



Chronic viral hepatitis D - the current state of a problem

Aliya Konysbekova^{1,2}

¹ JSC «Medical University Astana», Department of gastroenterology and infectious diseases, Astana, Republic of Kazakhstan.

² KF «UMC», Republican diagnostic center, Astana, Kazakhstan. (Где отдел или кафедра? Это принципиально важно!)



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 28-02-2017

Accepted: 12-03-2017

UDC: 616.36-002.2-036.3

J Clin Med Kaz 2017; 1(43):11-14

Автор для корреспонденции: Конысбекова А.А., кафедра гастроэнтерологии и инфекционных болезней, АО «Медицинский университет Астана». Адрес: Астана, ул Бейбитшилик 49/а. Тел.: +7-701-438-2825. E-mail: alanakon_dok@mail.ru

Abstract

Chronic hepatitis D- severe and rapidly progressing form of viral hepatitis, leading to the liver cirrhosis in 70% of cases within 5-10 years. HDV RNA replicates only in the presence of viral hepatitis B. Introduction to the calendar of immunization vaccination in the Republic of Kazakhstan led to a reduction in the incidence of hepatitis B is almost 40 times. However, despite the ongoing effective measures, the amount of detectable virus mixed in with the delta agent is increased and is now at a global map of Kazakhstan refers to medium-endemic countries. Against the background of rapid progress in the treatment of hepatitis C, hepatitis B treatment of existing schemes in the delta agent ineffective, allowing HDV considered as one of the most virulent and dangerous hepatotropic virus.

Keywords: hepatitis D - hepatitis B – epidemiology - liver cirrhosis – fibrogenesis.

СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ Д –ПРОБЛЕМАНЫҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ

Конысбекова Ә.А.^{1,2}

¹АҚ «Астана медициналық университеті», Гастроэнтерология және жұқпалы аурулар кафедрасы «, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы.

²КК «УМС», Республикалық диагностикалық орталық, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы.

ТҰЖЫРЫМДАМА

Созылмалы гепатит 5-10 жыл ішінде жағдайларда 70% жетекші, вирустық гепатиттердің тез ауыр және алға басуда нысанын D-. HDV РНК Қазақстан Республикасында иммундау егу күнтізбесіне ғана вирусты гепатит В енгізу қатысуымен қайталамасы В гепатитімен ауру қысқаруына әкелді шамамен 40 рет. Алайда, тұрақты, тиімді шараларға қарамастан, Delta агент аралас вирустың мөлшері артады және Қазақстан жаһандық картасы орта эндемиялық елдерге жатады, қазіргі уақытта. С гепатитін емдеу прогрестің жылдам фонында, Delta агент бар схемаларын гепатит В емдеу тиімсіз қарсы, HDV, ең қауіпті және қауіпті маңыздылығымен вирусының бірі болып саналады мүмкіндік береді.

Маңызды сөздер: гепатит D - гепатит B – эпидемиология - бауыр циррозы – фиброгенез.

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Д - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Конысбекова А.А.^{1,2}

¹АО «Медицинский университет Астана», кафедра гастроэнтерологии и инфекционных болезней, г. Астана, Республика Казахстан.

²КФ «УМС», Республиканский диагностический центр, г.Астана, Республика Казахстан.

РЕЗЮМЕ

Хронический гепатит D- тяжёлая и быстро прогрессирующая форма вирусного гепатита, приводящая к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет. РНК HDV реплицируется только в присутствии вирусного гепатита В. Введение в календарь профилактических прививок вакцинации в Республике Казахстан привело к снижению заболеваемости гепатита В почти в 40 раз. Однако, несмотря на проводимые эффективные меры, количество выявляемого микст вируса В с дельта агентом возрастает и в настоящее время на общемировой карте РК относится к странам средней эндемичности. На фоне стремительного прогресса в лечении вирусного гепатита С, существующие схемы лечения гепатита В с дельта агентом малоэффективны, что позволяет рассматривать HDV как одного из наиболее вирулентного и опасного гепатотропного вируса.

Ключевые слова: гепатит D - гепатит B – эпидемиология - цирроз печени – фиброгенез.

Введение

Вирусные гепатиты остаются актуальнейшей проблемой мирового общественного здравоохранения. Ежегодно инфекционные болезни являются причиной смерти более чем у 4 млн. человек, от гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) в мире каждый год погибает около 1 млн. человек, ещё большее количество инфицированных этими вирусами людей теряет трудоспособность. Потери, связанные с вирусными гепатитами, составляют значительную долю экономического ущерба от наиболее распространенных инфекционных заболеваний. На фоне стремительного прогресса в лечении вирусного гепатита С, в настоящее время, нарастает роль недостаточно изученной и трудно поддающейся терапии микст-инфекции гепатита В с дельта агентом.

Эпидемиология. В мире насчитывается более 350 миллионов человек, инфицированных вирусом гепатита В, из них у 15-25 % (750 тыс.) в год заканчивается летальным исходом, в связи с развитием осложнений цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Доля пациентов с ВГВ, имеющие сопутствующий дельта агент, резко осложняющий его естественное течение, варьирует от менее чем 1 % до более 10 % в разных популяциях. По всему миру вирусом гепатита дельта могут быть заражены 20 млн человек [2].

Показателем распространённости ХВГД служит частота выявления антител anti-HDV. По уровню распространённости дельта инфекции среди больных с гепатитом В регионы могут быть условно отнесены к одной из четырех зон: зоны высокой эндемичности — частота антител anti-HDV составляет свыше 60%; зоны средней эндемичности — частота антител anti-HDV составляет 30–60%; зоны низкой эндемичности — частота антител anti-HDV колеблется от 10 до 30%; зоны очень низкой эндемичности — частота антител anti-HDV не превышает 10%.

В целом в развитых странах ВГД редок, так в странах Европы и США составляет от 0,2% до 1,0 %. Регионами

максимального распространения anti-HDV являются страны Средиземноморья, особенно Южная Италия и Греция, а также Румыния, ряд государств Юго-Восточной Азии, Среднего Востока, Африки и Южной Америки варьирует от 15,0 до 20,0%. В России распространённость достигает в среднем 7,0 %. На постсоветском пространстве наиболее поражёнными регионами считаются Россия, Средняя Азия, Молдавия и Казахстан [3,5].

Согласно экспертным оценкам в Республике Казахстан (Калиаскарова К.С., Нерсесов А.В. 2015г) скрининговые исследования в группах риска в 2014 году выявили наличие HBsAg у 2,3% населения. Среди беременных и доноров крови распространённость ВГВ 1,3% в 2013 г. и 1,2% в 2014 г. соответственно. Введение в календарь профилактических прививок вакцинации против ВГВ в Республике Казахстан привело к снижению заболеваемости гепатитом В почти в 40 раз: с 29,3 в 1997 году до 0,8 на 100 000 населения в 2014 году. Однако несмотря на проводимые эффективные меры, возрастает количество выявляемых микст-вирусов, в число которых входит хронический вирусный гепатит В с дельта агентом. На общемировой карте РК относится к странам средней эндемичности, однако на территории страны распространение достаточно неоднородное и требует уточнения, отчасти это обусловлено несовершенным регистром, который планируется обновить в 2017г. [6].

Учитывая факт того, что РНК HDV не может реплицироваться без заражения HBsAg, эндемичность ВГД должна напрямую зависеть от распространённости ВГВ на территории страны. Однако, по данным текущих эпидемиологических исследований, эта связь не является закономерной и ареалы циркуляции дельта агента не соответствуют распространённости ВГВ. Так в большей части Южной Азии (Тайвань, Китай), где заболеваемость ВГВ чрезвычайно высока, инфицирование дельта агентом встречается редко. Вероятно главными факторами, влияющими на распространённость дельта агента, являются процессы глобализации и миграции населения [5,6,10].

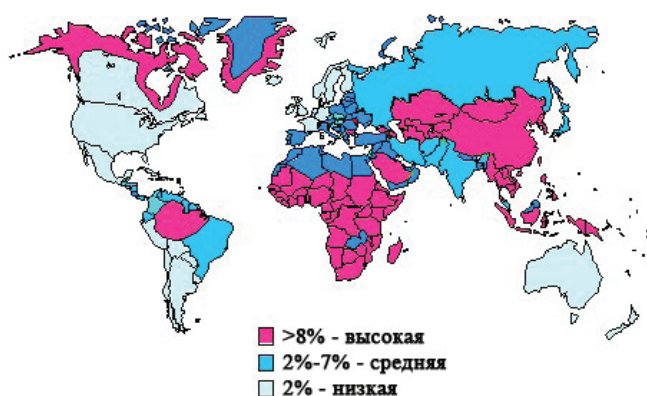


Рисунок 1- Ареалы циркуляции гепатита В

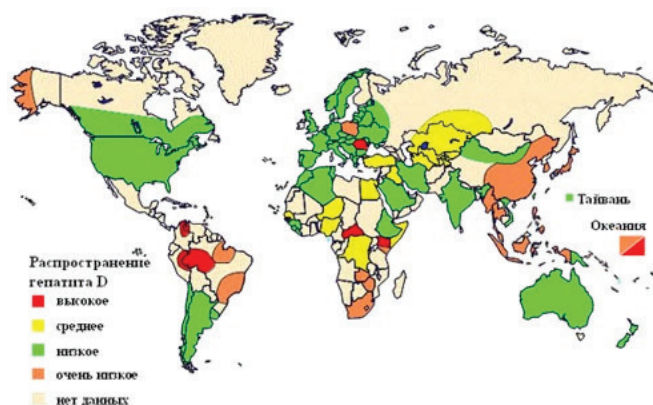


Рисунок 2- Ареалы циркуляции гепатита Д

На основании полиморфизма нуклеотидных последовательностей геномной HDV (различия между генотипами от 19 до 38%) в настоящее время выделяют 8 генотипов вируса. Широкий генотипический профиль вероятно обусловлен способностью к мутациям. HDV генотип 1 широко распространён во всем мире, преобладает в Европе и странах Средиземноморья, Иране, Турции,

Северной Америке. В Восточной и Северной Азии преимущественно циркулирует 2 генотип. В северной части Южной Америки (Бразилия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор)- 3 генотип; в Японии, Тайване и Китае - генотип 4. В Западной и Центральной Африке распространены от 5 до 8 генотипы. [10,11].

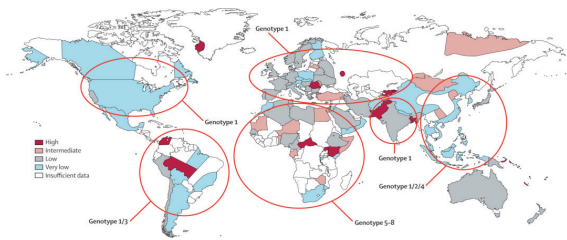


Рисунок 3- Распространение генотипов HDV

Путь передачи дельта агента такой же, как у ВГВ, соответственно к группе риска относятся пациенты с насыщенным парентеральным анамнезом - реципиенты донорской крови, гематологические пациенты, потребители инъекционных наркотиков (Дунаевский О.А. и соавт., 1995; Логинов А.С., 1995; Рахманова А.Г. и соавт., 1995). Достаточно широко распространено заражение через немедицинские инвазивные процедуры (маникюр, педикюр, татуаж, пирсинг). К сожалению, до сих пор актуален госпитальный путь, так среди медицинских организаций лидируют: хирургические, туберкулезные отделения, стоматологические клиники, центры хронического гемодиализа. Данные об активности полового пути передачи дельта агента находятся в стадии накопления. Известна повышенная частота обнаружения антител anti-HDV среди гомосексуалистов и работников коммерческого секса [6]. Вертикальный вариант от матери плоду так же существует, но эпидемиологически роль его минимальна.

Особенности клинического течения. Хронический гепатит В с дельта агентом - тяжёлая и быстро прогрессирующая форма вирусного гепатита, приводящая к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет. У 15% пациентов ЦП может формироваться в течение от 1 года до 2 лет от начала острого гепатита. Риск развития цирроза печени в три раза выше у HDV-инфицированных пациентов по сравнению с теми, кто имеет только моно-инфекцию HBV [1,8,11]. Возбудитель ВГД, вирион имеющий односпиральную молекулу РНК, дефектный, в связи с малым содержанием генетического материала, поэтому не способен к самостоятельной репродукции. Суперкапсид РНК HDV включает значительное количество антигена HBsAg, таким образом дельта инфекция реплицируется только в присутствии ВГВ.

Репликация HDV начинается только после того, как HBV инфицирует гепатоциты и запускается синтез HBsAg. Anti-HDV IgG встречаются как при острой, так и при хронической дельта инфекции, выявляют более чем в 90% случаев в течение 3–8 недель после инфицирования. В результате комплексного взаимодействия между двумя вирусами клинические проявления ко-инфекции гепатита В с дельта агентом варьируют от лёгкого до тяжёлого в некоторых случаях фульминантного гепатита. До сих пор неясно, чем определяется исход заболевания: массивностью вирусной инвазии, характером специфического иммунного ответа, генотипом вируса, генетическим дрейфом поверхностных иммунодоминантных эпитопов вируса, позволяющих ему отчасти избегать иммунного надзора хозяина, наконец, набором экспрессируемых HLA-антигенов или другими, еще неизвестными причинами [9].

Особый интерес представляют исследования

проведенные в Республике Казахстан д.м.н Калиаскаровой К.С., в которой освещены факторы прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и С в коренной популяции Казахстана. Установлена более высокая скорость роста фиброза печени у казахов исследуемой группы, корреляционная зависимость ФНО-альфа и скорости роста фиброза печени, позволяющая рассматривать фактор некроза опухоли-альфа в качестве генетического маркера риска развития вирусного цирроза печени. Выявлен высокий коэффициент корреляции АлАТ/IL-1бета позволяющий рассматривать показатель IL-1бета в качестве генетического маркера активности вирусного воспаления печени.

Универсальным механизмом развития воспаления в печени при вирусных инфекциях, в том числе и ко-инфекции гепатита В с дельта агентом, является синтез гепатоцитами специфических хемокинов, в ответ на внедрение вируса, вызывающих миграцию Т-лимфоцитов, которые посредством цитокинов приводят к повреждению печени [15,16]. В настоящее время существует мнение о том, что при присоединении вируса дельта инфекции прекращается синтез HBeAg. По мнению Wu J.C., et al (1996) суперинфекция РНК HDV может ускорять процесс селекции мутантной формы гепатита В.

Возможности терапии: ПЭГ-ИФН-α были внедрены в терапию ВГВ с дельта агентом в 2006 г. Исследование НИДИТ-1 показало значимую противовирусную эффективность ПЭГ-ИФН-2α в отношении РНК HDV более чем у 40% пациентов, причём у 25% из них был достигнут УВО на 48-й неделе лечения. В июне 2009 г. стартовало второе исследование оценки эффективности ПЭГ-ИФН-2α в сочетании с Тенофовиром (НИДИТ II), окончание которого запланировано на май 2017 г. Пациенты с хроническим ВГВ с дельта агентом (70 человек) будут получают ПЭГ-ИФН-2α (180 мкг) в комбинации с Тенофовиром (245 мг), а группа сравнения — ПЭГ-ИФН-2α (180 мкг) в сочетании с плацебо. В Республике Казахстан лечение интерферонами обеспечивается в рамках ГОБМП, эффективность не может считаться достаточной (около 30%) и требует дальнейшего изучения.

Новое направление в терапии ВГД— разработка препаратов, ингибирующих связывание дельта агента и вируса гепатита В (Мирклудекс Б), предполагаемый механизм действия, которого заключается в способности прочно связываться со специфическими (однако до сих пор окончательно не изученными) рецепторами к ВГВ, расположенными на поверхности гепатоцитов, что не позволяет вирусным частицам проникать внутрь клетки. Кроме того, в настоящее время исследуется группа лекарственных средств, влияющих на процессы посттрансляционной модификации антигенов дельта агента, в частности на процессы прениляции, т.е. модификации цистеинового остатка на С-конце молекулы L-HDVAg, которая усиливает липофильные свойства и обеспечивает устойчивую связь нуклеокапсида РНК HDV с оболочкой (HBsAg) вируса [9]. Аналогичные нуклеоз(т)идов неэффективны для подавления репликации РНК HDV. Однако данную терапию следует рассматривать у пациентов, имеющих активную репликацию ДНК HBV (HBV DNA выше 2000 МЕ/мл) [8].

Выводы

ВГД в настоящее время малоизученный, но наиболее опасный и вирулентный гепатотропный вирус, приводящий к быстрому прогрессированию и развитию цирроза печени. Однако сопряжение дельта агента с ВГВ, даёт ей такой же статус «управляемой инфекции» как и у вирусного

гепатита В. В Республике Казахстан распространение достаточно неоднородное в различных регионах и требует дальнейшего изучения. Вакцинация против гепатита В, по-прежнему, остаётся единственным и доступным методом профилактики инфицирования дельта агента.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012; 57:167–185.
2. Abdurahmanov D.T., Hronicheskiy gepatit V i D (Chronic hepatitis B and D), M., GEOTAR Media, 2010; 288 p.
3. Rizzetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D. *Semin. Liver. Dis.* 2012; 32:211–219.
4. Kaliaskarova K.S. Faktoriy progressirovaniya hronicheskikh virusnykh gepatitov V, S v korennoy populyatsii Kazakhstana : avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk - Karaganda, 2010; 24 p.
5. Degertekin H, Yalçin 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.
6. Nersesov A.V., i dr. Rasprostranennost virusnykh gepatitov sredi zhiteley Yuzhno-Kazakhstanskoy oblasti (The prevalence of viral hepatitis among residents of the South Kazakhstan region), *Medicine (Almaty)*. 2016; 9(171):30-33.
7. Hazanov A.I., Vasilev A.P., Pehtashev S.G. i dr. Znachenie osnovnykh i dobavochnykh etiologicheskikh faktorov v razvitii HBV- i HCV-tsirrozov pecheni (The importance of the main and additional etiological factors in the development of HBV and HCV cirrhosis), *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktl.* 2001; 4:8-12
8. Amosov A. D., Gepatit V: inform.-metod. Posobie, A. D. Amosov. M., 2006; pp. 100-103.
9. Kaliaskarova K.S., Primenenie Pegintrona pri 1b genotipe hronicheskogo gepatita S u kazakhov (The use of Pegintron at 1b genotype of chronic hepatitis C in Kazakhs), *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*, 2008; 3:13-14.
10. Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after. *J. Hepatol.* 2009; 50:1043–1050.
11. Wedemeyer H., Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7:31.
12. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G. et al. Peginterferon plus Adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *NEJM.* 2011; 364:322–331.
13. Rizzetto M, Niro GA. Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D?. *Journal of hepatology.* 2016 Sep 1;65(3):465-6.
14. Shahgildyan I.V i dr., Epidemiologicheskie zakonomernosti i sovremennyye podhody k vaktsinoprofilaktike gepatita B (Epidemiological patterns and modern approaches to the vaccine prophylaxis of hepatitis B), *Gepatologiya.* 2003; 2:4 – 10.
15. Ivashkin, V.T., Kletochnaya i molekulyarnaya biologiya vospaleniya pecheni (Cellular and molecular biology of liver inflammation), *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1998; 5:13-17.
16. Bueverov, A.O., Immunologicheskie mehanizmy povrezhdeniya pecheni (Immunological mechanisms of liver damage), *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1998; 5:18-21.

How to cite this article: Konysbekova A. Chronic viral hepatitis D - the current state of a problem [in Russian]. *J Clin Med Kaz* 2017;1(43):11-14