ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА ВИРУСА В СЕМЕЙНЫХ ОЧАГАХ

Фарида Мударисовна Якупова, Вильдан Хайруллаевич Фазылов

Кафедра инфекционных болезней (зав. – проф. В.Х. Фазылов) Казанского государственного медицинского университета, e-mail: faridaleto@mail.ru

Реферат

Изучено распространение генотипов А и D HBV в Республике Татарстан: у 85,8% обнаружен D-генотип HBV, у 7,8% – генотип А. У больных хроническим вирусным гепатитом В с генотипом А чаще регистрировались искусственные пути передачи, репликативная активность инфекционного процесса сопровождалась умеренными воспалительными изменениями при естественном течении инфекционного процесса. В результате проведения противовирусной терапии у них не получен стойкий вирусологический ответ.

Ключевые слова: хронический гепатит В, семейные очаги, генотип HBV.

Вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей остаются серьезной медико-социальной проблемой. В Российской Федерации в 2007 г. диагноз хронического вирусного гепатита (ХГВ) впервые был установлен у 19953 человек, из них 3780 больных проживают в Республике Татарстан. Факторами поддержания эпидемического и прогрессирования инфекционного процесса при HBV-инфекции являются многообразие естественных путей передачи и высокая распространенность HBV-инфекции среди лиц репродуктивного возраста с формированием семейных очагов, мягкое клиническое течение, особенности иммунного статуса пациента и биологии HBV, в том числе генотип вируса [1, 2, 5].

Целью работы являлось определение распространенности генотипов HBV в Республике Татарстан и их клинико-эпидемиологическое значение в семейных очагах ХГВ.

Обследовано 268 больных с верифицированным диагнозом ХГВ различной активности, проживающих в г. Казани и районах Республики Татарстан, находящихся на диспансерном наблюдении в консультативном гепатологическом кабинете Республиканской клинической инфекционной больницы. Генотипы HBV исследовали в ЦНИИЭ Роспотребнадзора (руководитель – канд. мед. наук В.П. Чуланов). Выделение проб ДНК HBV и их амплификацию проводили с использованием тест-системы “АмплиСенс HBV”, генотипирование вируса – путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) с помощью коммерческих эндонуклеаз рестрикции производства ООО «СибЭнзим»

(Россия). Для исследования эволюционных отношений между изолятами HBV применяли метод построения филогенетического дерева – метод минимальной эволюции (7–9).

У больных ХГВ, проживающих в Республике Татарстан, в целом (независимо от семейных очагов) выявлены два генотипа HBV – А и D. У 230 (85,8%) человек обнаружен D-генотип HBV, у 21 (7,8%) – генотип А, у 17 (6,4%) – генотип вируса не установлен в связи с неопределяемым уровнем ДНК HBV. По данным отечественных авторов, на территории России доминирует генотип D HBV – от 92 до 100%, были обнаружены также изоляты HBV, принадлежащие к генотипам А (2,4–7,6%) и С (1,7%) [4, 6].

Для подтверждения заражения в условиях тесного бытового общения у больных из семейных очагов были проведены генотипирование и филогенетический анализ изолятов вируса, позволяющие установить факт общего происхождения штамма HBV [6]. У пациентов в семейных очагах ХГВ превалировал D-генотип (93,0%), у 7,0% больных выявлен генотип А, в двух семьях имело место расхождение генотипов. Нами было отмечено отсутствие возможного сочетания генотипов у больных ХГВ, тогда как в литературе описан случай выявления 2 или 3 генотипов HBV у 12,2% больных. Филогенетический анализ подтвердил полную идентичность обнаруженных изолятов вируса среди инфицированных членов семьи в 15 из 17 обследованных семейных очагов. В одной семье у женщины и ее ребенка обнаружены различные штаммы HBV, относившиеся к одному генотипу D, что предполагает независимое друг от друга инфицирование, подтверждавшееся и данными эпидемиологического анамнеза (проведение у них оперативных вмешательств). Во второй семье у двух больных (матери и сына) выявлена идентичность штаммов вируса, а у 3-го больного ХГВ (племянника) филогенетическое родство по HBV не подтвердилось, следовательно, он был заражен независимо от родственников, вероятно, перинатальным путем, так как его мать перенесла острый гепатит В во время беременности с последующим выздоровлением.

Для определения клинико-эпидемиологи-

ческих особенностей, характеризующих семейные очаги инфекции, нами было проведено обследование 53 семей, в которых инфицировано вирусом гепатита В от 2 до 5 человек, причем чаще (в 81% случаев) родители и их дети. Маркеры HBV-инфекции были выявлены у 68,5% членов семей, из них у 85,7% был установлен диагноз ХГВ, в том числе у 1,2% с исходами в цирроз печени и у 0,6% в гепатоцеллюлярную карциному. Средний возраст на момент выявления маркеров HBV-инфекции у взрослых ($n=50$) составил $26,0\pm 1,5$ года, а при обращении за специализированной медицинской помощью — $32,6\pm 1,6$ года, у детей ($n=57$) — соответственно $9,8\pm 2,9$ и $11,0\pm 0,6$. Анализ путей инфицирования выявил превалирование контактно-бытового (69,1%), так как лица, имеющие внутрисемейные бытовые «кровяные контакты», являются одной из приоритетных групп риска по заболеваемости гепатитом В [5]. Перинатальный путь инфицирования установили у 12 (21,1%) больных с клинико-лабораторными признаками ХГВ, выявленными в первые 6 месяцев жизни, ятрогенный — у 9,3% взрослых и детей, а у 20,0% взрослых пациентов — половой. HBsAg был обнаружен у 56,0% больных при обследовании по контакту с больным ХГВ или «носителем», у 33,0% — при обращении за медицинской помощью, не связанной с патологией печени, у 8,0% — по клиническим показаниям при выявлении гепатомегалии и/или повышении уровня АлАТ, у 3,0% — при диспансерном наблюдении после острого гепатита В. Клиническая симптоматика у больных ХГВ была представлена астеновегетативным синдромом (слабость, чаще по утрам, быстрая утомляемость) у 53,3% взрослых и у 31,1% детей, гепатоспленомегалией у 25,5% и у 55,3%, диспептическим синдромом (горечь во рту, боли или чувство тяжести в правом подреберье, снижение аппетита, тошнота, непереносимость жирной пищи, нарушения стула) у 63,3% и 63,5% соответственно. Внепеченочные знаки чаще встречались у детей (10,8%) и пожилых пациентов (13,3%). У небольшой части пациентов (6,7%) отсутствовали какие-либо жалобы на самочувствие. Фаза репликации HBV была зарегистрирована у 83,3% взрослых и у 81,1% детей, а АлАТ превышал норму на 60,36% ($p<0,05$) у взрослых и на 78,69% ($p<0,05$) у детей. По данным морфологической диагностики ($n=17$) средний балл индекса гистологической активности (ИГА) у взрослых составил $7,8\pm 1,1$, у детей — $10,0\pm 1,3$, степень фиброза — $1,3\pm 0,3$ у взрослых и $1,4\pm 0,4$ — у детей с ХГВ. Противовирусная терапия у больных ХГВ из семейных очагов не приводила к нормализации активности АлАТ и сопровождалась стойким вирусологическим ответом в 9,0% случаев.

Пациент П. 22 лет перенес легкую желтуш-

ную форму острого гепатита В с исходом в ХГВ. Эпиданамнез: операции и гемотрансфузии не проводились, употребление внутривенных психоактивных веществ отрицает, были случайные незащищенные половые контакты. При обследовании контактных членов семьи HBsAg выявлен у матери и младшего брата Д. Отец семейства здоров, не привит.

Во время длительного диспансерного наблюдения за семейным очагом у пациента П. (старшего сына в семье) сохранялась минимальная репликативная активность ХГВ без воспалительных изменений со стороны печени на фоне базисной терапии. У матери при наличии HBsAg в сыворотке крови ДНК HBV не определялась в течение 5 лет, отмечался нормальный уровень АлАТ, отсутствовали клинические проявления ХГВ.

У пациента Д. была установлена высокая репликативная активность ХГВ с гистологическими признаками воспаления (ИГА — 12 баллов) и перипортальным фиброзом, что потребовало проведения противовирусной терапии. Комбинированная противовирусная терапия была отменена на девятом месяце терапии в связи с отсутствием вирусологического и биохимического ответа, и в настоящее время сохраняются средняя вирусная нагрузка и умеренный цитолитический синдром. При генотипировании у старшего брата обнаружили D генотип, а у младшего — A генотип HBV. У матери установить генотип вируса не удалось в связи с неопределяемым уровнем вiremии.

Таким образом, выявленное расхождение генотипов позволило обнаружить различные источники инфекции в семье, что дает возможность расценить генотип А вируса как фактор прогрессирования и неблагоприятный предиктор вирусологического ответа, требующий дальнейшего изучения.

Данный случай подтверждается результатами обследования 17 больных ХГВ с генотипом А, из них 52,9% — дети в возрасте $11,3\pm 0,9$ года. Средний стаж инфицирования составил $3,0\pm 0,9$ года (1–13 лет). Среди обследованных 37,5% больных являются мигрантами из гиперэндемичных регионов по HBV-инфекции (Узбекистан и Таджикистан). У большинства пациентов (62,5%) в анамнезе имелись указания на проведение гемотрансфузий на фоне лечения тяжелой соматической патологии. На половой путь инфицирования указали 12,5% взрослых пациентов, инфицирование в условиях тесного бытового общения возможно у 25,0% больных. У 31,2% больных выявлены диспептический синдром и гепатомегалия, у 18,7% — астеновегетативный синдром, у одного ребенка — внепеченочные проявления в виде сосудистых звездочек. У 2 пациентов жа-

лоб не было. У большинства больных (87,5%) имела место репликативная фаза ХГВ, 37,5% были НВеАg-позитивными. Уровень АЛАТ при первичном обращении составил в среднем $28,08 \pm 7,3$ U/L ($p > 0,05$). По данным пункционной биопсии печени ($n=5$), средний балл индекса гистологической активности составил $5,75 \pm 1,08$, степень фиброза — $0,6 \pm 0,3$. Противовирусная терапия (ПВТ) была проведена у 9 больных ХГВ с генотипом А препаратами α -интерферона в виде монотерапии или в комбинации с ламивудином. Все пациенты оказались резистентными к терапии: у 6 лечение отменили на 36-й неделе в связи с отсутствием вирусологического ответа, у 3 был зарегистрирован рецидив через 12 месяцев комбинированного курса. По данным литературы, стойкий ответ на противовирусную терапию при генотипах вируса А и В достигает 40%, при генотипе С — 15%, при генотипе D не превышает 10% [3].

Генотипирование вируса у больных ХГВ рекомендуется проводить для эпидемиологического расследования связанных случаев заражения, в том числе в семейных очагах, и для изучения влияния генотипа HBV на прогрессирование заболевания и эффективность противовирусной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Татарстан распространенным генотипом вируса гепатита В является тип D (у 85,8%). В семейных очагах ХГВ также превалировал D-генотип (у 93,0%). Генотип А был обнаружен у 7,0% пациентов с расхождением генотипов и штаммов вируса в 7,9% семей.

2. Формирование семейных очагов HBV-инфекции характеризуют высокая распространенность HBV-инфекции среди членов семьи (68,5%), заражение тесно контактирующих родственников с реализацией различных путей передачи. Клинико-лабораторные и морфологические показатели HBV-инфекции у больных из семейных очагов неспецифичны, не зависят от генотипа вируса и определяются течением инфекционного процесса. У всех больных с генотипом А HBV, получивших курс противовирусной терапии, отсутствовал вирусологический ответ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Клиническое значение и трудности диагностики латентной HBV-инфекции // *Вир. гепат.: достижения и перспективы*. — 2002. — № 1(14). — С.11–16.
2. Антонова Т.В., Лиознов Д.А. Вирусные гепатиты у подростков: трудные пациенты // *Практ. мед.* — 2006. — № 4. — С. 24–25.
3. Бондаренко А.Л. Исходы и лечение хронического гепатита В // *Инфекц.бол.* — 2005. —Т.3. — № 4. — С.44–52.
4. Бударина Н.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов при остром гепатите В у детей // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2004. — № 3. — С.42–45.
5. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В и С. —М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 140 с.
6. Чуланов В.П. Роль полимеразной цепной реакции в диагностике острых вирусных гепатитов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 2003.— 19 с.
7. Bracho M.A., Gosalbes M.J., GonzGlez F., Moya A. et al. Molecular epidemiology and evolution in an outbreak of fulminant hepatitis B virus // *J. Clin. Microbiol.* — 2006. — Apr. Vol.44(4). — P. 1288–1294.
8. Cowie B.C.: Is there an optimal genetic target for molecular analysis of hepatitis B virus transmission? // *J. Clin. Microbiol.*— 2006.— Aug. — Vol. 44(8). — P.3051.
9. Datta S., Banerjee A., Chandra P.K., Chakravarty R.J. // *Clin. Microbiol.* electing a genetic region for molecular analysis of hepatitis B virus transmission. — 2007. — Vol. 45 (2). — P. 687–688.

Поступила 05.11.08.

CHRONIC VIRAL HEPATITIS B SUBJECT TO THE VIRAL GENOTYPE IN THE FAMILY

F.M. Yakupova, V.Kh. Fazylov

Summary

Studied was the distribution of genotypes A and D of HBV in the Republic of Tatarstan: a D-genotype HBV was found in 85,8%, while genotype A — in 7,8%. In patients with genotype A chronic HBV the artificial transmission mechanisms were recorded more often. The replicative activity of the infection process was accompanied by mild inflammatory changes in the natural course of the infection process, a persistent virologic response was not observed in these patients as a result of antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis B, family centers, genotype of HBV.