

1-2/2006

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

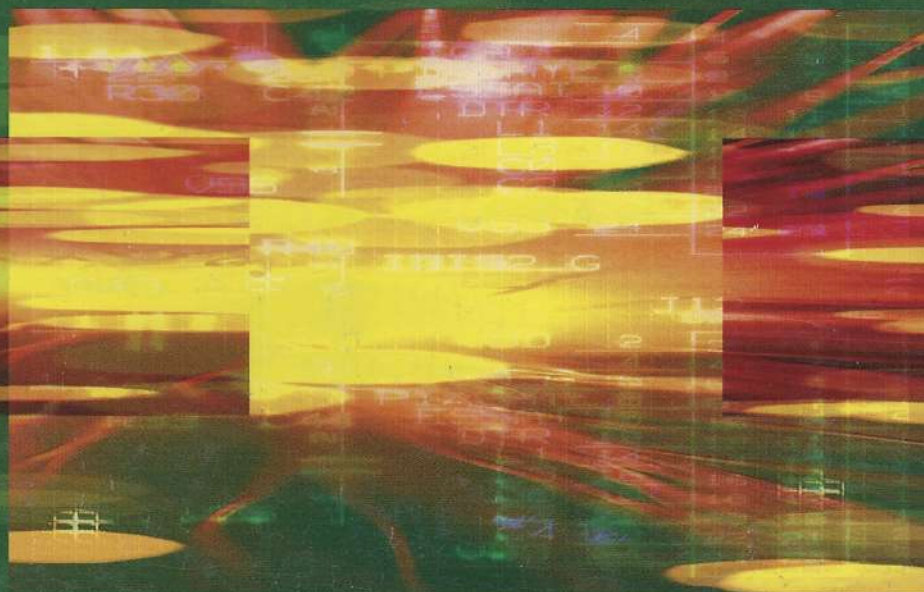
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-0022-002

МУТАНТНЫЕ ШТАММЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н.С. КОРЧИНСКИЙ, З.Р. КОРОЛЬ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
кафедра инфекционных болезней,
Киевская городская клиническая больница № 9

ключевые слова:
*вирусный гепатит В,
мутации, значение*

Вирусный гепатит В представляет собой огромную проблему для здравоохранения всего мира. По оценкам экспертов возбудителем этой болезни инфицировано около 400 миллионов человек. От заболеваний печени, вызванных вирусом гепатита В (HBV), в мире ежегодно умирает от 1,5 до 2 млн. человек. Среди всех причин смерти последствия HBV-инфекции занимают 9 место в мире. Он интересует ученых с момента его открытия, но наиболее пристальное внимание было обращено на данный вирус после разработки методов генной инженерии, которые позволили определить последовательность нуклеотидов генома различных изолятов вируса гепатита В, что в свою очередь дало возможность выявить его мутантные штаммы. В цикле воспроизведения HBV есть этап обратной транскрипции с образованием РНК-прегенома, что является причиной его генетической неоднородности и гетерогенности в сравнении с другими ДНК-содержащими вирусами. Число мутаций составляет приблизительно 2×10^4 нуклеотидных оснований /место/год, что

более чем в 10 раз превышает частоту мутаций других ДНК-содержащих вирусов. Идентифицированы вирусы гепатита В, имеющие мутации во всех генах вируса. Большинство из них не вызывают изменений свойств вируса, его антигенов или течения инфекционного процесса. Вместе с тем, выявлены несколько мутантных штаммов, которые ассоциируются с такими изменениями. Закрепляются лишь те мутации, при которых вирус сохраняет возможность активно реплицироваться.

Известны следующие типы мутаций:

Insertion — в определенную последовательность нуклеотидов встраивается другой нуклеотид;
Transition — замена одного пиримидинового нуклеотида другим (самый распространенный тип мутации);
Transversion — замена пуринового нуклеотида пиримидиновым или наоборот;
Deletion — выпадение одного или нескольких нуклеотидов.

Наиболее часто имеют место мутации в участке pre-C гена, кодирующего HBeAg. HBeAg содержится в ядре HBV, существует по меньшей мере 3 его серотипа. Он состоит из белков, растворимых в сыворотке, потому его можно обнаружить в сыворотке крови больного. HbeAg обычно

связан с ДНК-полимеразой, что дает основание считать его антигеном инфекционности. Его наличие в крови свидетельствует об активной репликации вируса, активности процесса. Но от 30 до 80% пациентов с хроническим вирусным гепатитом В в некоторых районах средиземного побережья, Среднего Востока и стран Юго-Восточной Азии не имеют данного маркера, т.е. являются HBeAg-отрицательными, в то время как среди жителей Европы и Соединенных Штатов с данным заболванием только у 10-40% нет HBeAg. Подобное различие может быть обусловлено целым рядом факторов, таких, например, как способ инфицирования и длительность HBV-инфекции, а также пол и иммунологический статус хозяина. Но все-таки чаще всего подобные различия обусловлены мутацией, при которой происходит замена нуклеотида в пре-сог области С-гена в позиции 1896 области (гуанина на аденин), что ведет к образованию стоп-кодона и прекращению синтеза HBeAg. Существует связь между генотипом HBV и типом мутации. Всего известно 7 генотипов HBV: А, В, С, D, Е, F и G. Генотипы В и С преобладают в Азии, генотип А — в Северной Америке и Западной Европе, генотип D — в Средиземноморье, на Юге Европы и в России. Генотип Е наиболее часто встречается в Африке, генотип F — в Центральной и Южной Америке. Вышеупомянутая мутация наиболее характерна для генотипа D HBV, и редко связана с генотипом А HBV. Генотип С характеризуется высокой частотой мутаций в сог-зоне. При этом происходит двойная замена нуклеотидов (аденина на тимин в позиции 1762 и гуанина на аденин в позиции 1764) в основной области сог promoter (BCP) С-гена, что также приводит к образованию стоп-кодона и прекращению синтеза HBeAg. Точечные мутации могут происходить и в других локусах гена С и пре-С. Как уже упоминалось выше, белок "е" является продуктом трансляции участков пре-сог и С-генов HBV. Этому белку свойственна иммуномодуляторная функция, и он содержит эпитоп для В и Т-клеток, поэтому мутационные изменения, которые происходят в этих участках гена приводят к образованию новых

вариантов вируса. Такие мутантные варианты ВГВ легко освобождаются от надзора иммунной системы человека и становятся частой причиной тяжелого клинического течения гепатита В и развития его молниеносной формы.

Пациенты с HBeAg-негативным хроническим вирусным гепатитом В имеют тенденцию к более низкому содержанию HBV ДНК в сыворотке крови и более высокую вероятность волнообразного течения заболевания, характеризующегося постоянно повышенным или колеблющимся уровнем АЛТ в сыворотке крови. Некоторые исследователи изучая мутации HBV пришли к выводу, что они позволяют вирусу приобретать стойкость к действию лекарственных препаратов. Наличие пре-сог штамма считается фактором, снижающим эффективность интерферонотерапии, т.к. после отмены терапии отмечается очень высокий процент рецидивов — 60-90%. В связи с вышеперечисленными факторами HBeAg-негативные штаммы могут оказывать негативное влияние на клиническое течение заболеваний печени и их последствия. Лишь в исключительных случаях имеет место спонтанный переход хронического HBeAg-негативного вирусного гепатита В в стадию ремиссии. У таких пациентов имеет место периодическая активация репликации вируса, при которой периоды обострения заболевания могут чередоваться с периодами биохимической ремиссии, сопровождающейся исчезновением DNA HBV. В таких случаях ошибочно диагностируют интегративную фазу хронического вирусного гепатита В. Она, согласно международному соглашению, подлежит наблюдению, так как известные схемы противовирусной терапии у таких больных неэффективны.

Учитывая возросшее значение и роль HBeAg-негативного штамма HBV в развитии более серьезных поражений печени в сравнении с классическим HBeAg-позитивным штаммом, все более актуальной становится разработка новых противовирусных препаратов, которые дадут возможность бороться с заболеваниями печени, вызванными не только классическими штаммами HBV, но и мутантными.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hari S. Conjeevaram, Anna Suk-Fong Lok. Management of Chronic Hepatitis B // *Hepatology* 38 (2003) S90-S103.
2. Hadziannis Stephanos J., Tassopoulos Nicolas C. and others. Adefovir Dipovoxil for the Treatment of Hepatitis Be Antigen-Negative Chronic Hepatitis B // *The New England Journal of Medicine*. — February 27, 2003. — Vol.348 № 9. — P. 800-808.
3. Zoulim Fabien. Assessing Hepatitis B Virus Resistance In Vitro and Molecular Mechanisms of Nucleoside Resistance // *Seminars in Liver Disease*. — 2002. — Vol.22, Suppl.1. — P.23-32.
4. Murat Saruc, Nuri Ozden, Nurten Turkel, Semin Ayhan, Lynette M.Hock, Isil Tuzcuoglu, Hakan Yuceyar. Long-term outcomes of Thymosin-a1 and Interferon a-2b combination therapy in patients with hepatitis B e antigen(HbeAg) negative chronic hepatitis B // *Journal of pharmaceutical sciences*. — July, 2003. — Vol.92 № 7.
5. Scaglioni P.P., Meglari M., Wands J.R. Characterization of hepatitis B virus core mutants that inhibit viral replication // *Virology*. — Vol. 205. — P. 461-468.
6. Hunt C.M., McGill J.M., Allen M.I., Condey L.D. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations // *Journal of Hepatology* 31(2000):1037-1044.
7. Piratvisuth T., Marcellin P., Lau G., et al. ALT flares and sustained ALT response in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alfa-2a(40KD) plus lamivudine or lamivudine alone // *Hepatology* 40(2004):656A.
8. Chen C.H., Lee S.M., Lu S.N. and others. Clinical significance of hepatitis B virus(HBV) genotypes and precore and core promoter mutations affecting HBV e antigen expression in Taiwan // *Journal Clinical microbiology* 43(2005):6000-6.
9. Абдурахманов Д.Т. Клиническое значение и трудности диагностики латентной HBV инфекции // Информационный бюллетень фармацевтической компании "Шеринг-Плау"—2003.
10. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь "Вирусные гепатиты". — М.: Амипресс, 1999. — С. 223-224.
11. Бурневич З.З. Хронические гепатиты В и D // доклад — ММА им. Сеченова.
12. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. Т. 1. — К.: Здоровье, 2000. — С. 637-638.
13. Дзюблик І.В., Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Вороненко С.Г. Парентеральні вірусні гепатити: Навчальний посібник. — К.: Опрінт, 2005. — С. 22.
14. Дзюблик І.В. Посібник з хіміотерапії вірусних інфекцій: Навчально-методичний посібник для лікарів. — К., 2004. — С. 138-139.
15. Ильина Е.Н., Фомина Е.Е., Артемов Е.К. и др. Хронические вирусные заболевания печени / Методическое пособие для врачей. 2-е издание. — М., 2002. — С. 15-16.
16. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. — С-Петербург: Фолиант, 2003. — С. 338.
17. Харченко Н.В., Парохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. — К.: Фелікс, 2002. — С. 59-61.
18. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: Медицина, 1999. — С. 320-321.

УДК: 616.36-0022.-002

М.Ч. Корчинський, З.Р. Король

**Мутантні штами вірусу гепатиту В
та їх клінічне значення**

У повідомленні описані можливі мутації вірусу гепатиту В та наслідки зараження такими штамми. Мутантні штами спричинюють більш важкий перебіг вірусного гепатиту В.

UDC: 616.36-0022.-002

N.Ch. Korchinsky, Z.R. Korol

**Mutant штаммы a virus of hepatitis B
and their clinical value**

In the message possible mutations of a virus of hepatitis B and consequences of infection such stamm are described. Mutant штаммы cause heavier current of a virus hepatitis B.