عفونت هپاتیت B: *مقاله مروری*

جعفر محمدشاهی[۱]
سهیلا رفاهی[۲]
بهاره یوسفی‌پور[۳]
مهران سرداری[٤]
رقیه تیمورپور[٤*]

۱- گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۲- گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۳- گروه ترمیمی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
٤- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

[*] نویسنده مسئول: اردبیل، خیابان دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی. تلفن: ۰٤٥-۳۳٥۲۲۲٤۷
E-mail: r.teymourpour@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۲۰ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۷ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۲۵ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۰/۰۵

هپاتیت B یک بیماری تهدیدکننده حیات است که کبد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تظاهرات بالینی بیماری از فرم بدون علامت تا عوارض شدید مانند سرطان کبد و سیروز متفاوت است. باوجود در دسترس بودن واکسن و دارو، این بیماری هنوز یک مشکل بزرگ برای سلامتی انسان در سرتاسر جهان باقی مانده است. هپاتیت B بسیار مسری بوده و از طریق خون و مایعات آلوده، مادر به جنین، استفاده از سوزن آلوده و تماس جنسی با فرد آلوده منتقل می‌شود. ویروس هپاتیت B به‌کمک رسپتور سدیم توروکولات کوترانسپورتینگ پلی‌پپتید (NTCP) وارد هپاتوسیت‌ها شده و با تکثیر در این سلول‌ها باعث اختلال در عملکرد کبد می‌شود. در واقع آسیب‌های کبدی نتیجه تکثیر ویروس و فعال شدن سیستم ایمنی به‌ویژه سلول‌های T سایتوتوکسیک اختصاصی ویروس است. سلول‌های CTL و CD4Th1 از طریق کشتن سلول‌های آلوده و تحریک تولید سایتوکین‌های ضد ویروسی تکثیر ویروس را کنترل می‌کنند. از طرفی عملکرد این سلول‌ها در افرادی که به‌شکل موفق ویروس را حذف می‌کنند بسیار قوی می‌باشد، در مقابل در افراد مبتلا به عفونت‌های مزمن این دسته از سلول‌ها تضعیف شده‌اند. بسیاری از مطالعات نشان داده است که چالش اصلی در حذف کامل ویروس مربوط به حضور Covalently closed circular DNA (cccDNA) است. این ساختار در فرآیند سیکل تکثیری ویروس تولید شده و به‌مدت طولانی در داخل سلول میزبان باقی مانده و به‌عنوان الگویی برای تولید Pre-genomic RNA و تکثیر ویروس عمل می‌کند. تاکنون هیچ داروی ضد ویروسی نتوانسته این ساختار را از بین ببرد.

کلمات کلیدی: هپاتیت B، هپاتوسلولار کارسینوما، سیروز کبدی.

ویروس هپاتیت B عامل اصلی هپاتوسلولار کارسینوما و سیروز کبدی است و منجر به مرگ بیش از یک میلیون نفر در سال می‌گردد. طیف علایم بالینی این عفونت متفاوت بوده و منجر به عفونت حاد، مزمن، بدون علایم بالینی و حتی عفونت برق‌آسا می‌شود. عفونت حاد کمابیش خود محدودشونده بوده و با التهاب و نکروز هپاتوسیت‌ها همراه می‌باشد. میزان مرگ‌ومیر در عفونت حاد حدود ۰/۵ تا ۱٪ می‌باشد. حضور HbsAg در خون یا سرم به‌مدت بیش از شش ماه نشان‌دهنده‌ی عفونت مزمن می‌باشد. سن یک فاکتور کلیدی در تعیین ریسک ابتلا به عفونت مزمن را دارد، به‌طوری‌که احتمال عفونت مزمن در نوزادان متولد شده از مادران HBeAg-positive مثبت حدود ۹۰٪ و در کودکان زیر پنج سال ۲۰ تا ٦۰٪ بوده و کسب عفونت در بزرگسالان و احتمال ایجاد عفونت مزمن حدود کمتر از ۵٪ می‌باشد. در افراد مبتلا به عفونت مزمن طیف بیماری در افراد مختلف متفاوت می‌باشد. در برخی از افراد عفونت غیرفعال بوده و منجر به بیماری شدید کبدی نمی‌شود اما در افراد دیگر منجر به فیبروز، سیروز و افزایش احتمال هپاتوسلولار کارسینوما می‌گردد که این عوارض می‌تواند سال‌ها پس از عفونت اولیه رخ دهد.[۱]

مطالعات طولانی بر روی افراد درمان‌نشده‌ی مبتلا به عفونت مزمن نشان داده است، احتمال گسترش عفونت به‌سمت سیروز پس از گذشت پنج سال از آغاز عفونت حدود هشت تا ۲۰٪ می‌باشد که

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

در این دسته از افراد احتمال نارسایی کبدی سالانه حدود ۲۰٪ و بروز هپاتوسلولار کارسینوما حدود یک تا ۵٪ می‌باشد.[۱] عوامل مختلفی مانند عفونت همزمان با HIV, HCV and hepatitis D virus (HDV) و فاکتورهای دیگری مانند استفاده از الکل در گسترش عفونت مزمن به سمت هپاتوسلولار کارسینوما نقش دارد. ویروس هپاتیت B به‌تنهایی مسئول ٤٥٪ از موارد هپاتوسلولار کارسینوما و ۳۰٪ سیروز به‌ویژه در کشورهای با درآمد پایین می‌باشد. در بسیاری از کشورها به نوزادان در بدو تولد و یا کودکان واکسن تجویز می‌گردد که اگرچه این استراتژی در کاهش شیوع عفونت در بیشتر مناطق جهان در طی دهه‌های گذشته موثر بوده است، اما تاثیر مهمی بر روی میزان هپاتوسلولار کارسینوما نداشته است. ویروس هپاتیت B در مقایسه با HCV و HIV عفونی‌تر بوده و به شرایط محیطی مقاوم‌تر است.[۳-۱]

اپیدمیولوژی: تاکنون ده ژنوتیپ (A-J) و چندین ساب‌تایپ گزارش شده است. این ژنوتیپ‌ها و ساب‌ژنوتیپ‌ها به‌لحاظ جغرافیایی و قومی در سرتاسر جهان پراکنده شده‌اند به‌طوری‌که Genotypes A (serotype adw) and D (serotype ayw) به‌طور عمده در اروپا و آمریکا شایع هستند درحالی‌که Genotypes B (serotype adw) and C (serotype adr) در چین و جنوب شرقی آسیا رواج زیاد دارند. این ژنوتیپ‌ها از نظر شدت علایم بالینی، پاسخ به درمان، مقاومت به آنالوگ‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی نسل اول و مقامت در برابر HBeAg seroconversion با یکدیگر متفاوت هستند. HBeAg seroconversion خودبه‌خودی در بیماران مبتلا به ژنوتیپ Genotype B بسیار بیشتر از افراد مبتلا به ژنوتیپ Genotype C می‌باشد.[٤] تکثیر ویروس از طریق Error-prone reverse transcriptase منجر به واریته‌هایی می‌شود که به‌لحاظ ژنتیکی بسیار به یکدیگر نزدیک بوده اما به‌طور دقیق همانند هم نیستند که به آن‌ها به‌اصطلاح Quasispecies یا شبه‌گونه گفته می‌شود. انواع وحشی و شبه‌گونه‌های ویروس هپاتیت B هر دو در هپاتوسیت‌ها وجود دارند و فشار محیط مانند سیستم ایمنی و درمان با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی منجر به انتخاب طبیعی و گسترش آن می‌شود. مطالعات گذشته نشان داده است که در بیمارانی که در فاز Immune tolerant phase هستند در مقایسه با آن‌هایی که در فاز Immune active phase هستند میزان واریته‌های ویروس هپاتیت B کمتر است. ژنوتیپ ویروس نه‌تنها نتایج بالینی را پیش‌گویی می‌کند بلکه میزان پاسخ به درمان با اینترفرون نیز ارتباط دارد. Genotype A یک ریسک فاکتور مستقل برای پیشرفت عفونت حاد به عفونت مزمن می‌باشد. عفونت حاد با ژنوتیپ‌های Genotypes A and D بیشتر از عفونت با Genotypes B and C منجر به بروز عفونت مزمن می‌شود.[۵]

احتمال HBeAg seroconversion خودبه‌خودی در ژنوتیپ‌های Genotypes C and D در مقایسه با Genotype A and B کمتر بوده است. Genotype C and D بیشتر با بیماری‌های شدید کبدی شامل سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما در ارتباط هستند. پاسخ به درمان اینترفرون به‌ویژه در Genotype A and B بهتر از Genotypes C and D می‌باشد. درمان ضد ویروسی و واکسن برضد همه ژنوتیپ‌ها موثر می‌باشد. به‌طور طبیعی در ناحیه ژنومیک Pre-core region موتاسیون‌هایی اتفاق می‌افتد که مانع سنتز HBeAg می‌شود که به‌عنوان افراد HBeAg-negative با عفونت مزمن هپاتیت B شناخته می‌شود که هنوز عملکرد این موتاسیون در بیماری کبدی مشخص نشده است.[٦] شبه‌گونه‌های ویروس هپاتیت B (Quasispecies) از نظر پاسخ به درمان، شدت بیماری و نتایج بالینی طولانی‌مدت با یکدیگر متفاوت هستند. موتاسیون‌های خاص در ژنوم ویروس منجر به مقاومت دارویی، فرار از سیستم ایمنی و بی‌اثر کردن واکسیناسیون، گسترش فیبروز کبدی و توموری شدن کبد، ناتوانی در تشخیص ویروس می‌گردد. شناخت واریته‌های ویروس هپاتیت B و ارتباط آن‌ها با عوارض بالینی از نظر کنترل پیشرفت عفونت مزمن و بررسی پاسخ به درمان بسیار با اهمیت می‌باشد.[۷]

ویرولوژی: ویروس هپاتیت B یکی از کوچک‌ترین ویروس‌هایی است که انسان را آلوده می‌کند و متعلق به خانواده هپادناویروس می‌باشد. ژنوم ویروس دورشته‌ای نسبی و حلقوی بوده که از ویژگی‌های عمده این ویروس تولید مقادیر بالای HBsAg کروی و فیلامنتوس همراه با پارتیکل کامل ویروسی در طی تکثیر می‌باشد. در میکروسکوپ الکترونیک سه ذره ویروسی قابل ردیابی می‌باشد شامل ذرات ٤٢ نانومتری که ذره ویروسی کامل بوده و به‌اصطلاح به آن Dane particles گفته می‌شود و همین‌طور ساختارهای کروی و فیلامنتوس به قطر ۲۲ nm که تنها از جنس HBsAg بوده و به آن‌ها Subviral particles گفته می‌شود. تیتر HBsAg subviral particles می‌تواند به 10^{13}/mL برسد درحالی‌که تیتر ذرات ویروسی بین 10^{4}/Ml تا 10^{9}/Ml است. تمامی این ذرات در خون حضور داشته و به‌کمک تکنیک‌هایی مانند Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) قابل ردیابی می‌باشند.[۸]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

HBsAg در تشکیل انولوپ ویروسی که قسمت Core را احاطه کرده است نقش دارد. نوکلئوکپسید یا Core یک فسفوپروتیین می‌باشد و به‌عنوان آنتی‌ژن C (HBcAg) شناخته می‌شود که ژنوم ویروس و آنزیم پلی‌مرازی کدشده توسط ویروس را احاطه کرده است. ذرات کروی و فیلامنتوس ۲۲ نانومتری از HbsAg و لیپید مشتق‌شده از غشا هپاتوسیت‌ها تشکیل شده‌اند. این ذرات فاقد ژنوم بوده و غیرعفونی هستند. به‌دلیل خاصیت بالای ایمونوژنیسیتی HbsAg، از آن در تهیه واکسن بر ضد ویروس هپاتیت B استفاده می‌شود.[۹]

این ویروس تمایل به سلول‌های هپاتوسیت داشته و آسیب سلول‌های کبدی به‌دنبال تحریک سیستم ایمنی بر ضد سلول‌های آلوده‌شده رخ می‌دهد. این ویروس همچنین به‌عنوان یک انکوژن شناخته می‌شود چراکه منجر به بروز هپاتوسلولار کارسینوما می‌گردد. DNA ویروس در سرم بیمار قابل شناسایی بوده و جهت مونیتور تکثیر ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرد. HBeAg برخلاف HBsAg و HBcAg، ذره نبوده و به‌عنوان یک پروتیین محلول در سرم قابل شناسایی می‌باشد.[۱۰]

پروتیین‌های انولوپ هستند که (L), middle (M) and small (S) توسط ژن preS1/preS2/S کد می‌شود. شناسایی هر کدام از این HbsAgها در سرم عفونت مزمن را تایید می‌کند. HBsAg pre-S1 در اتصال به سلول میزبان و تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده نقش دارد. آنتی‌بادی‌ها به‌طور عمده ناحیه هیدروفیلیک Major HBsAg protein را مورد هدف قرار می‌دهند که به‌عنوان A-determinant شناخته شده و این ناحیه هیدروفیلیک مربوط به اسیدآمینه‌های موقعیت 170-99 است. بنابراین موتاسیون در این ناحیه A-determinant آنتی‌ژنیسیتی HbsAg را تغییر داده منجر به فرار از تاثیر واکسن، نتیجه منفی کاذب تست تشخیص HbsAg و شکست درمان عفونت با آنتی‌بادی می‌شود. موتاسیون نقطه‌ای sG145R point mutation در فرار از واکسن نقش بسیار موثری داشته و می‌تواند افرادی که Anti-HBs positive را از طریق کاهش توانایی اتصال آنتی‌بادی ضد HbsAg (Anti-HBs binding) آلوده کند. موتانت sG145R بسیار پایدار بوده و در حضور تیتر بالای anti-HBs نیز منتقل می‌شود. افزون‌بر sG145R موتاسیون‌های K141E, T131I به‌شدت ساختار HbsAg را تحت تاثیر قرار می‌دهند. موتاسیون‌های T116N, P120S/E, I/T126A/N/I/S, Q129H/R, M133L, K141E, P142S and D144A/E از نوع Substitutions در ناحیه A-determinant نیز در فرار از تاثیر واکسن دخیل هستند. اگرچه موتاسیون‌های منجر به فرار از واکسن، در نواحی اندمیک که برنامه واکسیناسیون نیز دارند شایع می‌باشد، تا به امروز این موتاسیون‌ها باعث تاثیر منفی بر روی برنامه ایمونیزاسیون جهانی نداشته است.[۱۱]

انتقال: ویروس هپاتیت B به‌طور عمده از طریق در معرض قرار گرفتن سطوح مخاطی با خون و انواع مایعات آلوده منتقل می‌شود. استفاده مکرر از سوزن و سرنگ‌های غیراستریل و مشترک، تماس جنسی محافظت‌نشده در انتقال عفونت نقش دارد. مادران مبتلا و دارای ویرمی به‌ویژه آن‌هایی که HBeAg در آن‌ها مثبت است در زمان تولد ویروس را به نوزاد خود منتقل می‌کنند. در سه ماهه دوم و سوم بارداری و در زمان زایمان و در شرایطی که مادر مبتلا به عفونت حاد بوده و تحت درمان پروفیلاکسی قرار نگرفته باشد، انتقال عفونت به نوزاد بسیار بالا می‌باشد.[۱] در مناطقی که شیوع عفونت بالا می‌باشد مانند آسیا، عفونت به‌طور عمده از طریق مادر مبتلا به عفونت مزمن به نوزاد منتقل می‌شود، اما در مناطقی که شیوع عفونت پایین است مانند اروپا، عمده راه انتقال از طریق روابط جنسی پرخطر و از راه تزریقی به‌عنوان مثال در معتادین تزریقی دیده می‌شود.[۳]

سیکل تکثیری ویروس: ویریون انولوپ‌دار از طریق PreS1-receptor به سلول میزبان متصل شده سپس نوکلئوکپسید حاوی DNA به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شود و سپس به درون هسته منتقل می‌گردد. در داخل هسته DNA تعمیر شده و Covalently closed circular DNA (cccDNA) تشکیل می‌شود و Subgenomic RNA (sgRNA) و Pregenomic RNA (pgRNA) از روی cccDNA رونویسی می‌گردد. pgRNA با پروتیین P محصور شده و نوکلئوکپسید تشکیل می‌شود. در داخل نوکلئوکپسید pgRNA رونویسی معکوس شده و به DNA با سنس منفی (Negative-strand DNA) تبدیل می‌شود، سپس از روی رشته منفی رشته مثبت ساخته می‌شود. نوکلئوکپسید یا از طریق شبکه اندوپلاسمیک انولوپ‌دار شده و آزاد می‌شود و یا اینکه دوباره به داخل هسته برگشته و cccDNA ساخته می‌شود. pgRNA پس از خروج از هسته پروتیین Core و پلی‌مراز ویروسی از روی آن ترجمه می‌شود. sgRNA نیز به پروتیین x و سه پروتیین انولوپ ترجمه می‌گردد. با خودتجمعی (Self-assemble) پروتیین Core، pgRNA و آنزیم پلیمراز،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

نوکلئوکپسید تشکیل می‌شود. در داخل سیتوپلاسم این pgRNA موجود در داخل نوکلئوکپسید بالغ شده و به‌کمک آنزیم ترانس کریپتاز معکوس (Reverse transcriptase) به DNA تبدیل می‌شود. آنزیم ترانس کریپتاز معکوس قابلیت اصلاح کردن (Proofreading) نداشته بنابراین در طی تکثیر ویروس امکان بروز موتاسیون در ژنوم ویروس زیاد بوده و منجر به ایجاد شبه‌گونه‌هایی (Quasispecies) می‌شود که به‌لحاظ ژنتیکی با یکدیگر متفاوت بوده و همزمان در یک فرد آلوده می‌توانند وجود داشته باشند. نوکلئوکپسید حاوی DNA می‌تواند دو مسیر را در پیش بگیرد، یکی اینکه وارد هسته شده و سیکل دوباره آغاز شود و یا اینکه انولوپ‌دار شده و از طریق شبکه اندوپلاسمیک ترشح شود. پروتیین‌های انولوپ پس از جوانه زدن از شبکه اندوپلاسمیک به دو شکل ذره ویریون کامل و عفونی ۴۲ nm (Dane particles) و یا به‌شکل ذرات ۲۲ nm تحت عنوان Subviral spherical or filamentous particles (SVPs) که غیرعفونی و کوچک هستند از سلول آزاد می‌شوند. به‌طور معمول ذرات غیرعفونی SVPs به‌اندازه هزار تا یک میلیون بیشتر از ویریون کامل می‌باشد. درمان ضد ویروسی کیفیت زندگی و میزان بقای افراد مبتلا به عفونت مزمن را با جلوگیری از پیشرفت عفونت به‌سمت سیروز، نارسایی کبدی، هپاتوسلولار کارسینوما و مرگ بهبود بخشیده و افزایش می‌دهد. هدف از داروهای ضد ویروسی جدید مهار تکثیر ویروس است که منجر به بهبود عفونت مزمن می‌گردد که در نتیجه آن پیشرفت عفونت به‌سمت سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما کاهش پیدا می‌کند. براساس یافته‌های سرولوژیک نحوه درمان بیماران متفاوت می‌باشد.[۱۲]

عفونت حاد: دوره انکوباسیون عفونت بین یک تا چهار ماه بوده و به‌لحاظ بالینی قابل تمایز از سایر انواع هپاتیت‌های دیگر نیست. از تظاهرات بالینی این مرحله داشتن سندرم سرماخوردگی شامل خستگی، ضعف، تهوع، استفراغ و درد عضلانی است. تظاهراتی شبیه به بیماری سرم (Serum sickness) ممکن است پیش از ظهور زردی مشاهده شود. زردی و هپاتومگالی از علایم فیزیکی بیماری بوده که ایجاد زردی رابطه معکوسی با سن دارد. تظاهرات بالینی اشاره شده در کودکان کمتر از یک‌سال، ۱۰٪ از کودکان کمتر از پنج سال و بین ۳۰ تا ۸۰٪ از بزرگسالان دیده نمی‌شود. باور بر این است که در دوسوم از افراد مبتلا بیماری به‌شکل تحت بالینی می‌باشد. زردی و سایر علایم بالینی بین یک تا سه ماه پس از ابتلا از بین می‌رود، با این وجود درصدی از افراد مبتلا به مدت طولانی احساس خستگی دارند. در فاز حاد سطح آنزیم‌های آمینوترانسفراز افزایش یافته و به بیش از ۲۰۰۰–۱۰۰۰ IU/L می‌رسد که به‌طور معمول سطح آلانین ترانس آمیناز بیشتر از آسپارتات ترانس آمیناز می‌باشد. غلظت بیلیروبین سرم در افراد که زردی ندارند می‌تواند نرمال باشد. افزایش زمان پروترومبین (prothrombin time) مارکر خوبی برای تشخیص احتمال بروز هپاتیت برق آسا (Fulminant liver failure) است.[۱۳]

در افراد بهبودیافته یک تا چهار ماه پس از ابتلا سطح آنزیم‌های آمینوترانسفراز به سطح نرمال بر می‌گردد. چنانچه سطح این آنزیم به‌مدت بیش از شش ماه بالا باشد نشان‌دهنده پیشرفت عفونت به فرم مزمن است. عفونت مزمن در کمتر از ۵٪ از بزرگسالان، ۱۰ تا ۲۰ و ۵٪ از کودکان زیر پنج سال و در ۸۰ و ۹۰٪ از نوزادان مبتلا به عفونت مزمن رخ می‌دهد. از مشخصات این فاز تولید آنتی‌بادی IgM بر ضد آنتی‌ژن Core antigen و به‌دنبال آن تولید IgG Anti-HBc است. از بین رفتن سطح ویروس هپاتیت B DNA, HBeAg, HbsAg و پیدایش آنتی‌بادی IgM بر ضد HBc و HBe HBs (Anti-HBc, Anti-HBe, Anti-HBs) نشانه فعال شدن سیتم ایمنی موثر است. بهبودی از عفونت ویروس هپاتیت B به‌طور کامل صورت نمی‌گیرد، چراکه در درصد بسیار زیادی از آن‌ها ویروس هپاتیت B DNA حضور داشته که با تکنیک PCR قابل ردیابی بوده که نشانه تکثیر ویروس می‌باشد.[۱] در فاز حاد و ابتدای عفونت حذف ویروس به‌طور عمده با واسطه سایتوکین‌های ضد ویروسی تولید شده از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی به‌ویژه IFNα/β، IFN γ، TNF-α می‌باشد که این سایتوکین‌ها چندین مسیر را که منجر به مهار تکثیر ویروس می‌شود را فعال می‌کنند. ظهور فعالیت سایتولیتیک با واسطه CD8+ T-cells و همین‌طور سایتوکین‌های ضد ویروس منجر به حذف هپاتوسیت‌های آلوده و جلوگیری از آلوده‌شدن هپاتوسیت‌های جدید می‌شود.[۳] پس از حذف ویروس و کاهش آلانین ترانس آمیناز، آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد ویروس شامل آنتی‌بادی‌های ضد core, precore and surface قابل شناسایی شده و حضور HBsAb همراه با Memory T-cells اختصاصی ضد ویروس شخص را در برابر عود عفونت محافظت خواهد کرد. بهبودی عفونت حاد منوط به پاسخ اجزای مختلف سیستم ایمنی سلولی شامل NKcells, CD4+ T, NKT Cytotoxic T lymphocytes (CTL) cells CD8+ دارد.[۱۴]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

NK and NK-Tها از طریق تولید سایتوکین‌های IFN-α/β در حذف عفونت نقش دارند. از ویژگی‌های این فاز فعال‌شدن سلول‌های CD4+ T cells بر ضد چندین اپی‌توپ در ویروس هپاتیت B می‌باشد. HBc آنتی‌ژن برجسته‌ای است که توسط CD4+ T شناسایی می‌شود. فعال شدن CD4+ T cells اختصاصی HBc Ag در تولید آنتی‌بادی بر ضد HbsAg و فعال شدن Cytotoxic CTL که می‌توانند اپی‌توپ‌های مختلفی از ویروس هپاتیت B را شناسایی کنند نقش دارند. بیمارانی که پس از ابتلا می‌توانند عفونت را به‌شکل خودبه‌خودی یا پس از مصرف اینترفرون حذف کنند پاسخ‌های گسترده و قوی CTL دارند. مطالعات نشان داده است که CD4+ و CTL memory در حضور سطح پایین DNA ویروس هپاتیت B تا ۲۳ سال پس از عفونت اولیه فعال بوده و از طریق لیز مستقیم سلول‌های آلوده و تولید سایتوکین‌ها در کنترل تکثیر ویروس نقش دارند. آنالیز پاسخ‌های CTL, NK و CD4+ T- cell نشان می‌دهد که پاسخ CTL همزمان با افزایش میزان ترانس‌آمینازها افزایش پیدا می‌کند. بنابراین پاسخ CTL با آسیب کبدی در ارتباط می‌باشد. همچنین مطالعات اخیر نشان داده است که Regulatory T cells در فاز حاد بیماری منجر به کاهش تولید سایتوکین از Effector T cells شده و به‌این‌ترتیب فعالیت ضد ویروسی را سرکوب می‌کند. در واقع فعالیت سلول‌های Regulatory T cells منجر به کاهش آسیب کبدی می‌شود اما از طرف دیگر پاکسازی ویروس از بدن را طولانی می‌کند.[۱۵]

از ویژگی‌های عفونت نهفته ویروس هپاتیت B یا occult (OBI) hepatitis B infection منفی بودن HbsAg و حضور مداوم ویروس هپاتیت B DNA در کبد می‌باشد. OBI به‌طور معمول به‌دلیل سطح پایین تکثیر ویروس بوده که باعث می‌شود که HbsAg با روش‌های استاندارد تجاری قابل شناسایی نباشد. DNA ویروس تنها در کبد، سرم و PBMC قابل شناسایی است اما لود ویروسی بسیار پایین بوده و کمتر از 200> virus copies/mL می‌باشد.[۱۶]

هپاتیت برق‌آسا (Fulminant hepatitis) نادر بوده و تنها در یک‌دهم تا ۰/۵٪ از بیماران اتفاق می‌افتد. در این دسته از بیماران ظرف کمتر از ۲۸ روز از شروع علایم بالینی بیمار به‌سرعت پیشرفت کرده و علایم نارسایی حاد کبدی شامل انسفالوپاتی، کوآگولوپاتی و ادم مغزی رخ می‌دهد. در این دسته از بیمارن HBsAg قابل ردیابی نبوده اما IgM anti-HBc و ویروس هپاتیت B DNA مثبت است. پاتوژنز دقیق هپاتیت برق‌آسا به‌طور کامل مشخص نیست اما می‌تواند نتیجه پاسخ بسیار شدید سیستم ایمنی نسبت به ویروس باشد. در مواردی که عفونت همزمان با HDV وجود دارد، همچنین در هنگام استفاده از درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند دریافت‌کنندگان پیوند عضو، میزان هپاتیت برق‌آسا شایع‌تر می‌باشد. افزون‌بر فاکتورهای میزبانی که مربوط به وضعیت سیستم ایمنی است واریته‌هایی از ویروس هپاتیت B وجود دارد که احتمال بروز هپاتیت برق‌آسا را افزایش می‌دهد.[۱۷]

عفونت مزمن یک بیماری پویا و دینامیک بوده که اثر متقابل ویروس و میزبان روی سیر بیماری تاثیر می‌گذارد.[۱۸]

عفونت مزمن خودش به چندین فاز تقسیم‌بندی می‌شود شامل "Immune-tolerant", "Immune-active", "Immune-control" و "Immune-escape" Immunotolerant phase: از مشخصات این فاز تکثیر بالای ویروس، مثبت شدن HBeAg، نرمال بودن یا کمی افزایش آنزیم آلانین ترانس‌آمیناز می‌باشد. این فاز در کسانی که در بدو تولد یا در کودکی عفونت را کسب کرده باشند حدود ۲۰ تا ۳۰ سال طول می‌کشد اما طول دوره این فاز در افرادی که در بزرگسالی این عفونت را کسب کرده باشند کمتر بوده و یا وجود ندارد.[۱۹]

فاز Immune-tolerant به‌طور عمده در کودکان و افراد جوان HBsAg-positive که در نوزدای مبتلا شده‌اند دیده می‌شود که به‌طور معمول ۱۰ تا ۳۰ سال پس از عفونت اولیه همچنان باقی می‌ماند. در این دسته از بیماران سطح سرمی DNA ویروس هپاتیت B بالا بوده (به‌طور معمول بیش از ۲۰۰۰۰۰ IU/mL) و سطح آلانین آمینوترانسفراز ممکن است نرمال یا کمی افزایش داشته باشد. HbeAg در سرم قابل تشخیص بوده و در مواردی به‌شکل خودبه‌خودی حذف می‌شود. التهاب کبدی کم بوده و پیشرفت به‌سمت فیبروز نداشته و یا بسیار کم می‌باشد.[۲۰]

Immune-active phase: در این فاز HBeAg-positive مثبت بوده و التهاب کبدی رخ می‌دهد. آلانین ترانس‌آمیناز سرم ممکن است غیرطبیعی یا نوسان داشته باشد و همراه با کاهش سطح DNA ویروس هپاتیت B باشد. عوارض بالینی هپاتیت و فیبروز مشاهده شده که می‌تواند بسیار شدید باشد این فاز می‌تواند چند هفته تا چند سال طول بکشد و ممکن است تغییر سرولوژیک از HBeAg-positive به anti-HBe صورت گیرد. میزان تغییر سرولوژیک در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

کسانی که سطح سرمی آن‌ها بالا رفته باشد و همچنین در ژنوتیپ‌های D, A, F و B بالاتر است.

Immune clearance phase: سطح DNA ویروس هپاتیت B کاهش یافته و التهاب کبدی افزایش پیدا می‌کند. در طی این فاز که یک سال طول می‌کشد بیماری نوسان داشته و تخریب پیشرونده کبدی اتفاق می‌افتد. در این فاز با احتمال ۲۰ تا ۳۰٪ در هر سال تغییر سرولوژیک Seroconversion از eAg positive به anti-e antibody اتفاق افتاده که به‌طور معمول همراه با کاهش تکثیر ویروس و آلانین ترانس‌آمیناز می‌باشد، سپس بیمار وارد فاز inactive phase می‌شود که در این فاز میزان تکثیر ویروس 2000 IU/ml> بوده و در بیشتر بیماران التهاب کبدی کاهش پیدا می‌کند. در صورت تداوم cccDNA در هپاتوسیت‌ها در برخی از حاملین غیرفعال (Inactive carriers) یک تا ٤٪ احتمال فعال شدن دوباره و مثبت شدن HBeAg وجود دارد که در چنین شرایطی عفونت دوباره می‌تواند با سویه وحشی Wild-type variants یا با واریته‌هایی از ویروس هپاتیت B که در ژنوم خود دچار موتاسیون شده‌اند و نمی‌توانند HBeAg تولید کنند باشد. مهمترین عوارض ناشی از هپاتیت مزمن CHB، سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما می‌باشد که ریسک گسترش عفونت به‌سمت سیروز در افراد مبتلا به هپاتیت مزمن حدود ۱۵ تا ٤۰٪ بوده و احتمال بروز هپاتوسلولار کارسینوما در افراد مبتلا به سیروز حدود دو تا ۵٪ می‌باشد. البته این احتمالات بسته به محل جغرافیایی، حضور HBsAg, HBeAg، برخی از موتاسیون‌ها در ژنوم ویروس و سطح سرمی DNA ویروس متفاوت می‌باشد.[۱]

فاز Non-replicative or inactive immune-control phase که پیش‌تر به‌نام Inactive carrier phase نیز خوانده می‌شد وضعیتی است که در ۱۰ تا ۱۵٪ از افراد HBeAg-positive دیده می‌شود که در آن‌ها تغییر سرولوژیک از HBeAg-positive به Anti-HBe دیده می‌شود. وقتی HBeAg حذف می‌شود بیماری فروکش کرده، کمترین پیشرفت به‌سمت فیبروز دیده می‌شود، سطح سرمی آلانین ترانس‌آمیناز نرمال شده و سطح DNA ویروس هپاتیت B کاهش یافته و به کمتر از ۲۰۰۰ IU/mL می‌رسد. تغییر سرولوژیک HBeAg در سنین جوانی پیش از شروع بیماری کبدی پیش‌آگهی خوبی بوده و به‌شکل قابل ملاحظه‌ای ریسک بروز سرطان کبدی و سیروز را کاهش می‌دهد. بااین‌وجود در برخی از افراد بازگشت دوباره عفونت و شروع تکثیر ویروس مشاهده می‌شود.[۳]

Immune escape-mutant: این فاز در پنج تا ۱۵٪ از مبتلایان به عفونت مزمن دیده می‌شود که در آن‌ها HBeAg-negative و anti-HBe-positive می‌باشد چراکه موتاسیون در ناحیه ژنومیک Pre-core یا Core promoter منجر به ظهور واریته‌هایی از ویروس هپاتیت B می‌گردد که نمی‌توانند HBeAg را بیان کنند. در این دسته از افراد با افزایش سن سطح سرمی آلانین ترانس‌آمیناز و ویروس هپاتیت B DNA افزایش یافته، التهاب و نکروز کبدی و پیشرفت عفونت به‌سمت سیروز رخ می‌دهد.[۲۱]

به‌شکل خودبه‌خودی و یا به‌دنبال استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی عفونت حاد در افراد مبتلا به عفونت مزمن عود یا فعال شدن دوباره رخ می‌دهد. عفونت نهفته به شرایطی گفته می‌شود که DNA ویروس هپاتیت B در سلول‌های کبدی فردی که HBsAg در خون قابل شناسایی نیست وجود دارد و می‌تواند به‌دنبال این سرکوب سیستم ایمنی منجر به عفونت حاد کشنده شود. در واقع در این دسته از افراد که HBsAg از خون حذف شده و DNA ویروس هپاتیت B در خون قابل شناسایی نمی‌باشد، اما در افرادی که از نظر Anti-HBc مثبت هستند احتمال بروز عود و بازگشت عفونت وجود دارد و این افراد از نظر اهدای خون بسیار دارای اهمیت هستند چراکه در غربالگری خون‌های اهدایی تنها از مارکر HBsAg استفاده می‌شود که در صورت منفی بودن آن را به افراد نیازمند تزریق می‌کنند درحالی‌که این خون‌ها می‌توانند عفونت را انتقال دهند.[۲۲و۲۳]

اختلال در عملکرد کبد بیشتر با افزایش ناگهانی آلانین ترانس‌آمیناز و تغییر سرمی HBeAg همراه می‌باشد. این حملات حاد می‌تواند ملایم و بدون علایم بالینی باشد و یا اینکه به بیماری شدید کبدی مانند نارسایی کبدی منجر شود. اعتقاد بر این است که اختلال در عملکرد کبد نتیجه تلاش سیستم ایمنی در حذف ویروس بوده و بیشتر در افراد HBeAg-positive اتفاق می‌افتد. این پاسخ‌های شدید ایمنی به‌دنبال افزایش سرمی HBeAg و افزایش HBcAg در داخل هپاتوسیت‌ها اتفاق می‌افتد. در واقع غلظت بالای این آنتی‌ژن باعث تحریک شدید پاسخ‌های T-cell می‌گردد. اختلال در عملکرد کبد می‌تواند با افزایش قابل‌توجه IL-12 نیز همراه باشد که می‌تواند همزمان با تغییر سرمی HBeAg اتفاق بیفتد. بیوپسی کبدی در چنین مواردی نشان از ارتشاح و و نفوذ T-cellsهای اختصاصی و غیر اختصاصی به کبد دارد. تقویت سلول‌های التهابی غیر اختصاصی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

ماکروفاژها، T cells و نوتروفیل‌ها در کنترل لود ویروسی پیش از افزایش آلانین ترانس‌آمیناز نقش دارد. اعتقاد بر این است که IFN-γ برای تقویت پاسخ‌های اختصاصی ضدویروس و حذف غیر سایتولیتیک ویروس و همچنین افزایش حساسیت هپاتوسیت‌ها به آپوپتوزیس با واسطه TNF-α و تقویت بیشتر ماکروفاژها و APC لازم و ضروری می‌باشد. IFN-γ منجر به افزایش تولید کموکین‌های MIP-1α، MIP-1β و RANTES شده که همراه با CXCL9 و CXCL10 به کموکین رسپتور CCR5 وصل شده و به این ترتیب باعث فعال شدن لنفوسیت‌ها می‌گردد.[۲۴]

تغییر ژنتیکی نقش بسیار مهمی در شروع سرطان و گسترش آن دارد. ارتباط بین الحاق ژنوم ویروس به ژنوم میزبان و بروز هپاتوسلولار کارسینوما اولین بار در اوایل دهه ۸۰ مطرح گردید. الحاق ژنوم ویروس به ژنوم میزبان در طی عفونت مزمن اتفاق افتاده که منجر به اختلال یا افزایش بیان ژن در سلول شده که می‌تواند رشد سلول و تمایز آن را تحت تاثیر قرار دهد. پس از الحاق با وجود بازآرایی شدید ژنوم نواحی مربوط به PreS2 و HBx تغییر نکرده و قابل رونویسی شدن و بیان می‌باشند، بنابراین به‌نظر می‌رسد این دو پروتیین در بروز هپاتوسلولار کارسینوما نقش مهمی داشته باشند.[۲۵و۲۶]

شکل انتقال ویروس‌های ویروس هپاتیت B, HIV, HCV و HDV یکسان بوده و عفونت همزمان آن‌ها منجر به درگیری شدید کبدی و افزایش احتمال بروز سیروز، هپاتوسلولار کارسینوما و مرگ می‌شود. عفونت همزمان ویروس هپاتیت B و HIV باعث می‌شود سیر پیشرفت عفونت به‌سمت سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما سریع‌تر شده، میزان پاسخ به درمان کاهش یافته و میزان مرگ‌ومیر افزایش پیدا کند. از دیگر مشکلات مربوط عفونت همزمان ویروس هپاتیت B و HIV بروز مقاومت متقاطع بین داروهای HIV و ویروس هپاتیت B، افزایش آسیب کبدی، افزایش آلانین ترانس‌آمیناز و حتی بروز هپاتیت برق‌آسا می‌باشد. ریسک عفونت ویروس هپاتیت B در افراد HIV مثبت بالاتر بوده و باید افراد HIV مثبت از نظر HBsAg و Anti-HBs غربالگری شده و در صورت عدم وجود ایمنی موثر واکسن تجویز شود. پاسخ به ویروس هپاتیت B vaccine در افراد HIV مثبت و همچنین در افرادی که میزان سلول CD4T+ آن‌ها پایین باشد در مقایسه با افراد نرمال بسیار کم می‌باشد. سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌کند که در این دسته از افراد به‌جای تزریق سه دوز واکسن ۲۰ µg باید چهار دوز واکسن ۴۰ µg تزریق شود. افزایش آلانین ترانس‌آمیناز در افراد HIV مثبت می‌تواند نتیجه عفونت‌های فرصت‌طلب، هپاتوتوکسیسیتی ناشی از مصرف الکل، مصرف داروهای ضد سل، عود و عفونت همزمان با HDV, HAV, HCV, HEV و ظهور سویه‌های مقاوم به دارو باشد.[۲۷]

در مورد ویروس هپاتیت HBV و HDV دو نوع عفونت Acute coinfection و Superinfection ممکن است رخ دهد. در مورد Acute coinfection همزمان عفونت با هر دو ویروس رخ داده که می‌تواند منجر به عفونت ملایم تا حاد و حتی هپاتیت برق‌آسا شود. در مورد Superinfection ابتدا عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B وجود داشته سپس عفونت با HDV رخ می‌دهد که شناسایی عفونت با HDV از طریق وجود تیتر بالای IgG و IgM anti-HDV و ردیابی HDV RNA در سرم تایید می‌شود. با بررسی تیتر HDV RNA در سرم پاسخ به درمان بررسی می‌شود. مهار و کنترل HDV نیازمند مهار و کنترل عفونت ویروس هپاتیت B از طریق واکسیناسیون می‌باشد. PEG-IFNα تنها داروی موثر بر ضد HDV می‌باشد و داروهای آنالوگ‌های نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی روی این ویروس چندان موثر نمی‌باشد.[۱]

عفونت همزمان ویروس هپاتیت HCV و HCV ریسک ابتلا به هپاتوسلولار کارسینوما را افزایش داده و به‌طور معمول سطح DNA ویروس هپاتیت B پایین و غیر قابل تشخیص می‌باشد و ازآنجایی‌که HCV عامل اصلی هپاتیت مزمن در بیشتر افراد است درمان HCV در مرحله اول انجام می‌شود. چنانچه امکان بررسی لود ویروسی HCV و ویروس هپاتیت B وجود نداشته باشد تشخیص اینکه کدام ویروس عامل ناهنجاری است مشکل بوده و در چنین شرایطی درمان هر دو عفونت لازم می‌باشد و PEG-IFNα و ریباویرین درمان مناسب می‌باشد. مانیتور کردن سطح DNA ویروس هپاتیت B در طی درمان و حتی پس از حذف ویروس HCV بسیار دارای اهمیت است چراکه امکان عود عفونت وجود دارد.[۲۸]

کسانی که در معرض خطر ابتلا به ویروس هپاتیت B هستند در معرض ابتلا به توبرکلوزیس هم هستند چراکه این افراد به‌طور عمده در مناطقی از جهان زندگی می‌کنند که در آن هر دو عفونت اندمیک می‌باشد. همچنین در زندان ریسک ابتلا به عفونت ویروس هپاتیت B، HCV و همچنین عفونت همزمان با توبرکلوزیس بسیار بالا

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

می‌باشد. عفونت همزمان با توبرکلوزیس آسیب‌های کبدی را افزایش می‌دهد چراکه درمان با داروهای ضد سل مانند ریفامپین، ایزونیازید و پیرازین آمید اثرات هپاتوتوکسیسیتی دارد. بیش از ۹۵٪ از افراد با مبتلا به هپاتیت حاد با سیستم ایمنی کامل عفونت را خودبه‌خود از بدنشان پاک می‌کنند و تنها در افرادی که هپاتیت حاد شدید و هپاتیت برق‌آسا دیده می‌شود نیاز به درمان دارند. طول دوره درمان به‌طور کامل مشخص نبوده و معمولا ادامه درمان حداقل سه ماه پس از تغییر سرمی به Anti-HBs یا حداقل ۱۲ ماه پس از تغییر سرمی به Anti-HBe ادامه پیدا می‌کند.[۲۹]

مارکرهای سرولوژیک: حضور آنتی‌بادی ضد HBs و HBc نشان‌دهنده عفونت پیشین می‌باشد. ایمنی بر ضد ویروس هپاتیت B پس از واکسیناسیون تنها با حضور Anti-HBs مشخص می‌شود. حضور HBsAg به‌مدت بیش از شش ماه نشان‌دهنده عفونت مزمن بوده و درمان لازم مورد نیاز می‌باشد. امروزه با تعیین مقدار HBsAg برای افتراق حاملین غیرفعال از افراد مبتلا به عفونت فعال استفاده می‌شود. در افراد مبتلا به عفونت مزمن حضور HBeAg نشان‌دهنده تکثیر بالای ویروس، عفونی بودن و احتمال بالای انتقال عفونت است. تغییر سرولوژیک HBeAg به Anti-HBe نشان‌دهنده کاهش تکثیر ویروس و نرمال شده سطح سرمی آلانین ترانس‌آمیناز است. این یافته‌ها نشان‌دهنده پیش‌آگهی خوب بوده و تجویز درمان نیز ضروری نمی‌باشد. از HBeAg جهت مانیتور پاسخ به درمان هم استفاده می‌شود چراکه تغییر سرولوژیک در افراد HBeAg مثبت به Anti-HBe و رسیدن لود ویروسی به سطح غیرقابل تشخیص نقطه توقف درمان خواهد بود. با این وجود چنین شرایطی حتی در صورت درمان با آنالوگ‌های نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی بسیار قوی نیز نادر است. در برخی از افراد مبتلا با وجود منفی بودن HBeAg و مثبت بودن Anti-HBe سطح بالایی از تکثیر ویروس دیده می‌شود که نشان‌دهنده موتاسیون در ناحیه ژنومیک Pre-core می‌باشد.[۳۰]

غلظت سرمی DNA ویروس هپاتیت B با روش Real-time polymerase chain تعیین می‌گردد که جهت افتراق بیماری فعال HBeAg-negative از عفونت مزمن غیرفعال و بررسی پاسخ به درمان استفاده می‌شود. ترجیحا این اندازه‌گیری‌ها باید طی چند ماه صورت گیرد.[۳۰] به‌کمک تست‌های سرولوژیک عفونت حاد و مزمن ویروس هپاتیت B از یکدیگر تشخیص داده می‌شود. ازآنجایی‌که HBsAg در هر دو عفونت حاد و مزمن وجود دارد IgM Anti-HBc در عفونت حاد و در عفونتی که به‌تازگی کسب شده حضور دارد. Anti-HBs در صورت درمان عفونت و همین‌طور پس از واکسیناسیون تولید می‌شود. وجود HBsAg همراه با Anti-HBc درصورتی‌که IgM anti-HBc منفی باشد نشان‌دهنده عفونت مزمن می‌باشد. برای پیشگیری از عفونت با ویروس هپاتیت B دو انتخاب وجود دارد یکی استفاده از Hepatitis B immune globulin با دوز ۰/۰۶ mL/kg برای پروفیلاکسی پس از مواجه با عفونت و دیگری واکسن می‌باشد.[۱۵]

بیش از دو دهه است که واکسن نوترکیب بر ضد ویروس هپاتیت B در دسترس بوده که در سه دوز تزریق می‌شود. تزریق واکسن به نوزادان در ۲۴ ساعت اول تولد و به‌دنبال آن تزریق دو دوز دیگر می‌تواند ۹۰ تا ۹۵٪ موثر در جلوگیری از انتقال عفونت موثر باشد. سازمان بهداشت جهانی تزریق واکسن را به همه کودکان توصیه کرده و توصیه می‌شود اولین دوز به محض تولد تجویز شود. این استراتژی شیوع عفونت، عفونت مزمن را به‌شکل چشمگیری کاهش داده است. مطالعات نشان داده است که در بین درصدی از کودکان حدود پنج تا ۱۰٪ پاسخ به واکسن ضعیف بوده و با وجود دریافت واکسن نسبت به کسب عفونت حساس هستند.[۳۱و۳۲]

در موادری که مادر HBsAg مثبت و HBeAg مثبت باشد ایمونیزاسیون فعال و غیرفعال نوزاد توصیه می‌شود و باید افزون‌بر تزریق واکسن در ۲۴ ساعت اول تولد باید آنتی‌بادی ضد ویروسی نیز تجویز شود. اما اگر مادر HBsAg مثبت و HBeAg منفی باشد تنها تزریق واکسن کفایت می‌کند. در مناطق بسیار اندمیک انتقال عفونت از مادر به جنین و فرد به فرد به‌ویژه در دوران کودکی بسیار شایع می‌باشد و بهترین روش جهت جلوگیری از انتقال عفونت واکسیناسیون و تزریق آنتی‌بادی اختصاصی ضد ویروس می‌باشد. واکسن موجود بسیار موثر بوده و در ۸۰ تا ۹۵٪ موارد از انتقال عفونت جلوگیری می‌کند. مطالعات گسترده نشان داده است که درمان مادران مبتلا با آنالوگ‌های نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی در سه ماه سوم بارداری و تجویز واکسن و ایمونوگلوبولین در نوزادان تازه متولدشده به‌شکل چشمگیری انتقال عفونت به نوزاد را کاهش می‌دهد.[۳۳]

آنالوگ‌های نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی (NA or NUCs): استفاده از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مانند لامی وودین، انتکاویرو تلبی وودین و آنالوگ‌های نوکلئوتیدی مانند آدفوویر و تنوفوویر در درمان ویروس هپاتیت B به اثبات رسیده است. آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

مهارکننده‌های رقابتی آنزیم پلی‌مراز ویروسی هستند. ازآنجایی‌که ساختار آن‌ها شبیه به نوکلئوتیدهای طبیعی است در طی فرایند تکثیر ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرند. این آنالوگ‌ها گروه هیدروکسیل نداشته بنابراین تشکیل پیوند کوالانت با نوکلئوتید مجاور غیر ممکن است که در نتیجه آن سنتز زنجیره خاتمه یافته و تکثیر ویروس متوقف می‌شود. اگرچه همه آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی روی پلی‌مراز ویروس اثر دارند اما مکانیسم دقیق عملکرد آن‌ها متفاوت می‌باشد. مهمترین اشکال آن‌ها این است که باید به‌مدت نامحدود استفاده شده و در مقایسه با PEG-IFNα اثر کمتری در تغییر سرولوژیک به anti-HBe و anti-HBs دارد و ریسک مقاومت نیز در آن‌ها متفاوت می‌باشد.

در حال حاضر هفت داروی ضد ویروسی لامی وودین، آدفوویر، انتکاویر، تلبی وودین، تنوفوویر، امتریسیتابین و PEG-IFNα جهت درمان عفونت مزمن استفاده می‌شود که مصرف این داروها پیشرفت بیماری به‌سمت سیروز را به تاخیر انداخته، شیوع هپاتوسلولار کارسینوما را کاهش داده و میزان بقای بیمار را افزایش داده است. اگرچه همه این آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی بر روی آنزیم پلی‌مراز ویروس هپاتیت B عمل می‌کنند اما مکانیسم عملکرد آن‌ها با یکدیگر متفاوت می‌باشد. آدفوویر از شروع رونویسی معکوس جلوگیری کرده، لامی وودین، امتریسیتابین و تنوفوویر از سنتز رشته منفی DNA ویروس جلوگیری کرده و انتکاویر از سه مرحله مهم تکثیر ویروس هپاتیت B جلوگیری می‌کند. مکانیسم عمل، فارماکوکینتیک، ظرفیت مهاری و الگوی مقاومت آن‌ها با یکدیگر متفاوت می‌باشد. اگرچه آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی داروهای مناسبی هستند اما به‌ندرت منجر به درمان و حذف کامل HBsAg می‌گردند. بنابراین در حال حاضر این داروها به‌مدت طولانی تجویز می‌شوند. از مزیت‌های آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی نسبت به PEG-IFNα این است که عوارض جانبی کمتری داشته و به‌شکل خوراکی قابل استفاده می‌باشد. مهمترین مزیت PEG-IFNα به آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی عدم بروز مقاومت و حذف بیشتر HBeAg و HBsAg می‌باشد. با این وجود کمتر از ۵۰٪ افراد تحت درمان به آن جواب مناسب می‌دهند. گران بودن، عوارض جانبی و تزریقی بودن PEG-IFNα از معایب آن می‌باشد. درمان تنها در افرادی صورت می‌گیرد که به عفونت مزمن مبتلا بوده‌اند، التهاب شدید تا متوسط کبدی، فیبروز و تکثیر شدید ویروس دارند و همچنین برای جلوگیری از پیشرفت عفونت به‌سمت سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما انجام می‌شود.[۳٤] در مورد این‌ها مقاومت متقاطع نیز گزارش شده است که به‌معنای این است که موتاسیونی که باعث مقاومت به یک آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی می‌شود منجر به مقاومت به آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی دیگر نیز می‌شود. موتاسیون‌هایی که منجر به مقاومت می‌شوند به‌طور عمده در ژنی اتفاق می‌افتند که پلی‌مراز را کد می‌کند. ازآنجایی‌که ژن کدکننده پلی‌مراز با ژن‌های کدکننده آنتی‌ژن‌های سطحی هم‌پوشانی دارد موتاسیون‌ها می‌تواند هر دو پروتیین را تحت تاثیر قرار دهد. چون ریسک مقاومت در تنوفوویر و انتکاویر پایین‌تر از آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی دیگر است از آن‌ها به‌عنوان داروی خط اول استفاده می‌شود. انواع جدید از آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی که بتواند مشکل مقاومت دارویی را حل کند در آینده نزدیک بعید به‌نظر می‌رسد و از طرفی درمان ترکیبی داروهای در دسترس نیز نیازمند مطالعه بیشتر است. امروزه تعدادی از آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی در مراحل مختلف آزمایش قرار دارند از جمله پیش‌داروهایی که به‌شکل انتخابی در کبد متابولیزه و فعال می‌شوند مانند besifovir (LB80380) که بر ضد سویه‌های وحشی و موتانت YMDD بسیار موثر می‌باشد. ترکیب جدید آسیکلیک پیریمیدین نوکلئوزید فسفات با نام PMEO-DAPym در مطالعات آزمایشگاهی بسیار امیدبخش بوده و نشان داده که حتی سویه‌های مقاوم به چند دارو نیز به آن حساس هستند، بنابراین این دارو برای درمان ویروس هپاتیت B و HIV در آینده می‌تواند امیدبخش باشد. مطالعات بالینی بر روی کله‌وودین که یک آنالوگ نوکلئوزیدی پیریمیدین است که به‌دلیل بروز میوپاتی در برخی از بیماران در سال ۲۰۰۹ متوقف گردید.[۳۵]

آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی به‌طور بسیار موثری سطح سرمی DNA ویروس را به سطح غیرقابل تشخیص رسانده و منجر به بهبود بالینی و هیستولوژی بیمار می‌گردد. اگرچه آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی جدید مانند انتکاویر و تنوفوویر نسبت به بروز مقاومت بسیار مقاوم هستند اما در تغییر سرمی HBsAg به Anti-Hbs و حفظ پاسخ‌های درمانی و جلوگیری از بازگشت عفونت چندان موثر نیستند و برای رسیدن به این اهداف استفاده از PEG-IFN-α موثرتر بوده و اثربخشی بیشتری دارد. بااین‌وجود این دارو عوارض جانبی داشته و تجویز آن به‌شکل تزریقی بوده و در افراد مبتلا به سیروز منع

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

مصرف دارد. سیستم ایمنی به‌طور ذاتی توانایی کنترل ویروس را دارد چراکه در بیشتر افراد بزرگسال آلوده عفونت حاد قابلیت حذف شدن را دارد بنابراین تقویت سیستم ایمنی فرد مبتلا همراه با ایمونوتراپی و عوامل ضد ویروسی موثر در حذف ویروس و حفظ پاسخ‌های مصونیت‌دهنده در افراد مبتلا به عفونت مزمن نقش کلیدی دارند.[۳۶] ازآنجایی‌که میزان تکثیر ویروس بالا بوده و در روز به ۱۰۱۲ می‌رسد و همچنین به‌دلیل وجود خطا در آنزیم ترانس کریپتاز معکوس احتمال ایجاد شبه‌گونه‌های ویروس هپاتیت B و تغییرات ژنومی را افزایش می‌دهد. میزان وقوع موتاسیون در هر نوکلئوتید از ژنوم حدود ۱۰-۵ base/site در هر سیکل می‌باشد. عمر طولانی هپاتوسیت‌های آلوده‌شده و پایداری cccDNA در سلول نقش بسیار مهمی در موتاسیون‌های خودبه‌خودی و ایجاد مقاومت دارویی دارد. با وجود اینکه گفته می‌شود ویروس هپاتیت B تمایل به هپاتوسیت‌ها را دارد اما در انسان، از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی افراد مبتلا به عفونت مزمن که به‌مدت طولانی داروهای آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی مصرف کرده بودند، افرادی که عفونت حاد ویروس هپاتیت B در آن‌ها از بین رفته بود و HBsAg منفی بودند و همچنین PBMCهای جدا شده از خون بند ناف مادران آلوده ژنوم ویروس هپاتیت B جدا شده است. آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت B، mRNA, cccDNA و فرم‌های الحاق‌شده در سلول‌های PBMC و بافت‌هایی مانند مغز استخوان، طحال و رده سلولی لنفوبلاستویید شناسایی شده است. همچنین در برخی از منابع آلوده شدن Bcellها و مونوسیت‌ها با ویروس هپاتیت B نیز گزارش شده است.[۳۷] امروزه مقاومت‌ها نقش مهمی در شکست درمان با آنالوگ‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی دارد. موتاسیون‌های موبوط به مقاومت دارویی به‌طور اولیه مربوط به تغییر اسید آمینه بوده که منجر به کاهش حساسیت به عوامل ضد ویروسی می‌گردد.[۳۸] موتاسیون‌ها اولیه و ثانویه یا جبرانی هستند. موتاسیون‌های اولیه باعث تغییر اسید آمینه و در نهایت کاهش حساسیت به عوامل ضد ویروسی می‌گردد. موتاسیون‌های ثانویه در ارتباط با موتاسیون‌های اولیه بوده و منجر به کاهش حساسیت به دارو می‌گردد. مشکل مقاومت دارویی در کنترل هپاتیت مزمن از مشکل HIV بسیار مهمتر است چون در اینجا تنها یک هدف وجود دارد و آن آنزیم ترانس کریپتاز معکوس می‌باشد.[۳۹و۴۰]

نتیجه‌گیری: عفونت هپاتیت B یک مشکل بزرگ در جهان برای سلامتی انسان محسوب می‌شود. با وجود تلاش‌های گسترده ظهور مقاومت‌های دارویی درمان افراد بیمار را به‌شدت تحت تاثیر قرار داده و درمان موثر این عفونت را با چالش بزرگی روبه‌رو کرده است بنابراین ارایه دارو و روش درمانی موثرتر بسیار لازم و ضروری می‌باشد.

References

1. Malani PN. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *JAMA* 2010;304(18):2067-71.
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection [Internet] Geneva: WHO; 2015 [cited 2018 Nov 15]. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/
3. Harrison ID, Kasper DL, Fauci AS, editors. Harrison's Infectious Diseases. 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill; 2013.
4. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(5):a021436.
5. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol* 2014;20(18):5427-34.
6. Kumar A, Dwivedi M, Misra SP, Narang S, Tiwari BK, Pandey R. Clinical profile, genotype and management updates of hepatitis B virus. *Indian J Virol* 2011;22(1):1-10.
7. Kim H, Lee SA, Kim DW, Lee SH, Kim BJ. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C. *PLoS One* 2013;8(1):e54486.
8. Lollier L, Balows A, Sussman M, editors. Topley and Wilson 's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. New York, NY: Oxford University Press; 1998.
9. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007;11(4):685-706, vii.
10. Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. *Liver Int* 2006;26(S2):11-22.
11. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J* 2013;10:239.
12. Shi KQ, Chen X, Xu Y, Tang K-F. Regulatory mechanisms for HBV replication. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(1):215-23.
13. Luongo M, Critelli R, Grottola A, Gitto S, Bernabucci V, Bevini M, et al. Acute hepatitis B caused by a vaccine-escape HBV strain in vaccinated subject: sequence analysis and therapeutic strategy. *J Clin Virol* 2015;62:89-91.
14. Shiffman ML. Management of acute hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14(1):75-91; viii-ix.
15. Han Y, Tang Q, Zhu W, Zhang X, You L. Clinical, biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between, patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(11):1728-33.
16. Raimondo G, Pollicino T. Occult HBV infection. In: Liaw YF, Zoulim F, editors. Hepatitis B Virus in Human Diseases. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 277-301.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

17. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376(9736):190-201.
18. Balmasova IP ,Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z, et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014;20(39):14156-71.
19. Böcher WO, Herzog-Hauff S, Schlaak J, Meyer zum Büschenfeld KH, Löhr HF. Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination: stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma. *Hepatology* 1999;29(1):238-44.
20. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(4):628-38.
21. Zhang Z, Zhang JY, Wang LF, Wang FS. Immunopathogenesis and prognostic immune markers of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(2):223-30.
22. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S156-65.
23. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(2):219-37.
24. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61(6):1407-17.
25. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010;15 Suppl 4:14-22.
26. Xu HZ, Liu YP, Guleng B, Ren JL. Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Pathogenic Mechanisms and Novel Therapeutic Interventions. *Gastrointest Tumors* 2014;1(3):135-45.
27. Oren K, Stephen A, Peter M. Virology and Clinical Management of Hepatitis B and HIV Coinfection. New York, NY: Physician's Research Network Inc; 2007.
28. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viralinteractions and management. *Ann Gastroenterol* 2015;28(2):221-8.
29. Singh SP. Antituberculosis therapy in patients with hepatitis B viral infection. *Hep B Annual* 2012;9:16-48.
30. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(2):65-72.
31. Cavenaugh JS, Awi D, Mendy M, Hill AV, Whittle H, McConkey SJ. Partially randomized, non-blinded trial of DNA and MVA therapeutic vaccines based on hepatitis B virus surface protein for chronic HBV infection. *PLoS One* 2011;6(2):e14626.
32. Gao Y, Zhang TY, Yuan Q, Xia NS. Antibody-mediated immunotherapy against chronic hepatitis B virus infection. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(8):1768-1773.
33. Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination: are escape mutant viruses a matter of concern? *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(1):53-7.
34. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S103-11.
35. Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatol Int* 2011;5(2):644-53.
36. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1618-28.
37. Enomoto M, Tamori A, Kohmoto MT, Morikawa H, Habu D, Sakaguchi H, et al. Mutational patterns of hepatitis B virus genome and clinical outcomes after emergence of drug-resistant variants during lamivudine therapy: Analyses of the polymerase gene and full-length sequences. *J Med Virol* 2007;79(11):1664-70.
38. Lampertico P. Discontinuation of nucleoside analogues in hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013;9(10):656-8.
39. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int* 2008;2(2):147-51.
40. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Mangia A, Niro G, Decraemer H, et al. Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: evaluation of performance of INNO-LiPA HBV DR assay. *J Clin Microbiol* 2002;40(10):3729-34.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]

TUMJ Tehran University Medical Journal, December 2018; Vol. 76, No. 9: 576-587 Review Article

Hepatitis B infection: *review article*

Jafar Mohammadshahi M.D.[1]
Soheila Refahi Ph.D.[2]
Bahareh Yousefipour D.M.D.[3]
Mehran Sardari M.Sc.[4]
Roghayeh Teimourpour Ph.D.[4*]

1- Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
2- Department of Medical Physics, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
3- Department of Operative Dentistry, School of Dentistry, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
4- Department of Microbiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Microbiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Daneshgah St., Ardabil, Iran.
Tel: +98 45 33522247
E-mail: r.teymourpour@gmail.com

Abstract

Received: 10 May 2018 Revised: 17 May 2018 Accepted: 16 Dec. 2018 Available online: 26 Dec. 2018

Hepatitis B virus (HBV) is an etiological agent of hepatitis B infection. Hepatitis B is a life-threatening disease that affects the liver. The clinical outcomes of the disease are varied from asymptomatic disease to serious complication such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Despite availability of the vaccine and appropriate treatment, hepatitis B infection still remains a major public health problem worldwide. Based on WHO reports, over 887.000 people die annually from hepatitis B complication including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatitis B is very contagious and spreads through infected blood, body fluids, mother to baby during birth, contaminated needle and between sexual partners. HBV uses sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) receptor to enter hepatocytes and by replicating in these cells interferes with liver functions. In fact liver damage is as result of virus multiplication and activation of immune responses especially virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) against infected cells. CTLs and CD4Th1 cells by killing infected cells and releasing antiviral cytokines control virus replication in infected individuals. Also, the functions of these cells in patients who successfully clear the infection are potentially strong. In contrast to acute self-limited HBV infection in persistent HBV infection, these cells are exhausted. Several studies have showed that the great challenge in clearance of the HBV infection is related to stability of covalently closed circular DNA (cccDNA). cccDNA produce in viral life cycle and remains inside the infected cells for a long time and act as a template for generating new pre-genomic RNA and virus propagation. So far, no antiviral treatment has been effective in the complete elimination of this structure. Prevention of the disease can be achieved by using effective vaccine. Previous studies indicated that neutralizing antibodies against surface antigen of the virus known as S antigen have protective properties. Therefore, a subunit vaccine containing S antigen is available. Currently S antigen is produced in recombinant form and WHO recommended the first dose should be given within a day of birth. Pegylated IFN-γ and nucleotide-nucleoside analogues are effective drugs against HBV infection, but they may have severe side effects. Ineffectiveness of the vaccine on premature infants and immunocompromised people and also drug side effects has made HBV infection a great trouble.

Keywords: Hepatitis B, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-29]