

B-viirushepatiidi testimine veredoonoritel

Koostajad: Triin Naadel, Pille Harrison

Tartu, 2012

Sisukord

B-hepatiidi viirus	3
HBV testimine ning selleks kasutatavad markerid	3
<i>Kuidas valida testimiseks sobivad markerid?</i>	5
HBV antigeenide kasutamine viiruse tuvastamiseks	5
HBV vastaste antikehade kasutamine viiruse tuvastamiseks	6
HBV DNA kasutamine viiruse tuvastamiseks	6
<i>HBV testimine doonoritel</i>	6
<i>Milliseid teste kasutada tagasivaateprotseduuri ajal?</i>	7
D hepatiit	8
Kasutatud kirjandus	8

B-hepatiidi viirus

B-viirushepatiidi põhjustajaks on osaliselt kaheaheelalise tsirkulaarse DNA-ga viirus, mis kuulub *Hepadnaviridae* sugukonda.

Viirus nakatab maksarakke põhjustades maksapõletikku (hepatiiti). Haiguse keskmine inkubatsiooniaeg on 75 päeva (varieerub 45 kuni 180 päeva vahel), millele järgnevas staadiumis võivad tekkida külmetushaigusele iseloomulikud sümptomid ning lisaks isutus, iiveldus ja oksendamine, väsimus, liiges- ja lihasvalud ning hellus maksa piirkonnas. Hiljem võib lisanduda silma sidekesta ja naha kollasus. Samas võib haigus kulgeda 50% juhtudest sümptomiteta, eriti just väikelastel ja langenud immuunsusega inimestel.

Enamus nakatunute omandavad B-viirushepatiidi põdemisejärgselt immuunsuse. Kui viirus on tuvastatav verest ka kuus kuud pärast nakatumist, loetakse protsessi krooniliseks. Ligikaudu 5- 10% täiskasvanutest ning 85% väikelastest, kes on nakatunud, kujuneb välja krooniline B-hepatiidi viirus kandlus, millest omakorda 25%-l kujuneb krooniline hepatiit, maksatsirroos või primaarne hepatotsellulaarne kartsinoom.

B-hepatiidi viirus (HBV) võib esineda erinevates kehavedelikes ning seda loetakse ligikaudu 100 korda nakkavamaks kui inimese immuunpuudulikkuse viirust. HBV levib vereülekannetel, seksuaalsel teel, ühiste süstalde kasutamisel (nt narkootikumide süstimisel), tätoveerimisel, augustamisel, torkevigastustel, mikrotraumade korral verega saastunud olmeesemete kasutamisel (hambaharjad, habemeajamisaparaadid). Raseduse ajal on viiruse ülekande emalt-lapsele vähetõenäoline, küll aga võib see juhtuda sünnituse käigus, kui toimub kokkupuude ema verega. Nakatumise risk sünnituse ajal jääb 10-90% vahele, sõltudes ema haiguse staadiumist. HBV-positiivsete emade vastsündinutele rakendatakse perinataalset B-viirushepatiidi vastast immunoprofülaktilat. Lisaks on täheldatud viiruse esinemist ka rinnapiimas, kuid nakatumist rinnapiima kaudu peetakse vähetõenäoliseks.

Viimastel aastatel on Eestis haigestumine B-viirushepatiiti vähenenud. Seda on oluliselt mõjutanud 13-aastaste teismeliste (alates 1999. aastast) ja vastsündinute (alates 2003. aastast) vaktsineerimise sisseviimine riiklikusse immuniseerimiskavva. 2010. aastal haigestus B-viirushepatiiti 23 ning 2011. aastal 16 inimest (esinemissagedus vastavalt 1,7 ja 1,2 juhtu 100 000 elaniku kohta), kõik haigestunud olid vanemad kui 19 aastat.

HBV testimine ning selleks kasutatavad markerid

Kuna haiguse kulg võib olla varieeruv ning haigusnähtudeta, siis ei pruugi inimene oma nakatumisest teadlik olla. Seetõttu on väga oluline veredoonorite testimine HBV suhtes, et vältida retsiptendi võimalik nakatumine vereülekannde teel.

B-hepatiidi viirust on verest võimalik tuvastada kasutades kolme erinevat markeri tüüpi:

- 1) viiruse antigeenid
- 2) nakatunud organismi poolt toodetud viirusevastased antikehad
- 3) nukleiinhape (DNA)

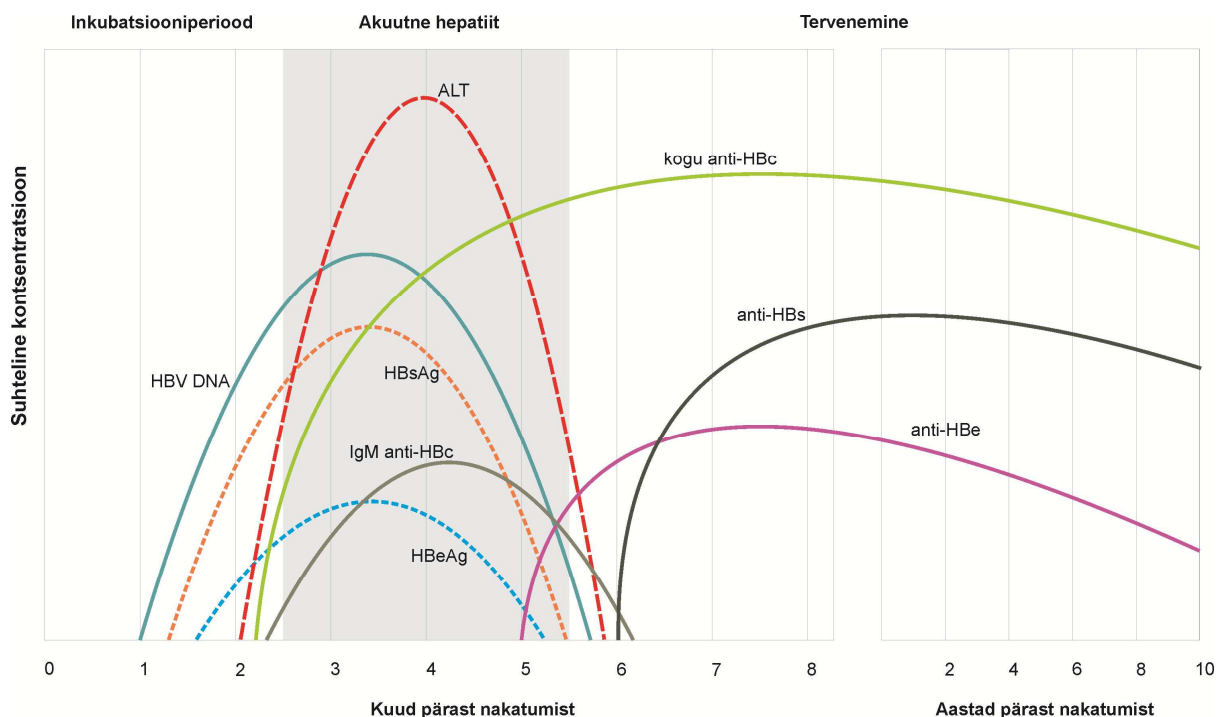
Kaudselt võib HBV esinemisele viidataalaniini aminotransferaasi (ALT) taseme tõus veres. ALT on üks ensüümidest, mida kasutatakse maksafunktsiooni jälgimiseks. Kui inimene on nakatunud HBV-ga, võib tõusta veres ALT sisaldus, mis tuleneb maksarakkude kahjustusest. Samas tuleb silmas pidada, et ALT ei ole B-viirushepatiidi spetsiifiline marker ning on mõjutatud ka teiste tegurite poolt. Seetõttu tuleb ALT tõusu korral alati välja selgitada selle põhjus. Selleks tuleb isik suunata edasi perearsti vastuvõtule.

Inimorganismi sattudes indutseerivad viiruse antigeenid antikehade teket. HBV testimiseks on võimalik kasutada kolme antigeeni ning nende vastu sünteesitud antikehi (Tabel 1). Antikehad ning antigeenid on HBV-spetsiifilised ning nende tuvastamine verest näitab käesolevat või läbipõetud B-viirushepatiiti, viiruskandlust või ka B-viirushepatiidi vastast vaksineerimist.

Tabel 1 HBV antigeenid ning nende vastu sünteesitavad antikehad

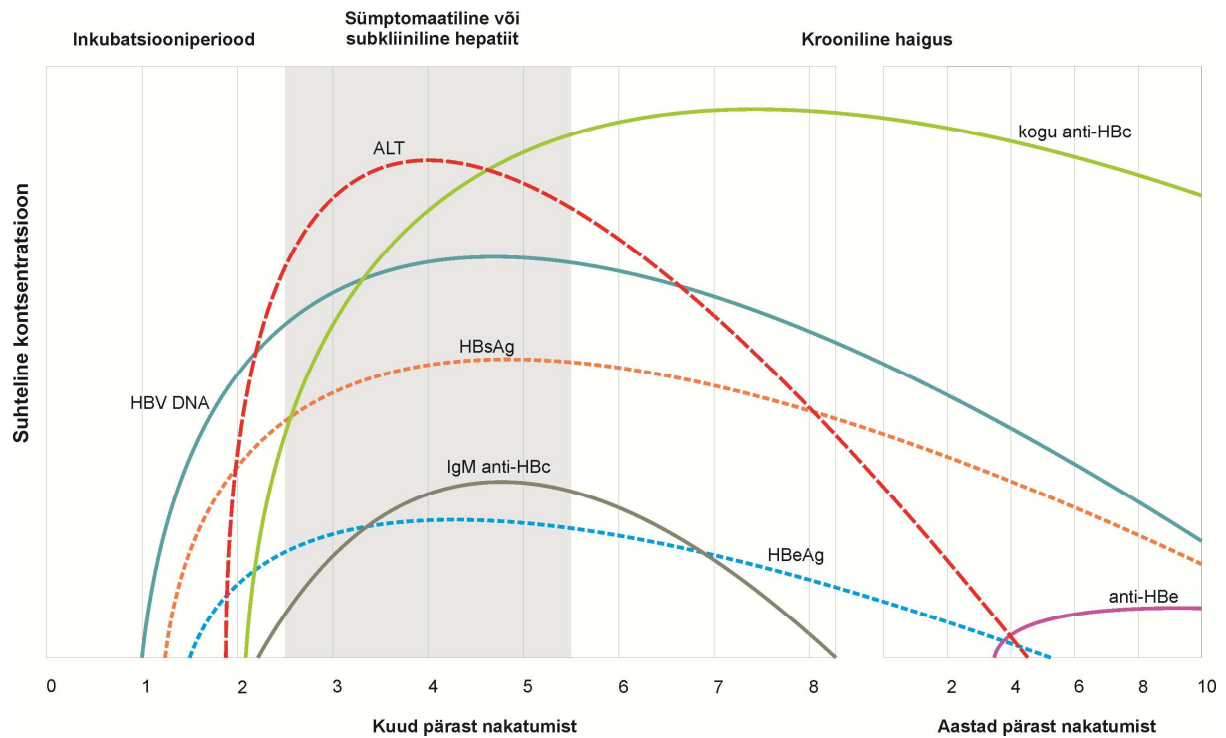
HBV antigeen	Antigeeni vastane antikeha
HBsAg (pinna-antigeen)	anti-HBs
HBcAg (tuuma-antigeen)	anti-HBc
HBeAg (e-antigeen)	anti-HBe

Antigeenide, antikehade, DNA ning ALT esinemine veres oleneb sellest, kui palju aega on möödunud nakatumisest ning kas tegemist on akuutse või kroonilise protsessiga. Joonis 1 illustreerib HBV markerite esinemist ajas akuutse B-viirushepatiidi korral ning Joonis 2 kroonilise protsessi korral. HBV markerite ilmnemine ja muutumine ajas ning kontsentratsioonid veres sõltuvad paljudest erinevatest faktoritest ning seetõttu võivad joonistel toodud varieeruda.



Joonis 1 HBV markerite esinemine akuutse B-viirushepatiidi korral.

HBV testimine veredoonoritel



Joonis 2 HBV markerite esinemine kroonilise protsessi korral.

Kuidas valida testimiseks sobivad markerid?

Vaatamata suurele markerite hulgale, mis on spetsiifiliselt seotud B-hepatiidi viiruse esinemisega inimorganismis, on viiruse tuvastamine/välisamine sageli komplitseeritud. Ükski markeritest, ainsana testituna, ei võimalda kindlalt öelda, kas tegemist on akuutse, kroonilise, läbipõetud B-viirushepatiidi või terve inimesega.

Seetõttu kasutatakse erinevaid markereid koos. Kombinatsioone võib olla erinevaid, kuid oluline on jälgida, et iga uue kaasatava markeriga saab kinnitada/välisada nüansi, mida teiste paralleelselt kasutatavate markeritega tuvastada ei saa.

HBV antigeenide kasutamine viiruse tuvastamiseks

Viiruse tuvastamiseks kasutatakse antigeenidest kõige sagedamini HBsAg-ni, mille esinemine veres näitab akuutset või kroonilist B-viirushepatiiti. Juhul kui kroonilisel HBV kandjal on viiruse tase väga madal, ei pruugi testid HBsAg-i tuvastada. Lisaks peab arvestama, et pärast HBV vastast vaksineerimist võib HBsAg olla verest ajutiselt määratav, kuigi isik tegelikult nakatunud ei ole. Seetõttu tuleb vaksineerimise järgselt kehtestada vähemalt 7-päevane vereloovutamise keeld.

Samuti saab viirust tuvastada kasutades HBeAg-ni. Selle antigeeni olemasolu veres näitab viiruse kõrget replikatsiooni taset ning seetõttu kutsutakse seda vahel ka „infektsioossuse markeriks“. Paraku ei võimalda marker tuvastada viirust madalatel kontsentratsioonidel ning lisaks esineb antud antigeeni piirkonnas mutatsioone, mille korral ei ole HBV testidega tuvastatav ning tulemuseks on valenegatiivne vastus.

HBcAg-i kasutatakse HBV määramiseks harvem. HBcAg on saanud suurema tähelepanu viirusevastaste ravimite väljatöötamisel.

HBV vastaste antikehade kasutamine viiruse tuvastamiseks

Pinna-antigeeni vastased antikehad (anti-HBs) tekivad vaktsineerimise või läbipõdemise tagajärjel, harva esinevad ka kroonilise infektsiooniga haigetel. Antud antikehade määramisel verest mõõdetakse sageli ka selle tiitrit (IU/L), kuna kõrge tiiter (> 100 IU/L) näitab seda, et tõenäoliselt on tegemist haiguse läbipõdemise või vaktsineerimise tõttu tekkinud immuunsusega (nõuab täpsemaks interpreteerimiseks kõrvale ka teisi markereid).

Tuuma-antigeeni vastane antikeha (anti-HBc) tekib antikehadest kõige esimesena. Anti-HBc määramise puhul on oluline eristada, kas mõõdetakse IgM või IgG antikehi. Juhul kui IgM on positiivne, näitab see akuutset B-hepatiiti (mitte kunagi aga läbipõetud haigust). Positiivne IgG antikeha aga viitab eelnevalt läbipõetud või hetkel põetavale B-viirushepatiidile. IgG antikeha tulemuste interpreteerimisele tuleks kaasata ka anti-HBs tiiter. Positiivne anti-HBc ei kaasne vaktsineerimisest tingitud immuunsusega.

E-antigeeni vastane antikeha (anti-HBe) tekib organismis kui viiruse replikatsiooni tase langeb ning jääb mõõdetavaks ka siis, kui on toimunud täielik paranemine. Anti-HBe puudumine võib tähendada, et haigus on ägedas staadiumis ning kiire DNA replikatsiooni tõttu antikeha ei ole veel jõudnud tekkida. Testi tulemuste interpreteerimiseks tuleb jällegi kaasata teisi markereid. Positiivne anti-HBe ei ole sedastatav vaktsineerimisjärgselt.

HBV DNA kasutamine viiruse tuvastamiseks

Lisaks antigeenide ning antikehade määramisele, on viiruse tuvastamine võimalik ka molekulaarsete meetoditega, kasutades viiruse DNA-d. DNA testid jagunevad kaheks – kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed. Kvalitatiivsete testidega on võimalik määrata vaid viiruse esinemist/puudumist. Kvantitatiivsed testid aga võimaldavad mõõta viiruse DNA hulka, mis peegeldab ühtlasi viiruse hulka organismis.

Molekulaarsed testid võimaldavad viiruse määramist üsna madalas kontsentratsioonis, mistõttu peetakse neid tundlikumateks ja täpsemateks kui antigeenide ja antikehade määramiseks kasutatavaid teste. Suurema tundlikkuse tõttu on võimalik viiruse määramine nii varajases haiguse staadiumis kui ka kroonilistel haigetel, kellel viiruse tase organismis on väga madal.

HBV testimine doonoritel

B-hepatiidi viiruse tuvastamine veredoonoritel on äärmiselt oluline, et välistada nakkuse edasikandumist retsiipiendile. Erinevad riigid kasutavad testimiseks erinevaid markereid, arvestades epidemioloogilist olukorda. Euroopa Liidu direktiiv 2002/98/EU ning määrus

„Nakkustekitajate suhtes doonori ning doonorivere ja veretoote uurimise kord“ kehtestavad, et iga vereloovutuse korral tuleb doonoril kontrollida HBsAg esinemist.

Eesti verekeskused kasutavad HBV määramiseks lisaks HBsAg-le ka viiruse DNA testimist. HBsAg määramine ei pruugi tuvastada viirust selle madalatel kontsentratsioonidel (eriti kriitiline krooniliste infektsioonide ja kandluse korral). Sellises olukorras on tundlik DNA test hädavajalik. Mõnedes riikides teostatakse kõikidele esmastele doonoritele ka anti-HBc test. Antud markeri positiivne vastus näitab, et tegemist on inimesega, kes on B-viirushepatiidi läbi põdenud või põeb seda käesoleval hetkel. USA-s kehtestatakse anti-HBc-positiivseks osutunud doonoritele alaline doonorluse keeld. Seda võimaldab B-viirushepatiidi madal esinemissagedus. Need piirkonnad, kus B-viirushepatiidi esinemissagedus on kõrge (nt Korea), antud testi doonoritele vereloovutuse keelamiseks ei kasutata, kuna doonorite kadu oleks suur ning samas põhjendamatu.

Milliseid teste kasutada tagasivaateprotseduuri ajal?

Juhul kui korduvdoonori HBsAg või DNA test osutub positiivseks algatatakse verekeskuse poolt tagasivaateprotseduur, mille käigus uuritakse doonori eelmisi vereloovutusi, et välistada nende potentsiaalne nakkusohtlikkus.

Tagasivaateprotseduuri ajal on viiruse tuvastamiseks soovituslik kasutada kolme markerit – HBV DNA, anti-HBc ja anti-HBs. Tabelis 2 on ära toodud markerite testitulemuste võimalikud interpretatsioonid. Alati võib soovi korral kaasata rohkem markereid, et tagada parim viiruse tuvastamise võimalus. Paraku nõuab see ka suuremaid kulutusi.

Tabel 2 Tagasivaateprotseduuri ajal kasutatavad markerid ning testitulemuste võimalikud interpretatsioonid

Testitav marker	Positiivne tulemus	Negatiivne tulemus
HBV DNA	B-viirushepatiidi akuutne või krooniline infektsioon.	Terve, immuunne läbipõdemise või vaksineerimise tõttu, krooniline infektsioon, B-viirushepatiidi „aknaperiood“.
Anti-HBc (IgG)	Akuutne või krooniline B-viirushepatiit või immuunne läbipõdemise tõttu.	Terve, immuunne vaksineerimise tõttu, harvadel juhtudel krooniline infektsioon.
Anti-HBs	Immuunne vaksineerimise või läbipõdemise tõttu (tiiter > 100 IU/L), harva krooniline kandja.	Terve, akuutne või krooniline B-viirushepatiit.

Tagasivaateprotseduuri ajal on soovituslik eelnevatele vereloovutustele (arhiiviproovidele) teha esimesena DNA test. Positiivse tulemuse korral olid eelmised vereloovutused potentsiaalselt nakkusohtlikud. Positiivsest tulemusest tuleb teavitada haigla verekabinetti, kellele verekomponendid väljastati.

Juhul kui DNA testid osutuvad negatiivseks tuleb teostada anti-HBc test. Kui ka anti-HBc test osutub negatiivseks võib järeldada, et doonor on eelnevate vereloovutuste ajal olnud

tõenäoselt terve ning nakatumine on toimunud enne viimast, positiivseks osutunud, vereloovutust. Tagasivaateprotseduuri võib lõpetada ning edasisi tegevusi eelnevate vereloovutuste osas teha ei tule.

Juhul kui aga anti-HBc test osutub positiivseks, on vaja välja selgitada, kas doonor oli vereloovutuse hetkel nakatunud või immuunne haiguse läbipõdemise tõttu. Selle jaoks soovitatakse teostada anti-HBs test koos antikeha tiitri määramisega.

Paul-Ehrlich-Institut (Saksamaa pädev asutus vereohutuse alal) on kehtestanud, et juhul kui DNA on negatiivne, anti-HBc (IgG) on positiivne ning anti-HBs tiiter on > 100 IU/L, on tegemist inimesega, kes on immuunne B-viirushepatiidi läbipõdemise tõttu ning ei ole nakkusohtlik. Sellise markerimustriga inimestel on vere loovutamine lubatud. Kui anti-HBs tiiter on < 100 IU/L, loetakse verd potentsiaalselt nakkusohtlikuks ning sellest tuleb teavitada verekabinetti, kellele verekomponendid väljastati.

D hepatiit

D-hepatiidi viirus (HDV) võib esineda koos B-hepatiidi viirusega. HDV on RNA viirus, mis kuulub deltaviiruse perekonda, olles selle ainus esindaja. Tal on väga väike üheaheelaline tsirkulaarne genoom, mis kodeerib ainult ühte valku. HDV vajab levimiseks teise viiruse abi, kuna tal puuduvad mehhanismid viirusosakese transpordiks. B-viirushepatiidi kulg koos kaasuva D-viirushepatiidiga on raskem kui ilma selleta. Samas puuduvad D-viirushepatiidile spetsiifilised sümptomid, mille alusel oleks võimalik nakkust diagnoosida. HDV tuvastamine toimub seroloogiliste või molekulaarsete testide põhjal.

Nakatamine võib toimuda üheaegselt mõlema viirusega (HBV+HDV). Samas on võimalik, et pärast esialgset nakatumist B-viirushepatiiti, lisandub hiljem D-viirushepatiit. Viimast juhtu kirjeldatakse kui superinfektsiooni ning selle kulg on üldjuhul veelgi raskem.

Doonoritel D-hepatiidi viirust eraldi ei testita, kuna selleks puudub otsene vajadus. Tegemist on kaasuva viirusega, mis iseseisvalt ei levi. D-viirushepatiidi levik välistatakse HBV testimise alusel.

Tänuavaldused:

Autorid soovivad tänada Dr. Mait Altmetsa, Dr. Irina Filippovat ja Dr. Helve Vestmanni kasulike nõuannete ja paranduste eest.

Kasutatud kirjandus

Almeida RPA, Cardoso DDDP. 2006. Detection of HBV DNA by nested-PCR in HBsAg and anti-HBc negative blood bank donor. *Journal of Clinical Virology* 26:231-134.

Elder K, Baker D, Ribes J. 2005. *Infections, infertility and assisted reproduction*. Cambridge University Press, UK

Handa H, Yamaguchi Y. 2006. *Hepatitis delta virus*. Landes Bioscience; Georgetown, Texas.

Hollinger FB, Sood G. 2010. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *Journal of Viral Hepatitis* 17:1-15.

Hu KQ. 2002. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis* 9:243-257.

Juhl D, Luhm J, Görg S, Ziemann M, Hennig H. 2011. Evaluation of algorithms for the diagnostic assessment and the reentry of blood donors who tested reactive for antibodies against hepatitis B core antigen. *Transfusion* 51:1477-1485.

Mendy ME, McConkey SJ, van der Sande MAB, Crozier S, Kaye S, Jeffries D, Hall AJ, Whittle HC. 2008. Changes in viral load and HBsAg and HBeAg status with age in HBV chronic carriers in the Gambia. *Virology Journal* 5:49.

Otağ F, Mert A. 1997. Temporal deferral of blood donors after administration of hepatitis B vaccine. *Transfusion* 37:880.

Sablon E, Shapiro F. 2005. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. *International Journal of Medical Sciences* 2:8-16.

Deao DH, Whang DG, Song EY, Kim HS, Park Q. 2011. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and occult hepatitis virus infections in Korean blood donors. *Transfusion* 51:1840-1846.

Tram TT. 2009. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76:25-29.

Interneti aadressid:

<http://www.heart-intl.net/HEART/120606/20ViralInfections.htm>

<http://www.who.int/en/>