

Разпространение на вирусни хепатити В и С и анализ на поствакциналната протекция срещу хепатит В при педиатрични пациенти с таласемия

Стефан Стефанов¹, Атанас Банчев^{2,3,4},
Ралица Райчева⁵, Ани Кеворкян¹

¹Катедра по Епидемиология и МБС, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

²Експертен център за хемофилия, таласемия и други редки гоброрачествени хематологични заболявания,

Клиника по Детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София

³Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

⁵Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Резюме

Цел: Проучването има за цел да анализира разпространението на вирусни хепатити В и хепатит С и наличието на протективни anti-HBs антители при имунизирани срещу хепатит В педиатрични пациенти с таласемия.

Материал и методи: Проведено е срезово проучване, включващо ретроспективни данни от редовен скрининг на HBsAg, anti-HBs и anti-HCV при пациенти с трансфузионно зависима таласемия на възраст под 18 години. Всички участници са имунизирани срещу хепатит В.

Резултати: Не се доказа наличие на HBsAg и anti-HCV при нито едно от изследваните 50 деца. От изследваните за anti-HBs антители 40 пациенти с таласемия, 62.5% показват протективни нива на anti-HBs антители. Геометричната средна концентрация (GMC) за всички пациенти с протективни нива на anti-HBs е 26.0161 mIU/mL. Не са открити статистически значими разлики в нивата на anti-HBs между половете ($p > 0.05$) и възрастовите групи ($p > 0.05$). Въпреки значително по-ниската GMC в групата с давност на ваксинацията 5–10 години (GMC=4.2579 mIU/mL), не е установена статистическа значимост между групите по давност на имунизацията.

Заклучение: Изследването потвърждава значимостта на ваксинацията срещу хепатит В за пациенти с таласемия, изложени на риск от трансфузионно предавани инфекции.

Ключови думи: хепатит В, таласемия, трансфузии, имунопрофилактика, педиатрия

Prevalence of viral hepatitis B and C and analysis of postvaccinal protection against hepatitis B in pediatric patients with thalassemia

Stefan Stefanov¹, Atanas Banchev^{2,3,4},
Ralitsa Raycheva⁵, Ani Kevorkyan¹

¹Department of Epidemiology and Disaster Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

²Expert Center for Hemophilia, Thalassemia and Other Rare Benign Hematological Diseases, Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, University Hospital Queen Giovanna – ISUL, Sofia

³Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

⁴National Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia

⁵Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract

Objective: The study aimed to analyze the prevalence of viral hepatitis B and hepatitis C and the presence of protective anti-HBs antibodies in hepatitis B immunized pediatric patients with thalassemia.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted, including retrospective data from regular screening of HBsAg, anti-HBs and anti-HCV in patients with transfusion-dependent thalassemia under the age of 18 years. All participants were immunized against hepatitis B.

Results: The presence of HBsAg and anti-HCV was not demonstrated in any of the 50 children examined. Of the 40 thalassemia patients tested for anti-HBs antibodies, 62.5% showed protective levels of anti-HBs antibodies. The geometric mean concentration (GMC) for all patients with protective levels of anti-HBs was 26.0161 mIU/mL. No statistically significant differences were found in anti-HBs levels between genders ($p > 0.05$) and age groups ($p > 0.05$). Despite the significantly lower GMC in the 5–10 years vaccination history group (GMC=4.2579 mIU/mL), no statistical significance was found between the immunization history groups.

Conclusion: The study confirms the importance of hepatitis B vaccination for thalassemia patients at risk of transfusion-transmitted infections.

Keywords: hepatitis B, thalassemia, transfusions, immunoprophylaxis, pediatrics

Кореспонденция:

Д-р Стефан Стефанов

e-mail: stefan.stefanov@mu-plovdiv.bg

Correspondence:

Dr. Stefan Stefanov, MD

e-mail: stefan.stefanov@mu-plovdiv.bg

Въведение

Инфекциите с вирусите на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) представляват значителни глобални здравни предизвикателства, засягащи милиони хора с хронични инфекции, които могат да доведат до тежки чернодробни заболявания, включително цироза и хепатоцелуларен карцином. Според Световната здравна организация приблизително 296 милиона души живеят с хронична HBV инфекция, докато около 58 милиона са хронично заразени с HCV [1]. Двата вируса се предават основно чрез кръв и телесни течности, като парентералният път на предаване, включително трансфузионният и незащитеният полов акт са основни [2-3]. Превантивни мерки като ваксинация срещу HBV и подобрената безопасност на кръвта са от съществено значение, особено за високорискови популации, като пациентите с таласемия, които получават планови кръвопреливания [4].

Таласемията е наследствено кръвно заболяване, характеризиращо се с нарушено производство на хемоглобин, с два основни типа: алфа- и бета-таласемия. Алфа-таласемията възниква от делеции или мутации в алфа-глобиновите гени, докато бета-таласемията е резултат от мутации в бета-глобиновия ген, което води до намалено производство на бета-глобиновата верига. Бета-таласемията се класифицира като *thalassemia minor* (здрavo хетерозиготно носителство), *thalassemia intermedia* и *thalassemia major* (анемия на Cooley), като последната изисква редовни трансфузии и е свързана с усложнения, дължащи се на железен свръхтовар [5-6]. Разбирането на специфичния тип и тежест на таласемията е от решаващо значение за ефективното управление и лечение на състоянието.

Редовното кръвопреливане е критична стратегия за лечение на пациенти с таласемия, но също така повишава риска от инфекциозни заболявания, предавани чрез кръвопреливане (transfusion-transmitted infections – ТТИ), включително HBV и HCV [7-9]. Имунизацията срещу хепатит В е особено важна за тези пациенти, които са изложени на повишен риск [10]. Ваксината срещу хепатит В е доказано ефективна за предотвратяване на инфекцията и значително намалява честотата на HBV в уязвимата популация на пациенти с таласемия [11]. Препоръчва се серологично изследване след ваксинация, за да се потвърди адекватен имунен отговор, като целта е нивото на защитни антитела (anti-HBs) да бъде ≥ 10 mIU/mL [12-13]. Навременната ваксинация и последващите тествове са от значение за намаляване на рисковете от хепатит В при пациенти с таласемия [14].

Разпространението на хепатитни инфекции сред пациенти с таласемия, получаващи множество трансфузии, е добре документирано. Например, проучване в Пакистан разкрива значителна заболяемост от HBV и HCV сред

тях, което подчертава нуждата от ефективен скрининг и превантивни мерки [11,15]. Анализите от Индия демонстрират, че за пациенти, получили повече от 250 трансфузии, съществува повишен риск от инфекция с хепатит [16]. Същевременно, в Иран са идентифицирани тревожни нива на HBV и HCV сред пациенти с бета-таласемия, което подчертава необходимостта от засилени мерки за безопасност [15,17].

Проучването има за цел да анализира разпространението на вирусни хепатити В и хепатит С и наличието на протективни anti-HBs антитела при имунизирани срещу хепатит В педиатрични пациенти с таласемия.

Материал и методи

Дизайн и място на проучването

Проведено е срезово проучване с ретроспективни данни от редовно провеждан скрининг на HBsAg, anti-HBs и anti-HCV антитела при пациенти с трансфузионно зависима таласемия. Изследваните пациенти са лекувани в Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, София, за периода 2019-2023 г.

Профил на пациентите

Всички участници са имунизирани срещу хепатит В в съответствие с имунизационния календар на Република България и са на възраст под 18 години, съгласно „Изискванията на НЗОК при лечение на трансфузионно зависима анемия, свързана с бета таласемия в извънболничната помощ“.

Извадка

За наблюдавания петгодишен период броят на пациентите, лекувани в клиниката, е между 49 и 51. Вариабилността се дължи на включването на новодиагностицирани пациенти и изключването на тези, навършили 18-годишна възраст или прехвърляни в друг център за лечение.

Лабораторни методи за детекция

За тестване на серумните проби за наличие на HBsAg, anti-HBs и anti-HCV са използвани имуноензимни методи ELISA на фирма (Enzo). HBsAg и anti-HCV са изследвани при всички деца, като 40 от тях и за anti-HBs. Пациентите със стойности на anti-HBs ≥ 10 mIU/mL са определени като имунопротектирани.

Статистически методи

Извършен е дескриптивен статистически анализ – за количествените променливи са използвани мерки на средните величини и мерки на разсейването, а качествените променливи са онагледени чрез абсолютни и относителни величини. Стойностите на anti-HBs според давността от извършената имунопрофилактика са представени като геометрични средни концентрации (ГМС). Променливите са тествани за нормално разпределение с Shapiro-Wilk тест. За сравняване на относителни дялове е използван z-тест. За

сравнение на количествени променливи с липса на нормално разпределение е приложен Kruskal-Wallis H тест. За всички извършени анализи, статистически значим резултат се отчита при $p < 0.05$. Данните са анализирани с помощта на статистическия софтуер SPSS Версия 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински университет – Пловдив (P-1788/24.07.2024 г.).

Резултати

Не се доказва наличие на HBsAg и anti-HCV при нито едно от децата ($n=50$). От изследваните общо 40 пациенти за anti-HBs медианата на възрастта е 9 г. (min-max 2-17 г.), като от тях 55.8% ($n=24$) са мъже. Не се откри статистически значима разлика във възрастта между двата пола ($z=1.1$, $p=0.282$).

Според давността от извършената имунопрофилактика срещу хепатит В, пациентите ($n=40$) са разделени в следните групи: ≤ 5 години ($n=6$, 14.0%), 5-10 години ($n=17$, 42.5%) и > 10 години ($n=17$, 42.5%). Геометрична средна концентрация (GMC) е използвана за представяне на нивата на anti-HBs антителата. GMC за всички пациенти със стойности на anti-HBs ≥ 10 mIU/mL ($n=25$, 62.5%) е 26.0 mIU/mL. Разпределението на anti-HBs според давност от извършената имунопрофилактика срещу хепатит В в трите групи е както следва:

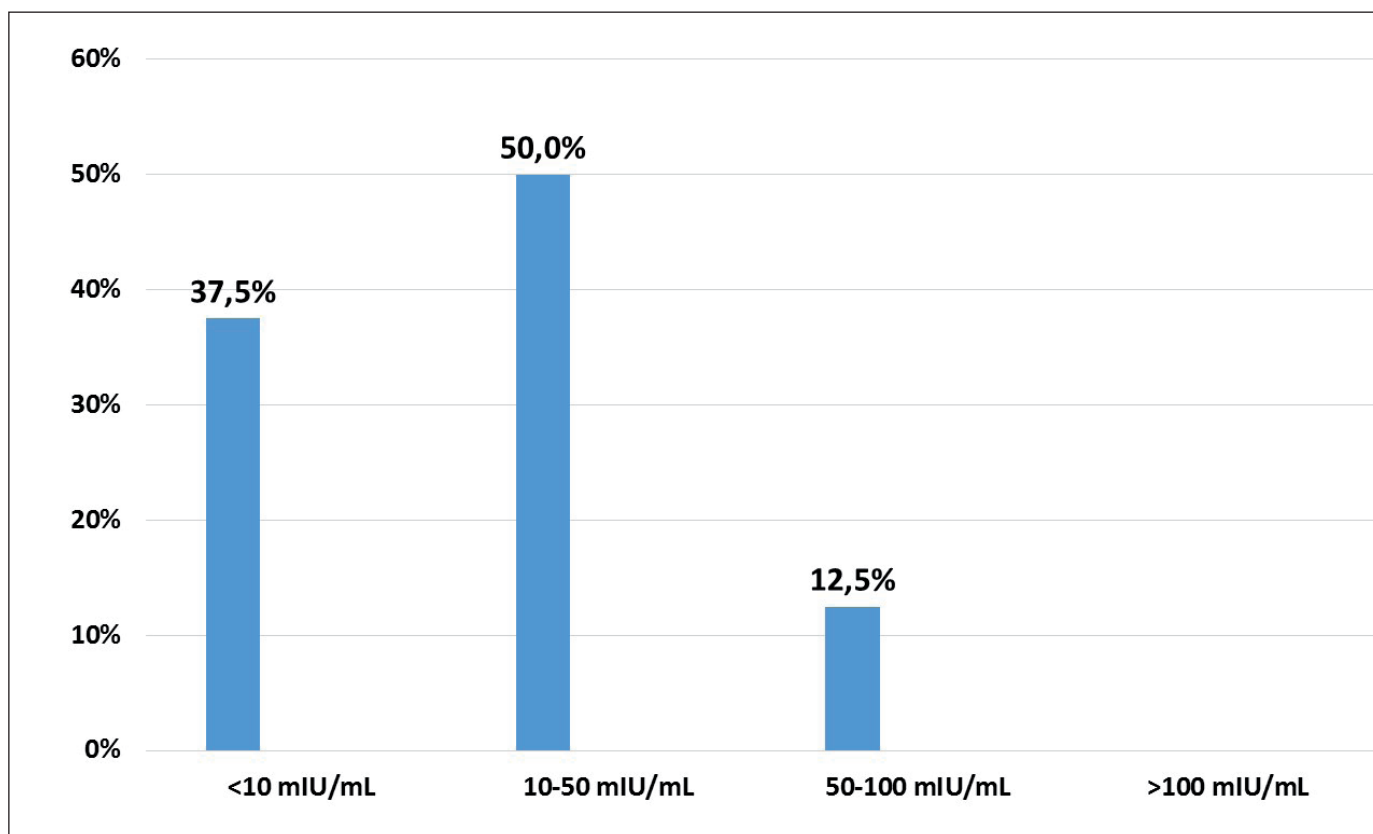
- в групата ≤ 5 г. GMC=8.3064 mIU/mL;
- в групата 5-10 г. GMC=4.2579 mIU/mL;
- в групата > 10 г. GMC=12.6687 mIU/mL.

Наблюдава се увеличаване на GMC във времето от имунизация. Въпреки по-ниските медиани на стойността на anti-HBs в групата 5-10 г. след имунизация, не се доказва статистически значима разлика ($H=3.6$, $p > 0.05$). Разпределението на пациентите според стойността на anti-HBs е представено на фиг. 1.

Обсъждане

Резултатите от настоящето изследване показват, че 62.5% от пациентите с таласемия имат протективни нива на anti-HBs, независимо от изминалия период от проведена имунизация. Липсата на anti-HCV и HBsAg в изследваната кохорта е показателно за добрия контрол върху кръвта и кръвните продукти, както и индиректен показател за успешността на имунизационната програма и потвърждава ефективността на ваксината срещу хепатит В сред уязвими популации, включително пациенти с таласемия, изложени на повишен риск от хепатитни инфекции поради редовните трансфузии.

В резултат на множество наблюдения за закономерност се приема факта, че с времето количеството на протективните anti-HBs антитела спада под възприетия за граничен праг от 10 mIU/ml в 10-50% от ваксинираните



Фигура 1. Разпределение на пациентите ($n=40$) според стойността на anti-HBs

срещу хепатит В преди 10-15 г. [18-19] и дори в 15-97% от ваксинираните преди 10-19 г. [20-21].

Проучването използва основния скрининг маркер за хепатит В, а именно HBsAg, заедно с anti-HBs за оценка на имунния статус на пациентите с таласемия. Въпреки че тези маркери дават важна информация за текущо състояние на HBV инфекция и защита след ваксинация, новите препоръки от CDC [22] предлагат скринингът на рискови пациенти да включва и общите антитела срещу ядрен антиген на HBV (anti-HBc-total). Anti-HBc-total предоставя допълнителна информация за минала експозиция на вируса и може да разкрие наличието на „пробивна“ или окултна инфекция, която иначе би останала клинично неразпозната.

При пациенти с редовни хемотрансфузии, каквито са тези с таласемия, наличието на окултна HBV инфекция (характеризираща се с отрицателен HBsAg, но положителен anti-HBc и HBV DNA) е реален риск, който трябва да бъде адресиран с по-задълбочен скрининг. Добавянето на anti-HBc-total би позволило идентифицирането на пациенти, които са били изложени на вируса, дори ако те са загубили anti-HBs поради физиологичен спад или при пробивна инфекция.

Интересен аспект на изследването е разпределението на имунния отговор според времето, изминало от имунизацията. В групата с ≤ 5 години от ваксинацията, GMC е 8.3064 mIU/mL, докато в групата с 5-10 години е 4.2579 mIU/mL, а в групата с над 10 години — 12.6687 mIU/mL. Подобна вариация е наблюдавана и в други проучвания. Например, изследванията на Lu и колеги показват, че нивата на anti-HBs могат да намаляват значително в първите 5-10 години след ваксинацията, но при някои пациенти се наблюдава „възстановяване“ на антителния отговор при последваща експозиция или реваксинация, което може да обясни увеличението GMC в групата > 10 години [18]. Въпреки по-ниските геометрични средни концентрации (GMC) на anti-HBs в групата с 5–10 години от ваксинацията (GMC=4.2579 mIU/mL), статистически значима разлика между групите не се установи ($H=3.6$, $p>0.05$). Това предполага, че различията в GMC не са достатъчни, за да бъдат клинично значими. От друга страна, малкият обем на наблюдаваната извадка, ретроспективният характер на проучването, както и липсата на разширен набор от серологични маркери за детекция на HBV не ни позволява да се направят обективни изводи дали това нарастване в групата над 10 години от проведена имунизация е в резултат от повторна ваксинация при пациентите с таласемия или среща с вируса (естествен бустер).

При лица със стойности на anti-HBs < 10 IU/ml като един от най-достъпните методи за потвърждаване наличието на имунологична памет, макар и индиректен, е измерване на имунния отговор при бустерна доза ваксина. Наличието

на АИО се дефинира като четирикратно или по-голямо нарастване на постбустерните антителата между 2-4 седмици след бустерна доза при индивиди, които имат измерими стойности на антителата (anti-HBs ≥ 10 IU/ml) или образуване на постбустерни anti-HBs антителата ≥ 10 IU/ml между 2-4 седмици след бустерна доза при индивиди, които нямат головими антитела [23]. Остава открит въпроса за необходимостта на бустерна доза ваксина при тази рискова група пациенти, което е дискутирано в някои проучвания [13,24].

Резултатите от това проучване подчертават необходимостта от регулярни серологични изследвания с разширен набор от маркери и проследяване на нивата на anti-HBs при пациенти с таласемия. Подобрените имунизационни протоколи и систематичните проверки на нивата на антитела са ключови за осигуряването на дългосрочен имунен отговор и протекция в тази високорискова група.

Заклучение

Настоящото проучване демонстрира важността на ваксинацията срещу хепатит В за пациенти с таласемия, които подлежат на редовни кръвопреливания, и подчертава нуждата от разширен набор от маркери за скрининг (HBsAg, anti-HBs и anti-HBc-total). Високият процент имунно протективни нива на anti-HBs след ваксинация потвърждава успеха на имунизационната стратегия. Въпреки това, наблюдаваните вариации в нивата на антитела акцентират върху необходимостта от индивидуален подход при имунизацията и последващите проверки.

Бъдещото проспективно проучване следва да включва изследване на трите маркера – HBsAg, anti-HBs и anti-HBc-total, както и на HBV DNA, за да се оцени по-точно разпространението на клинично неразпознати и окултни HBV инфекции сред тези пациенти. Използването на този разширен набор от маркери ще позволи по-пълна картина на вирусния статус и ще ни помогне да бъдат идентифицирани случаи на инфекция, които могат да представляват риск за пациентите, особено в контекста на множество кръвопреливания. Препоръчително е да се обмисли прилагането на бустерни дози при пациенти с anti-HBs стойности под 10 mIU/mL, за да се разграничат случаите на физиологичен спад на антителата от липсата на първичен имунен отговор. Тази мярка би осигурила по-добра защита за уязвимите пациенти.

Намаляването на рисковете, свързани с инфекции, предавани чрез трансфузия, е от критично значение за подобряване на здравето и качеството на живот на пациентите с таласемия, като по този начин се гарантира дългосрочната имунна защита срещу HBV в контекста на многократни кръвопреливания.

Библиографија

1. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
4. Mallat ME, Sharara AI. Treatment and prevention of hepatitis B and C in thalassemia. *Hemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S139-44.
5. Riaz M, Abbas M, Rasool G, et al. Prevalence of transfusion-transmitted infections in multiple blood transfusion-dependent thalassemic patients in Asia: A systemic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022 Jan-Dec;36:3946320221096909.
6. Gugnani P, Oberoi L, Arora M. Prevalence of transfusion transmitted infections in multiple blood transfused β -thalassemia patients from a tertiary care centre in North India. *Int J Contemp Med Res*. 2019;6(12):L14-L17.
7. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jun 1;3(6):a011767.
8. Al-Moshary M, Al-Mussaied E, Khan A. Prevalence of transfusion transmitted infections and the quality of life in β -thalassemia major patients. *Cureus*. 2019;11(11):e6129.
9. Ataei B, Hashemipour M, Kassaian N, et al. Prevalence of anti HCV infection in patients with Beta-thalassemia in isfahan-iran. *Int J Prev Med*. 2012;3(Suppl 1):S118-23.
10. Mirzaei G, Shamsasenjan K, Jafari B, Bet al. Prevalence of HBV and HCV infection in beta-thalassemia major patients of Tabriz city, Iran. *New Microbes New Infect*. 2021 Jul 6;43:100912.
11. Alavian SM, Haghbin H. Relative Importance of Hepatitis B and C Viruses in Hepatocellular Carcinoma in EMRO Countries and the Middle East: A Systematic Review. *Hepat Mon*. 2016 Mar 6;16(3):e35106.
12. Sharifi Z, Milani S, Shooshtari MM. Study on Efficacy of Hepatitis B Immunization in Vaccinated Beta-thalassemia Children in Tehran. *Iran J Pediatr*. 2010 Jun;20(2):211-5.
13. Gomber S, Yadav R, Dewan P, et al. Requirement of a Booster Dose of Hepatitis B Vaccine in Children With Thalassemia After 5 Years of Primary Vaccination: A Prospective Study. *Indian Pediatr*. 2021 Mar 15;58(3):237-40.
14. Biswas B, Naskar NN, Basu K, et al. Transfusion-transmitted infections, its risk factors and impact on quality of life: An epidemiological study among β -thalassemia major children. *Asian J Transfus Sci*. 2022 Jan-Jun;16(1):99-105.
15. Ahmed S, Ayub M, Naeem M, et al. Thalassemia Patients from Baluchistan in Pakistan Are Infected with Multiple Hepatitis B or C Virus Strains. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Feb 1;104(4):1569-1576.
16. Allamehzadeh Z, Hamadiyan H, Izadi Raeini M, et al. Prevalence of hepatitis B and C in thalassemia major patients in south of Iran-Bandar Abbas. *Trop Biomed*. 2018 Jun 1;35(2):472-7.
17. Mansour AK, Aly RM, Abdelrazek SY, et al. Prevalence of HBV and HCV infection among multi-transfused Egyptian thalassemic patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):54-9.
18. Lu C, Chang M. Hepatitis B immunization: Is a booster necessary? *Hep. B Annual 2005*; 2:56-73.
19. Fitzsimons D, François G, Hall A, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine*. 2005 Jul 14;23(32):4158-66.
20. Alfaleh F, Alshehri S, Alansari S, et al. Long-term protection of hepatitis B vaccine 18 years after vaccination. *J Infect*. 2008 Nov;57(5):404-9.
21. Samandari T, Fiore AE, Negus S, et al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):e373-81.
22. Conners EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023;72(No. RR-1):1–25.
23. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, et al. Seroprotection of hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Journal of Hepatitis Monthly*. 2009,9(4):293-304.
24. Hossain F, Khatun A, Islam MA, et al. Immune Response against Hepatitis B Vaccine in Transfusion-Dependent Thalassemic Children Vaccinated in Early Infancy. *Glob J Transfus Med*. 7(2):p 134-8, Jul–Dec 2022.