исследования на наличие маркеров возбудителей ГТИ (АТ к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, ВГС, HBsAg и АТ к возбудителю сифилиса), а также определения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ). В зависимости от эпидемиологических ситуаций могут проводиться дополнительные исследования. п.3.3.4. Кровь доноров плазмы для фракционирования подвергается обязательному тестированию на HBsAg, на АТ к ВГС, ВИЧ-1, ВИЧ-2, на АТ к возбудителю сифилиса. При положительных результатах тестов плазму бракуют и уничтожают. Образцы плазмы с отрицательными результатами ИФА-тестов объединяют в минипулы и подвергают исследованию на наличие нуклеиновых кислот (НК) ВИЧ, ВГС и ВГВ. Приложение 2. Перечень противопоказаний к донорству крови и ее компонентов. А. Абсолютные противопоказания - Среди прочих: 1. Гемотрансмиссивные заболевания, среди которых инфекционные вирусные-СПИД, носительство ВИЧ, гепатиты В и С (положительные HBsAg, АТ к ВГС) и сифилис.

№ п/п	Название нормативного документа	Краткое описание профильных разделов
4	Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 №1 "Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 "Профилактика ВИЧ-инфекции" (ред. от 21.07.2016)	Р. III. Общие положения п. 3.8. Факторами передачи ВИЧ могут быть кровь и ее компоненты. Р. IV. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции: п. 4.3. Стандартным методом лаб. диагностики ВИЧ-инфекции служит одновременное определение АТ к ВИЧ-1,2 и АГ р25/24 ВИЧ с помощью ИФА и ИХЛА - тестов, разрешенных к применению в РФ в установленном порядке. Для подтверждения результатов применяют линейный, иммунный блот, в конкретных случаях может быть использовано определение РНК или ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами; п. 4.4. Диагностический алгоритм исследования на АТ к ВИЧ состоит из 2-х этапов - скринингового и подтверждения результатов скрининга; п. 4.4.1. Первый этап (скрининг) - При положительном результате в ИФА или ИХЛА тестах, анализ проводится последовательно еще 2 раза той же сывороткой и в той же тест-системе). При получении 2-х положительных результатов из трех постановок сыворотка считается первичноположительной и направляется в референс-лабораторию для дальнейшего исследования; п. 4.4.2. - Второй этап (подтверждение результатов первичного скрининга в референс-лаборатории) - Первично положительная сыворотка повторно исследуется в ИФА или ИХЛА во второй тест-системе другого производителя, отличающейся от первой по составу антигенов, антител или формату тестов. При получении отрицательного результата сыворотка повторно исследуется в третьей тест-системе, отличающейся от первой и второй по составу антигенов, антител или формату тестов. Используемые вторая и третья тест-системы должны иметь аналогичные и более высокие аналитические характеристики (чувствительность, специфичность) по сравнению со скрининговой тест-системой. В случае получения отрицательного результата (во второй и третьей тест-системах) выдается заключение об отсутствии антител/антигенов ВИЧ. При получении положительного результата (во второй и/или третьей тест-системе) сыворотку необходимо исследовать в иммунном или линейном блоте. Результаты, полученные в подтверждающем тесте, интерпретируются как положительные, неопределенные и отрицательные (критерии оценки изложены в п. 4.4.3. - 4.4.9. данного документа); п. 4.6. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции может осуществляться только при использовании сертифицированных стандартизованных диагностических тест-систем (наборов), разрешенных к использованию на территории Российской Федерации в установленном порядке. В целях проведения входного контроля качества используемых тест-систем для выявления ВИЧ-инфицированных лиц, применяются стандартные панели сывороток (отраслевые стандартные образцы), разрешенные к использованию в установленном порядке. Р. V. Порядок освидетельствования на ВИЧ-инфекцию - п. 5.2.1. - Обязательному медицинскому освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию подлежат контингенты населения, указанные в разделе I Приложения 1, к числу которых относятся доноры крови, плазмы и др. биологических материалов - при каждом взятии донорского материала.
5	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 №14 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08 "Профилактика вирусного гепатита В"	Р. III. Общие положения п. 3.6. Пути и факторы передачи ГВ - кровь (среди прочих) относится к основным факторам передачи возбудителя; п. 3.6.2. - Заражение ВГВ может происходить при трансфузиях крови и/или ее компонентов при наличии в них ВГВ. Р. IV. Лабораторная диагностика гепатита В п. 4.4 - для обнаружения серологических маркеров инфицирования ВГВ использовать только сертифицированные стандартизованные диагностические наборы, разрешенных к использованию на территории РФ в установленном порядке. Р. V. Выявление больных гепатитом В п. 5.4. Доноров резерва обследуют на HBsAg при каждой сдаче крови и ее компонентов и в плановом порядке не реже 1 раза в год. Р. IX. Профилактика посттрансфузионного гепатита В (ПТГВ) п. 9.2.2. Проведение обследования всех категорий доноров (в том числе активных и доноров резерва) перед каждой сдачей крови и ее компонентов с обязательным исследованием крови на наличие HBsAg с использованием высокочувствительных методов, а также с определением активности АлАТ - в соответствии с нормативно-методическими документами; п. 9.2.3. Запрещение использования для трансфузии крови и ее компонентов от доноров, не обследованных на HBsAg и активность АлАТ; п. 9.4. Для выявления доноров-источников ПТГВ п. 9.4.1. ведение картотеки доноров с учетом всех выявленных носителей HBsAg; п. 9.4.2. пожизненное отстранение донора от сдачи крови и ее компонентов при установлении заболевания ПТГВ у двух или более его реципиентов; 9.4.3. диспансерное наблюдение реципиентов крови и ее компонентов в течение 6 месяцев с момента последней трансфузии. Приложение - Доноры крови и ее компонентов относятся к группе людей с высоким риском заражения ВГВ и подлежат обязательному серологическому обследованию на HBsAg методом ИФА.

№ п/п	Название нормативного документа	Краткое описание профильных разделов
6	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 №58 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 "Профилактика вирусного гепатита С"	Р.III. Лабораторная диагностика гепатита С. п.3.6. - Контингенты лиц, подлежащие обязательному обследованию на анти-ВГС IgG и РНК ВГС, в числе которых - доноры крови и ее компонентов (при каждой донации) - приложение 2 к СП; п.3.13. - выявление анти-ВГС IgG и РНК ВГС в сыворотке крови серологическими и молекулярно-биологическими методами проводится в соответствии с действующими нормативными и методическими документами. П.3.14. - Использование экспресс-тестов - в донорстве - в случае экстренного переливания препаратов крови и отсутствии обследований на АТ к ВГС. Р.IX. Профилактика гепатита С при переливании до-норской крови и ее компонентов - Порядок обследования доноров крови и других биоматериалов определяет Порядок, утв. приказом МЗ РФ от 14.09.2001 №364 (в ред. приказов от 16.04.2008 №175н и от 06.06.2008 №261н). п.9.7. Безопасность донорской крови и ее компонентов (и др. биоматериалов) подтверждается отрицательными результатами лабораторного исследования (при каждой донации) на наличие возбудителей ГТИ, в том числе ВГС, с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов. п. 9.8. Компоненты крови с малым сроком годности (до 1 месяца) забираются от кадровых (активных) доноров и используются в период срока годности. Их безопасность дополнительно подтверждается отсутствием РНК ВГС в сыворотке (плазме) крови.
7	Приказ Минздрава РФ от 21.10.2002г. №322 "О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека"	Настоящий приказ регламентирует проведение обследования доноров крови, доноров органов и тканей человека на наличие HBsAg и анти-ВГС; - запрещает к применению диагностические тест - системы для подтверждения анти-ВГС содержащие неполный спектр структурных и неструктурных белков ВГС и использование тест - систем для выявления HBsAg с чувствительностью хуже 0,1 нг/мл (МЕ/мл); - рекомендует использовать для проведения анализа по подтверждению наличия HBsAg и анти-ВГС конфирматорные тест - системы. Постановка окончательного лабораторного диагноза без подтверждения в одном из конфирматорных тестов запрещается; - исключает использование диагностических иммуноферментных тест - систем для выявления HBsAg и анти-ВГС, не имеющих разрешения Минздрава России на применение.
8	Приказ Минздрава РФ от 26.03.2001 №87 "О совершенствовании серологической диагностики сифилиса"	При обследовании доноров необходимо применять КСР или ИФА или РПГА, но обязательно в сочетании с МР. Постановка двух реакций одновременно обусловлена высокой ответственностью данного исследования.
9	Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 №363 "Об утверждении инструкции по применению компонентов крови"	Настоящим приказом утверждена инструкция по применению компонентов крови Р.1 - Общие положения - Запрещается переливание компонентов крови, предварительно не исследованных на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис. Р.2. Порядок иммуносерологических исследований при переливании компонентов крови: п. 7.5. Аутодонорство компонентов крови и аутогемотрансфузии: п. 7.5.3. - Положительное серологическое тестирование аутореципиента на ВИЧ, гепатит и сифилис является противопоказанием к использованию аутодонорства. п. 8.1. Характеристика корректоров плазменно-коагуляционного гемостаза - Результаты исследования СЗП на маркеры сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ - должны быть отрицательны; п. 10. Переливание лейкоцитарного концентрата - Обязательно до начала донорского лейкофереза при подборе пары "донор-реципиент" выполнение тестов на HBsAg и анти-HCV, анти-ВИЧ антитела, сифилис; п.11.1. Непосредственные и отдаленные осложнения переливания компонентов крови - Среди прочих - отдаленные неиммунные осложнения - гепатит (чаще вызванный ВГС, реже ВГВ, очень редко - ВГА), СПИД (ВИЧ-1), паразитарные инфекции - малярия; п.11.1.7. Трансмиссивные инфекции, передающиеся при переливании компонентов крови. - Риск передачи гепатитов В и С остается высоким, имеющим тенденцию к снижению благодаря тестированию доноров на HBsAg, определению уровня ALT и анти-HBs антител. Все компоненты крови, не подвергающиеся вирусной инаktivации, несут в себе риск передачи гепатита. Отсутствие в настоящее время надежных гарантированных тестов на носительство антигенов гепатитов В и С делает необходимым постоянный тотальный лабораторный скрининг всех доноров компонентов крови, а также внедрение карантинизации плазмы.
10	Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53470-2009. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови; дата введения 31.08.2010	Настоящий стандарт устанавливает единые требования к определению показаний к применению крови человека и ее компонентов в лечебных целях, обеспечению безопасности их использования, включая меры предупреждения развития реакций и осложнений.
11	Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53420-2009. Кровь донорская и ее компоненты. Общие требования к обеспечению качества при заготовке, переработке, хранении и использовании донорской крови и ее компонентов; дата введения 31.08.2010	Настоящий стандарт устанавливает общие требования к обеспечению качества при заготовке, переработке, хранении и использовании донорской крови и ее компонентов.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

АГ	антиген	ЛОР	ложноотрицательные результаты/реакции
АТ	антитело	ЛПР	ложноположительные результаты/реакции
АлАТ (АЛТ)	аланинаминотрансфераза	ОГВ	острый гепатит В
ВГВ (HBV)	вирус гепатита В	ОГС	острый гепатит С
ВГЕ (HEV)	вирус гепатита Е	ОкГВ	оккультный гепатит В
ВГС (HCV)	вирус гепатита С	ОкГС	оккультный гепатит С
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека	ОРИ	остаточный риск инфицирования
ВН	вирусная нагрузка	РГА	реакция гемагглютинации
ВЗН (WNV)	вирус Западного Нила	РНК	рибонуклеиновая кислота
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
ВПГ	вирус простого герпеса	ПЦР	полимеразная цепная реакция
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр	СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ГВ	гепатит В	ТЛВЧ (HTLV)	Т-лимфотропный вирус человека
ГЕ	гепатит Е	ХВГ	хронический вирусный гепатит
ГС	гепатит С	ХГС	хронический гепатит С
ГТИ	гемотрансмиссивные инфекции	ЦМВ	цитомегаловирус
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома	ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ДИ	доверительный интервал	CDC	(Centers for Disease Control) Центр по контролю и профилактике заболеваний, США
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	CHIKV	вирус Чикунгунья
ИБ	иммунный блоттинг	DENV	вирус Денге
ИФА	иммуноферментный анализ	EASL	(European Association for the Study of the Liver) Европейская ассоциация по изучению болезней печени
ИФЛА	иммунофлуоресцентный анализ	FDA	(Food and Drug Administration) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США
ИХЛА	иммунохемилюминесцентный анализ	HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
ИХА	иммунохроматографический анализ	NAT	(nucleic acid amplification technologies) технология амплификации нуклеиновых кислот
ИХЛ (CLIA)	реакция иммунохемилюминесценции	PV B19	парвовирус В19
КП	коэффициент позитивности	ZIKV	вирус Зика

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нижний Новгород

**Центральный офис
ООО «НПО «Диагностические системы»:**

603024, г. Нижний Новгород
ул. Горького, д. 195
тел./факс канцелярии (831) 434-86-83
тел. 8-800-555-03-00 (звонок по России бесплатный)
E-mail: info@npods.ru, selling@npods.ru
официальный сайт: <http://www.npods.ru>

Служба поддержки клиентов:
тел. (831) 467-82-18 (доб. 7647, 7655)
E-mail: help-ds@npods.ru

Представительства

Москва	Диагностические системы—Столица 123317, г. Москва, Пресненская наб, д.12, Деловой комплекс "Федерация", Башня "Восток", 29-й этаж тел. (495) 653-81-31, 653-81-32 ds-stolica@bk.ru
Санкт-Петербург	Диагностические системы—СПб 194214, г. Санкт-Петербург, ул. Рашетова, д. 14, пом. 12Н тел/факс (812) 414-46-56 info@spb-npods.ru
Красноярск	ООО "Диагностические системы—Сибирь" 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16 д тел./ факс (3912) 78-19-83, 54-16-55, 54-17-58 sbit@ds-s.ru
Екатеринбург	ООО "Диагностические системы—Урал" 620100, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 12, стр. 5, вход 6 отдел продаж: (343) 272-33-08 ds-ural@npods.ru
Украина	ООО "Диагностические системы—Украина" 04107, Украина, г. Киев, ул. Баггоутовская, 8/10, тел. +38044-361-55-76 ua@npods.ru
Казахстан	ТОО "FORTIS PAI" (ФОРТИС ПАЙ) 050019, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Чаплина, 71, оф. 2, тел. факс +7-727-234-46-44, +7-727-231-05-12 sales@fortispai.ru www.fortispai.kz
Узбекистан	ООО "INSTEP" 100090, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. М. Таробий, 29 А, тел. +99871-254-00-26, тел./факс +99871-254-07-05, instep@inbox.ru www.instep.uz