

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА (35 лет с момента открытия)

К.И. Есмембетов, Д.Т. Абдурахманов, А.В. Одинцов, Н.А. Мухин

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Хроническая HDV-инфекция представляет собой одно из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих заболеваний печени с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Через 35 лет после открытия HDV многие аспекты биологии вируса, патогенеза поражения печени и в первую очередь совершенствование методов лечения по-прежнему требуют изучения. Несмотря на общие пути инфицирования, гепатит D (дельта) значительно отличается от гепатита В и С, обладая рядом уникальных свойств. Являясь вирусом-сателлитом, HDV реализует свое патогенное действие в условиях инфицированного организма со скомпromетированной иммунной системой, которая оказалась неспособной элиминировать HBV. Существующее в той или иной степени поражение печени, обусловленное вирусом гепатита В, обеспечивает возможность для дальнейшего распространения HDV, который (часто в короткие сроки) приводит к развитию цирроза печени и его осложнений. Низкая эффективность терапии препаратами интерферона α может быть обусловлена свойствами самого вируса, который блокирует индукцию противовирусного ответа. В отличие от гепатита В и С в большинстве случаев декомпенсация и печеночная недостаточность, а не развитие ГЦК, определяют прогноз при гепатите дельта и являются причинами смерти.

Ключевые слова: гепатит D (дельта), HDV-инфекция, HDV, вирус гепатита D (дельта), хронический гепатит D (дельта), диагностика гепатита D (дельта), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, лечение гепатита D (дельта)

CURRENT CONCEPTS OF PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF HEPATITIS DELTA (35 YEARS SINCE ITS DISCOVERY)

K.I. Esmembetov, D.T. Abdurakhmanov, A.V. Odintsov, N.A. Mukhin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Chronic HDV infection is a most serious and rapidly progressing hepatic disease with high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Many aspects of its pathogenesis, virus biology and treatment remain unknown 35 years after the discovery of the disease. HDV is significantly different from HCV and HBV despite common route of infection. HDV as a satellite pathogen realizes its pathological action in an organism with compromised immune system that proved unable to eliminate HBV. Hepatic lesions induced by HBV create favourable conditions for HDV propagation that causes rapid development of cirrhosis and its complications. The low efficacy of IFN-α therapy is due to the properties of HDV that inhibits the immune response. In most cases, decompensation and hepatic insufficiency determine prognosis of and mortality from HDV infection rather than HCC as in HBV and HCV.

Key words: hepatitis delta, HDV, hepatitis D, HDV infection, hepatitis delta virus, diagnostics, treatment, liver cirrhosis, HCC

Хроническая инфекция вирусом гепатита D (дельта) — HDV-инфекция — представляет собой одно из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих заболеваний печени с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В 1977 г. M. Rizzetto и соавт. [1] описали новый антиген, случайно обнаруженный методом прямой иммунофлюоресценции в ядрах гепатоцитов у больных с наличием поверхностного, «австралийского» антигена вируса гепатита В — HBsAg (+). Антитела к белку, названному впоследствии дельта-антигеном, обнаруживались в ткани печени у больных с активным хроническим гепатитом/циррозом печени и были не свойственны острому гепатиту В и неактивному носительству HBsAg [1]. Впоследствии было установлено, что этот белок является структурным компонентом нового вируса, получившего название «вирус гепатита D» (HDV).

Свойства вируса и патогенез. HDV представляет собой сферическую частицу диаметром от 28 до 39 нм, покрытую HBsAg, внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм, содержащий РНК вируса. Нуклеокапсид HDV состоит из антигена HDV, который представлен двумя формами: короткой (HDV-S), необходимой для репликации вируса, и длинной (HDV-L), обладающей способностью подавлять репликацию вируса, но играющей ключевую роль в механизмах сбор-

ки и секрети вирус. Геном РНК вируса представлен высококомплементарной одноцепочечной циркулярной нитью длиной в 1679 нуклеотидных оснований. HDV обладает уникальной способностью использовать РНК-зависимые РНК-полимеразы человека для транскрипции собственной РНК без образования промежуточных форм ДНК [2].

В исследовании китайских ученых [3] было установлено, что изменения в последовательности нуклеотидных пар в геноме HDV коррелировали с изменениями в клинической картине ХГД, т. е. более выраженные мутации обнаруживались при более тяжелых обострениях. Подобные исследования, возможно, помогут в будущем пролить свет на закономерности в процессе спонтанных реактиваций HDV и своевременно реагировать на них, предотвращая реактивацию инфекции.

В настоящее время не существует единой точки зрения на патогенез HDV-инфекции; обсуждается как иммуноопосредованное [4—6], так и прямое цитопатическое действие вируса на печень [7]. Показано, что периферические мононуклеарные клетки пациентов с неактивным ХГД (стабильно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и отсутствие анти-HD-иммуноглобулинов (Ig) класса М) демонстрировали специфичную в отношении HDAg пролиферацию *in*

in vitro [5]. Отсутствие аналогичных проявлений у сопоставимых пациентов с активным печеночным процессом, видимо, отражает то, что в данном случае именно клеточный иммунный ответ позволял контролировать выраженность HDV-инфекции.

HDV ингибирует не только систему эндогенных интерферонов (ИФН) α , активирующихся при инфицировании вирусом HDV [8], но и, как того стало известно, при попытке лечения препаратами ИФН α также блокирует сигнальные пути JAK-STAT, необходимые для индукции противовирусного ответа [9]. Это свойство HDV может быть одной из причин низкой эффективности противовирусной терапии ИФН α .

Первые данные о возможном цитопатическом эффекте HDV были получены в бассейне Амазонки в ходе наблюдений за вспышками тяжелых случаев вирусного гепатита, в большинстве своем распенивавшихся как фульминантные, которые были обусловлены генотипом 3 HDV [10]. Острый гепатит D (дельта), развившийся у HBsAg (+)-больных, сопровождался характерными гистологическими чертами — признаками выраженного мелкокапельного стеатоза гепатоцитов и эозинофильного некроза на фоне умеренных лобулярных изменений.

Открытым остается вопрос о защитной роли антител к HDAg, которые выявляются у всех больных, имевших контакт с HDV, но не ассоциируются с развитием иммунитета к этому вирусу. Факт того, что у лесных сурков, предварительно привитых рекомбинантным HDAg, отмечается менее выраженная виремия HDV, позволяет предполагать по крайней мере частичную защитную функцию вирусспецифичных антител, позволяющую ограничивать репликацию вируса [11].

Эпидемиология. Несмотря на одинаковые механизмы инфицирования и статус HDV как сателлитного вируса, реализующего свой потенциал только в присутствии HBsAg, зоны эндемичности HBV- и HDV-инфекции не совпадают. HDV высокоэндемичен в странах Средиземноморья, на Ближнем Востоке, в Центральной Африке, Центральной Азии и северных частях Южной Америки. В США, Канаде и странах Северной Европы (Дания, Швеция, Норвегия) значительное распространение HDV-инфекции отмечено в группах повышенного риска, в первую очередь у наркоманов. В настоящее время в мире выделяют регионы с низкой (0—5%), умеренной (6—20%), высокой (21—59%) и очень высокой (более 60%) частотой обнаружения маркеров HDV у лиц, инфицированных HBV.

В последние два десятилетия прошлого века отмечено значительное снижение распространенности HDV-инфекции, в первую очередь в странах Западной Европы, Юго-Восточной Азии и Турции [12—15]. Новые эпидемиологические данные, однако, свидетельствуют об изменении ситуации в течение последнего десятилетия. В Италии и Германии частота обнаружения маркеров HDV среди носителей HBsAg в настоящее время все еще сохраняется на значительном уровне [13, 14]. Причиной этого, скорее всего, является миграция из неблагополучных и эндемичных по гепатиту D (дельта) регионов, что подтверждается высоким уровнем носительства HDV среди некоренного населения. Например, распространенность HDV-инфекции в Швейцарии равна 5,9%, среди мигрантов — 38% [16].

Одной из причин сохраняющейся распространенности HDV-инфекции также можно назвать уменьшение настороженности врачей. При проверке лабораторий муниципальных клиник Лондона выяснилось, что в течение последних нескольких лет рутинное тестирование носителей HBsAg на маркеры HDV проводилось не во всех случаях [17]. Аналогичные данные были приведены в отношении лабораторий других европейских стран

[18]. В исследовании Д.Т. Абдурахманова и соавт. [19] у 16 (31%) из 64 больных диагноз ХГД был впервые установлен через длительное время после инфицирования, хотя эти больные наблюдались долго (одна больная — около 10 лет) в других лечебных учреждениях с диагнозом хронического гепатита В и у них ни разу не проводили исследование сыворотки на маркеры HDV-инфекции.

В России оценку частоты выявления маркеров HDV среди носителей HBsAg проводили в нескольких регионах. В европейской части России антитела к HDV выявлялись у 1,3—5,5% HBsAg (+)-больных [20]. Эндемичным по HDV-инфекции регионом была признана Республика Саха (Якутия), где удельный вес ХГД в этиологической структуре хронических вирусных гепатитов составил 24,5% [21]; в отдельных районах доля пациентов с антителами к HDAg среди HBsAg (+)-больных достигала 31% [22]. Значительный уровень носительства HDV-инфекции был отмечен также в Республике Тыва [23]. Необычайно высокий уровень HDV-инфекции регистрировался в Астраханской области, где из 151 больного с хроническими диффузными заболеваниями печени у 66,9% был обнаружен HBsAg; у 74,5% из них выявлялись маркеры HDV [24]. В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М. Тареева в Москве, за период с 1994 по 2007 г. маркеры активной HDV-инфекции (антитела к HDAg или HDV RNA) были выявлены у 64 (19,5%) из 327 HBsAg(+)-больных [19]. Обращает на себя внимание вспышка HDV-инфекции в конце 90-х годов XX века в Самарской области, где частота обнаружения HDV у HBsAg (+)-больных достигала 39%, что, вероятно, объясняется большим числом наркоманов в эпидемиологической выборке [25].

В настоящее время выделяют 8 различных генотипов HDV. Генотип 1 наиболее распространен и встречается повсеместно. В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М. Тареева, у всех 64 больных с HDV-инфекцией был выявлен генотип 1, преимущественно (в 85% случаев) подтип 1b [19]. Указанный подтип наиболее близок к последовательностям молдавских и болгарских изолятов HDV [26]. Генотипы 2 и 4 встречаются преимущественно на Дальнем Востоке, в том числе в России [27], характеризуются, как правило, мягким, медленно прогрессирующим (по сравнению с генотипом 1), редко — тяжелым (прежде всего генотип 4) течением заболевания. Генотип 3 встречается в северной части Южной Америки (в Колумбии, Венесуэле, Перу, Эквадоре), имеет наиболее тяжелое, часто фульминантное течение заболевания с быстрым исходом в цирроз печени. Генотипы 5, 6, 7 и 8 были идентифицированы относительно недавно в Африке и недостаточно изучены.

Диагностика. Установление диагноза HDV-инфекции основывается на выявлении антител к вирусу и РНК HDV в сыворотке крови. Суммарные антитела к HDV (анти-D) выявляют более чем в 90% случаев в течение 3—8 нед после инфицирования. При острой циклической HDV-инфекции титр анти-D-IgM, как правило, небольшой, и они исчезают из крови в течение нескольких месяцев, при хронической HDV-инфекции (как правило, при суперинфекции) титр очень высокий и сохраняется на протяжении длительного времени. Анти-D-IgG выявляют как при острой (в сочетании с переходящими анти-D-IgM), так и при хронической HDV-инфекции. Известны случаи, когда анти-D-IgG продолжали определяться в крови пациента через несколько лет после сероконверсии HBsAg [28]. В настоящее время основным маркером, указывающим на активную HDV-инфекцию и, следовательно, хронический гепатит D, считают обнаружение РНК HDV в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). С началом приме-

нения ПЦР для определения РНК HDV в крови роль анти-D-IgM значительно уменьшилась, однако с учетом вариабельности генома HDV и отсутствия стандартизации тест-систем на РНК HDV тестирование анти-D-IgM может быть оправдано при подозрении на ложноотрицательный результат ПЦР.

Течение и прогноз гепатита D (дельта)

Острый гепатит D (дельта). Заболевание развивается при коинфекции и суперинфекции. При коинфекции HDV в подавляющем большинстве (более 95%) случаев заболевание имеет циклическое течение со спонтанным выздоровлением и элиминацией маркеров как HBV (HBsAg, ДНК HBV), так и HDV (анти-D-IgM, РНК HDV), которое обычно клинически и гистологически неотличимо от такового острого гепатита В (в ряде случаев описаны 2 волны обострения заболевания или желтухи). Менее чем в 5% случаев возможно развитие ХГД, а также фульминантной печеночной недостаточности [25, 29].

При суперинфекции HDV инфицирует организм с уже имеющейся хронической HBV-инфекцией; при этом более чем в 90% случаев отмечается развитие ХГД [30]. Фульминантное течение при суперинфекции HDV возможно в 1,7% случаев [31].

Хронический гепатит D (дельта). В настоящее время выделяют 3 фазы течения HDV-инфекции в зависимости от вирусологического профиля: острую фазу с выраженной репликацией HDV, высоким уровнем АЛТ и супрессией HBV, хроническую фазу с уменьшением активности HDV, реактивацией HBV и умеренным уровнем АЛТ и фазу с развитием цирроза печени и ГЦК в результате репликации одного из вирусов или ремиссии в исходе значительного уменьшения активности обоих вирусов [32]. Стадийность течения может быть прослежена у большинства больных ХГД, однако, как показали клинические исследования, течение заболевания может отличаться в зависимости от популяции и генотипа HDV [33].

У значительной части (27—82%) больных ХГД в момент установления диагноза выявляют стадию цирроза печени, что обусловлено более тяжелым течением заболевания по сравнению с хроническим гепатитом В и С [7, 17, 19, 34].

Риск развития цирроза печени в итальянском исследовании у больных ХГД с генотипом 1 (77% мужчин, средний возраст 30 лет, цирроз печени у 35%) составлял около 4% в год, что значительно выше, чем при моноинфекции вирусами гепатита В или С [34]. В этом же исследовании частота спонтанной сероконверсии HBsAg составляла 0,25% в год и ассоциировалась с длительным периодом ремиссии заболевания и стабильно нормальным уровнем АЛТ.

Декомпенсация и развитие печеночной недостаточности, а не ГЦК, остаются главными причинами смертности при хронической HDV-инфекции. В мультицентровом европейском ретроспективном исследовании больных с компенсированным (класс А по шкале Чайлд-Пью) циррозом печени в исходе HDV-инфекции, развитие печеночной недостаточности и ГЦК было отмечено в 31 и 13% случаев соответственно в течение 80 мес наблюдения [35]. Риск декомпенсации, развития ГЦК и печеночно-связанной смертности при HDV-инфекции превышал показатели у сопоставимых пациентов с HBV-инфекцией в 2,2, 3,2 и 2 раза. Предидикторами декомпенсации являлись пожилой возраст, низкий уровень альбумина и высокий уровень γ -глобулинов в крови. По данным длительного (в среднем в течение 15 лет) наблюдения в Испании ($n = 158$), у 18% больных ХГД отмечено развитие декомпенсации, у 3% — ГЦК [36].

При динамическом наблюдении (от 1 до 12 лет, в среднем $5,6 \pm 2,2$ года) за 64 больными ХГД (у 65% — цирроз

печени), проведенном в клинике им. Е.М. Тареева, у 4 больных отмечено развитие ГЦК, 8 больных умерли (4 в результате развития ГЦК и 4 вследствие осложнений цирроза печени — кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и печеночной комы) [19].

Данные об онкогенном потенциале HDV противоречивы, в некоторых ранних работах [37, 38] не получено данных о достоверном увеличении риска развития ГЦК при HDV-инфекции в сравнении с HBV-инфекцией. Многие авторы, однако, склонны объяснять этот факт тем, что больные с HDV-инфекцией часто умирают в результате прогрессирующей печеночной недостаточности и других осложнений цирроза печени, не доживая до развития ГЦК. В исследовании, проведенном в Греции, было показано, что у больных ХГД, которые не умерли вследствие печеночной недостаточности, риск развития ГЦК в течение 12 лет наблюдения составил почти 42% [13]. При длительном наблюдении (в среднем 7 лет) за больными с HDV-циррозом печени в итальянской популяции развитие ГЦК отмечено у 25% больных, риск опухолевой трансформации составлял 2,8% в год [34]. Аналогичные цифры приводятся в результате исследования, проведенного в Германии ($n = 67$, длительность наблюдения 7 лет), по данным которого ежегодный риск развития ГЦК у больных с HDV-циррозом печени составил 2,7% [39].

Лечение и профилактика. Уникальный механизм репликации, отсутствие собственных полимераз и высокий патогенный потенциал обуславливают трудности лечения гепатита D (дельта).

Рекомбинантный интерферон α . Первые попытки противовирусной терапии ХГД относятся к середине 80-х годов [40]. В систематическом обзоре 10 рандомизированных клинических исследований терапии рекомбинантным ИФНа устойчивый вирусологический ответ (УВО, авиремия РНК HDV через 24 нед после завершения терапии) был отмечен всего у 17,4% [41]. Гистологическое улучшение и нормализация уровня АЛТ в результате лечения ИФНа были достигнуты у 27,2 и 34,8% пациентов соответственно, однако устойчивый биохимический ответ (УВО, нормальный уровень АЛТ через 6 мес после завершения терапии) был отмечен только у 11,9% пациентов. Два клинических исследования, включенных в обзор, авторы которых сравнивали применение высоких и низких доз ИФНа (9 млн МЕ 3 раза в неделю или 3 млн МЕ 3 раза в неделю) показали отчетливый дозозависимый эффект с достижением УВО в 23,3 и 10% случаев соответственно.

В крупном итальянском исследовании 90 больных (72% с циррозом печени) получали рекомбинантный ИФНа в дозе 6—9 млн МЕ [34]. У 72% больных проведен 1 курс лечения (в среднем 17 мес), у 24% — 2 курса и у 4% — 3 курса. УВО был достигнут и сохранялся в течение 36 мес наблюдения у 25 (27,8%) больных, из них у 15 больных на стадии хронического гепатита.

Нуклеоз(т)идные аналоги. Применение фамцикловира [42], ламивудина [43], рибавирина [44], клевудина [33] и адефовира [45] оказалось неэффективным при HDV-инфекции. Следует отметить, однако, что эти исследования ограничивались наблюдением в течение двух лет; между тем доказано, что нуклеоз(т)идные аналоги при длительном применении способны снижать уровень сссDNA и HBsAg, что лишает HDV субстрата для экспрессии и таким образом может опосредованно ингибировать репликацию РНК HDV. Длительное применение тенофовира в составе высокоактивной антиретровирусной терапии у 16 больных ХГД с коинфекцией ВИЧ в Италии позволило достигнуть авиремии РНК HDV и нормализации уровня АЛТ у 3 (18,8%) больных, а у остальных 13 (81,2%) — снижение вирусемии РНК HDV и уровня АЛТ [46]. В настоя-

щее время в Германии и Турции проходят клинические исследования с применением тенофовира у больных ХГД. Результаты этих исследований будут известны уже в ближайшие годы, что позволит уточнить роль нуклеотидных аналогов в терапии ХГД. Таким образом, в настоящее время показанием к назначению современных мощных нуклеотидных аналогов в терапии ХГД можно считать случаи с активной репликацией HBV, а длительный прием с целью ингибирования сссDNA HBV требует дальнейших исследований с участием большого количества больных.

Пегилированный интерферон α . В настоящее время пегилированный (Пег)-ИФНа является препаратом выбора в терапии ХГД. В 3 клинических исследованиях ($n = 64$), проведенных во Франции, Германии и Италии [44, 47, 48], при лечении Пег-ИФНа2b УВО был достигнут в среднем у 25% больных. Во французской выборке (14 больных) авиремия РНК HDV на 24-й неделе терапии ассоциировалась с достижением УВО ($p = 0,021$) [47].

В крупном рандомизированном мультицентровом исследовании NIDIT-I, включавшим 90 больных ХГД из Германии и Турции, УВО при применении Пег-ИФНа2a был также достигнут в 25% случаев, устойчивый биохимический ответ — в 40% [45].

Альтернативные методы лечения. Среди наиболее перспективных альтернативных методов лечения к настоящему времени можно выделить ингибиторы пренилирования ферментов фарнесилтрансферазы и геранилгеранилтрансферазы и preS-производный ингибитор входа HBV — Mутcludex B. Механизм действия ингибиторов пренилирования заключается в блокировании сборки полноценного вируса путем препятствования связи нуклеокапсида HDV с HBsAg [49]. Эффективные модели ингибирования пренилирования были продемонстрированы на мышах; при этом исследователи добились авиремии РНК HDV уже через 7 дней терапии ингибитором фарнесилтрансферазы [50].

PreS-производный ингибитор входа продемонстрировал *in vitro* одинаково высокую эффективность в отношении как HBV, так и HDV, подтвердив предположение о том, что они используют единый механизм проникновения в гепатоциты [51]. В исследовании немецких ученых preS-производный ингибитор входа HBV Mутcludex B. успешно блокировал инфицирование гепатоцитов мышей [52]. Высокая эффективность альтернативных методов лечения HDV-инфекции обосновывают дальнейшую необходимость исследований в этом направлении.

Трансплантация печени. В первых наблюдениях трансплантации печени при гепатите D (дельта), опубликованных с 1987 г., отмечен высокий риск реактивации HDV, несмотря на комбинированную профилактику, включающую HBIG и вакцинацию против HBV

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета

Абдурахманов Джамал Тинович — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Мухин Николай Алексеевич — д-р мед. наук, проф., акад. РАН и РАМН, зав. кафедрой.

Есемебетов Кахарман Избасарович — аспирант кафедры; e-mail: kyesmembetov@gmail.com

Одинцов Алексей Владимирович — зав. гепатологическим отделением клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rizzetto M., Canese M.G., Arico 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; 18(12): 997—1003.

Десятилетняя выживаемость (в %) после трансплантации печени по поводу вирусного цирроза у больных в зависимости от наличия ГЦК*

Инфекция	Выживаемость (в %)	
	больные с вирусным циррозом без ГЦК	больные с вирусным циррозом и ГЦК
HDV	85	71
HBV	67	60
HCV	55	46

Примечание. *Сводные данные за 1973—2009 гг. Европейского регистра трансплантации печени, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

[53]. В последующем с усовершенствованием схем профилактики реинфекции HBV стало очевидно, что риск реинфекции после трансплантации печени при HDV-инфекции меньше, чем при моноинфекции вирусами гепатита В и С (см. таблицу) [54—56].

В настоящее время для профилактики реинфекции применяют комбинацию HBIG и нуклеоз(т)идного аналога. Монопрофилактика ламивудином и HBIG ассоциируется с высоким риском реинфекции HBV [55, 56].

Единственным эффективным методом профилактики гепатита D (дельта) в настоящее время является вакцинация против HBV, так как HDV способен развить свой патогенный потенциал только в присутствии HBsAg.

Заключение

Через 35 лет после открытия вируса гепатита D многие аспекты биологии вируса, патогенеза поражения печени и в первую очередь совершенствование методов лечения, по-прежнему требуют изучения. Несмотря на общие пути инфицирования, гепатит D значительно отличается от гепатита В и С, обладая рядом уникальных свойств. Являясь вирусом-сателлитом, вирус гепатита D (дельта) реализует свое патогенное действие в условиях инфицированного организма со скомпрометированной иммунной системой, которая до этого оказалась неспособной элиминировать вирус гепатита В. Существующая та или иная степень поражения печени, обусловленная инфекцией вирусом гепатита В, обеспечивает благодатную почву для дальнейшего распространения вируса гепатита D (дельта), что (часто в короткие сроки) приводит к развитию цирроза печени и его осложнений. Низкая эффективность терапии препаратами интерферона α может быть обусловлена свойствами самого вируса, который блокирует индукцию противовирусного ответа. В отличие от гепатита В и С в большинстве случаев декомпенсация и печеночная недостаточность, а не развитие гепатоцеллюлярной карциномы определяют прогноз при гепатите D (дельта) и являются причинами смерти.

2. Taylor J.M. Hepatitis delta virus. Virology. 2006; 344(1): 71—6.
3. Lee C.M., Bih F.Y., Chao Y.C. et al. Evolution of hepatitis delta virus RNA during chronic infection. Virology. 1992; 188(1): 265—73.
4. Guilhot S., Huang S.N., Xia Y.P. et al. Expression of hepatitis delta virus large and small antigens in transgenic mice. J. Virol. 1994, 68: 1052—58.

5. Nisini R., Paroli M., Accapezzato D. et al. Human CD41T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J. Virol.* 1997; 71: 2241—51.
6. Zachou K., Yurdaydin C., Drebbler U. et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010; 30: 430—7.
7. Блохина Н.П. Хронический гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
8. Чишинева Е.М. Клинико-патогенетическое значение противовирусной активности эндогенного интерферона при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань; 2001.
9. Pugnale P., Paziienza V., Guilloux K., Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology.* 2009; 49(2): 398—406.
10. Nakano T., Shapiro C.N., Hadler S.C. et al. Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela. *J. Gen. Virol.* 2001; 82(Pt 9): 2183—9.
11. Karayannis P., Saldanha J., Jackson A. M. et al. Partial control of hepatitis delta superinfection by immunisation of woodchucks (marmota monax) with hepatitis delta antigen expressed by a recombinant vaccinia or baculovirus. *J. Med. Virol.* 1993; 41: 210—4.
12. Wedemeyer H., Heidrich B., Manns M.P. Hepatitis D virus infection — not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45(5): 1331—2.
13. Hadziyannis S.J. Review: hepatitis delta. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12(4): 289—98.
14. Gaeta G.B., Stroffolini T., Smedile A. et al. Hepatitis Delta in Europe: Vanishing or refreshing? *Hepatology.* 2007; 46(4): 1312—3.
15. Degertekin H., Yalçın K., Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk. J. Gastroenterol.* 2006; 17(1): 25—34.
16. Genne D., Rossi I. Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic. *Swiss Med. Wkly.* 2011; Mar. 18: 141.
17. Cross T.J., Rizzi P., Horner M. et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J. Med. Virol.* 2008; 80(2): 277—82.
18. Raimondo G., Isgro G., Caccamo G. et al. Is there a downgrading in the alert about the hepatitis B virus infection in Italy? *Dig. Liver Dis.* 2007; 39(3): 257—61.
19. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз. *Клиническая гепатология*, 2009; 1:47—50.
20. Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А. и др. Результаты исследования и нерешенные проблемы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1994; 5: 26—32.
21. Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
22. Кузин С.Н., Павлов Н.Н., Семенов С.И. и др. Вирусные гепатиты в различных популяционных группах в Республике Саха (Якутия). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2004; 1: 18—22.
23. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыаглар А.А. и др. Клиническая характеристика гепатита дельта у лиц, проживающих в Республике Тыва. В кн.: Сборник трудов Пятнадцатой Российской конф. «Гепатология сегодня» (Москва, 15—17 марта 2009 г.). М.; 2009.
24. Левитан Б.Н., Дедов А.В. Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА, 2001.
25. Flodgren E., Bengtsson S., Knutsson M. et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 3311—6.
26. Круглов И.В. Особенности гуморального иммунного ответа при гепатитах А, С, дельта и их значение для клиники и диагностики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
27. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J. Gen. Virol.* 2001; 82: 2709—18.
28. Wedemeyer H., Yurdaydin C. Delta hepatitis. In: Tillman H.L., ed. *Handbuch Hepatitis B: Diagnostik, Verlauf, Therapie.* Bremen: Uni-Med; 2007: 96—103.
29. Casey J.L., Niro G.A., Engle R.E. et al. Hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(5): 920—6.
30. Smedile A., Ciancio A., Rizzetto M. Hepatitis D. Hepatitis D virus. In: Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G., eds. *Clinical virology.* Washington DC: ASM Press; 2002: 1227—40.
31. Кузнецов П.Л. Клинико-лабораторные особенности течения фульминантной формы вирусных гепатитов В и D с учетом связывающей способности сывороточного альбумина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2005.
32. Wu J.C., Chen T.Z., Huang Y.S. et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology.* 1995; 108(3): 796—802.
33. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H., Bozdayi A.M. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J. Viral Hepat.* 2010; 17(11): 749—56.
34. Romeo R., del Ninho E., Rumi M. et al. A 28-year study of the course of HDV infection — a risk factor for cirrhosis and HCC. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1629—38.
35. Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut.* 2000; 46: 420—6.
36. 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. Viral Hepat.* 2011; 18(6): 434—42.
37. Davies S.E., Lau J.Y., O'Grady J.G. et al. Evidence that hepatitis D virus needs hepatitis B virus to cause hepatocellular damage. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992; 98(6): 554—8.
38. Huo T.L., Wu J.C., Lai C.R. et al. Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J. Hepatol.* 1996; 25(4): 439—44.
39. Erhardt A., Hoernke M., Heinzl-Pleines U. et al. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Z. Gastroenterol.* 2010; 48(8): 813—7.
40. Rizzetto M., Rosina F., Saracco G. et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon. *J. Hepatol.* 1986; (3, Suppl. 2): S229—33.
41. Abbas Z., Khan M.A., Salih M., Jafri W. Interferon for chronic hepatitis D: a systematic review. In: EASL monoconference “Delta hepatitis”. Istanbul, Turkey, 24—26.09.2010. Istanbul; 2010: Poster #2.
42. Yurdaydin C., Bozkaya H., Gurel S. et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J. Hepatol.* 2002; 37: 266—71.
43. Niro G.A., Ciancio A., Tillman H.L. et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22(3): 227—32.
44. Niro G.A., Ciancio A., Gaeta G.B. et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2006; 44(3): 713—20.
45. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G.N. et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(4): 322—31.
46. Sheldon J., Ramos B., Toro C. et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir. Ther.* 2008; 13(1): 97—102.
47. Castelnau C., Le Gal F., Ripault M.P. et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology.* 2006; 44(3): 728—35.
48. Erhardt A., Gerlich W., Starke C. et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int.* 2006; 26(7): 805—10.
49. Zhang F.L., Casey P.J. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu. Rev. Biochem.* 1996; 65: 241—69.
50. Bordier B.B., Ohkanda J., Liu P. et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 407—14.
51. Engelke M., Mills K., Seitz S. et al. Characterization of a hepatitis B and hepatitis delta virus receptor binding site. *Hepatology.* 2006; 43(4): 750—60.
52. Lütgehetmann M., Mancke L.V., Volz T. et al. Humanized chimeric uPA mouse model for the study of hepatitis B and D virus interactions and preclinical drug evaluation. *Hepatology.* 2012; 55(3): 685—94.
53. Rizzetto M., Macagno S., Chiaberge E. et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *Lancet.* 1987; 2(8557): 469—71.
54. Samuel D., Muller R., Alexander G. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(25): 1842—7.
55. Jiang L., Jiang L.S., Cheng N.S., Yan L.N. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(20): 2489—99.
56. Faria L.C., Gigou M., Roque-Afonso A.M. et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008; 134(7): 1890—9.

Поступила 23.11.12