

ГЕПАТИТ D

ПОД РЕДАКЦИЕЙ М.И. МИХАЙЛОВА,
К.К. КЮРЕГЯНА, В.Г. АКИМКИНА



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
и микробиологии
РОСНИИЭМ Роспотребнадзора
НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Гепатит D

Под редакцией
члена-корреспондента РАН **М.И. Михайлова**,
профессора РАН **К.К. Кюрегяна**, академика РАН **В.Г. Акимкина**

Москва
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
2025

УДК 616.36-002

ББК 55.14

Г 27

Авторы:

О.В. Исаева, д-р биол. наук; *Л.Ю. Ильченко*, д-р мед. наук; *А.А. Карлсен*; *В.С. Кичатова*, канд. мед. наук; *Ф.А. Асади Мобархан*; *М.А. Лопатухина*, *И.А. Потемкин*, канд. мед. наук; *О.В. Кузьмин*; *Е.Ю. Малинникова*, д-р мед. наук; *С.А. Магомедова*, канд. мед. наук; *А.А. Сарыглар*, канд. мед. наук; *С.С. Слепцова*, д-р мед. наук; *К.К. Кюрегян*, д-р биол. наук; *М.И. Михайлов*, д-р мед. наук, член-корр. РАН

Рецензенты:

Н.П. Блохина, д-р мед. наук, профессор; *Е.В. Эсауленко*, д-р мед. наук, профессор

Г 27 **Гепатит D** / под ред. М.И. Михайлова, К.К. Кюрегяна, В.Г. Акимкина. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2025. — 178 с.

ISBN 978-5-6052191-6-3

Монография, посвящённая гепатиту D (гепатиту дельта), — первая в серии изданий о вирусных гепатитах.

В книге обобщены данные о гепатите D, представленные в отечественных и зарубежных публикациях. Рассмотрены этиология, диагностика, эпидемиология, клиника, лечение и профилактика этого заболевания. Обобщены результаты многолетних исследований, ведущихся лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора и лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова. Проанализированы особенности гепатита D в трех регионах России, где данная инфекция широко распространена, — республиках Тыва, Якутия (Саха) и Дагестан. Специальное внимание уделено лечению гепатита D.

Монография предназначена для эпидемиологов, вирусологов, гигиенистов, клиницистов, специалистов по лабораторной диагностике, сотрудников научно-исследовательских учреждений, студентов, ординаторов и аспирантов профильных специальностей.

УДК 616.36-002

ББК 55.14



ISBN 978-5-6052191-6-3

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-6-3>

EDN: OGOYXE

© Коллектив авторов, 2025

© ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2025

Federal Service for Surveillance
on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
Central Research Institute for Epidemiology

HEPATITIS D

Editors:

Mikhail I. Mikhailov, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences;

Karen K. Kyuregyan, Professor of the Russian Academy of Sciences;

Vasily G. Akimkin, Full Member of the Russian Academy of Sciences

Moscow
Central Research Institute for Epidemiology
2025

Authors:

O.V. Isaeva, D. Sci. (Biol.); *L.Yu. Ilchenko*, D. Sci. (Med.); *A.A. Karlsen*; *V.S. Kichatova*, Cand. Sci. (Med.); *F.A. Asadi Mobarkhan*; *M.A. Lopatukhina*, *I.A. Potemkin*, Cand. Sci. (Med.); *E.Yu. Malinnikova*, D. Sci. (Med.); *S.A. Magomedova*, Cand. Sci. (Med.); *A.A. Saryglar*, Cand. Sci. (Med.); *S.S. Sleptsova*, D. Sci. (Med.); *K.K. Kyuregyan*, D. Sci. (Biol.); *M.I. Mikhailov*, D. Sci. (Med.), RAS Corresponding Member

Reviewers:

Natalya P. Blokhina, Dr. Sci. (Med.), Professor; *Elena V. Esaulenko*, Dr. Sci. (Med.), Professor

Hepatitis D / M.I. Mikhailov, K.K. Kyuregyan, V.G. Akimkin (eds.). Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2025. 178 p.

ISBN 978-5-6052191-6-3

The book dedicated to hepatitis D, or hepatitis delta, is the first in a series of books on viral hepatitis.

The monograph summarizes scientific data on hepatitis D presented in domestic and international publications. The etiology, diagnostics, epidemiology, clinical features, treatment and prevention of this disease are the main subjects of this monograph. The book also summarizes the results of long-term studies conducted by the laboratory of molecular epidemiology of viral hepatitis of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor and the laboratory of viral hepatitis of the I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. The features of hepatitis D in three regions of Russia where this infection is widespread (republics of Tyva, Yakutia (Sakha) and Dagestan) are also analyzed. Special attention is paid to the treatment of hepatitis D.

This monograph is intended for epidemiologists, virologists, hygienists, clinical specialists, laboratory diagnostic specialists, employees of research institutions, students, residents and graduate students of respective specialties.



DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-6-3>

ISBN 978-5-6052191-6-3

EDN: OGOYXE

© Authors, 2025

© Central Research Institute for Epidemiology, 2025

ОБ АВТОРАХ

Исаева Ольга Владиславовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; доцент кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, профессор кафедры госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования иммунобиологических процессов с экспериментальной клиникой игрунковых обезьян ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), заслуженный врач РФ.

Карлсен Анастасия Андреевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Кичатова Вера Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Асади Мобархан Федор Алиевич — научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Лопатухина Мария Александровна — научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Потемкин Илья Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Кузьмин Олег Витальевич — научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Малинникова Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Магомедова Саният Ахмедгаджиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Сарыглар Анна Александровна — кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ Республики Татарстан «Инфекционная больница», врач высшей категории, отличник здравоохранения России, заслуженный деятель науки, Народный врач Республики Тыва.

Слепцова Снежана Спиридоновна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования РФ.

Кюрегян Карен Каренович — доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Михайлов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; главный научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	10
Введение.....	11
ГЛАВА 1. Вирус гепатита D	15
История открытия вируса гепатита D.....	15
Вирус гепатита D и структура его вириона.....	17
Жизненный цикл вируса гепатита D.....	22
Генотипы вируса гепатита D и вируса гепатита В	24
Экспериментальные модели инфекции, вызываемой вирусом гепатита D	35
Модели инфекции <i>in vivo</i>	35
Модели инфекции <i>in vitro</i>	36
ГЛАВА 2. Происхождение вируса гепатита D и дельта-подобные вирусы животных	45
Дельта-подобные вирусы животных.....	45
Биологические свойства новых дельта-подобных вирусов	48
Возможные вирусы-помощники новых дельта-подобных вирусов	50
ГЛАВА 3. История распространения вируса гепатита D	53
Методические подходы к реконструкции истории распространения вируса гепатита D в мире и на территории России.....	53
Реконструкция истории распространения и длительности циркуляции вируса гепатита D в мире	56
Реконструкция истории распространения и анализ генетического разнообразия вируса гепатита D в эндемичных регионах России.....	59
Реконструкция истории распространения вируса гепатита В на территории Республики Тыва	67
Реконструкция истории распространения вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия).....	70

ГЛАВА 4. Эпидемиология гепатита D	74
Динамика показателей заболеваемости острым и хроническим гепатитом B и D в Российской Федерации.....	79
Распространённость серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов B и D среди условно здорового населения эндемичных регионов России.....	82
Динамика показателей заболеваемости гепатитом B за 2008–2019 годы в Республике Тыва и Республике Саха (Якутия).....	82
Динамика выявления HBsAg среди различных возрастных групп условно здорового населения Республики Тыва за 2008–2019 годы.....	83
Динамика выявления HBsAg среди различных возрастных групп условно здорового населения Республики Саха (Якутия) за 2008–2019 годы	84
Частота выявления антител к вирусу гепатита D у лиц с наличием HBsAg в различных возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва и Республики Саха (Якутия) в 2008 и 2019 годах	86
Популяционная динамика вируса гепатита B и вируса гепатита D в Республиках Тыва и Саха (Якутия)	87
Пути передачи вируса гепатита D и механизмы формирования семейных очагов инфекции вируса гепатита D в эндемичном регионе.....	92
ГЛАВА 5. Диагностика гепатита D	109
Выявление маркеров инфицирования вирусами гепатитов B и D в биологических средах и сухой капле крови	110
Молекулярные методы лабораторной диагностики	115
ГЛАВА 6. Патогенез гепатита D	121
Коинфекция вируса гепатита B и вируса гепатита D.....	121
Суперинфекция вируса гепатита B и вируса гепатита D.....	123
Репликация вируса гепатита D при отсутствии вируса гепатита B	126

ГЛАВА 7. Клиническая картина, течение и исходы вирусного гепатита D	129
Течение хронического вирусного гепатита D у жителей эндемичного региона	130
Летальные исходы хронического гепатита D	138
ГЛАВА 8. Лечение гепатита D	149
Препараты интерферона	150
Новые направления в лечении гепатита D	151
Интерферон-λ	151
Ингибиторы пренилирования капсидного белка вируса гепатита D	152
Полимеры нуклеиновых кислот	152
Блокатор входа вируса гепатита D в клетку	153
Факторы, определяющие стратегии противовирусного лечения гепатита D	159
ГЛАВА 9. Профилактика гепатита D	167
Выявление HBsAg в группах населения Республики Саха (Якутия) и Республики Тыва, вакцинированных и не вакцинированных против гепатита В	168
Анализ охвата вакцинацией против гепатита В новорождённых в Республике Саха (Якутия)	169
Заключение	175
Ключевые положения	177

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ак — аминокислотные остатки
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспаргатаминотрансфераза
ВГВ — вирус гепатита В
ВГС — вирус гепатита С
ВГD — вирус гепатита D
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
МАТ — моноклональные антитела
ОТ — обратная транскрипция
п. о. — пара оснований ДНК
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭГ — пегилированный
РНК — рибонуклеиновая кислота
РНП — рибонуклеопротеин
РС(Я) — Республика Саха (Якутия)
СКК — сухая капля крови
ТСЧ — тест связи чисел
ХГD — хронический гепатит D
ХГВ — хронический гепатит В
ЦП — цирроз печени
ЩФ — щелочная фосфатаза
BLV — булевиртид
HBeAg — антиген е вируса гепатита В
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
hNTCP — котранспортирующий таурохолат натрия полипептид человека
HPD — максимальная плотность апостериорного распределения
HSPG — гепарансульфат протеогликан
ML — Maximum Likelihood, метод максимального правдоподобия

ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия вируса гепатита дельта (ВГД) прошло более 40 лет. С тех пор было опубликовано множество работ, посвящённых изучению биологии этого вируса, а также эпидемиологии и диагностике ВГД-инфекции. Совершенствование методов детекции — от иммунофлуоресценции и первых шагов в создании диагностических иммуноферментных тест-систем до современных возможностей молекулярно-генетических исследований — позволило получить комплексное представление о проблеме ВГД. Однако и сегодня, несмотря на практически полувековую историю изучения, остаются нерешёнными вопросы лечения и прогноза исхода заболевания, а также полного предотвращения распространения и циркуляции этого вируса, вызывающего тяжёлый, быстро прогрессирующий гепатит.

В настоящее время из парентеральных вирусных гепатитов только гепатит В может быть предупреждён средствами специфической профилактики [1]. Массовая вакцинация населения против гепатита В с использованием рекомбинантных вакцин привела к уменьшению распространённости вируса гепатита В (ВГВ), а также к снижению распространения ВГД, вызывающего тяжёлый гепатит у лиц, инфицированных ВГВ [2]. Инфицирование ВГД может происходить одновременно с ВГВ (коинфекция) или в виде суперинфекции на фоне уже существующего хронического гепатита В (ХГВ). Одновременное инфицирование ВГВ и ВГД может приводить к острому заболеванию в умеренной или тяжёлой формах, и даже к фульминантному гепатиту, но обычно наступает полное выздоровление и хронический гепатит D (ХГД) развивается редко (менее чем в 5% случаев острого гепатита) [3]. Суперинфекция ВГД при ХГВ, как правило, принимает хроническую форму и ускоряет развитие более тяжёлого заболевания в любом возрасте у 70–90% пациентов. Наблюдения за больными, инфицированными ВГД, показали, что у пациентов с активным ХГВ цирроз печени (ЦП) развивается на 10 лет раньше, чем у пациентов с моноинфекцией ВГВ, и быстрее формируется

гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), несмотря на то что ВГД подавляет репликацию ВГВ [4]. ВГД обладает некрозогенным свойством, и заражение им отягощает течение ВГВ, значительно ухудшая прогноз. В то же время данные о прогностических факторах исхода хронической ВГД-инфекции крайне ограничены. Известно, что у больных гепатитом D фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией гепатита В [5]. Механизмы патогенного действия ВГД, связанные с более тяжёлым течением заболевания печени и ускоренным развитием фиброза по сравнению с моноинфекцией ВГВ, остаются неясными [5].

Как и ВГВ, ВГД передаётся при контакте с кровью или другими физиологическими жидкостями инфицированного человека [6]. Есть свидетельства о половой передаче ВГД [7], лица с рискованным сексуальным поведением являются группой повышенного риска инфицирования [5]. Возможна внутрисемейная передача ВГД, являющаяся скрытой формой парентеральной передачи инфекции; она, по-видимому, широко распространена в эндемичных по ВГД регионах [8]. При этом необходимо отметить, что вертикальная передача от матери ребёнку происходит крайне редко. Как правило, дети заражаются ВГД в раннем возрасте в виде суперинфекции на фоне полученной перинатально ВГВ-инфекции [9], хотя механизмы формирования семейных очагов ВГД-инфекции мало изучены. В России о ситуации в отношении ВГД-инфекции можно судить только по результатам отдельных научных исследований. Рекомендации по обязательному определению антител к ВГД (анти-ВГД) у больных ХГВ впервые введены в 2021 г. [10], а официальная регистрация заболеваемости начата в 2023 г.¹ Данные о широте распространения ВГД в России, основанные на частоте выявления анти-ВГД среди лиц, положительных по поверхностному антигену ВГВ (HBsAg), ограничены.

Представленные в литературе данные о частоте выявления анти-ВГД в общей популяции и у больных ХГВ получены лишь в некоторых регионах России. По данным литературы, ВГД относительно редко встречается на территории европейской части России, но широко распространён на отдельных территориях азиатской части страны: в Республике Тыва, Республике Саха (Якутия) — РС(Я), на Чукотке, где частота коинфекции достигает 35% среди больных ХГВ [11, 12]. Причины широкой распространённости ВГД в определённых регионах России остаются невыясненными.

После длительного периода недооценки значимости этой инфекции в настоящее время пришло понимание её актуальности. Это связано с ростом миграции населения из эндемичных регионов, сохранением в мире широкой распространённости ВГВ и отсутствием специфической защиты от суперинфицирования ВГД, а также ограниченными возможностями терапии этого тяжёлого заболевания печени.

¹ Приказ Федеральной службы государственной статистики № 354 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья»; 2023.

В условиях ограниченной доступности эффективных терапевтических препаратов, позволяющих добиваться элиминации вируса из организма, единственным надёжным средством для управления ВГД является вакцинация. Поскольку в состав вирусной частицы ВГД, как и ВГВ, входит HBsAg, гуморальный иммунный ответ на вакцину против ВГВ в полной мере защищает и от инфицирования ВГД [8]. Массовая вакцинация против ВГВ приводит к уменьшению числа лиц, инфицированных ВГВ и, как следствие, восприимчивых к ВГД. В странах, где давно внедрена массовая иммунизация новорождённых против ВГВ, случаи заражения ВГД среди детей и подростков практически не регистрируются, а большинство случаев инфекции относятся к лицам старших возрастных групп [8].

В то же время данные об эпидемиологической эффективности в отношении ВГД вакцины против ВГВ в эндемичных странах, где число потенциальных источников этого вируса велико, отсутствуют. Наличие в мире и, в частности, в России регионов с широкой распространённостью ВГД указывает на необходимость разработки специальных программ по диагностике, профилактике и терапии этой опасной инфекции.

Целью настоящего издания является анализ последних данных мировой литературы по различным аспектам ВГД-инфекции, а также обобщение результатов собственных многолетних исследований в области эпидемиологии, профилактики и терапии гепатита D.

Литература

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99. doi:10.1002/hep.29800
2. Nguyen MH, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00046-19. doi:10.1128/CMR.00046-19
3. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol*. 2010;53(5):834–40. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.008
4. Alfaiate D, Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res*. 2015;122:112–29. doi:10.1016/j.antiviral.2015.08.009
5. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):31–40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205
6. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016;64(Suppl. 1):102–16. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.013
7. Soriano V, Barreiro P, Sherman KE. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev*. 2013;15(1):25–31.
8. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9
9. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, et al. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018;38(4):611–8. doi:10.1111/liv.13556

10. Ильченко Л.Ю. Исаева О.В., Малинникова Е.Ю. и др. Хронический вирусный гепатит D (XHDV) у взрослых. Клинические рекомендации. М.;2021. P'chenko LYu, Isaeva OV, Malinnikova EYu, et al. Chronic viral hepatitis D (CVHD) in adults. Clinical recommendations. Moscow;2021.
11. Kozhanova T, Klushkina V, Ilchenko L, et al. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. In: *14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*. Shanghai;2012:126–7.
12. 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. Sleptsova SS. *Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) and their role in the development of primary liver cancer*: Diss. St. Petersburg;2013. EDN: ZO XIVX

ГЛАВА 1

Вирус гепатита D

История открытия вируса гепатита D

Честь открытия ВГД принадлежит итальянскому исследователю, профессору Марио Риццетто [1]. В 1969 г. он получил степень магистра в области гастроэнтерологии и гепатологии на факультете медицины и хирургии Падуанского университета — старейшего в Европе. Своё клиническое образование по внутренним болезням М. Риццетто продолжил в Турине, где решил посвятить свою научную и клиническую деятельность изучению заболеваний печени. Во многом это было связано с прогрессом, достигнутым в 1950-х гг. в понимании сущности хронического гепатита. Кроме того, появилась возможность непосредственного изучения структуры печени у живого пациента благодаря внедрению метода прижизненной биопсии печени с последующим изучением взятого материала.

После недолгой работы в области изучения аутоиммунного гепатита М. Риццетто сосредоточился на изучении ХГВ с применением иммунофлуоресцентного анализа биопсийных образцов. В то время, в отсутствие молекулярных тестов для количественного определения ДНК ВГВ, об уровне репликации ВГВ судили по содержанию ядерного антигена ВГВ (НВсAg) в гепатоцитах, полученных при биопсии печени от больных ХГВ, с помощью иммунофлуоресцентного метода. Нефиксированные в криостате срезы биоптатов печени покрывали свежей нормальной человеческой сывороткой (содержащей комплемент) и затем инкубировали с FITC-конъюгированной антисывороткой к компонентам комплемента C1q и C3. Наличие зелёного флуоресцентного свечения в ядрах свидетельствовало о наличии НВсAg в этих гепатоцитах [2]. В самом начале исследований биоптатов от пациентов с ХГВ было неожиданно обнаружено, что некоторые образцы фиксировали комплемент, но не реагировали с эталонными FITC-конъюгированными анти-НВс. Первым предположением, объясняющим полученные результаты, была неспецифическая реакция. Однако в значительном количестве биопсийных образцов от пациентов, реактивных по НВсAg, отсутствовала реак-

тивность комплемента, что делало предположение о неспецифической реакции маловероятным. В дальнейшем был изготовлен конъюгат из сыворотки, дающей столь странный результат. С ним были проведены дополнительные исследования, и в ядрах гепатоцитов выявлен ранее неизвестный антиген, отличающийся от HBsAg. Параллельное тестирование биопсийных материалов от больных ХГВ дало неожиданные результаты. Как позднее писал М. Риццетто, «нас ошеломило, что большинство биопсий CFT+ реагировали либо с одной, либо с другой антисывороткой, но редко с обеими» [1].

В процессе исследования нового антигена было выдвинуто предположение, что он представляет собой ранее неизвестный компонент непосредственно ВГВ, т. е. является новым антигеном этого вируса. Исходя из этого, М. Риццетто предложил обозначить его как ядерный (или нуклеарный, nuclear) антиген — HВnAg. Однако в структуре ВГВ уже был выявлен ядерный (капсидный) антиген — HBsAg. Для того чтобы не создавать путаницу в терминологии, вновь обнаруженный антиген обозначили греческой буквой дельта (δ). Интересно, что практически в то же время в Лионе французский исследователь Кристиан Трепо описал ещё один антиген ВГВ — HВeAg. Первоначально высказанное предположение, что это один и тот же вирусный антиген, не подтвердилось. Первая работа об идентификации δ -антигена опубликована М. Риццетто и соавторами в журнале «Gut» в 1977 г. [3]. Далее были разработаны диагностические тест-системы для выявления антител к δ -антигену при помощи радиоиммунного анализа. В качестве источника δ -антигена использовали аутопсийный материал печени пациента, погибшего от вирусного гепатита. При помощи этого диагностического набора получены первые данные о распространённости δ -антигена в разных регионах и группах населения. Также установлено, что δ -антиген и антитела к нему выявляются далеко не у всех пациентов, инфицированных ВГВ, но не встречаются у лиц, не имеющих ВГВ-инфекцию.

Ключевым моментом в ответе на вопрос, является ли открытый δ -агент собственно вирусом, отвечающим за возникновение гепатита, стали опыты на экспериментальных животных. Первый эксперимент по изучению инфекционной природы δ -антигена был проведён на шимпанзе, содержащихся в колонии Национального института здравоохранения США, поскольку шимпанзе являются единственными животными, восприимчивыми к заражению ВГВ и, следовательно, восприимчивыми к δ -агенту. В ходе эксперимента ВГВ-наивному шимпанзе вводили сыворотку носителя HBsAg, у которого в биопсии печени был выявлен δ -антиген. По прошествии времени, соответствующего инкубационному периоду острого гепатита В, в крови заражённого шимпанзе появился HBsAg, и его концентрация начала расти. Как только это произошло, δ -антиген появился примерно в 50% гепатоцитов и продолжал выявляться в течение нескольких недель, но исчез после исчезновения HBsAg в сыворотке крови. У заражённого животного наблюдалась типичная картина гепатита В с последующим разрешением [4]. Эти результаты позволили сделать вывод о том, что δ -антиген представляет собой трансмиссивный агент и, вероятно, является компонентом ВГВ.

Следующим вопросом, на который был получен ответ в экспериментах на шимпанзе, являлось определение того, как влияет предшествующая ВГВ-инфекция без δ -антигена на последующую суперинфекцию δ -антигеном. Для этого шимпанзе, являвшемуся бессимптомным носителем HBsAg, вводили сыворотку крови от того же больного с δ -антигеном, что и в первом опыте. В результате у животного наблюдался острый гепатит. Кроме того, на пике заболевания δ -антиген был выявлен более чем в 85% гепатоцитов при исследовании биопсийного материала, а концентрация HBsAg в сыворотке крови в этот период резко снизилась. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что, возможно, новый инфекционный агент — это дефектная вирусная частица ВГВ, которая может быть синтезирована только в присутствии полноценного ВГВ. Однако попытки идентифицировать в крови животного вирусные частицы, несущие δ -антиген, были неудачны — выявлялся только HBsAg. Лишь после того, как сыворотку крови инфицированного шимпанзе обработали детергентом NP-40, в ней удалось зарегистрировать реактивность по δ -антигену. На основании этих результатов был сделан вывод о структуре несущего δ -антиген вируса, который имеет оболочку, состоящую из частиц HBsAg [5].

Следующим шагом в открытии вируса гепатита дельта стало определение типа нуклеиновой кислоты, входящей в состав вирусной частицы, несущей δ -антиген. Электрофоретический анализ показал, что содержащаяся в этих вирусных частицах нуклеиновая кислота мигрировала быстрее и была заметно меньше по сравнению с ДНК ВГВ. Кроме того, она расщеплялась РНКазой, а не ДНКазой, что подтвердило содержание в вирусных частицах с δ -антигеном РНК и отсутствие в них ДНК ВГВ [1].

Так закончилась история открытия дельта-агента и началась история изучения вируса и вызываемой им инфекции. Дельта-агент получил статус отдельного вируса в 1983 г. под официальным названием вирус гепатита дельта (VGD), или HDV (hepatitis delta virus).

Вирус гепатита D и структура его вириона

В 1980-х гг. было установлено, что геномная РНК ВГД является одноцепочечной и кольцевой. В экспериментах на животных было показано, что печень инфицированных животных (шимпанзе, сурков) может содержать около 300 000 копий геномной цепи РНК в среднем на клетку и по крайней мере часть этой РНК имеет кольцевую форму. В клетках печени также присутствовали виды РНК, которые были комплементарны РНК, содержащейся в вирионе. Геномной РНК было в несколько раз больше, чем антигеномной цепи. Некоторая часть антигеномной РНК образовывала комплекс с геномной РНК и имела кольцевую конформацию [6].

В 1986 г. в журнале «Nature» была опубликована работа о структуре, нуклеотидной последовательности и экспрессии вирусного генома. На основании данных биохимических и электронно-микроскопических исследований авторы устано-

вили, что вирусный агент гепатита D человека имеет геном, представленный ковалентно замкнутой кольцевой одноцепочечной РНК и имеющий определённое сходство с геномом вириодоподобных агентов, выделенных из растений. Тогда же была определена последовательность вирусного генома (1678 нуклеотидов) и показано, что открытая рамка считывания в цепи, комплементарной геномной, кодирует антиген, который специфически связывается с антителами от пациентов с ХГД [6, 7].

В 1987 г. также в журнале «Nature» были представлены данные о клонировании и секвенировании геномной РНК ВГД, выделенной после пассажей вируса в шимпанзе. Авторы задались вопросом, не привели ли пассажи вируса в шимпанзе к изменению последовательности генома ВГД человека, и выполнили клонирование и секвенирование РНК, выделенной непосредственно от пациента с острым гепатитом D. Полученная последовательность продемонстрировала значительное (на 11%) отличие от последовательности ВГД, адаптированной к шимпанзе.

Открытая рамка считывания в антигеномной РНК, которая кодирует 214 аминокислот, соответствует нуклеопротеину, или антигену ВГД — HDAg [8]. На основании полученных характеристик генома и нуклеопротеина ВГД был выделен в отдельный род *Deltavirus* [9].

Одним из важных вопросов оставался вопрос о механизме взаимодействия ВГД с HBsAg. Известно, что HDAg представлен двумя формами — малой и большой, состоящими из 195 и 214 аминокислот соответственно. Они идентичны по последовательности, за исключением того, что большой HDAg имеет дополнительные 19 аминокислот на своём С-конце и пренилирован [10].

Для того чтобы понять молекулярный механизм морфогенеза вириона ВГД, в 1993 г. S.B. Hwang и соавт. исследовали возможное прямое межбелковое взаимодействие между HDAg и HBsAg. Были сконструированы рекомбинантные бакловирусы, экспрессирующие S-HBsAg и различные мутантные HDAg, которые затем использовали для анализа связывания белков. Авторы продемонстрировали, что HBsAg специфически взаимодействует с большим, а не с малым HDAg. Используя мутантные HDAg с нарушенным или абберрантным пренилированием, S.B. Hwang и соавт. показали, что для этого взаимодействия требуются изопренилаты цистеина на С-конце большого HDAg. Одномо пренилирование без наличия С-концевых аминокислот большого HDAg оказалось недостаточно для взаимодействия с HBsAg [10].

Таким образом, уже к середине 1990-х гг. были установлены структура вириона ВГД и основные характеристики вирусного генома.

ВГД — единственный представитель рода *Deltavirus* и возбудитель гепатита D, представляет собой один из наименьших из известных вирусов человека и демонстрирует особые характеристики как в своей морфологии, так и в цикле репликации.

ВГД — это сателлитный вирус ВГВ, т. к. для образования его вирусных частиц требуются белки оболочки ВГВ (HBsAg). Соответственно, инфекция ВГД устанавливается либо как суперинфекция на фоне существующей ВГВ-инфекции,

либо в результате одновременного контакта восприимчивого организма с ВГВ и ВГД (коинфекция). В табл. 1.1 представлены обобщённые характеристики ВГВ и ВГД. Важно отметить, что вследствие одинакового строения оболочки оба вируса используют одни и те же клеточные рецепторы: гепарансульфат протеогликан (HSPG) в качестве низкоаффинного рецептора и котранспортирующий таурохолат натрия полипептид человека (hNTCP) в качестве высокоаффинного рецептора [11, 12].

ВГД — уникальный вирус, размножение которого в организме человека зависит от присутствия вируса-помощника — ВГВ [13]. Вирусная частица ВГД состоит из нуклеокапсида, сформированного единственным собственным белком вируса, покрытого оболочкой, состоящей из поверхностных белков ВГВ (большого, среднего и малого S-белков, или HBsAg) [14]. Внутри нуклеокапсида находится геномная РНК ВГД длиной всего примерно 1700 нуклеотидов [15].

Геном ВГД представлен кольцевой одноцепочечной РНК отрицательной полярности, состоит в зависимости от штамма из 1672–1697 нуклеотидов и содержит одну открытую рамку считывания, кодирующую малый и большой δ -антигены гепатита (S-HDAg, 24 кДа, и L-HDAg, 27 кДа), которые транслируются с одного транскрипта [16, 17]. Изоформы HDAg различаются на 19 аминокислотных остатков (ак), расположенных на С-конце L-HDAg, которые транслируются в результате редактирования стоп-кодона в матричной РНК (мРНК) ферментом аденозиндезаминаза ADAR1 [18]. S-HDAg имеет размер 195 ак, за исключением генотипов ВГД 3, 4 и 6, у которых он состоит из 194 ак. В состав L-HDAg входит 214 ак, но у генотипов ВГД 4 и 6 он содержит 213 ак. Структура мРНК ВГД сходна с таковой клеточных мРНК, она содержит кэп, поли-А-участок и кодирующую область. Вариабельный сайт amber/W в кодирующей области регулирует продукцию HDAg. Рибонуклеотиды с иницирующего кодона до сайта amber/W кодируют S-HDAg и N-терминальную часть L-HDAg (195 или 194 ак, в зависимости от генотипа вируса), а рибонуклеотиды с сайта amber/W до терминального кодона кодируют С-терминальную часть L-HDAg (19 или 20 ак, в зависимости от генотипа вируса). Приведённые ниже координаты функциональных доменов HDAg соответствуют генотипам ВГД 1, 2, 5, 7 и 8.

Таблица 1.1. Характеристика ВГВ и ВГД

Характеристика	ВГВ	ВГД
Семейство	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Kolmioviridae</i>
Род	<i>Orthohepadnavirus</i>	<i>Deltavirus</i>
Геном	Кольцевая частично двухцепочечная ДНК длиной 3200 нт	Одноцепочечная (–) РНК длиной 1700 нт
Белки, кодируемые вирусами	Капсидный антиген ВГВ, антиген с ВГВ (HBeAg), pol, HBx, L-/M-/S-HBsAg	L-/S-HDAg
Клеточные рецепторы	HSPG, hNTCP	HSPG, hNTCP

Основными функциональными участками S-HDAg и N-терминальной части L-HDAg (1–195 ак) являются:

- РНК-связывающий домен (RBD, позиции 2–27, 97–107 и 136–146 ак), связывающийся с РНК ВГD и обеспечивающий формирование рибонуклеопротеина (РНП) ВГD;
- суперспиральный участок (CCS, позиции 31–52 ак), ответственный за полимеризацию HDAg;
- сигнал ядерной локализации (NLS, позиции 68–88 ак), обеспечивающий перенос HDAg из цитоплазмы в ядро.

C-терминальный участок L-HDAg (позиции 196–214 ак) содержит 2 важных домена. Первый — сигнал ядерного экспорта (NES, позиции 198–210 ак), обеспечивающий перенос РНП ВГD из ядра в цитоплазму. Второй — сигнал фарнезилирования (позиции 211–214 ак), состоящий из 4 последних аминокислот на C-конце белка и ковалентно связанный с липидной фарнезильной группой, он ингибирует синтез РНК ВГD и способствует сборке вирусных частиц.

Обе формы антигена ВГD — S-HDAg (194 или 195 ак, в зависимости от генотипа ВГD) и L-HDAg (213 или 214 ак, в зависимости от генотипа ВГD) — связываются с геномной РНК, образуя комплекс вирусного РНП [5, 14, 19]. Этот РНП покрывается липидным бислоем, происходящим из эндоплазматического ретикулума клетки и несущим 3 оболочечных белка ВГВ: малый (S), средний (M) и большой (L) HBsAg, которые формируют внешнюю оболочку инфекционной частицы ВГD (**рис. 1.1**). Белки оболочки и РНП связываются через липидную фарнезильную группу на L-HDAg, которая напрямую соединена с цитоплазматической петлей S-HBsAg [6, 20]. Непосредственно за связывание с РНП ВГD отвечает тирозин-богатый мотив HBsAg (позиции 193–201 ак участка S).

Вирионы ВГD представляют собой частицы примерно сферической формы диаметром 36 нм [21, 22], содержащие рибонуклеиновую структуру, окружённую белками оболочки ВГВ и клеточными липидами.

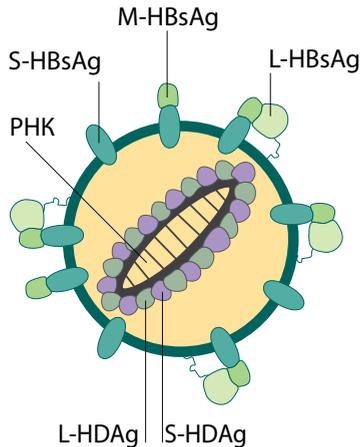


Рис. 1.1. Структура ВГD.

Показано, что S-HBsAg необходим для сборки частиц, а L-HBsAg определяет инфекционность, т. к. содержит домен, отвечающий за связывание с рецептором на поверхности гепатоцита [23], в то время как M-HBsAg не критичен для сборки вириона ВГД или его проникновения в клетку [24].

Показано, что S-HDAg активирует эффективность упаковки РНК ВГД в капсид [25]. Схематическое изображение вирионов ВГВ и ВГД представлено на **рис. 1.2**. Оба вириона имеют одни и те же белки оболочки, S-, M- и L-HBsAg. L-HBsAg состоит из S-HBsAg с 2 N-терминальными концами: preS2 и N-терминальный миристилированный preS1 [26]. В целом диаметр вириона ВГД (36 нм) немного меньше диаметра инфекционной частицы ВГВ (42 нм), но значительно больше диаметра субвирусных частиц ВГВ (22 нм), которые обнаруживаются в избытке в сыворотке крови пациентов, инфицированных ВГВ.

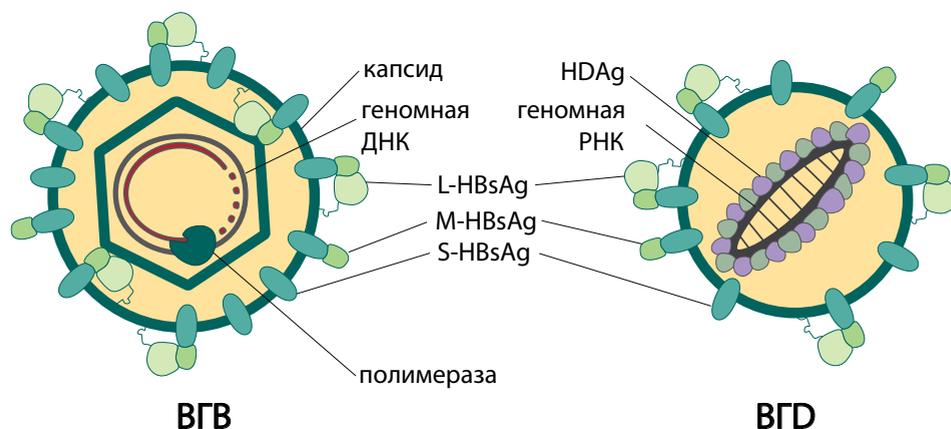


Рис. 1.2. Схематическое изображение вирионов ВГВ и ВГД.

Многие черты ВГД — малый размер частицы (36 нм), геномная кольцевая РНК отрицательной полярности, репликация по типу «катящегося кольца», осуществляемая клеточной РНК-полимеразой, наличие рибозима в вирусной РНК — делают его подобным вироидам растений. Благодаря тому, что 74% пар оснований в геномной РНК ВГД комплементарны, эта молекула имеет способность складываться в виде неразветвлённой, двухцепочечной, стержнеобразной структуры [20]. Нуклеотид номер один при нумерации нуклеотидных позиций в геноме ВГД был выбран произвольно с использованием уникального сайта рестрикции *Hind* III [8].

Геном содержит рибозимный домен, охватывающий нуклеотиды 680–780 и предполагаемый промоторный сайт для мРНК HDAg [27, 28]. В то же время ВГД принципиально отличается от вироидов наличием собственного белка (HDAg) [27–29].

Жизненный цикл вируса гепатита D

ВГD и ВГВ демонстрируют отчетливый тропизм к клеткам печени за счёт использования одних и тех же рецепторов на поверхности гепатоцита. После проникновения в пространство Диссе вирионы прикрепляются к клеточным HSPG с помощью домена preS1 L-HBsAg, а также антигенной петли S-домена, имеющегося у всех трех форм HBsAg [30–33]. После взаимодействия с HSPG вирион связывается с высокоаффинным гепатоцит-специфичным рецептором hNTCP с помощью миристилированного N-концевого участка preS1 L-HBsAg. Являясь гепатоцит-специфичным переносчиком солей желчных кислот с базолатеральной локализацией, hNTCP не только обеспечивает восприимчивость клеток печени к ВГВ и ВГD, но также является причиной строгой видоспецифичности этих двух вирусов, т. е. их неспособности инфицировать клетки печени других видов животных, поскольку структура белка NTCP у животных разных видов отличается [12, 34].

ВГD попадает в гепатоцит посредством пока плохо изученных процессов, и вирусная мембрана, скорее всего, сливается с плазматической мембраной, высвобождая РНП. Попав в цитоплазму, геномный комплекс РНП транспортируется в ядро, руководствуясь сигналом ядерной локализации внутри HDaG [35, 36].

Репликация РНК происходит исключительно в ядре и осуществляется клеточными РНК-полимеразами (вероятно, РНК-полимераза II), поскольку ВГD не кодирует собственную РНК-зависимую РНК-полимеразу [37, 38].

На **рис. 1.3** представлена общая схема жизненного цикла ВГD. Репликация ВГD происходит по механизму «катящегося кольца» [34, 39]. Первым этапом является синтез мультимерных линейных транскриптов кольцевой геномной матрицы. Впоследствии эти мультимерные линейные транскрипты расщепляются на мономеры автокаталитическими последовательностями РНК ВГD, называемыми рибозимами и обладающими способностью к саморазрезанию. Далее мономерные РНК лигируются рибозимом в антигеномную мономерную кольцевую РНК, которая служит матрицей для нового цикла репликации по механизму «катящегося круга». Готовый продукт представляет собой кольцевую геномную РНК ВГD [40, 41].

В ходе жизненного цикла ВГD синтезируются 3 формы РНК: геномная, антигеномная и меньшая по длине молекула, комплементарная фрагменту геномной РНК. Эта РНК содержит открытую рамку считывания, кодирующую HDaG [38]. Во время репликации геном и антигеном ВГD складываются в характерную неразветвленную палочковидную структуру [18].

Обе формы HDaG транслируются в эндоплазматическом ретикулуме с открытой рамкой считывания, расположенной на антигеномной цепи РНК ВГD [42]. S-HDaG играет важную роль в репликации, поскольку он необходим для синтеза РНК ВГD, в то время как L-HDaG ингибирует синтез вирусной РНК и необходим для упаковки её в РНП. Клеточная аденозиндезаминаза, действующая на РНК, редактирует стоп-кодон, превращая его в кодон триптофана. В связи с этим количество L-HDaG становится больше, в результате чего жизненный цикл вируса переключается с репликации на упаковку [18].

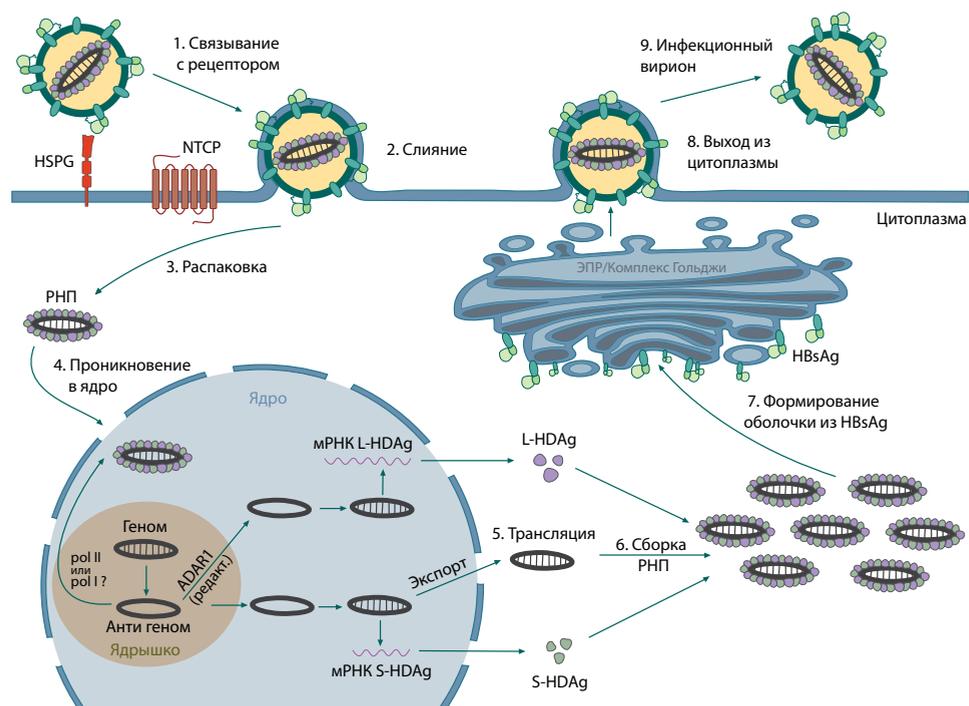


Рис. 1.3. Общая схема жизненного цикла ВГД.

ЭПР — эндоплазматический ретикулум;
NTCP — котранспортирующий таурохолат натрия полипептид.

РНК ВГД и белки HDAg взаимодействуют с образованием частицы РНП в молярном соотношении 1 : 200 [16, 24].

Посттрансляционная модификация изоформ HDAg важна для репликации ВГД и сборки ВГД [43, 44].

Одним из процессов посттрансляционной модификации является фарнезилирование, которое имеет решающее значение для сборки вириона ВГД и послужило мишенью для разработки и испытания препарата лонафарниба. Находящийся на С-конце L-HDAg полипептид из 19 аминокислот включает С-концевой мотив CXXX (где С — цистеин и X — любая аминокислота), который является субстратом для пренилтрансфераз [45, 46]. Фарнезил является одной из пренильных групп, которые могут быть добавлены с помощью фермента фарнезилтрансферазы в процессе, называемом фарнезилированием. Фарнезилирование способствует прикреплению РНП к мембране эндоплазматического ретикулума, где синтезируются белки оболочки ВГВ, а затем делает РНП более липофильным и более подверженным взаимодействию с HBsAg. С-концевой участок L-HDAg в значительной степени варьируется в зависимости от генотипа ВГД, что может играть ключевую роль в различной эффективности сборки вириона ВГД разных генотипов. Возможно, с этим обстоятельством связаны

различия в патогенности разных генотипов вируса [47–49]. Важно отметить, что белки оболочки ВГВ производятся в инфицированном гепатоците в избытке, поэтому, даже когда репликация ВГВ подавлена, новые вирионы ВГД могут собираться в значительном количестве [50]. Именно поэтому противовирусные препараты, подавляющие репликацию ВГВ, не оказывают негативного действия на продукцию вирионов ВГД.

После сборки вирион ВГД готов к высвобождению через сеть аппарата Гольджи и к инфицированию здоровых клеток печени. Однако точный механизм высвобождения вириона ВГД остается неизвестным [45].

Генотипы вируса гепатита D и вируса гепатита В

В настоящее время на основании различий в нуклеотидной последовательности геномной РНК, превышающих 15–20%, выделяют 8 генотипов вируса, обозначаемых цифрами (от ВГД-1 до ВГД-8). Некоторые генотипы имеют 2–4 субгенотипа, обозначаемые как ВГД-(X) a, b, c, d [51].

Генотип ВГД-1 распространён повсеместно (**рис. 1.4**), он часто выделяется в США, Европе и на Ближнем Востоке, а также встречается в России, Африке, Азии и Бразилии [52]. Субгенотип ВГД-1d также распространён повсеместно и часто встречается в Европе и Азии, в то время как ВГД-1a и -1b были идентифицированы только в странах Африки к югу от Сахары [51].

ВГД-2, ранее известный как генотип ПА, встречается в Японии, на Тайване и в России [52, 53].

ВГД-3 был выделен в Южной Америке (Перу, Колумбия, Эквадор и Бразилия). С этим генотипом связаны вспышки острого гепатита D среди коренного населения Амазонии с характерным тяжёлым течением заболевания, ранее известные как лихорадка Лабрея или лихорадка Санта-Марта. По-видимому, ВГД-3 ассоциирован с более агрессивным характером инфекции [54].

ВГД-4 (ранее известный как генотип ПВ) встречается на Тайване и в Японии, а генотипы ВГД-5, -6, -7 и -8 — в Африке [52].

В качестве мишени для молекулярно-биологических тестов для качественного и количественного определения РНК ВГД используются наиболее консервативные участки генома — последовательность рибозима, а также область, кодирующая НДАg. Фрагмент R0 генома ВГД, выбранный для создания данных тест-систем, и в настоящее время является «золотым стандартом» определения РНК ВГД. На основании филогенетического анализа области генома R0 ВГД для 2152 штаммов вируса и 116 полногеномных последовательностей F. Le Gal и соавт. показали, что существуют высококонсервативные функциональные нуклеотидные и аминокислотные мотивы во всех (суб)генотипах вируса. Этот факт указывает на консервативные ограничения в структуре и функции генома и белка, что позволяет подробно охарактеризовать генотипы и субгенотипы ВГД. Авторы также утверждают, что в Африке отмечается наибольшее генетическое разнообразие ВГД, и, предположительно, этот континент является центром происхождения данного вируса [51].

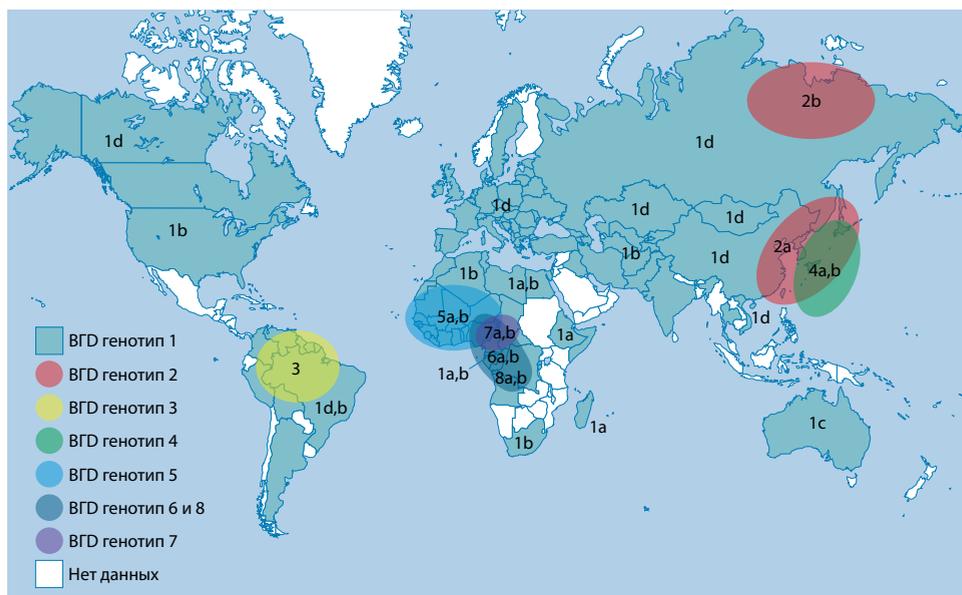


Рис. 1.4. Распространение генотипов и субгенотипов ВГД в мире. Филогенетический анализ с временной шкалой с использованием байесовского анализа последовательностей ВГД; 454 референсных последовательности. Зелёный цвет — последовательности ВГД пациентов из Республики Тыва, красный — из РС(Я), синий — из Республики Дагестан.

В настоящее время, до начала наших исследований, о распространении различных генотипов ВГД на территории России известно очень мало. При исследовании данной проблемы практически 20 лет назад была установлена циркуляция ВГД-1 в Самаре [55]. В РС(Я) описана совместная циркуляция вариантов вируса ВГД-1 и ВГД-2 [53].

Однако генетические особенности ВГД остаются плохо изученными, а существующие системы молекулярной классификации противоречивы [58]. Для уточнения молекулярной классификации ВГД предложены стандартизованные эталонные геномы [57]. На основании филогенетического и генетического анализа, Z. Miao и соавт. разработали критерии идентификации нового генотипа и подтипа ВГД. Во-первых, рекомендовано использовать стандартизованную полноразмерную антигеномную последовательность ВГД. Во-вторых, должна быть исключена потенциальная рекомбинация. Наконец, филогенетическое группирование должно подкрепляться нуклеотидным сходством и генетическим расстоянием между генотипом или субгенотипом.

Отличительной чертой нового генотипа ВГД является сходство нуклеотидной последовательности с другими генотипами в диапазоне 60,0–81,5% и соответствующее межгенотипическое генетическое расстояние (p-distance) в диапазоне 0,200–0,360. Для нового субгенотипа сходство нуклеотидной последовательности и генетическое расстояние при сравнении с последовательностями других субгенотипов находятся в диапазоне от 81,5–91,0% и 0,090–0,200 соответственно).

Необходимо также отметить существование рекомбинантных форм ВГД [58–60]. События рекомбинации обнаружены среди нескольких генотипов, но чаще встречались в ВГД-1 и ВГД-5. Для ВГД-1 это можно объяснить его глобальным распространением. События рекомбинации для ВГД-5 связаны с тем, что в Африке циркулируют практически все известные генотипы вируса (кроме ВГД-3), что обеспечивает возможность коинфекции одного человека двумя генотипами вируса и вероятность рекомбинации между ними [51].

ВГД-1а и ВГД-1b распространены только в Африке и на Мадагаскаре, ВГД-1с — на островах Океании, ВГД-1д — на Ближнем Востоке, в Восточной и Западной Европе, Азии и Северной Америке, ВГД-2 — в Азии, в том числе на Тайване и в Японии (ВГД-2а), в Сибири (ВГД-2б). ВГД-3 присутствует на севере Южной Америки, ВГД-4а и ВГД-4б циркулируют на Дальнем Востоке, ВГД-5, ВГД-6, ВГД-7 и ВГД-8 — в Западной и Центральной Африке. Белые области обозначают регионы, в которых данные о ВГД отсутствуют.

Карта распространения генотипов ВГД в мире (рис. 1.4) показывает, что доступные в настоящее время данные о генетическом разнообразии ВГД остаются ограниченными, и существующая классификация, вероятно, будет пересматриваться и дополняться по мере их накопления. В целом представление о циркулирующих на тех или иных территориях вариантах/генотипах ВГД необходимо для дальнейших исследований в области эпидемиологии, диагностики вирусного гепатита D и понимания эволюции самого вируса.

Доступные данные о генетическом разнообразии ВГД на территории России остаются отрывочными и ограничены исследованиями, проводившимися в нескольких эндемичных регионах, преимущественно в Тыве и РС(Я) [53, 61, 62]. Ещё в одном регионе, где ВГД-инфекция широко распространена, — Республике Дагестан, такие исследования ранее не проводились.

Для определения генетического разнообразия ВГД, циркулирующего в различных регионах России, нами были исследованы геномные последовательности ВГД, кодирующие область R0 (400 нт) изолятов, выделенных из сыворотки крови больных ХГД из Республики Тыва ($n = 514$), РС(Я) ($n = 59$) и Республики Дагестан ($n = 58$). Распределение циркулирующих в исследуемых регионах России генотипов ВГД проиллюстрировано на **рис. 1.5**.

Демографические и вирусологические характеристики пациентов с коинфекцией ВГВ и ВГД из исследуемых регионов России, образцы которых использовались для генотипирования ВГД, представлены в **табл. 1.2**. Из доступных данных следует, что средний возраст пациентов из Республик Тыва и Дагестан не имел достоверных различий, составив 40,5 и 39,0 года соответственно ($p > 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса). Соотношение мужчин и женщин в исследуемых когортах было различным и менялось от 0,5 до 2,6.

Определена циркуляция только ВГД-1 в Республиках Тыва и Дагестан и ВГД-1 и ВГД-2 в РС(Я). В РС(Я) частота выявления ВГД-1 составила 54,2 (32/59), ВГД-2 — 45,8 (27/59) и достоверно не различалась.

Впервые в России нами определён генотип ВГД, циркулирующий в Республике Дагестан (ВГД-1).

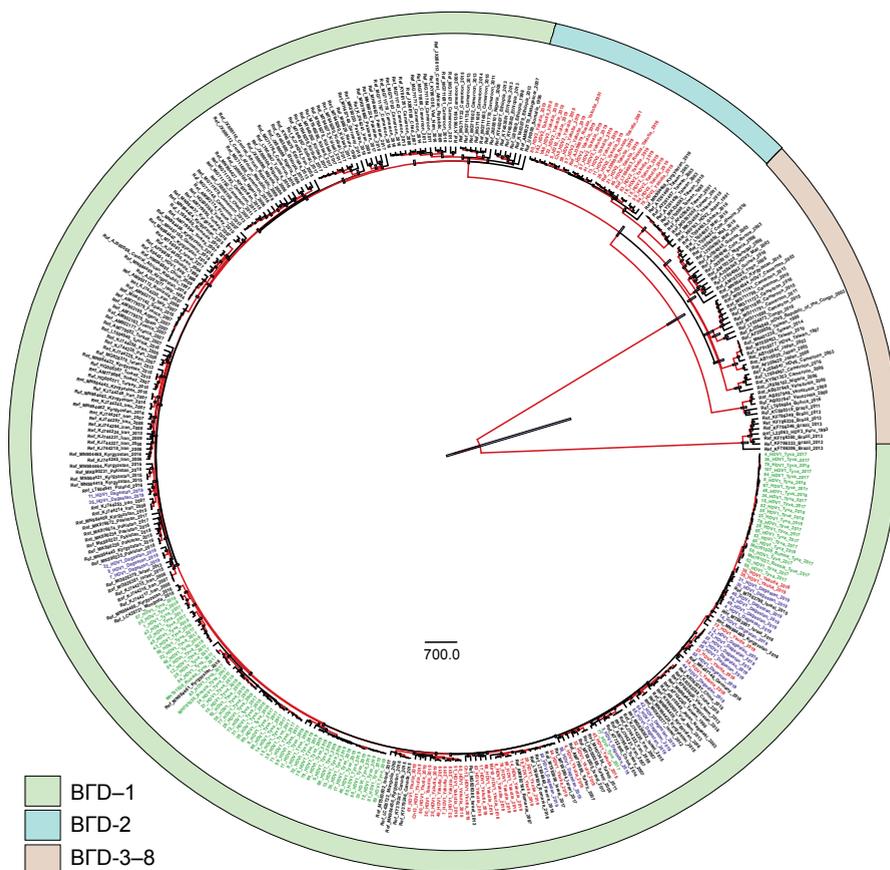


Рис. 1.5. Распределение циркулирующих в исследуемых регионах России генотипов ВГД. Филогенетический анализ с временной шкалой с использованием Байесовского анализа последовательностей ВГД; 454 референсных последовательности. Последовательности ВГД от пациентов из Республики Тыва выделены зелёным цветом, из Республики Саха (Якутия) — красным, из Республики Дагестан — синим.

Таблица 1.2. Демографические и вирусологические характеристики пациентов с коинфекцией ВГВ и ВГД из эндемичных регионов России

Регион	n	Возраст, лет, минимум–максимум; Ме	Мужчины/женщины (соотношение)	РНК ВГД-положительная, n/N (%)	Генотип ВГД, n/N (%)
Республика Тыва	514	4–77; 40,5	194/320 (1 : 1,7)	370/493 (75,1)	ВГД-1 370/370 (100)
РС(Я)	59	Нет данных	28/31 (1 : 1,1)	59 (100)	ВГД-1 32/59 (54,2) ВГД-2 27/59 (45,8)
Республика Дагестан	58	13–68; 39	39/19 (1 : 0,5)	51/58 (87,9)	ВГД-1 51/51 (100)

Хотя до сих пор всестороннее изучение клинической значимости генотипов ВГД в больших когортах не проводилось, исследования на небольших группах пациентов показали, что генотипы ВГД могут по-разному влиять на тяжесть коинфекции ВГД/ВГВ [63].

J.C. Wu и соавт. показали, что генотип ВГД-2 реже ассоциировался с фульминантным гепатитом в острой стадии или с неблагоприятным отдалённым клиническим исходом в хронической стадии, чем генотип ВГД-1 [64].

Механизмы, связывающие генотипы ВГД с клиническими исходами, ещё не выяснены. Уровень изменчивости различается в разных участках последовательности НDAg. Так, сигнал упаковки на С-конце белка имеет расхождение в 74% между генотипами ВГД-1 и ВГД-2. S.C. Hsu и соавт. оценивали влияние различий между генотипами на эффективность сборки частиц ВГД и эффективность редактирования РНК. Вирусные системы трансфекции экспрессионными плазмидами поверхностного белка ВГВ и НDAg или целыми геномами ВГД неизменно показывают, что эффективность сборки ВГД-1 выше, чем у ВГД-2. Результаты экспериментов по замене участков L-НDAg свидетельствуют о том, что С-концевая область из 19 остатков играет ключевую роль в различной эффективности сборки. Кроме того, эффективность редактирования РНК для ВГД-1 выше, чем у ВГД-2. Авторы показали, что нуклеотидные и структурные изменения, окружающие сайт редактирования, могут объяснить, почему ВГД-2 имеет низкую эффективность редактирования РНК. Результаты систем сборки *in vitro* были дополнительно подтверждены наблюдениями, свидетельствующими о значительно более низких уровнях аланинаминотрансферазы (АЛТ) у инфицированных ВГД-2, более благоприятных исходах и тенденциях к более низким уровням РНК ВГД в сыворотке крови по сравнению с инфицированными ВГД-1. Таким образом, при инфекции, вызванной ВГД-2, секретируется меньше вирусных частиц, чем при инфекции, вызванной генотипом ВГД-1 [47].

Актуальность определения генотипа ВГВ обусловлена его возможной взаимосвязью с тяжестью течения, вариантами лечения и прогнозом исхода заболевания [47, 65–67].

В результате эволюции ВГВ сформировались 10 генотипов (А–J), отражающих особенности географии возбудителя и различающихся по полногеномной нуклеотидной последовательности более чем на 8% [65, 68–70].

Несмотря на то что в целом генотипы ВГВ обладают сходными свойствами с клинической точки зрения (патогенность, способность отвечать или не отвечать на противовирусную терапию), имеются свидетельства того, что разные генотипы ВГВ могут быть связаны с различными клиническими особенностями инфекции и прогнозом заболевания. Так, некоторые исследования показали, что, по сравнению с генотипами В и С, инфекция, вызванная ВГВ-А, чаще прогрессирует до ХГВ [71], а генотип D чаще вызывает острый гепатит [72]. При генотипе В чаще развивается резистентность к антивирусным препаратам, чем при генотипе С, в то же время с генотипом С связан более высокий риск развития ГЦК по сравнению с генотипом В [73].

На основании вышесказанного становится очевидным вопрос о возможности предпочтительного сочетания генотипов ВГВ и ВГD при инфицировании организма. В исследовании значительной группы пациентов с ХГD ($n = 1590$) V. Williams и соавт. идентифицировали 6 генотипов ВГВ: ВГВ-А (11,8%), ВГВ-В (1,7%), ВГВ-С (0,6%), ВГВ-D (42%), ВГВ-Е (42,2%) и ВГВ-G (1,7%) из разных регионов мира, большинство из них (50,8%) — из стран Африки к югу от Сахары. Они были ассоциированы с 7 генотипами ВГD: ВГD-1 (78,9%), ВГD-2 (0,4%), ВГD-3 (0,2%), ВГD-5 (13,7%), ВГD-6 (1,3%), ВГD-7 (4%) и ВГD-8 (1,5%). Обнаружены некоторые неожиданные ассоциации, такие как европейский генотип ВГВ-А2, ассоциированный с африканским генотипом ВГD-8 у пациента из Габона; азиатский ВГВ-С — с африканским ВГD-5 у пациента из Сьерра-Леоне и ВГВ-G — с африканским ВГD-7 у камерунского пациента. Точно так же генотипы ВГD, такие как африканский ВГD-1 и ВГD-5–ВГD-8, происходящие из Африки, обнаруживаются в европейских восточных или западных странах, и, наоборот, европейские субгенотипы ВГD-1 наблюдаются у африканских пациентов, что отражает миграцию населения.

Необходимо отметить, что из 1590 ВГD-положительных образцов из коллекции V. Williams только 526 (33,1%) ампликонов ВГВ удалось получить с помощью чувствительной вложенной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Низкая эффективность амплификации ДНК ВГВ, вероятно, связана с ингибированием репликации ВГВ, вызванным коинфекцией ВГD. Показано, что S-HDAg и L-HDAg ВГD подавляют репликацию ВГВ, снижая активность двух энхансерных участков генома ВГВ, а также за счёт трансактивации индуцируемого интерфероном (ИФН) гена *MxA*, подавляющего репликацию ВГВ путём уменьшения экспорта вирусных мРНК из ядра. При элиминации ВГD, спонтанной или в результате ИФН-терапии, репликация ВГВ восстанавливается [74].

Совсем недавно было показано, что все известные комбинации генотипов ВГВ и ВГD (от ВГВ-А до H и от ВГD-1 до ВГD-8) функциональны *in vitro* [75]. При исследовании в модели *in vitro* выявлено, что разные пары генотипов ВГВ и ВГD различаются с точки зрения уровня активности инфекции, однако наиболее продуктивные комбинации не коррелировали с естественным географическим распределением генотипов обоих вирусов, что свидетельствует против эволюционной адаптации РНП-комплекса ВГD к белкам оболочки ВГВ [76].

Таким образом, ещё предстоит оценить с помощью более крупных исследований как *in vivo*, так и *in vitro*, являются ли продемонстрированные *in vitro* более адапционно удачные комбинации генотипов ВГВ/ВГD прогностическим фактором тяжести заболевания. В случае моноинфекции ВГВ генотипы С, D и F связаны с более высоким риском развития ЦП и ГЦК по сравнению с генотипами А и В [77]. ВГВ/F часто описывается как генотип, ассоциированный с агрессивным течением инфекции, что отражается в морфологических изменениях ткани печени и в высоком риске развития ГЦК, а также в увеличении смертности [78]. Интересно, что ВГD-3, часто связанный с ВГВ/F, приводит к развитию фульминантного гепатита [79].

Определение генотипа ВГВ молекулярными методами в образцах крови пациентов с гепатитом D может быть затруднено в связи с недетектируемой концентрацией

ДНК ВГВ, поскольку при коинфекции ВГД/ВГВ зачастую происходит подавление репликации ВГВ при сохранении высоких уровней экспрессии HBsAg [80, 81].

Описаны три различных типа хронической инфекции ВГВ/ВГД. У большинства пациентов наблюдается активная репликация ВГД при подавленной репликации ВГВ; при этом они являются HBeAg-отрицательными [82]. Подобный феномен присутствует и у пациентов с коинфекцией ВГС/ВГД/ВГВ: присутствие ВГД способствует подавлению репликации ВГС [83]. У многих пациентов с преобладающей репликацией ВГД вирусная нагрузка ВГВ может быть даже неопределяемой, что зависит от чувствительности метода детекции. Так, в когорте из 126 пациентов с ХГД у 67% пациентов ДНК ВГВ не была выявлена [84] при достаточно высоких концентрациях HBsAg в этих образцах [85].

В образцах сывороток крови пациентов с гепатитом D из Республики Тыва достоверно реже на детектируемом уровне присутствовала ДНК ВГВ, чем в группе пациентов из РС(Я) и Республики Дагестан (3,9% против 37,3%, и 29,3% соответственно, $p_{\phi} < 0,05$, критерий Фишера). Число образцов с выявленной ДНК вируса гепатита В у пациентов из РС(Я) и Республики Дагестан достоверно не различались ($p_{\phi} > 0,05$ — критерий Фишера). При этом доля образцов с недетектируемым уровнем ДНК ВГВ во всех группах в нашем исследовании составила 85,4% от общего числа образцов пациентов с гепатитом D (табл. 1.3).

Очевидно, что при отсутствии ДНК ВГВ в образцах сывороток крови определить генотип ВГВ молекулярными методами не представляется возможным. В то же время предсказать генотип ВГВ в HBsAg-положительных образцах можно с помощью определения серотипа HBsAg методом иммуноферментного анализа (ИФА) с панелью моноклональных антител (МАТ), применяемых в серотип-специфичных конъюгатах [86].

Отечественные реагенты (лабораторные версии тестов), позволяющие определять основные циркулирующие на территории России генотипы ВГВ (А, С, D), разработаны относительно недавно [87] и нуждаются в валидации на представительных выборках клинических образцов, что явилось одной из задач настоящего исследования. Данный подход позволяет восполнить пробел в знаниях о генотипах ВГВ и о возможном их влиянии на течение и исходы ВГД-инфекции.

Актуальность определения генотипа ВГВ обусловлена его взаимосвязью с тяжестью течения, прогнозом лечения и исходом заболевания.

Таблица 1.3. Распределение образцов сывороток крови пациентов из регионов РФ по наличию/отсутствию ДНК ВГВ

Регион	Всего образцов	ДНК ВГВ (+), <i>n/N</i> (%)	ДНК ВГВ (-), <i>n/N</i> (%)
Республика Тыва	204	8/204 (3,9)	196/204 (96,4)
РС(Я)	59	22/59 (37,3)	37/59 (62,7)
Республика Дагестан	58	17/58 (29,3)	41/58 (70,1)
Всего	321	47/321 (14,6)	274/321 (85,4)

Ниже мы приводим результаты валидации метода предсказания генотипа ВГВ на основании результатов серотипирования HBsAg, т. е. сопоставление результатов определения генотипов ВГВ в HBsAg-положительных образцах сывороток крови с использованием панели МАТ с результатами молекулярно-биологических исследований для выделенных изолятов ДНК ВГВ.

Целью валидации являлась оценка возможности применения данного метода генотипирования для образцов сыворотки крови пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГD, в которых, как упоминалось выше, уровень ДНК ВГВ часто является недетектируемым молекулярными методами.

Для того чтобы иметь доказательную базу для сравнительных исследований, был проведён филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей ВГВ, выделенного из образцов сывороток крови пациентов из РС(Я) с моноинфекцией ВГВ и уровнем вирусемии, доступной для детекции.

Для валидации метода ИФА с использованием панели МАТ исследовали образцы сывороток крови 82 пациентов с моноинфекцией ВГВ, вирусный генотип которых был определён прямым секвенированием участка S-гена (676 п. о.) ВГВ по Сэнгеру (рис. 1.6).

При проведении филогенетического анализа последовательностей, полученных прямым секвенированием участка S-гена (676 п. о.) ВГВ, мы получили следующее распределение генотипов, циркулирующих на территории РС(Я): А — 39%, С — 4%; D — 57%.

Сравнение результатов генотипирования ВГВ, полученных с использованием секвенирования по Сэнгеру, и набора для ИФА (МАТ) для серотипирования HBsAg представлены в табл. 1.4. В результате проведённого сравнительного анализа в 81 (98,8%) образце из 82 результаты генотипирования методом ИФА совпали с данными анализа нуклеотидных последовательностей. В одном образце с генотипом ВГВ-С, определённым путём секвенирования, противоречивый результат был получен в ИФА; определён генотип ВГВ-А, серотип adw2.

Таблица 1.4. Сравнение результатов генотипирования ВГВ, полученных с использованием секвенирования по Сэнгеру и набора для ИФА для серотипирования HBsAg

Генотипы ВГВ, определённые секвенированием по Сэнгеру	Количество протестированных образцов сыворотки крови, <i>N</i>	Серотип и соответствующий ему генотип ВГВ (ИФА)	Количество правильно определённых образцов, <i>N</i>	Соответствие, %
ВГВ-А	46	adw2, ВГВ-А	46	100
ВГВ-D	32	ayw2 или ayw3, ВГВ-D	32	100
ВГВ-С	4	adrq+, ВГD (<i>n</i> = 3); adw2, ВГВ-А (<i>n</i> = 1)	3	75
Всего образцов	82		81	98,8

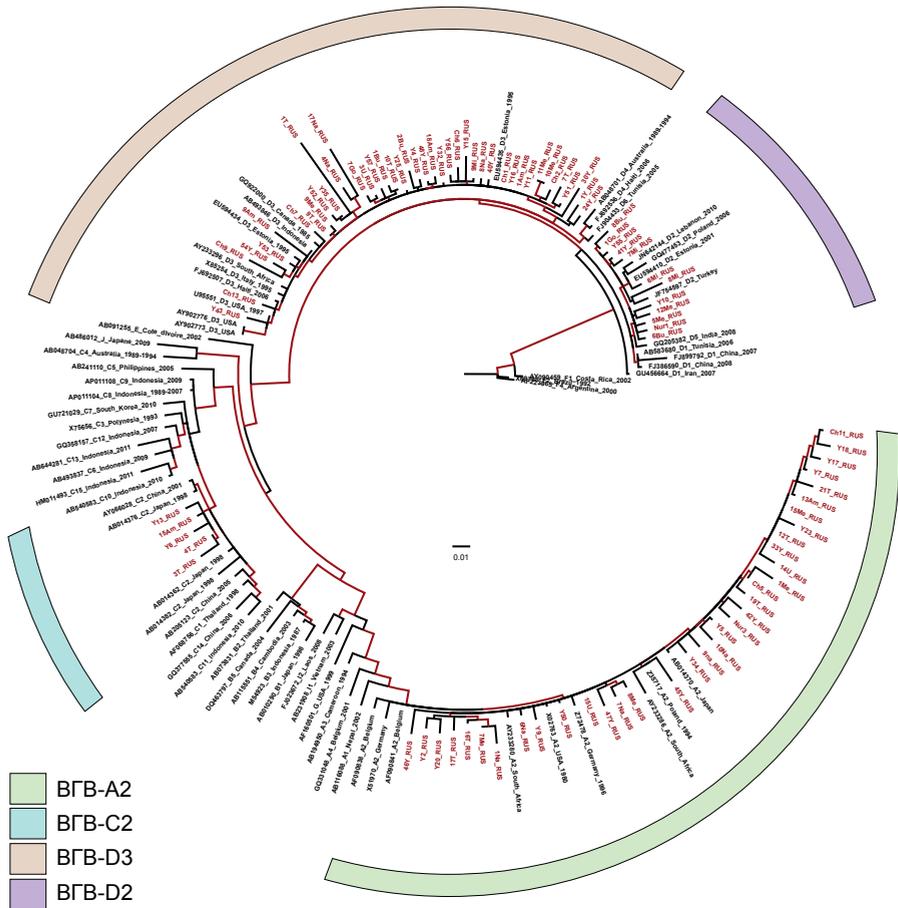


Рис. 1.6. Филогенетический анализ последовательностей ДНК ВГВ.

Филогенетические взаимоотношения изученных изолятов ВГВ, выделенных от пациентов с моноинфекцией ВГВ из Республики Саха (Якутия) (выделены красным цветом), и прототипных вариантов из GenBank на основании анализа нуклеотидной последовательности участка S-гена ВГВ (676 нт, 149766; нумерация по прототипному штамму DM059405). Филогенетическое дерево построено по алгоритму Neighbour-joining без коррекции (uncorrected distance). Числа в узлах дерева — процент bootstrap-псевдореplikатов, поддерживающих данную группу (приведены только достоверные значения > 70%). Длина всех исследованных последовательностей равна. Филогенетический анализ выполнен в программе Mega 7.0.

Для данного изолята по выведенной аминокислотной последовательности был предсказан субтип *adrq+* генотипа С ВГВ, но с нуклеотидной заменой I126T в участке генома [88].

Совпадения результатов определения генотипов ВГВ (98,8%), полученные на охарактеризованной молекулярно-биологическими методами панели образцов, предполагают высокую вероятность получения верных результатов с помощью панели МАТ при исследовании HBsAg-положительных образцов сывороток крови пациентов с недетектируемым уровнем ДНК ВГВ. Результаты валидации этого

метода показали, что его можно использовать для надежного генотипирования ВГВ у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой, что позволило нам в дальнейшем провести такие исследования в группе коинфицированных пациентов с хроническим вирусным гепатитом В+D с недетектируемым уровнем ДНК ВГВ из эндемичных регионов России (для пациентов из Республики Дагестан подобные исследования проведены впервые).

Из 58 образцов сывороток крови в когорте пациентов из Республики Дагестан в 17 (17/58; 29,3%) обнаружена ДНК ВГВ в детектируемом количестве. Для 25 из 41 образца с неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, но с наличием HBsAg нами определен генотип ВГВ методом ИФА — выявлен был только генотип D ВГВ.

Из представленных данных по исследованиям 280 образцов сывороток крови становится очевидным, что на обследованных территориях России (Республика Тыва и Республика Дагестан) в популяции пациентов с сочетанным вирусным поражением печени (ВГВ/ВГD) циркулируют два основных генотипа: А и D с доминированием генотипа D (14,3% против 85,7%; $p < 0,05$ (критерий χ^2 с поправкой Йетса)). Исключение на территории России составляет РС(Я), где определена циркуляция генотипа ВГВ-А и ВГВ-D в практически равных пропорциях (49,9

Таблица 1.5. Результаты распределения основных циркулирующих генотипов ВГВ в образцах сыворотки крови пациентов с ХГВ и ХГD из эндемичных регионов России

Регион	Всего исследовано образцов	Генотип А, n/N (%)	Генотип D, n/N (%)	Генотип С, n/N (%)
Республика Тыва	196	11/196 (5,6)	185/196 (94,4)*	0 (0)
РС(Я)	59	29/59 (49,1)	30/59 (50,9)	0 (0)
Республика Дагестан	25	0 (0)	25/25 (100)*	0 (0)
Всего	280	40/280 (14,3)	240/280 (85,7)*	0 (0)

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,05$, критерий χ^2 с поправкой Йетса).

и 50,1% соответственно; **табл. 1.5**).

Необходимо отметить, что при сравнении с группой моноинфицированных вирусом гепатита В пациентов (82 человека) не выявлено ни одного образца сыворотки крови, содержащей ДНК ВГВ с генотипом С, по-видимому, в силу его малой распространенности на территории России.

Суммировав данные, полученные с помощью молекулярно-генетического анализа и серотипирования ВГВ, можно сделать заключение о том, что подавляющее большинство пациентов с гепатитом D на обследованных территориях (Республика Тыва и Республика Дагестан) в популяции пациентов с сочетанным

вирусным поражением печени (В и D) циркулируют два основных генотипа: А и D с абсолютным преобладанием генотипа D в каждом регионе (14,3 и 85,7% соответственно). Такое распределение генотипов ВГВ совпадает с ранее сообщенной распространённостью генотипов у пациентов с моноинфекцией ВГВ в Республике Тыва и большинстве других регионов России [89, 90]. Исключение на территории России составляет РС(Я), где определена циркуляция генотипов ВГВ-А и ВГВ-D в практически равных пропорциях (49,2 и 50,1% соответственно).

Как показано выше, для РС(Я) характерна циркуляция двух генотипов ВГВ (ВГВ-А и ВГВ-D) и ВГD (ВГD-1 и ВГD-2), что существенно отличает этот регион от других территорий РФ. Мы попытались определить наличие взаимосвязи между генотипами ВГВ и ВГD при коинфекции у пациентов, проживающих в регионе, где циркулируют разные генотипы этих вирусов. Полученные нами данные представлены в **табл. 1.6**.

Таблица 1.6. Распределение вирусных генотипов в образцах сыворотки крови пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГD в РС(Я), *n* (%)

Группы пациентов	ВГВ-А	ВГВ-D	ВГВ-С	ВГD-1	ВГD-2
ВГВ/ВГD коинфицированные, <i>n</i> = 59	29 (49,2)	30 (50,1)	0 (0)	32 (54,2)	27 (45,8)
P_{ϕ}	1,000		Н. д.	0,4616	

Примечание. * — генотипы ВГВ были выведены из серотипа HBsAg, определённого в ИФА; н.д. — нет данных.

Анализ демографических данных показал, что пациенты с ВГВ-А были значительно моложе по сравнению с пациентами с ВГВ-D и ВГВ-С (медиана — 37 лет против 51 года и 57 лет), но имели аналогичное соотношение полов (1 : 1 против 1 : 1,3 и 1 : 1,3 соответственно).

Распределение генотипов ВГD-1 и ВГD-2 у пациентов с коинфекцией было почти одинаковым — 54,2 и 45,8% соответственно. Никаких существенных различий в среднем возрасте или соотношении полов пациентов между двумя генотипами ВГD не наблюдалось. Распределение генотипов ВГВ-А и ВГВ-D среди пациентов, инфицированных ВГD-1 и ВГD-2, было равномерным (**табл. 1.7**). Корреляции между генотипами ВГВ и ВГD у пациентов с коинфекцией не наблюдалось (коэффициент корреляции $r = -0,016069332$).

Таблица 1.7. Распределение генотипов ВГВ среди пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГD из РС(Я), *n* (%)

Генотип вируса, количество пациентов	ВГВ-А	ВГВ-D
ВГD-1, <i>n</i> = 32	16 (50,0)	16 (50,0)
ВГD-2, <i>n</i> = 27		13 (48,2) 14 (51,8)

Как уже упоминалось выше, данные о взаимовлиянии генотипов ВГD и ВГВ и роли генотипа ВГВ в патогенезе гепатита D пока ограничены. Генотип ВГВ-С, как сообщалось, был связан с неблагоприятными исходами гепатита D по сравнению с генотипом ВГВ-В [80], в то время как генотип ВГВ-А — с более низкой вирусной нагрузкой ВГD по сравнению с генотипами ВГВ-D и ВГВ-F у пациентов с гепатитом D в Бразилии [91].

Нами установлено преобладание генотипов ВГВ-А и ВГВ-D в РС(Я), причём ВГВ-С выявляется только у моноинфицированных ВГВ пациентов, что в целом согласуется с полученными ранее данными [53]. Однако нами отмечены некоторые изменения в соотношении циркулирующих генотипов вируса ВГВ-А и ВГВ-D по сравнению с результатами 2008 г.: в нашем исследовании доля ВГВ-А снизилась с 63 до 36%, а доля ВГВ-D обратно пропорционально увеличилась с 37 до 58% соответственно [92].

Более того, генотипы ВГВ-А и ВГВ-D одинаково распространены у пациентов с инфекцией-ВГD в регионе, без какого-либо конкретного предпочтения. Эти данные предполагают, что оба генотипа ВГD (ВГD-1 и ВГD-2) могут использовать HBsAg вирусов ВГВ-А или ВГВ-D примерно с одинаковой вероятностью и/или эффективностью.

Экспериментальные модели инфекции, вызываемой вирусом гепатита D

Разработка и испытания противовирусных препаратов, активных в отношении ВГD, а также изучение патогенеза данной инфекции невозможны без адекватных экспериментальных моделей инфекции. Ниже мы попытались представить имеющиеся в арсенале исследователей возможности для моделирования ВГD-инфекции на лабораторных животных и в клеточной культуре.

Модели инфекции in vivo

Для ВГВ и ВГD не характерна способность преодолевать межвидовой барьер и инфицировать каких-либо животных. В связи с этим ВГD-инфекция не может быть воспроизведена на стандартных лабораторных животных, таких как мыши, крысы или макаки. Основной моделью ВГD-инфекции *in vivo* для исследований по передаче вируса и анализа инфекционности клонированной комплементарной ДНК (кДНК) ВГD стали шимпанзе [93, 94].

Хотя эти животные остаются единственной иммунокомпетентной экспериментальной моделью *in vivo* для ВГD и ВГВ, все эксперименты с шимпанзе для биомедицинских исследований были остановлены по этическим соображениям. Еще в 1984 г. А. Ponzetto и соавт. показали, что восточные сурки могут быть инфицированы ВГD [95]. Это раннее наблюдение согласуется с недавно полученными данными о том, что НТСП на поверхности гепатоцитов сурков способен, правда не очень эффективно, связываться с вирионом ВГD и обеспечивать проникновение вируса [96]. Хотя эта модель подходит для решения некоторых конкретных вопросов, например, связанных с разработкой HDAg-специфических

терапевтических вакцин [97], она основана на использовании в качестве вируса-хелпера вируса гепатита сурков (WHV), а не ВГВ человека. Одно из основных различий между ВГВ человека и вируса гепатита сурков заключается в том, что проникновение WHV в гепатоцит, вероятно, возможно через рецептор, отличный от NTCP, и поэтому данная модель не может применяться для изучения естественной инфекции/коинфекции ВГВ и ВГД человека.

S. Guilhot и соавт. были созданы модели трансгенных мышей, которые кодируют в своих геномах либо открытую рамку считывания HDAg [98], либо несут интегрированный димер полногеномной последовательности ВГД, обеспечивающий репликацию [99]. Ни экспрессия HDAg, ни репликация ВГД в трансгенных мышцах не привели к развитию гепатита и появлению каких-либо гистопатологических свидетельств болезни. Интересным аспектом этого исследования явились данные о том, что геном ВГД способен реплицироваться во многих различных тканях с наивысшими уровнями репликации даже не в печени, а в скелетных мышцах, что указывает на то, что естественный тканевой тропизм ВГД преимущественно определяется белками оболочки ВГВ.

Репликация ВГД в печени также может быть достигнута путём гидродинамической инъекции плазмиды, кодирующей геном ВГД [100]. Посредством совместной инъекции плазмид, кодирующих геном ВГД и HBsAg, можно наблюдать сборку и высвобождение частиц ВГД, которое может подавляться ингибиторами пренилирования [101]. Однако распространения вирусов в этих системах не происходит, поскольку HBsAg не способен связываться с NTCP мыши.

После открытия hNTCP как высокоаффинного рецептора проникновения ВГВ были получены трансгенные мыши, экспрессирующие человеческий NTCP, которые показали высокую чувствительность к ВГД и восприимчивость к ВГВ-инфекции [102, 103].

Вместе с тем эти исследования выявили несколько дополнительных ограничений. Одним из этих ограничений стало то, что в настоящее время наиболее часто для экспериментального воспроизведения ВГД-инфекции используют химерных мышей. Эти мыши либо имеют генетический дефект, приводящий к нарушению роста собственных гепатоцитов, либо обладают выраженной чувствительностью к токсическим агентам, специфически влияющим на гепатоциты. Это делает возможным частичное повторное заселение печени мыши гепатоцитами человека, восприимчивыми к ВГВ и ВГД [104]. Поскольку химерные мыши восприимчивы к обоим вирусам, на этой модели можно изучить моноинфекцию ВГД, коинфекцию ВГД/ВГВ и даже суперинфекцию [105]. Именно с помощью экспериментальной инфекции на химерных мышцах было показано, что ВГД является мощным активатором врожденного иммунитета хозяина [106].

Модели инфекции in vitro

До открытия клеточного рецептора hNTCP модели клеточных культур для ВГД были ограничены либо клетками, трансфицированными плазмидами, несущими последовательности ВГД, либо восприимчивыми к инфицированию клетками НераRG и первичными гепатоцитами человека, малодоступными и де-

монстрировавшими высокую степень гетерогенности в зависимости от донора [23, 75, 107].

Обычные линии клеток гепатомы, такие как HuH7 и HepG2, не восприимчивы к заражению ВГД, поскольку они утратили экспрессию hNTCP. После клонирования и секвенирования полного генома ВГД в 1980-х гг. клетки, трансфицированные плазмидами, кодирующими ВГД, стали первыми моделями *in vitro* для изучения репликации вируса. ВГД реплицируется как в клетках гепатомы, так и в других линиях клеток при трансфекции плазмидой, несущей кДНК ВГД [108].

Первоначально выделенная от пациента, инфицированного HCV, клеточная линия НераRG была первой иммортализованной клеточной линией, которая показала восприимчивость к инфекции ВГВ и ВГД [109]. Клетки НераRG использовались для выяснения процесса проникновения вируса [23, 31], оценки противовирусной активности потенциальных лекарственных препаратов и анализа активации врождённого иммунитета при ВГД-инфекции [110].

Идентификация hNTCP привела к получению клеточных линий клеток гепатомы, стабильно экспрессирующих рецептор (HepG2-hNTCP, HuH7-hNTCP), ставших благодаря этому восприимчивыми как к ВГВ, так и к ВГД [12]. С этими клеточными линиями легко обращаться, они демонстрируют восприимчивость к инфекции ВГД и даже в некоторой степени поддерживают активацию врожденного иммунитета (например, клетки HepG2). Все линии клеток, экспрессирующие hNTCP, чувствительны к моноинфекции ВГД. Вирус может проникать в клетки, запускать репликацию и экспрессировать HDAg в ядре. Последующие шаги, включая сборку и выпуск потомства вируса, блокируются, поскольку в них отсутствует HBsAg. Клетки HepG2, стабильно экспрессирующие как hNTCP, так и HBsAg (большую и малую формы белка), поддерживают полный цикл репликации ВГД, включая выход новых вирионов, которое можно количественно оценить с помощью экспериментов по повторному заражению [111].

Гепатоциты, полученные из стволовых клеток, были описаны как ещё одна инфекционная система для ВГВ [112, 113]. Основным преимуществом гепатоцитов, полученных из стволовых клеток, по сравнению с первичными гепатоцитами человека, является воспроизводимость и возможность их получения от доноров с определённым, представляющим интерес полиморфизмом. Однако протоколы дифференцировки сложны и требуют длительного времени, а в некоторых странах действуют этические ограничения, касающиеся работы с эмбриональными стволовыми клетками.

Успех в разработке перевиваемых клеточных линий, позволяющих воспроизводить в экспериментальных условиях все этапы жизненного цикла ВГД, позволяет ожидать появления новых лекарственных препаратов, активных в отношении ВГД. Определенные результаты в данном направлении уже достигнуты, хотя терапия ВГД-инфекции по-прежнему остается нерешённой проблемой мирового здравоохранения.

Литература

1. Rizzetto M. The discovery of the hepatitis D virus: Three Princes of Serendip and the recognition of autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(Suppl 1):1–11. doi:10.1002/cld.1033
2. Rizzetto M, Bonino F, Crivelli O, et al. Complement fixing hepatitis B core antigen immune complexes in the liver of patients with HBs antigen positive chronic disease. *Gut*. 1976;17(11):837–43. doi:10.1136/gut.17.11.837
3. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*. 1980;141(5):590–602. doi:10.1093/infdis/141.5.590
4. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18(12):997–1003. doi:10.1136/gut.18.12.997
5. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, et al. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(10):6124–8. doi:10.1073/pnas.77.10.6124
6. Chen PJ, Kalpana G, Goldberg J, et al. Structure and replication of the genome of the hepatitis delta virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(22):8774–8. doi:10.1073/pnas.83.22.8774
7. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature*. 1986;323(6088):508–14. doi:10.1038/323508a0
8. Makino S, Chang MF, Shieh CK, et al. Molecular cloning and sequencing of a human hepatitis delta (delta) virus RNA. *Nature*. 1987;329(6137):343–6. doi:10.1038/329343a0
9. Mason WS, Burrell CJ, Casey J. *Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London;2005:735–8.
10. Hwang SB, Lai MM. Isoprenylation mediates direct protein-protein interactions between hepatitis large delta antigen and hepatitis B virus surface antigen. *J Virol*. 1993;67(12):7659–62. doi:10.1128/JVI.67.12.7659-7662.1993
11. Lempp FA, Urban S. Hepatitis delta virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. *Viruses*. 2017;9(7):172. doi:10.3390/v9070172
12. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1070–83. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.024
13. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol*. 2009;50(5):1043–50. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.004
14. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006;344(1):71–6. doi:10.1016/j.virol.2005.09.033
15. Lai MM. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus. *J Virol*. 2005;79(13):7951–8. doi:10.1128/JVI.79.13.7951-7958.2005
16. Gudima S, Chang J, Moraleda G, et al. Parameters of human hepatitis delta virus genome replication: the quantity, quality, and intracellular distribution of viral proteins and RNA. *J Virol*. 2002;76(8):3709–19. doi:10.1128/jvi.76.8.3709-3719.2002
17. Wang TC, Chao M. Molecular cloning and expression of the hepatitis delta virus genotype IIb genome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303(1):357–63. doi:10.1016/S0006-291X(03)00338-3
18. Casey JL. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2012;353:123–43. doi:10.1007/82_2011_146
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9

20. Kuo MY, Goldberg J, Coates L, et al. Molecular cloning of hepatitis delta virus RNA from an infected woodchuck liver: sequence, structure, and applications. *J Virol.* 1988;62(6):1855–61. doi:10.1128/JVI.62.6.1855-1861.1988
21. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology.* 2017;14(1):177. doi:10.1186/s12985-017-0845-y
22. Bonino F, Hoyer B, Shih JW, et al. Delta hepatitis agent: structural and antigenic properties of the delta-associated particle. *Infect Immun.* 1984;43(3):1000–5. doi:10.1128/iai.43.3.1000-1005.1984
23. Jaoude GA, Sureau C. Role of the antigenic loop of the hepatitis B virus envelope proteins in infectivity of hepatitis delta virus. *J Virol.* 2005;79(16):10460–6. doi:10.1128/JVI.79.16.10460-10466.2005
24. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. *J Hepatol.* 2016;64(Suppl. 1):102–16. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.013
25. Wang HW, Chen PJ, Lee CZ, et al. Packaging of hepatitis delta virus RNA via the RNA-binding domain of hepatitis delta antigens: different roles for the small and large delta antigens. *J Virol.* 1994;68(10):6363–71. doi:10.1128/JVI.68.10.6363-6371.1994
26. Abou-Jaoudé G, Molina S, Maurel P, Sureau C. Myristoylation signal transfer from the large to the middle or the small HBV envelope protein leads to a loss of HDV particles infectivity. *Virology.* 2007;365(1):204–9. doi:10.1016/j.virol.2007.03.030
27. Flores R, Ruiz-Ruiz S, Serra P. Viroids and hepatitis delta virus. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):201–10. doi:10.1055/s-0032-1323624
28. Taylor JM. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;307:1–23. doi:10.1007/3-540-29802-9_1
29. Taylor JM. Virology of hepatitis D virus. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):195–200. doi:10.1055/s-0032-1323623
30. Leistner CM, Gruen-Bernhard S, Glebe D. Role of glycosaminoglycans for binding and infection of hepatitis B virus. *Cell Microbiol.* 2008;10(1):122–33. doi:10.1111/j.1462-5822.2007.01023.x
31. Lamas Longarela O, Schmidt TT, Schöneweis K, et al. Proteoglycans act as cellular hepatitis delta virus attachment receptors. *PLoS One.* 2013;8(3):e58340. doi:10.1371/journal.pone.0058340
32. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology.* 2007;46(6):1759–68. doi:10.1002/hep.21896
33. Sureau C, Salisse J. A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. *Hepatology.* 2013;57(3):985–94. doi:10.1002/hep.26125
34. Riccitelli N, Lupták A. HDV family of self-cleaving ribozymes. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;120:123–71. doi:10.1016/B978-0-12-381286-5.00004-4
35. Chou HC, Hsieh TY, Sheu GT, Lai MM. Hepatitis delta antigen mediates the nuclear import of hepatitis delta virus RNA. *J Virol.* 1998;72(5):3684–90. doi:10.1128/JVI.72.5.3684-3690.1998
36. Tavanez JP, Cunha C, Silva MC, et al. Hepatitis delta virus ribonucleoproteins shuttle between the nucleus and the cytoplasm. *RNA.* 2002;8(5):637–46. doi:10.1017/s1355838202026432
37. Greco-Stewart VS, Miron P, Abraham A, Pelchat M. The human RNA polymerase II interacts with the terminal stem-loop regions of the hepatitis delta virus RNA genome. *Virology.* 2007;357(1):68–78. doi:10.1016/j.virol.2006.08.010
38. Chang J, Nie X, Chang HE, et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II. *J Virol.* 2008;82(3):1118–27. doi:10.1128/JVI.01758-07
39. Taylor JM. Hepatitis delta virus: cis and trans functions required for replication. *Cell.* 1990;61(3):371–3. doi:10.1016/0092-8674(90)90516-h

40. Lai MM. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:259–86. doi:10.1146/annurev.bi.64.070195.001355
41. D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(38):5759–83. doi:10.3748/wjg.v26.i38.5759
42. Weiner AJ, Choo QL, Wang KS, et al. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 delta and p27 delta. *J Virol.* 1988;62(2):594–9. doi:10.1128/JVI.62.2.594-599.1988
43. Huang IC, Chien CY, Huang CR, Lo SJ. Induction of hepatitis D virus large antigen translocation to the cytoplasm by hepatitis B virus surface antigens correlates with endoplasmic reticulum stress and NF-kappaB activation. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt. 6):1715–23. doi:10.1099/vir.0.81718-0
44. Li YJ, Stallcup MR, Lai MM. Hepatitis delta virus antigen is methylated at arginine residues, and methylation regulates subcellular localization and RNA replication. *J Virol.* 2004;78(23):13325–34. doi:10.1128/JVI.78.23.13325-13334.2004
45. Glenn JS. Prenylation of HDAg and antiviral drug development. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;307:133–49. doi:10.1007/3-540-29802-9_7
46. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2022–9. doi:10.1128/JCM.00084-10
47. Hsu SC, Syu WJ, Sheen IJ, et al. Varied assembly and RNA editing efficiencies between genotypes I and II hepatitis D virus and their implications. *Hepatology.* 2002;35(3):665–72. doi:10.1053/jhep.2002.31777
48. Lin FM, Lee CM, Wang TC, Chao M. Initiation of RNA replication of cloned Taiwan-3 isolate of hepatitis delta virus genotype II in cultured cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306(4):966–72. doi:10.1016/s0006-291x(03)01076-3
49. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol.* 2004;78(5):2537–44. doi:10.1128/jvi.78.5.2537-2544.2004
50. Chai N, Chang HE, Nicolas E, et al. Properties of subviral particles of hepatitis B virus. *J Virol.* 2008;82(16):7812–7. doi:10.1128/JVI.00561-08
51. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology.* 2017;66(6):1826–41. doi:10.1002/hep.29574
52. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a021576. doi:10.1101/cshperspect.a021576
53. 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(Pt. 11):2709–18. doi:10.1099/0022-1317-82-11-2709
54. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, et al. Dynamics of hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol.* 2011;11(6):1462–8. doi:10.1016/j.meegid.2011.05.020
55. 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(9):3311–6. doi:10.1128/JCM.38.9.3311-3316.2000
56. Delfino CM, Cerrudo CS, Biglione M, et al. A comprehensive bioinformatic analysis of hepatitis D virus full-length genomes. *J Viral Hepat.* 2018;25(7):860–9. doi:10.1111/jvh.12876

57. Miao Z, Zhang S, Ma Z, et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus. *J Viral Hepat.* 2019;26(1):183–90. doi:10.1111/jvh.13010
58. Wu JC, Chiang TY, Shiue WK, et al. Recombination of hepatitis D virus RNA sequences and its implications. *Mol Biol Evol.* 1999;16(11):1622–32. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026075
59. Chao M, Wang CC, Lin TC, et al. Analyses of a whole genome inter clade recombination map of hepatitis delta virus suggest a host polymerase driven and viral RNA structure promoted template switching mechanism for viral RNA recombination. *Oncotarget.* 2017;8(37):60841–59. doi:10.18632/oncotarget.18339
60. Chao M. RNA recombination in hepatitis delta virus: implications regarding the abilities of mammalian RNA polymerases. *Virus Res.* 2007;127(2):208–15. doi:10.1016/j.virusres.2007.01.003
61. Kozhanova T, Klushkina V, Ilchenko L, et al. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. In: *14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease.* Shanghai;2012:126–7.
62. 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. Sleptsova SS. Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) and their role in the development of primary liver cancer: Diss. St. Petersburg;2013. EDN: ZOIXVX
63. Roulot D, Brichtler S, Layese R, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020;73(5):1046–62. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.038
64. Wu JC, Choo KB, Chen CM, et al. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet.* 1995;346(8980):939–41. doi:10.1016/s0140-6736(95)91558-3
65. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2009;3(2):334–42. doi:10.1007/s12072-008-9112-z
66. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol.* 2000;33(6):998–1002. doi:10.1016/s0168-8278(00)80135-x
67. Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2006;44(2):326–34. doi:10.1002/hep.21249
68. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirol.* 2014;57(3-4):141–50. doi:10.1159/000360947
69. Kobayashi M, Suzuki F, Arase Y, et al. Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001. *J Gastroenterol.* 2004;39(9):844–50. doi:10.1007/s00535-004-1400-3
70. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(5): a021436. doi:10.1101/cshperspect.a021436
71. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat.* 1999;6(4):299-304. doi:10.1046/j.1365-2893.1999.00174.x
72. Chan HL, Wong ML, Hui AY, et al. Hepatitis B virus genotype C takes a more aggressive disease course than hepatitis B virus genotype B in hepatitis B e antigen-positive patients. *J Clin Microbiol.* 2003;41(3):1277–9. doi:10.1128/JCM.41.3.1277-1279.2003
73. Hsieh TH, Tseng TC, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype B has an earlier emergence of lamivudine resistance than genotype C. *Antivir Ther.* 2009;14(8):1157–63. doi:10.3851/IMP1454

74. Williams V, Brichler S, Radjef N, et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol.* 2009;90 (Pt. 11):2759–67. doi:10.1099/vir.0.011239-0
75. Freitas N, Abe K, Cunha C, et al. Support of the infectivity of hepatitis delta virus particles by the envelope proteins of different genotypes of hepatitis B virus. *J Virol.* 2014;88(11):6255–67. doi:10.1128/JVI.00346-14
76. Wang W, Lempp FA, Schlund F, et al. Assembly and infection efficacy of hepatitis B virus surface protein exchanges in 8 hepatitis D virus genotype isolates. *J Hepatol.* 2021;75(2):311–23. doi:10.1016/j.jhep.2021.03.025
77. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):249–55. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.010
78. Marciano S, Galdame OA, Gadano AC. HBV genotype F: natural history and treatment. *Antivir Ther.* 2013;18(3 Pt. B):485–8. doi:10.3851/IMP2604
79. Melo Da Silva E, Kay A, Lobato C, et al. Non-F HBV/HDV-3 coinfection is associated with severe liver disease in Western Brazilian Amazon. *J Med Virol.* 2019;91(6):1081–6. doi:10.1002/jmv.25411
80. Su CW, Huang YH, Huo TI, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1625–35. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.035
81. Tham CYL, Kah J, Tan AT, et al. Hepatitis delta virus acts as an immunogenic adjuvant in hepatitis B virus-infected hepatocytes. *Cell Rep Med.* 2020;1(4):100060. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100060
82. Wu JC, Chen PJ, Kuo MY, et al. Production of hepatitis delta virus and suppression of helper hepatitis B virus in a human hepatoma cell line. *J Virol.* 1991;65(3):1099–104. doi:10.1128/JVI.65.3.1099-1104.1991
83. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat.* 2009;16(12):883–94. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01144.x
84. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol.* 2010;53(5):834–40. doi:0.1016/j.jhep.2010.06.008
85. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010;30(3):430–7. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02140.x
86. Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, et al. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods.* 1999;80(1):97–112. doi:10.1016/s0166-0934(99)00039-7
87. Безуглова Л.В., Мосина Я.Д., Порываева В.А. и др. Определение генотипа вируса гепатита В и подтипа HBsAg методом иммуноферментного анализа. В кн: Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярная диагностика-2014» с международным участием. М.;2014:124–5. Bezuglova LV, Mosina YaD, Poryvaeva VA, et al. Determination of hepatitis B virus genotype and HBsAg subtype by enzyme immunoassay. In: Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference «Molecular Diagnostics-2014» with International Participation. Moscow;2014:124–5.
88. Безуглова Л.В., Исаева О.В., Карлсен А.А. и др. Генотипы вируса гепатита В у пациентов с гепатитом D, определенные с помощью панели моноклональных антител собственной разработки. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022;40(2): 43–50. Bezuglova LV, Isaeva OV, Karlsen AA, et al. Hepatitis B virus genotypes in patients with hepatitis D, determined using a panel of self-developed monoclonal antibodies. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2022;40(2):43–50. doi:10.17116/molgen20224002143 EDN: GRVTQO

89. Snijdewind IJ, van Kampen JJ, Fraaij PL, et al. Current and future applications of dried blood spots in viral disease management. *Antiviral Res.* 2012;93(3):309–21. doi:10.1016/j.antiviral.2011.12.011
90. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):31–40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205
91. Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, et al. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis.* 2009;199(11):1608–11. doi:10.1086/598955
92. Karlsen AA, Kyuregyan KK, Isaeva OV, et al. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):452. doi:10.1186/s12879-022-07444-w
93. Negro F, Bergmann KF, Baroudy BM, et al. Chronic hepatitis D virus (HDV) infection in hepatitis B virus carrier chimpanzees experimentally superinfected with HDV. *J Infect Dis.* 1988;158(1):151–9. doi:10.1093/infdis/158.1.15.
94. Sureau C, Taylor J, Chao M, et al. Cloned hepatitis delta virus cDNA is infectious in the chimpanzee. *J Virol.* 1989;63(10):4292–7. doi:10.1128/JVI.63.10.4292-4297.1989
95. Ponzetto A, Cote PJ, Popper H, et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta agent to the eastern woodchuck. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(7):2208–12. doi:10.1073/pnas.81.7.2208
96. Fu L, Hu H, Liu Y, et al. Woodchuck sodium taurocholate cotransporting polypeptide supports low-level hepatitis B and D virus entry. *Virology.* 2017;505:1-11. doi:10.1016/j.virol.2017.02.006
97. Fiedler M, Kosinska A, Schumann A, et al. Prime/boost immunization with DNA and adenoviral vectors protects from hepatitis D virus (HDV) infection after simultaneous infection with HDV and woodchuck hepatitis virus. *J Virol.* 2013;87(13):7708–16. doi:10.1128/JVI.00645-13
98. Guilhot S, Huang SN, Xia YP, et al. Expression of the hepatitis delta virus large and small antigens in transgenic mice. *J Virol.* 1994;68(2):1052–8. doi:10.1128/JVI.68.2.1052-1058.1994
99. Polo JM, Jeng KS, Lim B, et al. Transgenic mice support replication of hepatitis delta virus RNA in multiple tissues, particularly in skeletal muscle. *J Virol.* 1995;69(8):4880–7. doi:10.1128/JVI.69.8.4880-4887.1995
100. Chang J, Sigal LJ, Lerro A, Taylor J. Replication of the human hepatitis delta virus genome is initiated in mouse hepatocytes following intravenous injection of naked DNA or RNA sequences. *J Virol.* 2001;75(7):3469–73. doi:10.1128/JVI.75.7.3469-3473.2001
101. Yan H, Peng B, He W, et al. Molecular determinants of hepatitis B and D virus entry restriction in mouse sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *J Virol.* 2013;87(14):7977–91. doi:10.1128/JVI.03540-12
102. He W, Cao Z, Mao F, et al. Modification of three amino acids in sodium taurocholate cotransporting polypeptide renders mice susceptible to infection with hepatitis D virus in vivo. *J Virol.* 2016;90(19):8866–74. doi:10.1128/JVI.00901-16
103. He W, Ren B, Mao F, et al. Hepatitis D virus infection of mice expressing human sodium taurocholate co-transporting polypeptide. *PLoS Pathog.* 2015;11(4):e1004840. doi:10.1371/journal.ppat.1004840
104. Dandri M, Lütgehetmann M. Mouse models of hepatitis B and delta virus infection. *J Immunol Methods.* 2014;410:39–49. doi:10.1016/j.jim.2014.03.002
105. Giersch K, Helbig M, Volz T, et al. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection. *J Hepatol.* 2014;60(3):538–44. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.010

106. Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection. *J Hepatol.* 2015;63(2):346–53. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.011
107. Gudima S, He Y, Meier A, et al. Assembly of hepatitis delta virus: particle characterization, including the ability to infect primary human hepatocytes. *J Virol.* 2007;81(7):3608–17. doi:10.1128/JVI.02277-06
108. Kuo MY, Chao M, Taylor J. Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen. *J Virol.* 1989;63(5):1945–50. doi:10.1128/JVI.63.5.1945-1950.1989
109. Gripon P, Rumin S, Urban S, et al. Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15655–60. doi:10.1073/pnas.232137699
110. Alfaiate D, Lucifora J, Abeywickrama-Samarakoon N, et al. HDV RNA replication is associated with HBV repression and interferon-stimulated genes induction in super-infected hepatocytes. *Antiviral Res.* 2016;136:19–31. doi:10.1016/j.antiviral.2016.10.006
111. Lempp FA, Nußbaum L, Rieble L, et al. Screening an FDA-approved drug library on a cell line that supports the full lifecycle of hepatitis deltavirus. *J. Hepatol.* 2016;2(64):S388.
112. Ni Y, Urban S. Stem cell-derived hepatocytes: A promising novel tool to study hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;66(3):473–5. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.027
113. Sakurai F, Mitani S, Yamamoto T, et al. Human induced-pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells as an in vitro model of human hepatitis B virus infection. *Sci Rep.* 2017;7:45698. doi:10.1038/srep45698

ГЛАВА 2

Происхождение вируса гепатита D и дельта-подобные вирусы животных

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ВГД человека входит в довольно обширную группу дельта-вирусов и, очевидно, произошел от дельта-вирусов млекопитающих. В то же время эволюция дельта-вирусов намного сложнее, чем считалось ранее, и не всегда является результатом параллельного развития вируса и хозяина. Различия в топологии филогенетических деревьев дельта-вирусов и макроорганизмов позволяют предполагать, что межвидовые переходы являются значимой движущей силой в эволюции дельта-вирусов.

На основании имеющихся в настоящее время данных невозможно предположить, от какой группы животных человек приобрел ВГД. Дельта-вирусы до сих пор не обнаружены у приматов, в том числе у человекообразных, что указывает на вероятность возникновения ВГД в результате смены хозяина [1]. Наиболее эволюционно близкими ВГД человека из известных в настоящее время вирусов являются дельта-вирусы оленя (*Odocoileus virginianus*), сурка (*Marmota monax*) и летучей мыши вампира (*Desmodus rotundus*) [2], однако нельзя исключить возможность возникновения ВГД в результате заражения человека неизвестными дельта-вирусами млекопитающих, филогенетически расположенными между этими вирусными линиями.

Открытие дельта-вирусов животных позволило определить место ВГД среди РНК-содержащих вирусов животных и предположить, что этот уникальный вирус был приобретен человеком в результате межвидового перехода. Вместе с тем понимание возникновения и эволюции ВГД ещё крайне ограничено.

Дельта-подобные вирусы животных

Вопрос происхождения и распространения ВГД в человеческой популяции на сегодняшний день остаётся открытым. До недавнего времени отсутствовали данные о существовании вирусов, подобных ВГД человека. Это оказало большое

влияние на теории его происхождения и эволюции [3, 4]. Ещё в 1996 г. обсуждался вопрос о том, что капсидный белок ВГД (HDAg) имеет сходство последовательностей с белками человека [5]. В 2006 г. K. Salehi-Ashtiani и соавт. предположили, что ВГД, возможно, возник как ускользнувший человеческий ген [6]. Высказано предположение, что рибозим ВГД произошёл от интрона в гене белка 3, связывающего цитоплазматический элемент полиаденилирования человека, или что он произошёл от кольцевой клеточной РНК, обнаруженной в гепатоцитах [7]. Однако обнаружение в последние годы последовательностей новых дельта-подобных вирусов у широкого спектра видов позвоночных и беспозвоночных [8] позволило пересмотреть взгляды на происхождение ВГД и способствовало пониманию места этого уникального вируса среди вирусов животных. Ниже приведён анализ недавно опубликованных данных, посвящённых новым ВГД-подобным вирусам и их биологической характеристике.

Первым шагом на пути к изучению разнообразия дельта-вирусов стало открытие ВГД-подобных вирусов у птиц в 2018 г. [4] и у змей в 2019 г. [9]. M. Wille и соавт. проанализировали данные, полученные при анализе смешанных образцов из ротоглоток и клоак уток, отобранных в 2012–2013 гг. при отлове водоплавающих птиц Австралии. В результате методом сборки полноразмерного транскриптома из данных секвенированных РНК без использования эталонного генома были получены 15 последовательностей РНК ВГД-подобного вируса птиц (avВГД). Авторы представили сравнительные характеристики геномов ВГД человека и дельта-подобного вируса птиц, показали сходства и различия в их строении. Также авторами была высказана гипотеза о возможности непарентеральной передачи вируса. Важно отметить, что в наборе последовательностей, содержащем геном avВГД, отсутствовали последовательности ортогепаднавируса уток, который, исходя из аналогии с ВГД человека и ВГВ, казалось бы, был необходим в качестве вируса-помощника для дельта-вируса птиц.

U. Hetzel и соавт. открыли ВГД-подобный вирус у змей (sВГД) [9]. В качестве образцов для исследования были взяты мозг, кровь и печень пары удавов и их потомства, а также водяного питона из той же колонии змей. Установлено, что РНК sВГД длиной 1711 нуклеотидов имеет кольцевую структуру, напоминающую таковую ВГД человека. Аминокислотная последовательность антигена sВГД (sHDAg) имела 55 и 37% сходства с антигенами ВГД (HDAg) и avВГД (avHDAg) соответственно. Доказательством активной репликации sВГД послужили следующие данные: вирусная РНК обнаруживалась в различных количествах в разных тканях; вирус обнаруживался у некоторых, но не у всех потомков (вертикальная передача < 100%); уровень экспрессии sHDAg варьировал в положительных клетках, при этом экспрессия sHDAg наблюдалась не в каждой клетке; большая и малая формы sHDAg (L- и S-) присутствовали в печени, но только L-sHDAg обнаруживался в головном мозге. Выявление авторами РНК sВГД у потомства водяного питона, содержащегося вместе с инфицированными удавами, позволило сделать предположение как о вертикальной, так и о горизонтальной передаче вируса.

Новые ВГД-подобные вирусы позвоночных и беспозвоночных были описаны в 2019 г. W.S. Chang и соавт. [8]. Авторами был проведён скрининг на ВГД-по-

добные вирусные последовательности в обеднённых рибосомальной РНК (рРНК) библиотеках кДНК амфибий, рыб, рептилий и беспозвоночных, полученных ранее [10, 11]. Все идентифицированные ВГД-подобные последовательности образовывали самокомплементарные, неразветвлённые палочковидные структуры. Поиск консервативных доменов продемонстрировал, что предсказанные дельта-антигены в ВГД-подобных вирусах тритона (amHDAg), жабы (tfHDAg), рыб (fiHDAg) и термитов (tHDAg) кодировали белки из 225, 186, 180 и 184 ак соответственно.

В 2021 г. список ВГД-подобных вирусов был расширен ещё больше — М. Iwamoto и соавт. идентифицировали новые дельта-вирусы у воробьиных птиц, сурков и белохвостых оленей с помощью метатранскриптомного анализа [12]. Всего авторами было описано 5 вирусов: tgDeV (вирус зебровой амадины (*Taeniopygia guttata*)), scDeV (вирус домашней канарейки (*Serinus canaria*)), egDeV (вирус Гульдовой амадины (*Erythrura gouldiae*)), mmDeV (вирус восточного сурка (*Marmota monax*)) и vDeV (вирус белохвостого оленя (*Odocoileus virginianus*)). Кроме того, подобные tgDeV последовательности были идентифицированы авторами ещё у нескольких воробьиных птиц — черноголовой овсянки (*Emberiza melanocephala*) и желтобрюхой синицы (*Pardaliparus venustulus*). Последовательности tgDeV, mmDeV и ovDeV, содержащие приблизительно 1700 нуклеотидов, кодировали одну открытую рамку считывания с последовательностью, аналогичной последовательностям генов DAg известных дельта-вирусов. Аминокислотные последовательности, транслируемые из полученных нуклеотидных последовательностей, были на 36,0–66,7% идентичны белкам DAg известных дельта-вирусов. Авторами было установлено, что глубина считывания предсказанных транскрибируемых областей (участков, кодирующих DAg) была намного больше, чем у других участков генома, что указывает на то, что большинство прочтений вирусного генома происходило из вирусных мРНК. Эти данные являются косвенным подтверждением того, что новые дельта-вирусы реплицируются в своих хозяевах.

Выполненный авторами филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей ВГД человека и новых ВГД-подобных вирусов опроверг первоначальное предположение о длительной коэволюции дельта-вирусов и их хозяев. Так, нуклеотидные последовательности tgDeV, выделенные от разных видов воробьиных птиц, отделившихся от общего предка более 40 млн лет назад, оказались схожими между собой более чем на 98%. Для дельта-вирусов млекопитающих также было показано несоответствие топологии филогенетических деревьев с эволюцией предполагаемых видов-хозяев. Так, выявленный у оленей вирус ovDeV оказался наиболее близким ВГД человека, а выявленный у сурков вирус mmDeV продемонстрировал значительную эволюционную дистанцию от другого дельта-вируса, обнаруженного ранее S. Paraskevopoulou и соавт. у грызунов [13]. Эти данные указывают на вероятную передачу дельта-вирусов среди разных видов животных и их эволюцию в результате межвидового перехода.

Таким образом, в настоящее время описано значительное количество вирусов, подобных ВГД человека. Это привело к необходимости классифицировать

дельта-вирусы. В результате P.J. Walker и соавт. предложили выделить все дельта-вирусы в новое семейство *Kolmioviridae*, включающее в себя род *Deltavirus* и 7 новых родов, содержащих 15 видов [14].

Биологические свойства новых дельта-подобных вирусов

Следует отметить, что новые ВГД-подобные вирусы выявляются не только в клетках печени. Они были обнаружены одновременно в разных органах и в крови животных и продемонстрировали способность реплицироваться в клетках разных типов [15]. По-видимому, дельта-вирусы способны инфицировать ткани разных типов и вызывать системную инфекцию и вирусемию. Кроме того, змеиный sVGD оказался способным реплицироваться в клетках млекопитающих [15], а дельта-вирусы tgDeV и mmDeV — в клетках человеческого происхождения (Huh7) при трансфекции их плазмидой, несущей минус-цепь вирусного генома под промотором CMV [12]. В табл. 2.1 представлены характеристики геномов известных в настоящее время дельта-подобных вирусов в сравнении с геномом ВГД человека.

Для всех выявленных геномных последовательностей ВГД-подобных вирусов характерны черты, присущие ВГД человека, — одноцепочечная РНК длиной 1500–1700 нуклеотидов, кольцевая палочковидная структура, самокомплементарность, наличие одной открытой рамки считывания, кодирующей DA_g, и отсутствие последовательности, кодирующей рибозим.

Первоначально ВГД-подобные рибозимы были описаны только у дельта-вирусов амниот [3, 4, 13], но не у вирусов амфибий, рыб и беспозвоночных [8]. Однако позднее M. de la Peña и соавт. обнаружили характерные для ВГД последовательности рибозимов у дельта-вирусов тритонов и рыб [16]. Кроме того, у ВГД-подобных вирусов жаб и термитов этой группой авторов были обнаружены рибозимы другого класса (hammerhead-рибозимы III типа), характерные для растений и виридов растений. Полученные в условиях *in vitro* транскрипты последовательностей, кодирующих предполагаемые рибозимы, продемонстрировали способность к самонарезанию, что подтвердило функциональность обнаруженных мотивов.

Таким образом, у всех описанных к настоящему времени ВГД-подобных вирусов обнаружены рибозимы.

Для ВГД человека характерно наличие двух форм HDAG: малой (S-HDAG величиной 24 кДа) и большой (L-HDAG величиной 27 кДа). Обе формы транслируются с одной мРНК, при этом L-HDAG синтезируется в результате редактирования клеточным белком ADAR1 стоп-кодона, заменяемого на кодон триптофана. Дополнительные 19 ак на С-конце L-HDAG содержат сайт пренилирования, необходимый для связывания с поверхностным белком ВГВ [17]. В отличие от ВГД человека, у большинства ВГД-подобных вирусов, в том числе наиболее эволюционно близкого ВГД человека дельта-вируса оленя (ovDeV), не обнаружено редактирование РНК, приводящее к образованию L-HDAG, способного связываться с поверхностными белками гепаднавирусов [4, 12, 13, 18].

Таблица 2.1. Сравнительная характеристика геномов ВГД человека и ВГД-подобных вирусов

Хозяин	Год открытия вируса	Вирус	Размер генома, нт	Содержание GC, %	Сходство аминокислотных последовательностей с ВГД, %	Тип рибозима
Человек (<i>Homo sapiens</i>)	1977	ВГД	1700	60,0	–	ВГДР
Водоплавающие птицы (<i>Anseriformes</i>)	2018	<i>av</i> ВГД	1706	51,0	32,2	ННР I, II
Ложноногие змеи (<i>Boidae</i>)	2019	<i>s</i> ВГД	1711	53,3	55	Нет данных
Карликовый тритон (<i>Synops orientalis</i>)	2019	<i>am</i> HDag	1735	53,8	23	Атипичный ННР III
Жаба (<i>Bufo</i>)	2019	<i>tf</i> HDag	1547	54,3	26	Атипичный ННР III
Рыбы (лучеперые, хрящевые и бесчелюстные) (<i>Actinopterygii</i> , <i>Chondrichthyes</i> , <i>Agnatha</i>)	2019	<i>fi</i> HDag	1606	46,3	23	Атипичный ННР III
Термиты (<i>Insecta</i>)	2019	<i>t</i> HDag	1591	56,8	26	Атипичный ННР III
Восточный сурок (<i>Marmota monax</i>)	2021	<i>mm</i> DeV	1712	53,4	60	ННР I, II
Белохвостый олень (<i>Odocoileus virginianus</i>)	2021	<i>ov</i> DeV	1690	56,4	66,7	ННР I, II
Зебровая амадина (<i>Taeniopygia guttata</i>)	2021	<i>tg</i> DeV	1706	56,6	63,3	ННР I, II
Домашняя канарейка (<i>Serinus canaria</i>)	2021	<i>sc</i> DeV	761*	54,4	36	ННР I, II
Гульдова амадина (<i>Erythrura gouldiae</i>)	2021	<i>eg</i> DeV	596*	59,4	62,4	ННР I, II
Желтобрюхая синица (<i>Pardaliparus venustulus</i>)	2021	<i>pv</i> DeV	1708	55,8	62,4	ННР I, II
Бенгальский зяблик <i>Lonchura striata</i> var. <i>domestica</i>	2021	<i>Is</i> Dev	1708	56,2	62,9	ННР I, II

Примечание.* Известна только частичная нуклеотидная последовательность генома.

Возможные вирусы-помощники новых дельта-подобных вирусов

ВГД человека требует обязательной вспомогательной функции для сборки, репликации и инфекции *in vivo*, обеспечиваемой поверхностными белками ВГВ, которые формируют внешнюю оболочку РНП ВГД [19]. ВГВ не является единственным вирусом, белки которого могут использоваться ВГД человека для формирования инфекционной вирусной частицы, по крайней мере в экспериментальных условиях. Эту функцию могут выполнять поверхностные белки другого гепаднавируса — вируса гепатита сурков (Woodchuck Hepatitis Virus, WHV), что обеспечивает возможность экспериментальной коинфекции ВГД/WHV [20]. Более того, в экспериментах *in vitro* показано, что белки оболочки вирусов из нескольких родов, включая везикуловирусы, флавивирусы и гепацивирусы, могут образовывать внешнюю оболочку РНП ВГД, обеспечивать успешную продукцию вирионов ВГД в коинфицированных клетках и последующее проникновение в клетки, экспрессирующие соответствующие рецепторы [21].

До сих пор не обнаружено связи между ВГД-подобными вирусами животных и гепаднавирусами. Несмотря на то что связь с ВГВ считается ключевым явлением в биологии ВГД человека, ни один из недавно описанных дельта-вирусов не был выявлен в связи с коинфекцией гепаднавирусов. Даже дельта-вирус сурков (mmDeV) был обнаружен у животных, не имевших инфекции WHV, что исключает возможность функционирования данного гепаднавируса в качестве вируса-помощника [12]. Вместо этого последовательности вирусов других семейств были выявлены в соответствующих библиотеках, где присутствовали последовательности дельта-вирусов. Так, с последовательностями ВГД-подобного вируса рыб были ассоциированы аренавирусы, хантавирусы и реовирусы; астровирусы присутствовали в библиотеках, содержащих последовательности ВГД-подобного вируса тритонов, а вместе с последовательностями дельта-вируса жабы были идентифицированы последовательности вируса гриппа и астровируса [11].

Содержащие последовательности дельта-вируса библиотеки термитов также содержали множество других вирусов (таких как вирус, подобный вирусу Мононега-Чу, вирус, подобный Нарна-Леви, и флавиподобный вирус), в отношении которых в настоящее время проводятся углублённые исследования [8]. Пока не известно, помогают ли какие-либо из этих вирусов репликации новых ВГД-подобных агентов.

U. Hetzel и соавт. показали, что белки вирусной оболочки двух вирусов — рептаренавируса и хартмановируса, но не гепаднавируса, обеспечивают инфекционные свойства дельта-вируса змеи (sВГД) [22]. Для других дельта-вирусов животных вирусы-помощники пока не установлены. Кроме того, не исключается возможность того, что некоторые ВГД-подобные вирусы могут обходиться без вирусов-помощников и осуществлять выход и вход в клетку через неизвестные пока механизмы или использовать для этого внеклеточные везикулы.

Таким образом, гепаднавирусы не служат в качестве вспомогательных для дельта-вирусов, отличных от ВГД человека, и взаимоотношения дельта-вирус–гепаднавирус, по-видимому, были приобретены ВГД человека уже после отделения его от линии дельта-вирусов животных.

Литература

1. Netter HJ, Barrios MH, Littlejohn M, Yuen LKW. Hepatitis delta virus (HDV) and delta-like agents: insights into their origin. *Front Microbiol.* 2021;12:652962. doi:10.3389/fmicb.2021.652962
2. Bergner LM, Orton RJ, Broos A, et al. Diversification of mammalian deltaviruses by host shifting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(3):e2019907118. doi:10.1073/pnas.2019907118
3. Huang CR, Lo SJ. Evolution and diversity of the human hepatitis d virus genome. *Adv Bioinformatics.* 2010;2010:323654. doi:10.1155/2010/323654
4. Wille M, Netter HJ, Littlejohn M, et al. A divergent hepatitis D-like agent in birds. *Viruses.* 2018;10(12):720. doi:10.3390/v10120720
5. Brazas R, Ganem D. A cellular homolog of hepatitis delta antigen: implications for viral replication and evolution. *Science.* 1996;274(5284):90–4. doi:10.1126/science.274.5284.90
6. Salehi-Ashtiani K, Lupták A, Litovchick A, Szostak JW. A genomewide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene. *Science.* 2006;313(5794):1788–92. doi:10.1126/science.1129308
7. Taylor J, Pelchat M. Origin of hepatitis delta virus. *Future Microbiol.* 2010;5(3):393–402. doi:10.2217/fmb.10.15
8. Chang WS, Pettersson JH, Le Lay C, et al. Novel hepatitis D-like agents in vertebrates and invertebrates. *Virus Evol.* 2019;5(2):vez021. doi:10.1093/ve/vez021
9. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat.* 2009;16(12):883–94. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01144.x
10. Shi M, Lin XD, Tian JH, et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature.* 2016;540(7634):539–43. doi:10.1038/nature2016.
11. Shi M, Lin XD, Chen X, et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature.* 2018;556(7700):197–202. doi:10.1038/s41586-018-0012-7
12. Iwamoto M, Shibata Y, Kawasaki J, et al. Identification of novel avian and mammalian deltaviruses provides new insights into deltavirus evolution. *Virus Evol.* 2021;7(1):veab003. doi:10.1093/ve/veab003
13. Paraskevopoulou S, Pirzer F, Goldmann N, et al. Mammalian deltavirus without hepadnavirus coinfection in the neotropical rodent *Proechimys semispinosus*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(30):17977–83. doi:10.1073/pnas.2006750117
14. Walker PJ, Siddell SG, Lefkowitz EJ, et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). *Arch Virol.* 2021;166(9):2633–48. doi:10.1007/s00705-021-05156-1
15. Szirovicza L, Hetzel U, Kipar A, et al. Snake deltavirus utilizes envelope proteins of different viruses to generate infectious particles. *mBio.* 2020;11(2):e03250-19. doi:10.1128/mBio.03250-19
16. De la Peña M, Ceprián R, Casey JL, Cervera A. Hepatitis delta virus-like circular RNAs from diverse metazoans encode conserved hammerhead ribozymes. *Virus Evol.* 2021;7(1):veab016. doi:10.1093/ve/veab016

17. Taylor JM. Infection by hepatitis delta virus. *Viruses*. 2020;12(6):648. doi:10.3390/v1206068.
18. Shi M, Lin XD, Chen X, et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses [published correction appears in *Nature*. 2018 Sep;561(7722):E6. doi: 10.1038/s41586-018-0310-0]. *Nature*. 2018;556(7700):197-202. doi:10.1038/s41586-018-0012-.
19. Lai MM. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus. *J Virol*. 2005;79(13):7951-7958. doi:10.1128/JVI.79.13.7951-7958.200.
20. Fiedler M, RoggendOPC M. Vaccination against hepatitis delta virus infection: studies in the woodchuck (*Marmota monax*) model. *Intervirology*. 2001;44(2-3):154-161. doi:10.1159/00005002.
21. Perez-Vargas J, Amirache F, Boson B, et al. Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo. *Nat Commun*. 2019;10(1):2098. doi:10.1038/s41467-019-10117-.
22. Hetzel U, Szirovicza L, Smura T, et al. Identification of a novel deltavirus in *Boa constrictors*. *mBio*. 2019;10(2):e00014-19. doi:10.1128/mBio.00014-19

ГЛАВА 3

История распространения вируса гепатита D

Методические подходы к реконструкции истории распространения вируса гепатита D в мире и на территории России

До проведения нашего исследования в мировой литературе отсутствовали данные об истории распространения и длительности циркуляции ВГD в человеческой популяции. Работы, посвящённые молекулярной эпидемиологии ВГD, описывают генетическое разнообразие вариантов вируса, циркулирующих в различных регионах мира без учёта временных рамок.

Для того чтобы получить максимально достоверные результаты исследований, целесообразно использование полногеномных последовательностей для построения филогенетических деревьев.

Для реконструкции истории распространения и определения основных циркулирующих генотипов ВГD мы использовали только полностью аттестованные полногеномные референсные последовательности из 40 стран мира. На основании 256 полногеномных референсных последовательностей, которые представлены в настоящее время в основной базе данных нуклеотидных последовательностей (NCBI GenBank), с известным годом и страной сбора образцов, с дивергенцией между образцами не менее 2%, а также 137 полногеномных последовательностей изолятов вируса, циркулирующих на территории России (Республики Тыва, Дагестан, РС(Я)), впервые построено филогенетическое дерево с временной шкалой и изучены данные филогенетические отношения.

Перед проведением Байесовского филогенетического анализа с временной шкалой нами проверено, имеется ли в сформированном массиве последовательностей ВГD взаимосвязь между генетической изменчивостью и функцией времени.

Для включённых в анализ последовательностей ВГD как полногеномных, так и фрагмента R0, были получены кривые линейной регрессии (**рис. 3.1, 3.2**).

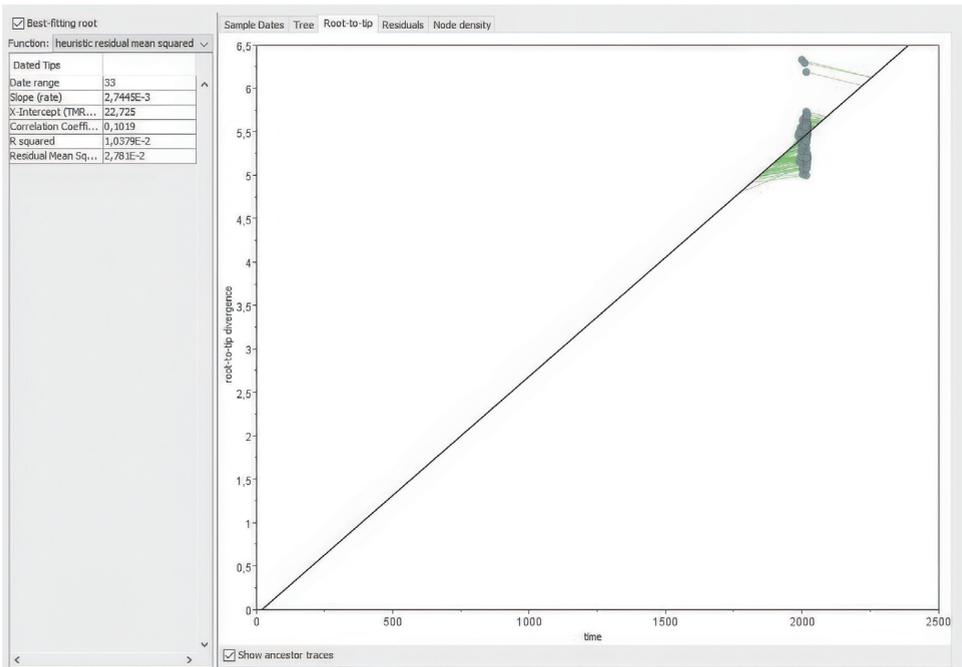


Рис. 3.1. График линейной регрессии временного сигнала для полных последовательностей генома ВГД.

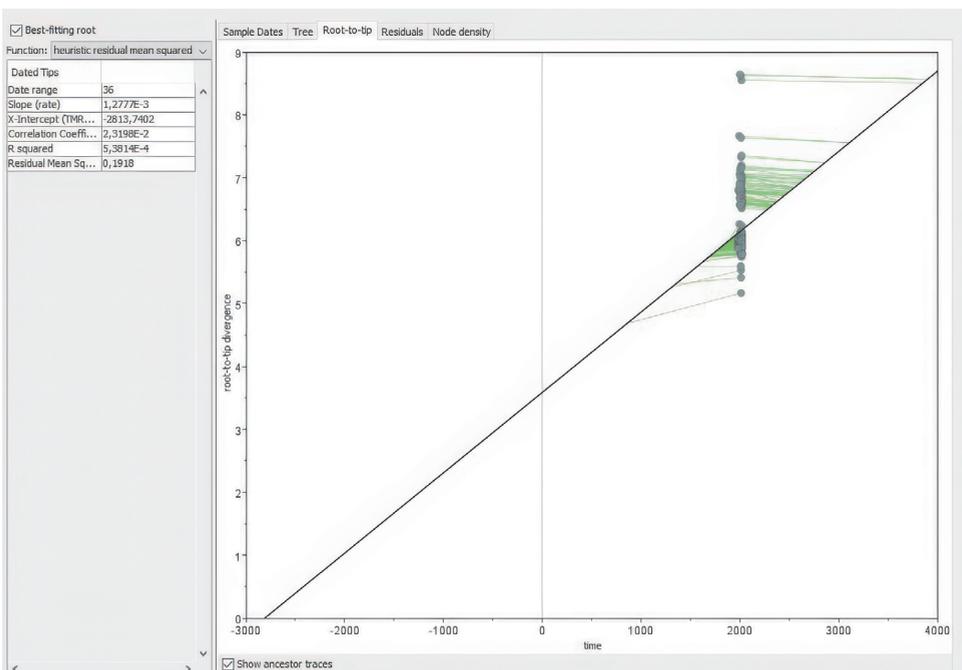


Рис. 3.2. График линейной регрессии временного сигнала участка R0 (400 п. о.) генома вируса ВГД.

На основании графиков были рассчитаны первичные значения скорости накопления нуклеотидных замен.

Такой эффект между этими переменными демонстрирует наличие временного сигнала в наборах данных, который позволяет провести анализ молекулярных часов, чтобы восстановить историю эволюции ВГД в регионах РФ.

Далее мы оценивали эволюционное расхождение (p-distance) между 8 известными генотипами ВГД. Этот показатель демонстрирует количество замен оснований на сайт между последовательностями ВГД различных генотипов. В анализе участвовали 8 нуклеотидных последовательностей, соответствующих референсным для каждого генотипа. Все позиции, содержащие пробелы и недостающие данные, были удалены. При оценке p-distance между анализируемыми полногеномными последовательностями показано, что степень дивергенции между генотипами 1, 2, 4–8 составляет 0,3 и менее, в то время как между этими генотипами и генотипом 3 — 0,65–0,73. При этом показатель p-distance для генотипов 1, 2, 4–8 варьирует в пределах от 0,23 до 0,30 (табл. 3.1).

Аналогичный расчёт был выполнен для участка генома R0 ВГД с целью оценить его репрезентативность для проведения филогенетического байесовского анализа. Для этого фрагмента вирусного генома степень дивергенции (p-distance) между 3 и всеми остальными генотипами составляет 0,66–0,79 аналогично значениям, полученным при анализе полногеномных последовательностей. При этом показатель p-distance для генотипов 1, 2, 4–8 изменяется от 0,19 до 0,35 (табл. 3.2), что также совпадает с результатами анализа полногеномных последовательностей.

Таблица 3.1. Расчёт степени дивергенции (p-distance) между 3 и всеми остальными генотипами, выполненный на основании анализа полногеномных последовательностей ВГД

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Ref X04451 HDV1 Italy 1986								
2. Ref X60193 HDV2 Japan 1991	0,25							
3. RefL22063 HDV3 Peru 1993	0,73	0,69						
4. Ref AF018077 HDV4 Taiwan 1997	0,28	0,23	0,69					
5. Ref AJ584848 HDV5 Mali 2003	0,27	0,23	0,65	0,25				
6. Ref AJ584847 HDV6 Cameroon 2003	0,29	0,24	0,68	0,27	0,24			
7. Ref AJ584844 HDV7 Cameroon 2003	0,29	0,28	0,68	0,29	0,27	0,29		
8. Ref AJ584849 HDV8 Republic of the Congo 2003	0,30	0,27	0,70	0,26	0,27	0,27	0,23	

Таблица 3.2. Расчёт степени дивергенции (p-distance) между 3 и всеми остальными генотипами при использовании фрагмента генома R0 вируса HD для филогенетического анализа

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Ref X04451 HDV1 Italy 1986								
2. Ref X60193 HDV2 Japan 1991	0,30							
3. RefL22063 HDV3 Peru 1993	0,79	0,71						
4. Ref AF018077 HDV4 Taiwan 1997	0,28	0,19	0,74					
5. Ref AJ584848 HDV5 Mali 2003	0,35	0,23	0,69	0,24				
6. Ref AJ584847 HDV6 Cameroon 2003	0,30	0,21	0,67	0,18	0,21			
7. Ref AJ584844 HDV7 Cameroon 2003	0,31	0,28	0,66	0,31	0,23	0,26		
8. Ref AJ584849 HDV8 Republic of the Congo 2003	0,30	0,24	0,78	0,23	0,23	0,25	0,19	

На момент проведения анализа в основной базе данных нуклеотидных последовательностей (NCBI GenBank) с известным годом и страной сбора образцов были представлены 454 полногеномные референсные последовательности и 1306 референсных последовательностей ВГД, аттестованных по участку R0, полученных из различных регионов мира.

На основании полученных нами в настоящем исследовании результатов для проведения филогенетического байесовского анализа могут использоваться не только полногеномные последовательности ВГД, но и частичные последовательности (участок R0 ВГД) как наиболее широко представленные в доступных базах данных и позволяющие, согласно нашим расчётам, корректно оценивать эволюционные различия между вариантами вируса.

Реконструкция истории распространения и длительности циркуляции вируса гепатита D в мире

Анализ вариантов ВГД, циркулирующих в различных регионах мира, показал неравномерность глобального распределения генотипов вируса.

Филодинамический и филогеографический анализ отношений геноизолятов показал существование двух клад ВГД, образованных последовательностями генотипа 3 ВГД, выделенными в Южной Америке (в Бразилии, Перу и Венесуэле) и последовательностями 1, 2, 4–8 генотипов вируса, которые выявлены в других регионах земного шара. Представленные на **рис. 3.3** выделенные фрагменты 1–5 иллюстрируют распределение генотипов ВГД, полученное в нашем исследовании, и будут подробно описаны ниже.

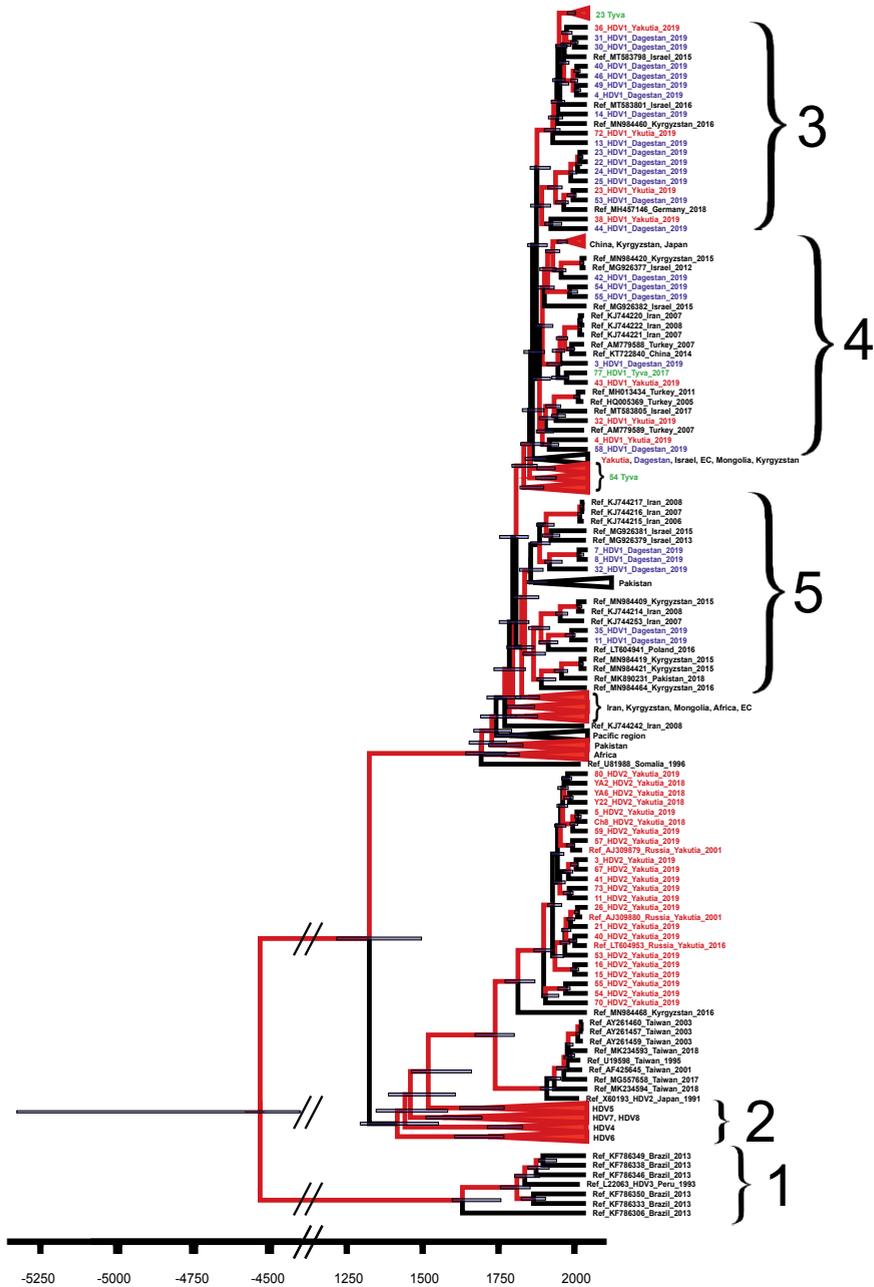


Рис. 3.3. Филогенетический анализ с временной шкалой с использованием байесовского анализа для полногеномных последовательностей ВГД (1619 п. о.); 454 референсных последовательности.

Здесь и далее на подобных рисунках для каждой последовательности указаны номер в базе данных GenBank, генотип ВГД, страна и год выделения. Ветви деревьев красного цвета имеют апостериорную вероятность > 90%. В каждом узле 95% плотность апостериорного распределения, или Highest Posterior Density (HPD) показана серой полосой. По оси абсцисс — время, лет.

На основании данных, полученных при изучении филогенетических отношений, становится очевидным, что общий предок (прародитель) ВГД имеет возраст около 6,5 тыс. лет (95% НРД 4300–7300 лет). В это время произошло разделение на две ветви: генотип 3 ВГД, который циркулирует в Латинской Америке и в настоящее время, и генотипы 1, 2, 4–8.

Генотип ВГД-3 выявлен только в странах Латинской Америки и в современном виде сформирован около 400 лет назад (95% НРД 280–440). Генотип образует отдельную кладу, которая является аутгруппой на филодинамическом дереве для всех современных вариантов вируса (рис. 3.4).

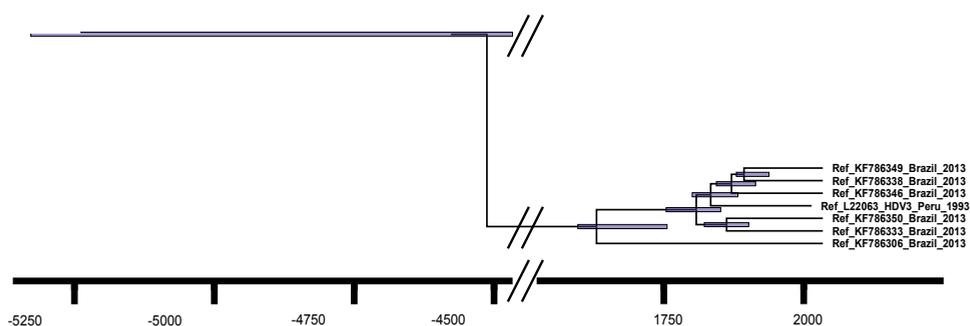


Рис. 3.4. Фрагмент 1 филогенетического анализа с временной шкалой с использованием байесовского анализа для полногеномных последовательностей ВГД (1619 п. о.); референсные последовательности генотипа ВГД-3.

Данные нашего исследования подтверждают начало расхождения ВГД по миру через Африканский континент, который и до нашего исследования считался центром происхождения ВГД [1]. Следует отметить, что в современной литературе отсутствуют данные о циркуляции 3-го генотипа ВГД на Африканском континенте.

На основании данного анализа показано существование второй клады ВГД, сформированной генотипами 1, 2, 4–8 ВГД, циркулирующими в разных регионах мира, и определено историческое время распространения современных вариантов вируса. Общий корень происхождения всех этих генотипов — Африканский континент, расхождение вариантов вируса произошло в этой филогенетической кладе около 1070 лет назад (95% НРД 860–1340).

Генотип ВГД-1 распространён практически повсеместно. Последовательности этого генотипа выделены в странах Европы, Азии, в Африке и Северной Америке. Центр происхождения последовательностей ВГД-1 определяется в Африке около 350 лет назад (95% НРД 270–400) (рис. 3.3).

Генотип ВГД-2 распространён преимущественно в странах Азии (Тайвань, Япония) и в 2016 г. выявлен в Киргизии. Время формирования узла достоверно определяется в странах Средней Азии — около 230 лет назад (95% НРД 170–270) (рис. 3.3).

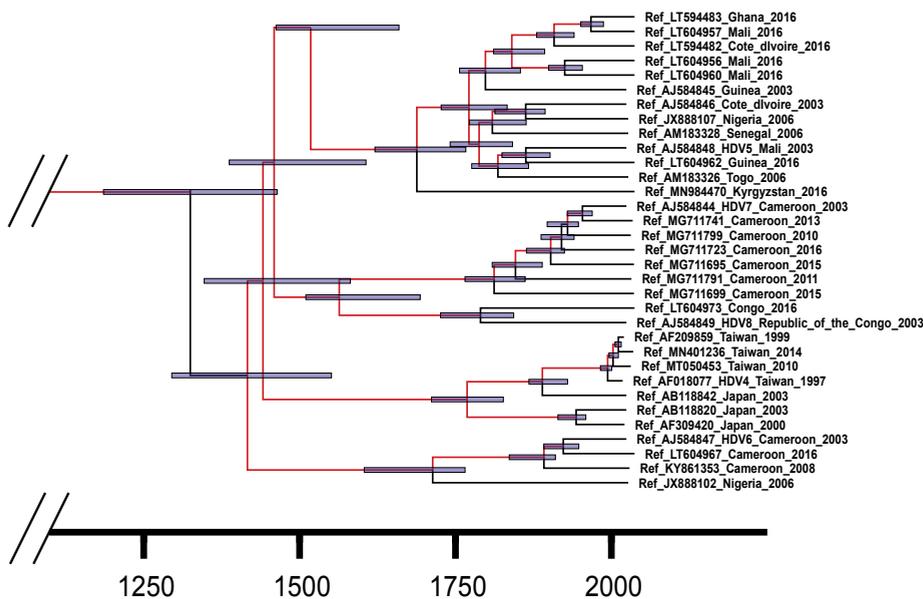


Рис. 3.5. Фрагмент 2 филогенетического анализа с временной шкалой с использованием байесовского анализа для полногеномных последовательностей ВГД (1619 п. о.); референсные последовательности генотипа ВГД-4, 5, 6, 7 и 8.

Генотип ВГД-4 распространён только в странах Тихоокеанского бассейна (Тайвань, Япония). Корень на филогенетическом дереве имеет страну происхождения — Япония, время формирования узла — 270 лет назад (95% HPD 200–330) (**рис. 3.5**).

Генотип ВГД-5 распространён преимущественно в странах Африки: Кот-д’Ивуар, Того, Гана, Мали, Сенегал. Место происхождения — Африканский континент, время формирования узла — 270 лет назад (95% HPD 200–310).

Генотип ВГД-6 распространён только на Африканском континенте: Камерун, Нигерия. Центр происхождения — Африка, время формирования узла — 320 лет назад (95% HPD 270–440).

Генотип ВГД-7 распространён на Африканском континенте (Камерун). Место происхождения — Африка, время формирования узла — 230 лет назад (95% HPD 170–280).

Генотип ВГД-8 распространён на Африканском континенте (Камерун). Центр происхождения — Африка, время формирования узла — 250 лет назад (95% HPD 190–310).

Реконструкция истории распространения и анализ генетического разнообразия вируса гепатита D в эндемичных регионах России

На основании филодинамического анализа с временной шкалой полногеномных последовательностей, выделенных от пациентов с ХГД в регионах РФ

с различной эндемичностью (Республика Тыва — 73 образца, РС(Я) — 39, Республика Дагестан — 25), нами впервые реконструирована история распространения ВГД на территории России (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Реконструкция истории распространения ВГД в различных регионах РФ на основании анализа полногеномных последовательностей ВГД.

Мы представляем историю распространения ВГД на территории России (подробное описание будет дано ниже), которая может быть разделена на несколько этапов:

1. Около 230 лет назад произошёл занос вируса ВГД-1 с территории современного Ирана на территорию Республики Тыва. Там происходило формирование автохтонных клон вируса, характеризующихся циркуляцией изолятов ВГД, выделенных только в данном регионе.

2. Около 180 лет назад из Республики Тыва вирус ВГД-1 перенесён в РС(Я). Тогда же произошло формирование двух больших кластеров вируса на территории региона.

3. 150 лет назад с территории современного Ирана вирус ВГД-1 был занесён на территорию Республики Дагестан, где циркулирует в виде отдельных вариантов и в настоящее время. Тогда же (150 лет назад) с территории Дагестана началось распространение вируса по России и за её пределы.

4. Около 135 лет назад произошёл занос вируса ВГД-2 из Средней Азии (территория современного Кыргызстана) в РС(Я). С того времени вирус ВГД-2 циркулирует на данной территории и не встречается в других регионах РФ.

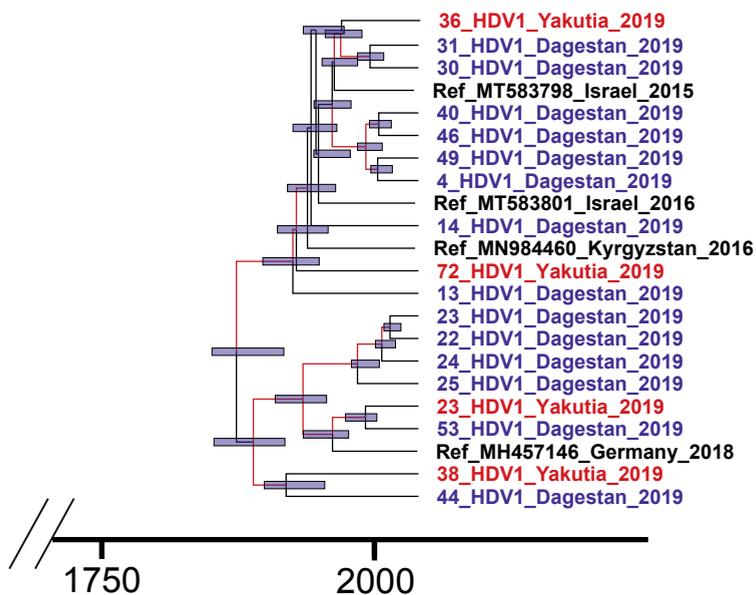


Рис. 3.7. Фрагмент 3 филогенетического анализа с временной шкалой с использованием байесовского анализа для полногеномных последовательностей ВГД (1619 п. о.).

На рис. 3.7 представлена история распространения ВГД на территории Республики Дагестан. Здесь фиксируются многократные точечные заносы ВГД-1 с территории современного Ирана около 150 лет назад (95% HPD 120–190 лет), которые формируют большой кластер с доминированием эпидемических «дагестанских» изолятов вируса.

Вирус циркулировал исключительно в данном регионе недолго, и около 125 лет назад (95% HPD 95–150 лет) произошло его распространение внутри страны из Республики Дагестан в РС(Я). Фрагмент филогенетического анализа, иллюстрирующий историю этого распространения, показан на рис. 3.7. Очевидно, что речь не идёт о прямом переносе ВГД с территории на территорию. На данном этапе анализа отсутствует доступный дополнительный генетический материал промежуточных вариантов распространения вируса внутри страны, приведших к попаданию предковых вариантов, в том числе в РС(Я), где сейчас и циркулируют их потомки.

Следующий перенос вируса из Республики Дагестан в регионы РФ произошёл приблизительно 110 лет назад (95% HPD 85–132 года). Вирус был занесён в Республику Тыва и РС(Я). Тогда же, около 90 лет назад (95% HPD 75–115 лет), по данным нашего исследования, произошла передача вируса в сопредельные страны южного региона: Турцию, Иран, Кыргызстан и Израиль (рис. 3.8).

В это же время продолжается распространение ВГД на территории Республики Дагестан (рис. 3.9).

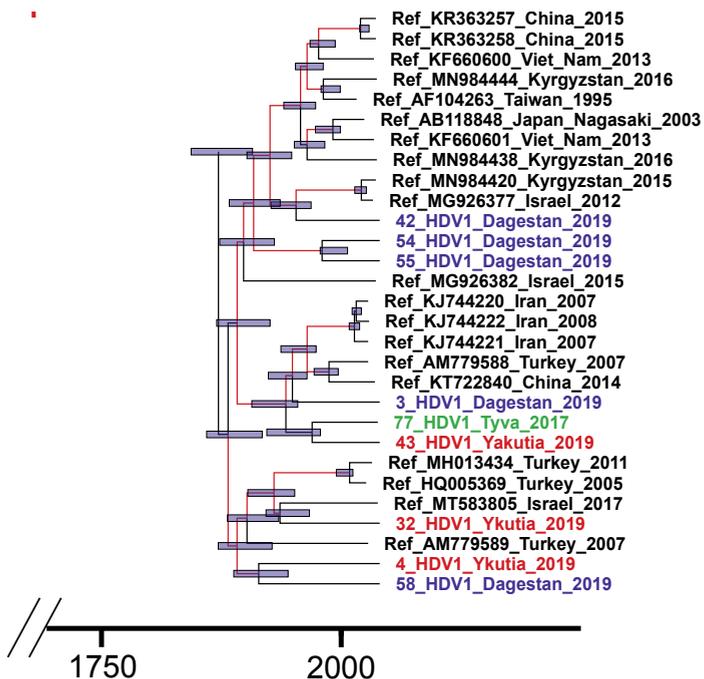


Рис. 3.8. Фрагмент 4 филогенетического анализа с временной шкалой с использованием байесовского анализа для полногеномных последовательностей ВГД (1619 п. о.).

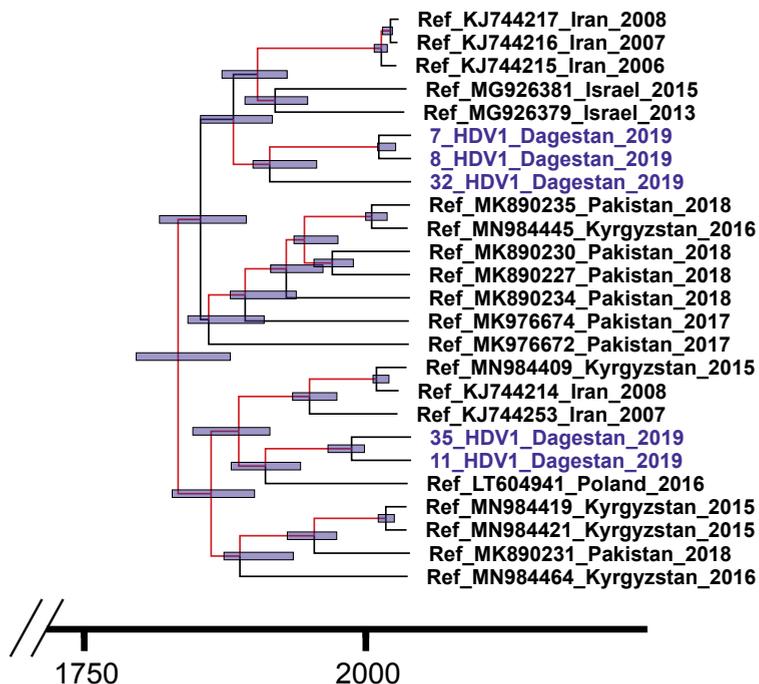


Рис. 3.9. Фрагмент 5 филогенетического анализа с временной шкалой с использованием байесовского анализа для полногеномных последовательностей ВГД (1619 п. о.).

На основании проведённого нами исследования показано, что передача ВГД внутри страны (с невозможностью получить более достоверные сведения из-за отсутствия промежуточных данных) имела место относительно недавно — около 45 лет назад (95% HPD 30–50 лет).

РС(Я) — единственный регион на территории России, где существуют 2 генотипа ВГД — ВГД-1 и ВГД-2 (байесовское филогенетическое дерево ВГД показано на **рис. 3.10**). ВГД-1 имеет обширную историю заносов в этот регион.

В результате реконструкции истории распространения и определения циркулирующих генотипов мы показали, что генотип ВГД-1 начал свою историю на территории РС(Я) в результате заноса из Республики Тыва 180 лет назад (95% HPD 140–208 лет), а также множественных точечных переносов вируса внутри страны (из Республики Дагестан) и с территории современной Турции. Позже (175 лет назад; 95% HPD 130–203 года) отмечено их расхождение на 2 кластера. Все эти импортированные варианты имели восточноевропейское или ближневосточное происхождение: Турция, Румыния и Израиль. Часто варианты этого генотипа сначала циркулировали в России, на территории Республики Дагестан или Республики Тыва, а уже потом были завезены в РС(Я). Первый кластер имеет близкородственных соседей из Канады, Кыргызстана, Монголии и Израиля. Второй кластер сформирован близкородственными соседями из Израиля, Румынии и Франции. Кластеры образованы древними вариантами ВГД — точки расхождения составили около 100 лет для разных изолятов.

Все последовательности ВГД-2 из РС(Я) относятся к субгенотипу 2b и образуют монофилетическую группу, что свидетельствует о существовании «эффекта основателя», т. е. формирования данной группы в результате единой волны интродукции. Появившись 135 (95% HPD 60–350) лет назад, генотип ВГД-2 широко распространился по территории РС(Я), но не вышел за пределы этого региона, т. к. нигде в России пока не обнаружен [2].

Вопреки ранее существовавшим представлениям о том, что вариант ВГД-2 попал в РС(Я) из Восточной Азии, наши данные продемонстрировали наличие промежуточного предка, ближайший «потомок» которого сейчас находится на территории современного Кыргызстана.

Результаты филогенетического анализа показали, что первый занос ВГД на территорию России произошёл около 210 лет назад (95% HPD 165–250 лет) с территории современного Кыргызстана и из Монголии в Республику Тыва. Вероятно, увеличение числа охарактеризованных референсных полногеномных последовательностей внесёт корректировки в полученные в настоящее время данные. Интродукция определила начало циркуляции ВГД-1 и положила начало формированию на территории Республики Тыва эндемичного региона с группированием 3 больших кластеров из изолятов, характерных для данной территории, и дальнейшим распространением вируса по территориям РФ (**рис. 3.11**).



Рис. 3.10. Байесовское филогенетическое дерево на основе полногеномных последовательностей ВГД, выделенных в РС(Я).

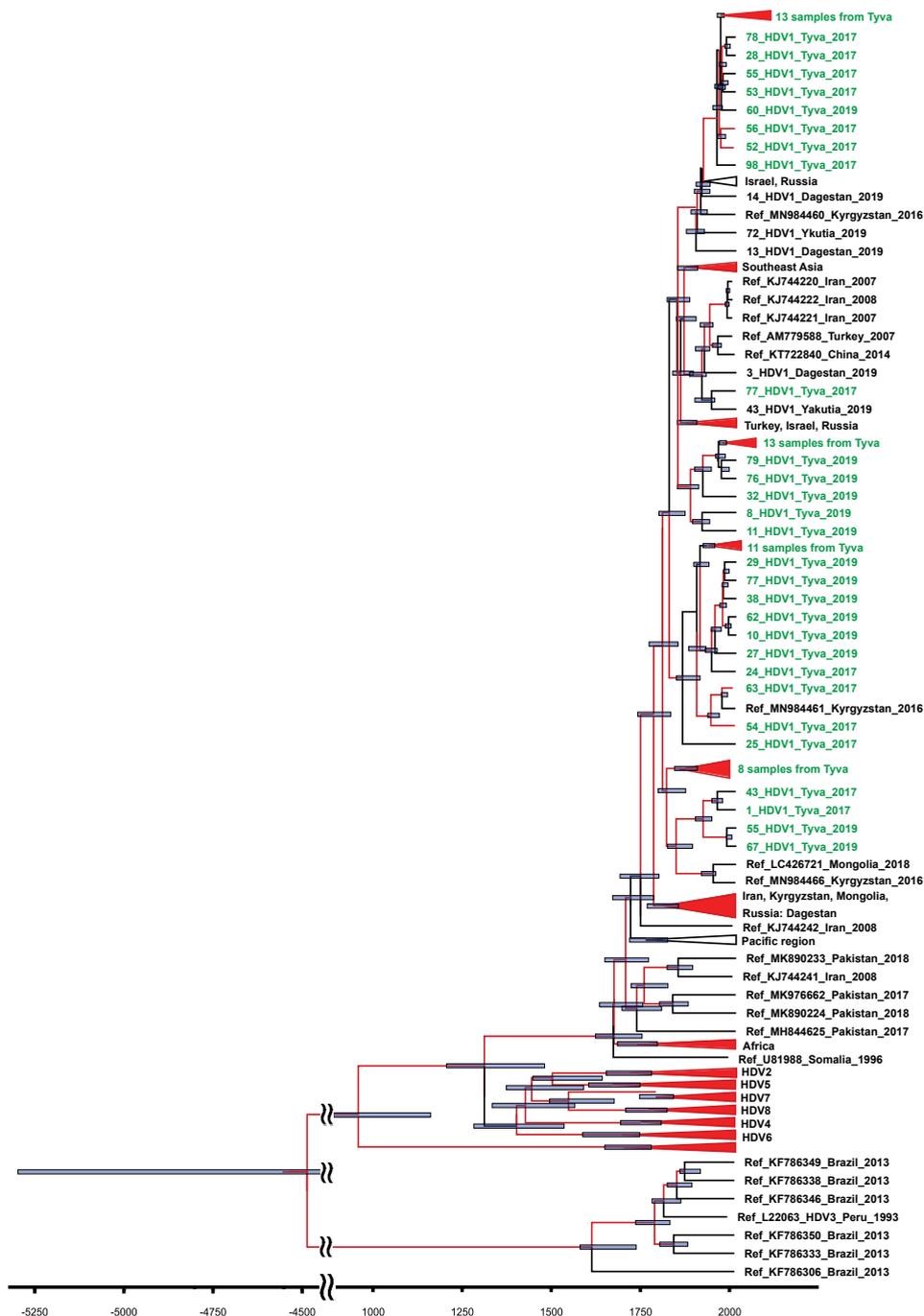


Рис. 3.11. Байсовское филогенетическое дерево на основе полных последовательностей генома BGD, выделенных в Республике Тыва.

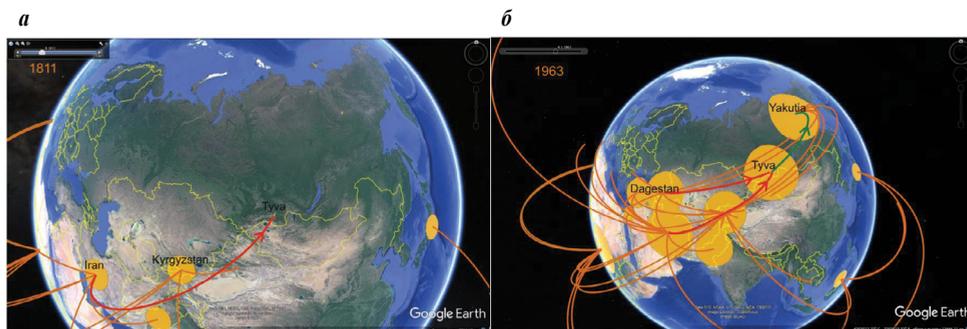


Рис. 3.12. Филогеографическая дисперсия ВГД в Республике Тыва для первой (а) и второй (б) волн интродукции (байесовский филодинамический анализ). Пространственно-филогенетическая реконструкция эволюционной динамики, прослеживаемой в исследовании, показана на карте, относящейся к региону исследования. Красные линии указывают на импорт ВГД в Республику Тыва, зелёные линии — на импорт из Республики Тыва.

Первая клада изолятов ВГД, будучи наиболее древней, включает 3 субклады последовательностей из Республики Тыва, Монголии и Кыргызстана, а время её наиболее позднего общего предка датируется 1811 г. (95% НРД 1741–1834). Эти варианты вируса произошли от предков, которые были связаны с Ближним Востоком и Центральной Азией. Это событие, приведшее к первой волне заноса ВГД в Республику Тыва, показано как филогеографическая дисперсия на **рис. 3.12, а**. Дальнейшее расхождение геновариантов вируса началось после 1810 г. (95% НРД 1773–1854) и привело к образованию 3 субклад в 1821 г. (95% НРД 1799–1876), 1866 г. (95% НРД 1850–1917) и в 1889 г. (95% НРД 1853–1913) соответственно. После этого ВГД продолжал циркулировать как на территории современной Российской Федерации, так и за её пределами. Вторая клада последовательностей ВГД из Республики Тыва появилась позже. Её самый недавний общий предок датируется 1963 г. (95% НРД 1953–1979) и возник в результате второй волны интродукции ВГД в регион, на этот раз с других территорий России (верхний кластер на рис. 3.11 и филогеографическая дисперсия на рис. 3.12, б). На филогенетическом дереве корень этой клады сгруппирован вместе с изолятами ВГД из России (Республика Дагестан и РС(Я)) и Кыргызстана.

Таким образом, длительная циркуляция ВГД на одной территории привела к формированию эпидемических вариантов ВГД в Республике Тыва, как и на других эндемичных территориях. Постоянное присутствие ВГД на территории Республики Тыва, безусловно, обеспечивается постоянной реализацией совместных путей передачи ВГВ и ВГД.

Наши исследования показали, что распространение предков современных вариантов ВГД произошло относительно недавно, равно как и формирование эндемичных по этой инфекции территорий.

В связи с этим следующей задачей нашего исследования стала необходимость реконструкции истории распространения на территории Республики Тыва ВГВ.

Реконструкция истории распространения вируса гепатита В на территории Республики Тыва

Поскольку жизненный цикл ВГД не может быть осуществлён без ВГВ, нами реконструированы история заносов, время формирования и распространения основных генотипов ВГВ на территории Республики Тыва при использовании изолятов ВГВ от больных ХГВ из этого региона [3]. Как уже было сказано ранее, репликация ВГД значительно подавляет репликацию ВГВ в инфицированном организме, поэтому для восстановления истории распространения ВГВ нами были использованы последовательности вируса, полученные от моноинфицированных пациентов из этого же региона.

Перед проведением байесовского филогенетического анализа мы проверили, есть ли генетические изменения между точками отбора проб в наборах данных ВГВ, которых было достаточно для получения статистически значимой связи между генетической дивергенцией и временем. Кривые линейной регрессии наблюдались для наборов данных ВГВ (рис. 3.13), что указывает на положительную корреляцию между генетической дивергенцией и временем отбора проб. Такой эффект между этими переменными демонстрирует наличие временного сигнала в наборах данных, который позволяет провести анализ молекулярных часов, чтобы восстановить историю эволюции ВГВ в Республике Тыва.

Для реконструкции истории распространения ВГВ на территории Республики Тыва построено филогенетическое дерево с временной шкалой на основании анализа нуклеотидной последовательности участка S-гена ВГВ (672 п. о., 149–766; нумерация по прототипному штамму DM059405) для 73 изолятов, выделенных в 2008–2009 гг. от пациентов с ХГВ, проживающих на территории Республики Тыва (на рис. 3.14 обозначены Тува и выделены красным цветом).

На рис. 3.14 представлено филогенетическое дерево, которое включает референсные последовательности ВГВ различных генотипов (А–F) с известной датой сбора и страной происхождения образца. В качестве референсных образцов также представлены изоляты ВГВ, выделенные из мумифицированного материала, полученного в ходе археологических исследований в Германии, Венгрии, Киргизии и Казахстане (ДНК вируса длительное время сохраняется без разрушения). Эти материалы обозначены на дереве как ancient с датировкой возраста органических ископаемых по углероду-14. В связи с возможностью использовать такие точные данные реконструкция истории распространения ВГВ представляется следующим образом. Для исследуемых образцов из Республики Тыва показана циркуляция двух генотипов А (3 образца — 4,8%) и D (70 образцов — 95,2%).

В отличие от истории эволюции ВГД в Республике Тыва, охватывающей около двух веков, история эволюции вариантов ВГВ в этом регионе намного длиннее и охватывает более тысячи лет (рис. 3.14). Для субгенотипа А2 ВГВ первый занос в регион определяется в 999 г. (95% НРД 240 г. до н.э. – 1199 г.). В эту же полиморфную группу входят представители Кубы, Польши, Японии, Бразилии, Испании, Великобритании и Швеции. Это ещё раз демонстрирует длительную и широкую географию распространения ВГВ в мире. На филогенетическом

дереве отмечается большая длина ветвей, которая определяет отношение этих вариантов к одному генотипу А и свидетельствует о том, что их общий предок существовал несколько сотен лет назад.

История эволюции преобладающего в Республике Тыва генотипа D очень сложна. Субгенотип D1 был завезён в регион в 972 г. (95% HPD 535–1253) и стал широко распространённым вариантом. Изоляты ВГВ субгенотипа D1 образуют монофилетическую группу, состоящую из 25 последовательностей из Республики Тыва, объединяясь с несколькими штаммами из Казахстана и Китая. Ещё 18 последовательностей субгенотипа D1 из Республики Тыва сгруппированы с изолятами из Китая, Индии, Монголии, Узбекистана, Бельгии и Кубы со временем более 100 лет до отхождения от самых недавних общих предков в этой группе.

Субгенотип D2 также широко распространён в Республике Тыва и попадал в регион несколько раз, начиная с 1274 г. (95% HPD 936–1384). Интродукции субгенотипа D3 в регионе датируются 1173 г. (95% HPD 1005–1618). Последовательности D3 из Республики Тыва объединены с изолятами из Сирии, Ирана и Дальнего Востока России (Хабаровский край и Чукотка).

Последовательности изолятов ВГВ из Республики Тыва, которые можно классифицировать как субгенотип D5, сгруппированы с изолятами из Судана и Египта, их расчётное время до самых недавних общих предков датируется 1201 г. (95% HPD 1172–1509 г.) и 1349 г. (95% HPD 1132–1736) соответственно.

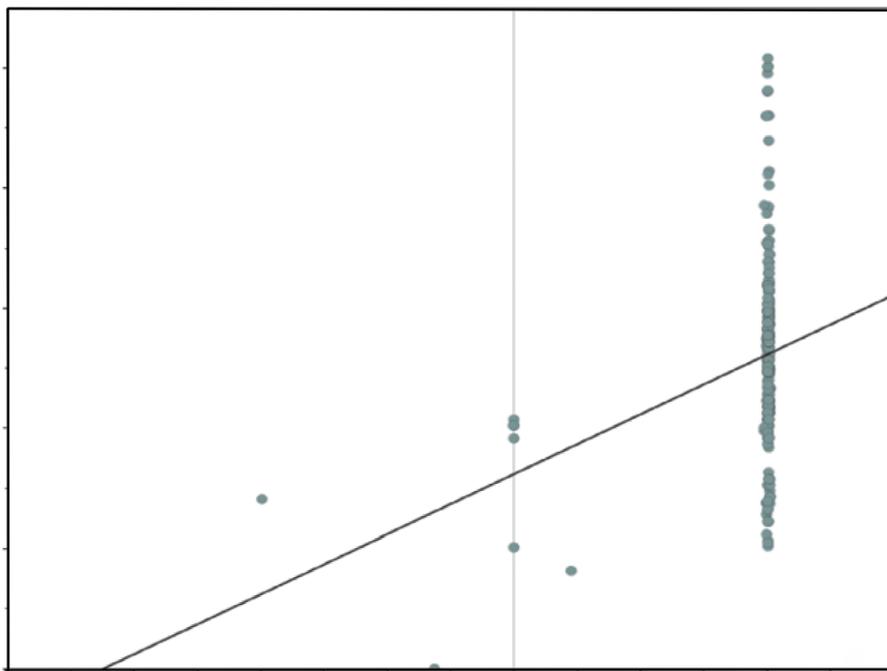


Рис. 3.13. Графики линейной регрессии временного сигнала для 676-нуклеотидного фрагмента S-гена ВГВ.

Таким образом, при анализе филогенетических отношений и реконструкции истории распространения и времени заноса ВГВ на территорию Республики Тыва показано, что изоляты ВГВ, циркулирующие в этом регионе, имеют историю эволюции протяжённостью несколько тысячелетий. Высокая степень генетического разнообразия ВГВ свидетельствует об интенсивной циркуляции вируса в регионе на протяжении длительного времени. Можно утверждать, что на протяжении столетий Республика Тыва оставалась эндемичным по ВГВ регионом, что нашло отражение в формировании эпидемических вариантов вируса, характерных для данной территории. Распространение же ВГД произошло на фоне интенсивной циркуляции ВГВ, обеспечившей высокую степень возможности суперинфекции, которая, как известно, заканчивается формированием хронической ВГД-инфекции. По-видимому, активное распространение ВГД связано с большим количеством восприимчивых к суперинфекции ВГВ-инфицированных пациентов в этом регионе. Данная ситуация требует внедрения скрининга и профилактики ВГД среди лиц, инфицированных ВГВ.

Реконструкция истории распространения вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия)

Байесовский анализ последовательностей ВГВ из РС(Я) был направлен на понимание феномена необычного распространения генотипов этого вируса в данном регионе. Все последовательности ВГВ-А из РС(Я) относятся к субгенотипу А2 и сгруппированы в несколько кластеров со штаммами разного происхождения, в основном из Беларуси и Польши, возраст узла около 600 (95% НРД 50–715) лет, что указывает на занос генотипа ВГВ-А в РС(Я) с территории Восточной Европы во времена начала освоения Сибири (рис. 3.15).

Филодинамический анализ показал, что субгенотип D3 ВГВ, распространённый в РС(Я), имел широкое распространение на всей территории России. Время, когда этот вариант завезён на территорию России, датируется 820 г. (95% НРД 100–1020). Этот вариант ВГВ отделился около 1160 (95% НРД 76–1380) лет назад от предка штаммов, которые в настоящее время распространены в Индии, Китае, Пакистане и Иране. Вся эта группа восходит к варианту ВГВ, найденному в древних могилах в Казахстане (датируемый 851 г.). Второй вариант генотипа ВГВ-D из РС(Я) относится к субгенотипу D2, который также широко распространён в разных регионах России. Этот субгенотип был впервые завезён на территорию региона около 900 (95% НРД 100–1045) лет назад [2].

Анализ эффективного числа инфекций для генотипов ВГВ-А и ВГВ-D в РС(Я) продемонстрировал начало медленного экспоненциального роста в 1990-е гг. для обоих генотипов ВГВ (рис. 3.16). Однако величина прогнозируемого эффективного числа инфекций была на несколько десятичных логарифмов выше для ВГВ-А (рис. 3.16, а) по сравнению с ВГВ-D (рис. 3.16, б). Кроме того, ВГВ-D продемонстрировал снижение эффективного числа инфекций по-

сле 2010 г. с последующим восстановлением в последние годы. Изменения Re во времени, указывающие на количество случаев новых инфекций из одного источника и прогнозируемые с помощью анализа Birth-Death Skyline, показали существенные различия в популяционной динамике генотипов ВГВ-А и ВГВ-Д в РС(Я) (рис. 3.17).

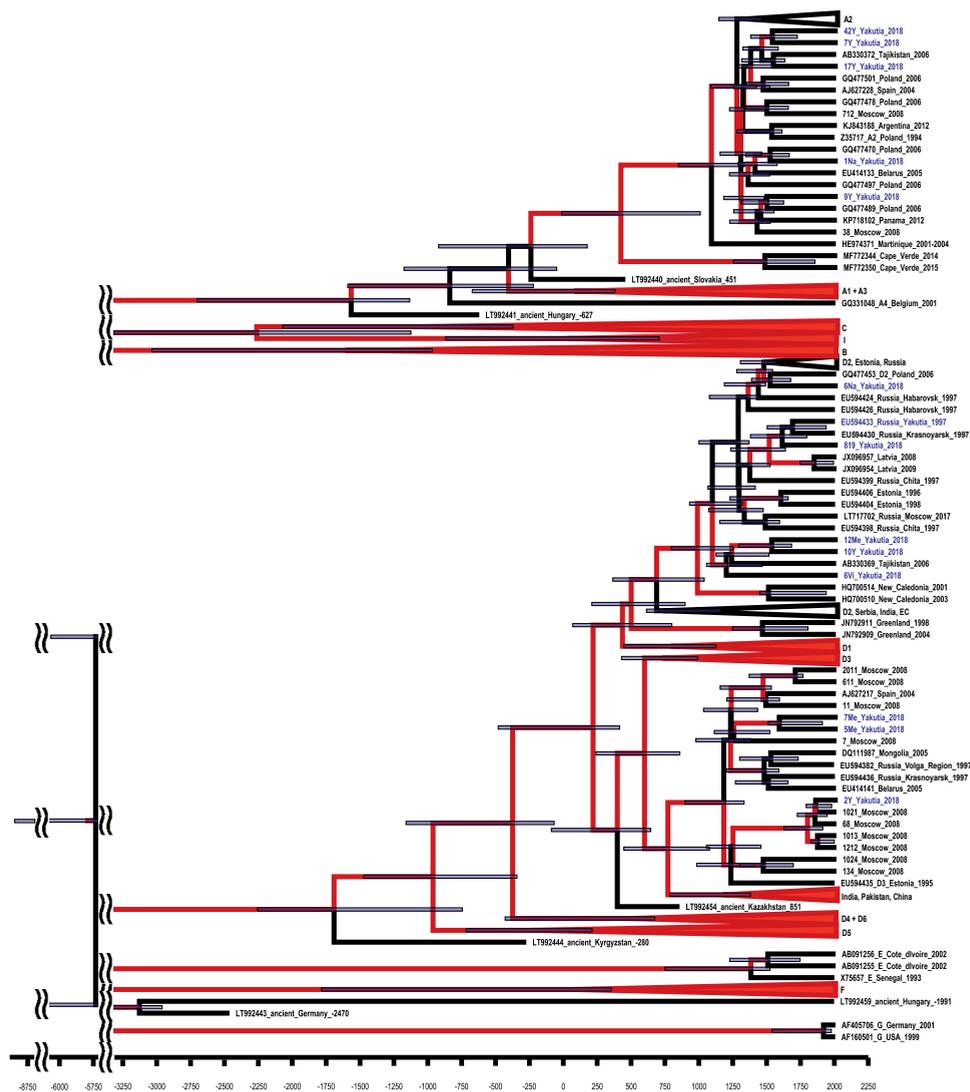


Рис. 3.15. Филогенетическое дерево с временной шкалой, основанное на полных последовательностях генома ВГВ, выделенных в РС(Я).

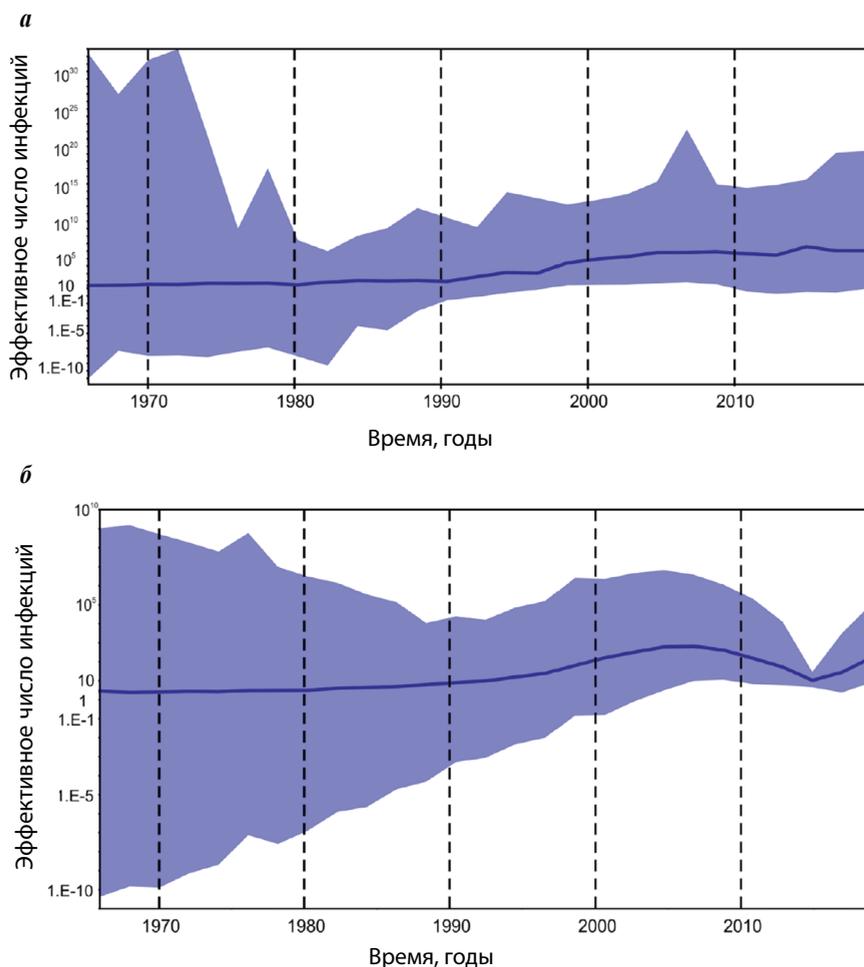


Рис. 3.16. Реконструкция SkyGrid для генотипов ВГВ-А (а) и ВГВ-Д (б) в РС(Я). Графики показывают взаимосвязь между временем, выраженным в годах (ось X), и эффективным числом инфекций (ось Y). Кривая соответствует среднему значению, 95% HPD интервал показан заливкой.

Значения R_e для ВГВ-А быстро увеличивались примерно в 1980-е гг., достигли пика в 1990-х гг. и быстро снизились в 2000-х гг. (рис. 3.17, а). Реконструированная популяционная динамика ВГВ-А совпала с динамикой заболеваемости острым гепатитом В в РС(Я), что позволяет предполагать, что эпидемия острого гепатита В в регионе в 1990-е гг. была связана именно с этим генотипом ВГВ. В отличие от ВГВ-А, генотип ВГВ-Д продемонстрировал экспоненциальный рост значений R_e в 1950-х гг., который достиг плато в 1960-х гг. и остаётся стабильным до сих пор (рис. 3.17, б). Такая стабильность популяционной динамики ВГВ-Д подтверждает данные сероэпидемиологического исследования в РС(Я), продемонстрировавшего продолжающуюся циркуляцию ВГВ, в том числе в вакцинированном поколении [4].

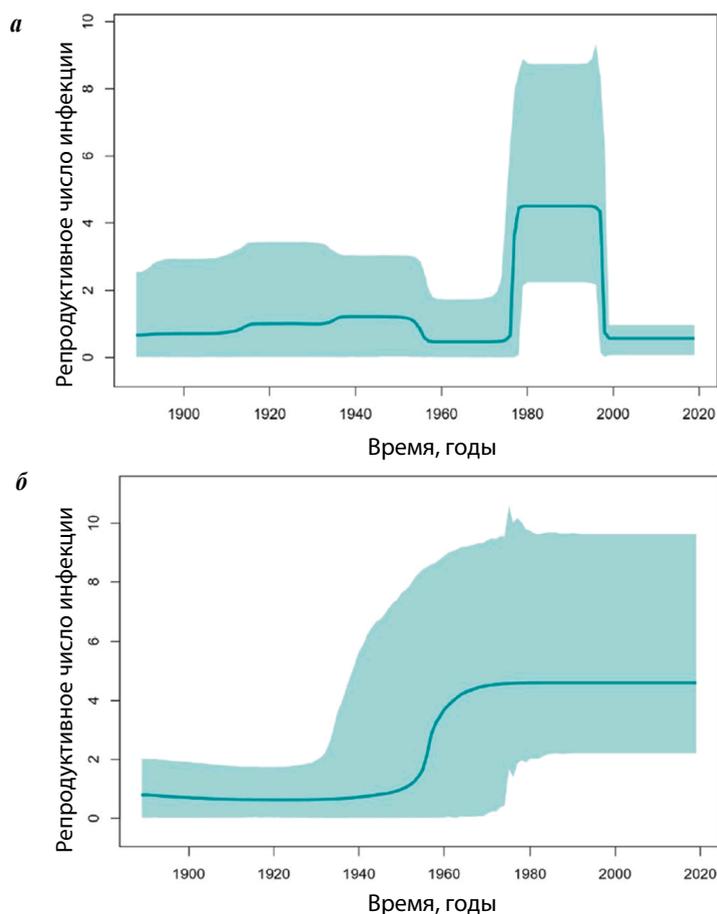


Рис. 3.17. Birth-Death Skyline реконструкция для генотипов ВГВ-А (а) и ВГВ-Д (б) в РС(Я). Графики показывают взаимосвязь между временем, выраженным в годах (ось X), и репродуктивным числом инфекций (ось Y). Кривые соответствуют среднему значению, 95% HPD интервал показан заливкой.

Литература

1. François-Souquière S, Makuwa M, Bisvigou U, Kazanji M. Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central Africa. *Infect Genet Evol.* 2016;39:12–21. doi:10.1016/j.meegid.2015.12.021
2. Karlсен AA, Kyuregyan KK, Isaeva OV, et al. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):452. doi:10.1186/s12879-022-07444-w
3. Isaeva OV, Kyuregyan KK, Karlсен AA, et al. Silent HDV epidemics culminates in high levels of liver cirrhosis in endemic region despite 20 years of HBV vaccination. *J Viral Hepat.* 2023;30(3):182–94. doi: 10.1111/jvh.13783
4. Kyuregyan KK, Kichatova VS, Isaeva OV, et al. Coverage with timely administered vaccination against hepatitis B virus and its influence on the prevalence of HBV infection in the regions of different endemicity. *Vaccines (Basel).* 2021;9(2):82. doi: 10.3390/vaccines9020082

ГЛАВА 4

Эпидемиология гепатита D

Инфицирование ВГD может происходить одновременно с заражением ВГВ (коинфекция) или в виде суперинфекции на фоне уже существующего ХГВ. Одновременное инфицирование ВГВ и ВГD может приводить к заболеванию в умеренной или тяжёлой форме или даже к фульминантному гепатиту, но обычно наступает полное выздоровление и ХГD развивается редко (менее чем в 5% случаев) [1].

Суперинфекция ВГD при ХГВ, как правило, принимает хроническую форму и ускоряет развитие более тяжёлого заболевания в любом возрасте у 70–90% пациентов [2].

Как и ВГВ, ВГD передаётся при контакте с кровью или другими физиологическими жидкостями инфицированного человека [1]. Эксперименты на шимпанзе продемонстрировали, что для инфицирования требуется незначительное количество инокулаума [3]. Существуют свидетельства о половой передаче ВГD, лица с рискованным сексуальным поведением являются группой повышенного риска инфицирования [4]. Возможна также внутрисемейная передача вируса, являющаяся скрытой формой парентерального инфицирования; она, по-видимому, широко распространена в эндемичных по ВГD регионах [5]. При этом необходимо отметить, что вертикальная передача от матери ребёнку случается крайне редко.

Как правило, заражение детей ВГD происходит в раннем возрасте в виде суперинфекции на фоне полученной перинатально ВГВ-инфекции [6]. В то же время данные о внутрисемейной передаче ВГD крайне ограничены, механизмы формирования семейных очагов инфекции требуют дальнейших исследований.

Данные о распространённости ВГD в мире в целом и на отдельных территориях носят в значительной степени оценочный характер и основываются на результатах сероэпидемиологических исследований на ограниченных выборках. Так, в 2012 г., по примерным оценкам, около 15 млн человек в мире имели хроническую коинфекцию ВГВ и ВГD [7].

Показателем широты распространения ВГD-инфекции служит частота выявления анти-ВГD среди HBsAg-положительных лиц. Именно на основании выявления суммарных анти-ВГD (классов IgG и IgM) у HBsAg-положительных лиц основана первичная диагностика гепатита D.

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

- зоны высокой эндемичности — частота анти-ВГD составляет свыше 50%;
- зоны средней эндемичности — частота анти-ВГD составляет 30–50%;
- зоны низкой эндемичности — частота анти-ВГD колеблется от 10 до 30%;
- зоны очень низкой эндемичности — частота анти-ВГD не превышает 10% [8].

Географическое распределение зон эндемичности и распространённость в них генотипов ВГD приведены на **рис. 4.1**. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), районы с широкой распространённостью включают Средиземноморье, Ближний Восток, Пакистан, Центральную и Северную Азию, Японию, Тайвань, Гренландию, некоторые части Африки (в основном Африканский Рог и Западную Африку), бассейн Амазонки и некоторые части Тихого океана. В Северной Америке, Северной Европе, Южной Африке и Восточной Азии распространённость невысокая [9, 10].

Благодаря повышению настороженности медицинских работников в отношении гепатита D и улучшению возможностей лабораторной диагностики в настоящее время появляются данные о распространённости этой инфекции в развивающихся странах [9, 11].

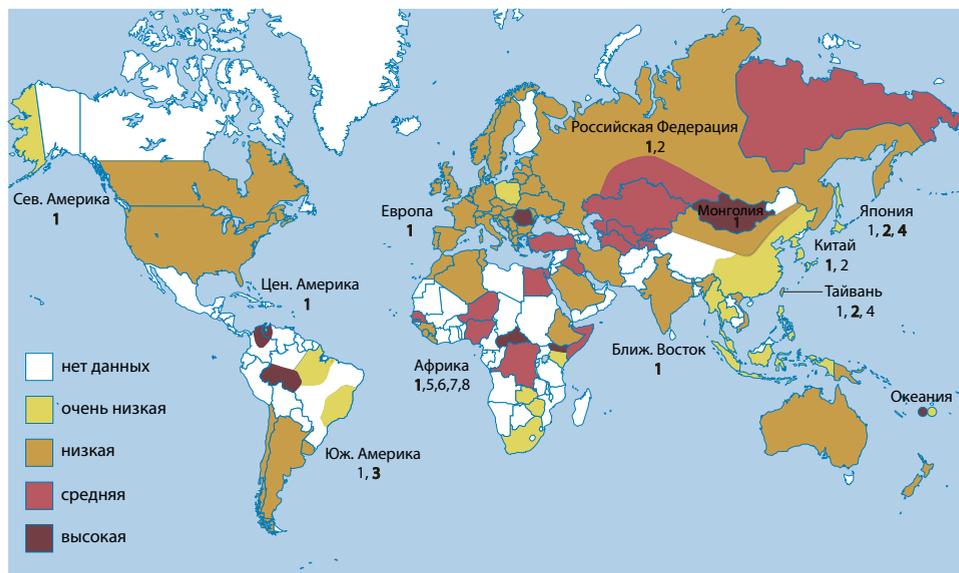


Рис. 4.1. Распространённость ВГD в мире.

Для каждого региона указаны встречающиеся генотипы вируса, доминирующие выделены жирным шрифтом.

В Монголии, где заболеваемость ГЦК является самой высокой в мире [12], в последнее время была отмечена чрезвычайно высокая частота выявления анти-ВГD — 67% среди HBsAg-положительных лиц, что составляет, по оценочным данным, 136 000 случаев заболевания гепатитом D по всей стране [13].

Схожие показатели частоты выявления антител обнаружены среди «носителей» HBsAg в Габоне, Камеруне и Нигерии. В последние годы анти-ВГD были найдены более чем у 30% HBsAg-положительных лиц в Мавритании, у 50% HBsAg-положительных пациентов с ЦП из Центральной Африканской Республики и среди 11,4% HBsAg-положительных беременных женщин на севере Бенина [10].

Западный бассейн Амазонки, включая Бразилию, Перу, Эквадор, Венесуэлу и Колумбию, имеет один из самых высоких показателей инфицированности населения ВГD в мире [14]. В Бразилии вспышки заболевания регистрируют преимущественно среди коренного населения страны [15, 16]. Недавнее исследование, проведённое в этой стране, показало, что почти треть (29,5%) пациентов с гепатитом В коинфицированы ВГD [14].

В табл. 4.1 представлены сводные данные по оценке распространённости анти-ВГD среди HBsAg-положительных лиц в различных регионах мира.

Необходимо отметить, что разработка новых методов диагностики (новый количественный анализ методом захвата антител с использованием микрочипов (Q-MAC) позволяет не пропустить 7,1% ложноотрицательных образцов, полученных при проведении исследования традиционным методом ИФА [17].

Таблица 4.1. Распространённость ВГD-инфекции среди лиц, инфицированных ВГВ, в разных регионах мира

Регион мира	Распространённость анти-ВГD среди HBsAg (+), %	Автор, год публикации
Чукотка	46,2	И.В. Карандашева, 2010 [19]
Средиземноморский бассейн	14,74–36,57	N. Amini, 2013 [20]
Восточная Европа (Румыния)	23,1	L. Gheorghe, 2015 [21]
Западная Европа	0,85–9,90	T. Stroffolini, 2020 [22] A. Servant-Delmas, 2014 [23]
США	3,4	T. Kushner, 2015 [24]
Монголия	67	X. Chen, 2017 [17]
Западная Африка	25,0–46,73	S. Groc, 2019 [25] E.K. Butler, 2018 [26]
Бассейн Амазонки	22,37	C. Scarponi, 2019 [27]
Республика Молдова	25–27	A. Turcanu, 2019 [28]
Республика Узбекистан	80,7	M. Khodjaeva, 2019 [29]
РС(Я)	17–35	C.C. Слепцова, 2019 [30]
Москва	21,7	Д.Т. Абдурахманов, 2019 [31]
Республика Тыва	32,7	O.V. Isaeva et al., 2023 [32]
Республика Дагестан	15,0	C.A. Магомедова, 2023 [33]

Эти результаты получены при проведении исследований по выявлению анти-ВГD среди «носителей» HBsAg в Монголии.

Для оценки распространённости ВГD с использованием модели случайных эффектов был проведён анализ баз данных с 1977 по 2016 г. [18]. Размер выборки составил около 40 млн человек, проанализировано 182 статьи из 61 страны. Авторами показано, что в среднем в мире распространённость ВГD-инфекции составила 0,98%; среди HBsAg-положительных — 14,57%.

Серопревалентность составила:

- в смешанной популяции без факторов риска — 10,58% (в 2 раза выше, чем оценивалось ранее);
- среди потребителей инъекционных препаратов — 37,57%;
- среди лиц с рискованным сексуальным поведением — 17,01%.

Глобальная распространённость инфекции, вызываемой ВГD, неизвестна из-за применения разнородных и нестандартизованных методов скрининга и ограниченной доступности тестирования на многих территориях.

Зарегистрированные показатели распространённости занижены в связи с отсутствием во многих странах проведения обязательного тестирования на наличие маркеров инфицирования ВГD пациентов, инфицированных ВГВ, что приводит к отсутствию верификации диагноза.

В общенациональном исследовании, проведённом в США с участием 25 603 пациентов с ВГВ, только 8,5% пациентов когда-либо проходили тестирование на ВГD [24]. Е.К. Manesis и соавт. сообщили, что только треть греческих пациентов с ХГВ тестированы на наличие анти-ВГD [34]. Также, по данным К. El Bouzidi и соавт., только у 40% британских пациентов с ХГВ определяли анти-ВГD [35].

Показатели тестирования на ВГD в повседневной клинической практике низкие, несмотря на рекомендации EASL по всеобщему скринингу [36]. Введение «рефлексного тестирования» пациентов, имеющих HBsAg, на наличие анти-ВГD привело к 5-кратному увеличению числа пациентов с ВГВ, у которых диагностирован ВГD. А. Palom и соавт. показали, что у 60% пациентов с положительными анти-ВГD и РНК ВГD не было выявлено факторов риска инфицирования [37]. Очевидно, что тестирование маркеров инфицирования ВГD только у пациентов с факторами риска пропускает большинство положительных случаев в других группах пациентов.

При анализе 17 международных наборов данных по инфекционным заболеваниям, содержащих ежегодную заболеваемость вновь зарегистрированными случаями ВГВ и ВГD за 1999–2020 г., выявлено более 700 000 и 9000 случаев соответственно [38].

Если ранее считалось, что 248–292 млн человек в мире инфицированы ВГВ и из них 15–20 млн имеют хроническую ВГD-инфекцию [7], то на основании опубликованного метаанализа Н.У. Chen и соавт. становится очевидным, что 62–72 млн человек в мире инфицированы ВГD, что в 2 раза превышает распространённость вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), которая, по данным ВОЗ, в 2017 г. составила 36,9 млн человек [9, 18].

Позднее опубликованы данные А. Stockdale и соавт., по оценкам которых глобальная распространённость ВГD значительно ниже — около 12 млн (8,7–18,7 млн) пациентов в мире имеют анти-ВГD [39]. При этом, по расчётным данным, в общей популяции инфицированным ВГD является 1 из 22 пациентов с гепатитом В, что составляет 4,5%. Среди пациентов гепатологических центров этот показатель выше — 16,4% (14,6–18,6%), т. е. 1 из 6 пациентов имеет маркеры инфицирования ВГD.

Такая оценка претерпела критику в связи с тем, что данные исследования были сосредоточены в группах риска и регионах с самым высоким бременем ВГD [40]. Авторы утверждают, что самая высокая распространённость анти-ВГD существует в общей популяции Монголии — 60,1%. Также показано, что после корректировки с учётом размера популяции лиц, позитивных по HBsAg, и уровня позитивности по РНК ВГD в Китае было зафиксировано самое высокое абсолютное число случаев вирусемии ВГD (РНК ВГD+). Важным представляется отметить, что выявление РНК ВГD среди анти-ВГD-положительных образцов колеблется от 41 до 85%, что подтверждает необходимость рефлексного тестирования с последовательным определением двух маркеров инфицирования ВГD (анти-ВГD и РНК ВГD).

Вероятно, распространение ВГD можно было бы практически полностью предотвратить среди населения индустриальных стран, в которых высок охват вакцинацией населения против гепатита В, но вирус возвращается в Западную Европу с мигрантами, прибывающими из эндемичных районов инфицирования, главным образом из Румынии, Турции, республик бывшего Советского Союза и Северной Африки.

Многочисленные исследования показали увеличение распространённости вследствие миграционных потоков из эндемичных стран ВГD в странах, где ранее вирус не был распространён [41–43]. Например, в Австралии у иммигрантов, родившихся в Африке, был отмечен более высокий риск инфицирования ВГD, чем у коренных австралийцев [41]. По сообщению Т. J. Cross и соавт., более половины пациентов с ВГD в Великобритании являются выходцами из эндемичных регионов мира, включая Южную и Восточную Европу (28,1%), Африку (26,8%) и Ближний Восток (7,3%) [42]. В исследовании А. Servant-Delmas, проведённом среди доноров крови во Франции, также показан рост распространённости ХГD, связанный с миграцией населения из эндемичных стран [23].

Эти данные свидетельствуют о сохранении актуальности ВГD-инфекции даже для стран, традиционно считающихся благополучными по ВГВ и ВГD.

Данные о широте распространения ВГD в России, основанные на частоте выявления анти-ВГD среди лиц, положительных по HBsAg, ограничены. Представленные ниже результаты исследований касаются определения частоты выявления анти-ВГD в общей популяции и у больных ХГВ лишь в некоторых регионах России. Исследования, проведенные в Кабардино-Балкарии ещё в 1992 г., продемонстрировали, что распространённость ВГD-инфекции среди больных ХГВ составила 6,4% [44].

В настоящее время в южных регионах России такие работы не ведутся, за исключением Республики Дагестан. В 2018 г. на учёте в регистре по вирусным

гепатитам в регионе состоял 2291 больной ХГВ, из них — 66 детей; анти-ВГД среди HBsAg-позитивных взрослых больных были выявлены в 5,3% случаев, у детей — в 1,7% [33].

Считалось, что ВГД относительно редко встречается на территории европейской части России и широко распространён на отдельных территориях азиатской части страны — в Республике Тыва, РС(Я), на Чукотке, где частота коинфекции достигает 35% среди больных ХГВ [19, 30, 45, 46].

К настоящему времени в исследованиях, проведённых в РС(Я) доктором В.Г. Кривошапкиным и соавт., отмечается, что 69% больных ВГД — это лица молодого возраста, и прогрессирование в ЦП у таких пациентов составляет 53% [47].

Исследования по изучению эпидемиологии ВГД проводят и в странах бывшего СССР (Республики Молдова и Узбекистан). Так, в Республике Молдова ежегодно фиксируется 1700 новых случаев выявления HBsAg, 3000 летальных исходов, 200 случаев ГЦК. При этом отмечен высокий процент выявления анти-ВГД (25–27%) среди HBsAg-позитивных больных [28].

М. Khodjaeva и соавт. при анализе баз данных за 2016–2018 гг. в Республике Узбекистан показали, что среди 3694 пациентов, имевших положительный результат выявления HBsAg, у 2984 (80,7%) обнаружены анти-ВГД. В этой же работе отмечено увеличение числа пациентов с ЦП (HBsAg (+)) с 76,6% (834/1089) в 2016 г. до 84,1% (1224/1455) в 2018 г. [29].

Причины широкой распространённости ВГД в определённых регионах России остаются невыясненными, так же как неизвестна история распространения вируса на этих территориях.

Динамика показателей заболеваемости острым и хроническим гепатитом В и D в Российской Федерации

В мае 2016 г. ВОЗ разработала первую Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам с объявленной целью ликвидации этих инфекций. Десять основных показателей были предложены для контроля распространения вирусных гепатитов, в том числе такие ключевые показатели, как распространённость ХГВ, число людей, живущих с ВГВ-инфекцией, охват первой дозой при рождении и полным курсом вакцинации против ВГВ среди младенцев. Эта стратегия имеет две цели, которые должны быть достигнуты к 2030 г.: снижение заболеваемости ХГВ на 90% и снижение смертности от ВГВ на 65%¹. ВГВ является инфекцией, потенциально управляемой с помощью вакцинопрофилактики. На **рис. 4.2** представлен анализ многолетних данных заболеваемости острой и хронической формами ВГВ в России за 1999–2023 гг.

¹ World Health Organization. WHO global health sector strategy on viral hepatitis. Geneva; 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>



Рис. 4.2. Заболеваемость острым и хроническим ВГВ в России в 1999–2023 гг.

Согласно результатам рейтингового анализа экономического ущерба, в 2008–2018 гг. наибольшие успехи, помимо ряда других инфекций, достигнуты в отношении ВГВ [48]. Нами проанализированы изменения показателей заболеваемости ВГВ в различных регионах России, поскольку этот показатель имеет непосредственное отношение к проблеме ВГД, отражая долю лиц, восприимчивых к заражению ВГД или уже заразившихся этим вирусом. Для дальнейших исследований мы выбрали регионы со стабильно высокими уровнями заболеваемости ХГВ, одними из самых высоких в России — Республику Тыва и РС(Я).

С введением программы массовой вакцинации новорождённых против ВГВ, которая проводится в России уже более 25 лет, показатели заболеваемости острой формой начали интенсивно снижаться и за анализируемый период достигли 0,3 на 100 тыс. населения. Наиболее сложная ситуация складывается с заболеваемостью ХГВ. Так, с момента начала массовой вакцинации взрослого населения в 2006 г. регистрируется постепенное снижение показателей до 2019 г. (8,7 на 100 тыс.). Снижение регистрации новых случаев ХГВ в 2020–2022 гг. безусловно связано с пандемией COVID-19, что, по данным формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», подтверждается возвращением прежних показателей в 2023 г.

ВГД до 2023 г. в России не являлся регистрируемой инфекцией, а все случаи этого заболевания учитывались в статистике по ВГВ, что скрывало реальную заболеваемость населения и нагрузку этой инфекции на систему здравоохранения. Ситуация осложнялась и тем, что тестирование на маркеры гепатита D для пациентов с выявленной ВГВ-инфекцией в России рекомендовано только с 2021 г.

Показатели заболеваемости ХГВ и ХГД по данным формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в 2023 г. и январе–июле 2024 г. представлены на рис. 4.3. Так, в 2023 г. впервые в России официально зарегистрировано 439 вновь выявленных случаев ХГВ+D, за январь–июль 2024 г. — 317. Заболеваемость ВГВ с δ-агентом составила 0,3 и 0,22 на 100 тыс. человек в 2023 г. и в первые 7 мес 2024 г. соответственно.

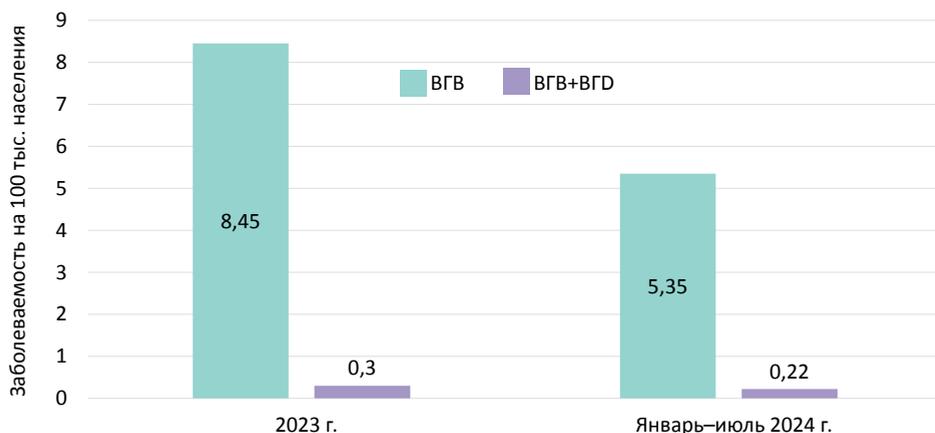


Рис. 4.3. Заболеваемость ХГВ и ХГВ+D в России в 2023 г. и январе–июле 2024 г.

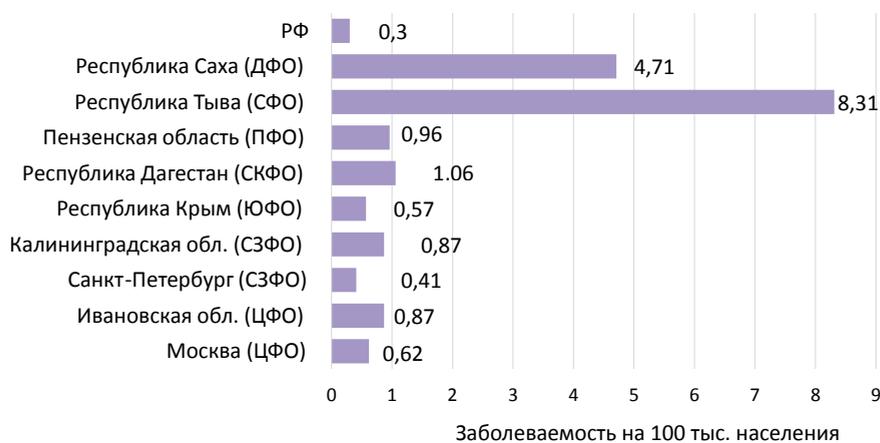


Рис. 4.4. Регионы РФ с наиболее высокой заболеваемостью ХГD (2023 г.).

Среди всех регионов России в 2023 г. выделены территории с наиболее высокими показателями заболеваемости ВГD. Так, в Республике Тыва заболеваемость превысила среднероссийские данные в 28 раз, в РС(Я) — в 15 раз (рис. 4.4).

В первые 7 мес 2024 г. к регионам с показателями, превышающими средний по России, присоединился Чукотский автономный округ (2,09 на 100 тыс. населения) (рис. 4.5).

Таким образом, с началом официальной регистрации, введённой в России в 2023 г., учитываются только впервые выявленные случаи заболевания ВГВ с δ -агентом. Однако на сегодняшний день в регионах, которые относятся к эндемичным по ВГD, на учёте состоит значительное число пациентов, имеющих данное заболевание на протяжении длительного времени. Так, в Республике Тыва (2022 г.) — 810 человек состоят на учёте в ГБУЗ РТ «Инфекционная больница»; в Республике Дагестан (2024 г.) — 427 человек в регистре больных ВГВ с δ -агентом; в РС(Я) (2024 г.) — 1243 пациента с ХГD (из 14 300 пациентов с ХВГ; www.hepreg.ru).

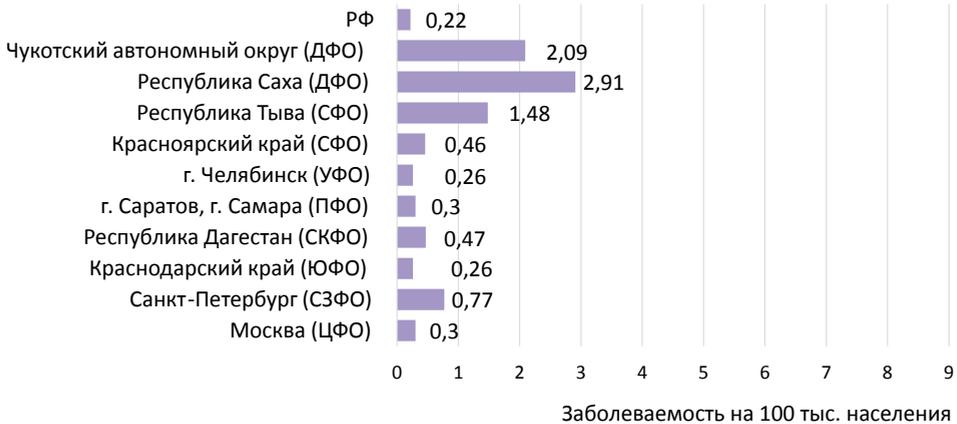


Рис. 4.5. Регионы России с наиболее высокой заболеваемостью ХГД (январь–июль 2024 г.).

Распространённость серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и D среди условно здорового населения эндемичных регионов России

Наиболее важной характеристикой эпидемического процесса вирусных гепатитов является распространённость маркеров инфицирования вирусами в общей популяции. Заболевание, вызванное вирусами гепатита, способно длительное время протекать бессимптомно и, следовательно, ускользать от регистрации и надзора. Поэтому объективные данные о нагрузке этих инфекций на популяцию можно получить только при проведении скрининговых исследований в репрезентативных группах населения. Оптимальной стратегией для выполнения такого рода исследований является выявление серологических маркеров (вирусных антигенов и антител к ним) в сыворотках крови условно здорового населения, поскольку данный подход позволяет определять распространённость инфекции в настоящий момент времени и долю лиц на данной территории, встретившихся с этой инфекцией на протяжении жизни.

Мы оценили динамику распространённости серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГD во всех возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва и РС(Я) за 2008–2019 гг. Данные регионы относятся к наиболее неблагоприятным по ВГВ и ВГD в России, что подтверждается приведёнными ниже результатами анализа многолетних показателей заболеваемости ХГВ.

Динамика показателей заболеваемости гепатитом В за 2008–2019 годы в Республике Тыва и Республике Саха (Якутия)

Заболеваемость острым гепатитом В в исследуемых регионах России и в целом по стране имеет тенденцию к снижению, что обусловлено проведением массовой вакцинации против ВГВ. Так, в 2008 г. в среднем по России этот показатель

составил 4,04 на 100 тыс. населения, в 2019 г. — 0,57. Аналогичная тенденция просматривается и в отношении эндемичных по данной инфекции регионов. В 2019 г., по материалам Государственного статистического наблюдения [49], в Республике Тыва не выявлено ни одного случая заболевания острым гепатитом В, в РС(Я) этот показатель составил 0,41 на 100 тыс. населения. Динамика показателей заболеваемости ХГВ на момент проведения наших исследований в этих республиках и в России в целом представлены на **рис. 4.6**. С 2008 по 2014 г. число впервые выявленных случаев ХГВ в Республике Тыва стабильно увеличивалось (в 2008 г. заболеваемость ХГВ составляла 20,61 случая на 100 тыс. населения, пик пройден в 2014 г. — 81,96), с последующим изменением его по синусоиде, в 2019 г. — 40,85 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХГВ в Республике Тыва в настоящее время превышает практически в 5 раз средние показатели по России. Показатели заболеваемости ХГВ в РС(Я) ниже, чем в Республике Тыва, однако также превышают аналогичный по России в 2,9 раза. Необходимо отметить их стабильное снижение начиная с 2016 г., в 2019 г. частота выявления новых случаев ХГВ в РС(Я) за 12 лет наблюдения снизилась и составила 24,85 на 100 тыс. населения.

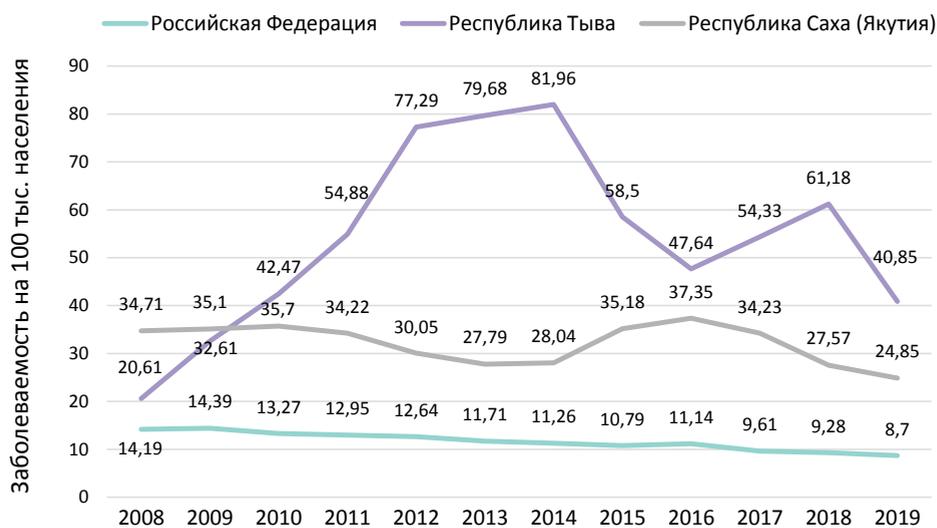


Рис. 4.6. Показатели заболеваемости ХГВ на 100 тыс. населения в России, Республике Тыва и РС(Я) в 2008–2019 гг.

Динамика выявления HBsAg среди различных возрастных групп условно здорового населения Республики Тыва за 2008–2019 годы

Средняя частота обнаружения HBsAg среди условно здорового населения Республики Тыва в 2019 г. составила 1,2% (14/1170; 95% ДИ 0,69–2,02%), демонстрируя значительное снижение распространённости HBsAg по сравнению с данными 2008 г. — 7,8% (95/1154; 95% ДИ 6,78–9,97%; $p_{\Phi} < 0,05$).



Рис. 4.7. Частота выявления HBsAg в различных возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва в 2008 и 2019 гг.

* $p_{\Phi} < 0,05$ при сравнении данных за 2019 и 2008 гг.

Значительное снижение показателей распространённости HBsAg в когортах условно здорового населения 2019 г. наблюдалось в возрастных группах от 10–14 до 40–49 лет и у людей 60 лет и старше по сравнению с 2008 г. (рис. 4.7). Случаев детектируемого HBsAg в 2019 г. не наблюдалось в группах детей в возрасте до 1 года, 10–14, 15–19 лет и молодых взрослых 20–29 лет. У детей 1–9 лет распространённость HBsAg в 2019 г. была выше по сравнению с данными 2008 г. (0,6% против 0,0%), не достигнув значимого уровня достоверности ($p_{\Phi} > 0,05$). Единственной группой со стабильно высокими показателями выявления HBsAg были взрослые люди в возрасте 50–59 лет (7,5% в 2019 г. против 7,2% в 2008 г.; $p_{\Phi} > 0,05$).

Динамика выявления HBsAg среди различных возрастных групп условно здорового населения Республики Саха (Якутия) за 2008–2019 годы

При обследовании лиц из различных возрастных групп условно здорового населения РС(Я) в 2008 г. HBsAg выявили в 2,3% (22/968) случаев. В 2019 г. доля выявления этого маркера составила 3,2 (34/1072), различия статистически недостоверны ($p_{\Phi} > 0,05$).

Сравнительные результаты распределения показателей частоты выявления основного серологического маркера инфицирования ВГВ (HBsAg) среди различных групп условно здорового населения РС(Я) в 2008 и 2019 гг. представлены на рис. 4.8.

Среди возрастных групп условно здорового населения от детей до 1 года до взрослых 40–49 лет отмечается увеличение циркуляции основного маркера инфицирования ВГВ, однако изменения были не достоверны ($p_{\Phi} > 0,05$).

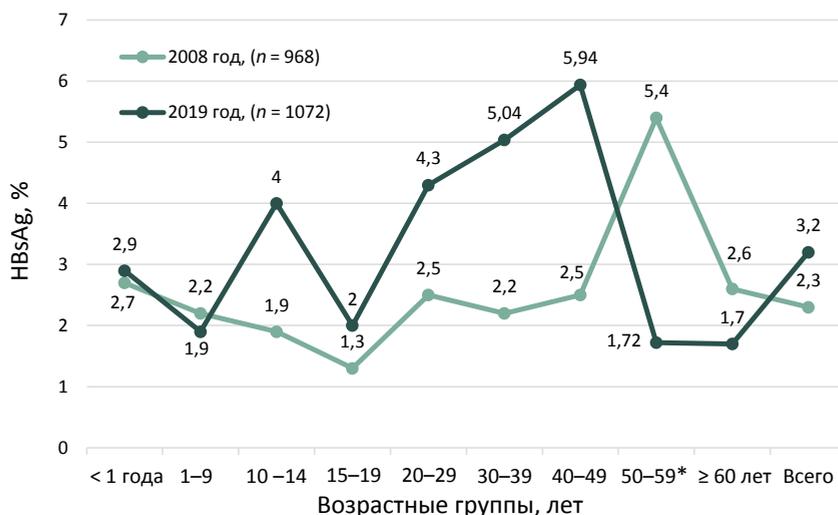


Рис. 4.8. Частота выявления HBsAg в различных возрастных группах условно здорового населения РС(Я) в 2008 и 2019 гг.

* $p_{\Phi} < 0,05$ при сравнении данных за 2019 и 2008 гг.

Следует отметить достаточно стабильное выявление HBsAg у младенцев до года, что ещё раз ставит вопрос о качестве проводимой вакцинации населения против гепатита В. За период наблюдения данный показатель увеличился на 0,2%, достоверно не изменяясь (2,7 и 2,9% соответственно).

Наиболее поражёнными возрастными группами оказались лица в возрасте 40–49 (5,94%) и 30–39 лет (5,04%). Только в группе взрослого населения 50–59 лет за истекший период произошло достоверное снижение частоты выявления HBsAg в 2019 г. (1,72%) по сравнению с 2008 г. (5,4%); $p_{\Phi} < 0,05$. Среди лиц старше 60 лет показатель частоты распространения HBsAg несколько выше и составил 1,7% в 2019 г. по сравнению с 2008 г. (2,6%), что, однако, статистически не достоверно ($p_{\Phi} > 0,05$).

Показатели выявления HBsAg среди детского населения по-прежнему крайне далеки от целевого показателя ВОЗ, равного 0,1% и соответствующего планам элиминации ВГВ к 2030 г. Обращает на себя внимание довольно высокая частота выявления HBsAg среди детей в возрасте до 1 года: 0,4% — в Республике Тыва и 2,9% — в РС(Я), связанная, очевидно, с повышенной реализацией вертикальной передачи ВГВ. По-видимому, охват первой дозой вакцины при рождении в реальной практике в регионах не достаточен для полного предотвращения вертикальной передачи вируса. Кроме того, дополнительные меры профилактики вертикальной передачи ВГВ, основанные на применении противовирусной терапии у беременных², необходимы для максимального снижения риска передачи вируса новорождённому.

²ВОЗ. Гепатит В;2024. WHO. Hepatitis B;2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

В 2008 г. в Республике Тыва среди всех возрастных групп условно здорового населения HBsAg выявлялся в 7,7% случаях [50]. Такие данные позволили отнести регион к гиперэндемичному. В 2019 г. произошло снижение этого показателя, ключевого для оценки распространённости ВГВ и ВГД, до 1,2%, что уже характеризует территорию как неэндемичную. В 2019 г. не наблюдали столь выраженного снижения в выявлении HBsAg среди условно здорового населения РС(Я), частота которого составила 3,2%. Такой показатель заставляет отнести этот регион к среднеэндемичным, в которых частота выявления HBsAg варьирует от 2 до 7% среди условно здорового населения по определению J.J. Ott и соавт. [8].

Нужно отметить, что подобные сероэпидемиологические исследования были проведены в Архангельской области в 2010–2011 гг. и авторы показали, что только 1,2% выборки дали положительный результат на наличие HBsAg [51]. Сероэпидемиологические исследования, проведённые в России в 2019–2022 гг., показали, что в среднем частота выявления HBsAg среди условно здорового населения составила 0,8% при разбросе значений 0,2–2,3% в зависимости от региона страны [52]. Такой уровень распространённости в несколько раз ниже аналогичных показателей, полученных в 2008 г. [53]. Эти результаты убедительно свидетельствуют о неоднородности территорий России по распространённости ВГВ и отражают тенденцию к снижению распространённости инфекции в общей популяции на фоне проводимой массовой вакцинации против гепатита В.

Частота выявления антител к вирусу гепатита D у лиц с наличием HBsAg в различных возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва и Республики Саха (Якутия) в 2008 и 2019 годах

В РС(Я) среди всех возрастных групп условно здорового населения в 2019 г. нами не выявлено ни одного случая инфицирования ВГД среди HBsAg-положительных лиц (0/22 человек). Для сравнения, в 2008 г. в регионе частота выявления этого маркера также была очень низкой и составила всего 3/22 человек.

При исследовании распространённости маркеров ВГД среди условно здорового населения Республики Тыва в 2008 г. нас интересовала не только текущая инфекция, но и перенесённая. Поэтому мы определяли анти-ВГД не только среди HBsAg-положительных лиц, а во всей обследуемой группе условно здорового населения. В среднем частота выявления анти-ВГД составила 2,3% в пересчёте на всё обследованное население, при этом данный маркер выявлялся во всех возрастных группах, кроме детей до 9 лет.

Стандартным подходом к оценке распространённости ВГД является определение доли анти-ВГД-положительных среди лиц с HBsAg. Средняя частота обнаружения HBsAg с анти-ВГД составила 1,0% (12/1170; 95% ДИ 0,57–1,81%) в когорте 2019 г., что указывает на значительное снижение по сравнению с 2,3% в 2008 г. (26/1154; 95% ДИ 1,53–3,30%; $p_{\Phi} = 0,0218$).

Необходимо отметить, что доля анти-ВГД-положительных образцов среди HBsAg-положительных лиц из групп условно здорового населения была значительно выше в 2019 г. по сравнению с когортой 2008 г. (85,7% (12/14) против 27,4% (26/95); $p_{\Phi} < 0,05$). Подобно общему количеству HBsAg-положительных образцов,

подавляющее большинство образцов, позитивных как в отношении HBsAg, так и анти-ВГД, наблюдалось в возрастной группе лиц 50–59 лет (7,4%), что значительно превышало аналогичный показатель в этой возрастной группе, наблюдаемый в 2008 г. (1,6%; $p_{\Phi} < 0,05$). У людей моложе 30 лет случаев выявления HBsAg с анти-ВГД не наблюдалось в когорте 2019 г., тогда как в когорте 2008 г. единственной возрастной группой, в которой не обнаруживался HBsAg/анти-ВГД, были дети в возрасте 0–9 лет (рис. 4.9).

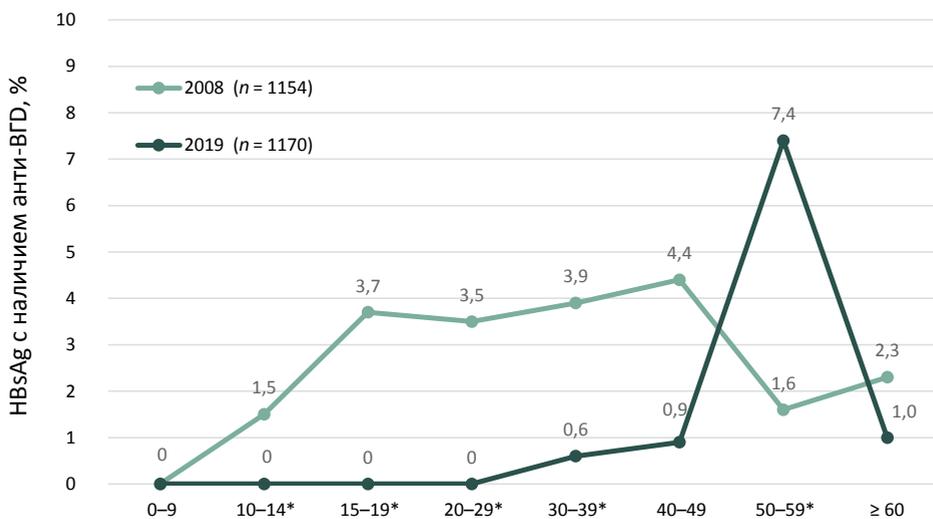


Рис. 4.9. Доля лиц, имеющих анти-ВГД, среди HBsAg-положительных лиц из различных возрастных групп условно здорового населения Республики Тыва.

* $p_{\Phi} < 0,05$ при сравнении данных за 2019 и 2008 гг.

Таким образом, высокие показатели частоты коинфекции ВГВ/ВГД в Республике Тыва выявлены среди условно здорового населения, т. е. среди лиц, не знающих о своём статусе в отношении этого быстро прогрессирующего тяжёлого заболевания, при этом за прошедшее десятилетие наблюдается рост распространённости коинфекции среди лиц старшего возраста.

Популяционная динамика вируса гепатита В и вируса гепатита D в Республиках Тыва и Саха (Якутия)

Анализ генетического разнообразия и изучение популяционной динамики ВГВ и ВГД, выделенных от пациентов с коинфекцией на территориях Республики Тыва и РС(Я) — двух регионов, показавших наибольшее эпидемическое неблагополучие по гепатиту В по результатам выполненного серомониторинга, проведён с целью оценки популяционной динамики этих вирусов в последние 20 лет, на фоне проводимой вакцинации против ВГВ. В анализ полногеномных последовательностей ВГВ была дополнительно включена 321 последовательность из базы данных GenBank, в том числе древ-

ние последовательности, полученные от мумий и археологических находок. Полные геномные последовательности ВГD были дополнены 327 последовательностями из GenBank с известными годом и страной выделения, которые имели расхождение не менее 1%.

Методами Skyline анализа на основании полученных филогенетических деревьев были извлечены данные о популяционной динамике генотипов ВГВ-А и ВГВ-D, а также ВГD-1 и ВГD-2 в РС(Я) и Республике Тыва.

Для оценки динамики популяций ВГВ и ВГD в Республике Тыва мы провели реконструкцию SkyGrid для последовательностей, полученных в этом регионе (рис. 4.10). Анализ эффективного числа инфекций ВГD в регионе продемонстри-

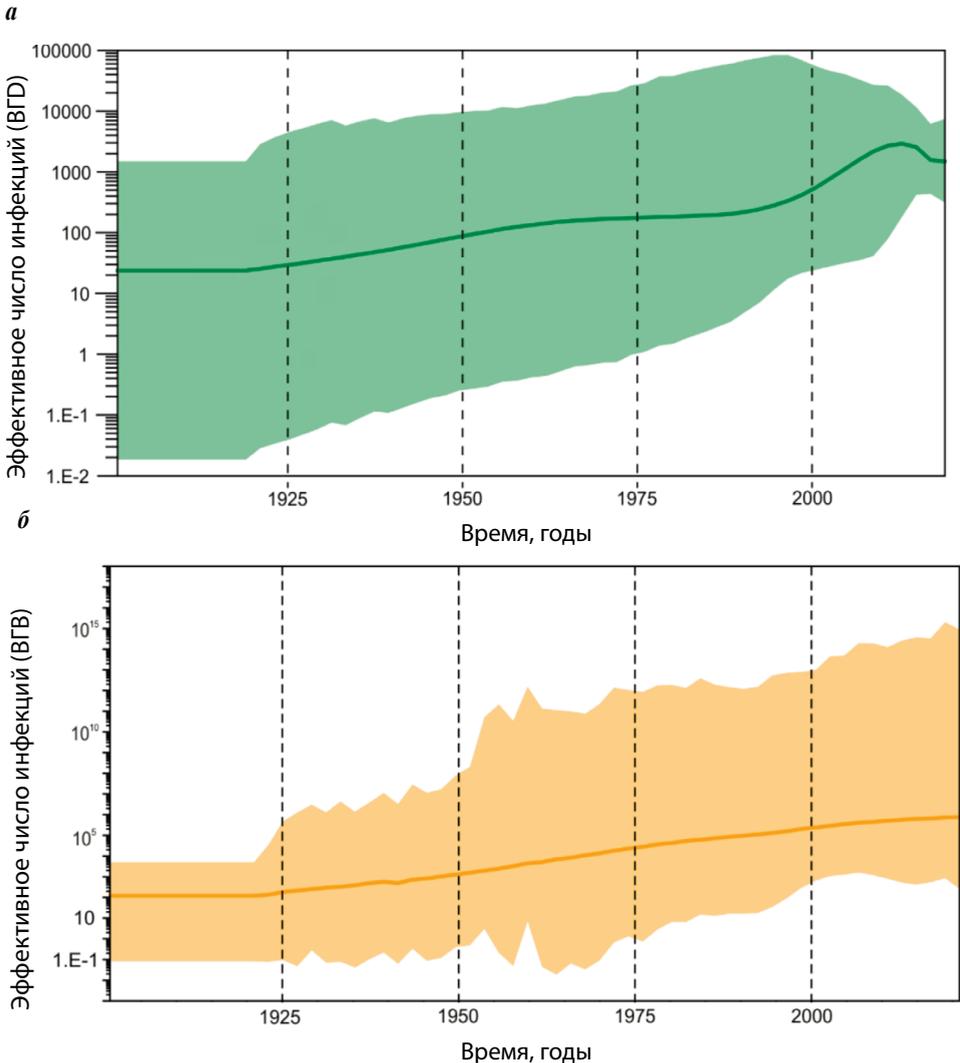


Рис. 4.10. Реконструкция SkyGrid для ВГD (а) и ВГВ (б) в Тыве. Кривая — среднее значение, заливка — 95% HPD.

ровал начало медленного экспоненциального роста, который начался в 1930-х гг., со значительным увеличением, начавшимся в 1990-х гг., и его пиком в 2010-х гг. (рис. 4.10, *a*). В последние годы наблюдалось некоторое снижение эффективного числа инфекций, но оно все ещё значительно выше, чем до 1990-х гг., что указывает на продолжающуюся эпидемию ВГД. В отличие от ВГД, для ВГВ экспоненциальный рост популяции отмечался до конца 1990-х гг., т. е. до начала массовой вакцинации против гепатита В (рис. 4.10, *б*).

Анализ динамики популяции ВГВ и ВГД в Республике Тыва на основании расчёта репродуктивного числа (Re), предсказанного с помощью Birth-Death Skyline анализа, показал, что количество заражений от одного инфицированного человека быстро увеличивалось для ВГД после 2010-х гг., достигнув плато, которое соответствует примерно 3 случаям в последние годы (рис. 4.11, *a*). Напротив,

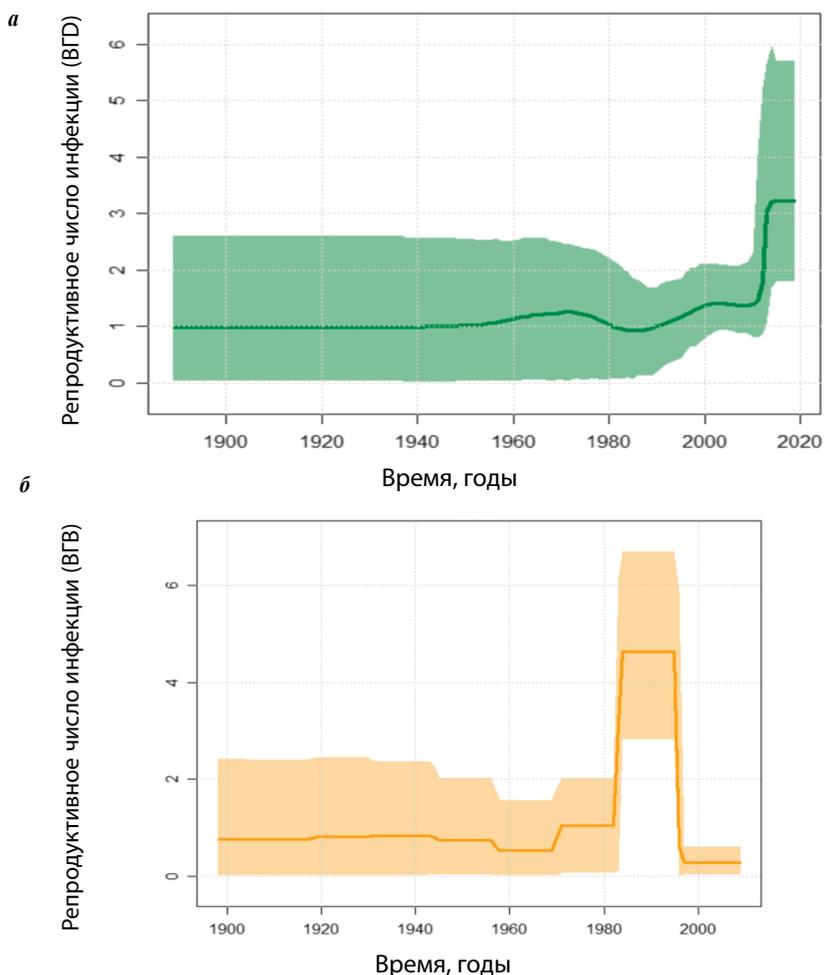


Рис. 4.11. Birth-Death Skyline реконструкция для ВГД (*a*) и ВГВ (*б*) в Республике Тыва. Кривая — среднее значение, заливка — 95% HPD.

для ВГВ в Республике Тыва наблюдалось значительное падение прогнозируемых Re после 2000 г. (рис. 4.11, б), что свидетельствует об успешном контроле инфекции после внедрения массовой вакцинации.

Анализ популяционной динамики показал рост интенсивности распространения ВГД в последние десятилетия, что указывает на оставшуюся ранее незамеченной эпидемию ВГД в регионе. По-видимому, активное распространение ВГД связано с большим количеством восприимчивых к суперинфекции ВГВ-инфицированных пациентов в этой республике на фоне сложившейся за многие века эндемичной циркуляции ВГВ.

Динамика популяций генотипов ВГД-1 и ВГД-2 в РС(Я) также не показала никаких признаков снижения, несмотря на 20 лет вакцинации против ВГВ (рис. 4.12).

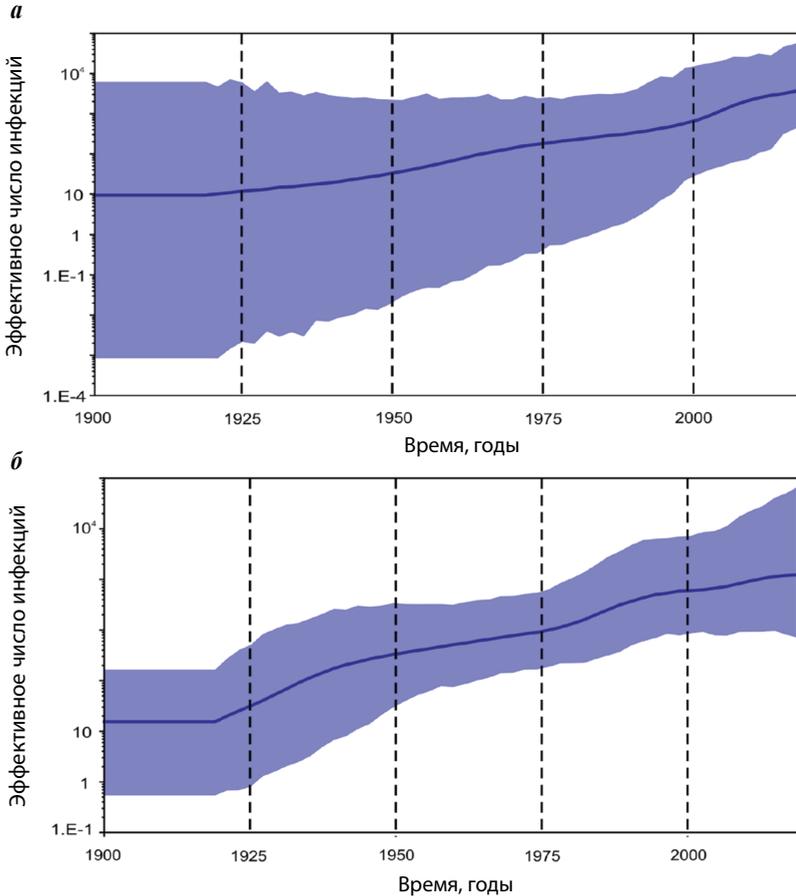


Рис. 4.12. Реконструкция SkyGrid для генотипов ВГД-1 (а) и ВГД-2 (б) в РС(Я).
Кривая — среднее значение, заливка — 95% HPD.

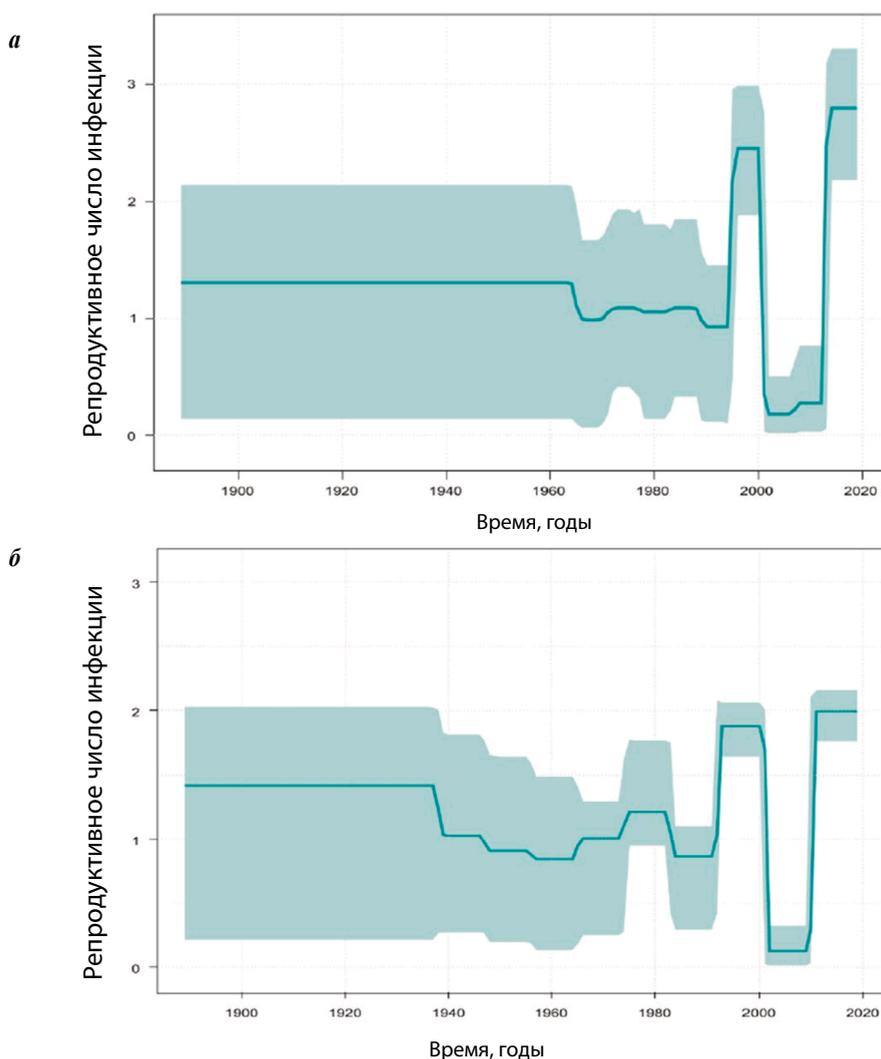


Рис. 4.13. Birth-Death Skyline реконструкция для генотипов BGD-1 (а) и BGD-2 (б) в РС(Я).
Кривая — среднее значение, заливка — 95% HPD.

Более того, Birth-Death Skyline анализ показал рост вирусной популяции в последние годы для обоих генотипов ВГД (рис. 4.13), аналогичный наблюдавшемуся в Республике Тыва, что указывает на продолжающуюся эпидемию ВГД-инфекции.

Наряду с результатами сероэпидемиологических исследований, полученные нами данные филодинамического анализа подтверждают, что текущие меры профилактики ВГВ, такие как вакцинация новорождённых против ВГВ и скрининг доноров, будучи достаточно эффективными для предотвращения новых случаев инфицирования ВГВ, недостаточны для борьбы с эпидемией ВГД в эндемичных

регионах. Взятые вместе, эти данные указывают на необходимость строгого контроля качества проводимой вакцинации против гепатита В, своевременного охвата всеми дозами вакцины, реализации программы широкомасштабного скрининга на наличие ВГВ и ВГD среди населения неблагополучных по гепатиту В регионов, а также разработки и внедрения мер профилактики суперинфекции ВГD среди пациентов с хроническим ВГВ.

Пути передачи вируса гепатита D и механизмы формирования семейных очагов инфекции вируса гепатита D в эндемичном регионе

По оценке Z. Miao и соавт., в мире насчитывается 48–60 млн случаев заражения ВГD среди инфицированных ВГВ лиц, что даёт глобальную распространённость 0,80% среди населения в целом и 13,02% среди носителей HBsAg [54]. Авторы показали, что распространённость ВГD высока среди потребителей инъекционных наркотиков, но низка среди доноров крови, а внутривенное употребление наркотиков, наличие инфекции ВИЧ и ВГС остаются факторами риска передачи ВГD. Очевидно, что в регионах с низкой эндемичностью реализуются преимущественно искусственные пути передачи вируса. Известно, что в регионах, эндемичных по заболеваемости ВГВ и ВГD, реализуются множественные пути передачи вируса, в том числе естественные — половой и внутрисемейное заражение, а также ятрогенное инфицирование [55].

Одной из задач нашего исследования стало определение частоты формирования семейных очагов, где ВГD инфицировано 2 и более членов одной семьи. При наличии достаточной для получения достоверных результатов выборки с помощью методов филогенетического анализа выявляли механизмы формирования семейных очагов ВГD-инфекции в эндемичном регионе.

Значительную роль в получении достоверных данных играют не только применяемые методы, но и параметры исследования, задаваемые в данной работе. Вероятно, что при анализе короткого участка вирусного генома и полного генома ВГD одним и тем же филогенетическим методом полученные результаты могут иметь разную степень достоверности. Поэтому мы оценили возможность распространения ВГD внутри отдельных семейных очагов из различных регионов России с помощью алгоритма максимального правдоподобия (Maximum Likelihood, ML) для последовательностей фрагмента R0 генома ВГD (353 нт) и последовательностей полного генома ВГD (1690 нт), а также с использованием байесовского анализа для последовательностей участка R0.

Всего среди пациентов с ХГD наблюдалось 15 семейных очагов ВГD-инфекции, в том числе 11 очагов в Республике Тыва (22 пациента) и 4 — в Дагестане (10 пациентов). В **табл. 4.2** представлены демографическая характеристика и диагноз пациентов, чьи образцы сыворотки крови использованы в нашем исследовании. По результатам анкетных данных известно, что все пациенты являются совместно проживающими членами семей (1–3-го поколения), в которых сформированы очаги инфицирования ВГВ и ВГD.

Таблица 4.2. Демографическая характеристика и диагноз пациентов из семейных очагов ВГВ и ВГД

Регион, год	Семейный очаг	Число инфицированных в семье	Степень родства	Возраст	Пол	Диагноз
Республика Дагестан, 2019 г.	1	2	Сестра	50	Ж	ХГВ + ХГД
			Сестра	55	Ж	ХГВ + ХГД
	2	4	Мать	38	Ж	ЦП класса А
			Сын	18	М	ХГВ + ХГД
			Сын	14	М	ХГВ + ХГД
			Брат матери	27	М	ЦП класса А
	3	2	Брат	43	М	ЦП класса В
			Брат	46	М	ЦП класса А
	4	2	Жена	30	Ж	ХГВ + ХГД
			Муж	31	М	ХГВ + ХГД
Республика Тыва, 2014 г.	1	2	Мать	46	Ж	ХГВ + ХГД
			Сын	24	М	ХГВ + ХГД
	2	2	Сестра	31	Ж	ХГВ + ХГД
			Брат	34	М	ЦП класса В
	3	2	Мать	42	Ж	ХГВ + ХГД
			Дочь	17	Ж	ХГВ + ХГД
	4	2	Мать	37	Ж	ХГВ + ХГД
			Дочь	10	Ж	ХГВ + ХГД
Республика Тыва, 2017 г.	5	2	Сестра	41	Ж	ХГВ + ХГД
			Сестра	54	Ж	ХГВ + ХГД
	6	2	Мать	48	Ж	ХГВ + ХГД
			Дочь	22	Ж	ХГВ + ХГД
	7	2	Мать	52	Ж	ЦП класса В
			Сын	34	М	ХГВ + ХГД
	8	2	Мать	52	Ж	ХГВ + ХГД
			Сын	30	М	ХГВ + ХГД
	9	2	Мать	47	Ж	ХГВ + ХГД
			Дочь	19	Ж	ХГВ + ХГД
10	2	Мать	60	Ж	ЦП класса В	
		Сын	38	М	ЦП класса В	
Республика Тыва, 2018 г.	11	2	Сестра	46	Ж	ЦП класса А
			Сестра	56	Ж	ЦП класса В

Примечание. Ж — женщины, М — мужчины.

Степень родства оценивали как 1, 2 и 3-го поколения: мать–дети, муж–жена, брат–сестра. Медиана возраста пациентов на момент сбора образцов составила 37 лет. Преобладали женщины (21 из 32 человек). У 22 человек диагностирован ХГВ и ХГД; 10 пациентов из них имели ЦП класса А–С по шкале Чайлда–Пью.

Результаты филогенетического анализа с использованием алгоритма ML для последовательностей участка R0 генома ВГД (353 нт), полученных от членов семей из Республики Дагестан и Республики Тыва, представлены на **рис. 4.14**. Фрагменты данного филогенетического дерева, обозначенные как 1, 2 и 3, подробнее будут рассмотрены далее.

Для анализа фрагмента генома R0 ВГД методом ML в качестве референсных последовательностей использованы геноизоляты ВГД, представленные в GenBank из разных регионов мира, а также геноизоляты вируса, выделенные от больных ХГД из Республики Тыва и Республики Дагестан, не формирующие семейные очаги. Исследуемые геноизоляты относятся к ВГД-1-генотипу.

Фрагмент 1 филогенетического дерева иллюстрирует вероятную передачу вируса ВГД от одного источника инфицирования для последовательностей 7_VGD1_Dagestan_2019 и 8_VGD1_Dagestan_2019, относящихся к одному семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Дагестан семья 1. Полученные в результате анализа данные также демонстрируют, что последовательности 22_VGD1_Dagestan_2019, 23_VGD1_Dagestan_2019, 24_VGD1_Dagestan_2019 и 25_VGD1_Dagestan_2019, относящиеся к семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Дагестан семья 3, формируют монофилетическую группу, подтверждая теорию о возможном внутрисемейном инфицировании (**рис. 4.15**).

Такое расположение последовательностей ВГД, выделенных от пациентов из семейных очагов Республики Дагестан, даёт возможность предположить существование одного источника инфицирования ВГД.

Что касается геноизолятов 4_VGD1_Dagestan_2019 и 55_VGD1_Dagestan_2019, относящихся к семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Дагестан семья 2, вероятно, имело место существование различных путей инфицирования членов данной семьи (рис. 4.15).

Фрагмент 2 филогенетического дерева иллюстрирует значительное удалённое расположение друг от друга геноизолятов 30_VGD1_Dagestan_2019 и 31_VGD1_Dagestan_2019, относящихся к одному семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Дагестан семья 4. Такое расположение последовательностей ВГД даёт возможность предположить существование различных источников инфицирования для членов этой семьи (**рис. 4.16**).

Фрагменты 1, 2 и 3 филогенетического дерева демонстрируют для геноизолятов ВГД, выделенных из 10 семейных очагов Республики Тыва, высокую вероятность существования различных источников инфицирования членов одной семьи в эндемичном регионе (рис. 4.14). Исключение составили только последовательности ВГД 11_Tuva_2017 и 10_Tuva_2017, относящиеся к одному семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Тыва семья 6 (**рис. 4.17**), что подтверждает истинно внутрисемейную передачу вируса в эндемичном регионе.

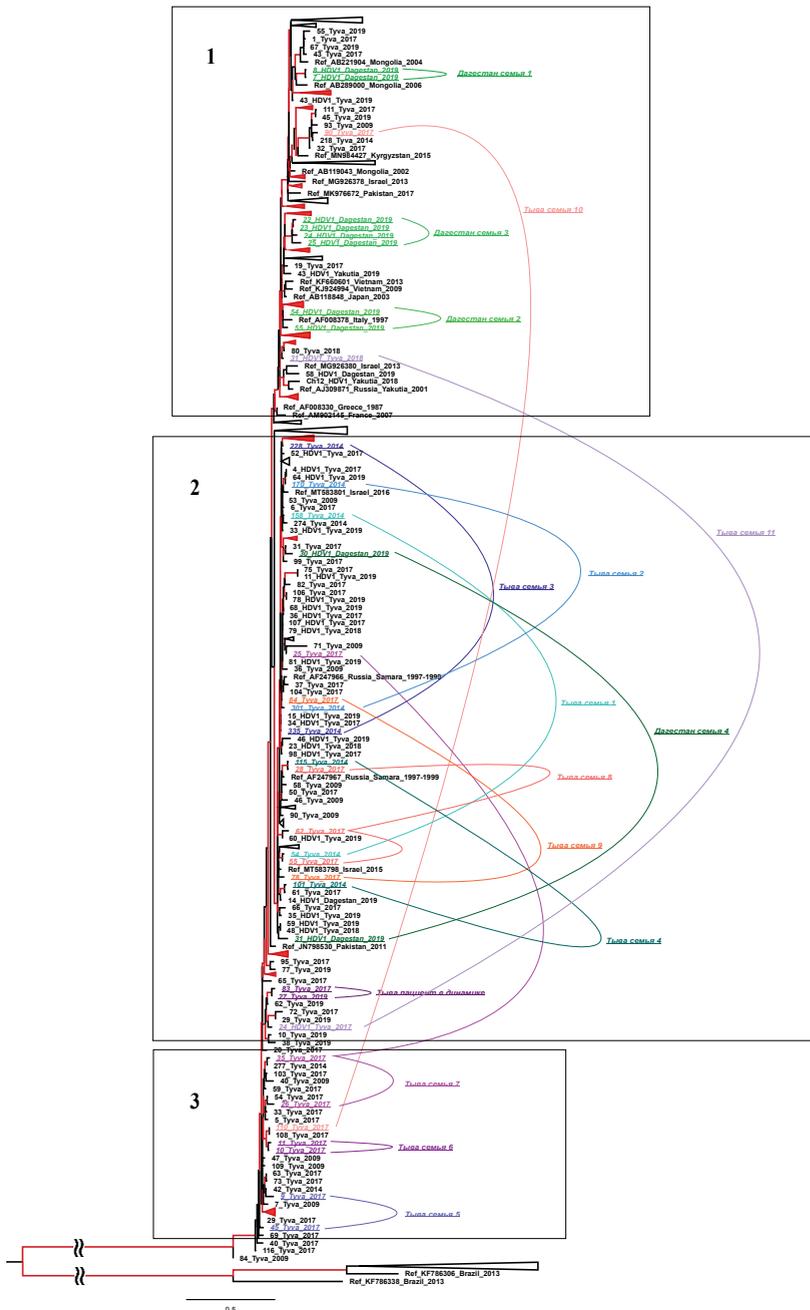


Рис. 4.14. Филогенетический анализ с использованием алгоритма ML для последовательностей участка R0 генома BGD (353 нт).

Здесь и на рис. 4.15–4.22 для каждой референсной последовательности указаны номер в базе данных GenBank, генотип BGD, страна/регион и год выделения. Ветви деревьев, показанные красным, имеют апостериорную вероятность > 90%. В каждом узле 95% HPD отмечено серой полосой. Изоляты из семейных очагов из Республики Тыва и Республики Дагестан выделены различными цветами, каждый из семейных очагов отмечен отдельным цветом и объединён круглой скобкой с подписью.

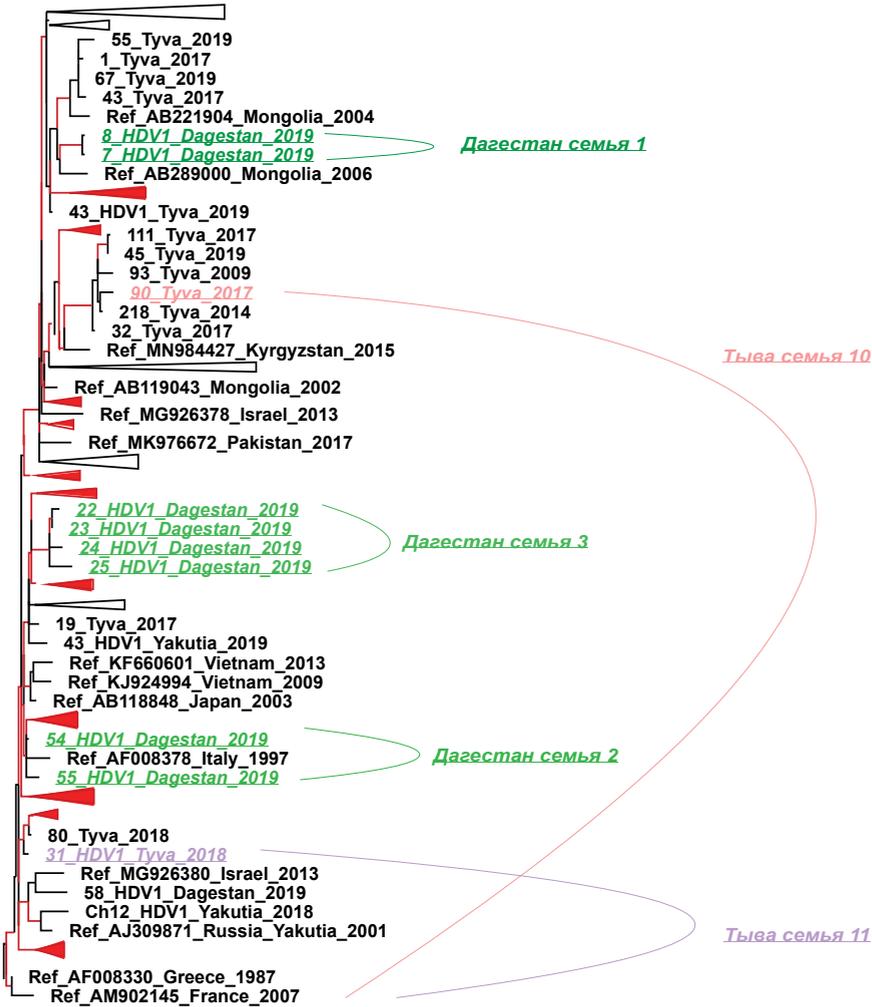


Рис. 4.15. Фрагмент 1 филогенетического дерева, полученного при анализе методом ML участка генома R0 HD.

Для опровержения или подтверждения возможности внутрисемейной передачи ВГД мы проанализировали филогенетические отношения для тех же изолятов из Республики Дагестан и Республики Тыва, используя полногеномные последовательности ВГД для построения филогенетического дерева методом ML (рис. 4.18).

В результате филогенетического анализа мы определили изменения во взаимосвязи между анализируемыми последовательностями при формировании данных семейных очагов. Так, 4 семейных очага, представленных на дереве как Дагестан семьи 1–4, достоверно формируют 4 независимых кластера и подтверждают тем самым внутрисемейную передачу.

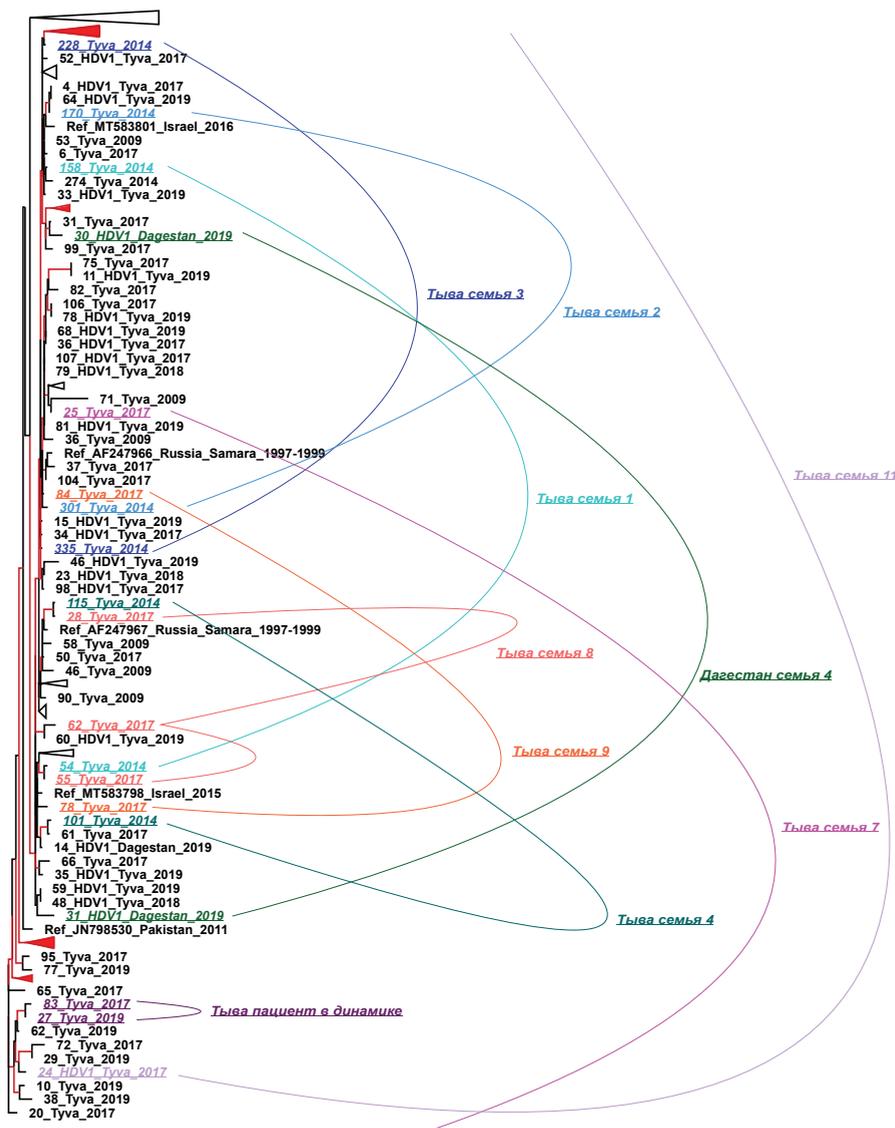


Рис. 4.16. Фрагмент 2 филогенетического дерева, полученного при анализе методом ML фрагмента генома R0 BGD.

Таким образом, отмечено расхождение результатов филогенетического анализа для фрагмента R0 и полного генома для геноизолятов 30_BGD1_Dagestan_2019 и 31_BGD1_Dagestan_2019, относящихся к одному семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Дагестан семья 4, а также геноизолятов 54_BGD1_Dagestan_2019 и 55_BGD1_Dagestan_2019, относящихся к семейному очагу, обозначенному на филогенетическом дереве как Дагестан семья 2.

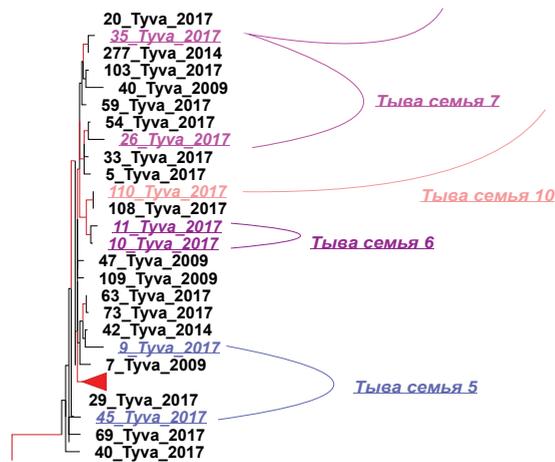


Рис. 4.17. Фрагмент 3 филогенетического дерева, полученного при анализе методом ML участка генома R0 ВГД.

При использовании для проведения филогенетического анализа метода ML для полногеномных последовательностей ВГД геноизоляты из 4 семейных очагов, представленных на дереве как Дагестан семьи 1–4, достоверно формируют 4 независимых кластера и подтверждают тем самым внутрисемейную передачу ВГД, в то время как анализ участка R0 методом ML не позволяет адекватно определить наличие внутрисемейной передачи вируса.

Далее нами оценена возможность изменения результатов анализа филогенетических взаимоотношений последовательностей ВГД из семейных очагов Республики Дагестан и Республики Тыва при использовании байесовского анализа для последовательностей участка R0 ВГД (как наиболее доступных для исследования). Байесовский анализ представляется более адекватным инструментом для определения взаимосвязи между последовательностями с учётом скорости накопления мутаций и использованием временной шкалы для определения возможной передачи вируса в семейных очагах (рис. 4.19). Для многих РНК-содержащих вирусов характерна высокая скорость эволюции, превышающая для наиболее изменчивых участков генома 1% в год. Для участка R0 генома ВГД скорость накопления замен составляет 3×10^{-3} в год.

Фрагмент 1 байесовского филогенетического дерева на основе частичных последовательностей участка R0 ВГД демонстрирует сохранение взаимоотношений между последовательностями 30_VGD1_Dagestan_2019 и 31_VGD1_Dagestan_2019 (Дагестан семья 4), показанное при использовании метода ML для полногеномных последовательностей ВГД (рис. 4.20).

Для последовательностей 54_VGD1_Dagestan_2019 и 55_VGD1_Dagestan_2019 (Дагестан семья 2) результаты байесовского анализа дали результаты, аналогичные полученным методом ML для полногеномных последовательностей ВГД, и подтвердили внутрисемейную передачу вируса (фрагмент 2, рис. 4.21).

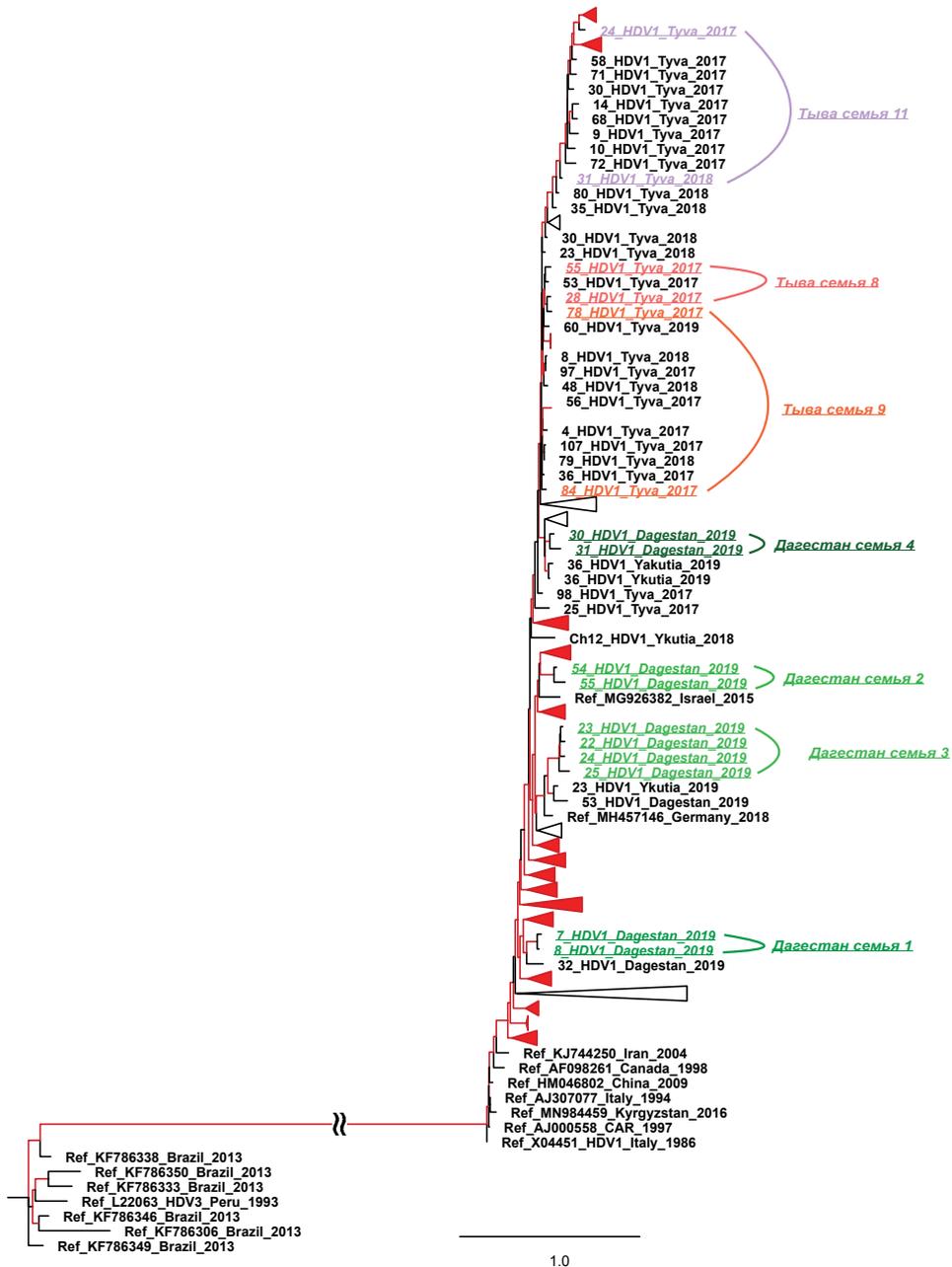


Рис. 4.18. Филогенетический анализ с использованием алгоритма ML для полногеномных последовательностей ВГД (1690 нт).

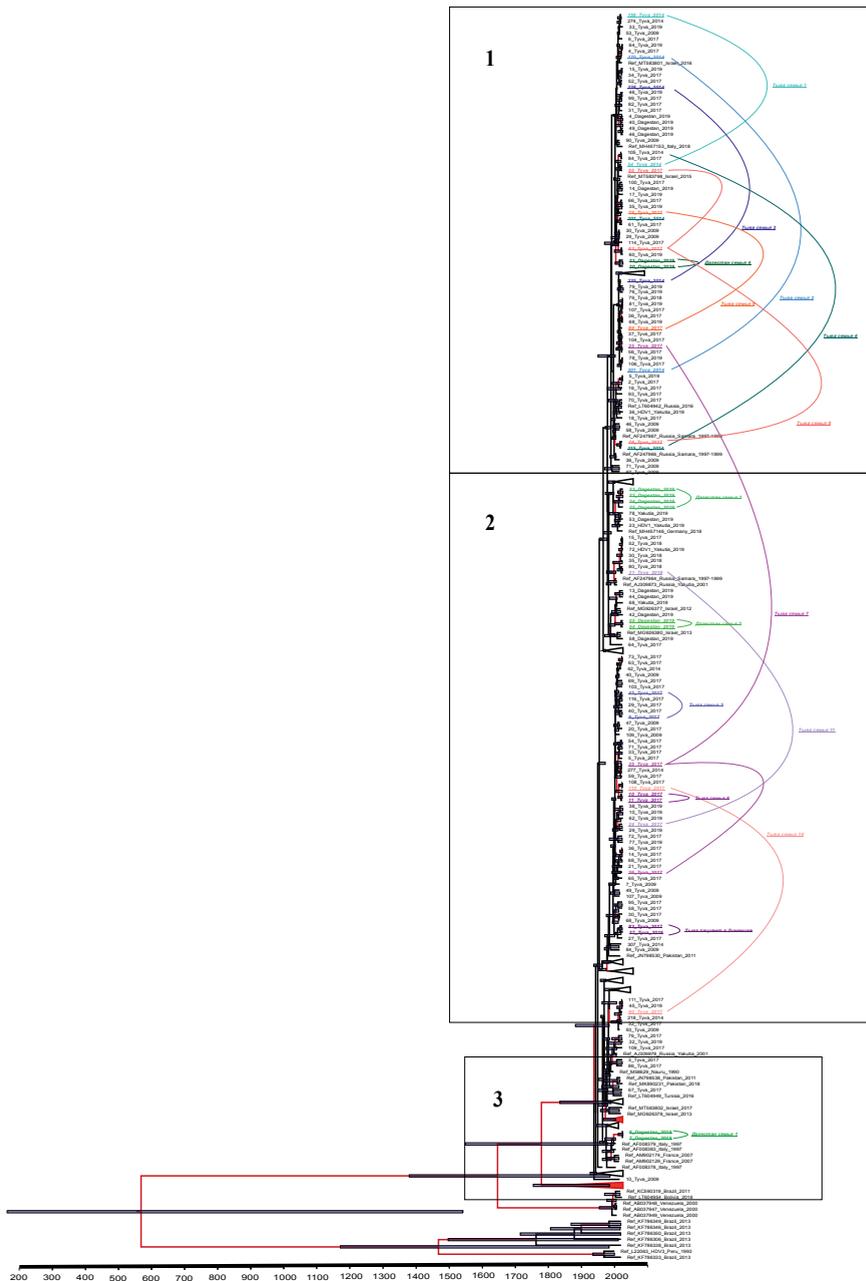


Рис. 4.19. Байесовское филогенетическое дерево на основе частичных последовательностей участка R0 ВГД (373 п. о.).

Последовательности участка R0-гена ВГД изолятов, полученных из семейных очагов из Республики Дагестан, показаны зелёным цветом и объединены скобкой.

Последовательности участка R0 геноизолятов ВГД, полученных из семейных очагов из Республики Тыва, показаны различными цветами и объединены скобкой. Последовательности участка R0 геноизолятов ВГД из семейных очагов из Республики Дагестан, показаны зелёным цветом и объединены скобкой. Фрагменты данного филогенетического дерева, обозначенные как 1, 2 и 3, подробнее будут рассмотрены далее.

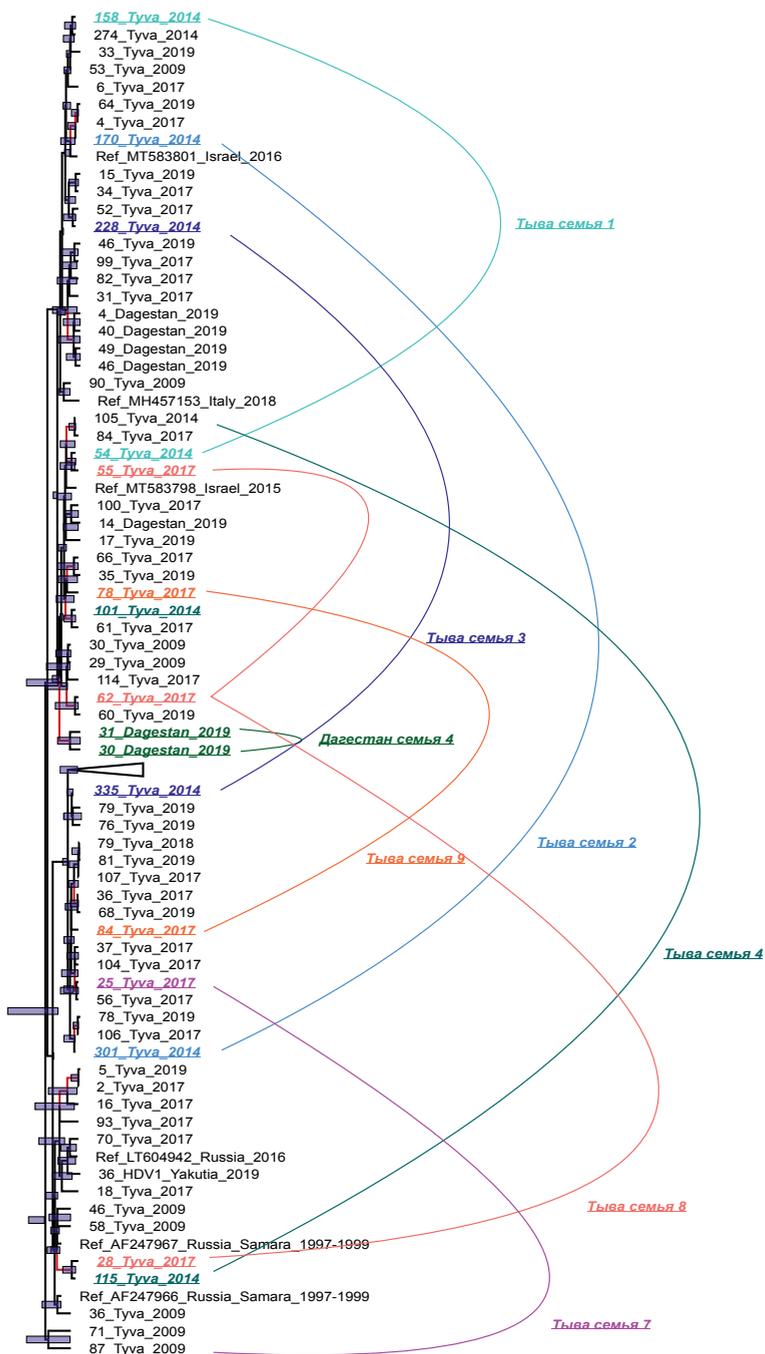


Рис. 4.20. Фрагмент 1 байесовского филогенетического дерева на основе частичных последовательностей участка R0 BFD (373 п. о.) изолятов, полученных из семейных очагов из Республики Тыва и Республики Дагестан.

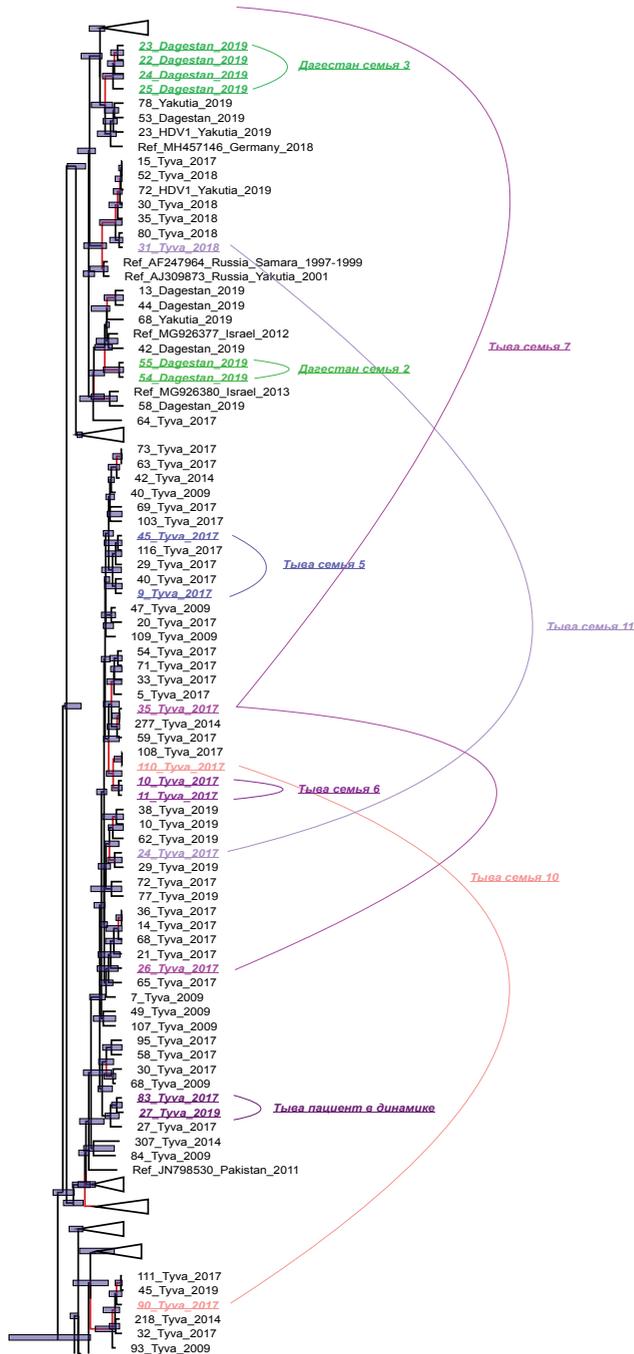


Рис. 4.21. Фрагмент 2 байесовского филогенетического дерева на основе частичных последовательностей участка R0 ВГД (373 п. о.) изолятов, полученных из семейных очагов в Республике Тыва и Республике Дагестан.

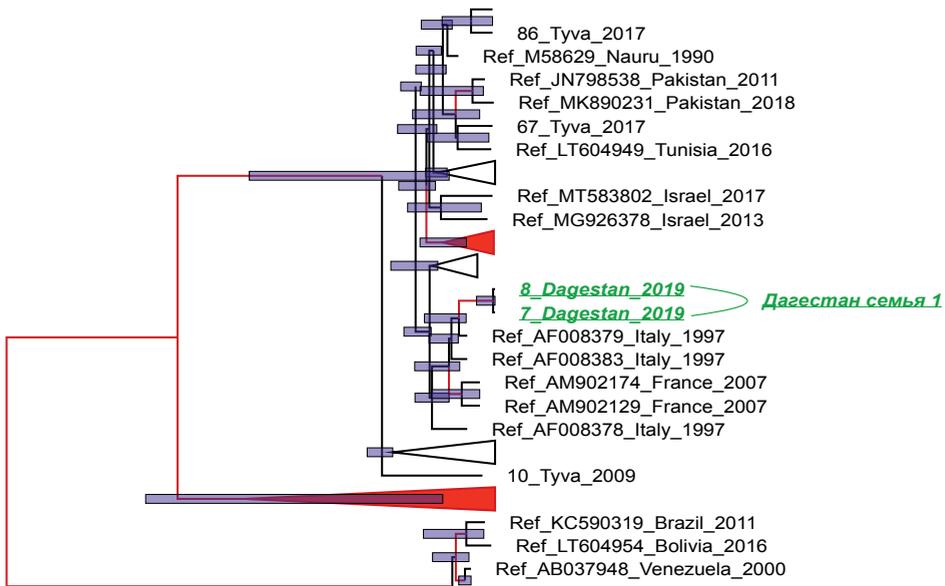


Рис. 4.22. Фрагмент 3 байесовского филогенетического дерева на основе частичных последовательностей участка R0 ВГD (373 п. о.) изолятов, полученных из семейных очагов Республики Дагестан.

При использовании байесовского анализа для геноизолятов из Республики Дагестан очевидно формирование 4 независимых кластеров, в которые, помимо исследуемых изолятов, входят также в основном варианты вируса от пациентов из Республики Дагестан.

Обнаружение у больных людей из семейных очагов близкородственных вариантов вируса свидетельствует о том, что совместно проживающие члены этих семей относительно недавно инфицированы из одного источника. Особенно это очевидно для семейных очагов, обозначенных на рис. 4.21, 4.22 как Дагестан семья 1 (последовательности 7_VGD1_Dagestan_2019 и 8_VGD1_Dagestan_2019) (рис. 4.22, фрагмент 3); Дагестан семья 2 и семья 4 (последовательности 54_VGD1_Dagestan_2019 и 55_VGD1_Dagestan_2019; 30_VGD1_Dagestan_2019 и 31_VGD1_Dagestan_2019 соответственно) (фрагменты 1 и 2).

Для семейного очага Дагестан семья 3 (последовательности 22, 23, 24, 25_Dagestan_2019) (рис. 4.21, фрагмент 2) сформированный кластер характеризуется вероятным последовательным внутрисемейным инфицированием.

Таким образом, проведенные различными методами исследования геноизолятов ВГD (как филогенетический анализ полногеномной последовательности методом ML, так и байесовский анализ участка R0 ВГD), полученные от членов семейных очагов из Республики Дагестан, показали, что на территории региона реализуется передача ВГD от одного источника инфицирования.

Уровень гетерогенности последовательностей ВГD в семейных очагах в Республике Тыва свидетельствует против внутрисемейной передачи вируса.

Как видно на рис. 4.20 (фрагмент 1), геноизоляты вируса, выделенные из семейных очагов, находятся на значительном эволюционном удалении друг от друга, особенно это касается последовательностей из 2 семейных очагов: 228_Tuva_2014 и 335_Tuva_2014, обозначенных на дереве как Тыва семья 3, и 170_Tuva_2014 и 301_Tuva_2014, обозначенных на дереве как Тыва семья 2.

Необходимо отметить, что практически каждая последовательность ВГД из семейных очагов Республики Тыва входит в различные кластеры и каждый член семьи имеет независимый источник инфицирования. Исключение составили последовательности 9_Tuva_2017 и 45_Tuva_2017 (Тыва семья 5), вошедшие в один кластер. Однако источники инфицирования в данной семье также различны.

Байесовский анализ частичных последовательностей участка R0 ВГД от членов семей из Республики Тыва даёт тот же результат, что и анализ полногеномных последовательностей методом ML, и подтверждает инфицирование из разных источников в пределах одной семьи, что указывает на интенсивность циркуляции ВГД в эндемичном регионе (рис. 4.21, 4.22).

Единственный семейный очаг из Республики Тыва при анализе предложенными нами методами подтвердил существование истинно внутрисемейной передачи в эндемичном регионе — он обозначен на филогенетическом дереве как Тыва семья 6 и включает последовательности 10_Tuva_2017 и 11_Tuva_2017.

Ключевым вопросом применения того или иного метода филогенетического анализа является истинность эволюционных отношений между анализируемыми нуклеотидными последовательностями. Основным критерием молекулярной эпидемиологии является статистически достоверная филогенетическая связь между исследуемыми генетическими последовательностями. Данные, полученные нами в эндемичных регионах России, продемонстрировали важность выбора адекватных методических подходов к анализу филогенетических отношений между геноизолятами ВГД, выделенными из образцов сывороток крови членов одной семьи. В настоящее время метод ML является «золотым стандартом» для исследований филогенетических взаимоотношений и основан на использовании моделей эволюции для построения филогенетического дерева с опорой на оценку вероятности нахождения конкретного нуклеотида в конкретной позиции [56].

Казалось бы, достоверная оценка филогенетических отношений с помощью «золотого стандарта» и, соответственно, механизма формирования семейных очагов ВГД в эндемичном регионе не вызывает сомнения. Однако нужно отметить, что не существует определённого метода филогенетического анализа, превосходящего все другие методы [56].

Значительную роль в получении достоверных данных играют не только применяемые методы, но и параметры исследования, задаваемые при данной работе (определённые фрагменты вирусного генома или полногеномные последовательности). Результаты анализа последовательностей ВГД из семейных очагов в Республиках Тыва и Дагестан продемонстрировали, что для расшифровки случаев передачи вируса филогенетические исследования участка генома R0 ВГД,

наиболее часто используемого для биоинформатики, целесообразно проводить с помощью байесовского анализа, а решение таких задач с помощью анализа полного генома возможно также с использованием алгоритма ML.

Среди проанализированных случаев распространения ВГD в семейных очагах жителей Республики Тыва и Республики Дагестан мы определили высокую частоту внутрисемейных кластерных случаев, характерных для эндемичных территорий. Только половина внутрисемейных кластеров ВГD-инфекции состояла из родителей и их детей, в то время как другие кластеры инфекции были связаны с супругами или братьями и сестрами, что указывает на низкую вероятность вертикальной передачи ВГD. Действительно, сообщается, что ВГD редко передается вертикально, в отличие от ВГВ [6]. В основном горизонтальная передача ВГD зарегистрирована у детей в эндемичных странах [57]. Более того, в Республике Тыва, за исключением одного случая, все кластерные случаи инфекции в семьях были вызваны разными вариантами вируса, т. е. не являлись случаями внутрисемейной передачи. И наоборот, в Республике Дагестан все проанализированные кластерные случаи были результатами последовательной передачи ВГD от одного источника инфицирования.

Таким образом, полученные данные показали, что механизмы формирования случаев групповой внутрисемейной заболеваемости в эндемичных регионах России различаются и определяются значительным спектром возможных путей передачи ВГD и источников инфицирования.

Литература

1. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl.):S102–16. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.013
2. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 2015;122:112–29. doi:10.1016/j.antiviral.2015.08.009
3. Ponzetto A, Hoyer BH, Popper H, et al. Titration of the infectivity of hepatitis D virus in chimpanzees. *J Infect Dis.* 1987;155(1):72–8. doi:10.1093/infdis/155.1.72
4. Soriano V, Barreiro P, Sherman KE. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev.* 2013;15(1):25–31.
5. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011;378(9785):73–85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9
6. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, et al. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int.* 2018;38(4):611–8. doi:10.1111/liv.13556
7. Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):211–9. doi:10.1055/s-0032-1323626
8. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30(12):2212–9. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.116
9. The Bulletin of the World Health Organization bulletin@who.int 04.2017. – Global Hepatitis Report 2017. Geneva; 2017.

10. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a021576. doi:10.1101/cshperspect.a021576
11. Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin Liver Dis*. 2013;17(3):475–87. doi:10.1016/j.cld.2013.05.007
12. Davaalkham D, Ojima T, Wiersma S, et al. Administration of hepatitis B vaccine in winter as a significant predictor of the poor effectiveness of vaccination in rural Mongolia: evidence from a nationwide survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(7):578–84. doi:10.1136/jech.2006.051375
13. Mongolia Viral Hepatitis Prevention Control Elimination program. Poster 178. In: *The Global Viral Hepatitis Summit: 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*. Berlin;2015.
14. Crispim MA, Fraiji NA, Campello SC, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis*. 2014;14:94. doi:10.1186/1471-2334-14-94
15. Fonseca JC, Simonetti SR, Schatzmayr HG, et al. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988;82(3):469–71. doi:10.1016/0035-9203(88)90166-6
16. Vasconcelos M, Pereira DB, Paraná R, et al. Clinic and laboratory analysis of patients with hepatitis delta in Amazon region, Brazil. *J Med Med Sci*. 2012;3(4):263–9.
17. Chen X, Oidovsambuu O, Liu P, et al. A novel quantitative microarray antibody capture assay identifies an extremely high hepatitis delta virus prevalence among hepatitis B virus-infected mongolians. *Hepatology*. 2017;66(6):1739–49. doi:10.1002/hep.28957
18. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512–21. doi:10.1136/gutjnl-2018-316601
19. Карандашова И.В., Неверов А.Д., Хабибуллина В.Е. и др. Молекулярная эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов на территории Чукотского автономного округа (ЧАО). В кн.: Покровский В.И., ред. *Молекулярная диагностика – 2010*. М.;2010;1:216–20. Karandashova IV, Neverov AD, Khabibullina VE, et al. Molecular epidemiology of parenteral viral hepatitis in the territory of the Chukotka Autonomous Okrug. In: Pokrovskii VI, ed. *Molecular Diagnostics – 2010*. Moscow; 2010;1:216–20.
20. Amini N, Alavian SM, Kabir A, et al. Prevalence of hepatitis d in the eastern mediterranean region: systematic review and meta-analysis. *Hepat Mon*. 2013;13(1):e8210. doi:10.5812/hepatmon.8210
21. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, et al. Hepatitis delta virus infection in Romania: prevalence and risk factors. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;24(4):413–21. doi:10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv
22. Stroffolini T, Ciancio A, Furlan C, et al. Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium. *J Viral Hepat*. 2020;27(9):941–7. doi:10.1111/jvh.13310
23. Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*. 2014;59(2):126–8. doi:10.1016/j.jcv.2013.11.016
24. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol*. 2015;63(3):586–92. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.025
25. Groc S, Abbate JL, Le Gal F, et al. High prevalence and diversity of hepatitis B and hepatitis delta virus in Gabon. *J Viral Hepat*. 2019;26(1):170–82. doi:10.1111/jvh.12991
26. Butler EK, Rodgers MA, Collier KE, et al. High prevalence of hepatitis delta virus in Cameroon. *Sci Rep*. 2018;8(1):11617. doi:10.1038/s41598-018-30078-5

27. Scarponi CFO, Silva RDND, Souza Filho JA, et al. Hepatitis delta prevalence in South America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180289. doi:10.1590/0037-8682-0289-2018
28. Turcanu A, Pitel E, Dumbrava VT, et al. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. *Rom J Intern Med.* 2019;57(1):37–46. doi:10.2478/rjim-2018-0026
29. Khodjaeva M, Ibadullaeva N, Khikmatullaeva A, et al. Hepatitis D virus in Uzbekistan. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):238–40. doi:10.1016/S2468-1253(19)30350-4
30. Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н. и др. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия). *Журнал инфектологии.* 2019;11(4):79–84. Sleptsova SS., Sleptsov SS, Andreev MN, et al. Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Journal Infectology.* 2019;11(4):79–84. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84 EDN: ROGFVB
31. Абдурахманов Д.Т., Есмембетов К.И., Никулкина Е.Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(1):26–34. Abdurakhmanov DT, Yesmembetov KI, Nikulkina EN, et al. Chronic hepatitis D: current state of the art and emerging treatment. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2019;28(1):26–34. EDN: JZVFRO
32. Isaeva OV, Kyuregyan KK, Karlsen AA, et al. Silent HDV epidemics culminates in high levels of liver cirrhosis in endemic region despite 20 years of HBV vaccination. *J Viral Hepat.* 2023;30(3):182–94. doi:10.1111/jvh.13783
33. Магомедова С.А., Макашова В.В., Арбулиева Е.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и дельта в республике Дагестан. *Журнал инфектологии.* 2023;15(3):77–82. Magomedova SA, Makashova VV, Arbulieva EA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis B and delta in the Republic of Dagestan. *Journal Infectology.* 2023;15(3):77–82. doi:10.22625/2072-6732-2023-15-3-77-82 EDN: SRAACW
34. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013;59(5):949–56. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.005
35. El Bouzidi K, Elamin W, Kranzer K, et al. Hepatitis delta virus testing, epidemiology and management: a multicentre cross-sectional study of patients in London. *J Clin Virol.* 2015;66:33–7. doi:10.1016/j.jcv.2015.02.011
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433–60. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001
37. Palom A, Rando-Segura A, Vico J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep.* 2022;4(10):100547. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100547
38. Fallon BS, Cooke EM, Hesterman MC, et al. A changing landscape: Tracking and analysis of the international HDV epidemiology 1999–2020. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(4):e0000790. doi:10.1371/journal.pgph.0000790
39. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523–32. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008
40. Polaris Observatory Collaborators. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. *J Hepatol.* 2024;80(2):232–42. doi:10.1016/j.jhep.2023.10.043
41. Coghill S, McNamara J, Woods M, Hajkowicz K. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia. *Int J Infect Dis.* 2018;74:123–7. doi:10.1016/j.ijid.2018.07.005
42. Cross TJ, 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. doi:10.1002/jmv.21078

43. Shadur B, MacLachlan J, Cowie B. Hepatitis D virus in Victoria 2000–2009. *Intern Med J*. 2013;43(10):1081–7. doi:10.1111/imj.12247
44. 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 вирусологии*. 1992;(4):194–6. Yashina TL, Favorov MO, Shakhgil'dyan IV, et al. The spread of hepatitis B and delta markers among the population of regions with contrasting incidence rates. *Problems of Virology*. 1992;(4):194–6.
45. Kozhanova T.V., Klushkina V.V., Ilchenko L.Yu., et al Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. In: *14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*. Shanghai;2012:126–7.
46. Кузин С.Н., Павлов Н.Н., Семенов С.И. и др. Широта распространения вирусных гепатитов среди различных групп населения на территории Республики Саха (Якутия). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004;(1):18–22. Kuzin SN, Pavlov NN, Semenov SI, et al. Viral hepatitis in different population groups of Republic of Sakha (Iakutia). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2004;(1):18–22.
47. Krivoschapkin VG, Semenov SI, Maximova SS, et al. Clinical and laboratory characteristics of hepatitis D in Republic of Sakha (Yakutia). *Wiad Lek*. 2018;71(1 Pt. 2):179–83.
48. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». М.;2019. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018». Moscow;2019.
49. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2019 г. и в среднем за 2018 г. М.;2019. Estimate of the permanent population as of January 1, 2019 and the average for 2018. Moscow;2019.
50. Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Клущкина В.В. и др. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов среди условно здорового населения Республики Тыва. *Медицинская вирусология*. 2013;27(2):74–88. Kozhanova TV, Ilchenko LY, Klushkina VV, et al. Serologic markers of infection with hepatitis viruses in conditionally healthy population of a region with high hepatitis morbidity. *Medical Virology*. 2013;27(2):74–88.
51. Balaeva T, Grjibovski AM, Samodova O, et al. Seroprevalence of markers of hepatitis B virus infection, associated factors, and vaccination status in young adults in Arkhangelsk, Northwest Russia: a population-based cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):1905. doi:10.3390/ijerph15091905
52. Asadi Mobarkhan FA, Manuylov VA, Karlsen AA, et al. Post-vaccination and post-infection immunity to the hepatitis B virus and circulation of immune-escape variants in the Russian Federation 20 years after the start of mass vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):430. doi: 10.3390/vaccines11020430
53. Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157161. doi:10.1371/journal.pone.0157161
54. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677–87. doi:10.1093/infdis/jiz633
55. Niro GA, Casey JL, Gravinese E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol*. 1999;30(4):564–9. doi:10.1016/s0168-8278(99)80185-8
56. Лукашов В.В. *Молекулярная эволюция максимального правдоподобия и филогенетический анализ*. М.;2009. Lukashov VV. *Maximum likelihood molecular evolution and phylogenetic analysis*. Moscow;2009.
57. François-Souquière S, Makuwa M, Bisvigou U, Kazanji M. Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central Africa. *Infect Genet Evol*. 2016;39:12–21. doi:10.1016/j.meegid.2015.12.021

ГЛАВА 5

Диагностика гепатита D

На первых этапах после открытия ВГD в 1977 г. диагностика данной инфекции основывалась на иммуногистохимическом окрашивании HDAg в биоптатах печени [1]. В настоящее время этот метод исследования считается недостаточно информативным, а также слишком сложным и инвазивным для использования в целях диагностики.

Вскоре после открытия вируса стало доступным определение антител к HDAg (анти-ВГD) классов IgM и IgG в сыворотке крови, что позволило выделить две стадии инфекции ВГD: острую и хроническую [2]. Однако определение сывороточных анти-ВГD IgM и IgG с целью дифференциации стадии инфекции оказалось неэффективным, поскольку анти-ВГD IgG могут обнаруживаться при острой ВГD-инфекции, а антитела класса IgM нередко обнаруживают при хронической ВГD-инфекции [2–4].

Необходимо отметить, что высокий уровень анти-ВГD IgM в крови пациента свидетельствует о высокой репликативной активности вируса и прогрессировании заболевания [5].

В настоящее время основным инструментом серологической диагностики гепатита D является определение суммарных анти-ВГD (IgG+IgM). Именно этот маркер является скрининговым для первичной лабораторной диагностики ВГD-инфекции у HBsAg-позитивных лиц.

Известно, что в инфицированном ВГD организме больного ХГВ одновременно циркулируют антитела к антигенам обоих возбудителей — анти-ВГD, анти-HBc, а также обязательно наличие HBsAg. Можно предположить, что анти-ВГD, наряду с маркерами гепатита В, присутствуют в образцах слюны и сухой капли крови (СКК) больных ХГВ и ХГD, однако исследования по выявлению анти-ВГD в таких образцах ранее не проводились. Очевидно, что биологический материал инфицированного человека (например, образцы слюны или СКК) могут служить объектом исследования как в серологических, так и в молекулярных тестах. Эти альтернативные типы образцов преимущественно используются для

диагностики и мониторинга терапии хронических вирусных заболеваний, таких как ВГВ и ВГС, ВИЧ в регионах, где дорогостоящая лабораторная медицинская инфраструктура на местах не может быть использована по экономическим причинам, а также в силу удалённости от крупных лабораторий [6–9].

Тестирование с использованием образцов СКК намного проще и не требует удаления клеточных компонентов [7, 8]. HBsAg и анти-HBc успешно выявляются и в слюне, однако результаты могут различаться в зависимости от методики сбора ротовой жидкости и метода обнаружения маркера [10–13].

В России подобные исследования впервые были проведены в 1997 г. [14], их результаты продемонстрировали, что HBsAg и анти-HBc стабильно выявляются в парных образцах слюны и сыворотки крови при хранении при температуре +4°C в течение 1 мес. L. Villar и соавт. показали, что результаты выявления HBsAg и анти-HBc в слюне и СКК могут зависеть и от срока хранения образцов. Однако результаты данного исследования представляют период хранения, не превышавший 200 дней [15].

Выявление маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и D в биологических средах и сухой капле крови

Для проведения серологических популяционных и диагностических исследований традиционно используют сыворотки крови пациентов. В последнее время распространённость ВГВ в эндемичных районах и в группах повышенного риска инфицирования изучают по образцам СКК [16–18]. Очевидно, что в России есть значительно удалённые регионы, где доставка клинического материала и своевременная лабораторная диагностика практически невозможны. Одним из альтернативных вариантов для серологических исследований среди населения эндемичного региона в условиях ограниченных лабораторных ресурсов является оценка частоты выявления основных маркеров инфицирования ВГВ и ВГD в слюне и СКК. Интерес для нашей работы представляла также допустимая продолжительность хранения образцов до проведения исследования без снижения концентрации исследуемых маркеров до недетектируемого уровня.

Для проведения сравнительных исследований мы использовали пары образцов сывороток крови и СКК, а также пары образцов сывороток крови и слюны от больных ХГВ и ХГD, проживающих в Республике Тыва. Все материалы были собраны в 2016–2018 гг. и хранились 1–3 года в соответствующих условиях: образцы СКК — при комнатной температуре, образцы сывороток и слюны — при –70°C [19]. Результаты выявления HBsAg, анти-HBc, анти-ВГD в парных образцах сыворотки крови и слюны, собранных от пациентов с ХГВ/ХГD и хранившихся в течение 2 лет при –70°C, представлены в **табл. 5.1**.

В образцах сыворотки крови HBsAg выявлен у 92 (100%) больных, средняя величина коэффициента позитивности — $35,27 \pm 8,69$, в парных им образцах слюны — в 88/92 (95,7%), средняя величина коэффициента позитивности составила $26,7 \pm 14,87$ и не отличалась достоверно от аналогичного показателя для образцов сыворотки крови ($p > 0,05$).

Таблица 5.1. Частота выявления HBsAg, анти-HBc, анти-ВГД в парных образцах сыворотки крови и слюны пациентов с ХГД (срок хранения 2 года), $n = 92$

Маркер инфицирования	Тип образца	
	сыворотка крови	слюна
HBsAg		
n (%)	92 (100%)	88 (95,7%)
p^*	> 0,05	
R^{2**}	0,084	
Коэффициент позитивности	35,27 ± 8,69	26,7 ± 14,87
Анти-HBc		
n (%)	92 (100%)	12 (13,04%)
p^*	< 0,05	
R^{2**}	0,084	
Коэффициент позитивности	0,043 ± 0,008	0,48 ± 0,035
Антитела к ВГД		
n (%)	92 (100%)	0
p^*	< 0,05	
R^{2**}	Не рассчитывали	
Коэффициент позитивности	Не рассчитывали	Не рассчитывали

Примечание. Здесь и в табл. 5.2: * — критерий χ^2 с поправкой Йетса, различия при сравнении образцов сыворотки крови и слюны одного года сбора; ** — коэффициент корреляции сравниваемых величин.

При этом необходимо отметить отсутствие корреляционной зависимости между показателями коэффициента позитивности при выявлении данного маркера инфицирования в парных образцах сыворотки крови и слюны ($R^2 = 0,084$). Частота выявления суммарных анти-HBc в образцах слюны составила 13,04% от аналогичного в парных образцах сыворотки крови (100%), различия статистически достоверны ($p < 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса). Средняя величина коэффициента позитивности для данного маркера в сыворотке крови составила $0,043 \pm 0,008$, в образцах слюны — $0,48 \pm 0,035$ ($p < 0,05$). Корреляционная зависимость между показателями коэффициента позитивности анти-HBc в парных образцах сыворотки крови и слюны также отсутствовала ($R^2 = 0,084$). Суммарные анти-ВГД определяли в парных образцах сыворотки крови и образцах слюны. Процент выявления составил 100% (92/92) в сыворотках против 0% (0/92) в образцах слюны ($p < 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Результаты серологических исследований по выявлению маркеров ВГВ и ВГД в парных образцах сывороток и СКК, собранных в 2016 и 2018 гг. (сроки хранения при комнатной температуре 3 и 1 год соответственно) представлены в **табл. 5.2**. В сыворотке крови частота выявления HBsAg составила

Таблица 5.2. Частота выявления HBsAg, анти-HBc, анти-BGD в парных образцах сыворотки крови и СКК от пациентов с ХГВ/ХГD (3 года и 1 год хранения)

Маркер инфицирования	3 года хранения, $n = 80$		1 год хранения, $n = 117$	
	сыворотка крови	СКК	сыворотка крови	СКК
HBsAg				
n (%)	80 (100%)	60 (75%)	117 (100%)	111 (94,9%)
p^*	< 0,05		> 0,05	
R^{2**}	0,02		0,02	
Коэффициент позитивности	25,33 ± 2,69	5,95 ± 6,87	18,93 ± 7,03	10,44 ± 7,62
Анти-HBcore				
n (%)	Не исследовали	Не исследовали	117 (100%)	23 (19,7%)
p^*	Не рассчитывали		< 0,05	
R^{2**}			0,028	
Коэффициент позитивности			0,12 ± 0,14	0,49 ± 0,24
Антитела к BGD				
n (%)	Не исследовали	Не исследовали	117 (100%)	0
p^*	Не рассчитывали		< 0,05	
R^{2**}			Не рассчитывали	
Коэффициент позитивности				

100% и не зависела от срока хранения. При аналогичных исследованиях образцов СКК, хранившихся 3 года, частота выявления была достоверно ниже ($p < 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса) и составила 75% (60/80); в образцах, хранившихся 1 год, таких различий нет (94,9% против 100%; $p > 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Среднее значение коэффициентов позитивности при выявлении HBsAg в образцах сыворотки и СКК (3 года хранения) достоверно отличаются ($p < 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса), в образцах после 1 года эти показатели для образцов сыворотки и СКК схожи ($p < 0,05$; критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Корреляционная зависимость между показателями коэффициента позитивности по HBsAg в парных образцах сывороток и СКК не выявлена ($R^2 = 0,02$). Результаты выявления анти-HBc и анти-BGD в образцах СКК проведены только для образцов, хранившихся 1 год. В сыворотке крови анти-HBc выявлены в 100% случаев, а в образцах СКК — только в 19,7%, различия достоверны (табл. 5.2). Корреляционная зависимость между показателями коэффициентов позитивности

анти-НВс в парных образцах сывороток крови и СКК отсутствовала ($R^2 = 0,028$). Антитела к ВГD были выявлены во всех 117 образцах сыворотки крови после 1 года хранения при -70°C , в то время как во всех парных им образцах СКК получен отрицательный результат, различия достоверны.

J.C. Forbi и соавт. сообщили о низкой чувствительности обнаружения НВsAg в СКК по сравнению с образцами сывороток (78,6%) [16]. Нами не отмечена значимая разница в частоте выявления НВsAg между парными образцами сывороток крови и СКК, хранившимися 1 год при комнатной температуре (100% против 94,9%). Данное наблюдение подтверждается исследованиями L.M. Villar и соавт., которые описывают применение ИФА для определения НВsAg в образцах СКК с чувствительностью 97,62% [18]. В нескольких исследованиях показано, что образцы СКК остаются стабильными, без каких-либо изменений результатов выявления НВsAg, до 63 дней после отбора проб при любых температурах хранения [9, 20]. Однако, как показали наши исследования, при длительном (до 3 лет) хранении образцов СКК происходит деградация НВsAg, на что указывает снижение частоты выявления этого маркера до 75%.

G. McAllister и соавт. проводили исследования по оценке выявления НВsAg и анти-НВс в образцах СКК в зависимости от температуры (-70 , -20 , 4 , $22-28$ и 37°C) и длительности хранения (200 дней). Отмечено значительное снижение частоты обнаружения как НВsAg, так и анти-НВс уже через 14 дней хранения при положительных температурах во всех условиях хранения, за исключением образцов, хранящихся при слабоположительной температуре (4°C). В то же время в образцах, хранившихся при -20°C или -70°C , получены минимальные изменения в выявлении НВsAg и анти-НВс вплоть до конечной временной точки (200 дней) хранения [22]. С.Е. Lee и соавт. показали хорошую корреляцию при определении НВsAg в сыворотке крови и свежих образцах СКК ($R^2 = 0,432$; $p < 0,001$) [22].

В нашем исследовании, несмотря на высокие показатели совпадения выявления НВsAg в парных образцах СКК и сыворотках крови, показано отсутствие корреляционной зависимости между показателями коэффициента позитивности в парах образцов, что, по всей вероятности, можно объяснить длительностью хранения этих образцов (1–3 года).

Чувствительность выявления анти-НВс в образцах СКК также зависит от длительности их хранения. Так, по данным L.M. Villar и соавт., уже к 63-му дню наблюдения образцов, хранившихся при $22-25^\circ\text{C}$, происходит значительный рост оптической плотности до значений, соответствующих отрицательным результатам [18]. Нами впервые исследованы архивные образцы СКК, хранившиеся в течение года при комнатной температуре, на наличие анти-НВс. Полученные результаты продемонстрировали низкую стабильность данного маркера при длительном хранении образцов СКК, т. к. только в 19,7% образцов был получен положительный результат при частоте выявления 100% в парных образцах сывороток крови.

Ранее было показано, что метод элюции образцов СКК не оказывает влияния на результаты выявления маркеров гепатита В [9]. Таким образом, именно

длительность хранения при комнатной температуре является причиной снижения клинической чувствительности выявления маркеров ВГВ в образцах СКК.

Для диагностики ВГВ обычно используют образцы сывороток крови, что требует венопункции, специального персонала и строгого соблюдения условий биологической безопасности. Как альтернатива могут использоваться образцы слюны, к сбору которых нет таких строгих требований [23–26]. Постановка образцов слюны для выявления HBsAg в тест-системах ИФА обычно проводится без изменений относительно стандартного протокола для образцов сыворотки крови, эксперименты по увеличению периода инкубации преимуществ не показали [25, 27]. В данной работе при исследовании образцов слюны методом ИФА на маркеры ВГВ и ВГД нами также применялись стандартные протоколы, рекомендованные производителем тест-систем для тестирования образцов сыворотки крови.

По данным литературы, клиническая чувствительность выявления HBsAg методом ИФА в слюне серопозитивных пациентов варьирует от 93,6 до 100%, а специфичность — от 92,6 до 100% [10]. Нами также показано выявление HBsAg в 95,7% образцов слюны по сравнению с образцами сывороток крови этих пациентов при температуре хранения -70°C в течение 1 года, что свидетельствует о возможности использования образцов слюны в качестве альтернативы образцам сывороток крови при тестировании на данный маркер. В этих же образцах частота выявления анти-HBc составила всего 13,04%, что значительно отличается от данных литературы — частота выявления этого маркера у серопозитивных лиц обычно составляет 96–100% [15]. Интересно, что у больных, коинфицированных ВГВ+ВИЧ, наблюдается низкая частота выявления анти-HBc в образцах альтернативных типов [27].

Возможно, что отмеченная в нашем исследовании низкая частота выявления анти-HBc в образцах слюны у больных ХГВ и ХГД также связана именно с наличием двух вирусов в организме.

В отличие от маркеров ВГВ, определение анти-ВГД в образцах СКК и слюны ранее не проводилось. Нами впервые описано отсутствие анти-ВГД в этих образцах, полученных от больных ХГВ и ХГД. В то же время анти-ВГД в сыворотке крови присутствовали в 100% образцов, хранившихся 2–3 года при -70°C . Отсутствие положительных случаев выявления анти-ВГД при успешном выявлении анти-HBc у части серопозитивных пациентов (13% в образцах слюны и 19,7% в образцах СКК), возможно, обусловлено тем, что белок core ВГВ является более сильным иммуногеном, приводящим к выработке анти-HBc в высокой концентрации. Известно, что после перенесённой инфекции эти антитела остаются пожизненно. Вероятно, концентрация анти-ВГД значительно ниже, что объясняет отсутствие этих антител в слюне и СКК у больных ВГВ и ВГД.

Таким образом, слюна и СКК могут служить альтернативным материалом для выявления HBsAg при скрининге и в научных сероэпидемиологических исследованиях при сроке хранения до 1 года при комнатной температуре. Определение анти-HBc в образцах этих типов у пациентов с ХГВ и ХГД, на наш взгляд, является нецелесообразным ввиду высокой вероятности получения ложноотрицательных результатов. По той же причине серологическая диагно-

стика ВГD с использованием альтернативных типов образцов не представляется возможной в связи с получением ложноотрицательных результатов в образцах СКК и слюны по сравнению с сывороткой крови. Ввиду высокой вероятности суперинфицирования ВГD больных с ХГВ на эндемичных территориях в случае выявления HBsAg в альтернативных клинических материалах (слюна, СКК) маркеры инфицирования ВГD следует определять в сыворотке крови.

Молекулярные методы лабораторной диагностики

Применение молекулярных методов для лабораторной диагностики в течение 10 лет после открытия ВГD ограничивалось тестированием на наличие РНК вируса методом гибридизации, что было неоптимальным в силу недостаточной чувствительности метода [16]. В начале 1990-х гг. были разработаны тесты на основе обратной транскрипции с последующей амплификацией методом полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) для выявления РНК ВГD, которые позволили эффективно и точно диагностировать ВГD-инфекцию у HBsAg-положительных пациентов [16, 28–30].

Однако эти первые ПЦР-тесты позволяли провести только качественное определение РНК ВГD и не могли количественно определять вирусную РНК в сыворотке или плазме крови. Появление в начале 2000-х гг. количественных тестов, основанных на ОТ-ПЦР в реальном времени, дало возможность измерять уровень виремии ВГD [31, 32].

Определение РНК ВГD позволяет подтвердить наличие инфекции в случае выявления анти-ВГD у пациентов с ВГВ-инфекцией [33].

Количественное определение РНК ВГD при мониторинге терапии является ещё более важным диагностическим подходом, поскольку продолжительность лечения основывается на кинетике РНК ВГD во время лечения [34].

Метод ОТ-ПЦР в реальном времени был разработан для количественного определения нагрузки РНК ВГD в сыворотке и/или плазме крови. В исследовании F. Le Gal и соавт. эффективность применения данного метода оценивали на 160 образцах сыворотки, 76 из которых были взяты у 11 хронически инфицированных пациентов, получавших лечение пегилированным (ПЭГ) ИФН. Чувствительность данного метода оценивали на уровне 100 копий/мл сыворотки и показали его эффективность для всех генотипов ВГD, включая ВГD-3 и -5, -6 и -7. Определение вирусной нагрузки у пролеченных пациентов позволило определить различные профили вирусологического ответа на проводимую ИФН-терапию с большей точностью, чем это возможно при применении качественного теста [31].

Количественное определение РНК ВГD крайне важно для наблюдения за возникновением и развитием заболевания и оценки терапевтического эффекта. Поэтому в настоящее время остаётся актуальным вопрос разработки чувствительного и специфичного теста для обнаружения РНК ВГD в биологических жидкостях организма, калиброванного относительно международного стандарта вирусной РНК.

Несмотря на достижения в разработке молекулярных методов диагностики, из-за отсутствия стандартизации диагностических тестов по-прежнему сохраня-

ется высокая степень вариации в чувствительности и специфичности тест-систем для определения вирусной нагрузки ВГD. Предпринятые ВОЗ усилия привели недавно к появлению первого международного стандарта, что является важным шагом на пути к внешнему контролю качества для количественного определения РНК ВГD [35, 36]. Несмотря на существенные улучшения в этой области, сохраняется значительная неоднородность имеющихся тест-систем, чувствительность которых значительно варьирует для разных генотипов ВГD.

Следует подчеркнуть, что в России крайне ограничена доступность тест-систем для количественного определения РНК ВГD, на конец 2024 г. в стране зарегистрирована только одна такая тест-система. В табл. 5.3 представлена характеристика диагностических методов, применяемых для выявления маркеров инфицирования ВГD.

Таблица 5.3. Серологические и молекулярные диагностические тесты для выявления маркеров инфицирования ВГD (адаптировано по [30])

Диагностический тест	Интерпретация результата	Возможные ограничения применения
Определение HDAg в ткани печени иммуногистохимическим методом	Указывает на активную инфекцию	Низкая доступность. Низкая чувствительность
Определение HDAg в сыворотке крови	Указывает на активную инфекцию	Выполняется редко. Ложноотрицательные результаты при ХГD
Определение антител класса IgM к ВГD в сыворотке крови	Указывают на активную инфекцию, обычно обнаруживаемую в острой форме, но могут обнаруживаться при ХГD	Часто отрицательный результат при ХГD, но может быть положительным в периоды повышенной репликации ВГD
Определение антител класса IgG к ВГD в сыворотке крови	Обычно указывают на ХГD или перенесённую инфекцию	Появляются поздно при остром гепатите D, но персистируют при ХГD
Определение РНК ВГD (качественное) с помощью ПЦР в сыворотке крови	Указывает на активную инфекцию, может быть обнаружена при острой или ХГD	Чувствительность выявления варьирует в зависимости от тест-системы
Определение РНК ВГD (количественное) с помощью ПЦР в сыворотке крови	Указывает на активную инфекцию, может быть обнаружена при остром ВГD или ХГD	Чувствительность варьирует в зависимости от тест-системы. Тестирование целесообразно для мониторинга лечения
Генотипирование ВГD (только секвенирование)	Выявление конкретного генотипа ВГD (1–8) с оценкой возможного прогностического значения для прогрессирования и исхода заболевания	Отсутствие коммерческих тестов в клинической практике

Важным вопросом является определение категорий пациентов, среди которых целесообразно проводить скрининг на маркеры ВГД. У пациентов с ВГВ со стабильно повышенными биохимическими показателями, несмотря на подавление вирусной нагрузки ВГВ аналогами нуклеот(з)идов или в их отсутствие, без значительного употребления алкоголя или метаболического синдрома в анамнезе, следует серьёзно подозревать ВГД-инфекцию. Это связано с прямым подавлением репликации ВГВ на фоне ВГД-инфекции и сохранением патогенного действия ВГД даже при успешном подавлении репликации ВГВ противовирусными препаратами [37].

По данным Н. Sakugawa и соавт., вирусная нагрузка ВГВ не коррелирует с уровнями АЛТ в сыворотке крови при ХГД [38].

Чаще всего неопределяемые уровни ВГВ отмечаются у НВсAg-негативных пациентов, а пациенты, которые являются НВсAg-положительными, могут по-прежнему иметь высокую вирусную нагрузку ВГВ, несмотря на присутствие ВГД. В настоящее время Американская ассоциация по изучению заболеваний печени рекомендует рассматривать как кандидатов для тестирования ВГД НВсAg-положительных пациентов с низким или неопределяемым уровнем ДНК ВГВ, но высоким уровнем АЛТ, в то время как Европейская ассоциация по изучению печени и Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени не дают конкретных указаний относительно того, какие пациенты с ВГВ должны пройти тестирование [39–41].

Рекомендуемый скрининговый тест на ВГД — это определение IgG к ВГД в сыворотке крови с последующей ОТ-ПЦР на РНК ВГД в случае положительного результата серологического теста. Скрининг в случае выявления НВсAg также рекомендуется ВИЧ-инфицированным пациентам; пациентам, применяющим внутривенное использование лекарственных препаратов (инъекционных препаратов), и мужчинам, практикующим секс с мужчинами; лицам с риском заболеваний, передающихся половым путём, и иммигрантам из эндемичных регионов [39].

В соответствии с СанПин 3.3686-21⁴ и Клиническими рекомендациями Минздрава РФ, опубликованными в 2021 г. [42], в России рекомендуется обязательное скрининговое серологическое исследование на наличие анти-ВГД у всех лиц с наличием НВсAg (независимо от уровня ДНК ВГВ и наличия симптомов), прежде всего при повышенном уровне активности АЛТ и факторов риска заражения ВГД в анамнезе.

На **рис. 5.1** представлен диагностический алгоритм лабораторных исследований с показаниями к лечению, рекомендованный в России.

Очевидно, что выявление серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГД у пациента диктует необходимость проведения дальнейших лабораторных исследований, которые включают в себя как молекулярные тесты (определение активности вирусной репликации), так и клинико-биохимические и инструментальные методы. Выявление у пациента выраженного фиброза, повышенных показателей ферментов и РНК ВГД определяют необходимость его лечения.

⁴ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; 2021. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 4 “On approval of sanitary rules and Regulations SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases»; 2021.

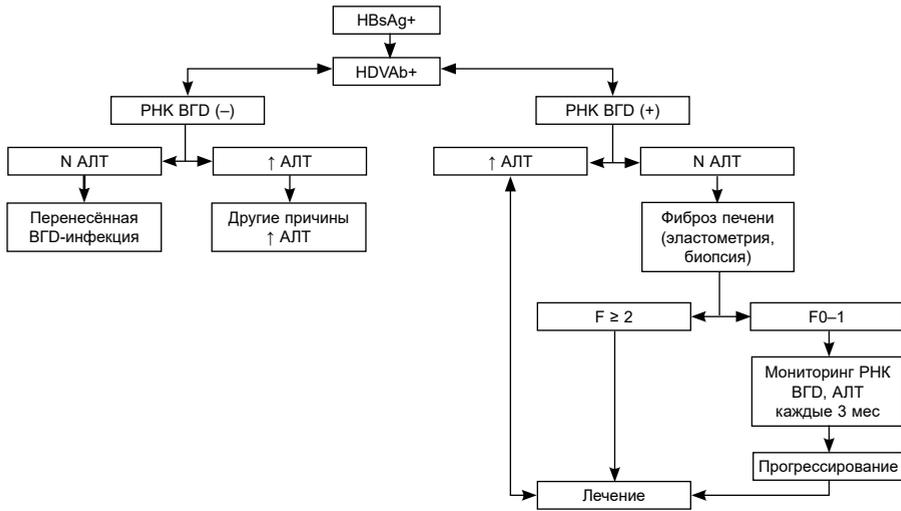


Рис. 5.1. Алгоритм диагностики и показания к лечению ВГД в России [42].

Литература

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricò 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. doi:10.1136/gut.18.12.997
2. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a021576. doi:10.1101/cshperspect.a021576
3. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1629–38. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.052
4. Toukan AU, Abu-el-Rub OA, Abu-Laban SA, et al. The epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus (delta) infection in Jordan. *Hepatology*. 1987;7(6):1340–5. doi:10.1002/hep.1840070627
5. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One*. 2014;9(7):e101002. doi:10.1371/journal.pone.0101002
6. Hirtz C, Lehmann S. Blood sampling using “dried blood spot”: a clinical biology revolution underway? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73(1):25–37. doi:10.1684/abc.2014.1007
7. McDade TW, Williams S, Snodgrass JJ. What a drop can do: dried blood spots as a minimally invasive method for integrating biomarkers into population-based research. *Demography*. 2007;44(4):899–925. doi:10.1353/dem.2007.0038
8. Snijdwind IJ, van Kampen JJ, Fraaij PL, et al. Current and future applications of dried blood spots in viral disease management. *Antiviral Res*. 2012;93(3):309–21. doi:10.1016/j.antiviral.2011.12.011
9. Villa E, Cartolari R, Bellentani S, et al. Hepatitis B virus markers on dried blood spots. A new tool for epidemiological research. *J Clin Pathol*. 1981;34(7):809–12. doi:10.1136/jcp.34.7.809
10. Cruz HM, da Silva EF, Villela-Nogueira CA, et al. Evaluation of saliva specimens as an alternative sampling method to detect hepatitis B surface antigen. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(2):134–41. doi:10.1002/jcla.20447

11. Hutse V, Verhaegen E, De Cock L, et al. Oral fluid as a medium for the detection of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol.* 2005;77(1):53–6. doi:10.1002/jmv.20413
12. Thieme T, Yoshihara P, Piacentini S, Beller M. Clinical evaluation of oral fluid samples for diagnosis of viral hepatitis. *J Clin Microbiol.* 1992;30(5):1076–9. doi:10.1128/jcm.30.5.1076-1079.1992
13. Zhevachevsky NG, Nomokonova NY, Beklemishev AB, Belov GF. Dynamic study of HBsAg and HBeAg in saliva samples from patients with hepatitis B infection: diagnostic and epidemiological significance. *J Med Virol.* 2000;61(4):433–8. doi: 10.1002/1096-9071(200008)61:4<433::aid-jmv4>3.0.co;2-5
14. Асратян А.А., Павлова И.П., Рейзис А.Р. и др. Маркеры вирусных гепатитов в образцах слюны больных острыми гепатитами А, В и С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 1997;(6):43–7. Asratian AA, Pavlova IP, Reizis AR, et al. Viral hepatitis markers in saliva specimens from patients with acute hepatitis A, B and C. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1997;(6):43–7. EDN: MOXCUX
15. Villar LM, Bezerra CS, Cruz HM, et al. Applicability of oral fluid and dried blood spot for hepatitis B virus diagnosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:5672795. doi:10.1155/2019/5672795
16. Forbi JC, Obagu JO, Gyar SD, et al. Application of dried blood spot in the sero-diagnosis of hepatitis B infection (HBV) in an HBV hyper-endemic nation. *Ann Afr Med.* 2010;9(1):44–5. doi:10.4103/1596-3519.62625
17. Lukacs Z, Dietrich A, Ganschow R, et al. Simultaneous determination of HIV antibodies, hepatitis C antibodies, and hepatitis B antigens in dried blood spots – a feasibility study using a multi-analyte immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(2):141–5. doi:10.1515/CCLM.2005.023
18. Villar LM, de Oliveira JC, Cruz HM, et al. Assessment of dried blood spot samples as a simple method for detection of hepatitis B virus markers. *J Med Virol.* 2011;83(9):1522–9. doi:10.1002/jmv.22138
19. Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кичатова В.С. и др. Выявление маркеров инфицирования вирусом гепатитов В и D в биологических средах и сухой капле крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(2):95–9. Isaeva OV, Ilchenko LYu, Kichatova VS, et al. Detection of markers of hepatitis B and D virus infection in biological media and dried blood spots. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020;65(2):95–9. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-2-95-99 EDN: HLYQDC
20. Mendy M, Kirk GD, van der Sande M, et al. Hepatitis B surface antigenaemia and alpha-foetoprotein detection from dried blood spots: applications to field-based studies and to clinical care in hepatitis B virus endemic areas. *J Viral Hepat.* 2005;12(6):642–7. doi:10.1111/j.1365-2893.2005.00641.x
21. McAllister G, Shepherd S, Templeton K, et al. Long term stability of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in dried blood spot samples and eluates. *J Clin Virol.* 2015;71:10–7. doi:10.1016/j.jcv.2015.07.303
22. Lee CE, Sri Ponnampalavanar S, Syed Omar SF, et al. Evaluation of the dried blood spot (DBS) collection method as a tool for detection of HIV Ag/Ab, HBsAg, anti-HBs and anti-HCV in a Malaysian tertiary referral hospital. *Ann Acad Med Singap.* 2011;40(10):448–53.
23. Stramer SL, Zou S, Notari EP, et al. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? *Transfusion.* 2012;52(2):440–6. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03283.x
24. Clemmons RM, Stewart C, Davis G, et al. Development of a prototype, rapid saliva test for hepatitis B surface antigen (HBsAg) utilizing a “dipstick” method. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694:272–3. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb18361.x
25. Noppornpanth S, Sathirapongsasuti N, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Detection of HbsAg and HBV DNA in serum and saliva of HBV carriers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31(2):419–21.
26. Richards AL, Perrault JG, Caringal LT, et al. A non-invasive assessment of hepatitis B virus carrier status using saliva samples. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1996;27(1):80–4.

27. Flores GL, Cruz HM, Potsch DV, et al. Evaluation of HBsAg and anti-HBc assays in saliva and dried blood spot samples according HIV status. *J Virol Methods*. 2017;247:32–7. doi:10.1016/j.jviromet.2017.05.004
28. Jardi R, Buti M, Cotrina M, et al. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology*. 1995;21(1):25–9.
29. Madejón A, Castillo I, Bartolomé J, et al. Detection of HDV-RNA by PCR in serum of patients with chronic HDV infection. *J Hepatol*. 1990;11(3):381–4. doi:10.1016/0168-8278(90)90225-g
30. Dény P, Lecot C, Jeantils V, et al. Polymerase chain reaction-based detection of hepatitis D virus genome in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol*. 1993;39(3):214–8. doi:10.1002/jmv.1890390307
31. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43(5):2363–9. doi:10.1128/JCM.43.5.2363-2369.2005
32. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction--and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis*. 2004;189(7):1151–7. doi:10.1086/382133
33. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol*. 2010;48(6):2022–9. doi:10.1128/JCM.00084-10
34. Kühnert M, Kehl S, Pecks U, et al. Recommendations of the AGG (Task Force for Obstetrics, Section Maternal Diseases) on the management of maternal hepatitis B, C and D infection in pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(4):390–7. doi:10.1055/a-1330-7514.
35. Chudy M, Hanschmann K, Bozsayi M, et al. Collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis D virus RNA for nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. WHO Report WHO/BS/2013.2227; 2013.
36. Le Gal F, Brichler S, Sahli R, et al. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology*. 2016;64(5):1483–94. doi:10.1002/hep.28772
37. Coghill S, McNamara J, Woods M, Hajkovicz K. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia. *Int J Infect Dis*. 2018;74:123–7. doi:10.1016/j.ijid.2018.07.005
38. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays in patients with established chronic hepatitis delta virus infection. *J Med Virol*. 2001;65(3):478–84.
39. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99. doi:10.1002/hep.29800
40. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
41. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1–98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4
42. Ильченко Л.Ю., Исаева О.В., Малинникова Е.Ю. и др. Клинические рекомендации: Хронический вирусный гепатит D (XHDV) у взрослых. М.;2021. Il'chenko L.Yu, Isaeva OV, Malinnikova EYu, et al. Clinical recommendations: Chronic viral hepatitis D (HDV) in adults. Moscow;2021.

ГЛАВА 6

Патогенез гепатита D

На сегодня недостаточно данных о патогенезе ВГD-инфекции, позволяющих объяснить более тяжёлое течение гепатита в сравнении с моноинфекцией ВГВ. Все патологические изменения при заражении ВГD ограничиваются печенью, поскольку для вируса необходима экспрессия на поверхности клетки рецептора — NTCP, который расположен на мембране дифференцированных гепатоцитов [1].

Кроме того, для осуществления и поддержания жизненного цикла ВГD необходимо наличие ВГВ, в связи с этим патогенез ВГD различается и зависит от способа заражения ВГD и ВГВ. Так, одновременное инфицирование ВГD и ВГВ приведёт к развитию острого гепатита, который может спонтанно разрешиться у большинства взрослых пациентов, в то время как суперинфекция ВГD у пациента с ХГВ-инфекцией, как правило, завершается развитием ХГD-инфекции с последующим прогрессированием до ЦП и ГЦК. Ограниченные клинические наблюдения и результаты экспериментов *in vitro* позволяют предполагать возможность существования третьей формы инфекции — моноинфекции ВГD в гепатоцитах при отсутствии ВГВ-инфекции. Ниже рассматриваются все три формы ВГD-инфекции.

Коинфекция вируса гепатита В и вируса гепатита D

При коинфекции ВГD-ВГВ развивается острый гепатит, его симптомы не отличаются от классического (типичного) острого гепатита В и могут варьировать от лёгкой до тяжёлой и даже острой печёночной недостаточности, характеризующейся массивным некрозом гепатоцитов и требующей проведения трансплантации печени.

Инкубационный период составляет 3–7 нед, но преджелтушная и желтушная фазы наблюдаются не всегда [2]. Во время преджелтушной фазы у пациентов отмечаются неспецифические симптомы (усталость, сонливость, анорексия, тошнота).

При исследовании функциональных проб печени регистрируются повышенные уровни активности сывороточных АЛТ и аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Иногда острая коинфекция ВГD-ВГВ проявляется либо одним пиком, либо двумя отчётливыми пиками гиперферментемии, разделёнными 2–5 нед [3] (рис. 6.1). Это повторное повышение активностей АЛТ и АСТ после первого периода улучшения также называют «двухфазным гепатитом», который, как полагают, вызван последовательным распространением ВГВ и следующим за ним ВГD [4].

Для первого пика, ассоциированного с ВГВ, характерно наличие маркеров первичной инфекции ВГВ (HBsAg, ДНК ВГВ и анти-НВс IgM). При втором пике, связанном с ВГD, обнаруживаются постепенно нарастающие титры анти-ВГD IgM и IgG.

Известно, что коинфекция ВГD-ВГВ в большинстве случаев приводит к острому гепатиту, который характеризуется инкубационным периодом, острой инфекцией, выздоровлением и освобождением от вируса.

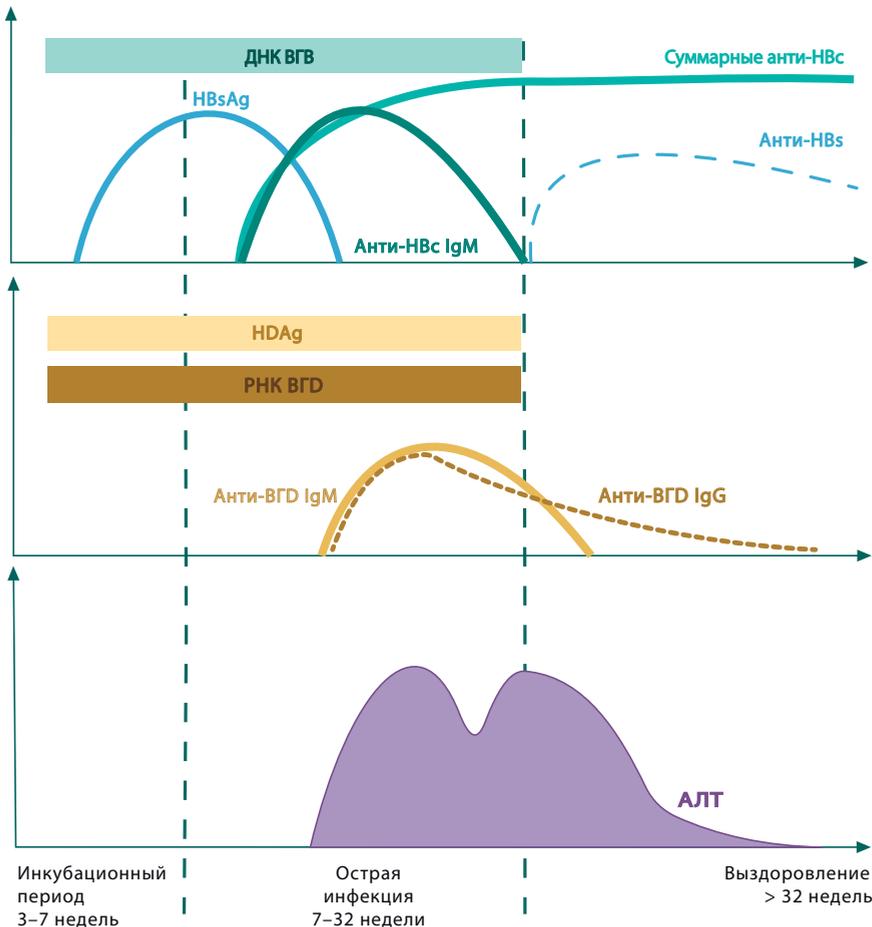


Рис. 6.1. Коинфекция ВГD-ВГВ.

Для каждого периода характерны различные серологические и биохимические маркеры (рис. 6.1). Развитие хронического гепатита встречается достаточно редко у взрослых пациентов — у 90–95% коинфицированных и иммунокомпетентных пациентов разрешаются обе вирусные инфекции. Лишь у небольшой части пациентов (менее 5%) заболевание будет прогрессировать до хронической инфекции с риском развития ЦП и ГЦК [3]. В то же время риски хронизации коинфекции у детей в возрасте до 5 лет значительно выше и определяются высоким риском хронизации ВГВ-инфекции.

Суперинфекция вируса гепатита В и вируса гепатита D

При инфицировании ВГД человека с ХГВ может развиваться острая инфекция и прогрессировать до хронической, с частотой хронизации более 90% [5]. В случаях ранее существовавшей инфекции ВГВ создаёт вирусологический фон для быстрого распространения ВГД, который усугубит уже существующее хроническое заболевание печени [6]. Необходимо подчеркнуть, что в ходе суперинфекции ВГД наличие HBsAg предшествует обнаружению РНК ВГД из-за уже ранее установленного ХГВ, которая характеризуется отсутствием антител IgM к HBcore (рис. 6.2). При появлении РНК ВГД содержание HBsAg в сыворотке крови пациентов может колебаться. Как правило, во время острой фазы суперинфекции ВГД уровень ДНК ВГВ снижается и восстанавливается после элиминации ВГД. После разрешения инфекции ВГД отмечается также снижение анти-ВГД IgM и IgG и нормализация активности АЛТ (5–10%).

Однако острый гепатит D из-за суперинфекции может ошибочно рассматриваться как реактивация гепатита В либо как острый гепатит в случаях ранее не определяемого HBsAg [7, 8]. У пациентов с суперинфекцией ВГД риск тяжёлого гепатита и острой печёночной недостаточности, которая потребует трансплантации печени, выше, чем при ВГВ-моноинфекции [9].

Анализ гистологической картины печени у пациентов и инфицированных шимпанзе с острой инфекцией ВГД в эксперименте позволил предположить, что ВГД является цитопатическим вирусом, вызывающим гепатоцеллюлярные цитотоксические и цитопатические повреждения с выраженным микровезикулярным стеатозом и минимальным паренхиматозным воспалением [10, 11]. Однако эти результаты были получены только при инфицировании ВГД генотипа 3 и не наблюдались при ВГД-инфекции, вызванной другими генотипами.

Вместе с тем имеющиеся данные подтверждают, что ВГД-ассоциированное заболевание печени является иммуноопосредованным, и патогенный механизм повреждения печени, наиболее вероятно, связан с иммунологической реакцией хозяина на вирус. Обнаружено также увеличение периферических естественных клеток-киллеров [12].

Активация врождённого иммунитета выявлена и в модели с использованием химерных мышей, в которой было показано, что, в отличие от моноинфицирования ВГВ, ВГД значительно индуцирует врождённый иммунный ответ [13].

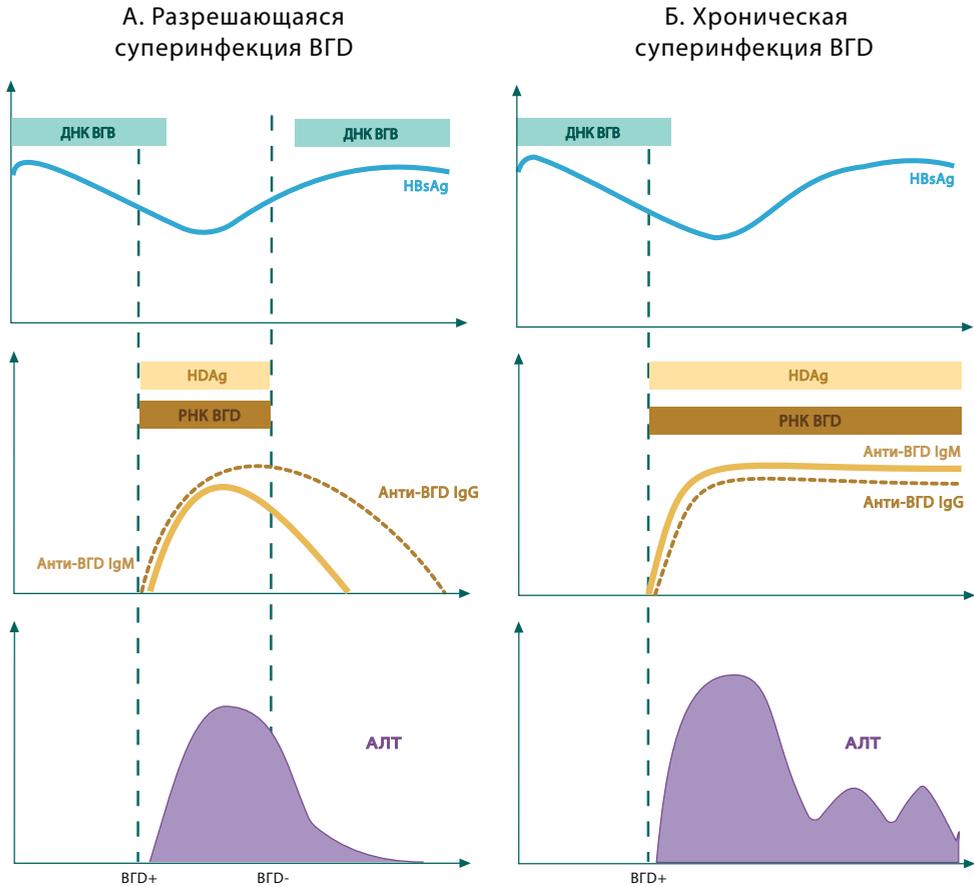


Рис. 6.2. Суперинфекция ВГD.

Адаптивный иммунный ответ на ВГD подтверждается наличием специфического ответа Т-клеток на HDАg в периферической крови у пациентов, хронически инфицированных ВГD. Наличие специфических анти-ВГD Т-клеток обратно коррелирует с активностью заболевания печени, вызванного ВГD. Обнаружено большее количество $CD8^+$ -Т-клеток и В-клеток, отвечающих за иммунный ответ и синтез цитокинов у пациентов с ВГD-инфекцией по сравнению с пациентами, коинфицированными ВГD+HCV [14]. Наряду с этим установлено, что специфический ответ $CD4^+$ -Т-клеток на HDАg в периферической крови при хронической инфекции ВГD ассоциирован с более низким уровнем активности АЛТ [15].

ВГD ингибирует систему эндогенных ИФН- α , активирующихся в ответ на вирус, а также блокирует сигнальный путь JAK-STAT, необходимый для индукции противовирусного ответа [16]. Это свойство ВГD является, по-видимому, одной из причин низкой эффективности противовирусной терапии ИФН- α .

Нерешённым остаётся вопрос о защитной роли антител к ВГД, которые выявляются у всех больных, имевших контакт с вирусом, но при этом не ассоциируются с развитием иммунитета. В то же время при повторном инфицировании шимпанзе, перенёсших острый ВГД, тем же вирусом получена менее выраженная вирусемия, чем при первом инфицировании [17]. Данное наблюдение позволяет предполагать возможность частичной защитной функции вирус-специфических антител, что ограничивает репликацию ВГД.

При ВГД-инфекции отмечены также более выраженные аутоиммунные проявления по сравнению с пациентами с хроническими гепатитами В или С [18].

Однако спектр печёночных и внепечёночных проявлений у пациентов с ХГД существенно не отличается от таковых при заболевании печени, обусловленном ВГВ. В сыворотке крови инфицированных ВГД регистрируется более высокая гипергаммаглобулинемия (преимущественно за счёт IgG), ревматоидный фактор, криоглобулины, которые отражают, по-видимому, интенсивность аутоиммунных нарушений. ВГД, как правило, подавляет репликацию ВГВ (ДНК ВГВ в сыворотке крови определяется лишь в 10–20% случаев). Однако наличие вирусемии ВГВ у этих пациентов не приводит к повышению активности воспалительного процесса [19].

Как и все иммуноопосредованные заболевания, ХГД отличается широкой вариабельностью течения и тяжестью заболевания, считается наиболее тяжёлой формой среди хронических вирусных гепатитов и приводит к серьёзным клиническим исходам [20], включая тяжёлый фиброз и ЦП (рис. 6.3–6.5, публикуются с разрешения д-ра мед. наук, профессора И.А. Морозова).

Особенно агрессивное течение наблюдается среди потребителей внутривенных психоактивных веществ [21].

Однако адаптивный иммунный ответ у пациентов с ХГД, по-видимому, недостаточен для устранения инфекции ВГД, поэтому можно предположить, что более важная роль в её ограничении принадлежит врождённому иммунитету [22–24].

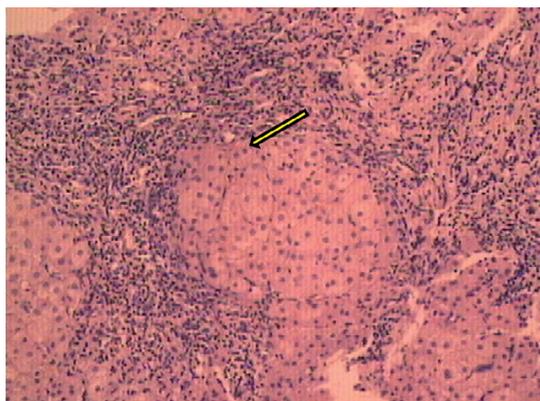


Рис. 6.3. Цирроз печени. Ложная долька, обильно инфильтрирована лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$.

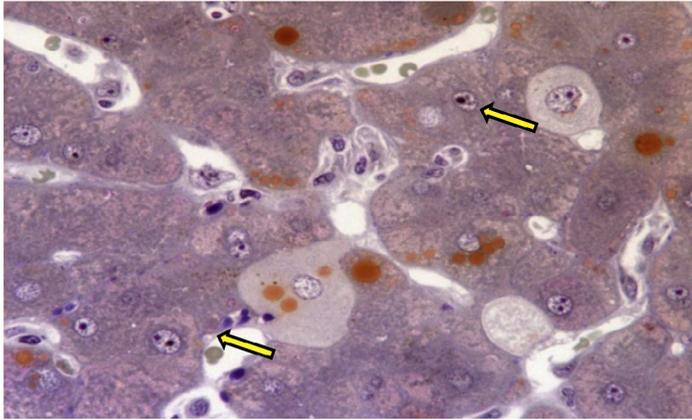


Рис. 6.4. Матово-стекловидные гепатоциты.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$.

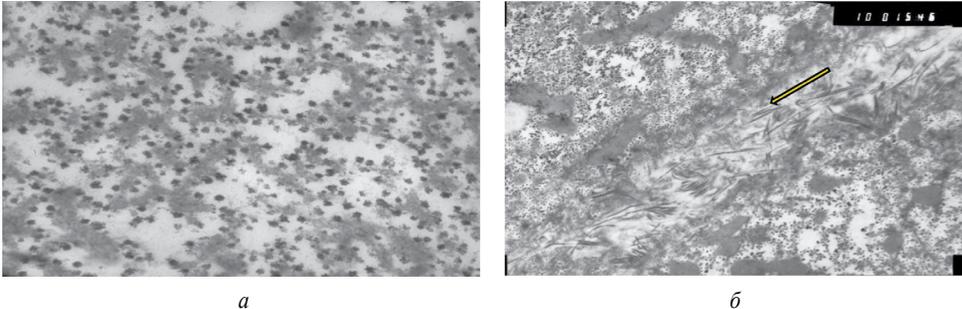


Рис. 6.5. HDV-инфекция в гепатоцитах.
а — множественные вирионы в матово-стекловидном гепатоците;
б — перичеллюлярный фиброз.
Электроннограммы, $\times 10\ 000$.

Репликация вируса гепатита D при отсутствии вируса гепатита B

Третий вариант заражения ВГD относится к моноинфекции восприимчивых гепатоцитов ВГD в отсутствие ВГВ. В связи с этим была предложена гипотеза наличия «хелпер-независимой ВГD-инфекции» или «латентной» инфекции ВГD, поскольку маркеры репликации ВГD были выявлены в печени в отсутствие в сыворотке крови пациентов маркеров ВГВ [25].

Эта гипотеза была доказана при ретроспективном анализе пациентов, перенёсших трансплантацию [26]. Так, HDAg был обнаружен в пересаженной печени у 6 из 26 пациентов при полном отсутствии ДНК ВГВ печени, в том числе ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК ВГВ, а также HBsAg и РНК ВГD в сыворотке крови в течение 19 мес после трансплантации. Кроме того, внутрипечёночная репликация ВГD в отсутствие ВГВ была продемонстрирована в эксперименте

на гуманизированных мышах, инфицированных вирионами ВГД, полученными из клеточной культуры или образца сыворотки крови от пациента с коинфекцией ВГВ+ВГД с неопределяемой ДНК ВГВ на фоне приёма энтекавира [27].

Недавнее исследование выявило способность ВГД использовать гликопротеины других вирусов (везикуловируса, флавиовируса и гепацивируса) *in vitro* при их экспрессии в клетке или при коинфицировании клеток ВГС, а также вирусом денге [28]. Предполагают, что ВГС *in vivo* также обладает способностью действовать как вирус-помощник ВГД в отсутствие ВГВ [29].

Таким образом, патогенез ВГД определяется широким спектром различных факторов, включая ВГД и/или ВГВ, и/или факторов, связанных с хозяином (пациентом), которые рассматриваются в соответствующих главах монографии.

Литература

1. 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;1:e00049. doi:10.7554/eLife.00049
2. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int*. 2011;31(1):7–21. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x
3. Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A, et al. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis*. 1985;151(5):925–8. doi:10.1093/infdis/151.5.925
4. Moestrup T, Hansson BG, Widell A, Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6359):87–90. doi:10.1136/bmj.286.6359.87
5. Hadziyannis SJ, Papaioannou C, Alexopoulou A. The role of the hepatitis delta virus in acute hepatitis and in chronic liver disease in Greece. *Prog Clin Biol Res*. 1991;364:51–62.
6. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, et al. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. *Gastroenterology*. 1981;81(6):992–7.
7. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749–56. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x
8. Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology*. 1983;85(3):669–73.
9. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*. 1982;2(8305):945–7. doi:10.1016/s0140-6736(82)90156-8
10. Lefkowitz JH, Goldstein H, Yatto R, Gerber MA. Cytopathic liver injury in acute delta virus hepatitis. *Gastroenterology*. 1987;92(5 Pt. 1):1262–6. doi:10.1016/s0016-5085(87)91086-9
11. Govindarajan S, Fields HA, Humphrey CD, Margolis HS. Pathologic and ultrastructural changes of acute and chronic delta hepatitis in an experimentally infected chimpanzee. *Am J Pathol*. 1986;122(2):315–22.
12. Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection. *J Hepatol*. 2015;63(2):346–53. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.011
13. Lunemann S, Malone DF, Grabowski J, et al. Effects of HDV infection and pegylated interferon alpha treatment on the natural killer cell compartment in chronically infected individuals. *Gut*. 2015;64(3):469–82. doi:10.1136/gutjnl-2014-306767

14. Aslan N, Yurdaydin C, Wiegand J, et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2006;13(8):505–14. doi:10.1111/j.1365-2893.2006.00723.x
15. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, et al. Human CD4+ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J Virol.* 1997;71(3):2241–51. doi:10.1128/JVI.71.3.2241-2251.1997
16. Pugnale P, Paziienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology.* 2009;49(2):398–406. doi:10.1002/hep.22654
17. Negro F, Shapiro M, Satterfield WC, et al. Reappearance of hepatitis D virus (HDV) replication in chronic hepatitis B virus carrier chimpanzees rechallenged with HDV. *J Infect Dis.* 1989;160(4):567–71. doi:10.1093/infdis/160.4.567
18. 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. Abdurakhmanov DT, Krel' PE, Lopatkina TN, et al. Chronic hepatitis D: clinical characteristics, course and prognosis. *Clinical Hepatology.* 2009;(1):47–50.
19. Bonino F, Negro F, Baldi M, et al. The natural history of chronic delta hepatitis. *Prog Clin Biol Res.* 1987;234:145–52.
20. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med.* 1983;98(4):437–41. doi:10.7326/0003-4819-98-4-437
21. Chen S, Ren F, Huang X, et al. Underestimated prevalence of HIV, hepatitis B virus (HBV), and hepatitis D virus (HDV) triple infection globally: systematic review and meta-analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2022;8(11):e37016. doi:10.2196/37016
22. Grabowski J, Yurdaydin C, Zachou K, et al. Hepatitis D virus-specific cytokine responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alfa-treatment. *Liver Int.* 2011;31(9):1395–405. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02593.x
23. Fiedler M, Lu M, Siegel F, et al. Immunization of woodchucks (*Marmota monax*) with hepatitis delta virus DNA vaccine. *Vaccine.* 2001;19(32):4618–26. doi:10.1016/s0264-410x(01)00245-6
24. Negro F, Shapiro M, Satterfield WC, et al. Reappearance of hepatitis D virus (HDV) replication in chronic hepatitis B virus carrier chimpanzees rechallenged with HDV. *J Infect Dis.* 1989;160(4):567–71. doi:10.1093/infdis/160.4.567
25. Purcell RH, Satterfield WC, Bergmann KF, et al. Experimental hepatitis delta virus infection in the chimpanzee. *Prog Clin Biol Res.* 1987;234:27–36.
26. Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;56(1):115–22. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.016
27. Giersch K, Helbig M, Volz T, et al. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection. *J Hepatol.* 2014;60(3):538–44. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.010
28. Perez-Vargas J, Amirache F, Boson B, et al. Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo. *Nat Commun.* 2019;10(1):2098. doi:10.1038/s41467-019-10117-z
29. Chemin I, Pujol FH, Scholtès C, et al. Preliminary evidence for hepatitis delta virus exposure in patients who are apparently not infected with hepatitis B virus. *Hepatology.* 2021;73(2):861–4. doi:10.1002/hep.31453

ГЛАВА 7

Клиническая картина, течение и исходы вирусного гепатита D

К началу наших исследований уже было известно, что течение и исход гепатита D характеризуются изменением клинико-биохимических и вирусологических показателей [1]. Однако, как отмечают А. Wranke и соавт., клиническое течение заболевания, его тяжесть и скорость прогрессирования значительно варьируют [2]. В современной литературе данные о факторах макроорганизма, а также ВГВ и ВГД, влияющих на профиль инфекционного процесса у больных ХГД, ограничены [3].

Реестр Международной сети по борьбе с этим заболеванием (Hepatitis Delta International Network, HDIN) был создан в 2011 г. центрами в Европе, Азии, Северной и Южной Америке. Результаты многоцентрового кросс-секционного исследования клинических и вирусологических особенностей ВГД, проведённого HDIN на самой большой на сегодняшний день выборке пациентов (более 1500 человек из 19 центров в 15 странах, расположенных на 4 континентах), подтвердили особую значимость болезни и подчеркнули выраженную гетерогенность особенностей течения ВГД-инфекции в различных регионах мира [2, 4]. В исследовательский протокол не вошли пациенты из России.

К настоящему времени описаны 8 генотипов ВГД [5], которые, возможно, связаны с различным клиническим течением данной инфекции. Самый распространённый из них — генотип 1, ответственный за большинство случаев ХГД в Европе, Северной Америке и Азии, ассоциирован с наиболее тяжёлым поражением печени [6–8].

А. Wranke и соавт. на основании анализа различий клинических проявлений ХГД у пациентов из Европы и Азии, инфицированных в основном генотипом ВГД-1, предположили, что генетические или экологические факторы, возможно, способствуют различным исходам заболевания [2].

Учитывая, что пациенты с гепатитом D в Республике Тыва представляют собой довольно однородную группу как этнически, так и с точки зрения генотипов ВГD и ВГВ, эта когорта чрезвычайно интересна для дальнейшей оценки влияния вируса и факторов хозяина на прогрессирование и исходы ХГD.

Течение хронического вирусного гепатита D у жителей эндемичного региона

Двойное инфицирование ВГВ и ВГD в большей степени по сравнению с изолированным инфицированием ВГВ ассоциировано с ускоренным прогрессированием хронического гепатита, трансформацией его в ЦП и неблагоприятным прогнозом. Течение и исход ХГD определяются совокупностью изменений клинико-биохимических и вирусологических показателей. Характер его клинических проявлений, тяжесть и скорость прогрессирования сильно варьируют. Однако данные о факторах, влияющих на профиль инфекционного процесса (со стороны как макро-, так и обоих микроорганизмов), в настоящее время ограничены в силу малочисленности исследований по этой тематике.

Всего на конец 2020 г. в регистре Инфекционной больницы № 1 г. Кызыла в Тыве находились 3553 пациента с вирусным гепатитом, в том числе 3246 (91,4%) пациентов с хроническим гепатитом и 307 (8,6%) — с ЦП. Среди 3246 пациентов с хроническим гепатитом 1597 (49,2%) имели гепатит В, 784 (24,2%) — гепатит D, 845 (26,0%) — гепатит С, 18 (0,6%) — коинфекцию ВГС/ВГВ и 2 (0,06%) — тройное инфицирование ВГВ, ВГD и ВГС. Таким образом, доля инфицированных ВГD среди зарегистрированных пациентов с ВГВ составила 32,7% (786/2401).

Среди 786 пациентов, инфицированных ВГD, из Республики Тыва полные медицинские карты были доступны для 514 пациентов, которые были включены в базу данных в 2008–2020 гг. Их демографические, клинические и вирусологические характеристики представлены в **табл. 7.1** и стратифицированы по диагнозу, установленному при включении в регистр (хронический гепатит, степень ЦП по Чайлду–Пью). На момент постановки диагноза у 37,5% (193/514) пациентов (средний возраст 44–45 лет) диагностирован ЦП; средний возраст больных с ХГD составил 38 лет (доля женщин была более чем в 1,2 раза выше по сравнению с мужчинами во всех подгруппах (хронический гепатит, ЦП класса А–С по Чайлду–Пью).

У 493/514 пациентов сохранились архивные образцы для проведения тестирования на ВГВ и ВГD. У 75,1% из пациентов с ХГD была выявлена виремия ВГD, в то время как только 19,7% из них имели ДНК ВГВ. Такие пропорции детектируемой РНК ВГD и ДНК ВГВ наблюдались во всех подгруппах пациентов с хроническим гепатитом и ЦП (табл. 7.1).

Все геноизоляты РНК ВГD от этих пациентов были подвергнуты полногеномной амплификации и секвенированию для последующего филогенетического анализа.

Актуальность определения генотипа ВГВ обусловлена его потенциальной связью с тяжестью течения, прогнозом результата лечения и исхода заболевания. Особенно это касается пациентов с сочетанной вирусной инфекцией В и D.

Таблица 7.1. Демографические, клинические и вирусологические данные больных ХГД в Республике Тыва

Первичный диагноз	Количество пациентов	Возраст, годы (мин–макс; медиана)	Муж./жен. (соотношение)	РНК ВГД-положительные, n/N (%)	ВГД-генотипы, n/N (%)	ДНК ВГВ-положительные, n/N (%)	ВГВ-генотипы, n/N (%)
Хронический гепатит	321	4–77; 38	117/204 (1,0 : 1,7)	222/311 (71,4)	ВГД-1 222/222 (100)	65/311 (20,9)	ВГВ-А: 4/73 (5,5) ВГВ-В: 69/73 (94,5)
ЦП класса А	44	22–69; 45	16/28 (1,0 : 1,8)	32/40 (80,0)	ВГД-1 32/32 (100)	6/40 (15,0)	ВГВ-А: 2/13 (15,4) ВГВ-В: 11/13 (84,6)
ЦП класса В	79	17–62; 44	29/50 (1,0 : 1,7)	67/77 (87,0)	ВГД-1 67/67 (100)	16/77 (20,8)	ВГВ-А: 1/16 (6,3) ВГВ-В: 15/16 (93,7)
ЦП класса С	70	23–63; 45	32/38 (1,0 : 1,2)	49/65 (75,4%)	ВГД-1 49/49 (100%)	10/65 (15,4%)	ВГВ-А: 0/25 (0%) ВГВ-В: 25/25 (100)
Всего пациентов	514	4–77; 40,5	194/320 (1,0 : 1,7)	370/493 (75,1)	ВГД-1 370/370 (100)	97/493 (19,7)	ВГВ-А: 7/127 (5,5) ВГВ-В: 120/127 (94,5)

Примечание. Классы А–С — тяжесть ЦП по Чайлду–Пью.

В тывинской когорте при секвенировании у всех пациентов с вирусемией был установлен генотип ВГД-1. Генотипы ВГВ-А и -В были идентифицированы у пациентов с ХГД на основании результатов серотипирования НВsAg методом ИФА. Генотип В ВГВ преобладал во всей когорте пациентов (94,5%) и в субкогортах, стратифицированных по степени поражения печени (84,6–100%). Следует отметить, что среди 25 пациентов с ЦП класса С по Чайлду–Пью не выявлено ни одного случая инфицирования НВV-А.

На основании изучения уникального клинического материала, полученного нами в ходе проводившегося в Республике Тыва на протяжении 10 лет

наблюдения за когортой пациентов с ХГВ/ХГD-инфекцией, было определено, что болезнь имеет различные течение и исходы. В одних случаях это быстрый прогресс с развитием декомпенсированного ЦП и его осложнений (печёночная/портосистемная энцефалопатия, кома, кровотечение) с высокой частотой летальных исходов. У других лиц отмечена длительная (на протяжении 10 лет наблюдения) хроническая форма инфекции без формирования ЦП. Возможно также многолетнее течение непрогрессирующего (компенсированного) ЦП класса А по шкале Чайлда–Пью.

В результате этих наблюдений была сформулирована ещё одна задача настоящего исследования — определить демографические, клиничко-биохимические и вирусологические факторы, влияющие на течение и прогрессирование ХГD у пациентов за 10 лет наблюдения.

В ходе выполнения исследований проанализирована динамика клиничко-лабораторных данных 121 больного ХГD с хронической ВГD-инфекцией при различном течении и исходе заболевания. Все пациенты состояли на учёте в консультативном кабинете ГБУЗ РТ «Инфекционная больница» с 2009 по 2019 г. и принадлежали к одной этнической группе (тувинцы). Количество ежегодных обследований за период наблюдения варьировало от 2 до 7.

По факту впервые установленного диагноза на момент включения в исследование и исходу болезни сформированы 3 группы инфицированных ВГD: 1-я группа — 61 человек с прогрессированием хронического гепатита до ЦП (класс В–С по Чайлду–Пью); 2-я — 49 больных с непрогрессирующим ХВГ D; 3-я — 11 пациентов, имеющих медленно прогрессирующий ЦП (класс А по Чайлду–Пью).

Позднее обращение за медицинской помощью относится к предикторам неблагоприятного исхода ВГD. Так, W.S.M. Braga и соавт. показали, что больные с ВГD-инфекцией в Южной Америке часто имели далеко зашедшие стадии заболевания печени уже при первом обращении за медицинской помощью [9].

За указанный период в 1-й группе от декомпенсированного ЦП и ГЦК скончались 17 человек; в других группах летальные случаи отсутствовали.

В ходе работы мы проанализировали демографические данные (пол, возраст на момент начала исследования); наличие детектируемых уровней РНК ВГD и ДНК ВГВ; показатели функционального состояния печени: активность АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и содержание общего билирубина. Степень выраженности печёночной энцефалопатии оценивали по длительности выполнения теста связи чисел (ТСЧ).

Все включённые в исследование пациенты были инфицированы генотипом ВГD-1 и доминирующим в регионе генотипом ВГВ-D, предсказанным на основании серотипа, определённого методом ИФА с серотип-специфичными конъюгатами. В **табл. 7.2** представлены результаты демографических и клиничко-биохимических исследований, а также мониторинга ДНК ВГВ в 3 группах пациентов.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил во всех группах $41,1 \pm 7,9$ года. Разница в соотношении мужчин и женщин была наиболее значительна во 2-й группе (1,0 : 3,5). Средняя продолжительность динамического наблюдения составила около 6 лет.

Таблица 7.2. Сравнительная характеристика пациентов с различным течением ХГД в Республике Тыва

Параметр	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 49)	3-я группа (n = 11)
Соотношение мужчины : женщины	1,0 : 1,8	1,0 : 3,5	1,0 : 2,7
Средний возраст (лет), $M \pm SD$	41,1 \pm 7,9	37,9 \pm 9,3	39,8 \pm 6,1
Средняя продолжительность наблюдения (лет), $M \pm SD$	6,13 \pm 2,60	6,55 \pm 2,60	4,18 \pm 2,60
АЛТ (МЕ/л), $M \pm SD$	149,1 \pm 4,4	122,0 \pm 7,4	158,1 \pm 52,1
АСТ (МЕ/л), $M \pm SD$	138,5 \pm 35,7	88,9 \pm 19,8	115,9 \pm 26,9
Билирубин общий (мкмоль/л), $M \pm SD$	43,40 \pm 14,03	25,6 \pm 4,7	37,60 \pm 12,54
ЩФ (МЕ/л), $M \pm SD$	619,0 \pm 97,4	444,01 \pm 57,60	461,0 \pm 69,7
ГГТП (МЕ/л), $M \pm SD$	58,9 \pm 39,3	25,7 \pm 10,7	71,2 \pm 34,1
ТСЧ (с), $M \pm SD$	86,40 \pm 28,96	66,9 \pm 15,7	83,1 \pm 26,5
Наличие ДНК ВГВ, однократное выявление в динамическом наблюдении, n/N (%)	19/61 (31,2)	19/49 (38,8)	2/11 (18,2)
Наличие ДНК ВГВ, выявление ≥ 2 раз в динамическом наблюдении, n/N (%)	12/61 (19,7)	10/49 (20,4)	0/11 (0)

В 1-й группе среднее количество лет от включения в исследование до формирования ЦП составило $3,65 \pm 2,30$ года, до летального исхода — $4,5 \pm 3,0$ года и не различалось у мужчин и женщин (4,57 и 4,43 года соответственно). Частота развития ЦП и декомпенсации функции печени среди исследуемых составила 50,4% (61/121 — 1-я группа), что соответствует наблюдениям, проведённым в других регионах мира, где циркулирует генотип 1 ВГД [10–15]. За период наблюдения у 4 пациентов с ЦП (класс С по Чайлду–Пью) сформировалась ГЦК, приведшая к летальному исходу. Ещё 13 человек скончались от осложнений, связанных с декомпенсированным ЦП.

Кроме того, следует подчеркнуть относительно молодой возраст пациентов из Республики Тыва, у которых развился ВГД-ассоциированный ЦП — в среднем 45 лет. Этот факт ещё раз свидетельствует о том, что инфицированию ВГД в рассматриваемом эндемичном регионе в основном подвержены лица, не прошедшие курс вакцинации от гепатита В, начатой здесь в 1997 г. [16].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев срок инфицирования ВГВ и ВГД у наших пациентов был неизвестен, следовательно, невозможно адекватно оценить скорость прогрессирования ХГД до ЦП. В то же время нельзя исключить влияние злоупотребления алкоголем в гепатотоксических дозах на

прогрессирование заболевания ХГD в ЦП [17]. Социальные исследования, проведённые ранее в Республике Тыва, показали, что до 60% взрослого населения в этом регионе страдают от злоупотребления алкоголем [18].

В **табл. 7.3** приведены данные сравнительного анализа параметров, оказывающих возможное влияние на формирование различных исходов заболевания.

Статистически значимые межгрупповые различия по среднему возрасту на момент включения в исследование и гендерному соотношению не отмечены.

Таблица 7.3. Сравнительный анализ клинико-биохимических показателей у пациентов с разными вариантами течения ХГD-инфекции

Параметр	1-я группа : 2-я группа	1-я группа : 3-я группа	2-я группа : 3-я группа
Соотношение муж. : жен.	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,579$	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,577$	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,342$
Средний возраст, лет	$t_{\text{эмп}} = 1,5$	$t_{\text{эмп}} = 0,4$	$t_{\text{эмп}} = 0,5$
АЛТ, МЕ/л	$t_{\text{эмп}} = 1,98$	$t_{\text{эмп}} = 0,5$	$t_{\text{эмп}} = 2,7^\dagger$
АСТ, МЕ/л	$t_{\text{эмп}} = 3,8^\dagger$	$t_{\text{эмп}} = 1,8$	$t_{\text{эмп}} = 0,7$
Билирубин общий, мкмоль/л	$t_{\text{эмп}} = 4,8^\dagger$	$t_{\text{эмп}} = 0,8$	$t_{\text{эмп}} = 3,3^\dagger$
ЩФ, МЕ/л	$t_{\text{эмп}} = 5,2^\dagger$	$t_{\text{эмп}} = 2,3$	$t_{\text{эмп}} = 0,9$
ГГТП, МЕ/л	$t_{\text{эмп}} = 4,3^\dagger$	$t_{\text{эмп}} = 0,8$	$t_{\text{эмп}} = 6,1^\dagger$
ТСЧ, с	$t_{\text{эмп}} = 4,1^\dagger$	$t_{\text{эмп}} = 0,4$	$t_{\text{эмп}} = 2,7^\dagger$
ДНК ВГВ	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,722$	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,718^\dagger$	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,06^\dagger$

Примечание. Критерий φ^* — угловое преобразование Фишера; критерий $t_{\text{эмп}}$ — величина вычисленного эмпирического критерия, который необходимо сравнивать с критическим (критерий Стьюдента); $^\dagger p \leq 0,05$.

При сравнении показателей достоверно более высокие активности АСТ, ЩФ, ГГТП, уровень общего билирубина и повышенная скорость выполнения ТСЧ выявлены в 1-й группе по сравнению со 2-й; показатели АЛТ в них значимо не различались. При сравнении групп с прогрессированием заболевания и компенсированным ЦП (1-я и 3-я) не выявлено статистически значимых различий ни по одному из клинико-биохимических параметров. В то же время активность АЛТ и ГГТП, содержание общего билирубина и время выполнения ТСЧ были статистически значимо выше среди пациентов с медленно прогрессирующим ЦП (3-я группа) по сравнению со 2-й группой. Различия в показателях активности АСТ и ЩФ между этими группами не выявлены. Положительный результат детекции ДНК ВГВ достоверно чаще зарегистрирован у больных с прогрессирующим течением заболевания и у пациентов с ХВГ по сравнению с данными пациентов с компенсированным и медленно прогрессирующим ЦП.

На **рис. 7.1** представлены данные многофакторного анализа биохимических параметров, оказывающих влияние на формирование различных исходов

ХГД (расчёт корреляционной матрицы с поправкой Бенджамини–Хохберга). При проведении многофакторного анализа были использованы данные только двух групп пациентов (1-я и 2-я группы) как имеющие наиболее представительную выборку. Проведённый анализ показал, что большинство стандартных маркеров функционального состояния печени не являются предикторами неблагоприятного исхода. Исключение составляет только уровень активности АСТ (рис. 7.1).

По данным наблюдений HDIN, повышение активности АЛТ (свыше 3 норм), указывающее на высокую биохимическую активность заболевания, зарегистрировано лишь у незначительного числа участников. При этом пациенты из стран Восточной Европы имеют более высокий уровень цитолиза (значения активности АСТ и АЛТ, указывающие на повышенный воспалительный статус) [2]. В настоящее время причины этого феномена не ясны, однако, предположительно, могут иметь значение факторы окружающей среды и одновременное злоупотребление наркотическими препаратами или алкоголем; не исключается также роль генетических механизмов.

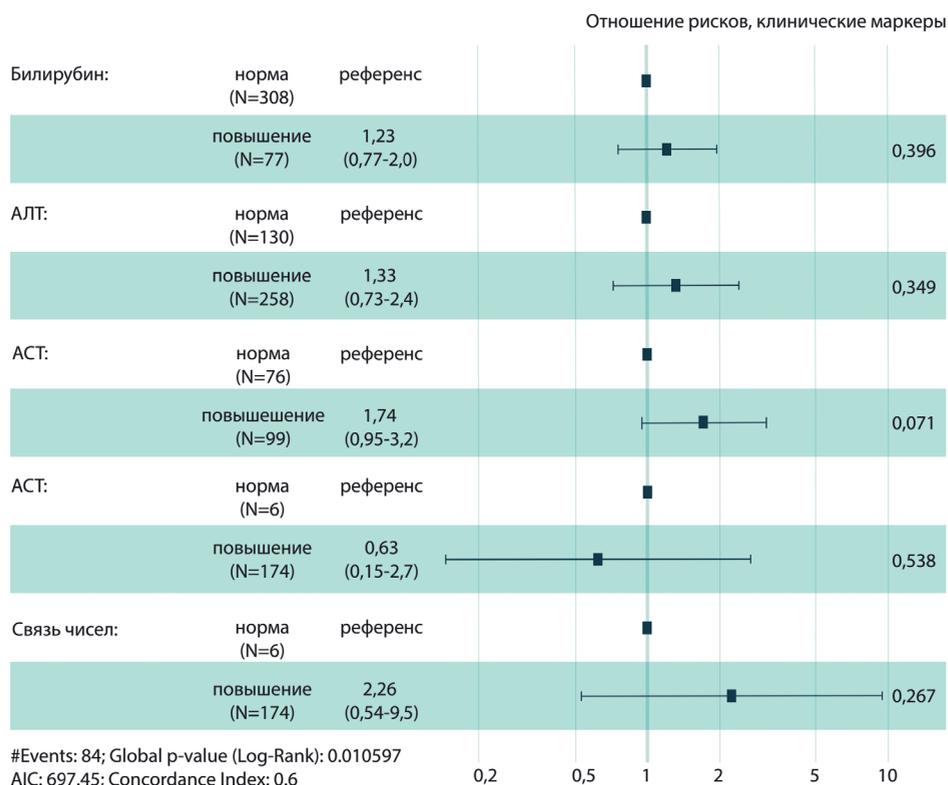


Рис. 7.1. Сравнительный анализ биохимических параметров у пациентов с различными исходами ХГД.

Расчёт корреляционной матрицы с поправкой Бенджамини–Хохберга.

В нашей работе высокие значения активности АЛТ (свыше 3 норм) зарегистрированы в группах пациентов с прогрессированием заболевания и при медленно прогрессирующем ЦП. В отличие от АЛТ, уровни АСТ в группе с прогрессирующей формой заболевания были выше, чем у пациентов с непрогрессирующим заболеванием.

S. Wu и соавт. отмечали, что уровни АСТ значимо выше у ВГD-позитивных лиц по сравнению с инфицированными только ВГВ ($p < 0,05$) [19]. В то же время у жителей Китая с наличием ВГD-инфекции активность АЛТ составляла $1485,65 \pm 935,53$ МЕ/л, АСТ — $977,56 \pm 939,71$, что значительно превышало полученные показатели среди пациентов из Республики Тыва.

Представляется важным отметить статистически значимо более высокие показатели активности ЩФ, ГГТП и содержания общего билирубина при прогрессирующем течении заболевания. Это ещё раз подтверждает, что ВГD-инфекция запускает механизм гепатоканцерогенеза опосредованно через активацию печёночного воспаления и формирования ЦП [20]. Тем не менее результаты проведённого нами многофакторного анализа показали, что гиперферментемия не следует рассматривать в качестве достоверного прогностического фактора неблагоприятного исхода заболевания. Только повышение активности АСТ является статистически достоверно доказанным признаком неблагоприятного исхода.

Как мы определили ранее, течение и исходы ХГD характеризуются динамической вирусологических параметров. Одним из них является концентрация HBsAg в сыворотке крови, данные об изменениях которой и влиянии на прогрессирование и исходы ХГD ограничены.

Для оценки влияния концентраций HBsAg мы сравнили данные, полученные при определении количественного уровня HBsAg в сыворотках крови пациентов 1-й группы — 61 человек с прогрессированием заболевания от хронического гепатита до ЦП и 2-й группы — 49 человек с непрогрессирующим ХГD, для чего использовали набор реагентов «HBsAg-ИФА-БЕСТ-количественный» (ЗАО «Вектор-Бест»). Различия средних значений показателей оценивали как достоверные при вероятности 95% — $p < 0,05$ (критерий χ^2 с поправкой Йетса). В динамике уровни HBsAg в сыворотках крови были нестабильны и повышались от 0,7 до 5,0 lg МЕ/мл (табл. 7.4).

В 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно более высокие показатели ($p < 0,01$; критерий χ^2 с поправкой Йетса) выявлены при сравнении следующих параметров: средняя концентрация HBsAg — $4,6 \pm 0,6$ и $4,2 \pm 0,9$ lg МЕ/мл; средняя величина различий между максимальной и минимальной концентрацией HBsAg у пациентов в динамике — $4,5 \pm 0,5$ и $4,1 \pm 0,9$ lg МЕ/мл; средняя величина различий между концентрациями HBsAg в 1-й и в последний годы наблюдения — $4,3 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 0,9$ lg МЕ/мл соответственно.

В образцах сывороток крови РНК ВГD определялась в 333 (82,6%) случаях, а ДНК ВГВ однократно выявлена не более чем в 38,8% случаев. При проведении сравнительного анализа вирусологических параметров, оказывающих влияние на формирование различных исходов ХГD (расчёт корреляционной

матрицы с поправкой Бенджамини–Хохберга; **рис. 7.2**) установлено, что наличие постоянно детектируемой РНК ВГD и, в меньшей степени, высокая концентрация HBsAg ($> 3,5$ Ig ME/мл, принятая в нашем исследовании за пороговое значение) достоверно определяют неблагоприятный исход заболевания с формированием ЦП.

Таблица 7.4. Анализ влияния уровня HBsAg на прогрессирование течения ХГD

Параметр	1-я группа — прогрессирование заболевания от ХГD до ЦП ($n = 61$)	2-я группа — непрогрессирующий ХГD ($n = 49$)
Уровни HBsAg в сыворотке крови в динамике, Ig ME/мл	0,7–5,0	
Средние значения количества HBsAg, Ig ME/мл	$4,6 \pm 0,6^*$	$4,2 \pm 0,9$
Максимальные и минимальные значения количества HBsAg в динамике, Ig ME/мл	$4,5 \pm 0,5^*$	$4,1 \pm 0,9$
Различия между значениями HBsAg в первый и последний год наблюдения, Ig ME/мл	$4,3 \pm 0,5^*$	$3,9 \pm 0,9$

Примечание. $*p < 0,05$ (критерий χ^2 с поправкой Йетса).

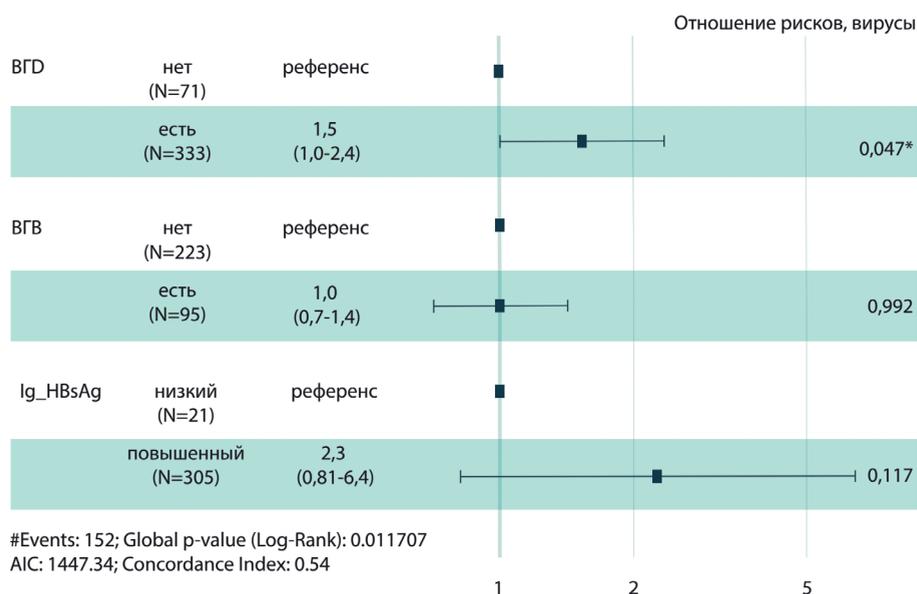


Рис. 7.2. Сравнительный анализ вирусологических параметров, оказывающих влияние на формирование различных исходов ХГD. Расчёт корреляционной матрицы с поправкой Бенджамини–Хохберга.

По данным литературы, вирусемия ВГD выступает основным независимым предиктором прогрессирования ХГD, печёночной декомпенсации и смерти [21, 22].

При проведении многофакторного анализа вирусологических параметров, оказывающих влияние на формирование различных исходов ХГD, мы показали, что стабильно детектируемая вирусемия ВГD как единственный параметр с абсолютно статистически достоверным вкладом, а также наличие высоких уровней HBsAg (более 3,5 Ig ME/мл) достоверно определяет неблагоприятный исход заболевания с формированием ЦП у пациентов.

Печёночная энцефалопатия относится к распространённым осложнениям ЦП; от 10 до 14% пациентов имеют явную энцефалопатию на момент первичной диагностики заболевания печени, а при декомпенсированном ЦП распространённость явной печёночной энцефалопатии составляет 20–30% [23, 24]. К сожалению, до настоящего времени не существует «золотого стандарта» диагностики этого состояния. Вместе с тем имеется ряд отдельных методик для оценки различных аспектов функционирования ЦНС, которые могут использоваться как по отдельности, так и в комбинации [25–27]. Доступные рекомендации в определённой степени носят ограниченный характер и отличают тестирование в клинических и исследовательских целях [28].

Полученные результаты убедительно демонстрируют целесообразность использования ТСЧ для оценки клинического статуса. Значимые различия в скорости его выполнения конкретным пациентом при динамическом наблюдении свидетельствуют о прогрессии заболевания, нарастании выраженности печёночной энцефалопатии, что может быть использовано в качестве показателя неблагоприятного течения процесса.

Таким образом, полученные нами в относительно однородной когорте пациентов результаты показали, что возраст и пол не являются факторами, влияющими на прогрессирование ХГD в ЦП, а выявленные различия клинико-биохимических показателей отражают степень функционального поражения печени при ВГD-ассоциированных ХВГ и ЦП.

Дальнейшие исследования, направленные на изучение роли вирусной нагрузки ВГD, а также изучение влияющих на прогрессирование ВГD-инфекции генетических характеристик вируса и макроорганизма позволят с большей точностью расшифровать механизмы патогенеза этого заболевания.

Летальные исходы хронического гепатита D

Несмотря на то что ВГD известен уже более 40 лет, доступность адекватных методов лечения остается серьёзной проблемой при ХГD-инфекции. В связи с этим быстрый прогресс заболевания с формированием декомпенсированного ЦП и его осложнений (комы, пищеводно-желудочного кровотечения из варикозно расширенных вен) приводит с высокой частотой к летальному исходу и является одним из вариантов развития инфекционного процесса. Вместе с тем данные об особенностях и динамике клинико-биохимических и вирусологических показателей у пациентов с летальным исходом ВГD крайне ограничены.

В ходе исследования 88 случаев летального исхода мы анализировали демографические (пол, возраст на момент включения в исследование) характеристики, количество лет, прошедшее от постановки первичного диагноза до формирования ЦП и ГЦК, а также до летального исхода. Проанализировано 46 случаев летального исхода в группе 163 пациентов, состоявших на учёте в Консультативном кабинете ГБУЗ «Инфекционная больница Республики Тыва» и наблюдавшихся в динамике в 2009–2024 гг. Все пациенты принадлежали к одной этнической группе (тувинцы). Представлен также анализ 42 случаев летального исхода среди 427 пациентов из регистра больных ВГВ с δ -агентом в Республике Дагестан, наблюдавшихся в динамике. Количество обследований пациентов на протяжении периода наблюдения варьировало от 1 до 9. Все включённые в исследование пациенты были инфицированы генотипом 1 ВГД и генотипом D ВГВ. В группе пациентов из Республики Тыва летальный исход в группе динамического наблюдения (163 человека) зарегистрирован в 46 (28%) случаях. Соотношение мужчин и женщин составило 1,0 : 1,7, средний возраст пациентов на момент включения в исследование — $42,9 \pm 10,3$ года, средняя продолжительность наблюдения — $6,42 \pm 3,98$ года, средний возраст на момент смерти — $49,3 \pm 10,6$ года. Среди 46 скончавшихся пациентов при первом визите у 17 (37%) был диагностирован хронический гепатит, у 29 (63%) — ЦП классов А ($n = 6$), В ($n = 16$) или С ($n = 7$). В исходе заболевания у 7 (15%) из 46 скончавшихся пациентов диагностирована ГЦК, у 39 (84,8%) — ЦП, при этом у 21 (45,7%) пациента имело место прогрессирование до ЦП класса С по шкале Чайлда–Пью.

В группе пациентов из Республики Дагестан из 427 пациентов скончались 42 (10%) человека. Соотношение мужчин и женщин составило 2,9 : 1,0, средний возраст пациентов на момент включения в исследование — $48,3 \pm 10,5$ года, средняя продолжительность наблюдения — $4,00 \pm 2,35$ года, средний возраст на момент смерти — $50,0 \pm 9,1$ года. При первом визите хронический гепатит выявлен у 9 (21%) человек, у 33 (79%) — ЦП классов А ($n = 7$), В ($n = 8$) или С ($n = 18$). В исходе заболевания у 10 (24%) пациентов сформировалась ГЦК, приведшая к летальному исходу. Ещё 29 (69%) человек скончались от осложнений, связанных с декомпенсированным ЦП. Важно отметить, что 3 (7%) пациента имели посмертный диагноз другого генеза (острая почечная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, холангиокарцинома).

У 14 больных были доступны и оценивались в динамике показатели активности: АЛТ и АСТ, ЩФ, ГГТП, содержание общего билирубина. Выявление РНК ВГД и ДНК ВГВ в образцах сывороток крови, а также определение генотипа ВГД проводили молекулярно-биологическими методами, описанными ранее [29].

В **табл. 7.5** представлена демографическая характеристика и диагнозы 14 пациентов, наблюдавшихся в 2009–2019 гг. и скончавшихся от осложнений хронической дельта-инфекции. Соотношение мужчин и женщин в наблюдавшейся когорте составило 1 : 1, средний возраст пациентов на момент включения в исследование — $40,9 \pm 10,1$ года, средняя продолжительность наблюдения — $5,5 \pm 3,3$ года, средний возраст на момент смерти — $44,7 \pm 9,1$ года. Прогрес-

сирование заболевания на протяжении периода наблюдения было отмечено у всех пациентов с летальным исходом ХГD. У 2 больных ЦП класса С привел к развитию ГЦК и гибели. Еще 12 человек скончались от осложнений, связанных с декомпенсированным ЦП. Из 14 человек только у 3 при первом визите был выявлен ХГВ+ХГD с последующим развитием ЦП от класса В до класса С по Чайлду–Пью, но остальные пациенты уже при первом визите имели ЦП классов В ($n = 7$) или С ($n = 4$). Ни у одного из них нами не было зафиксировано ЦП класса А по Чайлду–Пью. Вероятно, это обусловлено отсутствием возможности регулярного наблюдения и быстрым прогрессированием заболевания.

Таблица 7.5. Прогрессирование заболевания у пациентов с ХГD

Идентификационный номер пациента	Пол	Возраст на момент включения в исследование, лет	Диагноз на момент включения в исследование	Возраст на момент смерти, лет	Диагноз на момент смерти
П1	М	30	ХГВ+D	37	ЦП класс В, В+D
П2	Ж	47	ЦП класс В, В+D	54	ЦП класс С, В+D
П3	Ж	53	ЦП класс С, В+D	55	ЦП класс С, В+D
П4	М	28	ХГ В+D	34	ЦП класс С, В+D
П5	М	55	ЦП класс С, В+D	56	ЦП класс С, В+D
П6	Ж	42	ХГ В+D	50	ЦП класс С, В+D
П7	Ж	41	ЦП класс В, В+D	47	ЦП класс С, В+D
П8	М	31	ЦП класс В, В+D	40	ГЦК
П9	М	30	ЦП класс С, В+D	31	ЦП класс С, В+D
П10	М	32	ЦП класс В, В+D	39	ЦП класс С, В+D
П11	Ж	56	ЦП класс В, В+D	57	ЦП класс В, В+D
П12	М	34	ЦП класс С, В+D	35	ЦП класс С, В+D
П13	Ж	47	ЦП класс В, В+D	47	ГЦК
П14	Ж	47	ЦП класс В, В+D	54	ЦП класс С, В+D

Примечание. ХГ — хронический гепатит.

Среди наблюдавшихся пациентов среднее количество лет от включения в исследование до формирования ЦП составило $3,65 \pm 2,30$ года, до летального исхода — $4,50 \pm 3,25$ года. При этом данный показатель не имел статистически значимых различий у мужчин и женщин: 4,57 и 4,43 года соответственно, $p > 0,05$ (критерий χ^2 с поправкой Йетса).

В табл. 7.6 приведены клинико-биохимические данные пациентов с летальным исходом ХГД, которые свидетельствовали о незначительном превышении основных показателей активности печёночного процесса. Так, показатели верхней границы нормы АЛТ и АСТ были превышены у этих больных в 1,8 и 1,6 раза соответственно. Значения других маркеров функционального состояния печени — ГГТП, ЩФ и общего билирубина — не превышали 3 верхних границ нормы.

Таблица 7.6. Средние показатели биохимических маркеров в группе пациентов с летальным исходом ХГД ($M \pm SD$)

Параметр	Среднее значение	Превышение верхней границы нормы
АЛТ, МЕ/л	$63,9 \pm 47,5$	1,8
АСТ, МЕ/л	$63,8 \pm 41,7$	1,6
Билирубин общий, мкм/л	$42,3 \pm 41,0$	2,1
ЩФ, МЕ/л	$348,0 \pm 94,1$	3,1
ГГТП, МЕ/л	$2,6 \pm 44,8$	2,4

В табл. 7.7 представлены результаты динамического наблюдения изменения уровня HBsAg в сыворотке крови пациентов с летальным исходом. У 5 пациентов количественное определение HBsAg было выполнено однократно, поскольку они скончались в тот же или на следующий год после первого визита. Это ещё раз указывает на очень позднее обращение в лечебное учреждение больных с этой инфекцией, а также быстрое прогрессирование заболевания, приводящее к летальному исходу. У этих пациентов (П5, П9, П11, П12 и П13 в табл. 7.7) были отмечены наиболее высокие концентрации HBsAg (4,86–5,00 Ig МЕ/мл). Наибольшее число наблюдений имели три пациента (П1, П2 и П6 — 4, 4 и 6 точек наблюдения соответственно), 11 человек наблюдались 3 раза и менее. В динамике уровни HBsAg у всех пациентов были нестабильны и изменялись от минимального значения (3,3 Ig) до максимального (5 Ig). У пациентов П1, П3, П4, П8, П10 и П14, наблюдавшихся несколько лет, уровень HBsAg увеличивался до максимальных значений (свыше 4 Ig) в последний год исследования и превышал предыдущие показатели. У пациентов П2 и П10 в последний год также отмечалось повышение концентрации антигена до значений 4,65 и 4,28 Ig, однако более высокие уровни выявленного HBsAg были обнаружены при первом определении и составили 4,86 и 4,85 Ig соответственно. Пациент П1 наблюдался на протяжении 4 лет, при этом концентрации HBsAg у него оставались невысокими, незначительно изменяясь от 3,5 до 4,2 Ig в последний год наблюдения (2018 г.). Данный пациент в 2016 г. получал противовирусную

терапию (энтекавир). Приём препарата определил относительно невысокие уровни концентрации HBsAg, однако не остановил прогрессирование заболевания после его отмены. Вероятно, это и определило летальный исход от осложнений, связанных с декомпенсированным ЦП класса В по Чайлду–Пью (пациент скончался в 2018 г.).

Таблица 7.7. Вирусологическая характеристика пациентов с летальным исходом ХГД

Идентификационный номер пациента	Год исследования	HBsAg, Ig ME/мл	РНК ВГД	ДНК ВГВ	Генотип ВГД	Генотип ВГВ
П1 (энтекавир в 2016 г.)	2011	3,5	+	+	1	D
	2016	4,0	+	–		
	2017	3,7	+	+		
	2018	4,2	+	–		
П2	2012	4,9	+	–	1	D
	2016	4,2	+	+		
	2017	4,1	+	+		
	2018	4,7	+	–		
П3	2016	4,5	+	–	1	D
	2017	5,0	+	–		
П4	2012	3,5	+	–	1	D
	2017	5,0	+	–		
П5	2017	4,8	+	–	1	D
П6	2010	4,0	+	–	1	D
	2012	4,3	+	–		
	2013	4,3	+	–		
	2016	4,6	+	–		
	2017	4,9	+	–		
	2018	4,7	+	–		
П7	2012	4,1	+	+	1	D
	2013	5,0	+	–		
	2017	3,3	+	–		
П8	2009	3,7	+	+	1	D
	2017	5,0	+	–		
П9	2017	5,0	+	–	1	D
П10	2012	4,9	+	–	1	D
	2017	4,1	+	–		
	2018	4,3	+	–		
П11	2018	4,9	+	–	1	Не определён
П12	2018	4,8	+	–	1	Не определён
П13	2018	5,0	+	–	1	Не определён
П14	2012	4,7	+	–	1	D
	2016	5,0	+	+		
	2018	4,7	+	–		

Вирусологические характеристики пациентов также отражены в табл. 7.7. Все больные, включенные в исследование, были инфицированы ВГD генотипа 1 и положительными по РНК ВГD в течение всего периода наблюдения. У 11 пациентов был обнаружен генотип D ВГВ, у 3 пациентов (П11, П12 и П13) — нет. Положительный результат выявления ДНК ВГВ наблюдали у 5 пациентов, из них у 2 ДНК ВГВ выявляли 2 раза и более, а у 3 — однократно. У остальных 9 пациентов отмечались недетектируемые уровни виремии ВГВ на протяжении всего периода наблюдения. Доля таких пациентов (64,3%) была выше по сравнению с долей пациентов с виремией ВГВ. У больного П1, имевшего эпизод лечения энтекавиром, ДНК ВГВ определялась на детектируемом уровне как до, так и после курса терапии. У пациентов с детектируемой виремией ВГВ к последнему году жизни (последняя дата взятия материала) ДНК ВГВ в сыворотке крови исчезала.

Таким образом, хроническая ВГD-инфекция имеет 3 различные формы течения:

- быстрое прогрессирование в ЦП с частыми летальными исходами;
- непрогрессирующий в ЦП хронический гепатит;
- медленно прогрессирующий ЦП класса А по Чайлду–Пью.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов при первом обращении в лечебное учреждение уже имели далеко продвинутые стадии заболевания, в том числе ЦП класса С по Чайлду–Пью. Очевидно, что позднее обращение за медицинской помощью относится к факторам неблагоприятного исхода ВГD.

Темпы прогрессирования хронической моноинфекции ВГВ до стадии выраженного фиброза, ЦП и ГЦК зависят от множества факторов: спектра маркеров вирусов, состояния иммунной системы пациента, возраста, пола, генетической предрасположенности больного и т. д. Вероятно, быстрому течению ХГD и формированию ЦП способствуют невысокий социальный уровень пациентов и злоупотребление алкоголем. Полученные нами данные свидетельствуют о существенном влиянии и стабильной детектируемой виремии ВГD и высоких концентраций HBsAg в сыворотках крови больных гепатитом D на прогрессирование заболевания с формированием ЦП.

Очевидно, что в этих регионах, которые имеют удалённые и труднодоступные районы, получить своевременную медицинскую помощь не всегда возможно. Необходимо обратить более пристальное внимание на проблему изучения распространённости ВГD в таких регионах мира ввиду высокой вероятности существования значительно большего числа инфицированных и отсюда неверной трактовки уровня заболеваемости.

Серьёзным препятствием для сдерживания распространения данного заболевания, поражающего в Республике Тыва людей трудоспособного возраста, является введение официальной регистрации инфекции только в 2023 г. Все случаи ВГD в России до этого времени учитывались в статистике по ВГВ, что скрывает реальную заболеваемость населения и нагрузку этой инфекции на систему здравоохранения.

Хорошо известно, что пациенты, хронически инфицированные ВГВ+ВГД, имеют значительно более тяжёлое заболевание печени по сравнению с пациентами с хронической моноинфекцией ВГВ [30, 31]. У пациентов с хронической коинфекцией ВГВ+ВГД отмечается ускоренное прогрессирование заболевания печени в ЦП [32–34], повышенный риск декомпенсации [35], повышенный риск развития ГЦК [32, 33, 35–39]. Таким пациентам с большей вероятностью потребуется трансплантация печени [40], и они имеют повышенный риск смертности [32, 35, 38] по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГВ. После развития тяжёлого фиброза преобладающим его осложнением является декомпенсация цирроза, а не ГЦК [32, 35]. Наблюдения за больными, инфицированными ВГД, показали, что у пациентов с ХГД ЦП развивается на 10 лет ранее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГВ, и быстрее формируется ГЦК, несмотря на то что ВГД подавляет репликацию онкогенного ВГВ [41].

Известно, что у больных ХГД фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГВ [10]. Механизмы патогенного действия ВГД, связанные с более тяжёлым течением заболевания печени и ускоренным развитием фиброза по сравнению с моноинфекцией ВГВ, остаются неясными [42].

Интересно, что ГЦК, связанная с ВГВ/ВГД, может отличаться от карциномы, связанной только с моноинфекцией ВГВ. Z. Abbas и соавт. сравнивали течение ГЦК у пациентов с коинфекцией ВГВ+ВГД и у пациентов с моноинфекцией ВГВ [20]. Особенности течения ГЦК у этих пациентов, по-видимому, определяются различием основных механизмов патогенеза, приводящих к ГЦК при коинфекции ВГВ+ВГД по сравнению с ГЦК при моноинфекции ВГВ. Считается, что ВГВ вызывает ГЦК через хроническое воспаление, интеграцию ДНК ВГВ в клеточную ДНК хозяина, которая нарушает или способствует экспрессии клеточных генов, а также посредством прямого влияния белков ВГВ на клеточные функции [43].

Между тем основными факторами развития ГЦК при ВГД-инфекции являются тяжёлое некровоспаление, приводящее к окислительному стрессу, а также эпигенетические механизмы (метилирование ДНК и модификации гистонов, индуцированные L-HDAg) [44]. L-HDAg также может быть медиатором в путях окислительного стресса [45].

В целом было описано, что риск развития ГЦК у пациентов с ВГД увеличивается приблизительно в 3–6 раз по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГВ [33, 35, 37, 38].

Подобно пациентам с моноинфекцией ВГВ, пациенты с ВГД-ассоциированным ЦП, ответившие на терапию ПЭГ-ИФН- α исчезновением HBsAg и сероконверсией по анти-HBs, продолжают подвергаться риску развития ГЦК [31]. Хотя первоначальные исследования не установили связи между ВГД и летальностью [36], в более поздних исследованиях описан повышенный риск смерти при ХГД. G. Fattovich и соавт. в когорте 2000 западноевропейских ВГВ-положительных пациентов выявили, что анти-ВГД-положительные пациенты имели повышенный риск смерти (в 2 раза) по сравнению с анти-ВГД-негативными пациентами с ВГВ [35].

Основной причиной смерти от ВГД-инфекции чаще всего является печёночная недостаточность. Это наблюдение было подтверждено G.A. Nigo и соавт., которые обнаружили, что у более чем половины пациентов с ВГД-инфекцией развиваются ЦП и печёночная недостаточность [45].

Предикторы худших исходов при ХГД, как правило, включали развитие ЦП на момент обращения [10], возраст [2, 6, 10], мужской пол, ВГД генотипа 1 [6], страну происхождения [29] и наличие сывороточных анти-ВГД класса IgM [40].

Данная патология печени трудно излечима, и, вследствие этого, любые попытки более детально исследовать прогностические факторы исхода заболевания очень важны. Течение хронической ВГВ-инфекции обычно включает различные клинические фазы, каждая из которых потенциально длится десятилетиями. Четко определённые и верифицированные диагностические маркеры сыворотки крови и биопсии печени позволяют оценить тяжесть заболевания, состояние репликации вируса, стратификацию риска для пациента и решения о лечении [41].

Было обнаружено, что различные генотипы и мутации в геноме ВГВ могут быть связаны с прогрессированием ВГВ-ассоциированного заболевания печени. Однако наши знания о роли генотипов ВГВ и генетических вариациях у пациентов с ХГВ весьма ограничены из-за противоречивых данных из разных регионов [29].

Многочисленные исследования подтвердили, что величина вирусной нагрузки ВГВ значимо не влияет на течение ВГД, хотя это, возможно, связано с ингибирующим эффектом ВГД на репликацию ВГВ [9, 41, 47]. Известно, что HBeAg-положительные пациенты с ВГД обычно имеют более высокую биохимическую активность заболевания. Однако, как показали В. Heidrich и соавт., уровни HBeAg, вирусная нагрузка ВГВ и отдалённые клинические исходы не различаются при сравнении между HBeAg-положительными и HBeAg-отрицательными пациентами, инфицированными ВГД [48]. Эти данные отличаются от результатов, полученных в исследовании С.С. Chen и соавт., которые утверждают, что при моноинфекции ВГВ отмечается значительная связь между вирусной нагрузкой ВГВ и тяжестью клинической картины, а высокая вирусная нагрузка ВГВ связана с высоким риском развития ЦП и ГЦК [49, 50].

Результаты исследования J.H. Vockmann и соавт. свидетельствуют о том, что высокая частота развития ГЦК у пациентов с гепатитом D в основном вызвана быстрым прогрессированием до ЦП как такового, а не активностью вирусной репликации [51].

В долгосрочном наблюдении T.Y. Jang и соавт. продемонстрировали, что вирусемия ВГД увеличивает риск ГЦК. Такие данные были получены при исследовании значительного числа пациентов (1349 человек) на Тайване [52].

Этот вывод также согласуется с результатами другого недавнего исследования. Н. Kamal и соавт. предположили, что вирусемия ВГД может значительно повышать частоту таких исходов заболевания ХГД, как ГЦК, печёночная декомпенсация и смерть. По данным авторов, вирусемия ВГД связана с увеличением в 3,8 раза риска неблагоприятных исходов заболевания. Прогноз был довольно неблагоприятным для пациентов с вирусемией ВГД без ЦП на момент включения в исследование.

Такие выводы могут иметь значение при принятии решений о лечении и оценке возможных результатов применения противовирусных препаратов против ВГД [21].

Литература

1. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А. и др. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе. *Архивъ внутренней медицины*. 2012;5(7):51–6. Ilchenko LYU, Kozhanova TV, Saryglar AA, et al. Clinical course and outcomes of chronic Delta infection in an endemic region. *Archive of Internal Medicine*. 2012;5(7):51–6. EDN: RPOQUH
2. Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int*. 2018;38(5):842–50. doi:10.1111/liv.13604
3. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MRY, et al. Hepatitis D prevalence: problems with extrapolation to global population estimates. *Gut*. 2020;69(2):396–7. doi:10.1136/gutjnl-2018-317874
4. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology*. 2017;65(2):414–25. DOI: 10.1002/hep.28876
5. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9
6. Su CW, Huang YH, Huo TI, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1625–35. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.035
7. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012;32(3):228–36. doi:10.1055/s-0032-1323628
8. Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2604–7. doi:10.3748/wjg.v13.i18.2604
9. Braga WS, de Oliveira CM, de Araújo JR, et al. Chronic HDV/HBV co-infection: predictors of disease stage – a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol*. 2014;61(6):1205–11. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.041
10. 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. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x
11. Calle Serrano B, Großhennig A, Homs M, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat*. 2014;21(11):e154–63. doi:10.1111/jvh.12251
12. Dulger AC, Suvak B, Gonullu H, et al. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: urbanization of the disease. *Arch Med Sci*. 2016;12(2):415–20. doi:10.5114/aoms.2015.52030
13. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*. 2008;28(4):494–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x
14. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, et al. Hepatitis delta virus infection in Romania: prevalence and risk factors. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;24(4):413–21. doi:10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv
15. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol*. 2013;59(5):949–56. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.005
16. Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В. и др. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):36–42. Isaeva OV, Ilchenko LYU, Kozhanova TV, et al. The effect of hepatitis B vaccination on the prevalence of hepatitis Delta in an endemic region. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):36–42. doi:10.24411/2305-34962019-12004 EDN: SOCVWS

17. Llamosas-Falcón L, Shield KD, Gelovany M, et al. Alcohol use disorders and the risk of progression of liver disease in people with hepatitis C virus infection – a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2020;15(1):45. doi:10.1186/s13011-020-00287-1
18. Куулар Л.Б., Аракчаа К.Д., Оюн М.Т. *Проблемы и резервы снижения смертности населения Республики Тыва*. КЫЗЫЛ;2012. Kuular L.Y., Arakchaa K.D., Oyun M.T. *Problems and Reserves of Reducing the Mortality Rate of the Population of the Tuva Republic*. Kyzyl;2012.
19. Wu S, Zhang Y, Tang Y, et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus (HDV) infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):565. doi:10.1186/s12879-020-05275-1
20. Abbas Z, Qureshi M, Hamid S, Jafri W. Hepatocellular carcinoma in hepatitis D: does it differ from hepatitis B mono-infection? *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):18–22. doi:10.4103/1319-3767.91731
21. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020;72(4):1177–90. doi:10.1002/hep.31214
22. Roulot D, Briclher S, Layese R, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2020;73(5):1046–62. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.038
23. Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, et al. Hospitalizations due to cirrhosis: clinical aspects in a large cohort of Italian patients and cost analysis report. *Dig Dis*. 2017;35(5):433–8. doi:10.1159/000458722
24. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407–14. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
25. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):739–47. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x
26. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):281–312. doi:10.1023/b:mebr.0000043977.11113.2a
27. Olesen SS, Jackson CD, Gram M, et al. Cortical networks are disturbed in people with cirrhosis even in the absence of neuropsychometric impairment. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(3):419–27. doi:10.1016/j.clinph.2018.11.011
28. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–35. doi:10.1002/hep.27210
29. Исаева О.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю. и др. Летальные исходы хронического гепатита дельта: клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика. *Терапия*. 2021;7(4):48–56. Isaeva OV, Kyuregyan KK, Ilchenko LYu, et al. Fatal cases of chronic hepatitis delta: clinical, biochemical and virological characteristics. *Therapy*. 2021;7(4):48–56. doi: 10.18565/therapy.2021.4.48-56 EDN: ERQNP
30. Wu JC, Chen TZ, Huang YS, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology*. 1995;108(3):796–802. doi:10.1016/0016-5085(95)90453-0
31. Fiedler M, Roggendorf M. Immunology of HDV infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;307:187–209. doi:10.1007/3-540-29802-9_10

32. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1629–38. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.052
33. Tamura I, Kurimura O, Koda T, et al. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: a study from Kure, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993;8(5):433–6. doi:10.1111/j.1440-1746.1993.tb01543.x
34. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*. 1987;155(5):931–5. doi:10.1093/infdis/155.5.931
35. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000;46(3):420–6. doi:10.1136/gut.46.3.420
36. Toukan AU, Abu-el-Rub OA, Abu-Laban SA, et al. The epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus (delta) infection in Jordan. *Hepatology*. 1987;7(6):1340–5. doi:10.1002/hep.1840070627
37. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol*. 2015;63(3):586–92. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.025
38. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(10):790–2. doi:10.1093/jnci/djs168
39. Abbas Z, Abbas M, Abbas S, Shazi L. Hepatitis D and hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(5):777–86. doi:10.4254/wjh.v7.i5.777
40. Coghill S., McNamara J., Woods M, Hajkovicz K. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia. *Int J Infect Dis*. 2018;74:123–7. doi:10.1016/j.ijid.2018.07.005
41. 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. doi:10.1002/jmv.21078
42. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):31–40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205
43. Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl. 1):S56–61. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.016
44. Bonino F, Hoyer B, Shih JW, et al. Delta hepatitis agent: structural and antigenic properties of the delta-associated particle. *Infect Immun*. 1984;43(3):1000–5. doi:10.1128/iai.43.3.1000-1005.1984
45. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol*. 2010;53(5):834–40. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.008
46. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One*. 2014;9(7):e101002. doi: 10.1371/journal.pone.0101002
47. Shadur B, MacLachlan J, Cowie B. Hepatitis D virus in Victoria 2000–2009. *Intern Med J*. 2013;43(10):1081–7. doi:10.1111/imj.12247
48. Heidrich B, Serrano BC, Idilman R, et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. *Liver Int*. 2012;32(9):1415–25. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02831.x
49. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl.):S72–84. doi:10.1002/hep.22884
50. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65–73. doi:10.1001/jama.295.1.65
51. Bockmann JH, Grube M, Hamed V, et al. High rates of cirrhosis and severe clinical events in patients with HBV/HDV co-infection: longitudinal analysis of a German cohort. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):24. doi:10.1186/s12876-020-1168-9
52. Jang TY, Wei YJ, Liu TW, et al. Role of hepatitis D virus infection in development of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B patients treated with nucleotide/nucleoside analogues. *Sci Rep*. 2021;11(1):8184. doi:10.1038/s41598-021-87679-w

ГЛАВА 8

Лечение гепатита D

ВГD вызывает относительно редкую, но агрессивную форму вирусного гепатита, развивающуюся у пациентов, инфицированных ВГВ. Поверхностные белки ВГВ (зачастую обозначаемые HBsAg) формируют инфекционную частицу ВГD, поэтому наличие коинфекции этими вирусами является обязательным условием развития ХГD.

ХГD требует эффективной терапии из-за неблагоприятного течения инфекции, быстрого прогрессирования в ЦП, повышенной частоты печёночной декомпенсации и более высоких показателей смертности по сравнению с моноинфекцией ВГВ [1]. Клинико-вирусологические характеристики пациентов с ВГВ/ВГD-инфекцией и подходы к лечению этой инфекции, несмотря на проводимые исследования, определены недостаточно.

Лечение ХГD представляет собой серьёзную проблему, т. к. специфического ингибитора, способного подавлять репликацию вируса, не существует. Противовирусные препараты, влияющие на репродукцию ВГD, могут воздействовать на специфические факторы человека или вируса, причём последние действуют на ВГD либо специфически, либо опосредованно за счёт снижения продукции HBsAg. Препараты, способные действовать непосредственно на клеточные ферменты, катализирующие многие стадии цикла репликации ВГD (такие, как РНК-полимераза II или фарнезилтрансфераза), изучены мало [2].

Отдельной проблемой терапии ХГD является определение маркеров для прогнозирования клинического исхода заболевания и, следовательно, оценки ответа на лечение. Известно, что при моноинфекции ВГВ длительное подавление репликации ДНК ВГВ с помощью противовирусных препаратов связано со снижением риска неблагоприятных исходов инфекции [3]. Для больных ХГD отмечалось, что снижение уровня РНК ВГD во время лечения ИФН-α было связано с улучшением клинических результатов, даже если не удалось достичь недетектируемого уровня РНК ВГD [4, 5].

Из-за агрессивного прогрессирования ХГД до ЦП и ГЦК первостепенными целями терапии являются снижение риска развития неблагоприятных исходов, необходимости трансплантации печени и, в конечном счёте, смерти пациента от причин, связанных с данным заболеванием. Конечными целями лечения являются нормализация трансаминаз, исчезновение детектируемой РНК ВГД и сероконверсия HBsAg [6]. Из-за отсутствия данных о длительности успешного подавления репликации вируса и трудностей в достижении клиренса HBsAg были предложены и приняты промежуточные суррогатные маркеры эффективности лечения: снижение уровня РНК ВГД в сыворотке более чем на 2 lg МЕ/мл в сочетании с нормализацией уровня АЛТ. Данные маркеры были приняты в качестве меры оценки эффективности лечения в клинических испытаниях. В последние годы эти промежуточные и суррогатные терапевтические конечные точки позволили протестировать эффективность новых противовирусных препаратов при ВГД [7].

Препараты интерферона

В течение 30 лет единственным препаратом, применяемым для лечения ХГД, оставался ИФН- α [8], а с 2006 г. начато применение ПЭГ-ИФН- α [9]. Однако, как показывают клинические исследования, устойчивый вирусологический ответ после применения препарата как в виде монотерапии, так и в сочетании с аналогами нуклеот(з)идов, подавляющими репликацию ВГВ, развивается не более чем в 23–47% случаев [10–13]. Результаты 10-летнего наблюдения продемонстрировали, что пациенты, получавшие ИФН- α 2a (9 МЕ 3 раза в неделю), имели значительно лучшую долгосрочную выживаемость и более выраженное подавление репликации ВГД, чем те, кто получал более низкую дозу ИФН- α 2a или не получал лечения. К сожалению, рецидив виремии ВГД был обнаружен у всех пролеченных пациентов с помощью чувствительного ПЦР-теста. Важно отметить, что парные биопсии печени показали значительную и длительную регрессию фиброза печени спустя годы после терапии ИФН- α 2a [14].

В исследовании эффективности ПЭГ-ИФН- α (HIDIT-1, The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial) включение в схему лечения ингибитора репликации ВГВ адефовира привело к тому, что у 28% пациентов РНК ВГД не определялась до 24 нед после лечения, но при более длительном наблюдении отмечены поздние рецидивы с детектируемой РНК ВГД у половины пациентов [15]. Низкий уровень эффективности ИФН-терапии не является неожиданным. Исследования на трансфицированных клеточных линиях, описанные P. Pugnale и соавт., показали общую нечувствительность репликации РНК ВГД к ИФН- α [16], хотя эксперименты на гуманизированных мышах продемонстрировали различия в ответе на ИФН- α у разных штаммов ВГД генотипа 1 [17]. В исследовании Z. Zhang и соавт. показано, что ИФН могут быть эффективны только на очень ранней стадии инфекции, когда вирус проникает в гепатоциты, а не на стадии установившейся внутриклеточной ВГД-инфекции [18].

Для контроля прогрессирования заболевания, вызванного ВГВ, аналоги нуклеот(з)идов, например тенофовир или энтекавир, рассматриваются как пре-

параты выбора, поскольку успешно подавляют репликацию ВГВ [3]. Однако действие этих препаратов непосредственно на ВГД минимально. Поскольку аналоги нуклеот(з)идов не влияют напрямую на экспрессию поверхностных белков ВГВ, они не могут подавлять сборку вирионов ВГД в инфицированных клетках. Более того, поскольку эти препараты специфически действуют на обратную транскриптазу ВГВ, они не оказывают прямого действия на репликацию РНК ВГД, осуществляемую клеточной РНК-полимеразой. G. Vranacchio и соавт. показали, что аналоги нуклеот(з)идов не влияют на вирусемию ВГД, а длительное лечение этими препаратами не оказывает существенного влияния на клинический исход заболевания, вызванного ВГД [19].

Итоги исследования NIDIT II показали, что продление курса ПЭГ-ИФН- α в комбинации с тенофовиром до 24 мес не улучшило вирусологический ответ и не предотвратило поздние рецидивы [20]. Добавление энтекавира к ПЭГ-ИФН- α также не способствует повышению частоты вирусологического ответа за 24 нед лечения [21]. Тем не менее аналоги нуклеот(з)идов рекомендуются при постоянном или периодическом повышении вирусной нагрузки ВГВ > 2000 МЕ/мл с целью предотвращения повышения уровня АЛТ, которое ускоряют прогрессирование повреждения печени [3].

В настоящее время более чем 25-летний опыт лечения ХГД препаратами ИФН можно резюмировать следующим образом: ИФН- α может ингибировать репликацию ВГД и уменьшать воспаление печени и прогрессирование заболевания у 20–25% пациентов; добавление аналогов нуклеот(з)идов не оказывает выраженного влияния, но может предотвратить репликацию ВГВ; терапия ИФН противопоказана при наиболее запущенных формах заболевания печени, имеет значительные побочные эффекты и может вызвать аутоиммунный гепатит. По всем этим причинам существует настоятельная необходимость в более безопасных и эффективных методах лечения ВГД-инфекции.

Новые направления в лечении гепатита D

Разрабатываемые в настоящее время методы лечения в основном нацелены на блокирование входа вируса в клетку, подавление секреции HBsAg, предотвращение образования репликативных промежуточных продуктов — ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК ВГВ или РНК ВГД для прямого или косвенного воздействия на жизненный цикл ВГД [22–24].

Интерферон- λ

Принимая во внимание серьёзные побочные эффекты, вызванные ИФН- α , появилась альтернатива — использовать ИФН- λ для лечения пациентов с ВГД, не отвечающих критериям назначения ИФН- α . Обоснованием для применения ИФН- λ явилось:

- локализация мишени: рецептор ИФН- λ (IFNLR1) экспрессируется в эпителиальных тканях лёгких, печени и кишечника, в отличие от ИФН- α , рецептор которого (IFNAR1/2) повсеместно экспрессируется на содержащих ядро клетках;

- переносимость (менее выраженные системные побочные эффекты);
- результаты исследования LIMT-VGD (фаза I) ПЭГ-ИФН-λ (180 мкг в неделю) продемонстрировали снижение уровней РНК ВГD в сыворотке в среднем на 2,3 lg на 48-й неделе терапии и отсутствие определяемой РНК ВГD через 24 нед после прекращения терапии [25].

Результаты исследования LIMT-VGD (фаза II) в сочетании с лонафарнибом и ритонавиром продемонстрировали снижение РНК ВГD > 2 lg МЕ/мл у 96% пациентов, а у 58% — достижение устойчивого вирусологического ответа через 24 нед [4, 26].

Ингибиторы пренилирования капсидного белка вируса гепатита D

В настоящее время исследуется группа лекарственных средств, влияющих на процессы посттрансляционной модификации капсидного белка (большого антигена, или L-HDAg) ВГD, в частности, процесса его пренилирования. Представитель этой группы препаратов — лонафарниб, являющийся ингибитором фарнезилтрансферазы, фермента клетки, позволяющего изопренилированному L-HDAg присоединиться к эндоплазматической сети [27]. Снижение уровней РНК ВГD в сыворотке является следствием подавления сборки новых вирионов ВГD, но не приводит к снижению числа инфицированных гепатоцитов. Одним из эффектов лонафарниба может стать ускорение оборота инфицированных гепатоцитов за счёт прямого цитотоксического действия накапливающихся репликативных промежуточных продуктов ВГD или усиленного иммуноопосредованного уничтожения инфицированных клеток [28–31]. Первоначально разработанный в качестве противоракового препарата, лонафарниб был исследован в нескольких клинических испытаниях (фазы I и II) с декабря 2011 г. по июнь 2016 г. Значительным побочным эффектом стали выраженные и дозозависимые желудочно-кишечные осложнения [32]. В исследованиях III фазы введение ритонавира (фармакокинетического усилителя) позволило форсировать дальнейшее увеличение противовирусного действия лонафарниба и снизить частоту нежелательных побочных эффектов [31]. В целом исследования показывают, что лечение лонафарнибом приводит к снижению уровня РНК ВГD и нормализации активности ферментов печени у пациентов с ВГD-инфекцией. На сегодняшний день исследуются комбинации с ПЭГ-ИФН-α или ИФН-λ [33]. ПЭГ-ИФН-λ в комбинации с лонафарнибом в течение 24 нед приводил к негативации по РНК ВГD у 50% пациентов в конце лечения, однако у 6 пациентов при дальнейшем наблюдении был отмечен рецидив [34].

Полимеры нуклеиновых кислот

Ещё одной группой соединений, потенциально обладающей активностью в отношении ВГD, являются полимеры нуклеиновых кислот. Они представляют собой разнообразную группу олигонуклеотидов, которые были описаны как агенты с широким спектром противовирусной активности, включая ингибирование ВИЧ, вируса простого герпеса или вируса лимфоцитарного хориоменингита [35]. Первоначально предполагаемый механизм действия полимеров

нуклеиновых кислот заключался в их связывании с молекулами, участвующими в обеспечении проникновения вируса (например, HSPG). M. Blanchet и соавт. показали, что один из полимеров, REP 2139, блокирует сборку субвирусных частиц в гепатоцитах, несущих ковалентно-замкнутую кольцевую ДНК или интегрированную ДНК ВГВ, что приводит к снижению секреции HBsAg и его содержания в гепатоцитах [36, 37].

Полимеры нуклеиновых кислот были протестированы на экспериментальной модели инфекции ВГВ уток (DHBV). Было установлено, что одно соединение (REP2006) влияет преимущественно на проникновение вируса, в то время как другое соединение (REP2055) подавляет секрецию поверхностного белка DHBV при персистирующей инфекции DHBV [38, 39]. Основываясь на результатах модели DHBV-инфекции, первые два клинических исследования проводили с участием пациентов с моноинфекцией ВГВ [40]. Поскольку результаты этих испытаний показали выраженное снижение уровней HBsAg в сыворотке крови, полимер нуклеиновых кислот REP2139-Са был протестирован у пациентов с хронической ВГД-инфекцией: 12 пациентов с коинфекцией ВГВ+ВГД получали монотерапию 500 мг REP2139-Са внутривенно 1 раз в неделю в течение 15 нед с последующей комбинацией 250 мг препарата с 180 мкг ПЭГ-ИФН- α в течение еще 15 нед. Терапия ПЭГ-ИФН- α продолжалась еще 33 нед, а пациенты наблюдались в течение 24 нед. Промежуточные результаты показали выраженное снижение в сыворотке крови как РНК ВГД, так и уровней HBsAg [41]. В 2021 г. M. Vazinet и соавт. показали, что достигнутые результаты сохранились после 3,5 года наблюдения [42]. Эти обнадеживающие предварительные данные, полученные на небольшой когорте пациентов, должны быть подтверждены в более масштабных исследованиях.

Блокатор входа вируса гепатита D в клетку

Булевирид (BLV) (Mycludex B, Hepcludex) — первый синтезированный ингибитор проникновения в гепатоциты вирусных частиц, в состав которых входит поверхностный белок ВГВ. Препарат представляет собой миристилированный пептид длиной 47 аминокислот, полученный из оптимизированной консенсусной последовательности preS1-домена L-белка ВГВ, который эффективно блокирует hNTCP, рецептор ВГД/ВГВ на поверхности гепатоцита. Способность препарата в очень низких концентрациях полностью предотвращать проникновение вируса показана *in vitro* и *in vivo* [43].

Предотвращение входа ВГВ и ВГД в клетку приводит к снижению числа инфицированных гепатоцитов; концентрации РНК ВГД в печени и крови; цитолиза (нормализация уровня АЛТ); воспаления и фиброза [44].

К концу 2011 г. были завершены доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* безопасности BLV и проведена оценка его противовирусной эффективности [45, 46].

В рандомизированных многоцентровых открытых клинических исследованиях оценивали различные режимы лечения (с применением BLV в дозах 2, 5 и 10 мг) в качестве монотерапии, комбинированной терапии

с ПЭГ-ИФН- α и последовательной терапии (от комбинированной к монотерапии). В группах сравнения были пациенты, получавшие тенофовир, ПЭГ-ИФН- α и без лечения.

В исследованиях II и III фаз были определены основные цель и задачи лечения [7], направленные на уменьшение прогрессирования и риска развития печёночных осложнений, а также снижение частоты декомпенсации, развития ГЦК, летальности и необходимости проведения трансплантации печени у пациентов с ХГД и ЦП (**табл. 8.1**).

Хорошая безопасность, постоянная противовирусная эффективность и быстрая нормализация уровня АЛТ во время терапии, продемонстрированные при клинических исследованиях, послужили тому, что в июле 2020 г. было зарегистрировано разрешение на продажу BLV (2 мг) в России. BLV под коммерческим названием Hepcludex получил одобрение Европейского медицинского агентства⁵ в июле 2020 г. в виде флаконов по 2 мг для ежедневного подкожного введения.

Основные результаты законченных и проводимых в настоящее время клинических исследований препарата представлены в **табл. 8.2**. Их анализ подтвердил, что ранняя и стойкая авиремия может быть рассмотрена в качестве предиктора ответа на противовирусное лечение [48].

Максимальный ответ также был получен при комбинированной терапии, отмечено преимущество перед монотерапией ПЭГ-ИФН- α , установлено повышение эффективности монотерапии по мере продолжения лечения, а также уменьшение уровня активности АЛТ, плотности печени и неинвазивных маркеров фиброза независимо от вирусологического ответа [49, 50].

Важно отметить, что в клинических исследованиях оценивалась безопасность применения BLV у пациентов с ЦП. Частота и выраженность нежелательных явлений у пациентов с ЦП оказались сравнимыми с таковыми в общей популяции пациентов как при монотерапии, так и при двойной терапии [51].

Определённым ограничением исследований являются относительно небольшие когорты пациентов, различия в дизайне исследований, не позволяющие провести метаанализ на данном этапе, недостаточность данных для оценки гистологического ответа.

Во всех исследованиях была отмечена безопасность BLV; он вызывал повышение концентрации желчных кислот в сыворотке крови у всех пациентов, получавших дозу, которое оставалось клинически бессимптомным (не было зарегистрировано ни одного случая зуда) и быстро возвращалось к норме после окончания терапии [52], хотя в 1 случае наблюдалась реакция гиперчувствительности [53]. Выявлена сопоставимость противовирусного ответа у пациентов с ХГД с показателями при компенсированном ЦП и отсутствие серьёзных нежелательных явлений, связанных с лечением.

В настоящее время опубликованы наблюдения из клинической практики, которые в целом подтверждают результаты клинических исследований BLV. Сводные данные представлены в **табл. 8.3**.

⁵ European Medical Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>

Таблица 8.1. Цели противовирусной терапии ВГD-инфекции

Параметр	Цели
Вирусологический ответ	↓ ВГD РНК > 2 log ₁₀ , ВГD РНК (-) ↓ ВГD РНК, ВГD РНК (-) в печени ↓ HDАg, HDАg (-) в печени
Биохимический ответ	↓ АЛТ, нормализация АЛТ
Серологический ответ	↓ HBsAg, HBsAg (-), anti-HBs ± (комбинированная терапия)
Гистологический ответ	↓ индекса гистологической активности ↓ стадии фиброза
Неинвазивные маркеры фиброза	↓ плотности печени, APRI, FIB-4
Высокий уровень безопасности, хорошая переносимость, ↑ качества жизни	

Таблица 8.2. Булевертид (Myrcludex B) (клинические испытания, адаптировано по [47])

Исследование	Myr-201* [33, 34]	Myr-202* [35, 36]	Myr-203* [37]	Myr-204* [37, 38]	Myr-301** [39–41]
Число пациентов	7	120	90	175	150
Препараты	BLV + ПЭГ- ИФН-α	BLV + тенофовир	BLV + ПЭГ- ИФН-α	BLV + ПЭГ- ИФН-α	BLV + ПЭГ- ИФН-α ± тенофовир
Продолжительность лечения, нед	24	24	48	96	240
Средний возраст пациентов, лет	33	40	36	41	42
Доля пациентов с ЦП (компенсированный), %	0	50	17	34	47
Недетектируемый уровень РНК ВГD по окончании терапии	5/7	2 мг: 50% 5 мг: 44% 10 мг: 73%	5 мг: 53% 10 мг: 33%	2 мг: 24% 10 мг: 34%	Контрольная группа: 0% 2 мг: 6% 10 мг: 8%

Примечание. *Завершённые исследования; **предварительные данные.

Препарат BLV включён в рекомендации Немецкого общества по гастроэнтерологии и метаболическим заболеваниям при ХГD и может применяться также у пациентов с декомпенсированным ЦП после анализа рисков и пользы для каждого больного индивидуально. Подчёркивается, что если декомпенсация хронического заболевания печени развивается в ходе терапии BLV, лечение следует продолжить⁶.

⁶ DGVS. URL: <https://dgvs.de>

Таблица 8.3. Результаты применения BLV у пациентов в реальной клинической практике в различных странах

Исследование	Франция [54, 55]	BuleDelta Франция [56]	Италия [57, 48]	Австрия [59]	Германия [60]
Число пациентов	146	173	18	15	8
Препараты	BLV + ПЭГ-ИФН- α	BLV + ПЭГ-ИФН- α	BLV	BLV	BLV + тенофовир
Продолжительность лечения (недели)	48	Н/д	48	> 48	Н/д
Доля пациентов с ЦП	63%	55%	100%	9%	Н/д
Недетектируемый уровень РНК ВГD по окончании терапии	Моно-терапия 32% Комбинированная терапия 70%	Моно-терапия 8% Комбинированная терапия 44%	53% или снижение > 2 lg	3	0,5 lg

Примечание. Н/д — нет данных.

В настоящее время в заявленных клинических исследованиях расширены показания для применения BLV при ЦП с портальной гипертензией и субкомпенсированном ЦП при наличии почечной недостаточности (табл. 8.4). Цель этих исследований заключается в изучении влияния BLV на исходы заболевания (декомпенсация, ГЦК, смерть, трансплантация) и выявлении предикторов противовирусного ответа при ХГD.

В России в 2022–2024 гг. опубликованы первые сообщения по накопленному опыту противовирусной терапии из реальной клинической практики (табл. 8.5). Авторы ставили задачу изучения эффективности и безопасности препарата у пациентов как с ХГD, так и с ЦП ВГD-этиологии [61–66]. В результате проведенных исследований показано, что при монотерапии длительностью 24–48 нед у более чем 60% пациентов отмечается снижение уровня РНК ВГD более чем на 2,0 lg копий/мл. Уровень АЛТ снизился до нормальных значений у 75% больных. В исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата — отсутствие тяжелых нежелательных явлений (случаи отмены и ухудшение самочувствия).

Анализ результатов эффективности противовирусных препаратов для лечения гепатита D на сегодняшний день позволил выделить два возможных направления терапии: с одной стороны — пролонгацию применения BLV (144 нед и более) в качестве монотерапии и/или увеличения суточной дозы, а, с другой, с учетом синергизма, — применение комбинированной терапии для предотвращения распространения вируса [67].

Таблица 8.4. Клинические исследования в реальной клинической практике и с расширением показаний к применению BLV

Фаза	Исследование	<i>n</i>	Окончание
Реальная практика	NCT04166266 (ATU-BuleDelta), Франция	400	2027
	NCT06051045 (Registry), Швеция	400	2033
	NCT05718700 (Registry), Австрия, Франция, Германия, Испания, Румыния	170	2027
	NCT06122285 (D-SHIELD), Италия	100	2025
	NCT06121427 (Вирусологический ответ в печени), Россия	50	2025
	NCT05928000 (HERACLIS-BLV), Греция	80	2024
	NCT04863703 (IMPHROVE-D) (↓ портальной гипертензии), Германия	11	2024
I фаза	NCT05765344 (печеночная недостаточность, класс В и С по Чайлду–Пью), США	72	2025
	NCT05760300 (почечная недостаточность), США	80	2025

Примечание. Источник: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, and National Center for Biotechnology Information. URL: <https://clinicaltrials.gov>

Таблица 8.5. Промежуточные результаты реальной практики в России

Регион	<i>n</i>	Класс ЦП по Чайлду–Пью, <i>n/N</i>	Недели лечения	РНК ВГД, Ig всего (Ig при монотерапии и Ig при комбинированной терапии)	Вирусологический ответ (<i>n/N</i> при монотерапии и <i>n/N</i> при комбинированной терапии)
Московская область [61]	32	A — 16/32	48	–5,1 (4,2 и 5,7)	7/8 и 23/24
РС(Я) [62]	23	Н/д*	48	–2,2 (2,1 и 4,1)	9/17 и 6/6
Республика Дагестан [63]	14	B — 13/14 C — 1/14	48	–2,5**	7 /10**
Санкт-Петербург [64]	24 (в том числе с ВИЧ)	Н/д*	24	–2,9 (2,6 и 4,3)	10/16 и 8/8
Республика Кабардино-Балкария [65]	8	A — 5/8	48	–3,4 (5,0 и 3,0)	3/3 и 4/5
Республика Крым [66]	6	A — 3/6	48	–3,4 (комбинированная терапия)	5/6 (комбинированная терапия)

Примечание. *Нет данных по классу ЦП среди пациентов, прошедших курс лечения 48 нед; **нет данных по типу терапии среди пациентов, прошедших курс лечения 24/48 нед.

Так, в открытом исследовании фазы IIb (NCT03852433) проведено первичное сравнение между группой пациентов, получавших 10 мг BLV в комбинации с ПЭГ-ИФН- α , и группой монотерапии 10 мг BVL [68]. Общая длительность терапии при различной последовательности приёма препаратов составила 144 нед, далее пациенты наблюдались еще в течение 48 нед после окончания лечения.

Через 48 нед наблюдения РНК ВГD не определялась у 25% пациентов в группе ПЭГ-ИФН- α , у 26% — в группе пациентов, получавших 2 мг BLV в комбинации с ПЭГ-ИФН- α , у 46% — в группе пациентов с комбинированной терапией, но с BVL 10 мг и у 12% — в группе пациентов на монотерапии 10 мг BVL. Среди наиболее частых нежелательных явлений зарегистрированы лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения. Большинство нежелательных явлений были 1-й или 2-й степени тяжести. Таким образом, комбинация 10 мг BVL и ПЭГ-ИФН- α превосходила монотерапию BVL в отношении достижения неопределяемого уровня РНК ВГD через 24 нед после окончания лечения [68].

Необходимо отметить, что во всех представленных выше наблюдениях комбинация снижения вирусной нагрузки ВГD > 2 lg и нормализации АЛТ (комбинированный ответ) используется в качестве первичной конечной точки. Это подразумевает, что у многих пациентов остаётся определяемая вирусная РНК ВГD, а влияние неполной вирусной супрессии на дальнейшее развитие ХГD не известно. Кроме того, этот подход проблематичен у пациентов с низкой исходной вирусной нагрузкой ($\leq 10^4$ lg копий/мл и низким/нормальным уровнем АЛТ [59]. АЛТ не является точным маркером заболевания печени, т. к. у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени этот показатель может быть в пределах нормы [69, 70]. Последние данные отечественной реальной клинической практики показывают, что длительное применение BLV (в режиме монотерапии, комбинированной терапии с ПЭГ-ИФН- α или комбинированной терапии 48 нед с переходом на монотерапию) позволяет в ряде случаев достигать стойкой авиремии ВГD и сероконверсии по HBsAg с выработкой титров анти-HBs > 10 мМЕ/мл [71]. Эти данные демонстрируют возможность конечного курса лечения BLV у пациентов с ХГD.

При подведении итогов анализа результатов клинических исследований и данных реальной клинической практики, становится очевидным, что количественное определение РНК ВГD является единственным надёжным маркером репликации ВГD и должно быть неотъемлемой частью мониторинга лечения пациентов с ХГD. За последнее десятилетие было разработано несколько коммерческих и лабораторных тестов для количественного определения вирусной нагрузки ВГD. Однако сравнительные испытания показали, что более половины из них не смогли выявить или правильно определить количественно РНК ВГD разных генотипов вируса [72], что подчёркивает отсутствие эффективных инструментов для рутинного мониторинга вирусной нагрузки у пациентов на терапии. К сожалению, практически ни в одной проанализированной статье не было информации о тест-системах, использованных для количественного определения РНК ВГD при применении BLV. Следует отметить, что в России

зарегистрирована единственная тест-система для количественного определения РНК ВГD, что недостаточно для точной оценки эффективности лечения ВГD в крупных многоцентровых исследованиях. Это важный шаг на пути к выработке согласованных рекомендаций по ведению пациентов, инфицированных ВГD.

Важным общим результатом проведённых исследований стало выявление повышения уровня желчных кислот в сыворотке со значительным разбросом значений среди отдельных пациентов во время терапии, что, как и ожидалось, является следствием ингибирования hNTCP. Определение желчных кислот в сыворотке крови может быть полезным для контроля приверженности терапии. Продолжаются исследования по изучению влияния лечения на фиброз печени и прямые конечные точки, такие как неблагоприятные исходы инфекции и смертность. Помимо противовирусного ответа, BLV может оказывать гепатопротективное действие, поскольку ингибирование hNTCP приводит к снижению рециркуляции желчных кислот. Изменение транспорта желчных кислот может быть важным модулятором фиброза печени, что предотвращает прогрессирование заболевания [73]. Таким образом, ингибирование hNTCP может быть полезным при некоторых формах холестаза [74] и оказывать противовоспалительное действие [53].

Ограничением представленных исследований является очевидная недостаточность данных об отдалённых результатах терапии, поскольку большинство пациентов продолжают лечение BLV.

Факторы, определяющие стратегии противовирусного лечения гепатита D

Поскольку ВГD использует клеточную РНК-полимеразу II в качестве фермента репликации [75], разработка лекарств, непосредственно направленных на репликацию РНК, не достижима. Однако известно, что расщепление и лигирование мономерной РНК ВГD зависит от активности рибозимов, кодируемых РНК. Ингибирование рибозимов небольшими молекулами может представлять собой возможный способ прямого воздействия на репликацию ВГD. Однако такие ингибиторы пока не вошли в клиническую разработку.

Альтернативный подход может заключаться в опосредованном терапевтическом подавлении промежуточных продуктов РНК ВГD (например, путём нацеливания на мРНК HDAg) у пациентов. Возможность и эффективность таких стратегий была продемонстрирована на животных моделях ВГВ и в клинических исследованиях [76, 77].

На данный момент описаны лишь некоторые из многих, вероятно, неизвестных факторов организма человека, связанных с жизненным циклом ВГD [78]. Только 2 из 3 новых терапевтических агентов, которые в настоящее время тестируются в клинических исследованиях (BLV и лонафарниб), влияют на эти факторы. Как было описано выше, BLV специфически блокирует функцию рецептора ВГD/ВГВ — hNTCP [46, 79] и тем самым предотвращает вирусозависимое внутрипечёночное распространение. Лонафарниб подавляет пренилирование L-HDAg посредством ингибирования фарнезилтрансферазы [27].

ВГD, в отличие от ВГВ, вызывает выраженный врождённый иммунный ответ [80, 81]. Активация происходит преимущественно через ИФН-β и ИФН-λ [82].

Таким образом, ВГD эволюционно адаптировался к репликации в условиях активации продукции ИФН, в связи с чем возникает вопрос: с помощью каких механизмов ИФН-α терапия пациентов с ВГD приводит к снижению уровней РНК ВГD в сыворотке?

Частичная эффективность ИФН-α у пациентов с коинфекцией ВГD+ВГВ может быть объяснена двумя механизмами действия ИФН-α. Во-первых, ИФН-α может до некоторой степени напрямую подавлять репликацию ВГD с помощью ещё не определённого механизма, как было показано в исследованиях *in vitro* и в клинических испытаниях [1, 83, 84]. Во-вторых, в клиническом контексте ИФН и ПЭГ-ИФН-α могут (в очень редких случаях) вызывать снижение продукции HBsAg, возможно, за счёт элиминации гепатоцитов, продуцирующих HBsAg. Это могут быть клетки, содержащие ковалентно-замкнутую кольцевую ДНК ВГВ, или клетки с интегрированной ДНК ВГВ, кодирующей HBsAg. Это устойчивое подавление продукции HBsAg определяется как «функциональное излечение» ВГВ- и ВГD-инфекции и достигается менее чем у 1% HBeAg-отрицательных пациентов при лечении аналогами нуклеот(з)идов [85].

Таким образом, современные противовирусные препараты снижают вирусную нагрузку, но практически не приводят к полной элиминации ВГD и ВГВ и, как следствие, к излечению ХГВ и ХГD.

Что касается будущих подходов к лечению с использованием ИФН-λ, то необходимо учитывать, что продукция этого цитокина уже постоянно индуцируется самим ВГD. Таким образом, преимуществом использования ИФН-λ может быть его высокая специфичность в отношении клеток печени по сравнению с другими ИФН и возможность его сочетания с другими лекарствами, направленными на устранение ВГD [86].

Дальнейшие разработки новых подходов к терапии ХГD должны учитывать различные механизмы действия лекарственных препаратов и строиться на основе комбинированной терапии [87]. Из представленных данных становится очевидным, что BLV переносится пациентами достаточно хорошо и его противовирусная эффективность увеличивается с увеличением продолжительности лечения. Тем временем лонафарниб демонстрирует более выраженный ранний вирусологический ответ, но в некоторых случаях — снижение противовирусной эффективности, особенно после 24 нед лечения. Таким образом, возможно использовать повторные курсы лечения на основе лонафарниба и оценивать эффект после повторного применения. Следует отметить, что наилучшие результаты при применении новых соединений были получены, когда они применялись в сочетании с ПЭГ-ИФН-α. Возможно, ИФН и в дальнейшем будут использоваться в качестве основы терапии, но, вероятно, ПЭГ-ИФН-α будет заменён на ПЭГ-ИФН-λ. Тем не менее необходимы разработки безинтерфероновых схем лечения ХГD. Новые исследования должны обязательно учитывать несколько гематологических, биохимических, серологических и вирусологических параметров в качестве потенциальных предикторов ответа для формирования концепции полного излечения.

Литература

1. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9
2. Lempp FA, Rieble L, Ni Y, Urban S. Screening an FDA-approved drug library on a cell line that supports the full lifecycle of hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2016;2(64):S388.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
4. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology*. 2017;65(2):414–25. doi:10.1002/hep.28876
5. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Interferon treatment duration in patients with chronic delta hepatitis and its effect on the natural course of the disease. *J Infect Dis*. 2018;217(8):1184–92. doi:10.1093/infdis/jix656
6. Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B – Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. 2020;72(3):539–57. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.003
7. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019;70(5):1008–15. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.022
8. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2012;32(3):237–44. doi:10.1055/s-0032-1323629
9. Wranke A, Wedemeyer H. Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection – progress and challenges towards cure. *Curr Opin Virol*. 2016;20:112–8. doi:10.1016/j.coviro.2016.10.002.
10. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int*. 2006;26(7):805–10. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01279.x
11. Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon- α treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther*. 2013;18(4):561–6. doi:10.3851/IMP2381
12. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2006;44(3):713–20. doi:10.1002/hep.21296
13. Ormeci N, Bölükbaş F, Erden E, et al. Pegylated interferon alfa-2b for chronic delta hepatitis: 12 versus 24 months. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(110-111):1648–53. doi:10.5754/hge10126
14. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1740–9. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.017
15. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322–31. doi:10.1056/NEJMoa0912696
16. Pugnale P, Paziienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. *Hepatology*. 2009;49(2):398–406. doi:10.1002/hep.22654
17. Giersch K, Perez-Gonzalez P, Hendricks L, et al. Strain-specific responsiveness of hepatitis D virus to interferon-alpha treatment. *JHEP Rep*. 2023;5(4):100673. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100673
18. Zhang Z, Filzmayer C, Ni Y, et al. Hepatitis D virus replication is sensed by MDA5 and induces IFN- β/λ responses in hepatocytes. *J Hepatol*. 2018;69(1):25–35. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.021

19. Brancaccio G, Fasano M, Grossi A, et al. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8):1071–6. doi:10.1111/apt.15188
20. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, et al. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated interferon alfa plus tenofovir or placebo does not prevent HDV-RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol.* 2015;1(60):S2–3.
21. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, et al. Dynamics of hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol.* 2011;11(6):1462–8. doi:10.1016/j.meegid.2011.05.020
22. Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):580–9. doi:10.1038/nrgastro.2016.126
23. Yurdaydin C. Recent advances in managing hepatitis D. *F1000Res.* 2017;6:1596. doi:10.12688/f1000research.11796.1
24. Wranke A, Wedemeyer H. Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection — progress and challenges towards cure. *Curr Opin Virol.* 2016;20:112–8. doi:10.1016/j.coviro.2016.10.002
25. Hamid SS, Etzion O, Lurie Y, et al. A phase 2 randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. Interim results from the LIMT HDV Study. *Hepatology.* 2017;66:496A.
26. Abbas Z, Yakoob J, Umer MA, et al. Interferon lambda-3 polymorphism and response to pegylated interferon in patients with hepatitis D. *Antivir Ther.* 2015;20(5):529–33. doi:10.3851/IMP2943
27. Einav S, Glenn JS. Prenylation inhibitors: a novel class of antiviral agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(6):883–6. doi:10.1093/jac/dkg490
28. Berndt N, Hamilton AD, Sebti SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(11):775–91. doi:10.1038/nrc3151
29. Mijimolle N, Velasco J, Dubus P, et al. Protein farnesyltransferase in embryogenesis, adult homeostasis, and tumor development. *Cancer Cell.* 2005;7(4):313–24. doi:10.1016/j.ccr.2005.03.004
30. Palsuledesai CC, Distefano MD. Protein prenylation: enzymes, therapeutics, and biotechnology applications. *ACS Chem Biol.* 2015;10(1):51–62. doi:10.1021/cb500791f
31. Yurdaydin C, Idilman R, Choong I, et al. Optimizing the prenylation inhibitor lonafarnib using ritonavir boosting in patients with chronic delta hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62:S252.
32. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1167–74. doi:10.1016/S1473-3099(15)00074-2
33. Sandmann L, Cornberg M. Experimental drugs for the treatment of hepatitis D. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:461–8. doi: 10.2147/JEP.S235550
34. Koh C, Da BL, Surana P, et al. A phase 2 study of lonafarnib, ritonavir and peginterferon lambda for 24 weeks: interim end-of-treatment results from the LIFT HDV study. AASLD;2020.
35. Vaillant A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res.* 2016;133:32–40. doi:10.1016/j.antiviral.2016.07.004
36. Blanchet M, Sinnathamby V, Vaillant A, Labonté P. Inhibition of HBsAg secretion by nucleic acid polymers in HepG2.2.15 cells. *Antiviral Res.* 2019;164:97–105. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.02.009
37. Bazinet M, Pântea V, Ceboțarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):877–89. doi:10.1016/S2468-1253(17)30288-1

38. Noordeen F, Scougall CA, Grosse A, et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140909. doi:10.1371/journal.pone.0140909
39. Noordeen F, Vaillant A, Jilbert AR. Nucleic acid polymers prevent the establishment of duck hepatitis B virus infection in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5299–306. doi:10.1128/AAC.01005-13
40. Durantel D, Asselah T. Nucleic acid polymers are effective in targeting hepatitis B surface antigen, but more trials are needed. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2051–4. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.020
41. Clemmons RM, Stewart C, Davis G, et al. Development of a prototype, rapid saliva test for hepatitis B surface antigen (HBsAg) utilizing a “dipstick” method. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;694:272–3. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb18361.x
42. Bazinet M, Pântea V, Ceboțarescu V, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun*. 2021;5(2):189–202. doi: 10.1002/hep4.1633
43. Nkongolo S, Hollnberger J, Urban S. Bulevirtide as the first specific agent against hepatitis D virus infections—mechanism and clinical effect. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(2):254–63. doi:10.1007/s00103-022-03486-2
44. Soriano V, Barreiro P, Sherman KE. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev*. 2013;15(1):25–31.
45. Blank A, Meier K, Urban S, et al. Drug-drug interaction potential of the HBV and HDV entry inhibitor myrcludex B assessed in vitro. *Antivir Ther*. 2018;23(3):267–75. doi:10.3851/IMP3206
46. Schulze A, Schieck A, Gähler C, et al. Preclinical studies on Myrcludex B, a novel Hepatitis B virus (HBV)-envelope protein derived entry inhibitor. *Gastroenterol*. 2010;48(01):40–3.
47. Soriano V, Moreno-Torres V, Treviño A, et al. Bulevirtide in the treatment of hepatitis delta: drug discovery, clinical development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:155–66. doi:10.2147/DDDT.S379964
48. De Ledinghen V, Asselah T, Roulot D, et al. Treatment with Bulevirtide, with or without peg-interferon, in HDV infected patients in a real-life setting. Two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology*. 2022;76:26–8.
49. Degasperis E, Anolli M, Jachs M, et al. Long-term virological and clinical outcomes of patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy for up to 120 weeks: a retrospective multicenter European study (SAVE-D). *J Hepatol*. 2024;80:793–4. doi: 10.1016/S0168-8278(24)02203-7
50. Castera L, Lampertico P, Bogomolov P, et al. Improvement in noninvasive tests (LSM, FIB-4, and APRI) is seen through 96 weeks of Bulevirtide monotherapy in CHD regardless of virologic response. In: *The Liver Meeting*. Boston, Massachusetts;2023:1473–C35.
51. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. и др. Эффективность и безопасность бупевиртида в лечении хронического гепатита D: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни*. 2020;18(4):153–62. Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO, et al. Efficacy and safety of Bulevirtide in the treatment of chronic hepatitis D: results of randomized controlled trials. *Infectious Diseases*. 2020;18(4):153–62. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-153-162 EDN: ITCBJT
52. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. и др. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1290–9. Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO,

- et al. Efficacy and safety of Bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis. *Therapeutic Archive*. 2021;93(11):1290–9. doi:10.26442/00403660.2021.11.201163
53. Schwarz C, Chromy D, Bangert C, et al. Immediate-type hypersensitivity reaction to Bulevirtide and successful desensitization in a patient with HBV/HDV-associated compensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;77(1):254–5. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.004
54. Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, et al. Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bulevirtide in real-life. *Liver Int*. 2021;41(7):1509–17. doi:10.1111/liv.14950
55. De Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, et al. Bulevirtide with or without peginterferon in HDV infected patients in a real-life setting: two-year results from the French multicenter early access program. *J Hepatol*. 2022;76:S26–8.
56. Zoulim F, Fougerou C, Roulot D, et al. Efficacy and safety of treatment with Bulevirtide in chronic hepatitis delta: preliminary results of the real-life ANRS HD EP01 buledelta cohort. *J Hepatol*. 2022;76(Suppl. 1):S221–3.
57. Degasperis E, Anolli MP, Renteria SU, et al. Improvement of clinical parameters in HDV patients with advanced compensated cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy for 48 weeks. *J Hepatol*. 2023;55(Suppl. 1):S29. doi:10.1016/j.dld.2023.01.053
58. Degasperis E, Anolli M, Uceda-Renteria SC, et al. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;77(6):1525–31. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.016
59. Jachs M, Schwarz C, Panzer M, et al. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with Bulevirtide—results of a “real world” study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):144–54. doi:10.1111/apt.16945
60. Zöllner C, Hofmann J, Lutz K, et al. Real-life experiences with Bulevirtide for the treatment of hepatitis delta—48 weeks data from a German centre. *Liver Int*. 2022;42(11):2403–7. doi:10.1111/liv.15408
61. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Барсукова Н.А. и др. Лечение пациентов с хронической HDV-инфекцией – опыт реальной клинической практики в Московской области. *Инфекционные болезни*. 2023;21(2):5–14. Bogomolov PO, Bueverov AO, Barsukova NA, et al. Treatment of patients with chronic HDV infection: routine clinical practice in the Moscow region. *Infectious Diseases*. 2023;21(2):5–14. doi:10.20953/1729-9225-2023-2-5-14 EDN: UWDUWV
62. Слепцова С.С., Илларионова Н.А., Слепцов С.С. и др. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D в Республике Саха (Якутия). *Инфекционные болезни*. 2024;22(1):11–7. Sleptsova SS, Illarionova NA, Sleptsov SS, et al. Experience of antiviral therapy of chronic hepatitis d in the Republic of Sakha (Yakutia). *Infectious Diseases*. 2024;22(1):11–7. doi:10.20953/1729-9225-2023-1-11-16 EDN: CKDUUB
63. Магомедова С.А., Арбулиева Е.А., Абдурахманов Д.Т., Алиева И.О. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D у пациентов с циррозом и нарушениями функции печени. *Инфекционные болезни*. 2023;21(2):15–20. Magomedova SA, Arbulieva EA, Abdurakhmanov DT, Alieva IO. Antiviral therapy experience in patients with chronic hepatitis D and decompensated cirrhosis. *Infectious Diseases*. 2023;21(2):15–20. doi:10.20953/1729-9225-2023-2-15-20 EDN: MKSFWX
64. Жданов К.В., Гусев Д.А., Романова С.Ю. и др. Эффективность и безопасность буплевиртида в лечении хронического гепатита D – опыт реальной практики в Санкт-Петербурге. *Инфекционные болезни*. 2023;21(1):64–9. Zhdanov KV, Gusev DA, Romanova SYu, et al. Efficacy and safety of Bulevirtide in chronic hepatitis D – real life experience in Saint Petersburg. *Infectious Diseases*. 2023;21(1):64–9. doi:10.20953/1729-9225-2023-1-64-69 EDN: DKSNDH

65. Аtmурзаева Д.Т., Иванова М.Р. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита D в Кабардино-Балкарской Республике. *Инфекционные болезни*. 2023;21(1):59–63. Atmurzaeva DT, Ivanova MR. Experience of antiviral therapy of chronic hepatitis D in the Kabardino-Balkar Republic. *Infectious Diseases*. 2023;21(1):59–63. doi:10.20953/1729-9225-2023-1-59-63 EDN: ZTYDNO
66. Рымаренко Н.В., Ачкасова Т.А. Противовирусная терапия хронического гепатита D в Республике Крым — опыт реальной практики. *Инфекционные болезни*. 2023;21(4):34–8. Rymarenko NV, Achkasova TA. The experience of real practice antiviral therapy of chronic hepatitis D in the Republic of Crimea. *Infectious Diseases*. 2023;21(4):34–8. doi:10.20953/1729-9225-2023-4-34-38 EDN: WYCVZR
67. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: The role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol*. 2021;74(3):686–99. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.032
68. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P. Bulevirtide combined with pegylated interferon for chronic hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024;391(2):133–43. doi:10.1056/NEJMoa2314134
69. Исаева О.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю. и др. Летальные исходы хронического гепатита дельта: клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика. *Терапия*. 2021;7(4):48–56. Isaeva OV, Kyuregyan KK, Ilchenko LYU, et al. Fatal cases of chronic hepatitis delta: clinical, biochemical and virological characteristics. *Therapy*. 2021;7(4):48–56. doi:10.18565/therapy.2021.4.48-56 EDN: ERQNPB
70. Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Сарыглар А.А. и др. Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей Республики Тыва как эндемичного региона. *Вопросы вирусологии*. 2021;66(1):74–83. Isaeva O.V., Il'chenko L.Yu., Saryglar A.A., Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Clinical course and outcomes of chronic viral hepatitis D in patients from Republic of Tuva as endemic region. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021;66(1):74–83. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29> EDN: VUMUEO
71. Магомедова С.А., Арбулиева Е.А., Абдурахманов Д.Т. и др. Опыт успешной противовирусной терапии хронического гепатита D. *Инфекционные болезни*. 2024;22(3):113–20. Magomedova SA, Arbulieva EA, Abdurakhmanov DT, et al. Experience with successful antiviral therapy for chronic hepatitis D. *Infectious Diseases*. 2024;22(3):113–20. doi:10.20953/1729-9225-2024-3-113-120
72. Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology*. 2016;64(5):1483–94. doi:10.1002/hep.28772
73. Hollnberger J, Schlund F, Schöneweis K, et al. Rare cases of non-response in Bulevirtide (BLV) treated patients from the MYR-204/301 studies are not associated with the development of BLV resistance. *Hepatology*. 2021;74:S426A.
74. Asselah T, Lampertico P, Aleman S, et al. Bulevirtide monotherapy is safe and well tolerated in patients with chronic hepatitis D: an integrated safety analysis of 48-week data. *Hepatology*. 2022;76:1016.
75. Lai MM. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus. *J Virol*. 2005;79(13):7951–8. doi:10.1128/JVI.79.13.7951-7958.2005
76. Wooddell CI, Rozema DB, Hossbach M, et al. Hepatocyte-targeted RNAi therapeutics for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Mol Ther*. 2013;21(5):973–85. doi:10.1038/mt.2013.31
77. Yuen MF, Chan HL, Liu S, et al. Arc-520 produces deep and durable knockdown of viral antigens and DNA in a phase II study in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2015;62(6):1385A.
78. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016;64 (1 Suppl.):S102–16. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.013
79. 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;3:3. doi:10.7554/eLife.00049

80. Alfaiate D, Lucifora J, Abeywickrama-Samarakoon N, et al. HDV RNA replication is associated with HBV repression and interferon-stimulated genes induction in super-infected hepatocytes. *Antiviral Res.* 2016;136:19–31. doi:10.1016/j.antiviral.2016.10.006
81. Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Hepatitis delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection. *J Hepatol.* 2015;63(2):346–53. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.011
82. Zhang Z, Ni Y, Filzmayer C, Urban S. MDA5 mediated activation of innate immune responses by Hepatitis D virus infection. In: *Proceedings of the International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses.* Seoul;2016.
83. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):31–40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205
84. Wranke A, Heidrich B, Hardtke S, Wedemeyer H. Current management of HBV/HDV coinfection and future perspectives. *Curr Hepatol. Rep.* 2015;14:284–92. doi:10.1007/s11901-015-0280-8
85. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol.* 2015;62(1):56–63. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.031
86. Elazar M, Glenn JS. Emerging concepts for the treatment of hepatitis delta. *Curr Opin Virol.* 2017;24:55–9. doi:10.1016/j.coviro.2017.04.004
87. Revill P, Testoni B, Locarnini S, Zoulim F. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(4):239–48. doi:10.1038/nrgastro.2016.7

ГЛАВА 9

Профилактика гепатита D

Самый эффективный подход к борьбе с гепатитом В — это всеобщая вакцинация новорождённых, при которой первая доза вводится в течение первых 24 ч после рождения. За последние 10 лет охват детей вакцинацией против гепатита в России достиг более 95%. Однако эта цифра основана на охвате полным курсом вакцинации в течение 1-го года жизни, а не на охвате наиболее важной первой дозой вакцины против гепатита В (доза при рождении; НерВ-BD) [1]. К сожалению, данные по этому ключевому индикатору в рамках глобальной стратегии здравоохранения ВОЗ по вирусному гепатиту [2] в России ограничены.

Программа вакцинации против гепатита В обычно не включает мониторинг уровней антител, поскольку вакцина обладает высокой иммуногенностью и не требует дополнительной иммунизации, по крайней мере у иммунологически компетентных лиц, получивших полный курс вакцинации [3]. Предполагается, что полный курс иммунизации индуцирует защитные концентрации антител у более чем 95% здоровых младенцев, детей и молодых людей [4, 5]. Однако данные реальной практики показывают, что фактические показатели индуцированных вакциной антител могут быть намного ниже.

В условиях отсутствия эффективных терапевтических препаратов, позволяющих добиваться элиминации вируса из организма, единственным надёжным средством для контроля за ВГД является вакцинация против гепатита В. Поскольку в состав вирусной частицы ВГД, как и ВГВ, входит НВsAg, гуморальный иммунный ответ на вакцину против гепатита В в полной мере защищает восприимчивых к ВГВ людей и от инфицирования ВГД [6].

Массовая вакцинация против гепатита В приводит к уменьшению числа лиц, инфицированных ВГВ и, как следствие, восприимчивых к ВГД. Противопоказаниями к вакцинации против гепатита В являются повышенная чувствительность к компонентам препарата (в том числе к дрожжам); острые инфекционные и неинфекционные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; беременность. В странах, где давно внедрена массовая иммунизация новорождённых

ных против ВГВ, случаи заражения ВГD среди детей и подростков практически не регистрируются, а большинство случаев инфекции выявляются в старших возрастных группах [7]. В то же время данные об эпидемиологической эффективности вакцины против гепатита В в отношении ВГD в эндемичных странах, где число потенциальных источников этого вируса велико, отсутствуют.

Выявление HBsAg в группах населения Республики Саха (Якутия) и Республики Тыва, вакцинированных и не вакцинированных против гепатита В

Вакцинация новорождённых против гепатита В внесена в Национальный календарь профилактических прививок РФ с 1998 г., в настоящее время возраст лиц, вакцинированных при рождении, составляет от 0 до 23 лет. В **табл. 9.1** представлено сравнение показателей частоты распространения HBsAg среди вакцинированных групп и населения, не подлежавшего обязательной вакцинации, за 2008–2019 гг. в Республике Тыва и РС(Я).

В исследовании, проведённом среди вакцинированных и не вакцинированных при рождении поколений условно здорового населения в РС(Я), получены данные, свидетельствующие об отсутствии достоверных различий в частоте выявления HBsAg как в 2008 г. (2,4 и 2,9% соответственно; $p_{\Phi} > 0,05$), так и в 2019 г. (2,6 и 3,7% соответственно; $p_{\Phi} > 0,05$).

При сравнении показателей частоты выявления HBsAg в 2008 и 2019 гг. установлено, что среди вакцинированного поколения РС(Я) не выявлено достоверно значимых различий (2,4 и 2,6% соответственно; $p_{\Phi} > 0,05$). За этот период также не наблюдали значимых изменений среди невакцинированного поколения региона (2,9 и 3,7% соответственно; $p_{\Phi} > 0,05$).

Аналогичное исследование, проведённое в Республике Тыва, продемонстрировало достоверные различия в выявлении HBsAg среди поколений, вакцинированных и не вакцинированных против гепатита В при рождении. Мы установили, что в 2008 г. частота выявления HBsAg среди невакцинированных групп населения практически в 10 раз превышала аналогичный показатель среди вакцинированных детей (10,5 и 0,64% соответственно; $p_{\Phi} > 0,05$). Необходимо отметить достоверное снижение частоты выявления HBsAg среди невакцинированного при рождении поколения в 2019 г. по сравнению с 2008 г. (10,5 и 2,1% соответственно; $p_{\Phi} > 0,05$).

При сравнении выявления HBsAg среди вакцинированного поколения Республики Тыва в 2019 и 2008 гг. показано, что достоверных изменений нет — 0,4 и 0,6% соответственно ($p_{\Phi} > 0,05$).

Таким образом, в РС(Я) за анализируемый период отмечено стабильное выявление HBsAg (2,4–3,7%) в группах как вакцинированного, так и невакцинированного населения региона. В Республике Тыва за анализируемый период отмечаются значительное снижение частоты выявления HBsAg среди невакцинированного поколения и стабильно невысокие аналогичные показатели среди вакцинированных.

Таблица 9.1. Выявление HBsAg в группах населения Республики Тыва и РС(Я), вакцинированных и не вакцинированных против гепатита В

Регион	Год исследования	Возраст, лет		HBsAg, n/N (%)		P_{Φ}
		вакцинированные	невакцинированные	среди вакцинированных	среди невакцинированных	
РС(Я)	2008	0–9	10–60+	6/254 (2,4%)	21/714 (2,9%)	> 0,05
	2019	0–19	20–60+	13/501 (2,6%)	21/571, (3,7%)	> 0,05
Республика Тыва	2008	0–9	10–60+	2/314 (0,6%)	88/840 (10,5%)	< 0,05
	2019	0–19	20–60+	2/534 (0,4%)	13/636 (2,1%)	< 0,05

Анализ охвата вакцинацией против гепатита В новорождённых в Республике Саха (Якутия)

Для изучения причин продолжающейся циркуляции ВГВ в вакцинированном поколении РС(Я), подтверждённой нашими данными по выявлению HBsAg, проведён анализ охвата вакцинацией против гепатита В новорождённых в РС(Я) [8].

Уровни охвата вакцинацией новорождённых 1-й дозой вакцины, вводимой в первые 24 ч после рождения (НерВ-BD), 2-й дозой, вводимой через 1 мес после 1-й вакцинации (НерВ-2), и 3-й дозой вакцины, вводимой через 6 мес после 1-й дозы (НерВ-3), в регионе представлены в **табл. 9.2**. Так, при анализе данных медицинских карт показано, что 99,2% (2165/2182) детей получили своевременно первую дозу вакцины. Всего в 6 из 16 обследованных медицинских центров РС(Я) зарегистрировано 17 медицинских карт без отметки о наличии введения 1-й дозы вакцины НерВ-BD. Среди этих случаев 10 (59%) были связаны с отказом родителей, а остальные 7 случаев были вызваны медицинскими причинами. Наиболее частыми причинами отказа от проведения вакцинации были недоношенность, желтуха новорождённых, гемолитическая болезнь новорождённых, перинатальное поражение ЦНС и сочетание этих состояний с другими патологиями.

Охват 3-й дозой вакцины НерВ3 к возрасту 1 год составил 92% в регионе исследования. Этот показатель составлял от 87 до 100% во всех обследованных медицинских центрах РС(Я) (табл. 9.2). В регионе самые низкие показатели наблюдались по своевременному охвату новорождённых 2-й дозой вакцины НерВ-2. Этот показатель был ниже 70% в 7 из 16 обследованных клиник, что свидетельствует о том, что 2-я доза, а следовательно, и 3-я доза вакцины часто вводились с опозданием.

Таблица 9.2. Своевременное введение в РС(Я) различных доз вакцины против гепатита В

Идентификационный номер клиники	Общее число детей	Дети, получившие НерВ-BD		Дети, получившие НерВ-2 через 4–6 нед		Дети, получившие НерВ-3 в возрасте до 1 года	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
У1	140	140	100	62	44,3	122	87,1
У2	208	205	98,6	83	39,9	187	89,9
У3	100	99	99,0	46	46,0	89	89,0
У4	363	359	98,9	218	60,1	324	89,3
У5	100	93	93,0	46	46,0	95	95,0
У6	100	100	100	54	54,0	97	97,0
У7	100	100	100	72	72,0	96	96,0
У8	100	100	100	86	86,0	96	96,0
У9	104	104	100	79	76,0	100	96,2
У10	148	148	100	108	73,0	133	89,9
У11	100	100	100	82	82,0	100	100
У12	100	100	100	80	80,0	89	89,0
У13	106	106	100	79	74,5	100	94,3
У14	100	99	99,0	63	63,0	93	93,0
У15	213	212	99,5	159	74,6	189	88,7
У16	100	100	100	95	95,0	98	98,0
Всего	2182	2165	99,2	1412	64,7	2008	92,0

Мы также наблюдали различия в показателях охвата вакцинацией новорождённых против гепатита В в зависимости от расположения медицинских центров. В РС(Я) показатели охвата своевременным введением НерВ-BD, НерВ-2 и НерВ-3 в поликлиниках г. Якутска были ниже, чем в поликлиниках районных центров и в поликлиниках, расположенных в сельской местности (50,4 и 89,0% соответственно; **табл. 9.3**).

Таким образом, наиболее важным результатом нашего исследования является то, что доля защищённых лиц в вакцинированном поколении в регионе, эндемичном по ВГВ, ниже ожидаемой и недостаточна для остановки циркуляции ВГВ и ВГD. Наши данные продемонстрировали наличие пробелов в своевременном введении НерВ-2 в реальной практике, несмотря на высокий охват введения НерВ-3 у детей к возрасту 1 года.

Необходимо отметить, что РС(Я) относится к регионам с суровыми климатическими условиями и экстремально низкими температурами в зимний период. Известно, что циклы замораживания/оттаивания вакцины приводят к потере её иммуногенности [1].

Таблица 9.3. Охват вакцинацией НерВ-BD, своевременными дозами НерВ-2 и НерВ-3 в зависимости от расположения медицинского центра в РС(Я)

Тип медицинского центра	Общее число детей	Дети, получившие НерВ-BD		Дети, получившие НерВ-2 через 4–6 нед		Дети, получившие НерВ-3 в возрасте до 1 года	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Поликлиники (г. Якутск)	811	803	99,0	409	50,4*	722	89,0
Поликлиники (районные центры)	752	745	99,1	527	70,1*	717	95,3
Поликлиники (сельская местность)	619	617	99,7	476	76,9*	569	91,9

Примечание. * $p_{\Phi} < 0,05$ при сравнении данных охвата НерВ-2 с НерВ-BD и НерВ-3.

В связи с этим одной из причин несостоятельности применения вакцины может быть снижение её качества из-за нарушения холодовой цепи при транспортировке и хранении. Проблемы подобного типа ранее были описаны в Монголии [9].

Другим весьма правдоподобным объяснением выявления HBsAg у детей в возрасте до 1 года при официально зарегистрированном высоком (более 95%) охвате тремя дозами вакцины могут быть пробелы в вакцинации (незавершённые курсы или несвоевременное введение вакцины), которые способствуют передаче вируса от матери ребёнку или горизонтальной передаче в течение 1-го года жизни.

Действительно, наши исследования демонстрируют, что в некоторых перинатальных центрах реальные данные проведённой вакцинации могут быть значительно ниже, чем средние показатели, даже для региона, где итоговые показатели введения 3 доз вакцины против гепатита В являются удовлетворительными. Даже если охват вакцинацией НерВ3 достигнет целевого показателя ВОЗ у младенцев к возрасту 1 года, уровни охвата НерВ-BD и своевременное введение НерВ-2 могут сильно различаться между клиниками и могут быть ниже ожидаемого уровня охвата в 90%. Своевременный охват НерВ-2 составил в нашем исследовании всего 64,7%, что позволяет предположить, что отсрочка вакцинации может быть широко распространённой практикой. Это создаёт потенциальный риск заражения до прохождения полного курса вакцинации. Было показано, что своевременность введения НерВ-2 имеет решающее значение для защиты младенцев от горизонтальной передачи ВГВ [10]. В одной конкретной клинике охват 2-й дозой вакцины составлял всего 39,9%, и это было единственное медицинское учреждение с таким низким показателем, выявленное в нашем исследовании.

Продолжающаяся циркуляция вируса создаёт благоприятные условия для дальнейшего его распространения, а также потенциально может привести к рас-

пространению ВГD в когорте детей, рождённых в 1998–2019 гг., особенно в РС(Я), где имеется значительное число потенциальных источников инфицирования [11].

Опубликованные ранее данные и наши результаты подчёркивают необходимость строгого соблюдения схемы и сроков вакцинации против ВГВ, чтобы предотвратить подобное развитие событий.

Таким образом, наиболее важным результатом нашего исследования является то, что доля защищённых лиц в вакцинированном поколении в регионе, эндемичном по ВГВ и ВГD, ниже ожидаемой и недостаточна для остановки циркуляции этих вирусов. Наши данные продемонстрировали наличие пробелов в своевременном введении НерВ-2 в реальной практике, несмотря на высокий охват введения НерВ-3 у детей к возрасту 1 года. Эта неблагоприятная ситуация указывает на необходимость введения системы вакцинного аудита, направленной на мониторинг охвата вакцинацией против гепатита В и вакцинального иммунитета, а также на значительное улучшение медицинского образования в области вакцин и вакцинации.

Поскольку специфическая вакцина против гепатита D отсутствует и, вероятно, в ближайшее десятилетие не появится, то вакцинация против гепатита В является единственным эффективным инструментом для контроля за ВГD. По-видимому, вакцинация против ВГВ новорождённых является даже более эффективной с точки зрения предотвращения заражения ВГD, чем ВГВ. Показано, что перинатальная передача ВГD, в отличие от ВГВ, случается крайне редко, и заражение ВГD, как правило, происходит в раннем детстве в виде суперинфекции на фоне полученной перинатально ВГВ-инфекции [12, 13]. Таким образом, наличие поствакцинальных анти-НВs у новорождённого защищает его от возможного заражения ВГD уже в первые месяцы.

Очевидно, что вакцинация новорождённых против ВГВ приведёт к значительному снижению распространённости и даже элиминации гепатита D в отдалённом будущем. Математическое моделирование, выполненное А. Goyal и соавт. для оценки влияния массовой вакцинации против ВГВ на распространённость ВГВ и ВГD, показало, что в условиях Китая, где около 7% общей популяции инфицировано ВГВ, для быстрого снижения распространённости ВГD недостаточно только вакцинации новорождённых [14]. Внедрение вакцинации против ВГВ среди взрослых с темпом охвата 10% в год позволит предотвратить в течение 15 лет 39 тыс. новых случаев ВГD-инфекции, что значительно больше по сравнению с вакцинацией исключительно новорождённых.

О влиянии вакцинации против ВГВ на процесс распространения ВГD в эндемичном регионе мы упоминали ранее [15] и показали полное отсутствие выявляемых анти-ВГD в группе детей в возрасте от 0 до 9 лет. При сравнении результатов исследования в группах населения, вакцинированных в соответствии с календарем прививок и не охваченных неонатальной вакцинацией в силу возраста, становится очевидным, что вакцинация против ВГВ является защитой от инфицирования ВГD. В 2019 г. в возрастной группе от 0 до 29 лет (именно эта категория населения в настоящий момент в Республике Тыва максимально вакцинирована) не выявлены случаи анти-ВГD. Аналогичные результаты нами

получены и при исследованиях, проведённых в РС(Я), где среди вакцинированного поколения также не обнаружены случаи инфицирования ВГД.

В то же время наличие случаев HBsAg у детей в возрасте до 1 года свидетельствует о неполной защите от инфицирования при вакцинации новорождённых. Можно предположить, что эти дети были рождены от матерей, инфицированных ВГВ, при этом инфицирование произошло в дородовой период, поскольку введение 1-й дозы вакцины в 1-е сутки после рождения в большинстве случаев защищает от постнатального инфицирования. Очевидно, значительный охват вакцинацией против гепатита В (составивший более 96%, начиная с 2004 г.) позволил предотвратить возможность инфицирования ВГД, несмотря на большое количество потенциальных источников инфекции в популяции. Для сравнения, если в 2000 г. охват новорождённых вакцинацией против ВГВ составил 10,2% [16], то и доля выявления анти-ВГД среди детей в возрасте 10–14 лет составила 1,5% от общего числа обследованных в данной группе, или 11,1% среди HBsAg-положительных лиц.

Ещё одним нерешённым вопросом является профилактика инфицирования ВГД у лиц с наличием ВГВ-инфекции. Специфическая вакцина против гепатита D отсутствует, несмотря на попытки создать пептидные и ДНК-вакцины, основанные на антигене ВГД. Гуморальный и Т-клеточный ответ на эти вакцинные препараты оказался недостаточным для защиты от суперинфицирования ВГД в экспериментальной модели на сурках [17, 18]. Таким образом, для защиты лиц с ВГВ от суперинфекции ВГД в арсенале средств имеются лишь меры неспецифической профилактики, направленные на повышение осведомлённости и консультирование лиц с выявленным гепатитом В.

Литература

1. Галина Н.П., Миндлина А.Я., Полибин Р.В. Анализ организации прививок детского и взрослого населения РФ против дифтерии, столбняка, кори и вирусного гепатита В. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(5-6):779–86. Galina NP, Mindlina AY, Polibin RV. Surveying children and adult vaccination program against diphtheria, tetanus, measles and viral hepatitis B in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(5-6):779–86. doi:10.15789/2220-7619-2019-5-6-779-786 EDN: FZLURT
2. WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis. Geneva;2016.
3. Федеральная служба государственной статистики. Демография. М;2019. Federal State Statistics Service. Demography report. Moscow;2019.
4. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2019 г. и в среднем за 2018 г. М;2019. Estimate of the permanent population as of January 1, 2019 and the average for 2018. Moscow;2019.
5. Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157161. doi:10.1371/journal.pone.0157161
6. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology*. 2017;14(1):177. doi:10.1186/s12985-017-0845-y
7. Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, et al. Hepatitis delta infection in Italian patients: towards the end of the story? *Infection*. 2017;45(3):277–81. doi:10.1007/s15010-016-0956-11

8. Kyuregyan KK, Kichatova VS, Isaeva OV, et al. Coverage with timely administered vaccination against hepatitis B virus and its influence on the prevalence of HBV infection in the regions of different endemicity. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):82. doi:10.3390/vaccines9020082
9. Davaalkham D, Ojima T, Wiersma S, et al. Administration of hepatitis B vaccine in winter as a significant predictor of the poor effectiveness of vaccination in rural Mongolia: evidence from a nationwide survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(7):578–84. doi:10.1136/jech.2006.051375
10. Tharmaphornpilas P, Rasdjarmrearnsook AO, Plianpanich S, et al. Increased risk of developing chronic HBV infection in infants born to chronically HBV infected mothers as a result of delayed second dose of hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2009;27(44):6110–5. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.034
11. 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(Pt. 11):2709–18. doi:10.1099/0022-1317-82-11-2709
12. François-Souquière S, Makuwa M, Bisvigou U, Kazanji M. Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central Africa. *Infect Genet Evol*. 2016;39:12–21. doi:10.1016/j.meegid.2015.12.021
13. Sellier PO, Maylin S, Brichtler S, et al. Hepatitis B virus-hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018;38(4):611–8. doi:10.1111/liv.13556
14. Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One*. 2014;9(10):e110143. doi:10.1371/journal.pone.0110143
15. Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В. и др. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):36–42. Isaeva OV, Ilchenko LYu, Kozhanova TV, et al. The impact of universal vaccination against hepatitis B on the prevalence of hepatitis d in endemic region. *Infectious Diseases: News, Views, Education*. 2019;8(2):36–42. doi:10.24411/2305-34962019-12004 EDN: SOCVWS
16. Asadi Mobarkhan FA, Manuylov VA, Karlsen AA, et al. Post-vaccination and post-infection immunity to the hepatitis B virus and circulation of immune-escape variants in the Russian Federation 20 years after the start of mass vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):430. doi:10.3390/vaccines11020430 EDN YOSDJC
17. Fiedler M, Kosinska A, Schumann A, et al. Prime/boost immunization with DNA and adenoviral vectors protects from hepatitis D virus (HDV) infection after simultaneous infection with HDV and woodchuck hepatitis virus. *J Virol*. 2013;87(13):7708–16. doi:10.1128/JVI.00645-13
18. Roggendorf M. Perspectives for a vaccine against hepatitis delta virus. *Semin Liver Dis*. 2012;32(3):256–61. doi:10.1055/s-0032-1323631

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатит D является наиболее тяжёлой и трудно поддающейся лечению инфекцией из всего ряда вирусных гепатитов. Нерешёнными остаются многие вопросы, связанные с диагностикой, терапией и профилактикой гепатита D, а также надзором за данной инфекцией. Однако применение методологических и аналитических возможностей вирусологии и эпидемиологии способствует развитию понимания закономерностей циркуляции ВГD.

Проведённые нами сероэпидемиологические исследования и полученные результаты продемонстрировали значительное снижение и даже прекращение циркуляции ВГD среди поколений, охваченных вакцинацией против гепатита В при рождении. В то же время отмечено значительное увеличение частоты инфекции, вызванной ВГD, в старших возрастных группах, среди лиц старше 50 лет. Также вызывает озабоченность сохранение в ряде регионов циркуляции ВГВ среди вакцинированного при рождении поколения, подтверждаемой относительно высокой частотой выявления антител к анти-НВс среди лиц моложе 20 лет. Обращает на себя внимание частое формирование семейных очагов гепатита D в эндемичных регионах Российской Федерации, обусловленное реализацией различных путей инфицирования членов одной семьи.

Особенную проблему представляет поздняя диагностика гепатита D и, соответственно, позднее, уже на этапе формирования ЦП, обращение за медицинской помощью. Результаты проведённого нами динамического когортного наблюдения демонстрируют, что ХГD имеет три различные формы течения: быстрое прогрессирование в ЦП с частым летальным исходом; непрогрессирующий в ЦП хронический гепатит и непрогрессирующий ЦП класса А по Чайлду–Пью.

Основным прогностическим фактором, определяющим риск прогрессирования данного заболевания печени, является стабильная и активная репликация ВГD, высокие уровни НВsAg, а также АСТ. В то же время наличие детектируе-

мой ДНК ВГВ и динамика уровней биохимических маркеров функционального состояния печени (АЛТ, ГГТП, ЩФ и билирубин) не являются достоверными и информативными показателями с точки зрения оценки риска прогрессирования и неблагоприятного исхода ВГD-ассоциированного заболевания печени. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности мониторинга РНК ВГD, уровней HBsAg и АСТ для оценки рисков исхода ХГD и выбора тактики ведения и лечения таких пациентов.

Анализ распространения ВГD, в совокупности с данными сероэпидемиологических исследований, продемонстрировал продолжающуюся эпидемию инфекции. В основном распространение вируса происходит, по-видимому, среди лиц с ХГВ, широкая распространённость которого в ряде регионов страны является причиной продолжающейся циркуляции ВГD.

В совокупности последние имеющиеся данные указывают на недостаточный контроль за распространением ВГВ и ВГD с помощью имеющихся в арсенале средств профилактики и свидетельствуют о необходимости строгого контроля качества и охвата вакцинацией против гепатита В, а также реализации программы скрининга на маркеры гепатитов В и D.

Таким образом, анализ особенностей циркуляции ВГD и ВГВ в условиях изменяющейся эпидемиологии данных инфекций и изучение взаимоотношений этих вирусов и человеческого организма позволили получить новые данные для разработки стратегии борьбы с гепатитом D, а также имеют прикладное значение для здравоохранения.

Полученные в ходе исследования данные позволяют сформулировать меры по разработке системы контроля за ВГD в России:

1. Внедрение системы контроля качества проведения вакцинации против гепатита В населения Российской Федерации.
2. Обязательная разработка и внедрение скрининговых программ для выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГD и постоянного мониторинга их динамики для населения эндемичных регионов Российской Федерации.
3. Обязательное проведение своевременного обследования на маркеры инфицирования ВГВ и ВГD и вакцинации против гепатита В среди семейного окружения пациентов с гепатитом D для предотвращения внутрисемейной передачи вируса.
4. Проведение ежегодного мониторинга виремии ВГD и концентрации HBsAg у пациентов, инфицированных ВГD.
5. Создание и поддержание базы данных вариантов ВГD, циркулирующих на территории Российской Федерации.

Дальнейшая разработка данной тематики, основанная на изучении полногеномных последовательностей ВГD, позволит идентифицировать факторы вируса и организма-хозяина, определяющие клиническое течение и исходы ВГD-инфекции. Также, основываясь на многолетних наблюдениях в когорте пациентов с ХГD, возможно будет получить приоритетные данные о микроэволюции ВГD на протяжении многолетней хронической инфекции, определить скорость накопления замен в разных участках вирусного генома и выявить изменения, связанные с ускользанием вируса от иммунного ответа.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Вирус гепатита дельта (ВГD) является вирусом-сателлитом вируса гепатита В (ВГВ), не имеет собственного репликативного аппарата и белков оболочки, относительно широко, но неравномерно распространён в мире (инфицировано около 12 млн человек).

Лица, инфицированные ВГВ, являются группой риска инфицирования ВГD.

Распространённость ВГD среди лиц, инфицированных ВГВ, составляет в среднем 4,5% в общей популяции, но значительно выше — от 16,4 до 35% и более — среди лиц, употребляющих внутривенно психоактивные вещества, а также среди больных вирусным гепатитом С и/или ВИЧ.

ВГD вызывает наиболее тяжёлое поражение печени в сравнении с другими вирусами гепатитов.

Коинфекция ВГD/ВГВ является причиной развития примерно 18% случаев ЦП и 20% случаев ГЦК.

В настоящее время единственный препарат, зарегистрированный для лечения хронической ВГD-инфекции, — это булевиртид.

Не существует специфической профилактики инфицирования ВГD. Вакцинация против гепатита В также защищает от инфицирования ВГD.

Научное издание

Под редакцией
Михаила Ивановича Михайлова
Карена Кареновича Кюрегяна
Василия Геннадиевича Акимкина

Гепатит D

Выпускающий редактор: Устинкова О.В.
Литературный редактор, корректор: Степник Е.А.
Графический дизайнер: Палочкина Н.Ю.
Дизайнер-верстальщик: Архипов В.И.

Подписано в печать 28.03.2025.
Формат 70 × 100 1/16. Объем 11,25 п. л.
Тираж 200 экз.

Издатель: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А.
Тел.: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru
Отпечатано в «Объединенный полиграфический комплекс».
115114, Москва, Дербеневская набережная, 7с2.
E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz