

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-1-83-90

ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ОРГАННОГО И ТКАНЕВОГО ДОНОРСТВА ПРИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

М.Ш. Хубутия, С.А. Солонин, М.А. Годков

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Российская Федерация

Представлены данные о распространенности, клинической значимости и методах лабораторной диагностики скрытых форм гемоконтактных вирусных инфекций (ГВИ). Рассмотрены причины возникновения таких форм инфекции и их значимость для клинической трансплантологии. Проанализирован существующий алгоритм лабораторного обследования потенциального донора органов на ГВИ в РФ. Показано, что действующий алгоритм скрининга доноров на ГВИ не позволяет выявлять скрытые формы инфекции.

Ключевые слова: скрытая HBV-инфекция, скрытая HCV-инфекция, потенциальный донор органов, трансплантация.

THE PROBLEMS OF PROVIDING INFECTIOUS DISEASE SAFETY FOR ORGAN AND TISSUE DONATION BY SCREENING BLOOD-BORNE VIRAL INFECTIONS

M.Sh. Khubutiya, S.A. Solonin, M.A. Godkov

N.V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

It provided data on the prevalence, clinical significance and methods of laboratory diagnostics for occult forms of blood-borne viral infections (BBVIs). It considered causes of such forms of infection and their significance for clinical transplantation. We analyzed the existing algorithm of laboratory screening of a potential organ donor for BBVIs in Russia. It is shown that the current screening algorithm doesn't allow detecting hidden forms of BBVIs.

Key words: occult HBV infection, occult HCV infection, potential organ donor, transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантология – одно из наиболее динамично развивающихся направлений в медицине во всем мире, в том числе и в РФ. Несмотря на наметившуюся положительную тенденцию в количестве ежегодно выполняемых трансплантаций в нашей стране, проблема органного донорства по-прежнему стоит достаточно остро. Традиционно сдерживающим фактором в увеличении числа выполняемых трансплантаций является крайне низкий уровень донорского пула [1].

Большое число потенциальных доноров органов отводится из-за медицинских противопоказаний,

связанных с инфицированием ГВИ, к которым относят инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (HIV), вирусные гепатиты В (HBV) и С (HCV). По данным ВОЗ, к концу 2013 года в мире насчитывалось около 35 млн человек, инфицированных HIV; хроническую HBV- и HCV-инфекцию имели более 240 млн и около 150 млн человек соответственно [2–4]. Особо актуальна проблема ГВИ для РФ. По данным Н.Д. Юшука и соавт. [5], в нашей стране проживает от 3 до 5 млн больных хронической HBV-инфекцией и от 1,5 до 3 млн – хронической HCV-инфекцией. Начиная с 2004 г. фиксируется ежегодный рост числа новых выявленных случаев

Для корреспонденции: Солонин Сергей Александрович. Адрес: 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3. Тел. +7 (495) 625-75-93. E-mail: solonin@yahoo.com.

For correspondence: Solonin Sergey Aleksandrovich. Address: 3, Bol. Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russian Federation. Tel. +7 (495) 625-75-93. E-mail: solonin@yahoo.com.

HIV-инфекции, и как следствие, увеличение общего числа инфицированных граждан [6].

При решении вопроса о возможности выполнения трансплантации у реципиентов необходимо исключить противопоказания, связанные с инфицированием реципиента ГВИ через пересаживаемый донорский орган. Короткий срок функциональной активности донорского органа ставит перед современной диагностической лабораторией ряд задач: во-первых, необходимость срочного (~6 часов) скрининга на маркеры ГВИ, во-вторых, высокую достоверность получаемых результатов. Несмотря на использование высокочувствительных и высокоспецифичных серологических методов диагностики, опубликованы случаи передачи ГВИ от доноров с отрицательными результатами серологических тестов [7]. Это связано как с обследованием доноров в период серологического окна, так и с наличием скрытой (silent, occult) инфекции ГВИ.

Скрытые инфекции являются чрезвычайно важной проблемой для трансплантологии по причине возможной трансмиссии инфекционных агентов с пересаживаемыми органами и тканями от доноров, у которых заболевание не выявляется ни при клиническом обследовании, ни при лабораторном скрининге. Риск подобного переноса от потенциального донора органов реципиенту обусловлен невозможностью отсроченного обследования или карантинизации донорского органа из-за ограниченного срока его функциональной активности после изъятия.

Цель статьи – проанализировать существующие проблемы в обеспечении инфекционной безопасности органного и тканевого донорства в РФ.

В РФ лабораторный скрининг потенциальных доноров органов на ГВИ осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 07.09.2000 № 336 «О случае трансплантации почки в Областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга от донора, зараженного ВИЧ и гепатитом С» и ограничивается определением серологических маркеров ГВИ с использованием тест-систем, рекомендованных Минздравом РФ для обследования доноров крови, органов и тканей человека. Основными скрининговыми маркерами HIV-инфекции у потенциальных доноров органов являются антитела/антиген к HIV, поверхностный антиген (HBsAg) к HBV и антитела к HCV. Данные о применении методов NAT-тестирования при рутинном скрининге сыворотки крови от потенциальных доноров органов на ГВИ в РФ отсутствуют.

ПОНЯТИЕ О СКРЫТОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Поверхностный антиген – основной скрининговый маркер HBV-инфекции в РФ. Он обнаруживается в сыворотке крови в последние 1–2 недели инкубационного периода и в первые 2–3 недели

периода клинических проявлений. До недавнего времени считалось, что HBsAg является основным диагностическим маркером HBV-инфекции. Однако в 1978 г. J.N. Katchaki и соавт. [8] описан случай развития острой HBV-инфекции у реципиента после переливания крови, содержащей антитела к капсидному белку (анти-HBc) HBV при отсутствии HBsAg. В дальнейшем было показано, что ДНК вируса может определяться в сыворотке крови и ткани печени пациентов, у которых доступными методами не выявляется поверхностный антиген. Такие случаи стали рассматривать как скрытую форму HBV-инфекции.

В 2008 г. экспертами Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) понятие «скрытая HBV-инфекция» было определено как «присутствие HBV DNA в печени пациентов, вне зависимости от наличия HBV DNA в сыворотке крови, в сыворотке крови которых доступными методами не определяется HBsAg» [9].

Распространенность скрытой HBV-инфекции варьирует в разных странах и исследуемых группах от 0,1 до 51% [10, 11]. Это обусловлено существующим риском передачи возбудителя среди обследуемого населения, а также чувствительностью используемых диагностических наборов на HBsAg и HBV DNA [12]. Встречаемость скрытой HBV-инфекции у лиц, позитивных по анти-HBc, выше, чем у серонегативных [13]. Скрытая инфекция наиболее часто встречается у пациентов, перенесших острый гепатит В или имеющих хроническую форму инфекции и утративших HBsAg, а также нередко выявляется у пациентов с гепатитом неустановленной этиологии.

Отсутствие HBV DNA в сыворотке крови не является фактом, исключающим наличие скрытой HBV-инфекции. В таких случаях вирус может быть выявлен в ткани печени [14]. В основе этого явления лежит механизм репликации вируса. Генетический материал вируса присутствует в гепатоцитах в количестве, равном в среднем 1,5 (0,01–50) копии на клетку в виде ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA) с возможностью дальнейшей интеграции в геном клетки [10]. Среди возможных причин, объясняющих наличие HBsAg-негативной HBV-инфекции, при наличии в печени генетического материала вируса могут быть:

- мутантный вариант HBsAg, не детектируемый доступными коммерческими тест-системами [15];
- связывание HBsAg с анти-HBc в составе иммунных комплексов [16];
- коинфицирование с HDV [17] и др.

Наиболее часто причина формирования скрытой HBV-инфекции обусловлена низкой репликацией вируса и низким уровнем экспрессии HBsAg [18].

В таких случаях концентрация HBsAg может быть ниже предела чувствительности скрининговой тест-системы. В РФ, согласно приказу МЗ РФ № 322 от 21.10.2002 «О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови человека», для тест-систем по определению HBsAg регламентируется чувствительность не более 0,1 нг/мл. Для примера, тест-системы по определению HBsAg, лицензированные в США, имеют пороговые значения чувствительности в пределах от <0,07 до 0,62 нг/мл, то есть в несколько раз более чувствительные, чем используемые в РФ [10]. Под определение скрытой формы может попадать период серологического окна HBV-инфекции, однако истинно скрытой считается форма инфекции, сохраняющая свой серологический профиль (отсутствие HBsAg при наличии HBV DNA в сыворотке крови и/или ткани печени) длительное время [19].

Наиболее современные из применяемых тест-систем для иммуноферментного определения HBsAg позволяют детектировать его в сыворотке крови в концентрации 0,01 нг/мл. Использование таких тест-систем позволяет значительно снизить частоту встречаемости скрытой HBV-инфекции. Группой исследователей под руководством М.И. Михайлова и соавт. [20] при тестировании сыворотки крови пациентов с заболеваниями печени различной этиологии с использованием тест-системы с чувствительностью 0,01 нг/мл удалось выявить HBsAg на 52,5% больше, чем при использовании тест-системы с чувствительностью 0,1 нг/мл.

Большинство коммерческих тест-систем приспособлены для выявления всех известных генотипов и субтипов «дикого» вируса, однако эффективность выявления мутантных форм может отличаться. Сегодня описано большое число мутантных вариантов HBV, которые не распознаются современными коммерческими тест-системами [21]. Опубликованы случаи, когда при тестировании нативных образцов сыворотки крови, содержащих мутантные варианты HBsAg, тест-системы не смогли подтвердить заявленные в инструкции показатели по чувствительности и способности выявлять мутантные формы HBsAg [20].

Данные о распространенности скрытой HBV-инфекции, а также ее влиянии на приживаемость трансплантата и продолжительность жизни пациентов, получивших трансплантацию органов в РФ, ограничены. Учитывая высокую частоту встречаемости маркеров HBV-инфекции среди населения РФ, проблема скрытой формы HBV-инфекции является весьма актуальной для российской трансплантологической службы, поскольку скрининг на

гепатит В у потенциальных доноров органов проводится только по одному тесту – HBsAg. Такие доноры представляют большую эпидемическую опасность в плане передачи HBV DNA реципиенту.

Одним из дополнительных серологических маркеров, указывающих на наличие текущей или перенесенной HBV-инфекции, является анти-HBc. Группа экспертов EASL считает anti-HBc не идеальным маркером HBV-инфекции, однако рекомендовала его применение в случае, когда тест на HBV DNA недоступен, например, в случае донорства органов [9].

В настоящее время автоматические ПЦР-станции для обследования доноров крови способны выявлять HBV DNA в концентрации <5 МЕ/мл (<32 копии/мл). Использование таких высокочувствительных автоматических станций особенно важно, поскольку при скрытой форме HBV-инфекции вирусная нагрузка редко превышает 200 копий/мл и составляет в среднем от 32 до 62 копий/мл [10].

Еще одним возможным способом диагностики скрытой HBV-инфекции является гистологический метод. Биопсия печени играет важную роль в оценке состояния ткани печени. Морфологическими признаками наличия HBsAg в печени являются «матовостекловидные» гепатоциты, HBcAg – гепатоциты с «песочными» ядрами.

Поверхностный антиген может быть выявлен благодаря использованию техники окрашивания орсеином по Shikata или с использованием метода иммуногистохимии с моноклональными антителами к HBsAg [23].

СКРЫТАЯ HBV-ИНФЕКЦИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Наличие скрытых форм HBV-инфекции у доноров органов нередко приводит к реактивации вируса и возникновению новой (*de novo*) инфекции у реципиента после трансплантации. Поскольку в РФ в рутинный лабораторный скрининг не включено определение HBV DNA и анти-HBc ни у доноров органов, ни у реципиентов, невозможно разграничить реактивацию ранее бессимптомной формы HBV-инфекции у реципиента и инфицирование *de novo*. По данным литературы, в случаях ортотопической трансплантации печени от 17 до 94% HBsAg-негативных/анти-HBc-позитивных доноров могут передать HBV-инфекцию реципиентам [24]. При этом вероятность развития HBV-инфекции значительно снижается, если в сыворотке крови реципиентов присутствуют анти-HBs. Показано, что в среднем порядка половины случаев трансплантации печени от анти-HBc-позитивных доноров ($\pm$ анти-HBs) заканчиваются развитием у реципиентов острой

HBV-инфекции [25]. У реципиентов печени, имеющих в анамнезе перенесенную HBV-инфекцию или получивших орган от донора с положительным результатом на анти-HBc, несмотря на проводимую профилактику, может наблюдаться реактивация скрытой инфекции [26]. Наиболее часто реактивацию HBV-инфекции провоцирует применение медикаментозной иммуносупрессивной терапии [27].

Риск реактивации вируса у пациентов со скрытой HBV-инфекцией при иммуносупрессии не определен и зависит от ряда факторов: возраста пациентов, сопутствующих заболеваний и т. д. [28]. Передача HBV после трансплантации костного мозга, сердца, почек и других органов от доноров, позитивных по анти-HBc, в отличие от печени, происходит значительно реже [29–31].

ПОНЯТИЕ О СКРЫТОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

В 2004 г. группой исследователей под руководством I. Castillo и соавт. [32] был исследован биопсийный материал печени от пациентов со стабильно повышенным уровнем печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ, ГГТ), наблюдавшихся в течение последнего года. Генетический материал вируса – HCV RNA был выявлен в 57% случаев. При этом в образцах сыворотки крови отсутствовали как анти-HCV (исследования выполнены двукратно с использованием тест-систем разных производителей), так и HCV RNA. Наличие генетического материала HCV-инфекции подтверждалось выявлением РНК вируса в моноклеарах периферической крови. Таким образом, авторами был впервые установлен факт существования новой формы гепатита С – скрытой HCV-инфекции. Проведенный генетический анализ всех 57 изолятов установил их принадлежность к генотипу 1b.

Показано, что формирование скрытой HCV-инфекции у пациентов связано с особенностями функционирования иммунной системы. Это проявляется в контроле над вирусом, что подтверждается усиленной пролиферацией клеток CD8+ Т-лимфоцитов и выработкой γ -интерферона в ответ на антигенную стимуляцию неструктурными белками HCV – NS3 и NS4 [33].

Характерной особенностью скрытой HCV-инфекции является низкий уровень репликации вируса. Вирусная нагрузка в биоптатах печени и сыворотке крови может варьировать от 10 до 200 копий/мл [34], что затрудняет выявление вируса большинством коммерчески доступных ПЦР тест-систем.

Позднее наблюдения I. Castillo были подтверждены в работах других авторов. Скрытый гепатит С выявлен у пациентов, находящихся на программном гемодиализе [35], в семьях, где один из супругов имел хронический гепатит С [36], а также среди

условно-здорового населения Италии в возрасте от 40 до 65 лет [37].

СКРЫТАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Несмотря на достигнутые к настоящему времени успехи в изучении HCV, проблема его своевременной диагностики для трансплантологии остается по-прежнему весьма актуальной. Актуальность обусловлена существующим риском передачи HCV через пересаживаемые органы.

В 2011 году M.G. Ison и соавт. [38] описан случай передачи HIV- и HCV-инфекции от серонегативного по данным инфекциям донора 4 реципиентам через почки, сердце и печень. Из факторов риска, известных на момент трансплантации: донор практиковал секс с мужчинами; черепно-мозговая травма получена в результате поездки на мотоцикле. Авторами сделан вывод о необходимости пересмотреть существующий алгоритм отбора потенциальных доноров органов и внедрить NAT-тестирование на ГВИ. В этом же году в штате Кентукки, США, специалистами центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) зафиксирован случай передачи гепатита С от серонегативного донора двум реципиентам почек, реципиентам печени и тканевого трансплантата [39]. Авторами отмечено, что, несмотря на низкую частоту встречаемости ГВИ у потенциальных доноров органов, необходимо включить в рутинный скрининг тестирование донора на ГВИ методом ПЦР.

ДИАГНОСТИКА HIV-ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Своевременное выявление лабораторных маркеров HIV-инфекции имеет первостепенное значение для обеспечения инфекционной безопасности органного донорства. По данным специалистов Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом, существующий в настоящее время арсенал серологических методов диагностики позволяет выявить HIV-инфекцию только спустя 2–3 недели после возможного инфицирования, не давая возможности выявлять инфекцию в период серологического окна [40]. Случаи передачи HIV-инфекции реципиенту при трансплантации почки от серонегативного донора описаны В. Borghi и соавт. [41] и Р. Mukhopadhyay и соавт. [42]. Внедрение метода NAT-тестирования позволяет выявлять инфекцию через 1 неделю после инфицирования [40]. Однако даже наличие обязательного скрининга методом ПЦР не гарантирует 100% защиты от передачи ГВИ. В 2009 году М. Schmidt и соавт. [43]

опубликован случай передачи HIV при переливании реципиенту отмытых эритроцитов при отрицательном результате NAT-тестирования донорской крови. При проведении эпидемиологического расследования было установлено, что чувствительность детекции HIV RNA автоматической ПЦР-станции в мини-пулах оказалась недостаточной для выявления вирусной РНК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая проблему инфекционной безопасности органного донорства, невозможно не остановиться на проблеме качества донорского пула. Согласно действующим нормативно-правовым актам РФ, при посмертном донорстве потенциальным донором органов может стать только пациент, госпитализированный в отделения реанимации или палаты интенсивной терапии [44]. Показано, что частота встречаемости ГВИ у потенциальных доноров органов многократно выше, чем у доноров крови, и обусловлено это медико-социальными особенностями пациентов таких отделений [45]. Донорами органов становятся, как правило, в силу случайных обстоятельств, например, в результате падения с высоты собственного роста в состоянии алкогольного опьянения, совершения ауто- и гетероагрессивных действий и получения черепно-мозговой травмы. На первый взгляд может показаться, что подобные повреждения обусловлены непредумышленным, «случайным» характером травмы. Вместе с тем весьма часто подобные травмы являются следствием особенностей социальной модели поведения граждан, которая оценивается как девиантная – поведение, не подпадающее под уголовную ответственность и не требующее вмешательства специалистов психиатрической службы. Наиболее часто такие лица склонны к асоциальному и рискованному образу жизни, алкоголизму, употреблению психоактивных веществ, занятиям высокотравматичными видами спорта и т. д. [46]. Подобные закономерности обычно удается выявить при анализе социального и психологического статуса пострадавшего [47]. Нередко в основе получения травм лежат психические расстройства. По данным Роспотребнадзора, только в 2013 году удельный вес психических расстройств и расстройств поведения в результате злоупотребления алкоголем и дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, как причин смерти, составил 16,2 и 10,4% соответственно [48].

Определяя пригодность каждого отдельного органа для трансплантации с учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных, чрезвычайно важно установить момент возможного изъятия донорских органов. Поскольку получение согласия на трансплантацию у человека, находящегося

в терминальном состоянии, практически невозможно, чаще всего решение об изъятии органов принимают родственники или медицинский персонал, не в полной мере владеющие информацией о возможном социальном и медицинском статусе пациента. Для медицинских работников на первый план выступают не социальные характеристики индивидуума, а его биологическая пригодность стать донором органов.

Развитие медицинских технологий при существующей нехватке донорских органов позволяет врачам использовать пул потенциальных доноров, которые ранее считались не пригодными для донорства – доноров с расширенными критериями, в том числе лиц с маргинальным типом поведения [49], что, в свою очередь, приводит к увеличению риска переноса инфекционных агентов от донора реципиенту.

По мнению Ю.А. Щербук и соавт. [44], альтернативой лицам с маргинальным типом поведения могли бы стать пациенты с сосудистыми заболеваниями головного мозга и нарушениями мозгового кровообращения, смертность которых достаточно высока вне отделений реанимации и палат интенсивной терапии.

Ряд авторов рассматривает высокую распространенность ГВИ у потенциальных доноров органов как результат лабораторной гипердиагностики. Так, Т. Shafer и соавт. [50], проведя анализ 56 (0,45%) первично реактивных образцов, полученных при обследовании на HIV-инфекцию 12 397 доноров с использованием ИФА и NAT-тестирования, смогли подтвердить полученный результат только у 8 (14,3%), используя подтверждающие тесты последнего поколения, вестерн-блотт и проведя повторное NAT-тестирование архивного биоматериала. По мнению Г.С. Борты и соавт. [51], причины получения ложноположительных или сомнительных реакций на ГВИ обусловлены неспецифическим взаимодействием компонентов тест-системы со свободным гемоглобином в результате гемолиза крови. Иной точки зрения придерживаются С. Edler и соавт. [52]. Проанализировав результаты обследования образцов сыворотки трупной крови, полученных в интервале от 12 до 48 ч после гибели потенциального донора органов, в том числе с визуальными признаками гемолиза, авторы не выявили какого-либо влияния на качество полученного лабораторного результата. Нередко причиной получения ложноположительных результатов является использование иммуноферментных тест-систем, не предназначенных для тестирования крови от умерших пациентов [53]. Не существует и единого мнения об использовании молекулярно-генетического тестирования на ГВИ при рутинном обследовании потенциальных доноров органов, а также об интер-

претации данных в случае получения сомнительных результатов [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число пациентов в листах ожидания трансплантации донорских органов в РФ будет год от года увеличиваться. Ограниченный объем донорского пула органов, наличие большого количества маргинальных доноров и высокая частота встречаемости населения с ГВИ являются факторами риска передачи инфекции при трансплантации через пересаживаемый орган. Существующий алгоритм обследования потенциальных доноров органов на ГВИ не позволяет выявлять скрытые формы этих инфекций.

Снижение риска инфицирования реципиентов при трансплантации органов может быть достигнуто за счет совершенствования отбора ПДО по медико-социальным характеристикам, изменения алгоритма их лабораторного обследования, использования высокочувствительных тест-систем, расширения спектра определяемых маркеров инфекционных заболеваний, в том числе с целью выявления скрытых форм инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хубутия МШ, ред. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре. М.: АирАрт, 2011; 424. *Hubutiya MSh*, red. Organ and tissue transplantation in a multifield scientific center. M.: AirArt, 2011; 424.
2. <http://www.who.int> [Internet]. WHO Media centre. HIV/AIDS; [updated 2014 November; cited 2015 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>.
3. <http://www.who.int> [Internet]. WHO Media centre. Hepatitis B; [updated 2014 Jul; cited 2015 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
4. <http://www.who.int> [Internet]. WHO Media centre. Hepatitis C; [updated 2014 Apr; cited 2015 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
5. Ющук НД, Климова ЕА, Знойко ОО, Кареткина ГН, Максимов СЛ, Маев ИВ. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 151. *Yushchuk ND, Klimova EA, Znoyko OO, Karetkina GN, Maksimov SL, Maev IV*. Viral hepatitis: clinical features, diagnosis, treatment. M.: GEOTAR-Media, 2014; 151.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 г. Гос. доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014; 191. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf. <http://www.rospotrebnadzor.ru/> [Internet]. About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013: state report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2014; 191. [updated 2014; cited 2015 Apr 10] Available from: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf.
7. Ison MG, Llata E, Conover CS, Friedewald JJ, Gerber SI, Grigoryan A et al. HIV-HCV Transplantation Transmission Investigation Team. Transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from an organ donor to four transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11 (6): 1218–1225. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03597.x. PMID: 21645254
8. Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R. Serological evidence of presence of HBsAg undetectable by conventional radioimmunoassay in anti-HBc positive blood donor. *J Clin Pathol*. 1978; 31 (9): 837–839. PMID: 711912.
9. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008; 49 (4): 652–657. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.014. PMID: 18715666.
10. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*. 2010 Jan; 17 (1): 1–15. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01245.x. PMID: 20002296.
11. Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I et al. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J. Med. Virol*. 2004; 73: 195–199. PMID: 15122792.
12. Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008; 48 (5): 1001–1026. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x. PMID: 18454738.
13. Gutiérrez-García ML, Fernandez-Rodriguez CM, Lledo-Navarro JL, Buhigas-García I. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (12): 1538–1542. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1538. PMID: 21472117.
14. Wang H, Fang M, Gu X, Ji Q, Li D, Cheng SQ et al. The intracellular HBV DNAs as novel and sensitive biomarkers for the clinical diagnosis of occult HBV infection in HBeAg negative hepatocellular carcinoma in China. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e107162. doi: 10.1371/journal.pone.0107162. PMID: 25229710.
15. Hollinger FB. Hepatitis B virus genetic diversity and its impact on diagnostic assays. *J Viral Hepat*. 2007; 14 (Suppl. 1): 11–15. PMID: 17958637.
16. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T et al. Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion*. 2001; 41 (9): 1093–1099. PMID: 11552064.
17. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012; 32 (3): 228–236. doi: 10.1055/s-0032-1323628. PMID: 22932971.
18. Allain JP, Cox L. Challenges in hepatitis B detection among blood donors. *Curr. Opin. Hematol*. 2011; 18: 461–466. doi: 10.1097/MOH.0b013e32834bac10.
19. Gerlich WH, Brener C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR et al. Occult hepatitis B virus in-

- fection: detection and significance. *Dig Dis*. 2010; 28 (1): 116–125. doi: 10.1159/000282074. PMID: 21912252.
20. Михайлов МИ, Кюрегян КК. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. М.: Икар, 2013; 336. *Mikhailov MI, Kyuregyan KK. Molecular and biological basis of control for viral hepatitis. M.: Ikar, 2013; 336.*
 21. Sticchi L, Caligiuri P, Cacciani R, Alicino C, Bruzzone B. Epidemiology of HBV S-gene mutants in the Liguria Region, Italy: Implications for surveillance and detection of new escape variants. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9 (3): 568–571. PMID: 23296324
 22. Баженов АИ, Коноплева МВ, Фельдшерова АА, Эльгорт ДА, Хац ЮС, Лапина НЕ и др. Оценка чувствительности коммерческих тест-систем для иммунодетекции HBsAg по их способности выявлять HBsAg-мутанты вируса гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 3: 48–52. *Bazhenov AI, Konopleva MV, Fel'dsherova AA, El'gort DA, Khats YuS, Lapina NE et al. Assessment of sensitivity of commercial test-systems for HBsAg immunodetection according to their ability to detect HBsAg-mutants of hepatitis B virus. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2008; 3: 48–53. [In Russ, English abstract]. PMID: 18597996.
 23. Чирский ВС. Биопсийная диагностика неопухолевых заболеваний печени. СПб.: СПб МАПО, 2009. 80. *Chirskiy VS. Biopsy diagnostics of nonneoplastic diseases of the liver. SPb.: SPb MAPO, 2009. 80.*
 24. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol*. 2014; 6 (12): 860–869. doi: 10.4254/wjh.v6.i12.860. PMID: 25544873.
 25. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol*. 2010; 52 (2): 272–279. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.009. PMID: 20034693.
 26. Cheung CK, Lo CM, Man K, Lau GK. Occult hepatitis B virus infection of donor and recipient origin after liver transplantation despite nucleoside analogue prophylaxis. *Liver Transpl*. 2010; 16 (11): 1314–1323. doi: 10.1002/lt.22169. PMID: 21031547.
 27. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep*. 2014; 13: 235–244. PMID: 25101233.
 28. Huang X, Hollinger FB. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2014; 21 (3): 153–162. doi: 10.1111/jvh.12222. PMID: 24438677.
 29. Schubert A, Michel D, Mertens T. Late HBsAg seroreversion of mutated hepatitis B virus after bone marrow transplantation. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 223. doi: 10.1186/1471-2334-13-223. PMID: 23679074.
 30. Tsai MC, Chen YT, Chien YS, Chen TC, Hu TH. Hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (31): 3878–3887. PMID: 20712048.
 31. Chamorro C, Aparicio M. Influence of HBcAb positivity in the organ donor in heart transplantation. *Med Intensiva*. 2012; 36 (8): 563–570. doi: 10.1016/j.medint.2012.01.011. PMID: 22440791.
 32. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Iñigo E, de Lucas S et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis*. 2004; 189 (1): 7–14. PMID: 14702147.
 33. Quiroga JA, Llorente S, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Pardo M, Carreño V. Cellular immune responses associated with occult hepatitis C virus infection of the liver. *J Virol*. 2006; 80 (22): 10972–10979. PMID: 17071928.
 34. Pham TNQ, Coffin GS, Michalak T. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver International*. 2010; 30 (4): 502–511. doi: 10.1111/j.1478-231.2009.02193.x. PMID: 20070513.
 35. Barril G, Castillo I, Arenas MD, Espinosa M, Garcia-Valdecasas J, Garcia-Fernández N et al. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (12): 2288–2292. doi: 10.1681/ASN.2008030293. PMID: 18684893.
 36. Castillo I, Bartolomé J, Quiroga JA, Barril G, Carreño V. Hepatitis C virus infection in the family setting of patients with occult hepatitis C. *J Med Virol*. 2009; 81 (7): 1198–1203. doi: 10.1002/jmv.21483. PMID: 19475603.
 37. De Marco L, Gillio-Tos A, Fiano V, Ronco G, Krogh V, Palli D et al. Occult HCV infection: an unexpected finding in a population unselected for hepatic disease. *PLoS One*. 2009; 4 (12): e8128. doi: 10.1371/journal.pone.0008128. PMID: 19956542.
 38. Ison MG, Llata E, Conover CS, Friedewald JJ, Gerber SI, Grigoryan A et al. Transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from an organ donor to four transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11 (6): 1218–12125. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03597.x. PMID: 21645254.
 39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of hepatitis C virus through transplanted organs and tissue – Kentucky and Massachusetts, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60 (50): 1697–700. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61: 80. PMID: 22189891.
 40. Мазус АИ, Каминский ГД, Зимина ВН, Бессараб ТП, Пронин АЮ, Цыганова ЕВ и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. 2-е изд. М., 2014; 75. *Mazus AI, Kaminskiy GD, Zimina VN, Bessarab TP, Pronin AJu, Tsyganova EV et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV infection in adults. Second edition. M., 2014; 75.*
 41. Borchini B, Ambu S, Bresci S, Zanazzi M, Salvadori M, Leoncini F. Case report: HIV infection from a kidney transplant. *Transplant Proc*. 2010; 42 (6): 2267–2269. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.026. PMID: 20692460.
 42. Mukhopadhyay P, Kumar V, Rath M, Kohli HS, Jha V, Sakhuja V. Transmission of human immunodeficiency virus infection by renal transplantation. *Indian J Nephrol*. 2012; 22 (2): 133–135. doi: 10.4103/0971-4065.97135. PMID: 22787317.
 43. Schmidt M, Korn K, Nübling CM, Chudy M, Kress J, Horst HA et al. First transmission of human immunodeficiency virus Type 1 by a cellular blood product after mandatory nucleic acid screening in Germany. *Trans-*

- fusion*. 2009; 49 (9): 1836–1844. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02203.x. PMID: 19453990.
44. Щербук ЮА, Багненко СФ, Гриненко ОА, Полушин ЮС, Логинов ИВ, Бутина ЛВ и др. Дефицит донорских органов: причины, проблемы, пути решения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 2: 31–42. Shcherbuk YuA, Bagnenko SF, Grinenko OA, Polushin YuS, Loginov IV, Butina LV et al. Shortage of donor organs: reasons, problems, ways of solution. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011; 2: 31–42. [In Russ, English abstract].
45. Хубутия МШ, Солонин СА, Годков МА, Баженов АИ, Кобзева ЕН, Смирнова ЮВ и др. Эпидемиологические и медико-социальные особенности распространения гемоконтактных вирусных инфекций у потенциальных доноров органов и доноров крови. *Вестник службы крови России*. 2014; 1: 17–24. Khubutiya MSh, Solonin SA, Godkov MA, Bazhenov AI, Kobzeva EN, Smirnova YuV et al. Epidemiological and medical-social features of the spread of bloodborne infectious diseases among potential organ donors and blood donors. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2014; 1: 17–24. [In Russ, English abstract].
46. Решетников АВ. Социология медицины: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 863. Reshetnikov AV. Sociology of Medicine: guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 863.
47. Даниелян ШН, Годков МА, Абакумов ММ, Зубарева ОВ, Саприн АА. Медико-социальная характеристика пострадавших с гнойными осложнениями после закрытой травмы груди. *Хирургия*. 2013; 5: 19–25. Danielian ShN, Godkov MA, Abakumov MM, Zubareva OV, Saprin AA. Medical and social characteristics of patients with septic complications of the closed thoracic injury. *Khirurgiia* (Mosk). 2013; 5: 19–25. [In Russ, English abstract]. PMID: 23715417.
48. Смертность населения Москвы от причин, связанных с употреблением алкоголя, за январь–декабрь 2013 года <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/1909-san-epid>. <http://77.rospotrebnadzor.ru> [Internet]. Mortality among Moscow's citizens from causes related to alcohol consumption in January–December 2013. [updated 2013 Mar; cited 2015 Apr 10]. Available from: <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/1909-san-epid>.
49. Минина МГ. О некоторых аспектах организации органного донорства. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 3: 81–88. Minina MG. To some organizational aspects of organ donation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2010; 3: 81–88. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2010-3.
50. Shafer TJ, Schkade D, Schkade L, Geier SS, Orlovski JP, Klintmalm G. Zero risk tolerance costs lives: loss of transplantable organs due to human immunodeficiency virus nucleic acid testing of potential donors. *Prog. Transplant*. 2011; 21 (3): 236–247. PMID: 21977885.
51. Борт ГС, Иванов ИН, Савельев ВИ, Резник АГ, Рыков ЮА, Афиногенова АГ и др. Диагностика маркеров инфекционных заболеваний в перикардиальной жидкости и крови трупов доноров при заготовке тканей для трансплантации в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2008; 2: 72–76. Bort GS, Ivanov IN, Savelev VI, Reznik AG, Rykov YuA, Afinogenova AG et al. The diagnostics of the markers of infectious diseases in the pericardial fluid and blood of cadavers, donors at the purveyance of tissues for transplantation in traumatology and orthopedics. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2008; 2: 72–76. [In Russ, English abstract].
52. Edler C, Wulff B, Schröder AS, Wilkemeyer I, Polywka S, Meyer T et al. A prospective time-course study on serological testing for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus with blood samples taken up to 48 h after death. *J. Med. Microbiol*. 2011; 60 (Pt7): 920–926. doi: 10.1099/jmm.0.027763-0. PMID: 21436373.
53. Theodoropoulos N, Ison MG, Jaramillo A. Screening deceased organ donors for infectious diseases: optimization of testing. *ASHI Quarterly*. 10/2012; 36 (3): 18–26.
54. Humar A, Morris M, Blumberg E, Freeman R, Preiksaitis J, Kiberd B et al. Nucleic acid testing (NAT) of organ donors: is the 'best' test the right test? A consensus conference report. *Am. J. Transplant*. 2010; 10 (4): 889–899. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02992.x. PMID: 20121734.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015 г.
The article was submitted to the journal on 17.04.2015