Д.Л. Сулима, А.А. Яковлев

Оккультная HCV-инфекция и латентный гепатит С

История изучения и классификация

Латентный (скрытый), бессимптомный, или оккультный гепатит С был впервые описан в медицинской литературе в 2004 г. исследователями из научной группы под руководством I. Castillo. В статье ***«Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown»***, опубликованной в журнале «The Journal of Infectious Diseases», I. Castillo и соавт. представили результаты длительного наблюдения и обследования 100 пациентов с многолетней историей гиперферментемии АЛТ, причина которой оставалась не установленной несмотря на исключение всех известных на тот момент причин заболевания печени. Авторы сообщили, что у 57 из 100 больных (в 57% случаев) с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией непосредственно в гепатоцитах, а также иммунокомпетентных клетках PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells; мононуклеарные лейкоциты периферической крови) были обнаружены одновременно «отрицательная» и «положительная» цепи RNA HCV, что подтверждало активную репликацию вируса HCV в этих клетках.

С позиции современных знаний ***оккультный гепатит С*** диагностируют в тех случаях, когда одновременно с отрицательными результатами ПЦР-тестирования RNA HCV в крови удается обнаружить RNA HCV в иммунокомпетентных клетках PBMCs и/или гепатоцитах.

В клинической практике выделяют два варианта ***оккультной HCV-инфекции***, первичную и вторичную:

первичная (серонегативная) оккультная HCV-инфекция:

- anti-HCV (–) в плазме крови;
- RNA HCV (–) в плазме крови;
- RNA HCV (+) в иммунных клетках PBMCs и гепатоцитах;

вторичная (серопозитивная) оккультная HCV-инфекция:

- anti-HCV (+) в плазме крови;
- RNA HCV (–) в плазме крови;
- RNA HCV (+) в иммунных клетках PBMCs и гепатоцитах.

Одна из гипотез причин отсутствия в крови у людей с ***латентным гепатитом С*** антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) и RNA HCV заключается в том, что природная (дикая) мутация вируса HCV повышает способность вируса к внутриклеточному капсидированию, тем самым значительно затрудняя процесс высвобождения и попадания в кровь новых молодых вирусных частиц. Внутриклеточное капсидирование вируса HCV приводит к очень низкому уровню виремии RNA HCV в крови, который не может быть обнаружен даже с помощью самого высокочувствительного ПЦР-анализа.

Распространенность

К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных исследований по изучению распространенности (частоты встречаемости) скрытого ***латентного гепатита С*** (оккультной HCV-инфекции) среди формально здоровых взрослых людей из общей популяции, включая здоровых доноров крови и костного мозга, а также среди взрослых пациентов с различными заболеваниями.

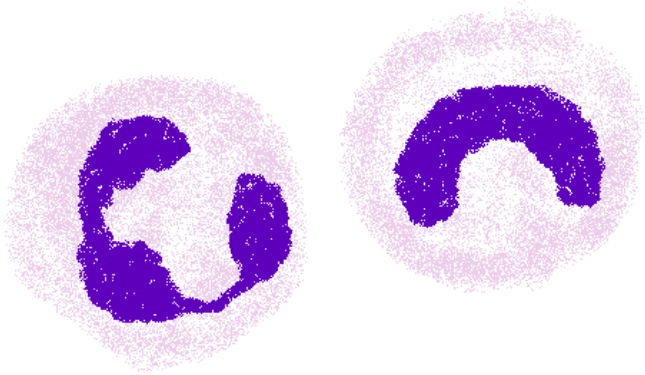
Результаты наиболее интересных исследований в хронологическом порядке (с 2004 г. по настоящее время) кратко представлены ниже:

- I. Castillo et al. (2004 г.) – среди 100 взрослых пациентов, не имевших антител к HCV, но с многолетней волнообразной гиперферментемией АЛТ показатель распространенности ***оккультного гепатита С*** составил 57%; RNA HCV была обнаружена в иммунных клетках PBMCs и гепатоцитах у 57 пациентов;
- G. Barril et al. (2008 г.) – среди 109 взрослых пациентов с ХБП (хронической болезнью почек) и почечной недостаточностью, которые получали лечение методом хронического гемодиализа и имели многолетнюю печеночную гиперферментемию АЛТ, показатель распространенности ***оккультной HCV-инфекции*** составил 45%; RNA HCV в иммунных клетках PBMCs периферической крови была выявлена у 49 больных;
- F. De Marco et al. (2009 г.) – среди 276 здоровых взрослых людей из общей популяции населения показатель распространенности ***латентного гепатита С*** составил 3,3%; RNA HCV была обнаружена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 9 человек;
- L. Bokharaei-Salim et al. (2011 г.) – среди 69 больных с криптогенным (неуточненным) заболеванием печени и многолетней волнообразной гиперферментемией АЛТ показатель распространенности ***оккультной HCV-инфекции*** составил 10%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 7 пациентов;
- F. De Marco et al. (2012 г.) – среди 314 здоровых взрослых людей из общей популяции населения показатель распространенности ***скрытого гепатита С*** составил 1,27%; RNA HCV была обнаружена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 4 человек;
- I. Castillo et al (2013 г.) – среди 52 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В показатель распространенности ***латентного гепатита С*** составил 40%; RNA HCV была выявлена в гепатоцитах и иммунных клетках PBMCs периферической крови у 21 больного;

- V. Keyvani et al. (2013 г.) – среди 45 больных с криптогенным циррозом печени неуточненной этиологии показатель распространенности ***оккультной HCV-инфекции*** составил 8,9%; RNA HCV была обнаружена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 4 больных;
- M. Gatserelia et al. (2014 г.) – среди 98 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых не было установлено никакого заболевания печени, показатель распространенности ***оккультного гепатита С*** составил 2%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 2 больных;
- M. Gatserelia et al. (2014 г.) – среди 34 больных с ВИЧ-инфекцией и криптогенным (неуточненным) заболеванием печени с гиперферментемией АЛТ показатель распространенности ***оккультной HCV-инфекции*** составил 12%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 4 пациентов;
- M. Gatserelia et al. (2014 г.) – среди 29 пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим хроническим гепатитом В показатель распространенности ***скрытого гепатита С*** составил 31%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 9 больных;
- I. Castillo et al. (2014 г.) – среди 87 больных с иммуноопосредованными гломерулонефритами показатель распространенности ***оккультного гепатита С*** составил 39%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 34 пациентов;
- L. Bokharaei-Salim et al. (2016 г.) – среди 59 пациентов с ВИЧ-инфекцией показатель распространенност ***латентного гепатита С*** составил 10,2%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 6 человек;
- R. Naghdi et al. (2017 г.) – среди 198 больных с ХБП и почечной недостаточностью, получавших лечение методом хронического гемодиализа, у которых не было установленных заболеваний печени и были нормальные показатели АЛТ, показатель распространенности ***оккультного гепатита С*** составил 3%; RNA HCV была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 6 пациентов;
- P. Lin et al. (2017 г.) – среди 458 здоровых взрослых доноров крови из общей популяции населения показатель распространенности ***оккультной HCV-инфекции*** составил 2,2%; RNA HCV РНК была выявлена в иммунных клетках PBMCs периферической крови у 10 человек.

Клиническое значение оккультной HCV-инфекции

На сегодняшний день достоверно установлено, что у лиц с ***оккультной HCV-инфекцией*** в течение длительного периода времени непосредственно в гепатоцитах и иммунных клетках PBMCs периферической крови персистирует RNA HCV и происходит активная репликация вируса HCV.



В этой связи представляются интересными результаты долгосрочного наблюдения 37 взрослых пациентов с ***оккультной HCV-инфекцией***. Сывороточные маркеры HCV контролировали в течение четерых с половиной лет (в среднем 55,7 месяцев), определяя антитела anti-HCV один раз в год, а RNA HCV в плазме крови и иммунных клетках PBMCs периферической крови каждые 3 мес. Результаты исследования показали, что RNA HCV в иммунных клетках PBMCs периферической крови периодически обнаруживали у 74% пациентов (23/37). Важно, что у больных с определяемой RNA HCV в иммунных клетках PBMCs периферической крови одновременно с этим регистрировали значительно более высокий уровень вирусной нагрузки RNA HCV непосредственно в гепатоцитах. Графическое изображение зависимости уровня активности АЛТ в крови от уровня вирусной нагрузки RNA HCV в иммунных клетках PBMCs периферической крови и гепатоцитах наглядно демонстрирует совпадение «вспышек» уровня активности АЛТ с уровнями вирусной нагрузки в иммунных клетках PBMCs периферической крови и клетках печени.

С учетом полученных доказательств активной репликации вируса в иммунокомпетентных клетках PBMCs периферической крови существует обоснованная эпидемиологическая обеспокоенность тем, что пациент с ***оккультным гепатитом С*** представляет собой источник инфекции и может заражать других людей.

Выводы и лечение

Существование ***латентного (оккультного) гепатита С*** среди здорового взрослого населения в целом и среди пациентов конкретных клинических групп, например, с многолетней неуточненной гиперферментемией АЛТ, у находящиеся на гемодиализе, с коинфекцией ВГВ и ВИЧ, у страдающих некоторыми лимфопролиферативными заболеваниями и иммуноопосредованным гломерулонефритом достаточно подробно и широко описано в специальной медицинской литературе.

К настоящему времени получены убедительные доказательства факта того, что оккультная HCV-инфекция является причиной прогрессирования заболевания печени вплоть до цирроза печени и/или ГЦК (гепатоцеллюлярной карциномы). Результаты выполненных исследований убедительно демонстрируют не только более «продвинутые» показатели печеночного фиброза у пациентов с ***оккультным гепатитом С***, но также и регресс фиброза у этих больных в результате эффективной безинтерфероновой противовирусной терапии.

Особое внимание в клинической практике следует уделять лабораторным методам, которые используют для первичной диагностики и динамического контроля ***оккультной HCV-инфекции***. Современные рекомендации поддерживают ПЦР-тестирование RNA HCV в иммунокомпетентных клетках PBMCs периферической крови в сочетании с ПЦР-анализом RNA HCV в гепатоцитах.

Оккультная HCV-инфекция имеет, вероятно, различные последствия в различных клинических ситуациях. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить их, особенно у тех пациентов, которые демонстрируют отклонения уровня активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТП) или другие признаки поражения печеночных клеток. Также необходимы новые данные о положительных эффектах лечения пациентов с оккультной HCV-инфекцией.

С учетом упомянутых выше эпидемиологических рисков и клинических особенностей оккультной HCV-инфекции главный вопрос заключается в том, нужно ли лечить и как лечить ***оккультный гепатит С***. Впервые эффективность терапии пегилированным интерфероном-альфа в сочетании с рибавирином была оценена у 10 пациентов с оккультным гепатитом С в 2006 г. Пациенты проходили лечение в течение 24 нед. и наблюдались еще в течение 24 нед. после окончания курса терапии. В начале курса лечения все имели повышенный уровень активности АЛТ и были RNA HCV положительными в иммунных клетках PBMCs периферической крови. Гистология ткани печени у этих больных показывала некроз гепатоцитов и активное печеночное воспаление. В конце лечения 80% пациентов имели нормальный уровень активности АЛТ и отрицательные результаты ПЦР-

тестирования RNA HCV в иммунных клетках PBMCs. Однако через 24 нед. после окончания курса терапии УВО (устойчивый вирусологический ответ) сохранился только в 30% случаев. Упомянутое исследование было выполнено в то далекое время, когда режим пегилированного интерферона-альфа в сочетании с рибавирином являлся стандартом медицинской помощи, и результаты соответствовали результатам лечения клинически манифестного хронического гепатита С. С появлением новых более эффективных ингибиторов прямого действия для лечения гепатита С необходимы обновленные исследования, которые позволили бы оценить эффективность безинтерфероновых ингибиторов при лечении пациентов с оккультной HCV-инфекцией.

На современном этапе основным препятствием для лечения пациентов с ***оккультным гепатитом С*** являются отсутствие общепризнанных методов ПЦР-тестирования RNA HCV в иммунных клетках PBMCs периферической крови, высокая стоимость новых ингибиторов для безинтерфероновой терапии и ограниченные данные о прогнозе и последствиях оккультной HCV-инфекции без лечения. Тем не менее стратегию и тактику лечения каждого конкретного пациента с оккультным гепатитом С должен определять лечащий врач, который несет полную ответственность за безопасность и конечный результат назначаемого лечения.