



ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРОБЛЕМА ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИИ?

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова», Россия, Москва

VIRAL HEPATITIS DELTA. IS THERE THE DELTA INFECTION PROBLEM IN THE RUSSIAN FEDERATION?

Kozhanova T.V., Ilchenko L.Yu., Michailov M.I.

Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities», Moscow

**Кожанова
Татьяна Викторовна**
Kozhanova Tatyana V.
E-mail:
vkozhanov@bk.ru

Кожанова Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова».

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова».

Михайлов Михаил Иванович — член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова».

Kozhanova Tatyana Viktorovna — PhD, senior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities».

Ilchenko Lyudmila Yur'evna — MD, professor, head of viral hepatitis department FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities».

Mikhailov Mikhail Ivanovich — corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, MD, professor, director of FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities».

Резюме

Гепатит дельта (ГД) характеризуется быстрым прогрессированием фиброза, развитием гепатоцеллюлярной карциномы и высокой частотой летальных исходов. В статье представлены данные об эпидемиологии, диагностике, лечении ГД. В связи с отсутствием официальной регистрации ГД и определения антител к вирусу ГД (anti-HDV) у лиц, положительных по HBsAg, ограничены представления об эпидемиологической и клинико-вирусологической характеристике этой инфекции среди населения Российской Федерации (РФ). Однако, по данным проведенных нами исследований в 6 регионах России, ряд территорий страны характеризуется высокой циркуляцией HDV (Республика Тыва (РТ) — 46,5%, Республика Саха (Якутия) — 12,5%). Клинико-эпидемиологическая ситуация по HDV-инфекции в РТ может рассматриваться в качестве модели для создания Программы по оптимизации диагностики, профилактики и лечению HDV-инфекции в РФ.

Ключевые слова: вирус гепатита дельта, распространенность, диагностика, терапия, профилактика

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 112 (12):4–12

Summary

Hepatitis delta (HD) is characterized by rapid progression to fibrosis, and development of hepatocellular carcinoma, and a high mortality rate. The article presents data on the epidemiology, diagnosis, treatment of HD. The views of the epidemiological, clinical and virological characteristics of HD-infection among population of the Russian Federation (RF) are limited due to absence of official HD registration and detection of antibodies to the HD virus (anti-HDV) in HBsAg-positive individuals. However, some areas of the country are characterized by a high HDV circulation (Republic Tyva (RT) — 46,5%, Republic Sakha (Yakutia) — 12,5%) according to our studies conducted in 6 regions of Russia. Clinical-epidemiological situation of HDV infection in RT can be considered as a model to create a program of optimize diagnosis, prevention and treatment of HDV-infection in the Russian Federation.

Keywords: hepatitis delta, prevalence, diagnosis, therapy, prevention. Viral hepatitis delta. Is there problem of delta infection in Russian Federation?

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 112 (12):4–12

Введение

Вирус гепатита дельта (HDV) является одним из наиболее патогенных антигенов человека, вызывающих тяжелое инфекционное поражение печени.

В 1977 г. М. Риссетто (Турин, Италия) с соавторами впервые идентифицировали HDV при изучении 83 биоптатов печени от HBsAg-позитивных пациентов [1]. Обнаруженный в ткани печени антиген сначала считали новым маркером вируса гепатита В (HBV). Сотрудничество, которое началось в 1978 г., между группой исследователей из Турина, исследователями Национального института здоровья и Джорджтаунского университета США, привело, спустя год (1979 г.), к неожиданным и удивительным открытиям в вирусологии. Эксперименты на шимпанзе показали, что новый антиген не компонент HBV, а отдельный дефектный вирус (вирион) [2].

HDV — уникальный вирус, размножение которого в организме человека зависит от присутствия вируса-помощника — HBV. HDV — единственный вирус человека с наименьшим размером, имеющий циркулярный RNA геном (1700 п.н.), подобный вирионам растений. Уникальной особенностью HDV является его репликация по типу «катящегося колеса» [2,3].

В настоящее время на основании полиморфизма нуклеотидных последовательностей геномной

HDV RNA установлено 8 генотипов HDV (I–VIII). Во всем мире, с преобладанием в Европе, Азии, странах Средиземноморья, Северной Америке и Индии, наиболее распространен HDV генотип I. На территории Российской Федерации (РФ) циркулирует преимущественно HDV I генотипа, однако в Республике Саха (Якутия) были выделены изоляты HDV II генотипа [4]. HDV II генотипа преобладает в Восточной и Северной Азии (Бразилия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор), HDV III генотипа — в северных странах Южной Америки, HDV IV генотипа — на Тайване, в Японии, Китае и HDV V–VIII генотипов идентифицированы у африканских пациентов [5–8].

HDV I генотипа связан с более тяжелым течением заболевания и быстрым прогрессированием в цирроз печени (ЦП) в течение 2–6 лет и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), низким ответом на противовирусную терапию (ПВТ) — устойчивый вирусологический ответ (УВО) развивается у 25–27% пациентов. Для инфекции, вызванной HDV II и IV генотипов характерно более благоприятное течение и меньшая частота формирования ЦП и ГЦК, тогда как HDV III генотипа ассоциируется со вспышками тяжелого и молниеносного гепатита [9,10]. HDV V–VIII генотипов могут вызывать как легкие, так и тяжелые формы поражения печени [11].

Распространенность HDV в мире

Показателем широты распространения дельта-инфекции служит частота выявления антител к HDV (anti-HDV) [3, 6].

В конце 1980-х годов в мире, по крайней мере, у 5% «носителей» поверхностного антигена HBV (HBsAg) (около 15 млн. человек) выявляли антитела к HDV (anti-HDV).

HDV вызывает развитие гепатита в виде ко-инфекции (одновременное заражение HBV и HDV)

и суперинфекции (инфицирование HDV на фоне хронического гепатита В).

Наблюдения за больными, инфицированными HDV, показали, что у пациентов с активным хроническим гепатитом D (ХГД) ЦП развивается на 10 лет ранее, чем у пациентов, моноинфицированных HBV, и быстрее формируется ГЦК [12].

С 1990-х годов наметились позитивные тенденции в курации этого заболевания [5]. Так

Таблица № 1.
Распространенность дельта-инфекции среди HBsAg-позитивных лиц в Российской Федерации.

Территории РФ	Когорты обследованных	Распространенность дельта-инфекции	Авторы
Москва	ХГВ ХГВ — 327	42,5%	М. И. Михайлов, 1988 [17]
		2,9%	Н. П. Блохина и соавт., 1989 [18]
		19,5%	Д. Т. Абдурахманов и соавт., 2004 [19]
Владимир	ХГВ	4,1%	И. В. Шахгильдян и соавт., 2003 [6]
Республика Саха (Якутия)	ХГВ ХГ — 2700 «Условно» здоровое население — 968	16,6%	V. Ivaniushina et al., 2001 [4]
		35,3%	Слепцова С. С. [20]
		0,3%	Kozhanova T. V. et al., 2012 [21]
Нальчик	ХГВ	6,4%	Т. Л. Яшина и соавт., 1992 [22]
Астрахань	ХГВ	10%	Б. Н. Левитан и соавт., 2001 [23]
Республика Тыва	«Условно» здоровое население — 1089 2743 — ХГВ	2,5%	Кожанова Т. В. и соавт., 2013 [24]
		27,8%	Ильченко Л. Ю. и соавт., 2012 [25]
Хабаровский край	«Условно» здоровое население — 995	0,1%	Kozhanova T. V. et al., 2012 [21]
Свердловск. область	«Условно» здоровое население — 1029	0,2%	Kozhanova T. V. et al., 2012 [21]

Рисунок 1.
Частота выявления anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц «условно» здорового населения в 6 регионах Российской Федерации [21].



в развитых странах вакцинация против гепатита В (ГВ) и улучшение социально-гигиенических условий привели к эффективному контролю за инфекцией, вызванной вирусом ГВ (HBV), как следствие, к резкому сокращению заболеваемости ГД.

В Италии частота выявления антител к HDV (anti-HDV) снизилась с 24,6% в 1983 г. до 23,0% — в 1987 г., 14,0% — в 1992 г. и 8,1% — в 1997 г. [2].

На Тайване в период с 1983–1996 гг. частота заболеваемости ГД, как причины суперинфекции, так же сократилась — с 23,7% до 4,2% [13].

Данная ситуация привела к формированию мнения о возможности полного искоренения ХГД и уменьшению осознания опасности этой инфекции [14]. Однако заболеваемость ГД по-прежнему регистрируется и, более того, ее уровень не

снижается: показатель частоты выявления anti-HDV остается стабильным среди «носителей» HBsAg не только в ранее эндемичных по ГД странах, но и в Северной Европе, где заболеваемость ГД была в целом низкой. Так среди 1386 пациентов с наличием HBsAg, наблюдавшихся в медицинских центрах Италии в период 2006–2007 гг., общая распространенность anti-HDV составила 8,1%, как и в 1997 г. [15]. В последнее десятилетие показатели частоты выявления anti-HDV оставались стабильными в Германии, Англии, Франции и варьировали в диапазоне 8,5–11,0% [10–12]. Следует подчеркнуть, что в Северной Европе большинство пациентов с HDV-инфекцией являются иммигрантами из Турции или Восточной Европы [16].

Эти наблюдения позволяют предположить, что резервуар HDV в Европе состоит из двух составляющих, а именно: европейских жителей с наличием HDV и иммигрантов с активным ХГД, приехавших из регионов, эндемичных по HDV-инфекции [16].

Возвращение HDV благодаря миграционным процессам в регионы, неэндемичные по данной инфекции, вряд ли окажет существенное влияние

на инфицирование местного европейского населения, которое находится под защитой вакцинации против ГВ. Тем не менее, понимание значения HDV в развитии хронической патологии печени полезно при проведении профилактических мероприятий (в том числе вакцинации против ГВ) и формировании у населения настороженности в отношении этой инфекции.

Распространенность HDV в Российской Федерации

Регионы РФ также характеризуются неравномерной циркуляцией HDV, о чем свидетельствует различная частота выявления anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц. В РФ выделяют зоны высокой (Республика Саха (Якутия), Республика Тыва — РТ) и низкой (Европейская часть РФ) эндемичности по уровню распространенности дельта-инфекции среди HBsAg-положительных пациентов [6].

Вместе с тем сегодня в РФ об эпидемиологической ситуации в отношении дельта-инфекции можно судить только по результатам отдельных научных исследований (табл. 1), поскольку отсутствует ее официальная регистрация и определение anti-HDV у больных хроническим ГВ (ХГВ).

Представленные результаты исследований касаются определения частоты выявления anti-HDV среди здоровых лиц и больных ХГВ лишь в некоторых регионах РФ.

Показано, что до внедрения массовой вакцинации против ГВ распространенность дельта-инфекции была высокой. Так, по данным М. И. Михайлова, 1988 [17] anti-HDV обнаруживались в крови у 42,5% больных ХГВ. Проведение иммунизации населения способствовало не только снижению заболеваемости ГВ, но и уменьшению частоты выявления anti-HDV до 19,5% [19]. Однако в регионах,

эндемичных по ГВ, темпы снижения заболеваемости ГВ замедлены и показатель распространения дельта-инфекции среди взрослых остается на высоком уровне.

Нами было проведено широкомасштабное исследование (рис. 1), касающееся оценки распространенности маркеров инфицирования HDV среди 6149 лиц «условно» здорового населения 6 регионов РФ (Московской, Ростовской, Свердловской областей, Хабаровского края, Республики Саха (Якутия) и РТ) следующих возрастных групп: менее 1 года, 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет и старше 60 лет [21].

Частота выявления anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц «условно» здорового населения Хабаровского края составила 5% (1/20), Свердловской области — 16,7% (2/12) и Республики Саха (Якутия) — 12,5% (3/24). Среди HBsAg-положительных лиц в Московской и Ростовской областях ни в одном случае не были выявлены anti-HDV. В РТ среди коренного населения (тувинцы) наблюдался наиболее высокий показатель выявления anti-HDV — 46,5% (27/58). HDV RNA выявлена в 24,1% (14/58) среди HBsAg-положительных лиц, все выявленные изоляты HDV относились к генотипу I [21].

Диагностика HDV-инфекции

Учитывая сложившуюся эпидемиологическую ситуацию в отношении HDV-инфекции в ряде регионов РФ и активацию процессов миграции и глобализации населения, особенно следует уделять внимание полноценной диагностике ГД.

Диагностика HDV-инфекции основывается на выявлении HDsAg, антител к вирусу (anti-HDV IgM и IgG) и HDV RNA в сыворотке крови. Но первым шагом в этом направлении является обязательное тестирование всех HBsAg-положительных пациентов на наличие anti-HDV. Однако, учитывая, что развитие HDV-инфекции возможно лишь в сочетании с ГВ, трактовку полученных результатов необходимо проводить комплексно [26]. Интерпретация результатов выявления маркеров инфицирования HBV и HDV представлена в таблице 2.

В клинической практике основным маркером, указывающим на активную репликацию HDV в организме человека, считают обнаружение HDV RNA в сыворотке крови методом обратной транскрипцией с полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР).

Еще недавно в РФ проводили, как правило, лишь качественное определение HDV RNA, что

усложняло мониторинг противовирусной терапии (ПВТ) ХГД. В 2013 г. в РФ прошла регистрацию и допущена к использованию в диагностике HDV-инфекции тест-система «АмплиСенс HDV-монитор-FL» (ИнтерЛабСервис) для количественного определения HDV RNA.

В результате активного изучения HDV и инфекции, которую он вызывает, отмечен возрастающий интерес к проблеме скрытой (латентной) HDV-инфекции.

Скрытая HDV-инфекция характеризуется выявлением маркеров активной репликации HDV в ткани печени (HDV RNA, HDsAg), при этом в сыворотке крови могут быть обнаружены anti-HDV в отсутствие HBsAg и HBV DNA. Впервые эта форма дельта-инфекции была описана у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени по поводу вирусного ЦП [27, 28].

В исследовании по распространенности HDV-инфекции среди «условно» здорового населения РТ, в двух случаях при наличии HDV RNA и anti-HBc у пациентов не определялись HBsAg и HBV DNA, что может указывать на присутствие «escape» варианта HBsAg.

Таблица 2.
Маркеры HDV- и HBV-инфекций при различных клинических формах [26].

Клиническая форма ГД	Маркеры HDV-инфекции				Маркеры 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								
Коинфекция 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
Цирроз печени HBV+HDV	+/-	+	10 ⁵ -10 ⁷	+	-	+	-	+/- <2000
Реконвалесценция после коинфекции HBV+HDV	-	+	-	+	-	+	-	-
В ткани печени								
		HDAg	RNA HDV	HBsAg		HBeAg		DNA HBV
Хронический гепатит HBV+HDV		+	+	+		-/+		-/+

Таблица 3.
Эффективность ПЭГ-ИФН-α в терапии дельта-инфекции.

Авторы	Длительность курса терапии (количество пациентов, n)	УВО, % (n)
C. Castelnau, 2006 [32]	48 нед. ПЭГ-ИФН-α-2b (n=14)	43% (n=6)
G. Niro, 2006 [33]	72 нед. ПЭГ-ИФН-α-2b (n=38) — монотерапия (n=16) — ПЭГ-ИФН + рибавирин в течение первых 48 нед. (n=22)	21% (n=8) Рибавирин не оказал дополнительного эффекта
A. Erhardt, 2006 [34]	48 нед. ПЭГ-ИФН-α-2b (n=12)	17% (n=2)
H. Wedemeyer, 2011 [35]	а) 48 нед. ПЭГ-ИФН-α-2a + адефовир (n=31) или б) ПЭГ-ИФН-α-2a + плацебо (n=29) или в) адефовир (n=30)	а) 26% б) 31% в) 0%
N. Ormeci, 2011 [36]	96 нед. ПЭГ-ИФН-α-2b (n=11) против 48 нед. (n=7)	Отсутствие преимущества при увеличении длительности курса терапии
C. Karaca, 2013 [37]	96 нед. ПЭГ-ИФН-α-2a (n=32)	47% (n=15)

Терапия HDV-инфекции

Основная цель ПВТ — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Задачами лечения являются: подавление репликации вирусов HBV, HDV; клиренс антигенов HBeAg, HBsAg или их сероконверсия; нормализация трансаминазной активности; уменьшение воспаления и фиброза; снижение риска развития ЦП и его декомпенсации, формирование ГЦК; уменьшение внепеченочных проявлений; предотвращение рецидива HBV в трансплантате [29].

В терапии ХГД применяют препараты интерферонов (интерферон-альфа (ИФН-α) и пегилированные ИФН-α (ПЭГ-ИФН-α)). ИФН-α начали использовать для лечения ХГД с середины 1980-х годов. Были изучены доза и длительность приема ИФН-α. Малые рандомизированные контролируемые исследования 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 [30]. Установлено, что ИФН-α в более высоких дозах (9 млн. МЕ 3 раза в неделю) подавляет репликацию HDV, способствуют нормализации уровня

трансаминаз и улучшению гистологической структуры печени при длительности терапии в течение 12 месяцев. Однако более чем у половины пациентов наблюдается рецидив заболевания после окончания лечения. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — отсутствие HDV RNA через 6 месяцев после завершения ПВТ достигается в среднем у 25–28% больных [30, 31].

ПЭГ-ИФН-α был внедрен в терапию ХГД в 2006 г. Результаты его применения представлены в таблице 3.

Аналоги нуклеоз (т) идов (ламивудин, телбивудин, адефовир (не зарегистрирован в РФ), энтекавир и тенофовир) не эффективны для подавления репликации HDV (в связи с отсутствием у вируса главной мишени их действия — обратной транскриптазы). Тем не менее, терапию аналогами нуклеоз (т) идов следует рассматривать у пациентов, имеющих активную репликацию HBV (HBV DNA выше 2000 МЕ/мл) [31].

В исследовании эффективности ПЭГ-ИФН-α (HIDIT-1 — The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial) вошли 90 пациентов

из Германии, Турции и Греции, которые были разделены на 3 группы: 1 группа получала терапию 180 мкг ПЭГ-ИФН- α -2а в сочетании с адефовиrom (10 мг/сут), 2 группа — 180 мкг ПЭГ-ИФН- α -2а еженедельно и плацебо, 3 группа — только адефовир (10 мг/сут) в течение 48 недель. У больных 1 группы отмечалось значительное снижение в сыворотке крови HDV RNA в сравнении с пациентами 3 группы. HDV RNA не определялась после окончания терапии в группе пациентов, получавших ПЭГ-ИФН- α -2а (27%). Комбинация ПЭГ-ИФН- α -2а с адефовиrom 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- α -2а [38,39]. Адефовир не оказал влияния на снижение уровня HDV RNA; его применение необходимо

только для пациентов с наличием выраженной репликации HBV.

В июне 2009 г. стартовало второе исследование, целью которого явилась оценка эффективности ПЭГ-ИФН- α -2а в сочетании с аналогами нуклеоз (т) идов (HIDIT II), окончание которого запланировано на май 2017 г. Пациенты с ХГД (n=70) получают ПЭГ-ИФН- α -2а (180 мкг) в комбинации с тенофовиrom (245 мг), а группа сравнения (n=70) — ПЭГ-ИФН- α -2а (180 мкг) в сочетании с плацебо. В настоящее время получены результаты 358 недели терапии, УВО достигнут у 47% пациентов [40].

Среди 349 обследованных нами пациентов с дельта-инфекцией в РТ терапия ПЭГ-ИФН- α -2а (180 мкг/нед) проводится 30 пациентам. Из них: 10 больных завершили лечение (56–72 недели), УВО развился только в 1 случае.

Трансплантация печени у пациентов с HDV-инфекцией

Несмотря на внедрение современной ПВТ и определенные ее успехи, в лечении ХГД остается нерешенной важная проблема — курация пациентов с терминальной стадией заболевания — ЦП, ГЦК. При выраженной декомпенсации ЦП, а также в отсутствие внепеченочных метастазов при ГЦК трансплантация является единственным методом лечения. Пациенты с наличием хронической HBV- и HDV-инфекцией имеют меньший риск повторного появления HBsAg в посттрансплантационном периоде и лучшую выживаемость, чем пациенты, инфицированные только HBV [41]. Кроме того, трансплантация печени — это единственно возможный метод курации больных с фульминантным течением заболевания при ко-инфекции HDV/HBV или при суперинфекции HDV.

При многофакторном анализе [42] показано, что независимыми предикторами более низкого риска возвратной HBV-инфекции после трансплантации печени являются:

- HDV-инфекция,
- отсутствие активной репликации HBV (отрицательный результат выявления HBV DNA и HBeAg в сыворотке крови до пересадки печени),
- отсутствие острой печеночной недостаточности,

- длительное введение специфического иммуноглобулина к HBV (HBIG).

В Европейском многоцентровом исследовании риск повторной HBV-инфекции в течение 3-х лет у больных, длительно получавших HBIG, составил 70% и 17% у HBV- и HDV-инфицированных соответственно.

Выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу ЦП в исходе хронической HBV- и HDV-инфекций достигала 48% и 85% соответственно. У 76 больных, перенесших трансплантацию по поводу ЦП в исходе ХГД и длительно получавших HBIG, показатель пятилетней выживаемости достигал 88%, а повторное выявление HBsAg наблюдалось лишь у 10%.

При анализе Европейского реестра по пересадке печени установлено, что пяти- и десятилетняя выживаемость у пациентов с ЦП в исходе ХГД составила 89% и 86% без ГЦК и 78% и 73% — у пациентов с ЦП и ГЦК соответственно [42].

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 еще более снижает риск HBV/HDV-реинфекции.

Будущее терапии HDV-инфекции

Новое направление в терапии ХГД — это разработка препаратов, ингибирующих связывание HDV и HBV. *Myrcludex B* — первый синтезированный ингибитор проникновения HBV в гепатоциты и связывания HDV и HBV (дериват L-протеина 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, недавно открытыми рецепторами к HBV [43], расположенными на поверхности гепатоцитов, что ингибирует проникновение вирусных частиц внутрь клетки и, как следствие, предотвращает распространение инфекции. Подобный механизм действия

предоставляет возможность разрешить две наиболее важные терапевтические задачи, а именно: обеспечить продолжительную эрадикацию HBV, а также предотвратить развитие ГД.

К концу 2011 г. были завершены *in vitro* и *in vivo* доклинические исследования безопасности препарата *Myrcludex B* и проведена оценка его противовирусной эффективности. На модели с трансплантированными гепатоцитами, чувствительными к заражению HBV, применение препарата полностью предотвращало развитие ГВ [44]. Клиническое исследование Ia фазы продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость препарата.

В РФ стартовали Ib-IIa фазы клинического исследования у пациентов с HBeAg-негативным

ХГВ, цель которого — оценка безопасности и переносимости различных доз *Myrcludex B*, а также сравнительная эффективность данного препарата с энтекавиром.

Кроме того, сегодня активно разрабатывается вторая группа лекарственных средств, влияющих на процессы посттрансляционной модификации антигенов HDV, в частности на процессы пренилиции, т.е. модификацию цистеинового остатка на С-конце молекулы L-HDVAg, обеспечивающего

устойчивую связь нуклеокапсида HDV с оболочкой вируса (HBsAg) за счет усиления его липофильных свойств [44, 45].

Представитель этой группы новых препаратов — *Lonafarnib* — ингибитор фарнезилтрансферазы (трициклическое производное карбоксамида) проходит II фазу клинического исследования (BcNCT01495585, 120046; декабрь 2011 г. — июнь 2016 г.). Пациенты получают препарат 4 недели, 2 раза в сутки per os [46].

Республика Тыва — модель для изучения HDV-инфекции

РТ — регион, в котором на протяжении последних лет сохраняются одни из самых высоких в РФ показатели заболеваемости вирусными гепатитами А (ГА), ГВ и ГД. РТ входит в состав Сибирского Федерального округа, расположена в центре Азии на юге Восточной Сибири, площадь 168600 км². Столица республики — г. Кызыл. РТ является географически уникальным регионом РФ со своими разнообразными природными ресурсами и климатом. На 01.01.2014 г. численность населения Республики, по данным Росстата, составила 311761 человек, доля городского населения — 53,69%. На территории РТ проживает более 40 национальностей. Основной национальный состав: тувинцы — 64,3%, русские — 32%, другие национальности — 3,7%. Социально-экономический статус этого региона ниже по сравнению с другими территориями РФ. Учитывая высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами, невысокий социально-экономический статус, особенности культуры и этнический состав населения Республики, регион может служить моделью для изучения HDV-инфекции.

В связи с широкой распространенностью HDV-инфекции в РТ было проведено обследование лиц «условно» здорового населения всех возрастных групп, на наличие на anti-HDV независимо от их статуса по HBsAg. Распространенность anti-HDV среди «условно» здорового населения Тывы составила 2,5% (27/1086); наибольшая частота выявления anti-HDV установлена у тувинцев в возрасте 40–49 лет — 5,4% (6/112). Среди детей в возрасте 0–9 лет случаи выявления anti-HDV отсутствовали, что явилось результатом начатой в 1998 г. массовой вакцинацией новорожденных против ГВ [24].

В период 2009–2013 гг. проведено клинико-вирусологическое обследование 349 пациентов (10 детей и 339 взрослых) с ГД — коренных жителей Республики Тыва. У всех 349 пациентов инфицирование HDV зарегистрировано на фоне хронической HBV-инфекции. Длительность дельта-инфекции варьировала от 2 до 20 лет. При оценке стадии

заболевания ХГД установлен в 72,8% (254/349) случаев, ЦП — в 27,2% (95/349). По классификации Child-Pugh (CP) выраженность печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с ЦП соответствовала классу А в 22,1% (21/95) случаях, классу В-С — в 77,9% (74/95). HDV RNA в сыворотке крови выявлялась у 97/349 (27,8%) больных, HBV DNA — у 110/349 (31,5%), репликация двух вирусов — у 26/349 (7,4%). Генотипирование и филогенетический анализ последовательностей HDV выявили HDV I генотипа, с различиями между изолятами в 3–16% [47].

Пациенты с дельта-инфекцией, проживающие в РТ, наблюдались в разные сроки (от 1 до 5 лет); а 68 из 349 — в течение пяти лет. При динамическом наблюдении за этой группой больных у 14,7% (10/68) отмечено прогрессирование ХГД в ЦП, у 14,7% (10/68) развилась декомпенсация ЦП и у 11,8% (8/68) сформировалась ГЦК. Средняя длительность заболевания от момента предполагаемого инфицирования HDV до развития ГЦК составила 15–20 лет, средний возраст — 43,5±8,4 лет. При проведении молекулярно-генетических исследований, репликация вирусов гепатитов В и D установлена в 4 из 8 случаев ГЦК: HDV RNA обнаружена у 2 пациентов, HBV DNA — у 1, репликация обоих вирусов (HBV DNA+HDV RNA) — у 1 больного. При наблюдении пациентов в динамике одна из пациентов с ГЦК и подтвержденной репликацией как HBV, так и HDV погибла вследствие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). Общая летальность в группе пациентов, наблюдавшихся пять лет, достигла 17,6% (12/68) [48].

Эпидемический процесс ГВ и ГД в РТ характеризуется циркуляцией и инфицированием HBV и HDV членов семьи и формированием семейных очагов данных инфекций. При обследовании пациентов и их окружения (семейные очаги) HBsAg и anti-HDV обнаружены в сыворотках крови у родственников 1, 2 и 3 поколения в 37/349 (10,6%) семьях [47].

Заключение

Вирусные гепатиты по своей социально-экономической и медицинской значимости, по-прежнему, являются одной из ведущих проблем современного здравоохранения в мире и РФ.

На сегодня зарегистрированы 10 вирусов (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, NFV, TTV, GBV-C, SEN, NH-CQV), которых можно отнести к «вирусам гепатитов». Однако наиболее опасны для человека

HBV, HCV, HDV, поскольку приводят к развитию ЦП и ГЦК. При этом HDV вызывает одно из самых тяжелых заболеваний печени вирусной этиологии, характеризующихся быстрым прогрессированием фиброза и значительно более высокой летальностью. При хронической дельта-инфекции эффективность ПВТ остается недостаточной. Вакцинация против ГВ, по-прежнему, является

единственным методом профилактики инфицирования HDV.

Среди населения РФ, проживающего в регионах с различной интенсивностью циркуляции вирусов гепатитов, представления об эпидемиологической и клинико-вирусологической

характеристике HDV-инфекции весьма ограничены. Включение регистрации ГД в официальную статистику РФ и обязательное определение anti-HDV у всех лиц, положительных по HBsAg, — задачи, которые должны быть решены в ближайшем будущем.

Литература

1. 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.
2. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after // *J. Hepatol*.— 2009.— Vol. 50.— P. 1043–1050.
3. Taylor J.M. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*.— 2006.— Vol. 307.— P. 1–23.
4. 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.— Vol. 82.— P. 2709–2718.
5. Rizzetto M., Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D // *Semin. Liver Dis*.— 2012.— Vol. 32.— P. 211–219
6. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003. — 384 с.
7. Pascarella S., Negro F. Hepatitis D virus: an update // *Liver Int*. 2011.— Vol. 31.— P. 7–21.
8. 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.
9. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D // *Semin. Liver. Dis*.— 2012.— Vol. 32.— P. 228–236.
10. 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.
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. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview // *Prog. Clin. Biol. Res*.— 1991.— Vol. 364.— P. 1–20.
13. Huo T., Wu J., Lin R. et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors // *J. Gastroenterol. Hepatol*.— 1997.— Vol. 12.— P. 747–751.
14. Gaeta G., Stroffolini T., Smedile A. et al. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? // *Hepatol*.— 2007.— Vol. 46.— P. 1312–1313.
15. Stroffolini T., Almasio P., Sagnelli E. et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: A multicenter Italian study // *J. Med. Virol*.— 2009.— Vol. 81.— P. 1999–2006.
16. Erhardt A., Knuth R., Sagir A. et al. Socioepidemiological data on hepatitis delta in a German university clinic — increase in patients from Eastern Europe and the former Soviet Union // *Z. Gastroenterol*.— 2003.— Vol. 41.— P. 523–526.
17. Михайлов М. И. Гепатит В и гепадновирусы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— М., 1988.— 43 с.
18. Блохина Н. П. Хронический вирусный гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— М, 1989.— 48 с.
19. Абдурахманов Д. Т., Лопаткина Т. Н., Крель П. Е., Одинцов А. В. Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы // *РЖГГК*.— 2004.— № 4.— С. 14–17.
20. Слепцова С. С. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) и их роль в развитии первичного рака печени: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— Спб, 2013.— 43 с.
21. Kozhanova T., Klushkina V., Ichenko L. et al. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation / 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Shanghai, China, 22–25 June 2012.— P. 126–127.
22. Яшина Т. Л., Фаворов М. О., Шахгильдян И. В. и др. Распространение маркеров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости // *Вопросы вирусол*.— 1992.— № 4.— С. 194–196.
23. Левитан Б. Н., Дедов А. В. Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА, 2001.— 104 с.
24. Кожанова Т. В., Ильченко Л. Ю., Клушкина В. В. и др. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов среди «условно» здорового населения Республики Тыва // *Мед. вирусол*.— 2013.— Том XXVII (2).— С. 74–88.
25. Ильченко Л. Ю. Кожанова Т. В., Сарыглар А. А. и др. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе (Республика Тыва) // *Архивъ внутренней медицины*.— 2012.— № 5.— С. 51–56.
26. Olivero A., Smedile A. Hepatitis Delta Virus Diagnosis // *Semin. Liver. Dis*.— 2012.— Vol. 32.— P. 220–227.
27. 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.
28. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D // *Semin. Liver. Dis*.— 2012.— Vol. 32.— P. 228–236.
29. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol*.— 2012.— Vol. 57.— P. 167–185.
30. Yurdaydin C. Treatment of Chronic Delta Hepatitis // *Semin. Liver. Dis*.— 2012.— Vol. 32.— P. 237–244.
31. 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.
32. Castelnau C., Le Gal F., Ripault M. et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up // *Hepatol*.— 2006.— Vol. 44.— P. 728–735.
33. Niro G., Ciancio A., Gaeta G. et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta // *Hepatol*.— 2006.— Vol. 44.— P. 713–720.
34. Erhardt A., Gerlich W., Starke C. et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b // *Liver Int*.— 2006.— Vol. 26.— P. 805–810.
35. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G. et al. Pegylated interferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // *NEJM*.— 2011.— Vol. 364.— P. 322–331.

36. *Ormeci N., Bolukbas F., Erden E. et al.* Pegylated interferon alfa-2B for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 month // *Hepatogastroenterol.*— 2011.— Vol. 58.— P. 1648–1653.
37. *Karaca C., Soyer O., Baran B.* Efficacy of pegylated interferon- α treatment for 24 months in chronic hepatitis delta and predictors of response // *Antivir. Ther.*— 2013.— Vol. 18.— P. 561–566.
38. *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.
39. *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.
40. *Wedemeyer H., Yurdaydin C., Caruntu F. et al.* Pegylated-Interferon- α -2a plus Tenofovir or Placebo for the Treatment of Hepatitis Delta / 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Washington // *Hepatol.*— 2013.— Vol.58.— P.467.
41. *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.
42. *Roche B., Samuel D.* Liver Transplantation in Delta Virus Infection // *Semin. Liver. Dis.*— 2012.— Vol. 32.— P. 245–255.
43. *Yan H., Zhong G., Xu G. et al.* Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus // *Elife.*— 2012.— Vol. 1.— P.— 1–28.
44. *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.
45. *Einav S., Glenn J.* Prenylation inhibitors: a novel class of antiviral agents // *J. Antimicrobial. Chemother.*— 2003.— Vol. 52.— P. 883–886.
46. URL: www.smartpatienta.com/trials/NCT01495585 (Дата обращения: 04.02.2014) .
47. Ильченко Л. Ю., Кожанова Т. В., Сарыглар А. А и др. Дельта-инфекция: распространенность и клинико-вирусологическая характеристика / Мат. 40-й Научной сессии ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии», 2014, Москва, С. 55.
48. Ильченко Л. Ю., Кожанова Т. В., Сарыглар А. А. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома в исходе хронической дельта-инфекции / Мат. 18-го конгресса «Гепатология сегодня» // Приложение РЖГТК.— 2013.— Т. 23 (№ 1) .— С. 66.