

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.И. Семенов, Л.Д. Индеева, Н.Н. Тихонова

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОД
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В
У МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

УДК 340.66: 616.897-07

Проведено многолетнее клиническое наблюдение за двумя монозиготными братьями-близнецами с хроническим гепатитом. Применены традиционные общеклинические лабораторные обследования и ИФА маркеров вирусных гепатитов.

Заболевание у невакцинированных близнецов произошло с интервалом 7 лет на фоне тесного бытового контакта. У обоих братьев острый гепатит перешел в хроническую форму, причем у второго в кратчайшие сроки. Острый гепатит у второго брата совпадает с пиком обострения хронического гепатита у первого.

В связи с этим приобретает значение вакцинация лиц группы риска в очаге вирусной HBV-инфекции, а также изучение генетических свойств вирусного агента и ответа макроорганизма молекулярно-генетическими методами исследования.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, С, HBsAg, монозиготные близнецы.

A long-term clinical observation of two monozygotic twin brothers with chronic hepatitis was held. Traditional general clinical laboratory tests and ELISA markers of hepatitis were used.

The disease in unvaccinated twins occurred with an interval of 7 years on the background of close home contact. In both brothers acute hepatitis transformed into the chronic form, with the second one - in the shortest terms. Acute hepatitis in the second brother coincides with the peak of the exacerbation of hepatitis in the first.

In this regard, vaccination of persons at risk in outbreak of viral HBV-infection is very important, as well as studying of the genetic properties of the viral agent and the response of microorganism by the help of molecular-genetic methods.

Keywords: viral hepatitis B, C, HBsAg, monozygotic twins.

Актуальность. Наряду с болезнями, этиологически строго детерминированными наследственностью (генные, хромосомные) или факторами окружающей среды, есть большая и нозологически многообразная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Касается инфекционной патологии, где частота возникновения и тяжесть клинических проявлений существенно зависят от состояния иммунной системы отдельно взятого организма [1]. Иными словами, генетическая уникальность человека выражается не только в индивидуальных особенностях, физических отличиях, но и в реакциях на патогенные факторы окружающей среды. В основе хронизации болезни при вирусном гепатите В находятся факторы, связанные с иммунной системой хозяина и с генетической особенностью вируса В. В последние десятилетия получены доказательства, что в патогенезе заболевания важную роль играет способность возбудителя «маскироваться» под антиген макроорганизма, которая получила название антигенной мимикрии. Проведенные на территории РС(Я) исследования по генотипированию штамма вируса В с последующей

идентификацией субгенотипов выявили значительное генотипическое разнообразие штамма и многочисленные аминокислотные замены выделенных генотипов, а именно в генотипе D (111 замен, в среднем 15,86 замены на один образец), в генотипе А (36 замен – в среднем 5,14 на один образец) и в генотипе С (по 11 одинаковых замен). Выявление каждого нового мутантного штамма вируса В в популяции может определить особенности клинического течения болезни, его исход, эффективность противовирусных препаратов и широту распространения заболевания [2].

К группе риска заражения парентеральными вирусными гепатитами относится семейное окружение больного или носителя. Так, наличие маркеров гепатита В (HBsAg) в семьях, больных хроническим гепатитом В, зафиксировано в Москве у 49,2% членов семьи, а в Узбекистане – у 65,0% [3]. Особый интерес в этом плане представляет исследование случаев заболевания гепатитом В у близнецов как оценка наличия наследственной предрасположенности к заболеванию.

Методы и материалы. В течение 11 лет нами исследовано развитие клинической симптоматики и исхода гепатита В у монозиготных близнецов. При первом эпизоде болезни больному О1 было 8 лет. У брата близнеца острый гепатит развился спустя 7 лет проживания в тесном бытовом контакте. Оба состояли на диспансерном учете у врача-инфекциониста по месту жительства, регулярно проходили клинико-лабораторное обследование, по-

лучали противорецидивное лечение. В этом аспекте представляет интерес наблюдение инфицирования вирусным гепатитом В от брата близнеца. На момент консультации братьям близнецам было по 17 лет, учились в 11 классе. Заболевший первым обозначен О1, заболевший позже – О2. В семье других детей нет. У матери маркеры вирусных гепатитов не выявлены.

Результаты клинического наблюдения. Больные явились монозиготными братьями-близнецами. Других больных парентеральным гепатитом в семье не было. Эпидемиологический анамнез указывает на оперативное вмешательство по поводу паховой грыжи за 4 года до появления первых признаков острого гепатита у брата, заболевшего первым, что не может быть расценено как парентеральное заражение вирусом в медицинском учреждении. В то же время заражение могло произойти во время операции и в дальнейшем формироваться так называемое «здоровое носительство» HBsAg, которое, в результате различных селективных факторов макро- и микроорганизма (слом иммунной системы хозяина, мутантный штамм вируса), перешло в активную форму гепатита В (рисунок).

Как видно из рисунка, после эпизода острой формы первого заболевшего прошло довольно много времени, 6 лет. Клиническое течение хронического гепатита В у больного было нестабильным, с частыми обострениями, о которых свидетельствует активность сывороточных аминотрансфераз. Все это время второй брат-близнец находился в условиях близкого бытового

СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич – д.м.н., руковод. группы генетических исследований соматической патологии ФГНУ «Институт здоровья»; **ИНДЕЕВА Любовь Дмитриевна** – врач ПИТ инфекцион. отделения ЯГКБ; **ТИХОНОВА Надежда Николаевна** – зав. отделением ЯГКБ.



Начало, длительность, тяжесть и исход болезни у братьев-близнецов по показателям АлАТ (маркер активности процесса в печени)

контакта и лишь в конце 1999 г. появились клинические симптомы острого гепатита, причем в тяжелой форме, с длительным холестатическим синдромом.

Пример № 1. История болезни брата-близнеца, заболевшего первым (О1). Больной О1 заболел остро 15 декабря 1993 г. в 8-летнем возрасте. У него появилась слабость, недомогание, снизился аппетит, была рвота. На третий день болезни у больного пожелтели склеры и кожные покровы. С диагнозом острый вирусный гепатит госпитализирован в инфекционное отделение, где прошел лечение в течение месяца. При поступлении биохимические показатели составили: АлАТ-5,39 ммоль/л, общий билирубин-35,24 ммоль/л, прямая 22,6, непрямо 12,64. В сыворотке крови выявлен HBsAg. На основании клинических, лабораторных данных и обнаружения специфического маркера гепатита выставлен диагноз: острый вирусный гепатит В средней степени тяжести. На фоне базисного лечения постепенно нормализовались биохимические показатели и общее самочувствие. Срок лечения – месяц. Через месяц после выписки (II 1994г.) при диспансерном осмотре больной жалоб не предъявлял, показатели АлАТ и билирубина были нормальными, HBsAg сохранялся. В июле 1994 г. (через 8 мес. от начала болезни) у больного появился астенический синдром (слабость, немотивированная усталость, общее недомогание); при обследовании обнаружены повышение АлАТ до 2,83 ммоль/л, тимоловой пробы 7,7 ед. при нормальных цифрах общего билирубина. В декабре того же года АлАТ повышался до 4,0 ммоль/л. Все это время обнаруживался HBsAg. Учитывая клинические признаки болезни, биохимические сдвиги и выявление HBsAg более 6 мес., выставлен диагноз: хронический вирусный ге-

патит В. (табл.1).

Все эти годы в сыворотках крови обнаруживался HBsAg. Постоянные высокие показатели сывороточных трансаминаз, а также гипергаммаглобулинемия свидетельствуют о тяжелом поражении печени – цитолизе печеночных клеток, нарушении белково-осадочных проб.

Представленная таблица демонстрирует переход острого гепатита В в хроническую форму и прогрессирование болезни. У данного больного биохимическая картина хронического гепатита В характеризуется цитолитическим синдромом (устойчивое повышение АлАТ на протяжении наблюдаемого периода), нарушением белково-синтетической функции печени, что отражается в гиперглобулинемии (количество глобулинов превышает количество альбуминов, А/Г 0,8-1,0 при норме 3,0) и в значительном нарушении осадочных проб (тимоловая проба многократно превышает норму). Причем HBsAg обнаруживается ежегодно при каждом обследовании. К сожалению, клинко-лабораторная база ЦУБ не позволяет проведение более детального обследования больных,

поэтому не были проведены исследования других ферментов сыворотки (ГГТП, щелочная фосфатаза), а также маркеры других вирусов и, тем более, ПЦР-диагностика. Лишь в апреле 2003 г. сыворотка больного была исследована на следующие маркеры: а-HBcor IgG, а-HDV, а-НСУ. Выявлены HBsAg и а-HBcor IgG. Антитела на вирусы гепатита D и C обнаружены не были. В это же время, спустя 10 лет от начала болезни, проведено УЗИ печени, где обнаружены диффузные изменения паренхимы и увеличение печени, селезенки, деформация и расширение просвета селезеночной вены. Эти данные косвенно указывают на тяжелое поражение печени и селезенки, даже, возможно, свидетельствуют о формировании цирроза печени.

Если у больного О1 болезнь имела более длительный характер, прогрессировала в течение 10 лет, то на следующем клиническом примере наблюдалось прогрессирование болезни за относительно короткое время.

Пример № 2. История болезни второго брата-близнеца (О2), заболевшего на фоне обострения хронического гепатита В у другого брата-близнеца (О1). Больной О2 также заболел остро в ноябре 2000 г., спустя 7 лет после заболевания острым гепатитом брата-близнеца. Болезнь протекала в тяжелой, затяжной форме, с высокой степенью холестатического синдрома. С диагнозом «острый вирусный гепатит В, тяжелое течение, холестатическая форма» находился на стационарном лечении 2 мес. (59 койко/дней). Инкубационный период и начало болезни приходится на время обострения хронического гепатита В у брата-близнеца. Если О2 заболел в ноябре 2000г., то у брата-близнеца (О1) обострение болезни было в мае (АлАТ-2,42 ммоль/л) и в ноябре (АлАТ-2,42

Таблица 1

Биохимические показатели больного О1 с диагнозом ХВГ В

	Год, месяц													
	1993	1994	1995	1996	1997	1999	2000	2001	2002	2003				
	II	VII	XII	VII	X	VII	XI	II	I	X	XI	II	XI	I
АлАТ	5,39	2,83	4,0	1,9	2,4	3,0	1,2	2,42	2,42	2,5	1,36	1,06	3,7	0,72
Билирубин	35,2	Показатели общего билирубина в пределах нормы												
Тимоловая проба	7,7	9,2	-	-	-	-	-	15,0	25,2	20,4	12,9	31,9	27,2	12,1
Общий белок								86,5	78,5	86,5	78,5	76,8	73,6	61,5
Альбумин								40,0	37,5	43,5	32,0	36,5	46,0	
Глобулин								46,5	41,0	43,0	46,5	40,3	27,6	
А/Г								0,8	0,9	1,01	0,7	0,9	1,6	
HBsAg	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
a-HCV														Отр

Примечание. В табл. 1-2 нормы АлАТ – 0,58-0,88 Мкмоль/л; билирубин – 3,4-22,2 мкмоль/л; общий белок – 65-85 г/л, альбумин – 36-50 г/л; А/Г – альбумин-глобулиновый коэффициент (А/Г=3,0).

мкмоль/л) 1999 г., т.е у второго брата (O2) тесный бытовой контакт был на фоне постоянного обострения болезни брата. Учитывая высокий цитолиз у O1, можно предполагать, что был период репликации вируса. По данным К.П. Майер [4], высокая концентрация вируса (1012 частиц вируса в 1 мл и более) при минимальных следах крови (0,0001 мл) оказывается достаточной, чтобы вызвать острый вирусный гепатит В.

По сравнению с братом у O2 заболевание началось бурно, превалировал холестатический синдром: билирубин держался на высоких цифрах длительно, больше месяца (табл.2). Причем гиперферментемия (АлАТ от 2,76 до 3,9 мкмоль/л) не столь высока, сколько устойчиво повышена на протяжении острого периода. Болезнь имела затяжной характер. Через месяц и через 7 мес. у наблюдаемого отмечается повышение трансаминаз, тимоловой пробы, глобулинов. На 11-м мес. от начала болезни впервые выявляется HBsAg. Все это время присутствует астенический синдром. Через 2 года у больного методом ИФА в сыворотке крови обнаруживаются антитела на вирус гепатита С (a-HCV). УЗИ-диагностика показывает диффузные изменения паренхимы печени и селезенки, спленомегалию, расширение селезеночных вен до 1,1 см, что также свидетельствует о формировании цирроза печени.

Отсутствие исследований сыворотки крови больного на маркеры гепатита В до болезни, на маркеры гепатита С в период, а также в последние 2 года диспансерного наблюдения осложняет предположение первоначального гепатита. В случае с данным больным можно предположить два варианта вирусного гепатита. Первый – больной перенес острую коинфекцию гепатита В и С. При этом возможно подавление репликации вируса В вирусом С, о чем могут свидетельствовать отрицательные результаты исследований сыворотки крови на HBsAg. Второй – на фоне так называемого «носительства» HBsAg возникла суперинфекция гепа-

Биохимические показатели больного O2 с диагнозом ХВГ В+С

Годы	Стационарное лечение с 17.XI.2000 по 14.II.2001 г.						Диспансерное наблюдение в 2001г.			2002	2003
Месяц	17.XI	24.XI	4.XII	13.XII	22.XII	14.II	21.III	27.III	12.XII	21.I	27.I
АлАТ	2,76	3,58	3,4	3,9	2,2	2,06	0,48	1,20	1,12	0,38	0,30
Билирубин	282,2	407	411,2	178,5	95,7	28,8	19,5	18,0	15,4	29,7	11,3
Тимоловая проба	8,5	6,7	8,7	7,1	9,0	8,9	4,4	8,6	27,5	4,7	2,8
Общ. белок	79,2							80,0	76,8	77,4	
Альб.	39,0							58,0	35,0	45,0	
Глоб.	40,							22,0	41,3	32,4	
А/Г	0,9							2,6	0,8	1,3	
HBsAg	Отр					Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	+	+
a-HBcor IgG, a-HCV											+

тита С. В любом случае у больного O2 после перенесенного острого гепатита произошел переход в хроническую форму. Можно было избежать заболевания второго ребенка (O2) в семье. Больной O2 находился в контакте с братом (O1), больным хроническим гепатитом В, в течение 7 лет. Ни врач, который лечил и наблюдал за ребенком, ни врач-эпидемиолог, который должен был работать в очаге гепатита В, не настаивали на вакцинации против гепатита В контактного брата-близнеца (O2). По отношению данных больных необходимо было проведение обследования на выявление ДНК HBV, РНК HCV, биопсии печени и немедленно решить вопрос о комбинированной противовирусной терапии.

Закключение. Клиническое течение хронического гепатита В у первого близнеца было нестабильным, с частыми обострениями, о которых свидетельствует активность сывороточных аминотрансфераз. Все это время второй брат-близнец находился в условиях близкого бытового контакта, и лишь в конце 1999 г. появились клинические симптомы острого гепатита, причем в тяжелой форме с длительным холестатическим синдромом. Второй близнец не был вакцинирован против гепатита В. Как известно, якутские семьи в наслехах имеют три и более детей, а некоторые семьи проживают скученно с близкими родственниками. В годы заболевания данных детей в республике бесплатная вакцинация против гепатита В проводилась только

новорожденным детям. Практически не прививались люди из группы повышенного риска заражения – контактные из семей больных или носителей вируса гепатита В, подростки и больные с хроническими гепатитами не инфекционной этиологии. Однако же в случае заболевания одного из членов семьи парентеральным гепатитом или выявлении носителя во избежание заражения других членов семьи, особенно детей, необходимо срочно принимать меры по вакцинации против гепатита В..

Какой вывод можно вынести из этих примеров? У второго близнеца (O2) острый гепатит протекал в тяжелой форме и за короткое время перешел в хроническую форму, и можно предположить два варианта острой формы: ко- или суперинфекцию с вирусом гепатита С.

Литература

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
2. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия) / С.Н. Кузин [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – М., 2008. – №5. – С.10-15.
3. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / С.Н. Кузин. – М., 1998. – 52.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук.; пер. с нем. / К.-П. Майер; под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГОЭТАР Медицина, 1999. – 432с.