

CZU: 616.36–002

ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Гюльнара АГАЕВА¹, Алигусейн ГИДАЯТОВ²,¹Отделение по лечению заболеваний печени,
частная клиника Гранд Госпиталь,²Кафедра внутренних болезней

Педиатрического факультета,

Азербайджанский Медицинский Университет

Summary***Hepatitis Delta: the contemporary issues of the problem***

Hepatitis Delta is the most severe form of viral hepatitis in humans. The hepatitis Delta virus (HDV) is a defective RNA virus, which requires the hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) for complete replication and transmission. Several studies have shown that chronic HDV infection leads to more severe liver diseases than chronic HBV mono-infection, with an accelerated course of fibrosis progression, possibility of a slightly increased risk of hepatocellular carcinoma development and early decompensation in the setting of established cirrhosis.

Only interferon-alfa treatment has been shown to exert some antiviral activity against HDV and has been linked to improve the clinical long-term outcome. Data on the use of PEGylated interferon (PEG-IFN) confirm earlier findings, leading to prolonged virological off-treatment responses in about one quarter of patients, but long-term HDV RNA relapses may occur. HBsAg clearance should be the preferred endpoint of interferon-based therapies of HDV. Alternative treatment options including HBV entry inhibitors and prenylation inhibitors are currently in early clinical development.

Keywords: hepatitis delta virus, HDV infection, HDV treatment

Гепатит Дельта – одна из наиболее тяжелых форм вирусных гепатитов человека. В 1977 г. группа итальянских исследователей, изучая ткань печени больных хроническим гепатитом В, методом иммунофлуоресценции, обнаружили в ядрах гепатоцитов новый белок, который был назван „Дельта-антигеном” [1]. Впоследствии было установлено, что этот белок является структурным компонентом нового вируса, получившего название „вирус гепатита D” (HDV). HDV не похож ни на один из вирусов животных и сочетает в себе признаки вирионов и сателлитных вирусов растений, поэтому отнесен в отдельную таксонометрическую группу: *Дельта-вирусы*.

Вирус гепатита Дельта – это дефектный вирус, для размножения и распространения которого требуется поверхностный антиген (HBsAg) вируса гепатита В (HBV), в то время как степень его вспомогательной функции до конца не исследована [17]. Следовательно, HDV обнаруживается только у HBsAg-позитивных больных или как острая коинфекция, или как суперинфекция у больных с хроническим гепатитом В [12].

Некоторые исследования показали, что хроническая HDV инфекция прогрессирует в более тяжелое заболевание печени, чем хроническая HBV моноинфекция, с ускоренным ходом прогрессирования фиброза, возможно несколько повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы и ранней декомпенсации на фоне уже развившегося цирроза печени [2].

Одновременное наличие HBV и HDV инфекций проявляется более тяжелым заболеванием, чем инфицирование только HBV у шимпанзе. Была предложена простая в применении клиническая оценка для прогнозирования вероятности возникновения клинического ухудшения у пациентов с HDV – «baseline-event anticipation (BEA)» [3]. Только лечение интерферонами показало некоторую противовирусную активность против HDV [4] и несколько улучшало долгосрочный результат лечения [5]. Данные по использованию пегилированных интерферонов (PEG-IFN) подтверждают ранее сделанные выводы о длительных вирусологических ответах у четверти больных, но при этом могут наблюдаться и рецидивы HDV RNA [5]. Таким образом, исчезновение HBsAg должно быть предпочтительным знаком для прекращения интерферон-терапии HDV.

HDV обладает уникальной способностью использовать РНК-зависимые РНК-полимеразы человека для транскрипции собственной РНК без образования промежуточных форм ДНК. Сначала на основе геномной РНК (служит как матрица) синтезируются многомерные линейные молекулы антигеномной полярности, которые подвергаются саморасщеплению с помощью ферментов организма хозяина с образованием мономерных антигеномных РНК. Последние служат матрицей для синтеза новых геномных РНК, которые участвуют в образовании информационных РНК [19].

Важную роль в механизме репликации и сборки вируса придают посттрансляционной

модификации антигенов HDV: пренилированию, ацетилированию, фосфорилированию и метилированию. Пренилирование цистеинового остатка на С-конце молекулы HDV-L-антигена придает ему липофильные свойства и обеспечивает устойчивую связь РНК вируса и нуклеокапсида с поверхностной оболочкой вируса, что служит ключевым условием сборки и секреции вируса. Фосфорилирование серинового остатка в позиции 177 HDV-S-антигена обеспечивает стабильную репликацию вируса, главным образом синтез антигеномной РНК.

По разным данным, до 5% инфицированных HBV имеют маркеры HDV и, таким образом, считается, что в мире около 15-20 млн. больных хроническим гепатитом D [7]. Выделяют три основных эпидемиологических варианта и соответствующих им ареалов распространения Дельта-инфекции:

- *Эндемический* (основной механизм заражения – парентеральный, половой): Средиземноморский регион, Ближний Восток, Север Африки, Молдова, Румыния, Россия;
- *Эпидемический* (основной механизм заражения – парентеральный): Северная часть Южной Америки (Колумбия, Перу, Венесуэла, Эквадор);
- *В группах риска* (основной путь заражения – инъекционная наркомания): США, Северная Европа, Россия.

Несмотря на то, что для развития HDV-инфекции необходимо присутствие HBsAg, ареалы распространения HDV не повторяют в точности распространения HBV. Частота инфицирования HDV в общей популяции относительно невысока (1,4-8,0%), при этом значительно выше в группах риска: у инъекционных наркоманов (20-53%), больных гемофилией и пациентов отделений гемодиализа (48-80%).

Выделяют регионы с низкой (0-5%), умеренной (6-20%), высокой (21-59%) и очень высокой (свыше 60%) частотой обнаружения маркеров HDV у лиц, инфицированных HBV.

В США и странах Западной Европы за последние 25 лет отмечено значительное уменьшение частоты инфицированности населения HDV, что связано с активной программой вакцинации против HBV, мероприятиями по профилактике HIV-инфекции. Однако значительная миграция населения из эндемичных и неблагополучных по HDV-инфекции регионов способствует сохранению существенного уровня носительства HDV в популяции, осо-

бенно среди некоренного населения. Так, исследования в Германии и Великобритании показали, что частота обнаружения маркеров HDV-инфекции у лиц, имеющих HBsAg в крови, остается достаточно высокой (8,5% и 11,3%) и обусловлена прежде всего численностью переселенцев из эндемичных регионов мира.

HDV не является редким заболеванием. Будучи связанным с HBV, HDV распространяется теми же путями, как и HBV, в основном парентеральным путем [7]. Он высоко эндемичен для стран Средиземноморья, Средней Азии, Центральной Африки и северной части Южной Америки [12]. По всему миру более 350 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита D и 15-20 миллионов из них являются HDV-позитивными [12]. HDV является эндемичным и для стран южной части Европы. Несколько исследований, проведенных в 1980-1990-х годах, показали наличие анти-HDV у более чем 20% среди HBsAg-позитивных больных. Как результат внедрения вакцинационной программы против гепатита В, в 1990-х годах случаи инфицирования HDV в северной части Европы значительно снизились [18]. При этом исследование в Германии показало, что если частота обнаружения HDV-инфекции с 1992 по 1997 г. снизилась с 18,6% до 6,8%, то в течение последних 10 лет наблюдения (1999-2006 г.) остается стабильно высокой (в пределах 8-14%).

Аналогичная ситуация отмечается в Италии, которая ранее была одним из эндемичных по гепатиту D регионов в Европе. На протяжении последних 5 лет заболеваемость гепатитом D сохраняется на одном уровне: в среднем 1 случай на миллион населения [14]. Поэтому частота обнаружения маркеров HDV среди носителей HBsAg после длительного периода снижения (с 24,6% в 1978-1981 гг. до 8,3% в 1997 г.) в настоящее время сохраняется в Италии на значительном уровне (11% в 2001 г.) [9, 13].

В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Тареева за период с 1990 по 2004 г., маркеры активной Дельта-инфекции (анти-D-IgM и/или РНК-HDV) были выявлены у 64 (19,5%) из 327 больных с HBs-антигемией [20].

В Турции отмечено неравномерное распределение заболеваемости гепатитом D (от 4,82% до 27%) в зависимости от региона (см. таблицу) [18].

Частота обнаружения маркеров HDV среди «носителей» HBsAg в Турции

Регион	n	HDV, n (%)
Запад Турции	3901	188 (4,82)
Центральная Турция	166	20 (12,1)
Восток Турции	357	84 (23,5)
Юго-восток Турции	288	78 (27,1)

В ряде стран отмечается очень высокий уровень инфицированности HDV (Пакистан, Монголия, Вьетнам, Таджикистан, Тунис, Мавритания, Индия) [14]. В исследовании, проведенном в Пакистане в двух крупных гепатологических центрах, маркеры HDV-инфекции обнаружены у 58,6% (212 из HDV 366) пациентов с HBsAg.

Основные механизмы и пути заражения HDV аналогичны таковым при HBV-инфекции: преимущественно – парентеральный (переливания крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания и другие), реже – половой и перинатальный (от инфицированной матери к ребенку). Контагиозная активность HDV значительно ниже по сравнению с HBV, поэтому половой, перинатальный и бытовой пути передачи не столь очевидны. Изучение эпидемиологического анамнеза у больных хроническим гепатитом Дельта (n=64), наблюдавшихся в клинике имени Е.М. Тареева, показало, что среди факторов риска инфицирования преобладали гемотрансфузии и инъекционная наркомания.

В исследовании, проведенном в Лондоне у больных, инфицированных HDV (n=82), наиболее часто отмечался перинатальный путь заражения (50% случаев) и реже – инфицирование при внутривенном использовании наркотиков (24% случаев), половых контактах (6% случаев), переливании крови и оперативных вмешательствах (2,5% случаев). У 14 (17%) больных установить путь заражения не удалось [6].

В исследовании, проведенном на Тайване в группах риска, маркеры HDV были выявлены у 5% проституток, у 14% инъекционных наркоманов и 16% лиц, занимающихся мужской проституцией [4].

Зависимость патогенных свойств HDV от экспрессии HBsAg позволяет считать вакцину

против гепатита В также средством профилактики коинфекции HBV/HDV, тогда как специфической профилактики суперинфекции HDV не существует.

Выделяют два механизма заражения HDV, которые существенно отличаются по течению и исходам: *коинфекция* и *суперинфекция*.

При коинфекции оба вируса (HDV и HBV) попадают в организм одновременно, при этом характерны, как правило, две волны активности гепатита (возможно, с желтушным компонентом): первая обусловлена HBV, вторая (через 2-4 нед.) обусловлена HDV. Инкубационный период при коинфекции составляет в среднем от 3 до 7 недель.

При коинфекции в подавляющем большинстве случаев (95%) заболевание имеет циклическое, со спонтанным выздоровлением, течение и элиминацией как маркеров HBV (HBsAg, ДНК HBV), так и HDV (анти-D-IgM, РНК HDV), которое обычно неотличимо от острого гепатита В (в ряде случаев описаны две волны обострения заболевания или желтухи). В 2-5% случаев возможно развитие хронического гепатита D, в менее 5% случаев – fulминантной печеночной недостаточности.

Другими странами с высокой распространенностью HDV является Монголия, где одна треть больных с хроническими гепатитами выпадает на долю HDV [2], некоторые республики Центральной Азии, Пакистан [3], северо-западные штаты Бразилии [4], определенные районы Африки [4] и некоторые полинезийские острова [5].

Следует отметить, что показатели распространенности HBV и HDV не связаны между собой – например, HDV-инфекция считается довольно редкой для материковой части Китая, несмотря на высокую частоту распространения гепатита В. Однако, недавнее крупномасштабное исследование в Гуанджоу показало распространенность HDV в 6,5% случаях, что указывает на более высокую степень, чем думали ранее [6]. В этом исследовании также было выявлено, что коинфекция HBV и HDV очень часто ассоциируется с терминальными стадиями заболевания печени. В Тайване, стране с хорошо поставленной национальной программой вакцинации от гепатита В, эпидемиология HDV за последние 20 лет значительно изменилась в группах лиц с особым риском, таких как HIV- позитивных больных, которые являлись основным резервуаром для HDV-инфекции [6].

Одной из проблем является то, что многие HBsAg-позитивные больные не проверяются на HDV. В исследовании, проведенном в Греции, даже предполагается, что у одной трети больных с наличием гепатита В за последние 10 лет HDV не исследовалось и лишь в настоящее время выявлены антитела к гепатиту Дельта [8].

Аналогично, в четырех госпиталях Лондона, где лежали больные с тяжелыми последствиями HDV и принадлежали к разнообразной этнической принадлежности, частота проверки на HDV была очень низкой [9].

Информация о патогенезе HDV-инфекции ограничена. Клинические наблюдения предоставили примеры, в основном, иммуноопосредованного процесса при HDV-инфекции [15]. Однако, иногда наблюдаются закономерности, свидетельствующие о цитопатическом действии вируса. Типичным примером этого были вспышки тяжелого гепатита в северной части Южной Америки [16].

Большинство случаев фульминантных гепатитов были индуцированы третьим генотипом HDV. При этом гепатите печеночная гистология не отличается от аналогичных гепатитов В и С, ассоциирующихся с некровоспалительными повреждениями. Важно, что HDV уровень виремии напрямую не связан со стадией повреждения печени при первом генотипе HDV [18], в то время как при третьем генотипе HDV у больных с циррозом наблюдается высокая вирусная нагрузка [18].

HDV очень часто подавляет размножение HBV [13]. 70-90% больных HDV являются HBeAg-негативными с низкой вирусной нагрузкой HBV РНК. Вирусное доминирование может со временем меняться [12] и около половины больных с гепатитом Дельта показали значительную репликацию HBV в одном из исследований [19].

HDV также играет непосредственную роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [4]. Однако, до какой степени HDV-инфекция связана с повышенным риском ГЦК, это вопрос остается спорным. Даже если рак печени может быть обнаружен более часто у пациентов с HDV, это может быть объяснено более ранним развитием цирроза печени и не обязательно может быть следствием прямого онкогенного воздействия HDV.

HDV также может играть роль в развитии аутоиммунных заболеваний. HDV был опреде-

лен в тканях слюнных желез пациентов с синдромом Шегрена при отсутствии HBsAg [14]. Эти результаты должны быть подтверждены другими исследованиями, и было бы также интересно изучить, может ли HDV вызвать аналогичную патологию у других тканей.

Несколько ранних исследований показали, что хроническая HDV-инфекция приводит к более тяжелым заболеваниям печени по сравнению с хронической HBV-моноинфекцией, ускоренным курсом развития фиброза и ранней декомпенсацией при наличии цирроза [7]. Была предложена простая в применении клиническая оценка – *оценка базового состояния* (BEA) – для прогнозирования риска развития заболеваемости и смертности, связанных с печенью [17]. Факторы, связанные с неблагоприятными отдаленными результатами, включают возраст свыше 40 лет, мужской пол, низкий уровень тромбоцитов, высокий уровень билирубина и INR и юго-восточное средиземноморское происхождение.

Рекомендуется, чтобы каждый HBsAg-позитивный индивидуум хотя бы один раз был тестирован на наличие HDV-антител. В настоящее время нет доказательств того, что прямое тестирование на HDV РНК в отсутствие анти-HDV имеет какое-либо применение. Кроме того, после выздоровления от HDV через длительный промежуток времени анти-HDV-антитела могут исчезнуть из крови. Количественная оценка HDV РНК очень важна в клинической практике, если назначено противовирусное лечение. Правила прекращения противовирусного лечения в зависимости от уровня снижения вирусной нагрузки находятся на стадии разработки.

Международное исследование по оценке качества с участием 28 лабораторий во всем мире показало очень высокую разнородность характеристик анализа [9]. Менее половины лабораторий дали количественные результаты всех РНК HDV-позитивных образцов и выданные ими количественные значения значительно отличались между лабораториями. В период 1980-1990-х годов диагноз активного Дельта-гепатита зависел от теста на анти-HDV IgM. Этот тест может быть полезным и сейчас у больных с негативным результатом ПЦР HDV РНК, но имеются доказательства печеночной патологии, которую нельзя объяснить другими причинами. В связи с изменчивостью HDV генома и отсутствием стандартов HDV

РНК тестов, результат HDV РНК может быть ложно-негативным или ниже уровня детекции аппарата в случаях с колеблющимся уровнем вирусной нагрузки. В таких случаях, проверка на HDV РНК должно проводиться повторно и также может быть выполнен тест на анти-HDV IgM.

Количественный тест на уровень HBsAg коррелирует с уровнем HDV РНК у больных с HDV инфекцией [5]. Высокий уровень HBsAg может также указывать на более высокую гистологическую активность (16). Мониторинг количественного HBsAg должен проводиться у всех пациентов, находящихся на длительной противовирусной интерферонотерапии, длительность которой определяется индивидуально, когда исчезает HBsAg [18].

Несколько нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, применяемых в лечении гепатита В, показали полное отсутствие эффективности против HDV-инфекции. *Фамциклоvir*, применяемый в 1990-ые годы в лечении гепатита В [12], не показал значительной противовирусной активности против гепатита Дельта в исследованиях, проведенных в Турции [16]. Аналогично, *Ламивудин* оказался неэффективным в исследованиях по гепатиту Дельта [14]. Ни один из пациентов, получавших *Адефовир* в качестве монотерапии в течение 12 месяцев, не достиг негативного результата HDV РНК в исследованиях HИDIT-1 [6]. *Интерферон-альфа* использовался в лечении гепатита Дельта с середины 1980-х годов [15]. С того периода многие исследования изучали различную продолжительность и дозы Интерферона-альфа у больных с гепатитом Дельта.

Итальянское исследование сообщило о долгосрочном положительном результате у больных с гепатитом Дельта, получавших высокие дозы Интерферона-альфа [7]. Эти результаты были подтверждены ретроспективным одноцентровым исследованием, показывающим, что противовирусная терапия на основе интерферона была независимым фактором, связанным с более низкой частотой развития печеночных осложнений у больных с гепатитом Дельта [9]. В некоторых исследованиях использовались длительные схемы лечения интерфероном, и, по-видимому, два года лечения являются более эффективными с точки зрения исчезновения РНК HDV [4]. Однако, только меньшинство людей может терпеть высокие дозы длительного лечения

интерфероном, и варианты лечения очень ограничены для большинства [15].

Пегинтерферон-альфа для лечения гепатита Дельта был использован в небольших исследованиях с невысоким вирусологическим ответом около 20% после проведенного лечения [12]. Результаты Международного исследования по гепатиту Дельта (HИDIT) были опубликованы в 2011 г. [13]. 90 пациентов (42 из Германии, 39 из Турции и 9 из Греции) с хроническим HDV и компенсированными изменениями в печени были рандомизированы по группам: получавшие 180 мкг *ПЭГ-ИФН-альфа* плюс 10 мг *Адефовира* (группа А, n=31), 180 мкг *ПЭГ-ИФН-альфа* плюс плацебо (группа В, n=29) и группа получавшая только *Адефовир* (группа С, n=30) в течение 48 недель. HBV ДНК и HDV РНК определялись методом ПЦР. 10 больных не завершили лечение до 48 недель ввиду прогрессирования болезни (n=6) или из-за побочных эффектов интерферона (n=4). Обе группы, где применялся *ПЭГ-ИФН*, показали значительное снижение уровня HDV РНК по сравнению с группой, получавшей только *Адефовир*. HDV РНК был негативным на 24 неделе после окончания лечения в 28% случаев, но ни у одного из больных в группе, получавших один *Адефовир*.

В целом исследование HИDIT-1 показало, что:

- *ПЭГ-ИФН* оказывает значительную противовирусную эффективность против HDV у более 40% больных с примерно одной четвертой частью больных с негативным HDV после 48 недель лечения;
- *Адефовир* в отношении снижения уровня HDV имеет низкую эффективность;
- комбинация *ПЭГ-ИФН* и *Адефовира* не имеет преимуществ в отношении снижения HDV и HDV;
- комбинированная терапия *ПЭГ-ИФН* с *Адефовиром* была более эффективной в отношении снижения уровня HBsAg у больных с HBV, чем монотерапия *Адефовиром* [13].

Лечение было безопасным и эффективным у больных с компенсированным циррозом печени [3], однако лечение не рекомендуется у больных с более серьезными поражениями печени, такими, как декомпенсация [6]. В целом, результаты исследования HИDIT-1 во многом соответствовали другим последующим исследованиям пациентов, лечившихся в Пакистане (ABBAS 2014), Турции [6], в США [7]. *ПЭГ-ИФН*

индуцирует подавление РНК HDV примерно у четверти пациентов, которое может продолжаться в течение некоторого времени после окончания терапии. Тем не менее, долгосрочное последующее исследование HIDIТ-1 показало, что поздние рецидивы РНК HDV могут встречаться у более чем половины пациентов с ответом на 24 неделе после лечения, даже несмотря на то, что они не были связаны с развитием клинических печеночных ухудшений [7]. Таким образом, требуется регулярное длительное наблюдение для всех пациентов, получавших интерферон, независимо от вирусологического ответа на терапию.

Небольшое исследование, включившее 32 больных, изучило вопрос о том, насколько полиморфизм интерферона лямбда 3 (также известного как *интерлейкин 28В*) связан с ответом на интерферонотерапию HDV [Yilmaz, 2014]. Следует отметить, что интерферон лямбда 3 не влиял на результаты лечения, так как устойчивый ответ 27%, 27% и 50% наблюдался у больных с СС, СТ и ТТ генотипами соответственно.

Продолжаются дополнительные испытания, исследующие эффективность *ПЕГ-ИФН альфа-2а* в комбинации с *Тенофовиром* в лечении HDV. Первые результаты исследования HIDIТ-2, представленные в 2013 г., показали, что у свыше 47% больных на лечении *ПЕГ-ИФН альфа-2а* показали после 96-й недели HDV РНК негативным, не зависимо от сочетания Тенофовира или плацебо [Wedemeyer, 2014]. В отличие от комбинации с *Адефовиром*, *ПЕГ-ИФН альфа-2а* плюс Тенофовир не имел преимуществ в вопросе снижения количества HBsAg по истечении одного года. Однако, рецидивы возникали и после такой длительной терапии и, таким образом, длительная терапия не обязательно предотвращает повторное появление HDV и, следовательно, рассчитана не на всех пациентов, если не наблюдается выраженного снижения титра HBsAg, хотя в небольшом турецком исследовании было зарегистрировано довольно высокое количество ответов, близкое к 50% после двух лет лечения [11]. Исследование продленного курса противовирусной терапии свыше 5 лет у 13 пациентов также показало низкий уровень вирусологического ответа, несмотря на длительное лечение [Heller, 2014]. Эти выводы свидетельствуют о том, что терапия в течение одного года не является эффективной, хотя у

отдельных больных может быть успешной.

В будущих исследованиях необходимо определить возможно ли с помощью кинетики HBsAg определить, каким пациентам следует назначить длительное лечение. Моделированные данные, показавшие, что HBsAg-продуктивные инфекционные клетки являются основным источником производства HDV [6], подтверждают концепцию о том, что индивидуальные схемы лечения, основанные на уровне HBsAg в ходе лечения ПЕГ-ИФН альфа, являются разумным подходом к терапии. Это положение подтверждает недавнее исследование, в котором сравнивались больные гепатитом Дельта, которые утратили HBsAg в ходе интерферонотерпии с больными, которые классифицировались как „частичные ответчики“ (HBsAg – позитив, HDV РНК – негатив) или „неответчики“. По снижению титра HBsAg на 6 месяцев лечения удалось провести различия между тремя группами [Niro, 2016]. Таким образом, определение количественного значения HBsAg перед и в ходе лечения гепатита Дельта ПЕГ-ИФН настоятельно рекомендуется.

Так как лечение ПЕГ-ИФН-альфа имеет невысокую эффективность и как интерферонотерапия является причиной выраженных побочных эффектов, правила прекращения лечения будут очень полезными для того, чтобы избежать ненужного воздействия интерферонов. Важно, что уровень HDV РНК на 24 неделе лечения может выявить пациентов, у которых будет наблюдаться отрицательный результат HDV РНК после окончания лечения [16]. А снижение титра HDV РНК меньше, чем на один логарифм, связанный с отсутствием снижения титра HBsAg, выявляет неответчиков с прогностической частотой 83%.

В настоящее время проводятся клинические исследования альтернативных схем лечения гепатита Дельта [Wranke, 2016]. Среди них многообещающие результаты у ингибиторов пренилирования [3]. Репликация вируса гепатита Дельта зависит от стадии пренилирования, а ингибиторы пренилирования уже разработаны для лечения злокачественных опухолей. Первые исследования, основанные на доказательной медицине, исследовавшие безопасность и эффективность ингибитора пренилирования *Лонафарниба* у больных с гепатитом Дельта, были иницированы и действительно показали противовирусную эффективность против HDV [7]. Лонафарниб

показал дозо-зависимую редукцию титра HDV РНК свыше двух логарифмов в МЕ/мл после 28 дней лечения. Важно, что снижение титра вируса было связано с концентрацией Лонафарниба в плазме крови. В то время, как не было доказательств развития вирусной устойчивости, более высокие дозы Лонафарниба вызывают тошноту и диарею у большинства больных. В дальнейших исследованиях по действию Лонафарниба для больных с гепатитом Дельта также изучалось использование *Ритонавира*.

Также в настоящее время проводятся исследования *Мирклудекса* в фазе 1 и фазе 2а со здоровыми добровольцами и больными гепатитом В. Монотерапия *Мирклудексом* в течение 24 недель в первом исследовании по гепатиту Дельта была связана со снижением HDV РНК у большинства больных [Воготолов, 2016]. Следует отметить, что у больных, получавших *Мирклудекс-В*, также отмечалось значительное снижение уровня АЛТ, тем самым предполагая, что блокирование инфицированности печеночных клеток может привести к снижению активности гепатита. Дополнительные исследования этого соединения – одного или в комбинации с ПЕГ-ИФН – проводятся в настоящее время.

Наконец, были представлены предварительные данные об определенных полимерах нуклеиновых кислот для лечения пациентов с гепатитом Дельта [15]. Соединение вводится один раз в неделю и способствует значительному снижению титра HBsAg у некоторых, но не у всех больных с гепатитом Дельта в Молдове. Следует отметить, что все пациенты, получавшие лечение (n=12), показали снижение титра HDV РНК после 15 недель лечения монотерапии, в случае если добавлялся ПЕГ-ИФН.

Трансплантация печени остается окончательным вариантом лечения для многих людей с гепатитом Дельта на последней стадии заболевания. Больные с гепатитом Дельта имеют более низкий риск для инфицирования после трансплантации, чем больные только с гепатитом В [13]. Если будет применяться профилактика пассивной иммунизацией антителами против HBs и введением полимеразы HBV, реинфекция HBV/HDV может быть предотвращена у всех людей [14], что приведет к долгосрочному отличному результату после трансплантации. Титр вируса Дельта быстро снижается в течение первых дней после транс-

плантации [14], но HDVAg может продолжать существовать в пересаженной печени в течение нескольких лет [15].

Возможность реактивации латентной HDV инфекции вместе с гепатитом В находит также свое подтверждение экспериментально в модели на мышах с трансплантацией гепатоцитов человека [7]). Поэтому рекомендуется долгосрочная профилактика против реинфекции гепатита В у пациентов после трансплантации, так как реинфекция может вызвать реактивацию гепатита Дельта, при этом возможность лечения у таких больных очень ограничена. Тем не менее, недавний доклад показал, что профилактика с помощью только нуклеоз (т) идов может быть осуществима, так как только 2 из 34 пациентов имели рецидив HBV/HDV, когда введение иммуноглобулинов HBV было остановлено после трансплантации [10].

Библиография

1. 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*. In: *Antiviral Res.*, 2016, nr. 136, p. 19-31.
2. Abbas Z., Memon M.S., Mithani H., Jafri W., Hamid S. *Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience*. In: *Antivir. Ther.*, 2014, nr. 19, p. 463-468.
3. Aslan N., Yurdaydin C., Wiegand J. et al. *Cytotoxic CD4 T-cells in viral hepatitis*. In: *J. Viral Hepat.*, 2006, nr. 13, p. 505-514.
4. Bordier B.B., Ohkanda J., Liu P. et al. *In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis Delta virus*. In: *J. Clin. Invest.*, 2003, nr. 112, p. 407-414.
5. 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*. In: *J. Viral Hepat.*, 2011, nr. 18, p. 434-442.
6. Cross T.J., Rizzi P., Horner M. et al. *The increasing prevalence of hepatitis Delta virus (HDV) infection in South London*. In: *J. Med. Virol.*, 2008, nr. 80, p. 277-282.
7. Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. *Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1994, nr. 330, p. 88-94.
8. Farzi P., Niro G.A. *Clinical features of hepatitis D*. In: *Semin. Liver Dis.*, 2012, nr. 32, p. 228-236.
9. Gaerta G.B., Stroffolini T., Chiaramonte M. et al. *Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study*. In: *Hepatology*, 2000, nr. 32 (4Pt1), p. 824-827.
10. Hadziyannis S.Y. *Review: hepatitis Delta*. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, nr. 12, p. 289-298.
11. Heller T., Rotman Y., Koh C. et al. *Long-term Therapy of chronic Delta hepatitis with peginterferon alfa*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, nr. 40, p. 93-104.

12. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harisson P.M. *Hepatitis Delta virus*. In: Lancet, 2011, nr. 378, p. 73-85.
13. Rizzetto M. *Hepatitis D: thirty years after*. In: J. Hepatol., 2009, nr. 50, p. 1043-1050.
14. Taylor Y.J. *Virology of hepatitis D virus*. In: Sem. Liver. Dis., 2012, nr. 32, p. 195-200.
15. Rizzetto M., Canese M.G., Aricm 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*. In: Gut, 1977, nr. 18 (12), p. 997-1003.
16. Yurdaydin C. *Delta hepatitis*. BCVH, Viral Hepatitis. Ed. Buti M., Esteban R., 2008, 411 p.
17. Rizzetto M. *Hepatitis D: the comeback?* In: Liver International, 2009, nr. 29, p. 140-142.
18. Degertekin H., Yalsin K., Yakut M., Yurdaydin C. *Seropositivity for Delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis*. In: Liver. Int., 2008, nr. 28 (4), p. 494-498.
19. Абдурахманов Д.Т. *Хронический гепатит В и D*. Москва, 2010, с. 245-246.
20. Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н., Крель П.Е., Одинцов А.В. *Хронический гепатит Дельта: клиничко-морфологическая характеристика, течение и исходы*. В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2004, № 4, с. 14-17.

Гюльнара Шамильевна Агаева,

PhD, заведующая отделением по лечению заболеваний печени, частная клиника Гранд Госпиталь,
Президент Ассоциации Гастроэнтерологов и Гепатологов Азербайджана,
моб. тел: +99450-3225812,
e-mail: gulia8587@rambler.ru

CZU: 616.36-004:615.281.8

EFICACITATEA TERAPEUTICĂ A PREPARATELOR ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ PRIN VIRUS HEPATITIC C

Mariana AVRICENCO¹, Irina RUSU², Lilia BABA¹,
¹Spitalul Clinic Republican
de Boli Infecțioase, Toma Ciorbă,
²Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie
Medicală, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The efficacy of direct antiviral therapy in HCV cirrhotic patients

The study involved 65 patients with HCV genotype 1b Child Pugh A and B cirrhosis treated with Ledipasvir / Daclatasvir + Sofosbuvir with/without Ribavirin for

12 weeks in Clinical Hospital for Infectious Diseases "Toma Ciorba". We studied the evolution of clinical and haematological, biochemical parameters and also of the viral load. The most common adverse effect of antiviral therapy with ribavirin in the treatment of HCV infection is anemia. The efficacy of DAA therapy in compensated cirrhosis was not influenced by the dose reduction or discontinuation of ribavirin. After the completion of antiviral therapy 64 (98,4%) patients presented undetectable viral load, 1 patient died, was diagnosed with hepatocarcinoma. The results obtained showed the efficacy of this treatment.

Keywords: cirrhosis, direct antiviral agents, Ribavirin

Резюме

Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-циррозом печени

В исследовании участвовали 65 пациентов с циррозом печени HCV-этиологии, с генотипом 1b, классы А и В по классификации Чайлд-Пью. Пациенты принимали лечение препаратами прямого противовирусного действия по одной из схем: Ledipasvir / Daclatasvir + Sofosbuvir с/без Рибавирина в течение 12 недель в Клинической больнице инфекционных заболеваний «Том Чорбэ». Мы изучили эволюцию клинических, гематологических и биохимических параметров, а также вирусную нагрузку. Наиболее распространенным побочным эффектом противовирусной терапии с Рибавирином в лечении инфекции HCV является анемия. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия при компенсированном циррозе не зависит от снижения дозы или отмены Рибавирина. После завершения противовирусной терапии, 64 пациента (98,4%) представили отрицательную вирусную нагрузку, 1 пациент умер (диагностирована гепатокарцинома). Полученные результаты исследований указывают на эффективность лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: цирроз, препараты прямого противовирусного действия, Рибавирин

Introducere

Tratamentul infecției cu virus hepatitic C (VHC) reprezintă o problemă de sănătate publică, având în vedere prevalența globală a infecției și masa mare a populației infectate (71.000.000 persoane). Numărul persoanelor nou-infectate este de 1,75 milioane/an (OMS, 2017). În țările din Europa de Vest, aproximativ 5 milioane de oameni sunt infectați cu VHC, 40% din ei fiind în stadiul