

©В. В. Потій¹, В. Т. Кірієнко², О. І. Глухова¹, С. Ю. Грищенко¹, Д. О. Потій¹
Донецький національний медичний університет, м. Лиман¹
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²

ОКУЛЬТНА HCV-ІНФЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Окультна HCV-інфекція, форма інфекції, яку визначають як наявність РНК HCV у гепатоцитах при відсутності РНК HCV в сироватці або плазмі крові за наявності або відсутності HCV-антитіл при використанні звичайних лабораторних тестів. Виявлення РНК у мононуклеарах периферійної крові й/або тканині печінки на сьогодні вважають золотим стандартом у діагностиці окультної HCV-інфекції. У статті представлено огляд наявних літературних даних, присвячених поширеності, клінічній характеристиці, вивченню факторів ризику розвитку окультної HCV-інфекції у пацієнтів із досвідом лікування, які досягли стійкої вірусологічної відповіді. Представлено дослідження, в яких вивчали зв'язок окультної форми HCV-інфекції із лімфо-проліферативними захворюваннями й криоглобулінемією. Визначено практичні рекомендації щодо виявлення окультної HCV-інфекції як можливої причини прогресування захворювання печінки у певних групах хворих.

Мета дослідження – покращити діагностику криптогенного гепатиту шляхом виключення окультної HCV-інфекції як можливої причини ураження печінки.

Результати численних літературних даних вказують на наявність окультної форми гепатиту С. Окультну форму гепатиту С необхідно виключити як можливу причину ураження печінки, особливо в осіб із прогресуванням захворювання: в осіб зі спонтанним кліренсом вірусу гепатиту С, у пацієнтів, які одержали протівірусну терапію з приводу хронічного гепатиту С й досягли стійкої вірусологічної відповіді, однак мають клінічні й/або лабораторні ознаки прогресування захворювання печінки; у пацієнтів із криптогенним захворюванням печінки після виключення можливих причин як вірусної (HCV, HBV, EBV, CMV тощо), так і невірусної етіології. Необхідні дослідження для подальшого довгострокового вивчення даної форми захворювання, оскільки ряд авторів заперечують існування окультної форми гепатиту С.

Ключові слова: окультна HCV-інфекція; тканина печінки; мононуклеари периферійної крові; протівірусна терапія; стійка вірусологічна відповідь; полімеразна ланцюгова реакція.

Окультну HCV-інфекція (OCI) визначають як наявність РНК HCV у гепатоцитах при відсутності вірусу гепатиту С у сироватці крові при наявності або відсутності анти-HCV за результатами звичайних тестів. Як правило, стандартна діагностика HCV-інфекції заснована на виявленні в сироватці крові антитіл і РНК HCV. На сьогодні ряд авторів представив інформацію, що підтверджує наявність окультної HCV-інфекції. Дану форму захворювання насамперед, було виявлено у групах підвищеного ризику, а саме, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, хворих з криптогенним гепатитом, особливо в осіб із анамнезом захворювання печінки більше 11 років [1].

Метою дослідження – покращити діагностику криптогенного гепатиту шляхом виключення окультної HCV-інфекції як можливої причини ураження печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ 1. Знайти актуальні статті, посилання на статті, реферати національних та міжнародних зустрічей, присвячені вивченню окультної форми HCV-інфекції за допомогою англійської текстової бази PubMed.

2. Виділити найінформативніші з практичної точки зору літературні джерела й процитувати основні їх положення.

3. Сформулювати головні висновки.

Останні три десятиліття були феноменальними у вивченні механізмів реплікації вірусу й лікування хронічної HCV-інфекції. Відкриття високоефективних режимів терапії із використанням пероральних протівірусних препаратів прямої дії дозволило не тільки значно збільшити частоту стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) (більше 90 %), але й скоротити тривалість терапії з 24–48 до 8–12 тижнів. Більшість рецидивів в умовах використання як більш ранніх інтерферонових режимів терапії, так і сучасних високоефективних схем терапії, трапляються у перші 12 тижнів після закінчення лікування. Однак у деяких випадках рецидиви виникають через 6 та більше місяців та навіть через роки після закінчення терапії. Хоча походження цих пізніх рецидивів є невизначеним, існує

думка, що виникнення останніх пов'язане з активацією прихованої (окультної) HCV-інфекції [1–6].

У 2004 р. про OCI уперше повідомили Pham et al. у анти-HCV позитивних хворих після спонтанного одужання або у пацієнтів із досвідом лікування режимами терапії, заснованими на інтерфероні, які досягли СВВ і мали нормальний рівень трансаміназ [1]. У цьому ж році Castillo et al. досліджували 100 пацієнтів із підвищеним рівнем трансаміназ нез'ясованої етіології й негативними результатами на наявність у сироватці крові антитіл до HCV і РНК вірусу. З метою виявлення OCI усім хворим виконали ідентифікацію РНК HCV у гепатоцитах методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією in-situ-гібридизацією. 57 із 100 випадків були позитивними на наявність РНК HCV у гепатоцитах, отриманих шляхом біопсії [6]. Крім того, у базах даних доступні результати деяких досліджень, виконаних до 2004 р. Так, у крос-секційному дослідженні, проведеному в 1992 р., повідомляли, що в біоптатах печінки визначалася РНК HCV у 13 з 22 випадків гепатиту ні А, ні В при відсутності вірусу в крові [7]. Автори проведених досліджень визнали існування двох форм окультної HCV-інфекції (табл.).

Поширеність вторинної OCI в популяції РНК HCV негативних, але анти-HCV позитивних осіб, залишається невідомим. Також невідомо про кількість пацієнтів з істинною OCI, у яких у крові анти-HCV не визначають, а в тканині печінки виявляють РНК HCV [2–6]. Виявлення РНК у мононуклеарах периферійної крові й/або тканині печінки на сьогодні вважають золотим стандартом у діагностиці OCI [2–9]. Головним обмеженням при виявленні OCI є відсутність стандартизованого, універсального високочутливого методу для виявлення HCV у лімфоцитах або тканині печінки. За результатами деяких досліджень, частота ідентифікації РНК HCV у мононуклеарах периферичної крові варіювала від 0 до 50 % [10–13]. Використовуючи менш чутливий метод ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу, Carreno et al. [10]

Таблиця. Характеристики окультного гепатиту С

	Вторинна ОСІ*	Істинна ОСІ
<i>Доказ ушкодження печінки</i>		
Підйом АлАТ	Немає	Так
<i>Гістологічні зміни</i>		
Запалення: від мінімального до помірного	Іноді	Часто
Фіброз: від мінімального до тяжкого	Часто	Часто
<i>Залучені органи</i>		
Печінка	Так	Так
Лімфатична система	Так	Так
Визначення анти-НСV	Позитивно	Негативно**
<i>Визначення РНК</i>		
Лімфатична система	Так	Так
Печінка	Так	Так
Тривалість персистенції	Не менше 9 років	Невідомо

Примітки: 1) * – резидуальна інфекція, яка триває після спонтанного одужання або після досягнення СВВ у результаті протівірусної терапії (ПВТ);

2) ** – антитіла до HCV можуть бути виявлені в 40 % випадків істинної ОСІ.

виявили РНК HCV у мононуклеарах периферійної крові у 6 (50 %) з 12 пацієнтів. І навпаки, Bernardin et al. [11], використовуючи більш високочутливий метод транскрипційно-опосередкованої ампліфікації, не виявили РНК HCV у мононуклеарах периферійної крові у жодного з 69 хворих, що не мали РНК HCV у сироватці. Ідентифікація останньої в біоптаті печінки широко варіювала, за результатами різних досліджень – від 0 до 83 % [14–17]. Naydon et al. виявили РНК у тканині печінки у 10 (83 %) з 12 пацієнтів методом ПЛР у режимі реального часу [14]. Barrett et al. показали, що ні в одній із 33 РНК HCV негативних жінок не визначали РНК у зразках тканини печінки при використанні чутливого методу вкладеної ПЛР із внутрішнім контролем [18]. Використовуючи ПЛР у режимі реального часу, Sugiyasu et al. повідомляють про відсутність РНК HCV у тканині печінки в пацієнтів зі спонтанним кліренсом вірусу на відміну від 2 хворих із хронічної HCV-інфекцією, які досягли СВВ після застосування інтерферону, та незважаючи на СВВ, у тканині печінки цих хворих продовжували визначати РНК HCV [16]. Подібні результати для пацієнтів зі спонтанним кліренсом HCV описали Tomimatsu et al., які не виявили РНК методом напівгніздової ПЛР у режимі реального часу в жодного з 6 хворих [17].

У ряді досліджень застосовували високоточні методи визначення РНК HCV, такі, як аналіз послідовності нуклеїнових кислот або гібридизація проб ампліфікації [19–29]. Pham et al. [22] одні з перших повідомили про ОСІ і на підтвердження своїх припущень використовували вищезазначені високочутливі тести, здатні виявити ≤ 10 еквівалент геному вірусу/мл (≤ 3 МЕ/мл) або ≤ 5 еквівалент геному вірусу/мкг ($\leq 1,5$ МЕ/мкг) [22]. Незважаючи на констатацію лікування й повну елімінацію РНК HCV або спонтанно, або після ПВТ, низький рівень останньої може зберігатися в плазмі крові (100–200 еквівалент геному вірусу або копій геному/мл), або до 100 еквівалент геному вірусу/мкг загальної вірусної РНК як у мононуклеарах периферичної крові, так і в зразках тканини печінки [22–25]. Також було показано, що частина пацієнтів з ОСІ інфекцією мала підвищений рівень цитокінів у крові, а в інших виявляли певну структуру експресії генів, яка відрізнялася від пацієнтів без ОСІ [19, 26].

В одному з досліджень автори використовували стимуляцію ex vivo мононуклеарів периферійної крові для виявлення ОСІ, підтвердженням якої була позитивна або негативна РНК HCV в сироватці крові, та виявлені антитіла до HCV [2, 19, 21, 30]. Для підвищення якості визначення ОСІ проводили забір матеріалів від тих самих пацієнтів у різні часові періоди [19, 21, 26]. Автори зробили висновок, що якісне та кількісне визначення РНК HCV мають вирішальне значення [31]. MacParland et al. [32] вважають, що виявлення мінімально низького рівня РНК HCV у плазмі й супернатантах, отриманих із культивованих мононуклеарів периферійної крові, пов'язано з інфікуванням HCV de novo нормальних людських Т-клітин і реплікацією вірусу in vitro, в осіб зі СВВ після терапії пегінтерфероном (ПегІНФ) і рибавірином (РБВ) терміном до 72 місяців. Досить 20–50 копій HCV для інфікування Т-клітин [32]. Схожі результати отримали K. Katayama et al., які показали, що 20 копій РНК HCV, виготовлених шляхом розведення сироватки, узяті у заражених шимпанзе в період гострої фази гепатиту С без збільшення рівня АЛТ, досить для інфікування здорових мавп [33].

Прийнято вважати, що РНК HCV виявляли в сироватці крові за допомогою високочутливих тестів. Однак Chen et al. повідомили про виявлення РНК HCV у тканині печінки й продовження вірусної реплікації у пацієнтів, що одержують ПВТ ПегІНФ/РБВ, разом з тим, коли вірусна РНК не виявлялася в сироватці. Ці дані допомагають пояснити більш пізнє виявлення РНК HCV у доступних клінічних випробуваннях, в осіб, які мали СВВ у 11,6 % з досліджених випадків [34]. Так, було обстежено 122 пацієнти з підозрою на ОСІ після передбачуваної СВВ. Використали методи виявлення анти-НСV ядерного білка, а також РНК HCV у печінці або мононуклеарах периферійної крові [35]. Анти-НСV ядерний білок виявили у сироватці й мононуклеарах периферійної крові у 36 % випадків. РНК HCV визначали у 74 із 122 (61 %) у мононуклеарах периферійної крові й у 70 з 122 (57 %) – у тканині печінки, що доводить наявність ОСІ у цих пацієнтів. У світлі цих досліджень, ОСІ буде присутня у пацієнтів, які є анти-НСV-позитивними й мали СВВ визначену як відсутність HCV-РНК у сироватці, при використанні

наявних водночас методів ідентифікації вірусу [36]. Ці дані переконливо показують, що ОСІ може бути наявна, принаймні, у деяких пацієнтів, зі спонтанним кліренсом, або після ПБТ і досягнення СВВ [37, 38, 39]. Ansaldo et al. [40], Castillo et al. [6] повідомили про розвиток ОСІ в анти-HCV-позитивних пацієнтів до 2,7 % серед населення Італії. У своєму дослідженні de Marco et al. [3] стверджували, що поширеність ОСІ серед “здорового” населення Італії становить 3,3 % осіб, у яких в сироватці не визначали ні антитіла до HCV, ні РНК, однак останню було виявлено в мононуклеарах периферійної крові. Кількість учасників у цьому дослідженні була відносно невеликою, при обстеженні лише у 3,3 % із 276 респондентів була позитивна РНК HCV при негативних антитілах до HCV, що підтверджує наявність істинної ОСІ. Ця знахідка свідчить про те, що HCV-інфекція може передаватися від “здорової” людини з ОСІ до HCV-негативної особи [41]. Ці спостереження пояснюють, чому, незважаючи на численні підходи, один з яких лейкоцитарні фільтри, спрямовані на зниження передачі вірусу з переливанням продуктів крові, все-таки можливі випадки інфікування HCV-інфекцією [34, 35].

L. DeMarcoi et al. [42] оцінювали поширеність ОСІ у великого контингенту пацієнтів (314) із захворюваннями печінки, що не мали клінічного доказу HBV, HCV, CMV й інших можливих вірусних захворювань, і які підходили під визначення природного перебігу ОСІ. Виявилось, що поширеність останньої в дослідній групі хворих склала 1,27 %. З більшою частотою (до 28 %) ОСІ встановили у HBV-носіїв [36]. Довгострокові спостереження за пацієнтами з ОСІ дозволяють припустити, що в більшості випадків інфекція носить транзитний характер, із низьким рівнем виявлення РНК HCV у мононуклеарах периферійної крові після 12–18 місяців спостереження. Однак існують періодичні (з періодами визначення й зникнення РНК HCV у мононуклеарах) й потенційно довгострокові форми ОСІ [36]. Проте для підтвердження цієї інформації необхідні майбутні дослідження. Дані Barril et al. [43] відносно періодичної ОСІ узгоджуються з даними Castillo et al. [44], які повідомили про серію з 37 випадків ОСІ, що проявлялася підвищенням рівня трансаміназ на протязі що найменш 12 місяців, з персистентно дуже низьким, періодично виявленим рівнем РНК HCV у сироватці й мононуклеарах периферійної крові пацієнтів у середньому на протязі 55,7 місяця. Результати десятилітніх спостережень за хворими, які досягли СВВ та мали нормальний рівень трансаміназ, демонстрували наявність невеликого рівня РНК HCV у сироватці або плазмі, мононуклеарах периферійної крові, і/або печінковій тканині від 10 до 100 % залежно від чутливості методів [10], використаних для виявлення РНК HCV, що свідчило про наявність ОСІ [2, 23–25]. У цих пацієнтів, незважаючи на значне поліпшення гістологічних показників тканини печінки після досягнення СВВ, було відзначено мінімальну активність захворювання, яка проявлялася фокусами печінкового некрозу, лімфоцитарною інфільтрацією та різними стадіями фіброзу печінки [23, 25].

У подібних, але не ідентичних дослідженнях, Barril et al. [43] повідомляють про наявність ОСІ у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі – в 45 % із 109 хворих. Ці дослідники також повідомили про можливість передачі HCV від осіб з ОСІ. Зокрема, вони виявили, що наявність ОСІ серед родичів пацієнтів, яких вони спостерігали, можна порівняти із частотою поширення HCV-інфекції

серед представників родин пацієнтів із підтвердженою лабораторно HCV-інфекцією [44]. Однак доповіді Barril et al. [43] відрізняються від думки інших авторів [45], яким не вдалося визначити випадки ОСІ у різних групах пацієнтів з імуносупресією, зокрема були включені 28 пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями [46] й 26 осіб, які перенесли трансплантацію нирки [47]. Виникає питання, чи існує зв'язок між наявністю ОСІ й розвитком лімфопроліферативних захворювань [48] або криоглобулінемії [49]. Youssef et al. [50] досліджували на наявність ОСІ пацієнтів з Єгипту із різними лімфопроліферативними захворюваннями. У дане дослідження були залучені 100 осіб, у тому числі 50 хворих із нещодавно діагностованими лімфопроліферативними захворюваннями і 50 – анти-HCV-негативних пацієнтів, які склали групу контролю. У 13 (26 %) із 50 пацієнтів із групи із лімфопроліферативними захворюваннями виявили анти-HCV і РНК вірусу в сироватці крові, що вказувало на хронічну HCV-інфекцію. У 18 (36 %) з 50 пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями РНК HCV виявили в мононуклеарах периферійної крові. Важливо відзначити, що в 10 із цих 18 випадків були відсутні анти-HCV та РНК вірусу в сироватці крові, що вказувало на істинні випадки ОСІ. При цьому в контрольній групі, яку склали анти-HCV-негативні пацієнти, критеріям ОСІ відповідали 2 (4 %) осіб, у яких РНК HCV була знайдена в мононуклеарах периферійної крові. В усіх 12 випадках істинної ОСІ було ідентифіковано 4 генотип вірусу, що переважає в Єгипті [50]. У ще одному дослідженні Farahani et al. [51] визначили ОСІ в 2 (1,9 %) із 104 пацієнтів з Ірану із лімфопроліферативними захворюваннями. Автори запропонували визначати РНК HCV в осіб із лімфопроліферативними захворюваннями в мононуклеарах периферійної крові при відсутності біопсії печінки [51]. У подібному дослідженні РНК HCV виявили в мононуклеарах периферійної крові в 5 (56 %) з 9 пацієнтів із хронічним гепатитом С та змішаною криоглобулінемією, і які досягли СВВ після ПБТ [52].

В іншому дослідженні [53] автори повідомили про ОСІ (виявлення вірусної РНК у мононуклеарах периферійної крові або в сироватці після ультрацентрифугування) в 34 із 87 пацієнтів з набутим імуносередкованим гломерулонефритом і в 1 із 26 пацієнтів контрольної групи зі спадковим гломерулонефритом. Усі вивчені випадки були РНК HCV-негативними в сироватці крові, при використанні доступних на сьогодні стандартних тестів [54]. Результати мультиваріантного аналізу продемонстрували значно більш високий ризик ОСІ у пацієнтів з імуносередкованим гломерулонефритом порівняно зі спадковою формою останнього (відношення шансів 13:29). Крім того, частота розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, як правило, вище у групі хворих на ОСІ порівняно з пацієнтами без ОСІ [53].

В одному з останніх багатоцентричних досліджень, проведеному в Єгипті, автори вивчали поширеність ОСІ серед 1280 пацієнтів із хронічною HCV-інфекцією, які одержали лікування софосбувіром (400 мг) і даклатасвіром (60 мг) упродовж 12 тижнів і досягли СВВ12. Пацієнтів відібрали випадково із трьох спеціалізованих єгипетських центрів. Усім хворим виконали ПЛР у режимі реального часу з метою виявлення РНК HCV у сироватці й мононуклеарах периферійної крові. Результати показали, що РНК HCV виявили в мононуклеарах периферійної крові у 50 (3,9 %) випадках. В усіх цих пацієнтів був виражений фіброз і під-

вищення рівня АЛТ до лікування. Показники хворих без окультної HCV-інфекції та з ОСІ порівнювали, використовуючи логістичний регресійний аналіз, у результаті чого автори зробили висновок, що найбільш значущими предикторами для пацієнтів є: високе вірусне навантаження перед ПВТ, підвищений рівень АЛТ, виражений фіброз, подовжений протромбіновий час, низький рівень альбуміну, цироз печінки (клас В за Чайлд-П'ю), досвід ПВТ і підвищення рівня білірубину. Імовірність наявності ОСІ з коефіцієнтами відношення шансів (OR) склала 7,03; 5,13; 4,4; 2,68; 2,52; 1,9; 1,5; 1,2 відповідно [55].

Таким чином, існування ОСІ достатньо описано в літературі як для окремих груп населення (пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, коінфікованих HBV або HIV, хворих з імуносередкованим гломерулонефритом), так і для населення в цілому. Тим не менш особливу увагу повинні приділити методам, які використовують для діагностики й спостереження за хворими з ОСІ. Хоча біопсія печінки залишається золотим стандартом, остання не завжди може бути виконана для діагностики, а тим більше для моніторингу захворювання. Сучасні літературні данні підтримують тестування мононуклеарів периферійної крові з використанням ПЛР з ультрацентрифугованням. Однак на сьогодні не існує стандартизованого, універсального високочутливого методу для виявлення HCV у лімфоцитах або тканині печінки, що є головним обмеженням у виявленні ОСІ, й

що потребує майбутніх досліджень. Крім того, необхідні додаткові дослідження з метою визначення можливості передачі HCV від хворого з ОСІ до здорової людини, вивчення природного перебігу даної форми захворювання та специфічних клінічних наслідків ОСІ. Й нарешті, не з'ясовано, чи призводить лікування ОСІ до зниження захворюваності та/або смертності від кінцевих стадій захворювання печінки.

На наш погляд, дана інформація є корисною й може бути використана в практичній охороні здоров'я при удосконаленні методів діагностики для виявлення ОСІ.

ВИСНОВКИ Результати численних літературних даних вказують на наявність окультної форми гепатиту С. Окультну форму гепатиту С необхідно виключити як можливу причину ураження печінки, особливо в осіб із прогресуванням захворювання:

– в осіб зі спонтаним кліренсом вірусу гепатиту С, у пацієнтів, які одержали ПВТ з приводу хронічного гепатиту С й досягли СВВ, однак мають клінічні й/або лабораторні ознаки прогресування захворювання печінки;

– у пацієнтів із криптогенним захворюванням печінки після виключення можливих причин як вірусної (HCV, HBV, EBV, CMV тощо), так і невірусної етіології.

Перспективи подальших досліджень Необхідні дослідження для подальшого довгострокового вивчення даної форми захворювання, оскільки ряд авторів заперечує існування ОСІ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Occult HCV Infection: The current state of knowledge / M. S. Rezaee- Zavareh, R. Hadi, H. Karimi-Sari [et al.] // *Iran Red Crescent Med. J.* – 2015. – Vol. 17 (11). – Article e34181.
2. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C / T. N. Q. Pham, S. A. MacParland, P. M. Mulrooney [et al.] // *Journal of Virology.* – 2004. – Vol. 78 (11). – P. 5867–5874.
3. Occult HCV infection: an unexpected finding in a population unselected for hepatic disease / L. de Marco, A. Gillio-Tos, V. Fiano [et al.] // *PLoS ONE.* – 2009. – Vol. 4 (12). – Article e8128.
4. Long-term follow-up after cure from chronic hepatitis C virus infection shows occult hepatitis and a risk of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients / C. Lybeck, E. D. Brenndörfer, M. Sällberg [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 31 (4). – P. 506–513.
5. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved sustained virologic response to direct-acting antiviral agents / M. M. Yousif, A. Elsadek Fakhr, E. A. Morad [et al.] // *Infez. Med.* – 2018. – Vol. 26 (3). – P. 237–243.
6. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown / I. Castillo, M. Pardo, J. Bartolome [et al.] // *J. Infect Dis.* – 2004. – Vol. 189 (1). – P. 7–14.
7. Detection of hepatitis C viral RNA sequences in fresh and paraffin-embedded liver biopsy specimens of non-A, non-B hepatitis patients / D. Bresters, H. T. Cuyper, H.W. Reesink [et al.] // *J. Hepatol.* – 1992. – Vol. 15 (3). – P. 391–395.
8. Occult hepatitis C virus infection among haemodialysis patients / N. K. Ali, R. R. Mohamed, B. E. Saleh [et al.] // *Arab J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 19 (3). – P. 101–105.
9. Detection of HCV genome in peripheral blood mononuclear cells of Iranian seropositive and HCV RNA negative in plasma of patients with beta-thalassemia major: Occult HCV infection / R. Kahyesh-Esfandiary, Z. A. Sadigh, M. Esghaei [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2019. – Vol. 91. – P. 107–114.
10. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the liver of healthy, anti-HCV antibody-positive, serum HCV RNA-negative patients with normal alanine aminotransferase levels / V. Carreño, M. Pardo, J. M. López-Alcorocho [et al.] // *Journal of Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 194 (1). – P. 53–60.
11. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia / F. Bernardin, L. Tobler, I. Walsh [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47 (5). – P. 1446–1452.
12. Austria A. Occult hepatitis c virus infection: A review / A. Austria, G. Y. Wu // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2018. – Vol. 6 (2). – P. 155–160.
13. Occult HCV infection (OCI) diagnosis in cirrhotic and non-cirrhotic naïve patients by intra-PBMC nested viral RNA PCR / M. D. A. Abd Alla, S. A. Elibiary, G. Y. Wu, M. K. El-Awady // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2017. – Vol. 5 (4). – P. 319–326.
14. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection / G. H. Haydon, L. M. Jarvis, C. S. Blair [et al.] // *Gut.* – 1998. – Vol. 42 (4). – P. 570–575.
15. Prevalence of occult hepatitis C virus among hemodialysis patients in Tanta university hospitals: a single-center study / G. Abdelmoemen, S. A. Khodeir, S. Abou-Saif // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018. – Vol. 25 (6). – P. 5459–5464.
16. Histological improvement of chronic liver disease after spontaneous serum hepatitis C virus clearance / Y. Sugiyasu, N. Yuki, T. Nagaoka [et al.] // *Journal of Medical Virology.* – 2003. – Vol. 69 (1). – P. 41–49.
17. Negative strand of hepatitis C virus RNA in the liver of patients with chronic hepatitis C after interferon treatment / M. Tomimatsu, H. Endou, H. Takahashi [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 1997. – Vol. 12 (9–10). – P. 629–632.
18. Intrahepatic hepatitis C viral RNA status of serum polymerase chain reaction-negative individuals with histological changes on liver biopsy / S. Barrett, N. Kieran, E. Ryan, J. O'Keane // *J. Hepatology.* – 2001. – Vol. 33 (6). – P. 1496–1502.

19. Pham T. N. Q. Chronic hepatitis C and persistent occult hepatitis C virus infection are characterized by distinct immune cell cytokine expression profiles / T. N. Q. Pham, S. E. Mercer, T. I. Michalak // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2009. – Vol. 16 (8). – P. 547–556.
20. Prevalence of occult hepatitis C virus infection among blood donors in Jiangsu, China / H. Lin, X. Chen, S. Zhu [et al.] // *Intervirology*. – 2016. – Vol. 59 (4). – P. 204–210.
21. Detection of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved a sustained virologic response to direct-acting antiviral agents for recurrent infection after liver transplantation / S. Elmasry, S. Wadhwa, B. R. Bang [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152(3). – P. 550–553.
22. Antagonistic expression of hepatitis C virus and alpha interferon in lymphoid cells during persistent occult infection / T. N. Q. Pham, P. M. Mulrooney-Cousins, S. E. Mercer [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2007. – Vol. 14 (8). – P. 537–548.
23. High prevalence of occult hepatitis C infection in predialysis patients / L. H. B. C. Sette, E. P. A. Lopes, N. C. Guedes Dos Anjos [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 11 (1). – P. 109–118.
24. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies / I. Castillo, J. Martinez-Ara, T. Olea [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86 (3). – P. 619–624.
25. Prevalence and risk factors of occult hepatitis C infections in blood donors from Mexico City / M. L. Martínez-Rodríguez, L. A. Uribe-Noguez, C. I. Arroyo-Anduiza [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13 (10). – Article e0205659.
26. Occult hepatitis C infection among hemodialysis patients: A prevalence study / R. Naghdi, Ranjbar, F. Bokharaei-Salim, H. Keyvani [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2017. – Vol. 16 (4). – P. 510–513.
27. Seronegative and occult hepatitis C virus infections in patients with hematological disorders / G. F. Helaly, A. G. Elsheredy, A. A. El Basset Mousa [et al.] // *Arch. Virol.* – 2017. – Vol. 162 (1). – P. 63–69.
28. Search for the presence of occult hepatitis C in patients with treatment-induced viral clearance using an ultrasensitive assay / P. Dzekova-Vidimliski, I. G. Nikolov, N. Matevska-Geshkovska [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek.* – 2016. – Vol. 144 (7–8). – P. 418–423.
29. Detection of hepatitis C virus (HCV) core-specific antibody suggests occult HCV infection among blood donors / J. A. Quiroga, A. Avellón, J. Bartolomé [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56 (7). – P. 1883–1890.
30. Occult hepatitis C virus infection in hemodialysis patients; single center study / S. El-Shishtawy, N. Sherif, E. Abdallah [et al.] // *Electron Physician*. – 2015. – Vol. 7(8). – P. 1619–1625.
31. Pham T. N. Q. Hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cells of individuals with isolated anti-hepatitis C virus antibody reactivity / T. N. Q. Pham, T. I. Michalak // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48 (1). – P. 350–351.
32. Hepatitis C virus persisting after clinically apparent sustained virological response to antiviral therapy retains infectivity in vitro / S. A. MacParland, T. N. Q. Pham, C. S. Guy, T. I. Michalak // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (5). – P. 1431–1441.
33. Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission / K. Katayama, J. Kumagai, Y. Komiya [et al.] // *Intervirology*. – 2004. – Vol. 47(1). – P. 57–64.
34. Persistence of hepatitis C virus during and after otherwise clinically successful treatment of chronic hepatitis C with standard pegylated interferon α -2b and ribavirin therapy / A. Y. Chen, M. Zeremski, R. Chauhan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8(11). – Article e80078.
35. Diagnosis of occult hepatitis C without the need for a liver biopsy / I. Castillo, J. Bartolomé, J. A. Quiroga [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2010. – Vol. 82 (9). – P. 1554–1559.
36. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients / S. L. George, B. R. Bacon, E. M. Brunt [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (3). – P. 729–738.
37. Carreño V. Seronegative occult hepatitis C virus infection: clinical implications / V. Carreño // *J. Clin. Virol.* – 2014. – Vol. 61 (3). – P. 315–320.
38. Occult hepatitis C virus infection in patients with autoimmune hepatitis / M. S. Rezaee Zavareh, S. M. Alavian, H. Karimisari [et al.] // *Hepat. Mon.* – 2014. – Vol. 14 (8). – Article e16089.
39. Rare occurrence of occult hepatitis C virus in apparently uninfected injecting drug users: a two-center, masked, case-control study / P. B. Sugden, T. N. Q. Pham, S. Ratnarajah [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2013. – Vol. 20 (10). – P. 725–728.
40. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy / F. Ansaldi, B. Bruzzone, S. Salmaso [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2005. – Vol. 76 (3). – P. 327–332.
41. Hepatitis C virus infection in the family setting of patients with occult hepatitis C / I. Castillo, J. Bartolomé, J. A. Quiroga, [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2009. – Vol. 81 (7). – P. 1198–1203.
42. Prevalence and follow-up of occult HCV infection in an Italian population free of clinically detectable infectious liver disease / L. De Marco, P. Manzini, M. Trevisan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (8). – Article e43541.
43. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients / G. Barril, I. Castillo, M. D. Arenas [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 19 (12). – P. 2288–2292.
44. Long-term virological follow up of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, J. Bartolomé, J. A. Quiroga [et al.] // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31 (10). – P. 1519–1524.
45. The myth of occult hepatitis C infection / P. Halfon, M. Martinot-Peignoux, P. Cacoub // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50 (5). – Article 1675.
46. Absence of occult hepatitis C virus infection in patients under immunosuppressive therapy for oncohematological diseases / N. Coppola, M. Pisaturo, S. Guastafierro [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54 (4). – P. 1487–1489.
47. Izopet J. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients / J. Izopet // *Transplant International*. – 2010. – Vol. 23 (6). – P. 594–601.
48. Roque Cuéllar M. C. Lymphomagenesis-related gene expression in B cells from sustained virological responders with occult hepatitis C virus infection / M. C. Roque Cuéllar, J. R. García-Lozano, B. Sánchez // *J. Viral Hepat.* – 2016. – Vol. 23 (8). – P. 606–613.
49. HCV-інфекція й лімфопроліферація (огляд літератури) / В. В. Потій, И. А. Зайцев, В. Т. Кірієнко [та ін.] // *Вісник наукових досліджень*. – 2016. – № 3. – С. 7–10.
50. Prevalence of occult hepatitis C virus in Egyptian patients with chronic lymphoproliferative disorders / S. S. Youssef, A. S. Nasr, T. E. I. Zanaty [et al.] // *Hepatitis Research and Treatment*. – 2012. – Vol. 2012. – Article 429784.
51. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in Iranian patients with lymphoproliferative disorders / M. Farahani, F. Bokharaei-Salim, M. Ghane [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2013. – Vol. 85 (2). – P. 235–240.
52. Giannini C. Association between mixed cryoglobulinemia, translocation (14;18), and persistence of occult HCV lymphoid infection after treatment / C. Giannini, F. Giannelli, A. L. Zignego // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43 (5). – P. 1166–1167.
53. Attar B. M. A new twist to a chronic HCV infection: Occult hepatitis C / B. M. Attar, D. Van Thiel // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2015. – Vol. 2015. – Article 579147.
54. De Marco L. When to search for occult infection after eradication of hepatitis C? / L. De Marco, R. Pellicano // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153. – P. 327–333.
55. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: a multi-center study / Mohamed A. Mekky, Hani I. Sayed, Mohamed O. Abdelmalek [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2019. – Vol. 12. – P. 273–279.

©V. V. Potii¹, V. T. Kiriienko², O. I. Glukhova¹, S. Y. Gryshchenko¹, D. O. Potii¹

*Donetsk National Medical University, Lyman¹
O. Bohomolets National Medical University, Kyiv²*

OCULT HCV-INFECTION (LITERATURE REVIEW)

Summary. Occult HCV infection, a form of infection that is defined as the presence of RNA in hepatocytes with the presence of HCV RNA in serum or plasma, in the presence or in the absence of HCV antibodies using usual laboratory tests. Detection of RNA in mononuclear cells of peripheral blood and/or liver tissue, today, is considered the gold standard in the diagnosis of occult HCV infection. This article provides an overview of currently available literature data on the prevalence, clinical characteristics, study of risk factors for occult HCV infection in patients with treatment experience who have achieved a sustained virological response. Presented studies that have learned the relationship of the occult form of HCV-infection with lymphoproliferative diseases and cryoglobulinemia. Practical recommendations are given regarding the search for an occult HCV infection as a possible cause of the progression of liver disease in certain groups of patients.

The aim of the study – to improve the diagnosis of cryptogenic hepatitis, by exclusion occult HCV infection, as a possible cause of liver damage.

Numerous literature data indicate the presence of the occult form of hepatitis C. The occult form of hepatitis C should be excluded as a possible cause of liver damage, especially in patients with disease progression: in patients with spontaneous clearance of hepatitis C virus, in patients, who received antiviral treatment for chronic hepatitis C and achieved a sustained virological response, however, have clinical and/or laboratory signs of liver disease progression; in patients with cryptogenic liver disease, after excluding possible causes of both viral (HCV, HBV, EBV, CMV, etc.) and non-viral etiology. Research is needed for further long-term study of this form of the disease, since a number of authors deny the existence of an occult form of hepatitis C.

Key words: occult HCV-infection; liver tissue; peripheral blood mononuclear cells; antiviral treatment; sustained virological response; polymerase chain reaction.

©В. В. Потій¹, В. Т. Кириєнко², Е. І. Глухова¹, С. Ю. Грищенко¹, Д. А. Потій¹

*Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман¹
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев²*

ОКУЛЬТНАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Оккультная HCV-инфекция, форма инфекции, которая определяется как наличие РНК в гепатоцитах при отсутствии РНК HCV в сыворотке или плазме крови, при наличии или отсутствии HCV-антител при использовании обычных лабораторных тестов. Обнаружение РНК в мононуклеарах периферической крови и/или ткани печени на сегодняшний день считается золотым стандартом в диагностике оккультной HCV-инфекции. В данной статье представлен обзор доступных на сегодняшний день литературных данных, посвященных распространенности, клинической характеристики, изучению факторов риска развития оккультной HCV-инфекции у пациентов с опытом лечения, которые достигли устойчивого вирусологического ответа. Представлены исследования, изучавшие связь оккультной формы HCV-инфекция с лимфопролиферативными заболеваниями и криоглобулинемией. Даны практические рекомендации в отношении поиска оккультной HCV-инфекции как возможной причины прогрессии заболевания печени в определенных групп больных.

Цель исследования – улучшить диагностику криптогенного гепатита путем исключения оккультной HCV-инфекции как возможной причины поражения печени.

Результаты многочисленных литературных данных указывают на наличие оккультной формы гепатита С. Оккультную форму гепатита С необходимо исключить как возможную причину поражения печени, особенно у лиц с прогрессированием заболевания: у лиц со спонтанным клиренсом вируса гепатита С, у пациентов, которые получили противовирусную терапию по поводу хронического гепатита С и достигли устойчивого вирусологического ответа, однако имеют клинические и/или лабораторные признаки прогрессирования заболевания печени; у пациентов с криптогенным заболеванием печени после исключения возможных причин как вирусной (HCV, HBV, EBV, CMV и т.д.), так и невирусной этиологий. Необходимы исследования для дальнейшего долгосрочного изучения данной формы заболевания, поскольку ряд авторов отрицают существование оккультной формы гепатита С.

Ключевые слова: оккультная HCV-инфекция; ткань печени; мононуклеары периферической крови; противовирусная терапия; устойчивый вирусологический ответ; полимеразная цепная реакция.

Адреса для листування: В. В. Потій, Донецький національний медичний університет, вул. Привокзальна, 27, Лиман, 84404, Україна, e-mail: quicky@ukr.net