

УДК 616.36-002

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В СЕМЕЙНЫХ ОЧАГАХ С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА HBV

Ф. М. Якупова, В. Х. Фазылов

*Казанский государственный медицинский университет*

Изучена распространенность генотипов HBV в Республике Татарстан у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) в семейных очагах с определением их клинико-эпидемиологического значения. Выявлены два генотипа HBV-A и D: у 85,8 % обнаружен D-генотип HBV, генотип А — у 7,8 %. У больных ХВГВ с генотипом А чаще регистрировались искусственные пути передачи, репликативная активность при естественном течении сопровождалась умеренными воспалительными изменениями инфекционного процесса, а в результате проведения противовирусной терапии у обследованных не получен стойкий вирусологический ответ.

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

Вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей остаются в Российской Федерации серьезной медицинской и социальной проблемой. В Республике Татарстан в 2007 г. число так называемых носителей HBsAg составило 9315 человек, а у 3780 человек установлен диагноз ХВГВ (Юзлибаева Л. Р., 2007).

Факторами поддержания эпидемического и прогрессированного инфекционного процессов при HBV-инфекции является многообразие естественных путей передачи и высокая распространенность HBV-инфекции среди лиц репродуктивного возраста с формированием семейных очагов, «мягкое» клиническое течение с частыми внепеченочными проявлениями, особенности иммунного статуса пациента и биологии HBV, в том числе генотип вируса [1, 2, 6, 8, 9].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить распространенность генотипов HBV в Республике Татарстан и их клинико-эпидемиологическое значение в семейных очагах ХВГВ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 268 больных с верифицированным диагнозом ХВГВ различной степени активности, проживающих в г. Казани и районах Республики Татарстан, находящихся на диспансерном наблюдении в консультативном гепатологическом кабинете Республиканской клинической инфекционной больницы. Исследование генотипов HBV проводилось в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (канд. биол. наук И. В. Карандашова, канд.

биол. наук А. Д. Неверов, канд. мед. наук В. П. Чуланова). Выделение проб ДНК HBV и их амплификацию проводили с использованием тест-системы «АмплиСенс HBV» без внутреннего контрольного образца; генотипирование вируса — методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) с использованием коммерческих эндонуклеаз рестрикции производства ООО «СибЭнзим» (Россия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХВГВ, проживающих в Республике Татарстан, выявлены два генотипа HBV — А и D. У 230 человек (85,8 %) обнаружен D-генотип HBV, генотип А — у 21 (7,8 %), и у 17 (6,4 %) пациентов генотип вируса не определен в связи с неопределяемым уровнем ДНК HBV в ПЦР. По данным отечественных авторов, на территории России доминирует генотип D HBV — 92—100 %, также были обнаружены изоляты HBV, принадлежащие к генотипам А (2,4—7,6 %) и С (1,7 %) [3, 5, 7, 10]. Среди пациентов, обследованных на генотип HBV, у 5 (1,9 %) был установлен хронический микст-гепатит: В+D, В+С, В+G.

В группе больных ХВГВ с генотипом А обследовано 17 человек, из них 9 (52,9 %) составили дети до 17 лет. У одного ребенка выявлен микст-гепатит В+С с А-генотипом HBV и 1В генотипом HCV. Среди обследованных 37,5 % больных, прибывших из гиперэндемичных регионов по HBV-инфекции — Узбекистан и Таджикистан. У большинства больных (62,5 %) установлен ятрогенный

путь инфицирования. Гемотрансфузии проводились у 7 пациентов на фоне лечения острого лимфобластного лейкоза, нефробластомы, сепсиса, тяжелой пневмонии, причем у 5 детей в условиях одного и того же стационара, но в различные годы (1994—2003 гг). Половой путь инфицирования установлен у 12,5 % пациентов, инфицирование в условиях тесного бытового общения — у 25,0 % больных. Предполагаемый стаж инфицирования составил в среднем  $3,0 \pm 0,9$  лет (1—13 лет) от момента выявления. В клинической картине выявлялся диспептический синдром и увеличение печени до 1—2 см ниже края реберной дуги у 31,25 % больных, астеновегетативный синдром у 18,75 % больных, внепеченочные проявления в виде сосудистых звездочек у одного ребенка, двое пациентов не предъявляли каких-либо жалоб. Большинство больных (87,5 %) имели репликативную фазу инфекционного процесса, 37,5 % были HBeAg-положительными. Уровень АлАТ при первичном обращении составил в среднем  $28,08 \pm 7,3$  U/L при норме  $17,41 \pm 2,93$  U/L ( $p > 0,05$ ). По данным пункционной биопсии печени, у 5 больных ИГА в среднем составил  $5,75 \pm 1,08$  баллов (3—10 баллов), фиброз  $0,60 \pm 0,35$  баллов (0—2 балла). Противовирусная терапия (ПВТ) проведена у 9 больных ХВГВ с генотипом А HBV (препараты  $\alpha$ -интерферона в виде монотерапии или комбинации с ламивудином — 8 больных, монотерапия ламивудином — 1 ребенок). У 6 больных ПВТ отменена в связи с отсутствием вирусологического ответа к 9-му месяцу лечения, у 3 — после 12-месячного курса комбинированной терапии зарегистрирован рецидив на первом месяце после отмены лечения. По данным литературы, стойкий ответ на ПВТ при генотипах А и В достигает 40 %, при генотипе С — 15 %, при генотипе Д — не превышает 10 % [4]. По результатам нашего исследования, у всех больных ХВГВ с генотипом А проведение противовирусной терапии оказалось неэффективным, что дает возможность отнести инфицирование генотипом А HBV к неблагоприятным предикторам вирусологического ответа, но требует дальнейшего подтверждения.

В 37 семейных очагах HBV-инфекции, в которых инфицировано от 2 до 5 членов семьи, было обследовано 72 больных, среди которых также превалирует Д-генотип — у 93,0 %, генотип А выявлен у 7,0 % больных. Интересно отметить отсутствие сочетания генотипов у больных ХВГВ в нашем исследовании, тогда как в литературе описывается выявление 2 или 3 генотипов HBV у 12,2 % больных [9].

**Клинический пример.** Больной П., 22 года, перенес ОВГВ, легкое течение, с исходом в ХВГВ.

Эпидемиологический анамнез: операции и гемотрансфузии не проводились, употребление ПАВ отрицает, были случайные незащищенные половые контакты. При обследовании контактных

членов семьи HBsAg выявлен у матери и младшего брата, отец здоров, не привит. При генотипировании у старшего брата обнаружен Д генотип, у младшего — А генотип HBV, определить генотип вируса у матери не удалось в связи с неопределяемым уровнем вiremии.

Во время длительного диспансерного наблюдения за семейным очагом у больного П. сохранялась минимальная репликативная активность ХВГВ без воспалительных изменений со стороны печени на фоне базисной терапии. У матери при наличии HBsAg в сыворотке крови в ПЦР ДНК HBV не определялась в течение 5 лет, отмечался нормальный уровень АлАТ, отсутствовали клинические проявления ХВГВ. У пациента Д., младшего брата П., была установлена высокая репликативная активность ХВГВ с гистологическими признаками воспаления (ИГА 12 баллов) и перипортальным фиброзом, что потребовало проведения противовирусной терапии. Комбинированная ПВТ была отменена на 9-м месяце терапии в связи с отсутствием вирусологического и биохимического ответа. В настоящее время сохраняется средняя вiremия, умеренный цитолитический синдром.

Для подтверждения заражения в условиях тесного бытового общения у 41 больного ХВГВ из семейных очагов был проведен филогенетический анализ изолятов вируса, позволяющий установить факт общего происхождения штамма HBV, предположить сроки и последовательность инфицирования среди членов семьи (11—13). Для исследования эволюционных отношений между изолятами HBV применяли метод построения филогенетического дерева — метод минимальной эволюции (ME). Филогенетический анализ подтвердил полную идентичность выявленных субтипов HBV среди инфицированных членов семьи в 15 из 17 обследованных семейных очагов. В одной семье у матери и ребенка выявлены различные штаммы HBV, относящиеся к одному генотипу Д, при этом возможность независимого друг от друга инфицирования подтверждается и данными эпидемиологического анамнеза (проведение оперативных вмешательств). Во второй семье у двоих инфицированных — мамы и сына — выявлена идентичность изолятов вируса, а у 3-го инфицированного — племянника — филогенетическое родство по HBV не подтверждено, следовательно, он был заражен независимо от родственников, на что указывают и данные эпиданамнеза — мама ребенка перенесла острый вирусный гепатит В во время беременности с последующим выздоровлением.

Таким образом, в двух семейных очагах ХВГВ выявлено расхождение генотипов, а еще в двух семьях при одинаковом генотипе выявлены различные субтипы HBV, что подтверждает наличие в этих семьях различных источников инфекции.

В семье А., где инфицированы мама и две дочери (А. и В.), HBsAg был выявлен у всех одновременно, при этом, по данным эпиданамнеза, не представлялось возможным определить источник инфекции и сроки инфицирования. Для изучения последовательности инфицирования среди членов семьи использовали метод филогенетической реконструкции [14], который показал, что квазивиды штамма HBV у одной из дочерей (В.) формируют две филогенетических группы из примерно одинакового количества клонов. При этом первая группа клонов совпадает у всех инфицированных в семье, а со второй группой отмечается значительное расхождение по генетическому расстоянию как с первой группой клонов, так и с клонами мамы и сестры А., что дает право считать первоначальным источником в этой семье дочь В., (возможно, инфицированную контактно-бытовым путем от отца с ХВГВ), от которой затем заразилась сестра контактно-бытовым путем, а мама инфицирована последней в семье.

В 10 семьях были рассчитаны сроки формирования очага HBV-инфекции, так как возраст на момент инфицирования и длительность заболевания являются одним из факторов, определяющих течение, прогноз, исходы хронической HBV-инфекции и эффективность ПВТ. Сроки возникновения семейного очага определялись по средней скорости эволюции *core*-гена, вычисленной исходя из попарных генетических расстояний между последовательностями HBV матерей и их детей с перинатальным инфицированием. Средняя скорость эволюции составила  $4 \cdot 10^{-4}$  замен на позицию в год, стандартное отклонение среднего составило  $7 \cdot 10^{-4}$ . Скорость эволюции последовательности, кодирующей *core*-ген, зависит от иммунных факторов хозяина и проведения ПВТ. В 7 семьях предполагаемые сроки инфицирования, по данным анамнеза, совпали с рассчитанными сроками по скорости эволюции *core*-гена, а в 3 семьях инфицирование произошло на 3—9 лет раньше предполагаемых сроков заражения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в Республике Татарстан распространены два генотипа HBV—А и D, с преобладанием последнего (85,8 %), который превалирует и в семейных очагах HBV-инфекции (93,0 %). Выявлено расхождение генотипов и субтипов HBV

в 7,9 % семей, в 30 % семей не совпали анамнестические сроки инфицирования с рассчитанными сроками заражения по скорости эволюции *core*-гена.

У больных ХВГВ с генотипом А отсутствует стойкий вирусологический ответ на противовирусную терапию, у них чаще регистрировались искусственные пути передачи, связанные, возможно, с одним источником инфекции на фоне отягощенного преморбида, при этом треть пациентов — прибывшие из гиперэндемичных регионов по HBV-инфекции.

Генотипирование HBV у больных ХВГВ необходимо для расследования связанных случаев заражения, в том числе в семейных очагах, для выявления клинико-эпидемиологических особенностей HBV-инфекции и определения эффективности противовирусной терапии при различных генотипах вируса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д. Т. // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 2002. — № 1(14). — С. 11—16.
2. Антонова Т. В., Лиознов Д. А. // Практическая медицина. — 2006. — № 4. — С. 24—25.
3. Баяндин Р. Б., и др. // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 5—10.
4. Бондаренко А. Л. // Инфекционные болезни. — 2005. — Т. 3, № 4. — С. 44—52.
5. Бударина Н. А. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 3. — С. 42—45.
6. Еналеева Д. Ш., Фазылов В. Х., Созинов А. С. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 140 с.
7. Кочнева Г. В. и др. // Инфекционные болезни. — 2005. — Т. 3, № 5. — С. 26—31.
8. Сологуб Т. В., Погромская М. Н., Крыга Л. Н. // Terra Medica. — 1998. — № 1. — С. 4—8.
9. Учайкин В. Ф. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 5. — С. 29—32.
10. Чуланов В. П. Роль полимеразной цепной реакции в диагностике острых вирусных гепатитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 19 с.
11. Bracho M. A., Gosálbes M. J., González F., et al. // J. Clin. Microbiol. — 2006. — № 44 (4). — P. 1288—1294.
12. Cowie B. C. // J. Clin. Microbiol. — 2006. — № 44 (8). — P. 3051.
13. Datta S., Banerjee A., Chandra P. K., et al. // Clin Microbiol. — 2007. — № 45 (2). — P. 687.
14. Huelsenbeck J. P., Ronquist F. R. // Bioinformatics. — 2001. — № 17. — P. 754—755.

