

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-002-022-02:615.38]-07

Романова Т.Ю., Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Ярославцева Н.Г., Игнатова Е.Н., Гуляева А.А., Старкова О.Г., Гапонова Т.В.

### ПРОВЕДЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РАССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЕВ ВОЗМОЖНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕЦИПИЕНТА ТРАНСФУЗИЙ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В И/ИЛИ С

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 112162, г. Москва, Россия, Новый Зыковский проезд, д. 4

**Введение.** Внутрибольничное заражение парентеральными вирусными гепатитами В и С традиционно ассоциируются с переливанием скрыто инфицированных компонентов донорской крови. Однако последние несколько лет просветительская работа среди доноров, переход на безвозмездное донорство и применение современных лабораторных средств тестирования донорской крови, включающих высокочувствительные тест-системы, привели к стремительному снижению количества посттрансфузионных инфекционных осложнений, в том числе инфекционной природы. Случаи появления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов гематологического стационара не редкость. Множество публикаций посвящено эпидемиологическим исследованиям по определению источника заражения парентеральными вирусными гепатитами с помощью молекулярного анализа вирусных штаммов, являющегося одним из важных инструментов получения объективных данных о наличии или отсутствии эпидемиологической связи при расследовании ятрогенных случаев заражения. Тем не менее до сих пор нет четкого алгоритма проведения эпидемиологических расследований подобных случаев. Цель исследования — разработка протокола проведения эпидемиологического расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС с использованием лабораторной и трансфузиологической информационных систем (ЛИС и ТИС).

**Материалы и методы.** Зарегистрировано 9 случаев первичного выявления маркеров (6 ВГВ и 3 ВГС) у пациентов, проходивших стационарное лечение в клиниках ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (далее ГНЦ) по поводу заболеваний системы крови. Все пациенты являлись реципиентами трансфузий компонентов донорской крови. Разработан и предложен двухэтапный алгоритм проведения эпидемиологического расследования этих случаев. Согласно этому алгоритму реализовано 5 эпидемиологических расследований. Для этого проведено тестирование 35 архивных образцов плазмы крови (7 от пациентов и 28 от доноров крови и её компонентов) на серологические и/или молекулярные маркеры ВГВ и ВГС.

**Результаты.** На первом этапе определяется дата вероятного инфицирования (ДВИ) реципиента, определяемая как наиболее ранняя точка, после которой вероятность выявления вирусных лабораторных маркеров максимальна. Эта величина вычисляется исходя из результатов комплексного вирусологического исследования. На втором этапе проводится анализ трансфузиологического анамнеза за период от ДВИ до момента выявления первичной инфекции, анализ пар донор—реципиент и прослеживание дальнейшей активности доноров — возможных источников инфицирования. Благодаря наличию и интеграции между собой лабораторной и трансфузиологической информационных систем, согласно предложенному протоколу реализовано 5 эпидемиологических расследований случаев вероятного трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов В и С пациентов ГНЦ, ранее отрицательных по маркерам этих вирусов. Два из 5 расследований завершить не представляется возможным, поскольку доноры — вероятные источники инфекции, отказались от контрольного обследования. В остальных случаях трансфузионный путь передачи инфекции был исключен.

**Заключение.** Разработана и внедрена в практику стандартная операционная процедура и карта эпидемиологического расследования случая вероятного трансфузионного инфицирования вирусом гепатита В или С реципиента трансфузий компонентов донорской крови. С целью выявления скрытых форм этих инфекций в связи с недостаточностью стандартного скрининга, разработан протокол обследования пациентов ГНЦ на инфекционные маркеры при госпитализации.

Ключевые слова: эпидемиологическое расследование; вирус гепатита В; вирус гепатита С; посттрансфузионный гепатит.

**Для цитирования:** Романова Т.Ю., Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Ярославцева Н.Г., Игнатова Е.Н., Гуляева А.А., Старкова О.Г., Гапонова Т.В. Проведение эпидемиологического расследования случаев возможного инфицирования реципиента трансфузий компонентов донорской крови вирусом гепатита В и/или С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(5): 228-238. DOI: 10.17816/EID40986

Romanova T.Yu., Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Yaroslavtseva N.G., Ignatova E.N., Gulyaeva A.A., Starkova O.G., Gaponova T.V.

PURSuing EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF CASES OF POSSIBLE HBV OR HCV INFECTION OF THE RECIPIENT WITH TRANSFUSIONS OF DONOR BLOOD COMPONENTS

National Medical Research Center for Hematology, 4, Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russia

**Для корреспонденции:** Тихомиров Дмитрий Сергеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч. лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, E-mail: [tikhomirovgnc@bk.ru](mailto:tikhomirovgnc@bk.ru)

**Background.** Nosocomial transmission of HBV and HCV is often believed to be associated with transfusion of inapparent infection blood. Nevertheless, recently both promotion of voluntary (fee free) donorship and the evolution of laboratory screening, including the introduction of high-sensitivity tests, have significantly reduced the transfusion-associated complications, including infectious ones. The incidence rates of primary transfusion-transmitted infections in patients with hematological malignancies remains to be high. A lot of publications are devoted to epidemiological studies on the determination of the source of infection with parenteral viral hepatitis by virtue of molecular analysis of viral strains, which is one of the important tools for obtaining objective data on the presence or absence of epidemiological relationship in the investigation of iatrogenic cases of infection. However, there is still no clear algorithm for pursuing epidemiological investigations of such cases.

**The aim** of this study was to develop the procedure for the epidemiological investigation of probable transfusion-transmitted HBV and HCV infection with the use of Laboratory Information System and Transfusiology Information System software in patients with hematological malignancies.

**Material and methods.** 6 cases of primary HBV and 3 cases of primary HCV were registered in patients with hematological malignancies in the National Medical Research Center for Hematology. All patients had a history of blood transfusions. A two-steps procedure for the epidemiological investigation was developed. 5 epidemiological investigations were held according to this procedure. 35 archival blood samples (7 from patients and 28 from blood donors) were tested for serological and/or molecular markers of HBV and HCV to fulfill this.

**Results.** First step of procedure includes the determination of the date of initial infection (IID). IID is an earliest point of maximal likelihood of the detection of viral markers by laboratory techniques. This value is calculated on the basis of the results of a comprehensive virological examination of the recipient. The second step includes a history of blood transfusions from IID up to date of initial detection of primary infection evaluation. Then the analysis of donor-recipient pairs should be executed for the detection of probable sources of infection. As the result of study 5 epidemiological investigations were held in accordance to the developed procedure and the Laboratory Information System and Transfusiology Information System software. Two of the five investigations cannot be completed because of donors' rejection to undergo a follow-up examination. In other cases infection transmission through the blood transfusion was excluded.

**Conclusion.** A standard operating procedure of epidemiological investigation of HBV or HCV transmission has been developed and implemented. In order to reveal the latent forms of these infections a protocol of viral screening in patients with hematological malignancies at the admission to hematology ward was also developed and implemented.

**Key words:** epidemiological investigation; HBV; HCV; transfusion-transmitted infection; blood transfusion.

**For citation:** Romanova T.Yu., Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Yaroslavtseva N.G., Ignatova E.N., Gulyaeva A.A., Starkova O.G., Gaponova T.V. Pursuing epidemiological investigation of cases of possible HBV or HCV infection of the recipient with transfusions of donor blood components. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2017; 22(5): 228-238. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40986

**For correspondence:** **Dmitry S. Tikhomirov**, MD, PhD, senior researcher of the laboratory of viral safety of blood transfusion and its components of the National Research Center for Hematology, Moscow 125167, Russia, E-mail: [tihomirovnc@bk.ru](mailto:tihomirovnc@bk.ru)

#### Information about authors:

**Romanova T.Yu.**, <http://orcid.org/0000-0001-7182-2296>

**Tupoleva T.A.**, <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

**Tikhomirov D.S.**, <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

**Yaroslavtseva N.G.**, <http://orcid.org/0000-0001-8198-7326>

**Ignatova E.N.**, <http://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

**Gaponova T.V.**, <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 26.04.2017

Accepted 22.11.2017

## Введение

Нозокомиальные инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С (ВГВ и ВГС), традиционно ассоциировались с переливанием инфицированных компонентов донорской крови. За последнее десятилетие просветительская работа среди доноров, переход на безвозмездное донорство и современные лабораторные средства тестирования донорской крови, включающие высокочувствительные тест-системы, привели к стремительному снижению количества посттрансфузионных инфекционных осложнений [1–4]. Однако до сих пор фиксируются инциденты передачи ВГС во время хирургических вмешательств, связанные с нарушениями противоэпидемического режима [5]. Описаны случаи нозокомиальных вспышек ВГВ и

ВГС в медицинских учреждениях, причиной которых являются инъекционные процедуры, использование многодозовых флаконов и недостаточное соблюдение персоналом стандартных мер предосторожности, в том числе мытья рук [6, 7]. При наличии в крови е антигена ВГВ наблюдаются высокие уровни ДНК ВГВ в слюне, что подтверждает гипотезу, согласно которой слюна является возможным источником для горизонтальной передачи ВГВ [6]. Анализ вспышек показал, что нарушения противоэпидемического режима являются наиболее частыми причинами распространения ВГВ среди пациентов. В некоторых исследованиях отмечено, что после пересадки сердца реципиенты подвергаются риску заражения во время процедуры трансвенозной эндомикардиальной

биопсии [8]. Передача ВГВ и ВГС так же возможна в стоматологических учреждениях, однако вероятность этого события обсудим позднее [9]. В одном из когортных исследований многофакторный анализ показал, что причиной заражения ВГВ был контроль уровня глюкозы в крови на дому с использованием многоразовых ланцетов медицинской сестрой. Случаи заражения подтверждены определением генотипа ВГВ, нехарактерного для региона, в котором были зафиксированы вспышки [10]. Согласно данным Американского центра по контролю заболеваемости, 9 из 18 зафиксированных вспышек ВГС-инфекции произошли в амбулаторных условиях, 7 — у пациентов, получающих процедуры заместительной почечной терапии, а 2 — связаны с инфицированными медицинскими работниками, уличенными в употреблении наркотических средств [11]. Таким образом, передача вируса может происходить не только вследствие переливания компонентов крови от скрыто инфицированных доноров, но и как результат других медицинских манипуляций, таких как пересадка органов и тканей, инвазивные медицинские процедуры, и как результат несоблюдения противоэпидемического режима.

Случаи появления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у пациентов гематологического стационара не редкость. В предыдущих работах показано, что в течение 14 мес наблюдения среди пациентов, негативных по всем маркерам ВГВ и ВГС при госпитализации, вирусным гепатитом В заболели 4 человека (5,5%), вирусным гепатитом С — 2 чел. (2,7%) и смешанная ВГВ + ВГС-инфекция обнаружена у одного больного (1,3%) [12]. В последнее десятилетие наблюдается статистически достоверное снижение частоты встречаемости таких регламентированных маркеров ВГВ и ВГС, как HBsAg и антител к ВГС (анти-ВГС), в образцах крови пациентов, получающих лечение, включающее множественные трансфузии компонентов крови, с 5,0% до 2,4% и с 19,8% до 11,3%, соответственно [13].

Опубликован первый отчет [14] о доказанной передаче ВГС при трансплантации органов от доноров с повышенным риском (потребителей инъекционных наркотиков), отрицательных по результатам ПЦР-скрининга на наличие РНК ВГС в сыворотке крови. При дальнейшем расследовании РНК ВГС была обнаружена в ткани селезенки и других лимфоидных тканях донора. Примечательно, что не все реципиенты органов от этих инфицированных доноров в результате были инфицированы [14]. В исследовании 2011 г. только 3 из 5 реципиентов получили инфекцию от донора с низким уровнем ДНК ВГВ [15]. В наблюдении за 12 реципиентами в течение 7 мес после трансплантации от 1 донора, оказавшегося ВГС-позитивным,

отмечено заражение ВГС только у 9 человек. Эти данные свидетельствуют о том, что на вероятность передачи инфекции влияет множество факторов, важную роль среди которых играют состояние иммунной системы реципиента и фаза инфекции у донора [14].

Множество публикаций посвящено эпидемиологическим исследованиям по определению источника заражения парентеральными вирусными гепатитами с помощью молекулярного анализа вирусных штаммов. Молекулярные методы для проведения эпидемиологического расследования включают филогенетический анализ и секвенирование области генома вируса, которые являются важными инструментами для получения объективных данных о наличии или отсутствии эпидемиологической связи при расследовании ятрогенных случаев заражения [5, 6, 10, 14, 16].

Необходимость установления источника инфекции в случае нозокомиального инфицирования определяет важность использования в работе специалистов службы крови современных информационных систем, как в заготовке компонентов крови, так и в клинической трансфузиологии. Таким образом, целью исследования была разработка протокола проведения эпидемиологического расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС с использованием лабораторной и трансфузиологической информационных систем (ЛИС и ТИС).

### Материалы и методы

С целью выявления случаев вероятного трансфузионного инфицирования, с августа 2013 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНЦ) проводился мониторинг и регистрация всех случаев обнаружения лабораторных маркеров ВГВ и ВГС, свидетельствующих о первичной инфекции (HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС), у ранее негативных по этим маркерам пациентов. С ноября 2013 г. начато проведение расследований таких случаев. За 44 мес наблюдения было зарегистрировано 9 случаев первичного выявления маркеров (6 ВГВ и 3 ВГС). Всего инициировано 5 расследований. Все пациенты находились на стационарном лечении в клиниках ГНЦ по поводу лечения заболеваний системы крови, все являлись реципиентами трансфузий компонентов донорской крови.

Разработан и предложен двухэтапный алгоритм проведения эпидемиологического исследования. После выявления маркера в образце крови пациента проводили сбор вирусологических данных, имеющихся в лабораторной информационной системе, анализировали спектр сделанных ранее вирусологических исследований. При отсутствии/не-

Таблица 1

**Панель тестируемых маркеров ВГВ или ВГС у пациента, необходимых для инициации эпидемиологического расследования случая вероятного трансфузионного инфицирования.**

Тип маркеров	Вирус, маркеры которого впервые выявлены у пациента в ходе мониторинга	
	Вируса гепатита В	Вируса гепатита С
Серологические маркеры	HBsAg, суммарные анти-НВс, анти-НВс, анти-НВе, НВеAg	Суммарные анти-ВГС, спектр антител к индивидуальным белкам ВГС
Молекулярные маркеры	ДНК ВГВ	РНК ВГС, определение генотипа ВГС

достаточности данных проводили дополнительное тестирование крови пациента на маркеры ВГВ или ВГС. Таким образом, для инициации эпидемиологического расследования было необходимо наличие полной панели результатов вирусологических исследований, представленной в таблице 1.

Для реализации эпидемиологических исследований всего проведено тестирование 35 архивных образцов плазмы крови (7 от пациентов ГНЦ и 28 от доноров крови и её компонентов) на серологические и/или молекулярные маркеры ВГВ и ВГС. Для исследования крови больных были использованы скрининговые и подтверждающие ИФА-тесты производства фирмы ЗАО «Вектор-Бест» для определения HBsAg, анти-ВГС, анти-ВГС-спектр, суммарных анти-НВс, НВеAg и анти-НВе. Образцы плазмы крови доноров исследовали методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на приборе Architect i2000sr фирмы «Abbott» с помощью наборов HBsAg Qual II, anti-HCV. Для подтверждения ИХЛА-положительных образцов использовали иммуноблот Inno-LIA HCV Score Innogenetics и подтверждающий тест для HBsAg Architect. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) было исследовано 28 образцов плазмы крови (16 на наличие ДНК ВГВ и 12 — на наличие РНК ВГС) в индивидуальной постановке. Экстракцию нуклеиновых кислот выполняли с помощью набора «МАГНО-сорб» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора из 200 мкл плазмы. Амплификацию проводили на приборе Rotor Gene Q фирмы «QIAGEN» с помощью наборов ООО «ИнтерЛаб-Сервис»: «АмплиСенс® HBV-FL», «АмплиСенс® HBV-МониторFL», «АмплиСенс® HCV-FL», «АмплиСенс® HCV-Монитор-FL», «АмплиСенс® HCV-генотип-FL» того же производителя.

## Результаты

В ходе работы был разработан двухэтапный порядок проведения эпидемиологического расследования. Первый этап состоял в определении даты вероятного инфицирования (ДВИ). Этот параметр

определяется как наиболее ранняя точка, после которой вероятность выявления лабораторных маркеров вируса максимальна. ДВИ — расчётная величина. Для её вычисления необходима дата первичного выявления (ДПВ) лабораторного(-ых) маркера(-ов). Для вычисления ДВИ использовали следующие формулы:

$$\text{ДВИ} = \text{ДПВ} - 90 \text{ дней}^*$$

$$\text{ДВИ}_{\text{анти-ВГС}} = \text{ДПВ} - 180 \text{ дней}^{**}$$

\*В случае первичного выявления ДНК ВГВ, РНК ВГС и HBsAg от ДПВ вычиталось 90 дней. Несмотря на то, что молекулярные маркеры ВГВ и ВГС достигают детектируемых концентраций через 10—15 сут, а поверхностный антиген ВГВ можно выявить через 1 мес, согласно данным литературы [17, 18], негативное окно в этом случае составляет 3 мес.

\*\*В случае первичного выявления анти-ВГС из ДПВ вычиталось 180 сут, так как антитела в детектируемом титре нарабатываются от 7—8 нед до 6 мес от момента инфицирования [17].

Поиск ДПВ основывался на определении самой ранней даты выявления маркера, свидетельствующего об инфицировании. Для этого после получения панели результатов вирусологических исследований проверяли даты первого положительного результата и предыдущего отрицательного результата по этому маркеру. В отделе вирусологической диагностики, на базе которого выполнена работа, для больных выполняются вирусологические исследования не только на вирусные гепатиты, но и на другие вирусные инфекции. Образцы плазмы крови больных, направленные на любые исследования, архивируются и хранятся в течение трёх лет. Таким образом, была возможность, с помощью Лабораторной информационной системы (ЛИС) провести поиск не только результатов вирусологических исследований на маркеры ВГВ или ВГС, сделанных ранее, но и архивных образцов плазмы крови, которые были исследованы на другие вирусные инфекции. При доступности архивных образцов крови пациентов проводили их исследование на наличие ДНК ВГВ или РНК ВГС (поскольку для данных маркеров негативное окно наименьшее и составляет для ДНК ВГВ 15—30 дней, для РНК ВГС — 11—15 дней). Это позволяло скорректировать ДПВ. В случае получения положительного результата исследования архивного образца, рассчитывалась скорректированная дата вероятного инфицирования:

$$\text{скор. ДВИ} = \text{ДПВ}_{\text{арх.}} - 30 \text{ дней}^*$$

\*дата взятия образца крови у пациента, в котором впервые был зарегистрирован положительный сигнал по ДНК ВГВ либо РНК ВГС, минус 30 дней, ввиду минимального негативного окна. Алгоритм проведения первого этапа эпидемиологического расследования представлен на рис. 1.

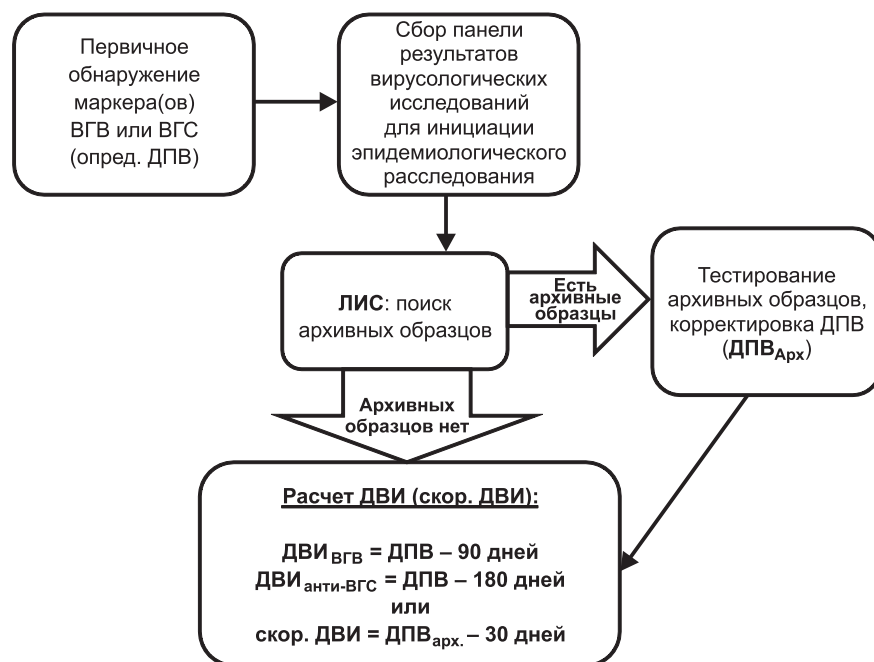


Рис. 1. Алгоритм проведения первого этапа эпидемиологического расследования.

На втором этапе расследования проводили поиск вероятного источника инфекции. Для этого с помощью трансфузиологической информационной системы (ТИС), анализировали трансфузионный анамнез реципиента в период от ДВИ (или кор. ДВИ) до даты ДПВ (ДПВ<sub>арх.</sub>). Подбирали данные о перелитых компонентах донорской крови и составляли список доноров, от которых были заготовлены данные компоненты. Далее проверяли, были ли у доноров, попавших в этот список, последующие донации спустя 90 и более дней от даты трансфузии с отрицательными результатами вирусологического скрининга. Если у всех доноров, попавших в список, были последующие донации с отрицательными результатами вирусологических исследований, считалось, что трансфузионный путь инфицирования не подтвержден. Если же последующих донаций не было, донора вызывали для прохождения контрольного обследования, а также, если по какой-либо причине образец крови донора не был исследован методом ПЦР на ДНК ВГВ и РНК ВГС, исследовались архивные образцы плазмы крови донора от той донации, при которой были заготовлен-

ные перелитые компоненты, и от всех последующих донаций.

Если при последующих донациях у донора были выявлены маркеры того же вируса, что обнаружен у реципиента, считалось, что источник инфекции выявлен. В качестве подтверждения источника инфекции на завершающем этапе эпидемиологического расследования предполагалось производить сопоставление вирусных штаммов методом секвенирования участков их геномов. Алгоритм проведения второго этапа эпидемиологического расследования представлен на рис. 2.

Результаты проведения эпидемиологических расследований.

Случай № 1. У пациента 32 лет с диагнозом острый миелобластный лейкоз 14 ноября 2013 г. был выявлен HBsAg. В дальнейшем у пациента была обнаружена ДНК ВГВ в концентрации  $4,6 \cdot 10^6$  МЕ/

мл. В момент первичного выявления помимо HBsAg, в плазме присутствовал HBeAg (выполнено дополнительное исследование образца крови, направленного на исследование на HBsAg), что свидетельствовало об активной репликации ВГВ. Через три месяца после первичного обнаружения HBsAg в крови этого пациента были выявлены ра-



Рис. 2. Алгоритм проведения второго этапа эпидемиологического расследования.

Данные вирусологических исследований пациента № 1.

Дата\маркер	31.05.2013	19.08.2013	03.09.2013. Ар- хивный образец	16.10.2013. Ар- хивный образец	14.11.2013. Первичное выявление	19.11.2013	16.12.2013	21.01.2014
DNA HBV	н/д	отр	отр	$4,1 \cdot 10^3$ МЕ/мл	н/д	$4,6 \cdot 10^6$ МЕ/мл	$4,6 \cdot 10^8$ МЕ/мл	$5,6 \cdot 10^3$ МЕ/мл
HBsAg	отр	отр	отр	пол	пол	пол	н/д	пол
Анти-HBs	отр	н/д	н/д	н/д	отр	отр	отр	отр
Анти-HBc	отр	н/д	н/д	н/д	отр	отр	отр	пол
Анти-HBc-IgM	н/д	н/д	отр	отр	отр	отр	отр	пол
HBeAg	н/д	н/д	отр	отр	пол	пол	пол	пол
Анти-HBe	отр	н/д	н/д	н/д	отр	отр	отр	отр

Примечание. н/д — исследование не проводилось ввиду недоступности образца, отр — результат исследования отрицательный, пол — результат исследования положительный.

нее отсутствующие анти-HBc (суммарные и IgM), что характерно для классического течения острого вирусного гепатита В.

На первом этапе расследования, согласно представленному выше алгоритму, с помощью ЛИС был проведен поиск архивных образцов плазмы крови и их исследование на ДНК ВГВ. Результаты сбора панели результатов вирусологических исследований представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что ДНК ВГВ в крови пациента могла быть выявлена уже 16.10.2013 г. в концентрации  $4,1 \cdot 10^3$  МЕ/мл, а в архивном образце от 03.09.2013 г. ДНК ВГВ не обнаружена. Таким образом, скорректированная ДВИ была определена как скор.ДВИ (19.09.2013 г.) минус 30 сут, то есть 20.08.2013 г.

Далее, в соответствии с предложенным протоколом, за период между скор.ДВИ и ДПВ<sub>арх.</sub> у пациента с помощью ТИС был собран трансфузиологический анамнез, согласно которому больному в этот период были проведены трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата от 23 доноров. У четырех доноров были последующие донации через 90 и более дней, образцы их кро-

ви были исследованы на HBsAg, ДНК ВГВ, анти-HBc; и получены отрицательные результаты. На момент заготовки перелитых компонентов крови рутинное обследование доноров на маркеры ВГВ включало лишь определение регламентированного HBsAg. Поэтому архивные образцы плазмы 16 доноров были исследованы на наличие ДНК ВГВ и анти-HBc и получены отрицательные результаты. Три донора, чьи архивные образцы оказались недоступны, были вызваны в отдел заготовки компонентов крови ГНЦ для контрольного обследования, от которого они, к сожалению, отказались. Таким образом, эпидемиологическое расследование в данном случае завершить не удалось, а трансфузионный путь инфицирования исключить не представляется возможным.

Случай № 2. У пациента 66 лет, проходившего стационарное лечение в ГНЦ в связи с коагулопатией и тромбозом артериовенозного анастомоза, 27.01.2015 г. впервые был выявлен HBsAg. Сбора панели результатов вирусологических исследований, поиск архивных образцов с помощью ЛИС и их исследование не привели к корректировке даты вероятного инфицирования, поскольку результаты

Данные вирусологических исследований пациента № 2.

Дата\маркер	21.01.2014. Ар- хивный образец	07.02.2014	14.08.2014	27.01.2015. Пер- вичное выявление	03.02.2015	26.02.2015	21.04.2015
DNA HBV	отр	отр	н/д	н/д	$> 1 \cdot 10^8$ МЕ/мл	$> 1 \cdot 10^8$ МЕ/мл	$> 1 \cdot 10^8$ МЕ/мл
HBsAg	н/д	отр	отр	пол	пол	пол	пол
Анти-HBs	н/д	н/д	н/д	н/д	отр	отр	отр
Анти-HBc	отр	н/д	н/д	н/д	пол	пол	пол
Анти-HBc-IgM	н/д	н/д	н/д	н/д	пол	н/д	пол
HBeAg	н/д	н/д	н/д	н/д	пол	н/д	пол
Анти-HBe	н/д	н/д	н/д	н/д	отр	отр	отр

Примечание. н/д — исследование не проводилось ввиду недоступности образца, отр — результат исследования отрицательный, пол — результат исследования положительный.

Данные вирусологических исследований пациента № 3.

Дата/маркер	27.02.2014	03.04.2014. Первичное выявление	16.04.2014	28.05.2014	30.06.2014	08.09.2014
РНК ВГС	отр	пол > 10 <sup>8</sup> МЕ/МЛ (генотип 1b)	пол > 10 <sup>8</sup> МЕ/МЛ (генотип 1b)	пол 4,2 · 10 <sup>6</sup> МЕ/МЛ (генотип 1b)	пол 7 · 10 <sup>6</sup> МЕ/МЛ (генотип 1b)	н/д
Анти-ВГС	отр	н/д	отр	отр	н/д	пол
Анти-ВГС core	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	пол
Анти-ВГС NS3	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	пол
Анти-ВГС NS4	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	пол
Анти-ВГС NS5	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	пол

Примечание. н/д — исследование не проводилось ввиду недоступности образца, отр — результат исследования отрицательный, пол — результат исследования положительный.

исследования на ДНК ВГВ и анти-НВс оказались отрицательными. Результаты представлены в таблице 3.

Согласно разработанному алгоритму была рассчитана ДВИ — 27.10.2014 г. По данным трансфузиологического анамнеза пациенту была произведена однократная трансфузия тромбоконцентрата 22.11.2014 г. от донора, у которого впоследствии было несколько донаций, последняя из которых состоялась 26.01.2015 г., результаты вирусологических исследований на наличие анти-НВс и ДНК ВГВ были отрицательными. Поскольку маркеры ВГВ в образцах крови донора не выявлены, трансфузионный путь инфицирования в данном случае был исключён.

Случай № 3. У пациента 23 лет, с диагнозом апластическая анемия, 03.04.2014 г. была обнаружена РНК ВГС в концентрации более 10<sup>8</sup> МЕ/мл. Сбор панели результатов вирусологических исследований показал, что при обследовании 27.02.2014 г. маркеры ВГС у него отсутствовали (табл. 4). Архивные образцы между этими датами у пациента отсутствовали.

Далее была рассчитана ДВИ и определён период поиска доноров — с 04.01.2014 г. по 04.04.2014 г. За указанный период больному было проведено 12 трансфузий (8 трансфузий тромбоконцентрата

и 4 эритроцитарной массы). На момент заготовки перелитых компонентов крови рутинное обследование доноров на маркеры ВГС включало лишь определение регламентированных анти-ВГС. Поэтому все 12 архивных образцов плазмы крови доноров были исследованы на наличие РНК ВГС в индивидуальной постановке, получены отрицательные результаты. Проведённое расследование позволило исключить трансфузионный путь инфицирования.

Случай № 4. У пациента 20-ти лет, с диагнозом острый промиелоцитарный лейкоз, 06.03.2015 г. впервые была выявлена РНК ВГС в концентрации 5,4 × 10<sup>6</sup> МЕ/мл при отсутствии анти-ВГС (табл. 5). При повторном обследовании через 18 дней были зарегистрированы антитела к вирусным белкам, что не характерно для классического течения вирусного гепатита С.

Были проанализированы доступные архивные образцы плазмы крови данного пациента, поступившие в подразделение для исследования на другие вирусные инфекции. ПЦР-исследование архивных образцов показало, что низкоконтрационная персистенция вирусной РНК в отсутствие детектируемого уровня противовирусных антител в крови пациента существовала более года. Первый положительный результат по РНК ВГС был

Данные вирусологических исследований пациента № 4.

Дата/маркер	20.11.2013	03.12.2013. Архивный образец	05.02.2014. Архивный образец	20.02.2015. Архивный образец	27.02.2015. Архивный образец	06.03.2015. Первичное выявление	24.03.2015
РНК ВГС	отр	330 МЕ/мл	550 МЕ/мл	6,8 · 10 <sup>6</sup> МЕ/мл	3,0 · 10 <sup>7</sup> МЕ/мл	5,4 · 10 <sup>6</sup> МЕ/мл	5,4 · 10 <sup>6</sup> МЕ/мл
Анти-ВГС	отр	н/д	н/д	отр	н/д	отр	пол
Анти-ВГС Core	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	отр
Анти-ВГС NS3	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	пол
Анти-ВГС NS4	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	отр
Анти-ВГС NS5	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	отр

Примечание. н/д — исследование не проводилось ввиду недоступности образца, отр — результат исследования отрицательный, пол — результат исследования положительный.

Данные вирусологических исследований пациента № 5.

Дата/маркер	08.07. 2016	10.08.2016. Первичное выявление	22.08.2016	09.09.2016*	13.09.2016
РНК ВГС	отр	< 300 МЕ/мл	отр	пол	отр
Анти-ВГС	отр	отр	отр	отр	отр

Примечание. \* исследованный материал — костный мозг, нормирование на 1 мл образца некорректно; отр — результат исследования отрицательный, пол — результат исследования положительный.

зафиксирован 03.12.2013 г., а последний отрицательный — 20.11.2013 г. Это в свою очередь дало возможность скорректировать ДВИ — 3.09.2013 г. Согласно этой дате был собран трансфузиологический анамнез. В изучаемый период пациенту было проведено 5 трансфузий от 5 доноров. У 3 доноров были повторные донации с отрицательными результатами вирусологических исследований образцов на маркеры ВГС (РНК ВГС и анти-ВГС) в период с марта по октябрь 2014 г. Два оставшихся донора от повторного контрольного обследования отказались. Расследование в данном случае не закончено и вероятность трансфузионного инфицирования реципиента исключить не представляется возможным.

Случай № 5. 16.08.2016 г. у больной 29-ти лет с диагнозом острый миелоидный лейкоз впервые была выявлена РНК ВГС в концентрации менее 300 МЕ/мл при отсутствии анти-ВГС (табл. 6).

Поиск архивных образцов не дал результатов. Была рассчитана ДВИ — 10.05.2016 г. В этот период пациенту было произведено 19 трансфузий компонентов крови от 18 доноров. Анализ списка доноров показал, что у 16 из них были последующие донации с отрицательными результатами вирусологических исследований. Два донора отказались от повторного обследования, но компоненты крови одного из них были перелиты еще одному пациенту. Спустя полгода после трансфузии компонентов от потенциально инфицированного донора (07.12.2016 г.) у второго реципиента был получен отрицательный результат по РНК ВГС. Инфицированному пациенту 13.07.2016 г. была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от неродственного донора. Образец крови донора костного мозга был отрицателен по всем маркерам ВГС. Контрольные исследования образцов крови данного пациента 22.08.2016 г. и 13.09.2016 г. на РНК ВГС дали отрицательный результат. В то же время при исследовании костного мозга пациента от 09.09.2016 г. была выявлена РНК ВГС.

По результатам эпидемиологических исследований были разработаны и внедрены в практику ГНЦ стандартная операционная процедура и карта эпидемиологического расследования случая вероятного трансфузионного инфицирования вирусом гепатита В или С.

## Обсуждение

В настоящее время в Российской Федерации не существует процедуры проведения расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС. Описаны случаи нозокомиальных вспышек ВГВ и ВГС в других странах в отделениях детской гематологии, причиной которых являются небезопасные методы инъекций, использование многодозовых флаконов и плохое соблюдение медицинским персоналом стандартных мер предосторожности [6, 7]. Однако методика проведения расследования описывается крайне скудно и сводится к отслеживанию контактов и скрининг на ВГВ у всех пациентов, наблюдавшихся в амбулаторной клинике и госпитализированных в течение того же периода, что и инфицированные пациенты. Хорошо описаны случаи передачи инфекции от пациента к пациенту, либо при пересадке солидных органов [14, 15]. В случае же расследования первичной инфекции у пациента с трансфузиологическим анамнезом, требуется прослеживаемость пар донор/реципиент, что не всегда представляется возможным. Часто это связано с тем, что заготовка компонентов донорской крови для трансфузий и непосредственный их потребитель находятся в разных учреждениях, что осложняет обмен информацией. Внедрение информационных систем существенно облегчает процесс поиска и анализа таких пар. Взаимная интеграция ТИС и ЛИС в настоящем исследовании позволила провести пять эпидемиологических расследований.

В ходе выполнения работы в двух случаях трансфузионный путь инфицирования исключить не удалось, поскольку доноры, у которых не было последующих донаций, отказались от контрольного обследования и закончить эти эпидемиологические расследования не представляется возможным. В двух других случаях расследования завершить удалось, в результате чего трансфузионный путь инфицирования был исключён. В последнем случае транзитное выявление РНК ВГС без нарастания виремии и отсутствия детектируемого уровня противовирусных антител характерно не для первичного инфицирования, а для хронического или скрытого течения инфекции. Согласно данным литературы [19, 20], персистенция вируса и отсутствие адекватного гуморального отве-



та может сохраняться несколько лет. Данный феномен объясняется низкой вирусной нагрузкой и особенностями иммунной системы хозяина. Так, отсутствие анти-ВГС у пациента с острым миелоидным лейкозом, которому в последствие была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, можно объяснить как предтрансплантационным кондиционированием, включающим иммуносупрессивные препараты, так и восстановительным периодом после трансплантации. Завершенные эпидемиологические расследования позволили исключить трансфузионный путь передачи инфекции без дальнейшего определения источника заражения, которое не входило в задачи настоящего исследования.

Наиболее информативным материалом для проведения эпидемиологического расследования, в ходе данного наблюдения, стали архивные образцы крови пациентов, поступившие в лабораторию для других исследований, и результаты повторного обследования доноров. Архивный материал от доноров оказался неинформативным, поскольку не позволил установить причину инфицирования реципиента. Если образцы крови доноров от всех донаций подвергаются ПЦР-тестированию на наличие ДНК ВГВ и РНК ВГС в чувствительной тест-системе (например, TaqScreen MPX для анализатора Cobas s201), то исследование архивных образцов на эти маркеры представляется нецелесообразным. Это может быть связано как с повышением качества лабораторных исследований, так и с дополнительным обследованием доноров на наличие анти-НВс и молекулярных маркеров ВГВ и ВГС.

В ГНЦ отказались от архивирования образцов крови доноров. Несмотря на то, что архивные образцы могут дать дополнительную информацию только в случае появления новых методологических диагностических подходов, процесс архивирования может быть целесообразен только при использовании автоматизированных систем, предназначенных для длительного хранения, и системного использования образцов крови при низких температурах, осуществляющих автоматическую загрузку/выгрузку и поиск образцов, с возможностью интеграции с электронными базами данных и с автоматизированными раскапывающими станциями и роботизированными платформами.

В ходе регистрации случаев первичного обнаружения лабораторных маркеров ВГВ и ВГС, у ранее обследованных пациентов и сбора результатов вирусологических исследований, выяснилось, что первичное вирусологическое обследование пациентов при поступлении в стационар не всегда достаточно. Все поступающие в стационар больные были обследованы на НВсAg и анти-ВГС, но не на весь спектр маркеров ВГВ и ВГС.

По результатам проведенных эпидемиологиче-

ских расследований были разработаны и внедрены в практику ГНЦ стандартная операционная процедура и карта эпидемиологического расследования случая вероятного трансфузионного инфицирования вирусом гепатита В или С пациента, которая должна заполняться по результатам эпидемиологического расследования. Кроме того, с целью выявления скрытых форм заболевания и в связи с недостаточностью информации, получаемой только по результатам стандартного скрининга, был разработан протокол обследования образцов крови пациентов ГНЦ на инфекционные маркеры при поступлении в гематологический стационар. Протокол включает, помимо тестирования НВсAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС, исследование на анти-НВс и анти-НВс.

### Заключение

В результате проделанной работы создан и апробирован двухэтапный порядок проведения эпидемиологического расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов В и С пациентов ГНЦ, ранее отрицательных по маркерам этих вирусов. Использование информационных систем (ЛИС + ТИС) позволило автоматизировать процессы сбора панели результатов вирусологических исследований, расчёта ДВИ, анализа трансфузиологического анамнеза пациента и прослеживания последующей активности доноров.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Туполева Т.А., Богословская Е.В., Грумбкова Л.О., Башкирова Л.Ю., Зайцев В.С., Ярославцева Н.Г. и др. *Использование ПЦР для детекции ВГВ и ВГС на станции переливания крови. Материалы VI всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней — 2007» (молекулярная диагностика — 2007)*. Москва, 28—30 ноября 2007 г.; т. 1: 230—8.
2. Burns K., Heslin J., Crowley B., Thornton L., Laoi B., Kelly E. et al. Nosocomial outbreak of hepatitis B virus infection involving two hospitals in the Republic of Ireland. *J. Hosp. Infect.* 2011; 78: 279—83. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.02.016>.
3. Dumpis U., Kovalova Z., Jansons J., Cupane L., Sominskaya I., Michailova M. et al. An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: Epidemiological investigations and prevention of further spread. *J. Med. Virol.* 2003; 69: 331—8. DOI:10.1002/jmv.10293
4. Голосова Т.В., Сомова А.В., Туполева Т.А., Филатов Ф.П. Тестирование доноров и эволюция посттрансфузионного гепатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999; 1: 32—6.
5. Apostolou A., Bartholomew M., Greeley R., Guilfoyle S., Gordon M., Genese C. et al. Transmission of Hepatitis C Virus Associated With Surgical Procedures—New Jersey 2010 and Wis-

- consin 2011. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15: 1436—40. PMID:25719676.
6. Büchner A., Du Plessis N., Reynders D., Omar F., Mayaphi S., Haeri Mazanderani A. Nosocomial outbreak of hepatitis B virus infection in a pediatric hematology and oncology unit in South Africa: Epidemiological investigation and measures to prevent further transmission. *Pediatric blood & cancer*. 2015; 62(11): 1914—9. DOI 10.1002/pbc.25605.
  7. Germain J., Carbonne A., Thiers V., Gros H., Chastan S., Bouvet E. et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2005; 26(09): 789—92. DOI: <https://doi.org/10.1086/502618>.
  8. Lanini S., Puro V., Lauria F.N., Fusco F., Nisii C., Ippolito G. Patient to patient transmission of hepatitis B virus: a systematic review of reports on outbreaks between 1992 and 2007. *BMC medicine*. 2009; 7: 15. DOI: 10.1186/1741-7015-7-15.
  9. Cleveland J., Gray S., Harte J., Robison V., Moorman A., Gooch B. Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings: 2016 Update. *The Journal of the American Dental Association*. 2016; 147(9): 729—38. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.03.020>.
  10. Diercke M., Monazahian M., Petermann H., Gerlich W., Schütler C., Wend U. et al. Hepatitis B outbreak in a nursing home associated with reusable lancet devices for blood glucose monitoring, Northern Germany 2010. *Journal of Medical Virology*. 2015; 87(4): 583—8. DOI 10.1002/jmv.24104].
  11. Jasuja S., Thompson N., Peters P. et al. Investigation of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus transmission among severely mentally ill residents at a long term care facility. *PLoS One*. 2012; 7: e43252. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043252>.
  12. Туполева Т.А., Сомова А.В., Грумбкова Л.О., Ярославцева Н.Г., Гаранжа Т.А., Багрянцева С.Ю. и др. Вирусы гепатитов В и С у больных гематологической клиники. *Новое в трансфузиологии*. 2006; (43): 42—50.
  13. Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю., Ярославцева Н.Г., Гуляева А.А. и др. Динамика инфицированности вирусом гепатитов В и С больных заболеваниями системы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 75.
  14. Suryaprasad A., Basavaraju S., Hocevar S., Theodoropoulos N., Zuckerman R., Hayden T. et al. Transmission of hepatitis C virus from organ donors despite nucleic acid test screening. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15(7): 1827—35. doi:10.1111/ajt.13283.
  15. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: Transplant-transmitted hepatitis B virus—United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 1087. PMID:21849966.
  16. Campo D., Xia G., Dimitrova Z., Lin Y., Forbi J., Ganova-Raeva L. et al. Accurate genetic detection of hepatitis C virus transmissions in outbreak settings. *Journal of Infectious Diseases*. 2016; 213(6): 957—65. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv542>.
  17. *Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник* / под ред. В.И. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. М.; БИНОМ: 2013.
  18. Vermeulen M., Dickens., Lelie N., Walker E., Coleman C., Keyter M. et al. Hepatitis B virus transmission by blood transfusion during 4 years of individual-donation nucleic acid testing in South Africa: estimated and observed window period risk. *Transfusion*. 2012; 52: 880—92. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03355.x.
  19. Lerat H., Hollinger F. Hepatitis C virus (HCV) occult infection or occult HCV RNA detection? *Journal of Infectious Diseases*. 2004; 189(1): 3—6. DOI: <https://doi.org/10.1086/380203>.
  20. Chen A., Hoare M., Shankar A., Allison M., Alexander G., Michalak T. Persistence of hepatitis C virus traces after spontaneous resolution of hepatitis C. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140312. doi:10.1371/journal.pone.0140312.s001.

## REFERENCES

1. Tupoleva T.A., Bogoslovskaya E.V., Grumbkova L.O., Bashkirova L.Yu., Zaytsev V.S., Yaroslavtseva N.G. et al. *PCR implementation for HBV and HCV detection in donor's blood at blood bank. The seventh all-Russian scientific-practical conference «genodiagnosis of infectious diseases — 2007» (molecular diagnostics — 2007)*. [VI всероссийская научно-практическая конференция «генодиагностика инфекционных болезней — 2007» (молекулярная диагностика — 2007)]. Moscow; 2007: (1): 230—8. (in Russian)
2. Burns K., Heslin J., Crowley B., Thornton L., Laoi B., Kelly E. et al. Nosocomial outbreak of hepatitis B virus infection involving two hospitals in the Republic of Ireland. *J. Hosp. Infect.* 2011; 78: 279—83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.02.016>.
3. Dumpis U., Kovalova Z., Jansons J., Cupane L., Sominskaya I., Michailova M. et al. An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: Epidemiological investigations and prevention of further spread. *J. Med. Virol.* 2003; 69: 331—8. DOI: 10.1002/jmv.10293.
4. Golosova T.V., Somova A.V., Tupoleva T.A., Filatov F.P. Donor's screening and posttransfusion hepatitis evolution. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1999; 1: 32—6. (in Russian)
5. Apostolou A., Bartholomew M., Greeley R., Guilfoyle S., Gordon M., Genese C. et al. Transmission of Hepatitis C Virus Associated with Surgical Procedures—New Jersey 2010 and Wisconsin 2011. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15: 1436—40. PMID:25719676.
6. Büchner A., Du Plessis N., Reynders D., Omar F., Mayaphi S., Haeri Mazanderani A. Nosocomial outbreak of hepatitis B virus infection in a pediatric hematology and oncology unit in South Africa: Epidemiological investigation and measures to prevent further transmission. *Pediatric blood & cancer*. 2015; 62(11): 1914—9. DOI: 10.1002/pbc.25605.
7. Germain J., Carbonne A., Thiers V., Gros H., Chastan S., Bouvet E. et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2005; 26(09): 789—92. DOI: <https://doi.org/10.1086/502618>.
8. Lanini S., Puro V., Lauria F.N., Fusco F., Nisii C., Ippolito G. Patient to patient transmission of hepatitis B virus: a systematic review of reports on outbreaks between 1992 and 2007. *BMC medicine*. 2009; 7: 15. DOI: 10.1186/1741-7015-7-15.
9. Cleveland J., Gray S., Harte J., Robison V., Moorman A., Gooch B. Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings: 2016 Update. *The Journal of the American Dental Association*. 2016; 147(9): 729—38. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.03.020>.
10. Diercke M., Monazahian M., Petermann H., Gerlich W., Schütler C., Wend U. et al. Hepatitis B outbreak in a nursing home associated with reusable lancet devices for blood glucose monitoring, Northern Germany 2010. *Journal of medical virology*. 2015; 87(4): 583—8. DOI: 10.1002/jmv.24104].
11. Jasuja S., Thompson N., Peters P. et al. Investigation of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus transmission among severely mentally ill residents at a long term care facility. *PLoS One*. 2012; 7: e43252. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043252>.
12. Tupoleva T.A., Somova A.V., Grumbkova L.O., Yaroslavtseva

- N.G., Garanzha T.A., Bagryantseva S.Yu. et al. Hepatitis B and C viruses in patients with hematological malignancies. *Novoe v transfuziologii*. 2006; 43: 42—50. (in Russian)
13. Tupoleva T.A., Ignatova E.N., Tikhomirov D.S., Romanova T.Yu., Yaroslavtseva N.G., Gulyaeva A.A. et al. HBV and HCV infection course in patients with blood system diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61(1): 75. (in Russian)
  14. Suryaprasad A., Basavaraju S., Hocevar S., Theodoropoulos N., Zuckerman R., Hayden T. et al. Transmission of hepatitis C virus from organ donors despite nucleic acid test screening. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15(7): 1827—35. DOI: 10.1111/ajt.13283.
  15. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: Transplant-transmitted hepatitis B virus—United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 1087. PMID: 21849966.
  16. Campo D., Xia G., Dimitrova Z., Lin Y., Forbi J., Ganova-Raeva L. et al. Accurate genetic detection of hepatitis C virus transmissions in outbreak settings. *Journal of Infectious Diseases*. 2016; 213(6): 957—65. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv542>.
  17. Pokrovskiy V.I., Tvorogova M.G., Shipulin G.A., eds. *Laboratory diagnostics of infectious diseases. [Laboratornaya diagnostika infektsionnykh bolezney. Spravochnik]*. Moscow; BINOM; 2013: 648. ISBN 978-5-9518-0537-9. (in Russian)
  18. Vermeulen M., Dickens., Lelie N., Walker E., Coleman C., Keyter M. et al. Hepatitis B virus transmission by blood transfusion during 4 years of individual-donation nucleic acid testing in South Africa: estimated and observed window period risk. *Transfusion*. 2012; 52: 880—92. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03355.x.
  19. Lerat H., Hollinger F. Hepatitis C virus (HCV) occult infection or occult HCV RNA detection? *Journal of Infectious Diseases*. 2004; 189(1): 3—6. DOI: <https://doi.org/10.1086/380203>.
  20. Chen A., Hoare M., Shankar A., Allison M., Alexander G., Michalak T. Persistence of hepatitis C virus traces after spontane-

ous resolution of hepatitis C. *PloS One*. 2015; 10(10); e0140312. doi:10.1371/journal.pone.0140312.s001.

Поступила 26.04.2017

Принята в печать 22.11.2017

#### Сведения об авторах:

**Романова Тамара Юрьевна**, науч. сотр. науч. лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, E-mail: [gubnaia@mail.ru](mailto:gubnaia@mail.ru); **Туполева Татьяна Алексеевна**, канд. мед. наук, врач-вирусолог, зав. научно-клиническим отделом вирусологической диагностики ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, E-mail: [ttupoleva@mail.ru](mailto:ttupoleva@mail.ru); [tupoleva.t@blood.ru](mailto:tupoleva.t@blood.ru); **Тихомиров Дмитрий Сергеевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч. лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, E-mail: [tikhomirovgnc@bk.ru](mailto:tikhomirovgnc@bk.ru); **Ярославцева Наталия Гургеновна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч. лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, [nguar@yandex.ru](mailto:nguar@yandex.ru); **Игнатова Елена Николаевна**, науч. сотр. науч. лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, E-mail: [ihele@yandex.ru](mailto:ihele@yandex.ru); **Гуляева Анна Андреевна**, врач бактериолог, зав. отд-нием контроля крови на вирусные гепатиты, СПИД, сифилис ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, E-mail: [a1573@mail.ru](mailto:a1573@mail.ru); **Старкова Оксана Газимагомедовна**, врач КЛД отд-ния контроля крови на вирусные гепатиты, СПИД, сифилис ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; **Гапонова Татьяна Владимировна**, канд. мед. наук, заместитель Генерального директора по трансфузиологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; E-mail: [gaponova.tatj@yandex.ru](mailto:gaponova.tatj@yandex.ru), [gaponova.t@blood.ru](mailto:gaponova.t@blood.ru)