

= НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

МУТАНТИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ В

Б.А. Герасун, О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Зв'язок з авторами: Герасун Борис Абрамович, д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; тел.:+38066-908-27-59; e-mail: gerab@3g.ua

Розглядаються дані щодо найчастіших мутацій вірусу гепатиту В та їх значення у клінічній практиці. Детальна стаття з цієї проблеми була опублікована у журналі Гепатологія, №1, 2008 р. У даному повідомленні наведені схеми основних мутацій вірусу гепатиту В у вигляді малюнків, що рекомендовані для лекцій, розрахованих на практикуючих лікарів.

Ключові слова: мутації S-гена ВГВ, мутації Pre-Core ділянки Core гена, HBeAg-негативний гепатит В.

МУТАНТЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

Б.А. Герасун, А.Б. Герасун

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,
г. Львов, Украина

Рассматриваются данные о самых частых мутациях вируса гепатита В и их значение в клинической практике. Детальная статья по этому поводу была опубликована в журнале Гепатология, №1, 2008 г. В этом сообщении представлены схемы основных мутаций вируса гепатита В, рекомендованные для лекций, рассчитанных на практических врачей.

Ключевые слова: мутации S-гена ВГВ, мутации Pre-Core участка Core гена, HBeAg-негативный гепатит В.

MUTATIONS OF HEPATITIS B VIRUS

B.A. Herasun, O.B. Herasun

Danylo Halytsky Lviv national medical university, Lviv, Ukraine

The article presents data about the most common mutations of hepatitis B virus and their role in clinical practice. A detailed article on the problem was published in

journal *Gepatologia* №1, 2008. This report contains the schemes of basic mutations of hepatitis B virus as figures recommended for lectures delivered by practicing doctors.

Key words: mutations in S-gene of HBV, mutations in Pre-Core gene, HBeAg-negative hepatitis B.

Мутації HBV – це відносно постійна зміна генетичного матеріалу, яка відбувається спонтанно або під впливом зовнішніх мутагенів. Внаслідок мутацій виникають варіанти вірусу гепатиту В, що відрізняються від прототипних штамів HBV за нуклеотидними послідовностями DNA [1,2].

Дані про найчастіші мутації (у порівнянні з диким штамом) наведені у рисунках.

Як видно з рис.1, у хворих на ХГВ з диким штамом вірусу визначаються у крові HBsAg, HBeAg і, зрозуміло, DNA вірусу.

З рис. 2 видно, що у хворих із зменшенням імунореактивності HBsAg через модифікації амікислотної послідовності а-детермінанти антигена (мутації S-гена вірусу), можливі два види змін: відсутність HBsAg або одночасна наявність поверхневого антигена вірусу та антитіл до нього, які не реагують між собою.

Отже, у частини хворих, в яких не вдається виявлення HBsAg, відбувається реплікація HBV DNA: відсутність поверхневого антигена вірусу не виключає можливість, так званого, «німого» гепатиту В (переважно хро-

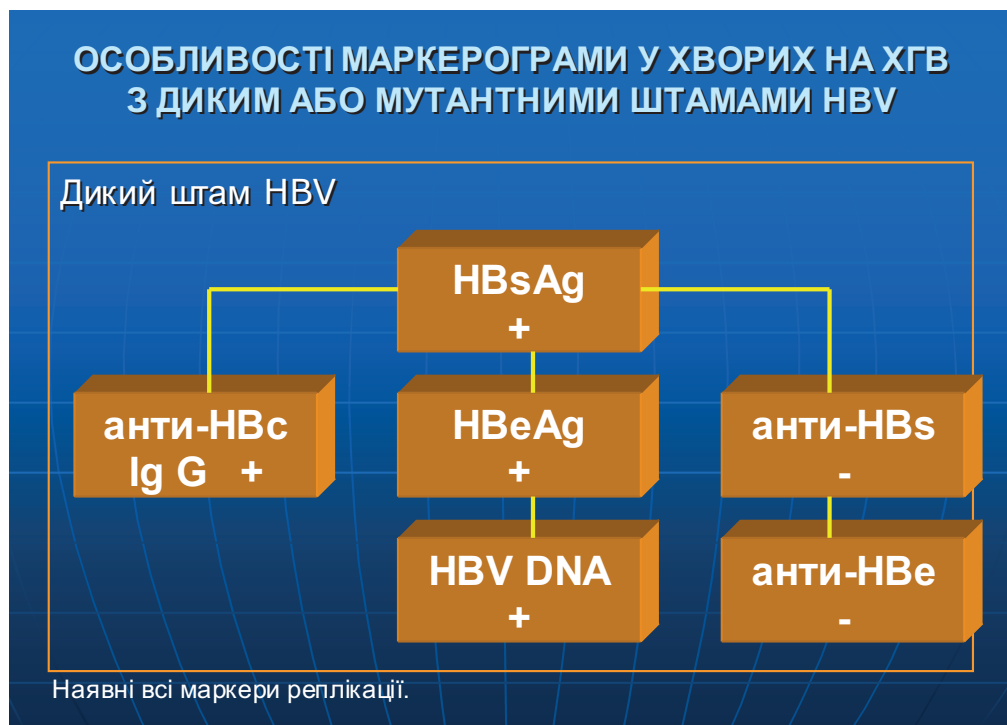
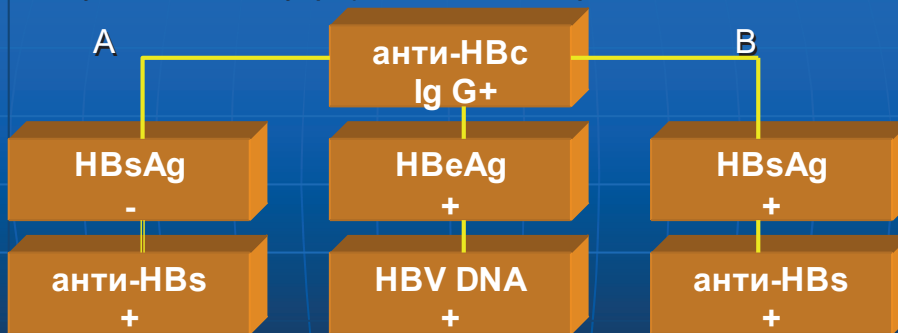


Рисунок 1.

ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРОГРАМИ У ХВОРИХ НА ХГВ З ДИКИМ АБО МУТАНТНИМИ ШТАМАМИ HBV (продовження)

- Мутант по S-гену (варіанти "А" та "В")



Варіант А. Через модифікацію а-детермінанти не вдається виявити HBsAg (у 10% хворих одночасно з наявністю анти-HBs та анти-HBc вдається виявити DNA HBV, при відсутності HBsAg).

Варіант В. Одночасно наявні HBsAg і антитіла до нього (анти-HBs), що не реагують між собою.

Рисунок 2.

нічного); можливе також вірусоносійство із малою інтенсивністю реплікації HBV DNA та низьким вмістом HBsAg.

Відсутність у крові HBsAg нерідко є причиною діагностичної помилки. Виявлення гепатиту В у донорів крові лише на підставі HBsAg призводить до небезпеки зараження гепатитом В при гемотрансфузіях [3].

Відомо, що показником реплікації HBV є наявність HBeAg у крові хворого, і вона повинна враховуватись як показ для противірусної терапії. Мутація pre-Core, як видно з рис. 3, припиняє синтез HBeAg, отже інверсія HBeAg на HBeAb не є абсолютним критерієм припинення реплікації HBV DNA (тобто не є вірогідним показником інтеграції).

На рис. 4 наведені дані про особливості мутацій, які призводять до відсутності HBeAg у хворих із реплікацією HBV DNA.

Після відкриття мутації pre-Core гена HBV, наслідком якої є припинення синтезу HBeAg, було визнано існування HBeAg-негативної форми реплікації. Діагностичним критерієм реплікативної форми ХГВ стало обов'язкове визначення HBV DNA у сироватці крові.

Як видно з рис. 4, HBeAg-негативний ХГВ переважно спостерігається у хворих з D генотипом вірусу. Через високий рівень в Україні ХГВ з таким генотипом вірусу часто виникає цей вид хвороби [1,4,5]. Найчастішою причиною HBeAg-негативності у хворих з реплікатив-

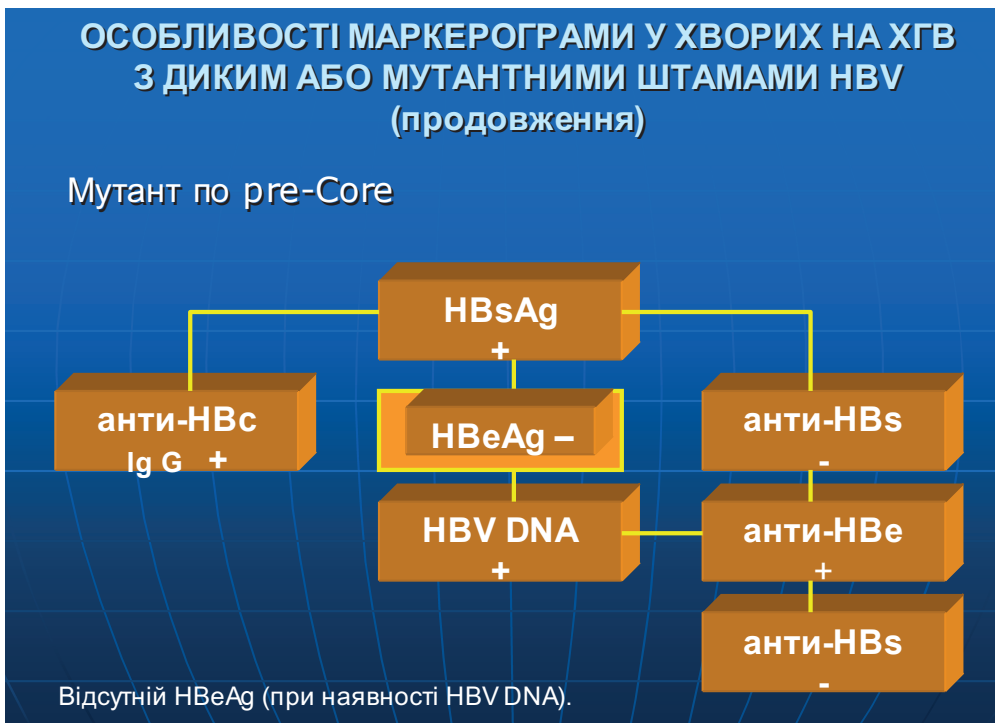


Рисунок 3.

ФАКТОРИ, ЩО СПРИЯЮТЬ ПОШИРЕННЮ HBeAg-негативного ХГВ

Під терміном «HBeAg-негативний ХГВ» у літературі звичайно розуміють гепатит, при якому, попри інверсію HBeAg, продовжується реплікація HBV DNA

| | |
|---|--|
| D генотип HBV | У регіонах із значним переважанням генотипу D HBV майже 100 % HBeAg-негативного ХГВ зумовлено мутацією pre-Core та Core гена HBV. |
| Тривалий імунний пресинг, у тому числі зумовлений терапією альфа-інтерфероном | Припинення синтезу HBeAg (HBeAg-негативний ХГВ) сприяє толерантності до HBV - «втеча від імунної відповіді», «втеча від лікування» |
| Мутант HBV набуває переваги над диким штамом, починається його випереджувальний розвиток («селекція») | |

Рисунок 4.

ною формою ХГВ є мутація у Core-гені HBV.

Критерієм справжньої HBeAg-негативності при ХГВ є відсутність антигена в сировотці крові протягом хоча б 6 місяців. У разі, якщо на час обстеження у хворого спостерігалась фаза імунологічного «вікна», за цей період у крові повинні з'явитися anti-HBe. Поява anti-HBe (при наявності реплікації вірусу) підтверджує діагноз хронічного HBeAg-негативного гепатиту ХГВ. Одночасно слід виключати інтерференцію з іншими вірусами, особливо з HCV та HDV, бо вони можуть пригнічувати синтез HBeAg.

На рис. 5 показані варіанти HBV, які за особливостями репродукції поділяються на реплікативні та інтегра- тивні форми, а на рис. 6 йдеться про

маркери (антигени й антитіла) цих форм хронічного гепатиту В.

Відомо, що показником репліка- тивної форми ХГВ є наявність HBeAg у сироватці крові, проте реплікація вірусу може відбуватися (як видно з рис. 3) і при HBeAg-негативній формі. Отже, інтегра- тивна форма ХГВ діагностується не на відсутності HBeAg: про неї свідчить відсутність HBV DNA у крові (або незначна кіль- кість вірусу, виявлення якого вда- ється лише якісним суперчутливим методом – так звана «слідова» наяв- ність).

Мутація у Core-гені HBV приво- дить до суттєвої зміни в інтенсив- ності реплікації вірусу. Через змі- ни в реплікації вірусу у хворих з HBeAg-негативним ХГВ покази для проведення противірусної терапії

| Варіанти хронічної HB-вірусної інфекції | |
|---|---|
| <i>За формою інфекційного процесу:</i> | <i>За типом репродукції HBV:</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> – вірусоносійство («неактивне носійство»); – хронічний гепатит В; – суперінфекція дельта; – HBV DNA -позитивний цироз печінки; – первинна гепа токарцинома (HBsAg +). | <ul style="list-style-type: none"> – реплікативна; – інтегра тивна. |

Рисунок 5.

**Серологічні маркери реплікативної та інтегративної форми HBV-інфекції
(з урахуванням деяких мутацій вірусу) ***

| Тип репродукції HBV | HBsAg | HBeAg | Anti-HBe | Anti-HBc | Anti-HBs | DNA HBV | Примітка |
|---|------------|-------|----------|----------|----------|---------|---|
| Реплікативний (дикий штам HBV) | + | + | - | + | - | + | Наявні всі маркери реплікації |
| Реплікативний (мутація pre core гена HBV) | + | - | + | + | - | + | Типовою є «інверсія» HBeAg, зумовлена мутацією HBV |
| Реплікативний (мутація S-гена HBV) | +(або «-») | + | - | + | + | + | Можлива «відсутність» HBsAg або одночасна наявність антигену та антитіл до нього, які не реагують між собою. |
| Реплікативний (множинні мутації) | - | - | + | + | + | + | Один з можливих варіантів мутації |
| Інтегративний | + | - | + | + | - | -** | Типова для здорового вірусоносійства; якщо під впливом лікування – розглядається як позитивний результат терапії. |

*Супутні HCV-, ВІЛ- та цитомегаловірусна інфекція інгібує впливають на реплікацію HBV DNA і можуть призводити до HBeAg-негативності. При клінічній інтерпретації маркерограм необхідно також переконатися у відсутності впливу HDV.
**HBV DNA у крові відсутня або її концентрація («вірусне навантаження») не перевищує 50 копій/мл.

Рисунок 6.



Рисунок 7

відрізняються від показів для лікування хворих з наявністю HBeAg (рис. 7).

Отже, лікування HBeAg-негативного ХГВ починається при кількості HBV DNA у крові понад 2000 МО/мл (з врахуванням показника АЛТ, особливостей біопсії), в той час як при HBeAg-позитивному гепатиті – лише при кількості HBV DNA понад 20000 МО/мл.

Вірус гепатиту В, завдяки мутаціям, має можливості ухилятися від імунної відповіді організму, а в окремих випадках навіть від сучасної протівірусної терапії (рис. 8).

Нагадуємо, що мутації, змінюючи структуру HBsAg, дозволяють йому ухилятися від антитіл (на рис. 2 показана можливість одночасного ви-

значення HBsAg та anti-HBs). До того ж мутація може призводити до порушення презентації антигена В лімфоцитами (рис.8).

Діагностику ХГВ значно ускладнюють і можливості множинних мутацій HBV.

На рис. 9 представлений варіант множинних мутацій HBV DNA: одночасно відсутні HBsAg і HBeAg. Проте у цих пацієнтів в сироватці крові наявні anti-HBc IgG.

Відомо, що anti-HBc визначаються у всіх хворих на ХГВ. У перехворілих наявність у крові anti-HBc IgG найчастіше має анамнестичний характер, проте у частини людей з цими антитілами можливе встановлення реплікації вірусу, тобто діагностування прихованої форми ХГВ. За нашими да-

ШЛЯХИ ІМУННОГО УНИКНЕННЯ HBV

УХИЛЕННЯ ВІД АНТИТІЛ
Мутація в оболонкових генах:
- **Pre-S зона HBV** – втрачається протективний ефект **anti-HBs**;

ВТРАТА АНТИГЕННОСТІ
мутація **pre-core** в ділянці геному **HBV** (припинення продукції **HBeAg**)

ПОРУШЕННЯ ПРЕЗЕНТАЦІЇ АНТИГЕНА В-ЛІМФОЦИТАМИ
Пов'язана з мутацією амінокислот зміна епітопу – неадекватність молекулам МНС (не утворюється агретоп)



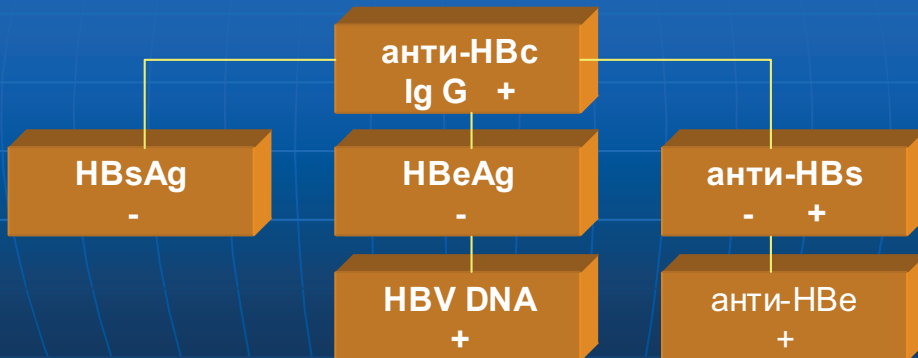
У антигені, презентованому Т-лімфоцитів антигенпрезентуючою клітиною, можна виділити агретоп, який реагує з рецептором Т-лімфоцита, що зв'язує антиген (TCR)

(М. Якубесяк, 2004)

Рисунок 8.

ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРОГРАМИ У ХВОРИХ НА ХГВ З ДИКИМ АБО МУТАНТНИМИ ШТАМАМИ HBV (продовження)

Множинні мутації HBV (один із можливих варіантів)



На множинні мутації вказують відсутність HBsAg та HBeAg у хворого з реплікацією HBV (виявлена HBV DNA).

Рисунок 9.

ними, при обстеженні донорів крові, у яких були anti-HBc IgG (при відсутності антигенів HBV), частота виявлення HBV DNA становила 5,36% [3]. І це у 2009 році, коли методи визна-

чення HBV DNA в Україні були значно менш ефективними, ніж зараз. Отже, в осіб з наявністю anti-HBc IgG доцільно визначати HBV DNA у крові.

Література

1. Герасун О.Б. Мутанти вірусу гепатиту В: прикладні аспекти// Гепатологія. - 2008. - №1. - С. 122.
2. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках// Б.А.Герасун, Р.Ю.Грицко, А. Б. Герасун, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов. Львов: Кварт, 2012, с. 122.
3. Герасун Б.А., Мороз Л.В., Грицко Р.Ю. Сучасні підходи для попередження посттрансфузійного гепатиту В // Гепатологія. - 2009. - №4. - С.60-65.
4. Вірусний гепатит В - НВ-вірусна інфекція / Герасун Б. – Львів, ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.
5. Герасун О.Б. HBeAg-негативний HBV DNA-позитивний хронічний гепатит В: особливості діагностики та ефективність лікування // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 22-24.