

УДК 616.36

С.Азимова, А.Дустов, М.Джамиллов, Б.Курбонов, С.Умаров

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА HBV В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ГЕНОТИПОВ***Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии» Академии медицинских наук
при Министерстве здравоохранения Республики Таджикистан**(Представлено академиком АН Республики Таджикистан Г.К.Мироджовым 18.07.2010 г.)*

У 12 (63%) больных с генотипом А и у 4 (50%) больных с генотипом D отмечался HbeAg-негативный фенотип HBV. Лишь у одного больного с генотипом С выявлен HbeAg-негативный фенотип HBV. У больных, инфицированных D-генотипом, наблюдалось более легкое течение гепатита и прогрессирование цирроза печени лишь у одного больного. Клиническая картина хронического гепатита (ХГ) во многом определялась генотипом HBV. При этом выявлено, что у больных ХГ, инфицированных генотипом D и С, заболевание имеет более мягкое течение. У этих больных отмечалось более редкое и на более поздних сроках формирование цирроза печени. В то же время у больных, инфицированных А-генотипом, наблюдалось более агрессивное течение ХГ с более ранними сроками формирования цирроза печени.

Ключевые слова: гепатит – вирус В – клиника – диагностика – мутация – генотип.

Активное изучение генотипов вируса гепатита В (Hepatitis B virus - HBV) началось в конце 80-х годов прошлого века, после того как была установлена структура генома вируса [1]. В настоящее время известно восемь основных генотипов HBV, обозначаемых буквами от А до Н [2,3]. Генотипы HBV являются вариантами вируса, отличающимися друг от друга последовательностью аминокислотной цепи в геноме [1]. Дальнейшее таксономическое определение предусматривает деление генотипов на субгенотипы, имеющие более 4, но менее 8% различий в аминокислотной структуре генома [4]. Генотипы Е, G и Н не имеют субгенотипов.

Генотипам HBV свойственно географическое распределение [5-8]. В частности, в странах Юго-Восточной Азии и Японии преобладают генотипы В и С, в странах Северной Европы генотип А, особенно субгенотип А2. В средиземноморских странах главным образом встречается генотип D, причем в Греции, Сербии и Италии распространенность этого генотипа достигает 100%.

Анализ распространенности различных генотипов HBV в отдельных регионах России [7,9-11], в частности в Москве и Московской области, показал, что здесь преобладает генотип D (89.4%); генотипы А и В встречаются с частотой от 0.4 до 6.5% соответственно. В литературе последних лет указывается, что из-за миграции населения данные генотипы HBV могут встречаться в одних и тех же странах [9-14].

Адрес для корреспонденции: Дустов Абдусамад Дустович. 734068, Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул.Маяковского, 2, Институт гастроэнтерологии МЗ РТ. E-mail: samad-dustov@rambler.ru

В настоящее время существуют многочисленные публикации об особенностях клинического течения гепатита В в зависимости от генотипа вируса [11-13]. Наибольший интерес с клинической точки зрения представляет анализ влияния генотипа HBV на естественное течение различных форм HBV-инфекции и эффективность противовирусного лечения. В странах Азии и Японии изучение различных аспектов HBV-инфекции ведется активнее, чем в европейских странах, что связано с большей распространенностью и актуальностью этой инфекции в этих регионах.

В последние годы проведено множество исследований, свидетельствующих о том, что на течение заболевания влияет не только генотип HBV, но и точечные мутации, при которых происходят изменения на уровне одного или двух азотистых оснований [15]. Указанное явление типично для HBV, поскольку репликация этого вируса осуществляется с высокой скоростью при участии фермента обратной транскриптазы, которая «склонна» нарушать структуру ДНК [14]. В геноме HBV имеются участки, наиболее подверженные определенным мутациям. Это прежде всего области пресоре (мутация А 1896) и core promoter (мутация Т1762/А 1764). Кроме того, во многих работах показано, что указанные мутации ассоциируются с тем или иным генотипом HBV [15].

Целью данной работы явилось изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей хронического вирусного гепатита В (ХГВ) в Таджикистане.

М а т е р и а л и м е т о д ы

В клинике Института гастроэнтерологии было обследовано 209 больных с ХГВ. Вирусные антигены-HBsAg, HBeAg и антитела-AbHBsAg, AbHBe, AbHBc-IgM, AbHBc-IgG исследовали методом гемагглютинации в Институте иммунологии Японии (Institute of Immunology Co., Ltd, Tokyo, Japan). Выявление ДНК проводили методом ПЦР; для генотипирования HBV использовался метод, основанный на полиморфизме длин фрагментов рестрикции амплифицированных участков генома HBV (PCR-RFLP). Молекулярно-генетические исследования вируса проводились в Лаборатории молекулярной генетики и информатики Нагайского университета (Япония). Обследованные больные были разделены на две группы: I группу составили больные с наличием «дикого» типа ВГВ: HBsAg+, HBeAg-, AbHBe-; II группу - мутантным типом ВГВ-инфекции: HBsAg+, HBeAg-, AbHBe+.

Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

У 28 из 76 больных определен «дикий» вариант вируса В (I группа) и у 48 больных установлен мутантный тип вируса В (II группа). Из 28 больных (I группа) было 15 мужчин и 13 женщин. В то же время среди пациентов II группы мужчин было 30, а женщин – 18. При изучении возрастного состава больных также выявлена неодинаковая картина. Среди больных хроническим гепатитом с «диким» вариантом вируса В преобладала возрастная группа 33-48 лет, а у больных ХВГ с мутантным вирусом – 20-30 лет.

Нами проведено сравнение клинико-лабораторных данных больных с «диким» и мутантным вариантами вируса В. Клиническое течение хронического гепатита с мутантным вариантом вируса отличалось значительными колебаниями уровня виремии и трансаминаз, чередованием периодов активности патологического процесса и клинико-биохимической ремиссии заболевания. Периоды ремиссии с нормальной активностью трансаминаз и низким уровнем HBV-ДНК ($<10^5$ копий/мл) были длительными. Обострения порой протекали быстро с развитием цирротических изменений печени.

Иногда рецидив хронической HBV-инфекции по клинической картине напоминал острый гепатит В. Группа больных ХГВ с мутантным вариантом вируса оказалась очень неоднородной по клинико-лабораторным проявлениям заболевания. Определение концентрации HBV-ДНК с порогом чувствительности 0.7 мега-эквивалент/мл ($\sim 10^5$ копий/мл) позволило заключить, что у большей части пациентов (28 человек) вирусная нагрузка оказалась меньше порога чувствительности данного метода (табл.1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики больных ХГ с «диким» и мутантным вариантами вируса В

Показатель	Больные I группы ХВГ с «диким» вирусом (n=28)	Больные II группы ХВГ с мутантным вирусом (n=48)	P
АлАТ, ед/л	168.1±9.9	290.1±10.6	<0.01
АлАТ, ед/л	65.4±3.6	100.3±5.0	<0.05
ЩФ, ед/л	145.6±5.0	185.7±4.5	<0.01
Общий билирубин	18.3±3.0	16.9±3.4	<0.5
Протромбиновый индекс, %	96.1±9.1	80.6±6.5	<0.2
Тромбоциты, 10^9 /л	230.1±6.3	200.8±5.4	0.5
Гепатомегалия, %	11.0	0	0,01
HBV-DNA	2487±130.0	125.1±9.3	<0.001
Астенический синдром	11.0	91.0	<0.001
Внепеченочные Проявления, %	0	8.4	<0.001

P – достоверность различий между I и II группами больных ХВГ.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что патологический процесс больше выражен у больных II группы ХГВ, при этом уровень виремии у них значительно ниже ($p < 0.001$). Нам представилось интересным изучить связь между концентрацией HBV и активностью АлАТ у пациентов этих групп. У обследованных больных выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость между этими показателями ($r_s = 0.748$; $P < 0.001$), то есть высокая концентрация HBV-ДНК в сыворотке крови ассоциируется с выраженностью цитолиза.

У больных ХВГ I группы анализ показал слабую обратную зависимость между концентрацией HBV и активностью АлАТ ($r_s = -0.365$; $P = 0.147$). Данный факт свидетельствует о том, что вирусная нагрузка практически не влияет на выраженность цитолитического синдрома. ХГ с мутантным вариантом вируса у некоторых больных протекал доброкачественно и представлялся как фаза носительства хронической HBV-инфекции. Однако у большинства больных II группы течение заболевания было агрессивное, сопровождалось яркой клинической симптоматикой, выраженной виремией и высокой степенью активности патологического процесса [2]. По мнению Look и соавт. (2001), ХГ с мутантным вариантом вируса характеризуется периодическим повышением активности аминотрансфераз, чередующимся с периодами ремиссии. На основании изучения динамики активности аминотрансфераз авторы выделяют ряд вариантов течения хронического гепатита: а) повторные обострения гепатита, сменяющиеся самопроизвольной ремиссией с нормализацией активности АлАТ; б) постоянная и стойкая активность гепатита без тенденции к ремиссии.

Ремиссии заболевания с нормальной активностью АлАТ и низкой концентрацией ДНК HBV в сыворотке крови могут продолжаться годами и, как правило, болезнь вновь возвращается с нередким развитием цирроза и / или гепатоцеллюлярной карциномы [14]. У больных хроническим HBeAg положительным гепатитом преобладали высокие титры HBsAg и HBeAg, концентрация ДНК вируса всегда была более 100 тыс. копий/мл и обнаруживалась повышенная концентрация Anti-HBc IgM, свидетельствующая о высоком иммунном повреждении гепатоцитов (Hadziyannis and Vassipulas, 2000). В то же время при мутантном варианте, несмотря на высокие цифры HBsAg, отсутствовали HBeAg и антитела к нему, а уровень ДНК вируса HBV колебался в пределах 10-30 тыс. копий на мл, отсутствовали так же Anti-HBc IgM.

В настоящее время наибольший интерес с клинической точки зрения представляет анализ влияния генотипа HBV на естественное течение различных форм HBV-инфекции и эффективность противовирусного лечения [11]. Результаты наших генотипических исследований HBV у больных ХГВ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Генотипы вируса гепатита В

Генотипы	Генотипы вируса гепатита В		n = 76
	Больные I группы ХГВ (n=28)	Больные II группы ХГВ (n=48)	
А	11 (39.2)	15 (31.1)	26 (34.2)
Д	17 (60.7)	33 (68.8)	48 (65.7)

У 26 (34.2%) больных диагностирован А-генотип HBV, у 48 (65.7%) - D-генотип и у 2 (10%) генотип оставался неуточненным из-за низкой вирусной нагрузки.

Длительность заболевания при А-генотипе равнялась 4.0 ± 2.2 годам, а при генотипе В- 11.3 ± 7 лет. Несмотря на меньшую длительность болезни, среди больных с А-генотипом чаще выявлялся ХАГ высокой активности - в 45% случаев и ЦП - в 18%, а при В-генотипе высокая активность ХГ диагностирована лишь у 3 больных (37%, $P < 0.005$), а среди больных ЦП - у 1 ($P < 0.001$). Среди больных ХГ с мутантным вариантом вируса и генотипом А активность процесса была умеренная (31%) и высокая (21%) против 15% ($P < 0.01$) и 25% ($P < 0.01$) при диком варианте и генотипе D. При ХГ мутантного варианта вируса с А-генотипом у 21% больных диагностирован ЦП, а при диком варианте в группе обследованных больных цирроз печени не диагностирован ни у одного больного ($P < 0.05$). У 12 (63%) больных с генотипом А и у 4 (50%) с генотипом D отмечался HBeAg-негативный фенотип HBV. У больных ХГ, инфицированных А-генотипом, отмечалось более тяжелое течение с формированием ЦП в 33% случаев, а при D-генотипе наблюдалось более легкое течение ХГ и прогрессирование ЦП лишь у одного больного. В первую группу с серологическим профилем «дикого» типа вируса вошли 14 больных, во вторую группу с серологическим профилем мутантного типа – 44 больных. У всех 14 больных диким типом выявлялась ДНК в плазме крови. Во второй группе ДНК HBV обнаружена в крови у 29% больных. При анализе мутации в пресcore/core области генома ВГВ выявлены мутации двух типов:

-A1762G и G1764A в промоторе гене core, приводящие к уменьшению или прекращению репликации вирусного генома, и мутация G1894 в пресcore-области, которая приводит к синтезу короткого пептида из 28 аминокислот пресcore/core – белка-предшественника и прекращению синтеза HBeAg.

Среди больных второй группы чаще диагностировался ХАГ – у 20% и ЦП у (30%), в то время как среди больных первой группы ни в одном случае не отмечено высокой активности процесса и цирроз печени выявлялся реже – у 7% пациентов. Клинические и лабораторные показатели, такие как выраженность некротических и воспалительных изменений в печени, свидетельствовали о большей патогенности мутантного вируса.

З а к л ю ч е н и е

Клиническое течение ХГ с мутантным вариантом вируса отличается значительными колебаниями уровня виремии и трансаминаз, чередованием периодов активности патологического процесса и клинко-биохимической ремиссии заболевания. Среди больных ХГ преобладают пациенты с мутантным вариантом ВГВ-инфекции, вызываемой мутациями в ресоре/core области вируса гепатита и характеризующейся прогрессирующим течением с частым формированием цирроза печени. Клиническая картина ХГ во многом определялась генотипом HBV. При этом выявлено, что у больных ХГ, инфицированных генотипом D, заболевание имеет более мягкое течение. В то же время у больных, инфицированных А-генотипом, наблюдалось более агрессивное течение ХГ с более ранними сроками формирования ЦП. Следовательно, полученные результаты, свидетельствующие о влиянии генотипов HBV на естественное течение заболевания, могут быть использованы в диагностике и при выборе тактики лечения больных. Это обусловлено тем, что указанная информация может быть использована врачами для выделения пациентов в группы риска в зависимости от характера течения гепатита, а также для дальнейшей индивидуализации и оптимизации лечения. С учетом всего вышесказанного весьма важным представляется масштабное и системное изучение практического определения генотипов HBV в Таджикистане.

Данная работа выполнена при поддержке проекта Международного научно-технического центра T-1373.

Поступило 21.07.2010 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Chan H.L., Hui A.Y. et al. – Gut, 2004, p. 53:1494-98.
2. Chu C.M., Liaw Y.F. – J. Hepatol. 2005, p. 43:411-17.
3. Dal Molin G., Poli A. Croce L.S., et al. – J. Med Virol. 2006, p. 78:734-40.
4. Hagiwara S., Kudo M., Minami Y. et al. – Intervirology. 2006, p. 49:200-06.
5. Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., et al. – J. Med. Virol. 2006, p. 78:60-67.
6. Kramvis A., Kew M., Fracais G. – Vaccine. 2005, p. 23: 2409-23.
7. Kidd-Ljunggren K., Muhre E. J. Clin Microbiol. 2004, 42 (12): 5837-41.
8. Мироджов Г.К., Одинаев Р.И. – Пробл. ГАЭЛ, 2006, №1-2, с.65-68.
9. Miykawa A., Mizokami M. Intervirology. 2003, 46:329-38.
10. Maeshiro T., Arakaki S. et al. – World J Gastroenterol. 2007,13 (34):4560-65.
11. Norder H., Courouce A.M. et al. – Intervirology. 2004,47: 289-309.
12. Okamoto H., Tsuda F. et al. – J. Gen virol. 1988;69: 2575-83/
13. Орлов С.Г., Мязин А.Е., Чуланов Б.П. «Генодиагностика инфекционных болезней». 25-27 октября 2005г. Сосновка, Новосибирская обл., с.56-58.

14. Papatheodoridis J.V., Hadziyannis S.J. – Hepatology. 2001, 34,306-313.
15. Schafer S. – World J Gastroenterol 2007, 13 (1): 14-21.

С.Азимова, А.Дустов, М.Чамилов, Б.Курбонов, С.Умаров

ХУСУСИЯТИ ҶАРАЁНИ КЛИНИКИИ ГЕПАТИТИ МУЗМИНИ В ВОБАСТА АЗ ГЕНОТИПИ ОН

*Институту гастроэнтерологияи Академияи илмҳои
Вазорати Тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон*

Муаллифон дар натиҷаи тадқиқи клиникӣ ва таъхиси лабораторӣ ба хулосае омаданд, ки дар байни беморони гепатити музмин бартари доранд беморони варианти мутантии HBV бо мутатсия дар *precore/core* геноми вирус бештар вохурда, вай хусусияти фаъол ва дар аксари ҳолатҳо ба сиррози ҷигар оварда мерасонад. Хусусияти клиникӣ гепатити музмин аз генотипи вируси В вобаста аст. Беморони гепатити музмини бо генотипи D сабук ҷараён меёбанд, аммо ҳангоми генотипи А баракс равиши бемори тезу-тунд буда, дар муҳлати кӯтоҳ ба сиррози ҷигар оварда мерасонад. Натиҷаҳои тадқиқот аз он шаҳодат медиҳанд, ки муайян кардани генотипи вируси В барои пешравии табобат ва таъхиси беморон зарур аст.

Калимаҳои калиди: *гепатит – вирус В – клиника – таъхис – мутатсия – генотип*

S.Azimova, A.Dustov, M.Jamilov, B.Kurbanov, S.Umarov

SPECIAL CLINICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS “B” IN DEPENDENCE OF ITS GENOTYPE

*The Institute of Gastroenterology Academy of Medical Sciences
of Ministry of Health of the Republic of Tajikistan*

The authors concluded that among the patients having chronic hepatitis prevails those having mutant form of HBV, caused by mutations in *precore/core* area of B virus genome. It is characterized by disease progression and frequent cases of hepatocirrhosis. The clinical picture of the chronic hepatitis B is mainly determined by HBV genotype. We detected that chronic HBV patients, infected by D genotype has softer disease course. At the same time the patients, infected by A genotype, has more aggressive disease course with earlier date of hepatocirrhosis cases. The received data on effect of HBV genotypes on the disease course allows us to conclude that detection of HBV genotypes has good perspectives in diagnosis and chose of therapy tactics.

Key words: *hepatitis – virus B – clinic – diagnostic – mutation – genotype.*