

УДК 616-036.82/.86.57.031:616.36-002.578.833.2(477.64)

ВИПАДКИ СПОНТАННОГО КЛІРЕНСУ СЕРЕД HCV-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ

Н.О. Жандарова

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», м. Київ

Ключові слова: спонтанний кліренс HCV, неструктурні вірусні білки, хибно-положительна реакція anti-HCV, HCV-інфекція, серологічний критерій.

СЛУЧАИ СПОНТАННОГО КЛИРЕНСА СРЕДИ HCV-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ ЗАПОРОЖСКОГО РЕГИОНА

Н.А. Жандарова

По результатам исследований установлено, что в Запорожском регионе спонтанный клиренс (СК) осуществился у 17,6% HCV-инфицированных пациентов. Спонтанное выздоровление чаще отмечалось у лиц женского пола (71,4% пациентов), молодого возраста (66,7% пациентов вошли в возрастную категорию 20-39 лет), пациентов с желтушной формой острого гепатита С (14,3%) и микст-инфекцией В + С. В группе больных со СК в 4 раза реже отмечалось инъекционное употребление наркотиков и не зафиксированы случаи гемотрансфузии в анамнезе; не характерна ко-инфекция с ВИЧ, в отличие от пациентов с хроническим гепатитом С. У пациентов со СК HCV значительно реже отмечалось выявление anti-NS5 в сыворотке крови (42,9%).

Ключевые слова: спонтанный клиренс HCV, неструктурные вирусные белки, ложноположительная реакция anti-HCV, HCV-инфекция, серологический критерий

CASES OF SPONTANEOUS CLEARANCE OF HCV-POSITIVE PATIENTS IN ZAPORIZHZHYA REGION

N.A. Zhandarova

According to research spontaneous clearance (SC) of HCV has been determined in 17.6% of HCV-infected patients in Zaporizhzhya region. Spontaneous recovery was noted more frequently in females (71.4% of the patients), in younger

patients (66.7% of the patients aged 20-39 years), in patients with icteric form of acute hepatitis C (14.3%) and in patients with mixed-infection B + C.

In the group of the patients with SC of HCV illegal drug injecting was noted in 4 times less and cases of blood transfusion were not recorded in anamnesis; co-infection with HIV was not characteristic opposite to patients with chronic hepatitis C. For patients with SC of HCV detection of anti-NS5 in blood serum was noted much less frequently (42.9%).

Key words: HCV spontaneous clearance, non-structural viral proteins, anti-HCV false-positive reaction, HCV-infection, serological criterion.

Вступ. Одним із варіантів природного перебігу HCV-інфекції є спонтанний кліренс (СК) вірусу у частини хворих [1]. Найчастіше він спостерігається при гострому гепатиті С (ГГС) і може досягати 15-45% всіх випадків захворювання [2, 3]. При хронічному ГС (ХГС) ймовірність СК складає 8%, його частота оцінюється як 0,74% протягом року [4,5].

У слов'янській популяції, яка проживає в Центральному регіоні України, СК вірусу гепатиту С (ВГС, HCV) діагностується досить рідко (12%), у порівнянні з іншими країнами. Найвищі показники спонтанного одужання (СО) були зареєстровані в Центральній і Східній Африці (53%) [6], у Єгипті – 39% [7] та 38% – в Англії [8]. Дослідження, проведені в Північній Америці в різних етнічних групах, показали низьку ймовірність кліренсу в азіатів (8,2%), негрів (14,4%) і високий відсоток СО у представників європейської раси (20,7%) і латиноамериканців (22,1%) [9,10]. Найнижчі показники СК HCV

у пацієнтів з хронічним перебігом захворювання зареєстровані в Японії (3,7%) [11].

Основними факторами, що сприяють СК HCV, є: молодий вік, жіноча стать, наявність в анамнезі ГГС, відсутність ко-інфекції HIV та наявність анамнестичних антитіл до HBV у сироватці крові (anti-HBc і anti-HBs) [1,12]. Істотні відмінності СО 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 [1,13].

Метою нашої роботи було визначення особливостей СК та факторів, які впливають на можливість СО при HCV-інфекції.

Матеріали та методи.

119 хворих з підозрою на ХГС амбулаторно-поліклінічно були обстежені імуноферментним методом з використанням тест-систем «ДІА-HCV» для виявлення антитіл до HCV

(виробництво «ДІАПРОФ-МЕД», Україна) та методом полімеразної ланцюгової реакції для визначення RNA-HCV за допомогою тест-систем «Амплиценс HCV-FRT» з детекцією продуктів ампліфікації в режимі «реального часу», нижній поріг чутливості 50 МО/мл (виробництво «Амплиценс», Росія), та поділені на 2 групи.

До першої групи увійшли пацієнти з ХГС (anti-HCVtotal позитивні, RNA-HCV позитивні) – 92 особи. Друга група – це anti-HCV-total позитивні пацієнти з відсутністю RNA-HCV – 27 осіб. Друга група була дворазово обстежена на наявність RNA-HCV з інтервалом не менше, ніж 12 місяців з отриманням негативного результату.

Пацієнти 2 групи були дообстежені за допомогою імуноферментних тест-систем «Бест анти-ВГС – спектр» для виявлення антитіл до окремих білків HCV-core, NS₃, NS₄, NS₅ (виробництва «Вектор-Бест», Росія) згідно з інструкціями виробників. На підставі результатів обстеження 2 група була поділена на 2 підгрупи: пацієнти зі СК HCV та пацієнти з хибно-позитивною реакцією (ХПР) anti-HCV. Групи були проаналізовані та порівняні за статтю, віком, епіданамнезом, клінічними, серологічними та біохімічними показниками.

Вивчали особливості гуморальної імунної відповіді (anti-HCV IgGcor, anti-NS3, anti-NS4, anti-NS5) у хворих

на ХГС, пацієнтів зі СК HCV та пацієнтів з ХПР anti-HCV.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи вищевказані показники, було виявлено у 21 (17,6%) пацієнта другої групи ймовірність СК HCV, в інших 6 (5%) – ХПР виявлення anti-HCV.

Вивчаючи демографічні показники групи пацієнтів зі СО HCV, визначено, що по статевій ознаці цю групу в більшості випадків склали жінки – 15 осіб (71,4%). З усіх пацієнтів зі СК 14 осіб (66,7%) увійшли до вікової категорії 20–39 років, 7 (33,3%) – до категорії 40 років та старше. Крім того, 8 з 15 (53,3%) 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 (рис.1, 2).

У 3 (14,3%) пацієнтів зі СК в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС (табл.1). У 1 хворої (4,8%) СК виявлено на стадії трансформації ХГС у цироз печінки. Тривалість захворювання до 3 років визначалась у 15 пацієнтів (71,4%), до 5 – у 4 осіб (19%), до 10 років – у 2 осіб (9,6%). При вивченні шляхів передачі визначено, що у 7 пацієнтів зі СК (33,3%) в анамнезі відмічались оперативні втручання, в більшості випадків гінекологічні, у 4 осіб (19%) – стоматологічні маніпуляції, в 1 (4,8%) – ін'єкційне вживання наркотиків, 1 пацієнтка (4,8%) була медичним працівником;

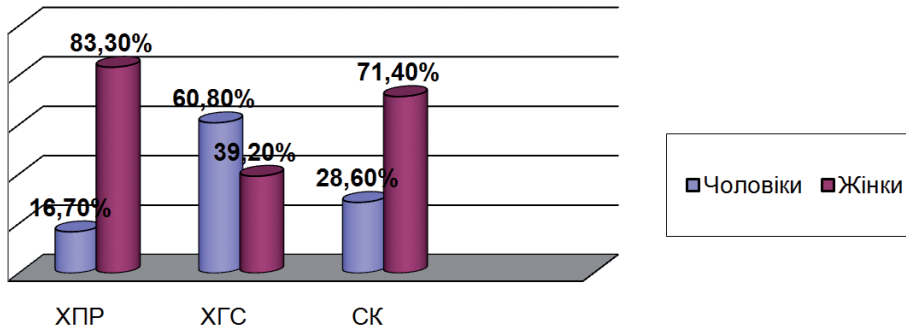


Рисунок 1. Залежність спонтанного кліренсу HCV від статі пацієнтів

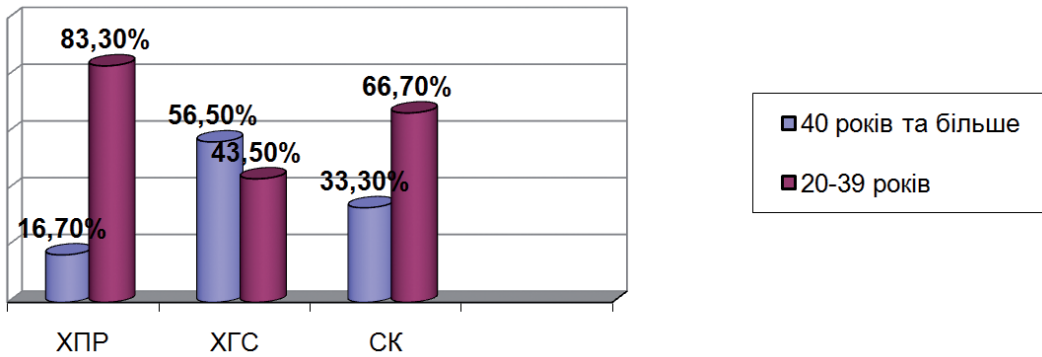


Рисунок 2. Залежність ймовірності спонтанного кліренсу HCV від віку пацієнтів

гемотрансфузій в анамнезі не мали (табл. 1).

Серед пацієнтів зі СК не зареєстровано випадків ВІЛ-інфекції. Маркери HBV-інфекції визначались: HBsAg – у 3 осіб серед 21 обстеженого пацієнта

(14,3%), anti-HBc – у 3 серед 9 обстежених (33,3%), anti-HBsAg - у 2 серед 9 обстежених (22,2%). У 3 пацієнтів (14,3%) в анамнезі відмічався мікст-гепатит В+С.

СК HCV діагностували за визначенням anti-HCV IgGcor та (або)

Таблиця 1

Епідеміологічний анамнез пацієнтів зі спонтанним кліренсом HCV та хворих на хронічний гепатит С

Епідеміологічні показники	1 група ХГС (n=92)		2 група СК HCV (n=21)	
	Абсолютне число	Відсоток, %	Абсолютне число	Відсоток, %
Оперативні втручання	12	13	7	33,3
Стоматологічні маніпуляції	7	7,6	4	19
Ін'єкційне вживання наркотиків	18	19,6	1	4,8
Медичні працівники	3	3,2	1	4,8
Гемотрансфузії	2	2,2	-	-
Перенесення жовтяничної форми ГГС	3	3,2	3	14,3

антитіл до двох чи більше маркерів (NS₃, NS₄, NS₅). АТ до окремих білків HCV виявлялись у пацієнтів зі СК: anti-NS3 – у 16 осіб (76,2%), anti-NS4 – у 13 (61,9%), anti-NS5 – 9 осіб (42,9 %). Anti-HCV IgGcor були виявлені у 95,2% пацієнтів (табл. 2).

anti-HCV.

Серед 6 пацієнтів з ХПР anti-HCV домінувала жіноча стать – 5 осіб (83,3%). До вікової категорії 20–39 років увійшли 5 осіб (83,3%), 1 особа (16,7%) – до категорії 40 років та старше (рис.1,2). Усі жінки за віком були від 20 до 39 років (100%), вони на час

Таблиця 2

Частота виявлення антитіл до білків HCV у пацієнтів досліджуваних груп

Серологічні маркери	1 група	2 група	
	ХГС (n=92)	1 підгрупа СК HCV (n=21)	2 підгрупа ХПР anti-HCV (n=6)
◇ Anti-HCV total	92 (100%)	21 (100%)	6 (100%)
◇ Anti-HCV IgGcor	92 (100%)	20 (95,2%)	0
◇ Anti-NS3	92 (100%)	16 (76,2%)	2 (33,3%)
◇ Anti-NS4	88 (95,7%)	13 (61,9%)	2 (33,3%)
◇ Anti-NS5	82 (89,1%)	9 (42,9%)	0

Для групи обстежених зі спонтанною елімінацією HCV характерним є низька гуморальна відповідь до окремих антигенів. Незначне виявлення anti-NS5 в сироватці крові є одним з додаткових серологічних критеріїв діагностики СК HCV [1,12] поряд з відсутністю специфічної РНК-HCV (дворазово з інтервалом не менше, ніж 12 місяців у anti-HCV позитивних пацієнтів Запорізького регіону).

Вважалось, що відсутність антитіл до окремих білків HCV (core, NS₃, NS₄, NS₅) у 2 пацієнтів (негативний результат) або наявність антитіл до одного з антигенів (невизначений результат) дворазово у 4 пацієнтів при негативації РНК-HCV свідчить про можливість у цих випадках ХПР

обстеження були вагітні (100%). У 1 хворого (16,7%) відмічалось онкологічне захворювання.

Антитіла до окремих антигенів вірусу у пацієнтів з ХПР anti-HCV виявляються у невеликій кількості: anti-NS3 – у 2 осіб (33,3%) та anti-NS4 – також у 2 (33,3%) осіб (табл. 2).

До групи хворих на ХГС увійшли 92 особи (78%). З них чоловіків було 56 (60,8%), жінок – 36 (39,2%) (рис. 1). При розподіленні пацієнтів за віком, 40 осіб (43,5%) увійшли до вікової категорії 20-39 років, 52 (56,5%) – до категорії 40 років та старше (рис. 2). У 3 (3,2%) хворих на ХГС в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС (табл.1), у 7 пацієнтів (7,6%) відмічався ХГС з переходом у цироз печінки

(ЦП). Вивчаючи шляхи передачі в цій групі, визначено, що у 12 хворих (13%) в анамнезі були 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.1). Серед хворих на ХГС зареєстровано 7 (7,6%) випадків ВІЛ-інфекції. Маркери HBV-інфекції (HBsAg, anti-HBc) визначались у 10 (10,9%) та 8 (8,7%) випадках відповідно. Печінково-специфічні ферменти та білірубін (загальний, прямий) були збільшені відповідно у 86 (93,4%) та 14 (15,2%) хворих на ХГС, на відміну від 2-ї групи пацієнтів зі СК HCV та ХПР anti-HCV, у яких ці показники в більшості випадків були у межах норми (табл. 3).

IgGcor були виявлені у 100% хворих на ХГС (табл. 2).

Висновки

На підставі проведених клінічних досліджень з'ясовано, що у Запорізькому регіоні СК частіше визначався в осіб молодого віку (20–39 років) і, в першу чергу, у жінок. За нашими спостереженнями, у пацієнтів зі СК частіше в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС, ніж у хворих на ХГС. Це вказує, що маніфестація хвороби сприяла спонтанному виведенню вірусу. У групі хворих на ХГС у 4 рази частіше відмічалось ін'єкційне вживання наркотиків в анамнезі, а також зафіксовані випадки гемотрансфузії, на відміну від пацієнтів зі СК HCV. Маркери HBV-інфекції (HBsAg, anti-HBc, anti-HBsAg) частіше виявлялися

Таблиця 3

Характеристика біохімічних показників у пацієнтів досліджуваних груп

Біохімічні показники, одиниці виміру		1 група	2 група	
		ХГС (n=92)	1 підгрупа СК HCV (n=21)	2 підгрупа ХПР anti-HCV (n=6)
Загальний білірубін	мкмоль/л	17,1-48,9	14,8-20,5	11,4-19,7
Прямий білірубін	мкмоль/л	4,1-16,7	4,0-7,3	3,9-6,9
АлАТ	МО/л	28-210	17,0-39	16-31
АсАТ	МО/л	23-137	15-44	14-29
Загальний білок	г/л	57-77	62-80	59-77
Альбумін	г/л	31-44	38-47	34-45
Тимолова проба	од.	3,3-10,7	1,7-4,1	1,9-3,7

У пацієнтів з ХГС визначались з великою частотою anti-NS3 – у 92 осіб (100%), anti-NS4 – у 88 (95,7%), anti-NS5 – у 82 осіб (89,1%); anti-HCV

у групі пацієнтів зі СК, ніж у групі хворих на ХГС. Таким чином, на наш погляд, коінфекція HBV збільшує ймовірність СК, коінфекція

HIV, навпаки, знижує її.

Спонтанний кліренс HCV в дослідженні діагностували за визначенням anti-HCV IgGcore та (або) антитіл до двох чи більше антигенів (NS₃, NS₄, NS₅) за умови відсутності РНК-HCV у дворазових обстеженнях з інтервалом не менше, ніж 12 місяців. Для групи пацієнтів зі СК характерне значно рідше виявлення anti-NS3, anti-NS4, anti-NS5, у

порівнянні з хворими на ХГС. Ці показники є основним серологічним критерієм, завдяки якому можна діагностувати наявність СК у anti-HCV позитивних пацієнтів.

Відсутність антитіл до окремих білків HCV (core, NS₃, NS₄, NS₅) або реактивність до одного з них при негативації RNA-HCV у нашому дослідженні свідчить про наявність у цих випадках ХПР anti-HCV.

Література

1. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография/С.В. Федорченко. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
2. Micallef J.M., Kaldor J.M., Dore G.J. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies // J.ofViral Hepatitis.- 2006. - 13(1).- P.34-41.
3. Wang C.C., Krantz E., Klarquist J. et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort : of acquisition and factors influencing viral clearance // J. Infect. Dis.- 2007.- 196.- P.1474-1482.
4. Scott J.D., Mc Mahon B.J., Bruden D. et al. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives // Clin. infect. Dis.- 2006. – 42.- P.945-952.
5. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M. et al. The natural history of hepatitis C virus infection // J. A. M. A.- 2000. – 284(4).- P.450-456.
6. Condotti D., Temple J., Sarkodie F. et al. Frequent recovery and broad genotype 2 diversity characterize hepatitis C virus infection in Ghana, West Africa // J.Virol.- 2003. – 77(14).- P.7914-7923.
7. Bark J., Rekecawicz C., Hosseiny El. et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males // Gut.- 2006.- 55(8).- P.1183-1187.
8. Grebely G., Conway B., Raffa J.D. et al. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users // Can J. Gastroenterol. – 2007. – 21(7).- P.447-451.
9. Busch M.P. Glynn S.A., Stramer S.L. et al. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors // Transfusion.- 2006.- 46(3).- P.469-475.
10. Keating S., Coughlan S., Connell J. et al. Hepatitis C viral clearance in an intravenous drug-using cohort in the Dublin area // Ir J. Med. Sci. – 2005.- 174(1).- P.37-41.
11. Watanabe H., Saito T., Shinzawa H. et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population – based cohort study // J.Med. Virol.- 2003. –71.- P.56-61.
12. Федорченко С.В., Мартынович Т.Л., Ляшок О.В. и др. Спонтанный клиренс HCV: связь с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами HBV и HIV // Терапевтический архив. – 2010. - № 3. – С. 17-18.
13. Barrett S., Ryan E., Crowe J. Association of the HLADRB 101 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin // Hepatology.- 1999.- 30(6).-P.979-983.