

УДК.616.36-002-022:578.891]-078 (477.64)

Н.О. Жандарова

## ВИПАДКИ СПОНТАННОГО КЛІРЕНСУ СЕРЕД HCV-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ. ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ЕПІДАНАМНЕЗОМ, СТАТТЮ, ВІКОМ, НАЯВНІСТЮ МАРКЕРІВ HIV, HBV

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

При дослідженні груп анти-HCV-позитивних пацієнтів з наявністю та відсутністю РНК HCV (вірус гепатиту С) з'ясовано, що спонтанний кліренс (СК) відбувся у 15,3% осіб, хибнопозитивна реакція (ХПР) анти-HCV — у 6,7% осіб, хронічний гепатит С (ХГС) — у 78% осіб. Зі спонтанною елімінацією (СЕ) пов'язані: значно рідше виявлення неструктурних вірусних білків у порівнянні з ХГС, молодий вік (20–39 років), жіноча стать, відсутність ко-інфекції HIV (вірус імунодефіциту людини) та виявлення маркерів ко-інфекції HBV (вірус гепатиту В).

**Ключові слова:** спонтанний кліренс HCV, неструктурні вірусні білки, хибнопозитивна реакція анти-HCV, серологічний критерій, HCV-інфекція, спонтанна елімінація.

Одним з варіантів природного перебігу HCV-інфекції є спонтанний кліренс (СК) вірусу у частини хворих [2]. З найбільшою частотою він спостерігається при гострому гепатиті С (ГГС) і може досягати 15–45% всіх випадків захворювання [9, 12]. При хронічному перебігу процесу ймовірність СК складає 8%, його частота оцінюється як 0,74% протягом року [10, 11].

Вивчаючи дані світової медичної літератури, можна відмітити, що в слов'янській популяції, яка проживає в Центральному регіоні України, СК HCV діагностується досить рідко (12%) у порівнянні з іншими країнами. Найбільш високі показники спонтанного одужання (53%) були зареєстровані в Центральній і Східній Африці [6], у Єгипті — 39% [3] та 38% — в Англії [7]. Дослідження, проведені в Північній Америці в різних етнічних групах, показали низьку ймовірність кліренсу у азіатів (8,2%), негрів (14,4%) і високий відсоток спонтанного одужання у представників європейської раси (20,7%) і латиноамериканців (22,1%) [5,8]. Найнижчі показники СК HCV у пацієнтів з хронічним перебігом захворювання зареєстровані в Японії (3,7%) [13].

Основними факторами, що сприяють СК HCV, є: молодий вік, жіноча стать, наявність в анамнезі гострого гепатиту С (ГГС), відсутність ко-інфекції HIV

та наявність анамнестичних антитіл до HBV в сироватці крові (анти-HBc і анти-HBs). Істотні відмінності спонтанного одужання в людській популяції носять генетично детермінований характер, пов'язаний з особливостями антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA). За даними літератури, у носіїв алеля HLA-DRB1, інфікованих HCV, СК реєструється значно частіше [1, 2, 4]. Таким чином, HCV-інфекція є важливою медичною та соціальною проблемою, що вимагає додаткових досліджень та міркувань.

**Метою дослідження** було визначення факторів, що впливають на можливість спонтанного одужання при гострому та хронічному гепатиті С (ХГС).

### Матеріали та методи

Було обстежено та розділено на 2 групи 118 хворих з підозрою на ХГС серологічним та молекулярно-біологічним методом.

До першої групи увійшли пацієнти з ХГС (анти-HCVпозитивні, РНК HCV-позитивні) — 92 особи. Друга група — це анти-HCVпозитивні пацієнти з відсутністю РНК HCV — 26 осіб. Друга група була дворазово обстежена на РНК HCV з інтервалом 5–6 місяців. Групи були проаналізовані та порівняні за статтю, віком, епіданамнезом, клінічними, серологічними та біохімічними показниками. Пацієнти 2 групи також були більш детально обстежені на наявність антитіл до неструктурних вірусних білків анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5, на підставі чого 2 група була розділена на 2 підгрупи: пацієнти зі СК та пацієнти з ХПР. Вивчали особливості гуморальної імунної відповіді (анти-HCV<sub>сум.</sub>, анти-HCVIgG<sub>cor.</sub>, анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5) у хворих на ХГС, пацієнтів зі СК HCV та пацієнтів з хибнопозитивною реакцією (ХПР) анти-HCV<sub>сум.</sub>.

### Результати та їх обговорення

Вивчаючи вищевказані показники, було виявлено, що у 18 (15,3%) пацієнтів другої групи ймовірність СК, у інших 8 (6,7%) — ХПР анти-HCV.

© Н.О. Жандарова

По статевій ознаці групи пацієнтів зі СК в більшості випадків склали жінки — 13 осіб (72,2%). З усіх пацієнтів цієї групи 12 осіб (66,7%) увійшли до вікової категорії 20–39 років, 6 (33,3%) — до категорії 40 років та більше. Крім того, 7 з 13 (53,8%) осіб жіночої статі на момент виявлення були у віці 20–39 років, що вказує на те, що СК більш характерний для осіб молодого віку і, в першу чергу, для жінок. У 3 (16,7%) пацієнтів зі СК в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС.

У 1 хворої (5,6%) СК виявлено на стадії трансформації ХГС у цироз печінки. Тривалість захворювання до 3 років визначалась у 15 пацієнтів (83,3%), до 5 — у 1 особи (5,6%), до 10 років — у 2 (11,1%).

Вивчаючи шляхи інфікування HCV, визначено, що у 7 пацієнтів (38,9%) в анамнезі відмічались оперативні втручання, в більшості випадків гінекологічні, у 2 осіб (11,1%) — стоматологічні маніпуляції, у 1 (5,6%) — ін'єкційне вживання наркотиків, 1 пацієнтка (5,6%) була медичним працівником. Випадки передачі вірусу при гемотрансфузії не відмічались. Серед пацієнтів зі СК не зареєстровано випадків ВІЛ-інфекції. Маркери HBV-інфекції визначались: HBsAg — у 3 осіб серед 18 обстежених (16,7%), анти-HBc — у 3 серед 9 обстежених (33,3%), анти-HBsAg — у 2 серед 9 обстежених (22,2%).

У 3 пацієнтів (16,7%) в анамнезі відмічався мікст-гепатит В+С. Неструктурні вірусні білки виявлялись у пацієнтів зі СК: анти-NS3 у 14 осіб (77,8%), анти-NS4 у 12 (75%), анти-NS5 у 8 осіб (50%). Анти-HCVIgG<sub>cor</sub> були виявлені у 100% пацієнтів. Для групи обстежених зі спонтанною елімінацією (СЕ) HCV характерним є низька гуморальна відповідь до неструктурних вірусних білків. Рідкісне виявлення анти-NS5 в сироватці крові є одним з додаткових серологічних критеріїв діагностики СК HCV, поряд з відсутністю специфічної РНК-HCV у анти-HCV-позитивних хворих [1, 2].

Серед 8 пацієнтів з ХПР анти-HCV домінувала жіноча стать — 5 осіб (62,5%). До вікової категорії 20–39 років увійшли 7 осіб (87,5%); 1 (12,5%) — до категорії 40 та більше. Усі жінки за віком були від 20 до 39 років, усі вони на час обстеження були вагітні. У 1 хворого відмічалось онкологічне захворювання.

Неструктурні вірусні білки виявлялись у пацієнтів з ХПР анти-HCV<sub>сум.</sub> в невеликій кількості: анти-NS3 у 2 осіб (28,6%), анти-NS4 — у 2 (28,6%), анти-NS5 у 1 особи (14,3%). Анти-HCVIgG<sub>cor</sub> виявлені у 4 осіб (50,0%). Визначення анти-HCVIgG<sub>cor</sub> без виявлення неструктурних білків або наявність одного чи декількох неструктурних білків в незначній кількості за відсутністю анти-HCVIgG<sub>cor</sub> при негативній РНК-HCV свідчить про можливість у цих випадках ХПР анти-HCV (табл. 1, 2).

До групи хворих на ХГС увійшли 92 особи (78%). З них чоловіків було 56 (60,8%), жінок — 36 (39,2%). При розподіленні пацієнтів за віком 40 осіб (43,5%) увійшли до вікової категорії 20–39 років, 52 (56,5%) — до категорії 40 років та більше. У 3 (3,2%) хворих на ХГС в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС. У 7 пацієнтів (7,6%) відмічався ХГС з переходом у цироз печінки.

Вивчаючи шляхи інфікування в цій групі, визначено, що у 12 хворих (13,0%) в анамнезі відмічались оперативні втручання, у 7 пацієнтів (7,6%) — стоматологічні маніпуляції, у 18 (19,6%) — ін'єкційне вживання наркотиків, 3 пацієнтки (3,2%) — медичні працівники, у 2 (2,2%) осіб відмічались гемотрансфузії (табл. 3).

Серед хворих на ХГС зареєстровано 7 (7,6%) випадків ВІЛ-інфекції. Маркери HBV-інфекції (HBsAg, анти-HBc) визначались у 10 (10,9%) та 8 (8,7%) випадках відповідно. Печінково-специфічні ферменти у 86 хворих на ХГС (93,4%) були збільшені. Неструктурні вірусні білки у пацієнтів цієї групи визначались з великою частотою: анти-

**Таблиця 1.** Частота виявлення антитіл до білків HCV в різних групах пацієнтів

Показники	1 група	2 група	
	ХГС (хронічний гепатит С) (n=92)	СК (спонтанний кліренс) (n=18)	ХПР (хибнопозитивна реакція) (n=8)
◇ Анти-HCV <sub>сум.</sub>	92 (100%)	18 (100%)	8 (100%)
◇ Анти-HCVIgG <sub>cor</sub>	92 (100%)	18 (100%)	4 (50%)
◇ Анти-NS3	92 (100%)	14 (77,8%)	2 (28,6%)
◇ Анти-NS4	88 (95,7%)	12 (75%)	2 (28,6%)
◇ Анти-NS5	82 (89,1%)	8 (50%)	1 (14,3%)

**Таблиця 2.** Характеристика біохімічних показників у хворих на ХГС, осіб зі СК та ХПР

Показники	1 група	2 група	
	ХГС хронічний гепатит С) (n=92)	СК (спонтанний кліренс) (n=18)	ХПР (хибнопозитивна реакція) (n=8)
Білірубін (заг.), мкмоль/л	29,3+17,3	21,1+13,2	15,2+3,0
Білірубін (прям), мкмоль/л	9,6+6,4	6,6+4,4	4,7+2,0
АЛТ, МЕ/л	120,0+80,0	40,0+20,0	25,0+10,0
АСТ, МЕ/л	70,0+55,0	30,0+15,0	
Заг. білок, г/л	70,0+17,0	70,0+10,0	68,0+8,0
Альбумін, г/л	45,0+4,1	44,0+1,2	43,0+1,5
Тимолова проба	7,0+5,0	5,0+1,3	4,0+1,5

**Таблиця 3.** Епідеміологічний анамнез у пацієнтів зі СК та хворих на ХГС

Показники, що вивчались	Спонтанний кліренс HCV (n=18)	Хронічний гепатит С (n=92)
Оперативні втручання	7(38,9%)	12(13%)
Стоматологічні маніпуляції	2(11,1%)	7(7,6%)
Ін'єкційне вживання наркотиків	1(5,6%)	18(19,6%)
Медичні працівники	1(5,6%)	3(3,2%)
Гемотрансфузії	—	2(2,2%)
Перенесення жовтяничної форми ГГС	3(16,7%)	3(3,2%)

NS3 — у 92 осіб (100%), анти-NS4 — у 88 (95,7%), анти-NS5 — у 82 осіб (89,1%); анти-HCVIgG<sub>сог</sub> були виявлені у 100% хворих на ХГС.

### Висновки

На основі проведених клінічних досліджень було з'ясовано, що ймовірність СК частіше визначалась у осіб молодого віку (20–39 років) і, в першу чергу, у жінок. За нашими спостереженнями у пацієнтів із спонтанною елімінацією (СЕ) частіше в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС, ніж у хворих на ХГС. Це вказує на те, що маніфестація хвороби сприяла спонтанному виведенню вірусу.

Маркери HBV-інфекції (HBsAg, анти-HBc, анти-HBsAg) з більшою частотою відмічались у групі пацієнтів зі СК, ніж у групі хворих на ХГС. Таким чином, на наш погляд, коінфекція HBV збільшує ймовірність СК; коінфекція HIV знижує його

ймовірність. Біохімічні показники були збільшені у групі хворих на ХГС.

Для групи пацієнтів зі СК характерно значно рідше виявлення неструктурних вірусних білків анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5 у порівнянні з хворими на ХГС. Ці показники є основним серологічним критерієм, завдяки яким можна діагностувати наявність СК у анти-HCV-позитивних пацієнтів.

Визначення анти-HCVIgG<sub>сог</sub> без виявлення неструктурних білків або наявності одного чи декількох неструктурних білків в незначній кількості за відсутності анти-HCVIgG<sub>сог</sub> при негативній РНК-HCV свідчить про наявність у цих випадках хибнопозитивної реакції.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з більш детальним обстеженням усіх груп пацієнтів за визначенням переліку факторів, що сприяють спонтанному виведенню HCV.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Федорченко С.В. Спонтанний кліренс HCV: связь с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами HBV и HIV / С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович, О.В. Ляшок, Ж.А. Карюк, В.И. Янченко // Терапевтический архив. — 2010. — № 3. — С. 17–18.
2. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С.В. Федорченко. — К.: ВСИ “Медицина”, 2010. — 272 с.
3. Bark J. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males / J. Bark, C. Rekasiewicz, El. Hosseini [et al.] // Gut. — 2006. — № 55(8). — С. 1183–1187.

4. Barrett S. Association of the HLA DRB 101 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin / S. Barrett, E. Ryan, J. Crowe // *Hepatology*. — 1999. — № 30(6). — С. 979–983.
5. Busch M.P. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors / M.P. Busch, S.A. Glynn, S.L. Stramer [et al.] // *Transfusion*. — 2006. — № 46(3). — С. 469–475.
6. Condotti D. Frequent recovery and broad genotype 2 diversity characterize hepatitis C virus infection in Ghana, West Africa / D. Condotti, J. Temple, F. Sarkodie, J.P. Allain // *J. Virol.* — 2003. — № 77(14). — С. 7914–7923.
7. Grebely G. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users / G. Grebely, B. Conway, J.D. Raffa [et al.] // *Can J. Gastroenterol.* — 2007. — № 21(7). — С. 447–451.
8. Keating S. Hepatitis C viral clearance in an intravenous drug-using cohort in the Dublin area / S. Keating, S. Coughlan, J. Connell [et al.] // *Ir J. Med. Sci.* — 2005. — № 174(1). — С. 37–41.
9. Micallef J.M. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies / J.M. Micallef, J.M. Kaldor, G.J. Dore // *J. of Viral Hepatitis*. — 2006. — № 13(1). — С. 34–41.
10. Scott J.D. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives / J.D. Scott, B.J. Mc Mahon, D. Bruden [et al.] // *Clin. infect. Dis.* — 2006. — № 42. — С. 945–952.
11. Thomas D.L. The natural history of hepatitis C virus infection / D.L. Thomas, J. Astemborski, R.M. Rai [et al.] // *J. A. M. A.* — 2000. — № 284(4). — С. 450–456.
12. Wang C.C. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort : modes of acquisition and factors influencing viral clearance / C.C. Wang, E. Krantz, J. Klarquist [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — № 196. — С. 1474–1482.
13. Watanabe H. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus ( HCV ) RNA in chronic HCV carriers: a population — based cohort study / H. Watanabe, T. Saito, H. Shinzawa [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2003. — № 71. — С. 56–61.

### СЛУЧАИ СПОНТАННОГО КЛИРЕНСА СРЕДИ HCV-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ ЗАПОРІЖСЬКОГО РЕГІОНУ, ЇХ СВ'ЯЗЬ С ЕПІДАНАМНЕЗОМ, ПОЛОМ, ВОЗРАСТОМ, НАЛИЧЧЕМ МАРКЕРОВ HIV, HBV

Жандарова Н.А.

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, г. Киев  
При исследовании групп анти-HCV-положительных пациентов с наличием и отсутствием РНК HCV (вирус гепатита С) выяснено, что спонтанный клиренс (СК) происходил у 15,3% человек, ложно-положительная реакция (ЛПР) анти-HCV — у 6,7% человек, хронический гепатит С (ХГС) — у 78% человек.

**Ключевые слова:** спонтанный клиренс HCV, неструктурные вирусные белки, ложноположительная реакция анти-HCV, серологический критерий, HCV-инфекция, спонтанная элиминация.

### CASES OF SPONTANEOUS CLEARANCE OF HCV-POSITIVE PATIENTS IN ZAPORIZHZHIAN REGION, THEIR RELATIONSHIP WITH THE EPIDEMIC ANAMNESIS, GENDER, AGE, PRESENCE OF HIV AND HBV MARKERS

Zhandarova N.A.

SI “The L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases NAMS of Ukraine”, Kiev  
In the study of groups of anti-HCV-positive patients with the presence and absence RNA of HCV (hepatitis C virus) was found that spontaneous clearance (SC) was realized in 15.3% of persons, anti-HCV false-positive reaction (FPR) was realized in 6.7% of persons, chronic HCV infection was realized in 78% of persons.

**Key words:** HCV spontaneous clearance, non-structural viral proteins, anti-HCV false-positive reaction, serologic test, HCV-infection, spontaneous elimination.