

Т.В. Кожанова *, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова»,
отдел вирусных гепатитов, г. Москва

ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ)

Резюме

Значительная часть заболеваний печени, ранее считавшихся результатом инфицирования HBV, являются следствием заражения HBV и HDV. HDV — гепатотропный, дефектный РНК-вирус, который требует для своей репликации и формирования инфекционных частиц обязательного присутствия HBV. Около 10% больных хроническим HBsAg-позитивным гепатитом инфицированы HDV. HDV вызывает развитие гепатита в виде ко-инфекции (одновременное заражения HBV и HDV) и суперинфекции (инфицирование HDV на фоне хронического гепатита В). Естественное течение данной инфекции характеризуется быстрым прогрессированием заболевания до ЦП и ГЦК. Диагностика HDV-инфекции основывается на выявлении дельта-антигена, антител к вирусу (anti-HDV IgM и IgG) и RNA HDV в сыворотке крови. Эффективность противовирусной терапии доказана только на фоне лечения препаратами интерферона (ИФН-2α и ПЭГ-ИФН-2α). Единственным методом защиты от инфицирования HDV является вакцинопрофилактика против ГВ.

Ключевые слова: гепатит дельта, ко-инфекция, суперинфекция, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, противовирусная терапия.

Abstract

A significant part of liver disease, once considered the result of infection by hepatitis B virus (HBV), are the result of infection HBV, and hepatitis delta virus (HDV). HDV is hepatotropic, defective RNA virus that requires obligatory HBV presence for its replication and the formation of infectious particles. About 10% of patients with chronic HBsAg-positive hepatitis infected by HDV. HDV results in coinfection (simultaneous infection of HBV and HDV) and superinfection (HDV infection with chronic hepatitis B). The natural course of the infection is characterized by rapid progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Diagnosis of HDV-infection is based on the detection of delta antigen, antibodies to the virus (anti-HDV IgM and IgG) and RNA HDV in serum. The effectiveness of antiviral therapy proved only on the treatment by interferon (IFN-2α and PEG-IFN-2α). The only way to protect against HDV infection is vaccination against hepatitis B.

Key words: hepatitis delta, coinfection, superinfection, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, antiviral therapy.

ГВ, ГД — гепатит В, дельта, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИФН — интерферон, ОГ — острый гепатит, ОГВ — острый гепатит В, УВО — устойчивый вирусологический ответ, ХГВ — хронический ГВ, ЦП — цирроз печени, HBV, HDV — вирус гепатита В, дельта.

Исследования последних 30 лет показали, что значительная часть заболеваний печени, развитие которых ранее связывалось с инфицированием HBV, являются следствием заражения как HBV, так и HDV [2, 3].

История открытия HDV

ГД вызывается одним из самых интересных и необычных патогенов человека — HDV. HDV — гепатотропный, дефектный РНК-вирус, для репликации и формирования инфекционных частиц которого необходимо обязательное присутствие HBV.

В 1977 г. М. Риссетто и соавт. (Турин, Италия) впервые идентифицировали HDV при изучении 83 биоптатов печени от HBsAg-позитивных паци-

ентов [22]. Обнаруженный в ткани печени антиген сначала считали новым маркером HBV. Сотрудничество, которое началось в 1978 г. между группой исследователей из Турина, исследователями Национального института здоровья и Джорджтаунского университета США, спустя год привело к неожиданным и удивительным открытиям в вирусологии. Эксперименты на шимпанзе показали, что новый антиген не компонент HBV, а отдельный дефектный вирус (вирион) [20].

Строение HDV

HDV принадлежит к роду *Deltavirus*, является вирусом-сателлитом и представляет собой сферическую частицу размером около 36 нм, внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм. Поверх-

* Контакты. E-mail: vkozhanov@bk.ru. Телефон: (495) 841-90-12

ностная оболочка HDV представлена HBsAg, включает белки, кодированные Pre-S1, Pre-S2 и S-зонами HBV DNA. При этом, в отличие от HBV, соотношение этих белков представлено как 1:5:95.

Нуклеокапсид HDV состоит из 70 молекул дельта-антигена (HDAg), который имеет две формы: длинная (LHDAg) — 214 аминокислот (27 кДа) и короткая (SHDAg) — 195 аминокислот (24 кДа). L-форма HDAg отличается от S-формы только наличием дополнительных 19 аминокислотных остатков на C-конце молекулы. Если SHDAg необходим для репликации вируса, то LHDAg, наоборот, обладает способностью подавлять репликацию HDV, но играет ключевую роль в механизме сборки и секреции вируса.

HDV RNA представлена одноцепочечной минус-цепью протяжённостью 1700 нуклеотидных оснований и является наименьшей из RNA-содержащих вирусов, поражающих человека. Геном HDV имеет 6 открытых рамок считывания, из которых только 1 участвует в транскрипции и отвечает за синтез HDAg [2, 3, 12, 26].

Механизм репликации RNA вируса в своём роде уникальный и происходит путём так называемого «двойного повторяющегося цикла». В процессе репликации в клетке присутствуют 3 формы вирусной RNA: геномная (отрицательной полярности), антигеномная RNA (положительной полярности) и информационная RNA, которая содержит открытую рамку считывания для синтеза HDAg. Вирус обладает уникальной способностью использовать RNA-зависимые RNA-полимеразы человека для транскрипции собственной RNA без образования промежуточных форм DNA [12].

Генотипическое разнообразие HDV

На основании полиморфизма нуклеотидных последовательностей геномной HDV RNA (различия между генотипами от 19 до 38%) в настоящее время выделяют 8 генотипов вируса. HDV генотип 1 широко распространён во всем мире, преимущественно циркулирует в Европе и странах Средиземноморья, Турции, Иране и Северной Америке. HDV генотип 2 обнаружен, главным образом, в Восточной и Северной Азии; HDV генотип 3 — в северной части Южной Америки (Бразилия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор); HDV генотип 4 представлен в Японии, Тайване и Китае; HDV генотипы 5–8 циркулируют в Западной и Центральной Африке. HDV генотип 8 был также недавно выделен у бразильских пациентов, вероятно, мигрировавших в Бразилию из Западной Африки [3, 18, 24, 27].

Данные о генотипическом разнообразии HDV на территории Российской Федерации (РФ) малочисленны. Генотипирование и последующий филогенетический анализ изолятов HDV, выделенных из образцов сывороток крови инфицированных лиц, проживающих на эндемичных территориях РФ, показал принадлежность HDV к генотипу 1 в Республике Тыва, к генотипам 1 и 2 — в Республике Саха (Якутия) [13, 14].

Эпидемиология дельта-инфекции

В мире у 30 млн человек диагностируется хроническая HDV-инфекция. Частота случаев инфицирования HDV колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25–30%. Около 10% больных хроническим HBsAg-позитивным гепатитом инфицированы HDV. Показателем широты распространения дельта-инфекции служит частота выявления антител к HDV (anti-HDV) [24, 27].

По уровню распространённости HDV-инфекции среди пациентов с ХГВ регионы могут быть условно отнесены к одной из четырех зон:

- зоны высокой эндемичности — частота anti-HDV составляет свыше 60%;
- зоны средней эндемичности — частота anti-HDV составляет 30–60%;
- зоны низкой эндемичности — частота anti-HDV колеблется от 10 до 30%;
- зоны очень низкой эндемичности — частота anti-HDV не превышает 10%.

Уровень эндемичности дельта-инфекции связан с распространённостью ГВ на территории страны, однако эта связь не является абсолютной. Несмотря на то что для развития дельта-инфекции необходимо присутствие HBsAg, ареалы циркуляции HDV не соответствуют распространённости HBV [21].

На современном этапе главными факторами, влияющими на распространённость дельта-инфекции, являются процессы глобализации и миграции населения [21].

В России до настоящего времени отсутствует официальная регистрация дельта-инфекции и обязательное определение anti-HDV у HBsAg-позитивных пациентов с ХГВ.

Регионы РФ характеризуются неравномерной циркуляцией HDV, о чём свидетельствует различная частота выявления anti-HDV среди HBsAg-позитивных лиц. В РФ выделяют зоны средней (Республика Саха (Якутия), Республика Тыва) и низкой (Европейская часть РФ) эндемичности по уровню распространённости дельта-инфекции среди пациентов с ХГВ [4].

Пути инфицирования HDV аналогичны таковым при HBV-инфекции: парентеральный (переливание крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания и др.), вертикальный (от инфицированной матери к ребёнку). Для эндемичных территорий по ГВ и ГД характерно инфицирование вирусами родственников пациентов и формирование семейных очагов хронических инфекций. Распространение HDV среди членов одной семьи, по-видимому, происходит при тесном бытовом контакте через различные микротравмы кожи и слизистых оболочек; возможна также передача вируса от инфицированного супруга при половых контактах. Интенсивность передачи возбудителя зависит от концентрации HDV у источника инфекции, иммунного статуса, а также социально-экономического и культурного уровня членов семьи [21, 29].

Клинические проявления дельта-инфекции

Клинический диагноз может быть установлен при наличии клинко-биохимических проявлений заболевания и обнаружении маркёров инфицирования HDV.

Ко-инфекция HBV и HDV. Одновременное инфицирование восприимчивых лиц HBV и HDV (ко-инфекция) приводит к развитию ОГВ с дельта-агентом.

Репликация HDV начинается только после того, как HBV инфицирует гепатоциты и запускается синтез HBsAg. В результате комплексного взаимодействия между двумя вирусами клинические проявления ко-инфекции HBV/HDV варьируют от лёгкого до тяжёлого и даже молниеносного (фульминантного) гепатита. ОГ может протекать в виде одного (монофазное течение) пика заболевания (активная репликация одного из вирусов) или двух различных пиков (двухфазное течение, репликация обоих вирусов) в зависимости от концентрации HBV и HDV. При этом первая волна ОГ обусловлена репликацией HBV, вторая волна — репликацией HDV. В большинстве случаев исходом ОГ является полное восстановление печёночной функции, типичное для ОГВ, и только в 10–15% случаев возможен переход в хроническую форму заболевания. С другой стороны, ко-инфекция HBV/HDV может стать причиной молниеносного гепатита с развитием острой печёночной недостаточности и смерти больного [1, 30].

Суперинфекция HBV и HDV. Инфицирование HDV пациентов с ХГВ определяется как суперинфекция HDV. Клинически суперинфекция HDV проявляется в развитии ОГ с относительно коротким инку-

бационным периодом или обострением уже имеющегося ХГВ. При этом в гепатоцитах происходит постоянный синтез HBsAg, который поддерживает репликацию HDV. У пациентов развивается ХГД в более чем 90% случаях [1, 30].

Острый гепатит В + D. Клинические симптомы ОГ В + D не отличаются от тех, которые характерны для острых вирусных гепатитов другой этиологии, хотя они могут быть более выраженными. Инкубационный период ОГ продолжается от 3 до 7 недель и характеризуется активной репликацией HDV. В продромальный период неспецифические клинические симптомы (усталость, потеря аппетита, вялость, тошнота) сопровождаются изменениями в биохимическом анализе крови и прежде всего значительным увеличением активности аланин — и аспартатаминотрансфераз (АЛТ, АСТ). Желтушная фаза, которая следует за продромой, характеризуется сохранением тошноты и усталости, появлением выраженной желтухи, увеличением уровня прямого билирубина, потемнением мочи и обесцвечиванием стула [10, 30]. Период реконвалесценции у пациентов с ОГ В + D начинается с исчезновения клинических симптомов с постепенным восстановлением печёночной функции.

Острый процесс на фоне суперинфекция HDV может привести к развитию молниеносного гепатита с последующим формированием острой печёночной (ОПН) и полиорганной недостаточности. Клиническое течение такой формы гепатита довольно быстрое, и период от состояния относительного здоровья до летального исхода может занимать от 2 до 10 дней [1, 6]. Показатель смертности без проведения ортотопической трансплантации печени достигает 80%.

Хронический гепатит D. На основании взаимоотношения HBV и HDV выделяют три фазы течения ХГД:

- первая (ранняя, активная) стадия, когда HDV подавляет репликативную активность HBV (в сыворотке определяется HDV RNA в высокой концентрации);
- вторая — умеренная репликация HDV и постепенная реактивация HBV (в сыворотке обнаруживают как HDV RNA, так и HBV DNA);
- третья (поздняя стадия) характеризуется снижением репликации обоих вирусов и наблюдается, как правило, у больных на стадии ЦП.

ХГД — тяжёлая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита, приводящая к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет. У 15% пациентов ЦП может формироваться в течение от 1 года до 2 лет от начала ОГ. Риск развития ЦП в три раза выше у HDV-инфицированных пациентов по сравнению с теми, кто имеет только ХГВ [1, 6, 10, 30].

Значительно реже (в 10–15%) может наблюдаться мягкое, не прогрессирующее течение (бессимптомное) ХГД. Клинические проявления ХГД характеризуются усталостью, недомоганием, отсутствием аппетита, дискомфортом в правом верхнем квадранте живота, мышечной слабостью, желтухой и потемнением мочи. Большинство пациентов с ХГД имеют повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокий показатель репликации HDV и низкий — HBV. ХГД нередко сопровождается аутоиммунными нарушениями; в сыворотке крови выявляются различные аутоантитела (антинуклеарные, антигладкомышечные и др.). Почти у 15% пациентов с ХГД выявляются аутоантитела против микросомальных мембран печени и почек (ЛКМ3) [19].

Формирование декомпенсированного ЦП сопровождается развитием портальной гипертензии, появлением асцита и печёночной энцефалопатии.

Данные об онкогенном потенциале HDV противоречивы: в некоторых исследованиях не получено подтверждений о достоверном увеличении риска развития ГЦК при дельта-инфекции. Дефектный характер HDV, быстрое прогрессирование заболевания к терминальной стадии делает чрезвычайно трудным определение роли HDV в патогенезе ГЦК. В первую очередь, это связано с тем, что пациенты не доживают до формирования ГЦК и погибают раньше от осложнений ЦП. В исследовании, проведённом в Греции, было показано, что у больных ХГД, которые не погибли от печёночной недостаточности, риск развития ГЦК составил в течение 12 лет почти 42% [5, 6].

Скрытая (латентная) HDV-инфекция. Характеризуется выявлением маркёров активной репликации HDV только в ткани печени (HDV RNA, HDAg), при этом в сыворотке крови могут быть обнаружены anti-HDV в отсутствие HBsAg и HBV DNA. Впервые представленная форма дельта-инфекции была описана у больных, перенёсших ортотопическую трансплантацию печени по поводу вирусного ЦП [7, 10].

Патогенность HDV: связь генотипов HDV с клиническими проявлениями

В последнее десятилетие изучение взаимосвязи между HDV генотипами и клиническим течением инфекции представляет собой важную область исследований. HDV генотип 1, который наиболее распространён во всем мире, ассоциирован с широким спектром клинических проявлений; преимущественно обуславливает более тяжёлое течение болезни с прогрессированием в ЦП за короткий срок (2–6 лет) и развитием ГЦК; низким ответом на противовирусную терапию (УВО развивается у 25–27%

пациентов). HDV генотипы 2 и 4, циркулирующие преимущественно на Дальнем Востоке, связаны с более благоприятным течением инфекции и меньшей частотой формирования ЦП и ГЦК, тогда как HDV генотип 3, обнаруженный в Южной Америке, ассоциируется со вспышками тяжёлого и молниеносного гепатита [10, 25]. Совсем недавно были описаны четыре дополнительных генотипа (5–8), которые встречаются в Западной и Центральной Африке. HDV генотипы 5–8 могут вызывать как лёгкие, так и тяжёлые формы поражения печени [11].

В последнее время большое значение предают исследованию клинических проявлений заболевания при различных генотипах HBV и HDV. Так, в недавнем исследовании показано (Восточная Амазония, Южная Америка), что существует специфичное взаимодействие HDV генотип 3 с HBV генотипы F и A. Инфекция, вызванная HDV генотип 3 в сочетании с HBV генотип F, связана с молниеносным гепатитом вследствие развития массивного цитопатического некрозо-воспалительного процесса в печени [11, 25].

Лабораторная диагностика гепатита дельта

Первым шагом в диагностике ГД является обязательное тестирование HBsAg-позитивных пациентов на anti-HDV. Диагностика HDV-инфекции основывается на выявлении HDAg, антител к вирусу (anti-HDV IgM и IgG) и HDV RNA в сыворотке крови. Учитывая, что развитие HDV-инфекции возможно лишь в сочетании с ГВ, трактовку полученных результатов необходимо проводить комплексно [17].

Очень большое значение в дифференциальной диагностике дельта-инфекции придают исследованию сыворотки крови anti-HBc IgM, которые обнаруживаются, как правило, только при ко-инфекции HBV/HDV и не встречаются при суперинфекции HDV и HBV. Профиль серологических и молекулярных маркёров инфицирования HDV и HBV, их интерпретация представлены в *табл. 1*.

При острой HDV-инфекции титр anti-HDV IgM, как правило, небольшой, и данные антитела исчезают из крови в течение нескольких месяцев, при ХГД (чаще при суперинфекции) — титр очень высокий, и anti-HDV IgM сохраняются на протяжении длительного времени (годы). Anti-HDV IgG выявляют более чем в 90% случаев в течение 3–8 недель после инфицирования. Anti-HDV IgG встречаются как при острой, так и при хронической дельта-инфекции.

Определение HDAg реже используют в диагностике HDV-инфекции (циркулирует в крови первые 2 недели заболевания), а в основном — для решения научных задач.

Таблица 1. Маркёры HDV- и HBV-инфекций при различных клинических формах [17]

Клиническая форма ГД	Маркёры HDV-инфекции			Маркёры HBV-инфекции				
	anti-HDV IgM	anti-HDV IgG	HDV RNA, копии/мл	HBsAg	HBeAg	anti-HBe	anti-HBc IgM	HBV DNA, МЕ/мл
В сыворотке крови								
Ко-инфекция HBV + HDV	+	+	+	+	+	-	+	+ > 20000
ХГВ + суперинфекция HDV	+	+	+	+	-	+	-	+/- < 2000
ХГД с репликацией HDV	+	+	10^5-10^7	+	-	+	-	+/- < 2000
ХГД с репликацией HDV и HBV	+	+	10^5-10^7	+	-	+	-	+/- > 2000
ЦП HBV + HDV	+/-	+	+/- 10^3-10^7	+	-	+	-	+/- < 2000
Реконвалесценция после коинфекции HBV + HDV	-	+	-	+	-	+	-	-
В ткани печени								
	HDAg		RNA HDV	HBsAg	HBeAg		DNA HBV	
ХГ HBV + HDV	+		+	+	-/+		-/+	

В настоящее время основным маркёром, указывающим на активную репликацию HDV в организме человека, считают обнаружение HDV RNA в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР).

В РФ определение HDV RNA проводят, как правило, качественные, тест-системы для количественного определения лишь недавно прошли регистрацию.

Определение генотипа вируса гепатита дельта

Определение генотипа HDV в настоящее время осуществляется только в научных целях. Основным методом определения генотипа HDV является секвенирование участка генома HDV (R0 региона, покрывающий 3' конец HDV гена) с использованием специальных анализаторов (секвенаторов) с последующим филогенетическим анализом полученных последовательностей с помощью компьютерных программ.

Терапия хронического гепатита дельта

Основная цель противовирусной терапии – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Задачами лечения являются: подавление репликации вирусов HBV, HDV; клиренс антигенов HBeAg, HBsAg или их сероконверсия;

нормализация уровня активности АЛТ; уменьшение воспаления и фиброза; снижение риска развития ЦП и его декомпенсации, ГЦК; уменьшение внепечёночных проявлений; предотвращение рецидива HBV в трансплантате [8].

В терапии ХГД применяют препараты ИФН (ИФН- α и пегилированные ИФН- α (ПЭГ ИФН- α)). Аналоги нуклеоз(т)идов (ламивудин, телбивудин, адефовир (не зарегистрирован в РФ) и энтекавир) неэффективны для подавления репликации HDV (в связи с отсутствием у вируса главной мишени их действия — обратной транскриптазы). Тем не менее, терапию аналогами нуклеоз(т)идами следует рассматривать у пациентов, имеющих активную репликацию HBV (HBV DNA выше 2000 МЕ/мл) [8].

ИФН- α начали использовать для лечения ХГД с середины 1980-х гг. На большом количестве наблюдений были изучены доза и длительность приёма ИФН. Малые рандомизированные контролируемые испытания с использованием 3–9 млн МЕ ИФН- α в течение 3–24 месяцев показали, что биохимический и вирусологический ответ достигается у 70% пациентов с ХГД к концу терапии [10]. Установлено, что более высокие дозы ИФН- α (9 млн МЕ 3 раза в неделю) в течение 12 месяцев подавляют репликацию HDV, способствуют нормализации уровня АЛТ и улучшению гистологической структуры печени у пациентов с ХГД. Однако более чем у половины пациентов наблюдается рецидив заболевания после окончания лечения. УВО — отсут-

ствии HDV RNA через 6 месяцев после завершения противовирусной терапии отмечают в среднем у 25–28% больных [15, 30].

ПЭГ-ИФН- α были внедрены в терапию ХГД в 2006 г. В исследование эффективности ПЭГ-ИФН- α (NIDIT-1 — The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial) были включены 90 пациентов из Германии, Турции и Греции, которые были разделены на три группы: 1-я группа получала терапию 180 мкг ПЭГ-ИФН-2 α в сочетании с Адефовиром (10 мг/сут), 2-я группа — 180 мкг ПЭГ-ИФН-2 α еженедельно и плацебо, 3-я группа — только Адефовир (10 мг/сут) в течение 48 недель. Среди больных, получавших ПЭГ-ИФН-2 α , отмечалось значительное снижение в сыворотке крови HDV RNA в сравнении с пациентами на монотерапии Адефовиром. Кроме того, HDV RNA не определялась после окончания терапии в группе пациентов, получавших ПЭГ-ИФН-2 α (27%). Комбинация ПЭГ-ИФН-2 α с Адефовиром привела к снижению HBsAg в сыворотке крови лишь на 1,1 \log_{10} после 48 недель терапии и не привела к увеличению УВО в сравнении с пациентами, получавшими только ПЭГ-ИФН-2 α [8, 16, 28].

Таким образом, исследование NIDIT-1 показало значимую противовирусную эффективность ПЭГ-ИФН-2 α в отношении HDV более чем у 40% пациентов, причём у 25% из них был достигнут УВО на 48-й неделе лечения. Адефовир не оказал влияния на снижение уровня HDV RNA; его применение необходимо только для пациентов с выраженной репликацией HBV. Комбинированная терапия ПЭГ-ИФН-2 α + аналог нуклеоз(т)идов обладает преимуществом в сравнении с монотерапией ингибиторами обратной транскриптазы (ИОТ) в снижении сывороточного уровня HBsAg у HDV-инфицированных пациентов с активной репликацией HBV [8, 16, 28].

В июне 2009 г. стартовало второе исследование оценки эффективности ПЭГ-ИФН-2 α в сочетании с ИОТ (NIDIT II), окончание которого запланировано на май 2017 г. Пациенты с ХГД (70 человек) будут получают ПЭГ-ИФН-2 α (180 мкг) в комбинации с Тенофовиром (245 мг), а группа сравнения — ПЭГ-ИФН-2 α (180 мкг) в сочетании с плацебо.

Новое направление в терапии ХГД — разработка препаратов, ингибирующих связывание HDV и HBV. Так, Мирклудекс Б — первый разработанный ингибитор связывания HDV и HBV. Сегодня это единственный представитель нового класса молекул, обладающих активностью против HDV и HBV. Предполагаемый механизм действия данного препарата заключается в его способности прочно связываться со специфическими (однако до сих пор окончательно не изученными) рецепторами к HBV,

расположенными на поверхности гепатоцитов, что не позволяет вирусным частицам проникать внутрь клетки и, как следствие, предотвращает распространение инфекции. Подобный механизм действия предоставляет возможность разрешить две наиболее важные медицинские задачи: обеспечить продолжительную эрадикацию HBV и предотвратить развитие ГД.

К концу 2011 г. были проведены доклинические исследования безопасности разрабатываемого препарата, а также оценка его противовирусной эффективности на *in vitro* и *in vivo* моделях. В *in vivo* модели с трансплантированными гепатоцитами, чувствительными к заражению HBV, применение препарата полностью предотвращало развитие ГВ [24]. В начале 2012 г. завершилось клиническое исследование Ia фазы, которое показало безопасность и хорошую переносимость препарата. Планируется проведение клинических исследований Ib-IIa фазы у пациентов с ХГВ и ХГД.

Кроме того, в настоящее время исследуется вторая группа лекарственных средств, влияющих на процессы посттрансляционной модификации антигенов HDV, в частности на процессы прениляции, т.е. модификации цистеинового остатка на С-конце молекулы L-HDVAg, которая усиливает липофильные свойства и обеспечивает устойчивую связь нуклеокапсида HDV с оболочкой (HBsAg) вируса [9,24]. Несомненна перспективность данного направления для будущей противовирусной терапии ХГД.

Дельта-инфекция и трансплантация печени. Трансплантация печени является единственным методом терапии для пациентов с терминальной стадией заболевания печени, ГЦК в отсутствие внепечёночных метастазов, а также для больных с фульминантным гепатитом при ко-инфекции HDV/HBV или при суперинфекции HDV. Пациенты, хронически инфицированные HBV и HDV, имеют меньший риск повторного появления HBsAg в посттрансплантационном периоде и лучшую выживаемость, чем пациенты, инфицированные только HBV [30, 31].

При многофакторном анализе показано, что независимыми предикторами более низкого риска повторной HBV-инфекции после трансплантации являются HDV-инфекция, отсутствие активной репликации HBV (отрицательный результат выявления HBV DNA и HBeAg в сыворотке крови до пересадки), острой печёночной недостаточности и длительное введение иммуноглобулина к HBV (HBV Ig). Напротив, наличие ГЦК или рецидив ГЦК после трансплантации печени, а также сопутствующая ВИЧ-инфекция относятся к главным факторам реинфекции HBV и HDV [23].

Тем не менее, пациенты с дельта-инфекцией остаются группой риска повторного инфицирования как HBV, так и HDV. В европейском многоцентровом исследовании риск повторной HBV-инфекции в течение трёх лет у пациентов, длительно получающих HBIg, составил 70% и 17% соответственно у HBV- и HDV-инфицированных пациентов [23].

Выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу ЦП HBV и ЦП HDV достигала 48 и 85% соответственно. В когорте 76 пациентов с ЦП в исходе HDV, длительно получающих HBIg, показатель 5-летней выживаемости после трансплантации печени достигал 88%, а повторное выявление HBsAg наблюдалась у 10% пациентов.

Европейским реестром по пересадке печени показано, что 5-летняя выживаемость составила 89% у пациентов с ЦП HDV и 86% — у пациентов без ГЦК, а 10-летняя выживаемость — 78 и 73% соответственно [23].

Показатель выживаемости пациентов зависит от предотвращения реинфекции HBV и HDV после трансплантации печени или замедления прогрессирования заболевания при наличии его рецидива. Использование мощных противовирусных препаратов в отношении HBV ещё более снижает риск HBV/HDV-реинфекции.

Значительный прогресс в лечении ХГВ пришёл с началом применения высокоэффективных и хорошо переносимых аналогов нуклеоз(т)идов против HBV, таких как Ламивудин и Адефовир, что в сочетании с HBIg позволило снизить риск повторного инфицирования на 10% в первые 2 года после трансплантации. Сочетание HBIg с Ламивудином является «золотым стандартом» профилактики рецидива инфекции.

Сегодня применение низких доз HBIg в комбинации с мощным аналогом нуклеоз(т)ида (Энтекавир) является наиболее экономически эффективной профилактикой реинфекции. У больных с дельта-

инфекцией данная стратегия оправдана при наличии исходно активной репликации HBV. Кроме того, учитывая быстрое формирование лекарственной устойчивости HBV к Ламивудину, предпочтительно использование препаратов с высоким генетическим барьером, высокоэффективных в отношении HBV (Энтекавир, Тенофовир или их комбинация) [23].

С целью контроля возможного риска реинфекции HBV и HDV, появления лекарственной резистентности HBV у реципиентов печени должны определять HBsAg и HBV DNA каждые 3 месяца, HDV RNA — каждые 6 месяцев.

Профилактика инфицирования HDV

В настоящий момент единственным методом защиты от инфицирования HDV является вакцинопрофилактика против ГВ. Для проведения вакцинации против ГВ в РФ зарегистрированы следующие препараты (табл. 2).

Схемы вакцинации против гепатита В. Разработаны различные схемы вакцинации против ГВ: стандартная, быстрая и экстренная. Протективный уровень anti-HBs, принятый в РФ, составляет 10 мМЕ/мл.

- Стандартная: 0, 1, 6 месяцев. При этой схеме удаётся получить максимальную частоту и уровень поствакцинальных антител.
- Быстрая: 0, 1, 2, 6 (12) месяцев — 4 введения вакцины. В этом случае происходит быстрая выработка антител. Применяют при вакцинации лиц из групп риска заражения ГВ.
- Экстренная. 4 введения вакцины с укороченными интервалами между введениями: 0, 7, 21 сутки. Ревакцинация через 12 месяцев. Применяют в экстренных ситуациях (при подготовке к оперативным вмешательствам, при выезде в гиперэндемичные районы).

Таблица 2. Вакцинные препараты для профилактики ГВ

Вакцинный препарат	Фирма	Страна
Вакцина против ГВ рекомбинантная, дрожжевая, жидкая	Комбиотех	Россия
Вакцина против ГВ рекомбинантная	Вирион	Россия
Вакцина дрожжевая рекомбинантная Энджерикс В	ГлаксоситКлайн-Биомед	Россия
Н-В-Вах-II	Мерк, Шарп, Доум	США
Шанвак-В	Шанта Биотекникс ПТВ Лтд	Индия
Эбербиовак В	Эбер Биотек	Куба
Регевак В	Биннофарм	Россия
Бубо-М – дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина	Комбиотех	Россия

Заключение

ГД — серьёзная медико-социальная проблема. Главными факторами, влияющими на распространённость дельта-инфекции, являются процессы глобализации и миграции населения.

Постановка диагноза ГД — непростая задача, требующая понимания сложной структуры и особенностей репликации HDV. Необходимо обязательное включение определения anti-HDV у всех HBsAg-позитивных пациентов.

При хронической дельта-инфекции эффективность ИФН-2α и ПЭГ-ИФН-2α не может считаться достаточной (25–27%). Аналоги нуклеоз(т)идов вообще неэффективны в отношении HDV. Требуется дальнейшие исследования новых противовирусных средств (ингибиторов связывания HDV и HBV и др.). Вакцинация против ГВ, по-прежнему, остаётся единственным и доступным методом профилактики инфицирования HDV.

Ⓐ

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
2. Левитан Б.Н., Дедов А.В. Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА, 2001. 104 с.
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003. 384 с.
4. Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В. и др. Распространение маркёров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости // Вопросы вирусол. 1992. № 4. С. 194–196.
5. Abbas Z., Qureshi M., Hamid S. et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis D: Does it differ from hepatitis B mono-infection? // The Saudi J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 18–22.
6. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // J. Vir. Hepat. 2011. Vol. 18. P. 434–442.
7. Delfino C., Eirin M., Berini C. et al. HDAg-L variants in covert hepatitis D and HBV occult infection among Amerindians of Argentina: new insights // J. Clin. Virol. 2012. Vol. 54. P. 223–228.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. P. 167–185.
9. Einav S., Glenn J. Prenylation inhibitors: a novel class of antiviral agents // J. Antimicrob. Chemother. 2003. Vol. 52. P. 883–886.
10. Farci P., Niro G. Clinical features of hepatitis D // Semin. Liver Dis. 2012. Vol. 32. P. 228–236.
11. Gomes-Gouve M., Soares M., Bensabath G. et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region // J. Gen. Virol. 2009. Vol. 90. P. 2638–2643.
12. Hughes S., Wedemeyer H., Harrison P. Hepatitis delta virus // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 73–85.
13. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia // J. Gen. Virol. 2001. Vol. 82. P. 2709–2718.
14. Kozhanova T., Klushkina V., Isaeva O. et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection in Tyva Republic, Russian Federation / EASL Monothematic Conference: Delta Hepatitis, 2010, Istanbul, Poster Board Number 58.
15. Lamers M., Kirgiz O., Heidrich B. et al. Interferon-α for patients with chronic hepatitis delta: a systematic review of randomized clinical trials // Antiviral. Ther. 2012. Vol. 17. P. 1029–1037.
16. Liaw Y., Kao J., Piratvisuth T. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update // Hepatol. Int. 2012. Vol. 6. P. 531–561.
17. Olivero A., Smedile A. Hepatitis Delta virus diagnosis // Semin. Liver Dis. 2012. Vol. 32. P. 220–227.
18. Pascarella S., Negro F. Hepatitis D virus: an update // Liver Int. 2011. Vol. 31. P. 7–21.
19. Philipp T., Durazzo M., Trautwein C. et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D // Lancet. 1994. Vol. 344. P. 578–581.
20. Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after // J. Hepatol. 2009. Vol. 50. P. 1043–1050.
21. Rizzetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D // Semin. Liver Dis. 2012. Vol. 32. P. 211–219.
22. Rizzetto M., Canese M., Aricco S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // Gut. 1977. Vol. 18. P. 997–1003.
23. Roche B., Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection // Semin. Liver Dis. 2012. Vol. 32. P. 245–255.
24. Schulze A., Schieck A., Gähler C. et al. Preclinical studies on Myrcludex B, a novel Hepatitis B virus (HBV)-envelope protein derived entry inhibitor // Z. Gastroenterol. 2010. Vol. 48. P. 40–43.
25. Su C., Huang Y., Huo T. et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients // Gastroenterol. 2006. Vol. 130. P. 1625–1635.
26. Wedemeyer H. Hepatitis D revival // Liver Int. 2011. Vol. 31. P. 140–144.
27. Wedemeyer H., Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 7. P. 31–40.
28. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G. et al. Peginterferon plus Adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // NEJM. 2011. Vol. 364. P. 322–331.
29. Ying Y., Ling Z. The perinatal vertical transmission of hepatitis delta virus infection between gravida and fetus // J. Neonatol. 1997. Vol. 5. P. 25–30.
30. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis // Semin. Liver Dis. 2012. Vol. 32. P. 237–244.
31. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H. et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis // J. Viral Hepat. 2010. Vol. 17. P. 749–756.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.