Генотипы вируса гепатита В, циркулирующие в Армении

**А.Л. Газинян, Г.Г. Мелик-Андреасян*, А.В. Асоян,
Ю.Т. Алексанян*, Л.С. Восканян***

*Инфекционная клиническая больница “Норк”
0047, Ереван, ул. Арменакяна, 153*

**НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской
паразитологии им. А.Б. Алексаняна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: вирусный гепатит В, генотип, клинические формы, серологические маркеры

В настоящее время вирусные гепатиты продолжают занимать одну из ведущих позиций среди важнейших медицинских проблем современности, что определяется прежде всего широчайшим распространением этих инфекций, а также огромным ущербом, наносимым ими повсеместно здоровью населения и экономике стран. Особое место в патологии человека занимают вирусные гепатиты с преимущественно парентеральным механизмом распространения возбудителей – парентеральные вирусные гепатиты. Отсутствие тенденции к выраженному снижению инфицированности вирусами парентеральных гепатитов, вероятное возникновение и развитие новых нозологических форм, высокая склонность к хронизации с возможными неблагоприятными исходами (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), значительное поражение лиц трудоспособного возраста делают очевидным эпидемиологическую и социально-экономическую значимость данных патологий, среди которых наибольшее значение имеют гепатиты В и С [1,2]. Они являются одной из основных причин смертности и инвалидизации молодого трудоспособного населения.

Несмотря на реальные успехи в области специфической профилактики и лечения, гепатит В (ГВ) – глобально распространенная парентеральная вирусная инфекция, все еще являющаяся весьма частой и одной из главных причин заболеваний печени во всем мире [15]. Ее масштабы становятся очевидными, если учесть, что примерно треть населения земного шара имеют серологические маркеры текущей или имевшей место в прошлом инфекции, в том числе около 400 миллионов человек – хронические носители вируса гепатита В (ВГВ), из которых у значительной части возможен летальный исход от цирроза или гепатоцеллюлярной карци-

номы. Ежегодно от острого или хронического ГВ и его последствий умирает свыше 1 миллиона человек. Исход заражения ВГВ зависит от возраста: состояние хронического носительства развивается в 5-10% при инфицировании взрослых и в 85-90% – в детском возрасте [1].

Среди вирусов гепатита человека ВГВ – единственный, содержащий ДНК. Его 3.2 kb геном делает этот мельчайший ДНК вирус инфекционным для человека [1]. Круговая ДНК только частично двуцепочечная и содержит огромное количество одноцепочечных разрывов различных размеров. Эндогенная ДНК-полимеразная активность позволяет вирусу встраивать нуклеотиды, используя матрицу вирусного происхождения, и достраивать незавершенную цепочку. Перед тем, как происходит репликация генома, образуется полнодлинная промежуточная РНК плюс-цепь, или прегеном. Следовательно, ВГВ ДНК геном образуется путем обратной транскрипции прегенома, катализируемой вирусной полимеразой. Огромные геномные РНК содержат полную генетическую информацию и выполняют двойную функцию, и в качестве прегенома, и как матрица для трансляции вирусных белков.

Генетический анализ различных вариантов ВГВ установил, что существуют, по крайней мере, 8 (А-Н) генотипов ВГВ [3,16]. Исследования показали различное географическое распространение генотипов ВГВ [9,10,15-18]. Так, генотип А чаще определялся на севере Европы, в Северной Америке, Индии, ряде стран Африки. Генотипы В и С преобладали в Восточной Азии и Тихоокеанском регионе, генотип D – в Центральной Европе, Среднем Востоке, части Центральной Азии, Северной Америки, Индии, Африки. Генотип Е был идентифицирован в Африке, генотипы F и H – в Центральной и Южной Америке, генотип G – во Франции, Германии, Мексике, США. Тем не менее, в связи с активной миграцией населения географическое распределение генотипов ВГВ может варьировать, характеризуя при этом возможную территорию инфицирования. Установлена взаимосвязь между генотипом вируса и клиническими проявлениями, развитием, а также эффективностью противовирусной терапии ВГВ-инфекции [4-9,11,12, 15,16].

Цель настоящей работы – изучение генотипической структуры вирусного гепатита В в Армении.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 75 пациентов различного возраста, обоих полов с различными клиническими формами ГВ.

Проведено клинико-лабораторное обследование больных. Маркеры ВГВ-инфекции (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM и IgG, anti-HBe) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Генотипирование ВГВ проводили флюоресцентной гибридизацией методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение

Возраст больных ВГВ, вовлеченных в исследование, колеблясь от 1 года до 72 лет, в среднем составлял 36.5 ± 3.9 ; $65.3 \pm 5.5\%$ пациентов ($n=49$, $P<0.001$) были лица мужского пола.

Согласно данным клинико-лабораторных исследований, больные были распределены следующим образом: острый ГВ – $20 \pm 4,6\%$ ($n=15$, $P<0.001$); хронический ГВ – $80 \pm 4,6\%$ ($n=60$, $P<0.001$). Среди пациентов с хроническим ГВ в $56.7 \pm 6,4\%$ ($n=34$, $P<0.001$) случаев было диагностировано бессимптомное носительство, в $31.6 \pm 6,0\%$ ($n=19$, $P<0.001$) – хроническое заболевание печени, в $11.7 \pm 4,1\%$ ($n=7$, $P<0.001$) – цирроз/гепатоцеллюлярная карцинома.

Следует отметить, что при хронической ВГВ-инфекции у $80 \pm 5,2\%$ ($n=48$, $P<0.001$) пациентов наблюдался HBeAg-негативный статус, в том числе у 7 больных с циррозом/гепатоцеллюлярной карциномой.

При молекулярно-генетическом исследовании в материале, полученном от 8 пациентов, из-за низкой вирусной нагрузки ДНК ВГВ не была определена. Генотипы D и A были идентифицированы у $95.5 \pm 2,5\%$ ($n=64$, $P<0.001$) и $4.5 \pm 2,5\%$ ($n=3$, $P<0.001$) пациентов соответственно.

Полученные данные показывают значительное превалирование D генотипа ВГВ среди различных клинических форм острой и хронической ВГВ-инфекции. Это свидетельствует о том, что в Армении, в основном, циркулирует данный генотип. Как известно, в азиатских странах, при наличии фактически всех генотипов ВГВ, наблюдается определенное доминирование D генотипа [6,9,11]. Данный генотип доминирует в странах Средиземноморского региона, Среднего Востока, Центральной Азии, в Пакистане, Иране, Турции [18,20]. Возможно, пограничным соседством с двумя последними странами предопределяется выраженное превалирование D генотипа на территории Армении, указывающее на региональную циркуляцию вируса.

В последние годы особенности течения, диагностики, профилактики и прогноза ВГВ-инфекции весьма часто связывают с развитием мутантных штаммов вируса [5,13,14]. Сероконверсия (HBeAg-негативный статус) у 80% обследованных нами больных хроническим ГВ, возможно, указывает на развитие в Армении рессоге мутантов вируса, что требует дальнейшего изучения. Наличие рессоге мутантов часто наблюдается у больных с D генотипом ВГВ. Весьма интересен факт сероконверсии у 7 больных с циррозом/гепатоцеллюлярной карциномой, при этом уровень АЛТ превышал в 2,5 раза, а вирусная нагрузка составляла 8 000 000 МЕ/мл. Пятеро из них были лица мужского пола. Отсутствие HBeAg и

выявление anti -Hbe у данных больных не являлись показателем отсутствия репликации вируса и активности заболевания. Возможно, высокая частота HBeAg-негативного серостатуса у обследованных больных хроническим ГВ обусловлена этническими особенностями. Исследования, проведенные в других странах также выявили уникальные признаки D генотипа ВГВ, связанные с географическими и этническими особенностями [7,20]. Генотип ВГВ может быть важным предиктором риска прогрессирования заболевания печени. При наличии D генотипа ВГВ, в особенности у мужчин 50 лет и старше, необходимо проведение целенаправленных исследований для раннего выявления активного гепатита и цирроза.

Таким образом, превалирование генотипа D среди пациентов с различными клиническими формами ВГВ в Армении свидетельствует о высоком риске прогрессирования ВГВ-инфекции и развитии неблагоприятных исходов заболевания печени.

Поступила 14.11.12

Հայաստանում շրջանառող հեպատիտ B վիրուսի գենոտիպերը

**Հ. Լ. Ղազինյան, Գ. Գ. Մելիք-Անդրեասյան,
Ա. Վ. Ասոյան, Յու. Թ. Ալեքսանյան, Լ. Ս. Ոսկանյան**

Հետազոտվել է վիրուսային B հեպատիտի գենոտիպային կառուցվածքը Հայաստանում: Որոշվել է հեպատիտ B վիրուսի (ՀԲՎ) գենոտիպը սուր և քրոնիկ B հեպատիտով 75 հիվանդների շրջանում: D և A գենոտիպերը հայտնաբերվել են համապատասխանաբար 95,5 և 4,5% հիվանդների մոտ: ՀԲՎ-ի տարբեր կլինիկական ձևերով հիվանդների շրջանում D գենոտիպի գերակշռումը վկայում է ՀԲՎ վարակի հարածի բարձր վտանգի և լյարդի հիվանդության անբարենպաստ ելքերի զարգացման մասին:

Hepatitis B virus genotypes circulating in Armenia

**H.L.Ghazinyan, G.G.Melik-Andreasyan, A.V.Asoyan,
Yu.T.Alexanyan, L.S.Voskanyan**

Genotypic structure of hepatitis B in Armenia was studied. Distribution of HBV genotypes among 75 patients with acute and chronic hepatitis B was determined. Genotypes D and A were found in 95,5 and in 4,5% patients respectively. The predominance of genotype D HBV among patients with

different clinical forms indicates to a high risk of progression of HBV-infection and the development of adverse outcomes of liver disease.

Литература

1. Мелик-Андреасян Г.Г. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов В и С в Армении. Автореф. дис.... д.м.н., Ереван, 2004, 50 с.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М., 2003.
3. Bartholomeusz A., Schwefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. Rev. Med. Virol., 2004; 14,p.3-16.
4. Chan H.L., Hui A.Y., Wong M.L. et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. Gut., 2004; 53,p.1494-1498.
5. Chu C.I., Hussain M., Lok A.S. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology, 2003; 37,p.35-39.
6. Chu C.M., Liaw Y.F. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. J. Hepatol., 2005; 43, p. 411-417.
7. Jian-Hua Yin, Jun Zhoo, Hong -Wei Zhang et al. HBV genotype C is independently associated with cirrhosis in community based population. World J. Gastroenterology, 2010 January 21,16,p. 379-383.
8. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2000;118,p.554-559.
9. Kao J.H., Wu N.H., Chen P.J. et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J. Hepatol., 2000; 33, p.998-1002.
10. Kew M.C., Kramvis A., Yu M.C. et al. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-Saharan Africans. J. Med. Virol., 2005; 75,p.513-521.
11. Kumar A., Kumar S.I. Hepatitis B virus genotype A is more often associated with severe liver disease in northern India than is genotype D. Indian J. Gastroenterol., 2005; 24, p.19-22.
12. Licarini S.A. Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in B virus. J. Gastroentrol. Hepatol., 2002; 17(suppl 3),p.322-328.
13. Licarini S., McMillan J., Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. Semin. Liver Dis., 2003;23, p.5-20.
14. Purcell R.H. Hepatitis B virus mutants and efficacy of vaccination. Lancet, 2000;356, p.769.
15. Rantala M., van de Laar M.J.W. Surveillance and Epidemiology of Hepatitis B and C in Europe – a review. Epidemiol. Infect., 2008; 9, p.42-56.
16. Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. J. Viral Hep., 2005;12, p.111-124.
17. Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes in Europe. Hepatol. Res., 2007;37, p.20-26.
18. Sunbul M. et al. Distribution of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J. Gastroenterology, 2005; April 7;11;[13;], p.1976-1980
19. Wai C.T., Fontana R.J., Poison J. et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. J. Viral Hepat., 2005;12, p.192-198.
20. Yalcin K., Degertekin H., Bahcecioglu I.H. et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT level in Turkey. Infection, 2004; 32, p. 24-29.