

О.М. Заморщикова, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов,
С.И. Малов

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.29

УДК 616.36-002.2-004

HDV-ИНФЕКЦИЯ: ПРЕДИКТОР ТЯЖЕЛОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Изучены эпидемиологические и патогенетические аспекты HDV-инфекции на примере Республики Саха (Якутия). Помимо генетических характеристик вируса, отмечена роль генов интерферонов в формировании фиброза печени, обусловленная связыванием их с рецепторами клеток-хозяина и влиянием на процесс репродукции вируса внутри клетки. Результаты клинических исследований указывают на их предикторные эффекты среди азиатских популяций (Япония, Китай, Тайвань). С учетом вышеизложенного клинико-эпидемиологическая ситуация по гепатиту D может служить предметом изучения влияния генотипа вируса и полиморфизмов генов-кандидатов на формирование HDV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы, а также на вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа и/или спонтанного клиренса у пациентов с разной скоростью прогрессирования заболевания печени.

Ключевые слова: вирус гепатита D, вирус гепатита B, хронический гепатит, эпидемиология, предикторы, полиморфизм генов, *INFL 3*, *INFL 4*, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

The epidemiological and pathogenetic aspects of HDV infection have been studied using the example of the Republic of Sakha (Yakutia). In addition to the genetic characteristics of the virus, the role of interferon genes in the formation of liver fibrosis was noted, due to their binding to the receptors of host cells and their influence on the process of viral reproduction within the cell. The results of clinical studies indicate their predictive effects among Asian populations (Japan, China, Taiwan). Taking into account the above data, the clinical and epidemiological situation for hepatitis D can serve as a subject of studying the impact of the virus genotype and polymorphisms of candidate genes on the formation of HDV-associated hepatocellular carcinoma, as well as probability of achieving a sustainable viral response and / or spontaneous clearance in patients with different rates of progression of the liver disease.

Keywords: hepatitis D virus, hepatitis B virus, chronic hepatitis, epidemiology, predictors, gene polymorphism, *INFL 3*, *INFL 4*, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Введение. Несмотря на определенные успехи в изучении особенностей эпидемиологии гепатита D, риск его прогрессирующего течения остается высоким. Хронический гепатит D - это тяжелая форма заболевания печени, характеризующаяся агрессивным течением и ведущая к быстрому развитию цирроза печени и гепатокарциномы [4, 7, 8].

Ввиду отсутствия в Российской Федерации официальной регистрации данного заболевания эпидемиологическая ситуация оценивается фрагментарно на основе имеющихся результатов отдельных научных исследований. При гепатите B супер-инфицирование дельта-вирусом вызывает прогрессирование болезни и приводит к более быстрому развитию цирроза печени, чем моноинфекция гепатита B [1-3].

Цель исследования: изучение эпидемиологических и патогенетических аспектов HDV-инфекции на примере Республики Саха (Якутия).

ЗАМОРИКОВА Ольга Михайловна – аспирант кафедры Медицинского института СВФУ им. М. К. Аммосова, olya-botty@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой СВФУ им. М. К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru; **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ЯНЦ КМП, sachaja@yandex.ru; **МАЛОВ Сергей Игоревич** – к.м.н., ассистент кафедры ИГМУ, г. Иркутск, Lynx2000@mail.ru.

Результаты исследований. Республика Саха (Якутия) относится к числу неблагоприятных территорий Российской Федерации по распространенности парентеральных вирусных гепатитов [11]. Согласно данным Управления Роспотребнадзора по РС (Я), заболеваемость хроническими вирусными гепатитами за 2018 г. составила 67,8 чел./100 тыс. населения, что выше показателей заболеваемости по ДФО (48,1 чел./100 тыс. населения) и РФ (42,2 чел./100 тыс. населения). Частота обнаружения антител к вирусу гепатита D в Якутии, по данным научных исследований, имеет неоднородный характер, варьирует от 17,2 до 31,7% [10]. В 2020 г. в федеральном регистре «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Я)» было зарегистрировано всего 15 068 чел., из них на долю хронического гепатита D приходилось 15,5%. Хронический вирусный гепатит D выявляется чаще у лиц мужчин трудоспособного возраста и характеризуется прогрессирующим течением, с развитием цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В этиологии всех ЦП удельный вес дельта-инфекции составляет 38,4%, а при ГЦК - 28,5%, среди всех умерших от вирусных гепатитов в Якутии за 2019 г. 43% страдали хроническим вирусным гепатитом D. Согласно анализу случаев выявления гепатоцеллюлярной карциномы в Республике Саха (Якутия), данная патология превышает средние показатели заболеваемости

по стране, а заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в 10 раз выше среднего показателя по РФ как среди мужчин, так и среди женщин [6, 11, 12].

Особенностью вируса гепатита D является его способность к репликации в организме человека в присутствии вируса гепатита B [5, 25]. Возбудитель HDV-инфекции впервые был идентифицирован итальянскими учеными в 1977 г. при анализе 83 биоматериалов печени у носителей HBsAg [20, 21]. Найденный в клетках печени антиген первоначально был принят за новый маркер HBV, однако дальнейшие исследования привели к открытию дефектного вируса гепатита D [22]. Частица вируса образована из нуклеокапсида, который представлен единственным белком вируса с оболочкой, покрытой поверхностными белками вируса гепатита B [6]. Генетический материал в виде геномной РНК HDV имеет размеры 1700 нт, находится внутри нуклеокапсида [24].

Скорость прогрессирования хронического гепатита D у пациентов неодинакова, при этом факторы, определяющие неблагоприятный исход этой инфекции, нуждаются в уточнении [14, 16, 25, 28]. Принято выделять 8 основных генотипов вируса гепатита D, основанных на полиморфизме нуклеотидных последовательностей геномной РНК, география распространения которых обширна и разнообразна [18, 26, 27, 28].

Самый распространенный вариант - генотип 1, захватывает все континенты и характеризуется многообразием клинического течения. Генотипы 2, 4 больше встречаются в странах Восточной Азии, в том числе на Дальнем Востоке, и обладают более мягким и медленным течением заболевания, по сравнению с генотипом 1. Генотип 3 распространен в более северных странах Южной Америки, таких как Перу, Эквадор, Венесуэла, Колумбия, для генотипа 3 часто характерно фульминантное течение с быстрым развитием цирротических изменений. Генотипы 5,6 и 7 являются малоизученными, обнаружены в странах Центральной и Западной Африки (табл. 1) [4, 7].

частоте встречаемости, но у некоренного населения генотип 1 встречался несколько чаще (11,4%) (табл. 2). Частота формирования цирроза печени в обеих группах почти одинакова - 37,1 и 36,6% соответственно. При генотипе 1 хронический гепатит в 54,3% случаев протекал с активной цитолитической реакцией, при генотипе 2 несколько меньше - 36,6%. Удельный вес больных в стадии цирроза преобладал при генотипе 2 (46%), ГЦК наблюдалась у больных только с генотипом 1 HDV (5,7%) [9].

Имеются данные анализа частичных или полных последовательностей HDV, выделенных в отдельных регионах мира [5, 23], в т. ч. в России [10],

В-клеточных эпитопах HDAg, а также возврат к исходной последовательности, т.е. тенденция к «обратной эволюции» HDV. По-видимому, это указывает на селекцию более репликативно успешных и, возможно, более патогенных вариантов, а также ускользание вируса от иммунного ответа [22].

С клинической точки зрения, при проспективном наблюдении пациентов отмечена связь высоких уровней вирусной нагрузки HDV с прогрессированием заболевания [1], а также реактивация на поздних стадиях заболевания печени репликации HB-вируса, обычно подавляемой HDV [13]. Также существуют работы по изучению генетики хозяина, особенно варианты генов, контролирующих пути иммунного и воспалительного ответа. Роль генов интерферонов обусловлена связыванием с рецепторами клеток и участием на процесс размножения вируса внутри клетки. N. Ma и соавт. [19] в своей работе исследовали 3128 чел., однородной (китайской) популяции, на возможность инфицирования HBV и целым рядом полиморфизмов генов (14 локусов) интерферонов. Наиболее значимыми вариантами генов *IFN*, ассоциированных с элиминацией HBV, были гены *IFNAR2*, *IFNL1*, а полиморфный вариант rs4649203 гена *IFNL1* был связан с устойчивым вирусологическим эффектом (УВО). Помимо этого, авторы указывают на связь формирования ГЦК с полиморфизмами генов *IFNA1*, *IFNA2*, *IFNL4*. В исследуемых группах с циррозом и раком печени чаще обнаруживали генотипы rs12971396 G, rs8113007 T и rs7248668 A гена *IFNL 4*, которые связаны с ухудшением течения вирусного гепатита В. Кроме того, указано развитие рака печени у полиморфных вариантов генов *IFNA1*- rs1831583 и *IFNA2*- rs649053. Полиморфный вариант rs4649203 гена *IFNL1* обозначен как предиктор элиминации вируса, а полиморфизмы rs1051393, rs12233338 гена *IFNAR2* как ген-кандидат инфицирования в исследуемой популяции [19]. Имеются исследования, отмечающие связь развития ГЦК с полиморфизмом (rs368234815) гена *IFNL4* [17,18]. Полиморфизм гена *IFNL3* (rs8105790) ассоциирован со спонтанным клиренсом гепатита В [16].

Заключение. Течение хронического гепатита D отличается агрессивным характером и быстрым развитием осложнений, таких как цирроз и рак печени. Клинико-эпидемиологическая обстановка по вирусному гепатиту D в Республике Саха (Якутия) может слу-

Таблица 1

Разновидности генотипов вируса гепатита D в мире

Генотип HDV	Распространение	Патогенность
1	Повсеместное, но преимущественно страны Сев. Америки, Среднего Востока, Европы, в т. ч. Россия (Тыва, Якутия)	Различная
2	Северо-Восток Азии (Япония, Тайвань, Якутия)	Легкая
3	Северная часть Южной Америки (Колумбия, Бразилия, Эквадор, Перу, Венесуэла)	Тяжелая
4	Япония, о.Тайвань, КНР	Легкая
5-7	Западная и Центральная Африка	Нет данных
8	Бразилия, Западная и Центральная Африка	- « -

На основании генотипирования образцов сывороток крови пациентов с HDV- инфекцией, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), и проведенного в дальнейшем филогенетического анализа изолятов вируса гепатита D выявлено преобладание генотипов 1 и 2 вируса гепатита D. Среди коренного населения республики оба генотипа были равны по

однако представления об эволюции HDV и связь разных вариантов вируса с прогрессированием заболевания и молекулярной эволюции HDV носят фрагментарный характер. В результате анализа последовательностей HDV, полученных в динамике методом секвенирования по Сенгеру, было показано существование положительного отбора в доменах, находящихся в T- и

Таблица 2

Генотипы вируса гепатита D (n=65)

Показатель	Генотип	
	I (n = 36)	II (n = 29)
Средний возраст, лет	42±12,4	41,2±8,9
Соотношение мужчины : женщины	1 : 1,6	1,3 : 1
Доля лиц коренной национальности, %	88,6	96,7
Частота формирования ЦП, %	37,1	36,6
Степень активности гепатита, %:		
- ХГ без активности	8,6	6,6
- ХГ с цитолитической активностью	54,3	36,7
- HDV-цирроз	40,0	46,7
- HDV- рак печени	5,7	-

жить примером для изучения влияния генов-кандидатов и их полиморфных вариантов на формирование HDV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы или вероятность получения устойчивого вирусологического ответа, спонтанного клиренса у пациентов с разной скоростью прогрессирования заболевания печени и разной активностью заболевания. Полученные результаты расширяют представления о течении HDV-инфекции и могут быть применены для формирования приоритетных групп по назначению противовирусной терапии и разработке персонализированного подхода к ведению лиц с HDV-инфекцией. Для объективной оценки ситуации по HDV-инфекции и повышению эффективности профилактических мероприятий рекомендуется введение официальной регистрации HDV-инфекции.

Финансовая поддержка. Статья подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-315-90046).

Литература

1. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D / Т.Д. Абдурахманов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 288 с.
2. Blohina N.P. Chronic virus hepatitis delta (clinics, diagnostics, treatment): Abstract.diss. ... doct. med.sciences. - M., 1989. - 48 p.
3. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Юшук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.]; под общ. ред. Н. Д. Юшук. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 368 с.
4. Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment / N.D. Yushchuk, E.A. Klimova, O.O. Znoiko [et al.]; under edit. N. D. Yushchuk - 3rd ed., reprint. and add. - M.: GEOTAR-Media, 2018. - 368 p.
5. Есменбетов К. И. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия) / К. И. Есменбетов, Д. Т. Абдурахманов, А. В. Одинцов, Н. А. Мухин // Клиническая медицина. - 2013. - № 1. - С. 22-26.
6. Esmembetov K.I. Contemporary concepts about pathogenesis, natural course and treatment of hepatitis delta (35 years since the discovery) / K.I. Esmembetov, D.T. Abdurakhmanov, A.V. Odintsov, N.A. Mukhin // Clinical medicine. - 2013. - No. 1. - P. 22-26.
7. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К. В. Жданов, Ю. В. Лобзин, Д. А. Гусев, К. В. Козлов. - СПб.: Фолиант, 2015. - 304 с.
8. Zhdanov K.V. Viral hepatitis / K.V. Zhdanov, Yu.V. Lobzin, D. A. Gusev, K.V. Kozlov. - St. Petersburg: Folio, 2015. - 304 p.
9. Исаева О.В. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза / О. В. Исаева, К. К. Кюреган // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8. - № 2. - С. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
10. Isayeva O. V. Viral hepatitis delta: an underestimated threat / O.V. Isayeva, K.K. Kyuregan // Infectious diseases: news, opinions, training. - 2019. - Т. 8. - No. 2. - P. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
11. Кожанова Т.В. Вирусный гепатит дельта: существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? / Т. В. Кожанова, Л. Ю. Ильченко, М. И. Михайлов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - Т. 112, № 12. - С. 4-12.
12. Kozhanova T. V. Viral hepatitis Delta: is there the problem of Delta-infection in the Russian Federation? / T.V. Kozhanova, L.Y. Ilchenko, M.I. Mikhailov // Experimental and clinical gastroenterology. 2014. - Т. 112, No. 12. - P. 4-12.
13. Михайлов М.И. Гепатит В и гепаднавирусы: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / М.И. Михайлов. - М., 1988. - 43 с.
14. Mikhailov M. I. Hepatitis B and hepadnaviruses: abstr. diss. ... Doctor of medical sciences / M. I. Mikhailov. - M., 1988. - 43 p.
15. Молекулярно-генетический анализ изолятов вируса гепатита дельта, циркулирующих в Республике Саха (Якутия) / С. С. Слепцова, О. В. Исаева, А. А. Карлсен [и др.] // Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 19-20 сентября 2019 г. - М.: ООО «Гепатит-инфо», 2019. - С. 40.
16. Molecular genetic analysis of isolates of the hepatitis Delta circulating in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova, O.V. Isaeva, A.A. Carlsen [et al.] // Viral hepatitis. Achievements and new perspectives: proceedings of the XII all-Russian scientific-practical conference with international participation, Moscow, 19-20 September 2019 - M.: ООО "Hepatitis-info", 2019. - 40 p.
17. Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия) / С. И. Семенов, М. М. Писарева, А. В. Фадеев [и др.] // Журнал инфектологии. - 2020. - Т. 12, № 2. - С. 112-113.
18. Structure of the hepatitis Delta in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.I. Semenov, M.M. Pisarev, A.V. Fadeev [et al.] // Journal Infectology. - 2020. - Vol. 12, No. 2. - P. 112-113.
19. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. - М., 2017. - 208 с.
20. Sleptsova S. S. Parenteral viral hepatitis and its outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova. - M., 2017. - 208 p.
21. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2013. - 288 с.
22. Chissov V.I. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. - M.: FSBI MSOI named. P.A. Herzen, 2013. - 288 p.
23. Andernach I. E., Leiss L. V., Zekiba S. T. Characterization of Hepatitis Delta Virus in Sub-Saharan Africa // J. Clin. Microbiol. 2014; 52: 1629-1636. DOI: 10.1128/JCM.02297-13
24. Gonzales-van Horn S. R., Farrar J. D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections // Journal of Leukocyte Biology. 2015; Aug; 98(2): 185-194. DOI: 10.1189/jlb.3ru0315-099r.
25. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia // Russia J. Gen. Virol. 2001; 82: 2709-2718. DOI: 10.1099/0022-1317-82-11-2709.
26. Karatayli S. C., Bozdayi M., Karatayli E., et al. Interleukin-28 gene polymorphisms may contribute to HBsAg persistence and the development of HBeAg-negative chronic hepatitis B // Liver Int. 2015; 35 (3): 846-853. DOI:10.1111/liv.12595
27. Lee M. H., Yang H. I., Lu S. N. et al. Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk //Sci Rep. 2015; 5: 17030. DOI:10.1038/srep17030
28. Liao B., Zhang F., Lin S., He H., Liu Y., Zhang J., Xu Y., Yi J., Chen Y., Liu H., Wang Z., Cai W. Epidemiological, clinical and histological characteristics of HBV/HDV co-infection: a retrospective cross-sectional study in Guangdong, China // PLoS One. 2014; Dec 22; 9 (12): 115888. doi: 10.1371/journal.pone.0115888.
29. Ma N., Zhang X., Yang L., Zhou J., Liu W., Gao X., Yu F., Zheng W., Ding S., Gao P., Yuan M., Liu D. Role of Functional IFNL4, IFNL1, IFNA, IFNAR2 Polymorphisms in Hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population // J. Viral. Hepat. 2018; 25. 3 : 306-313. DOI: 10.1111/jvh.12817.
30. Pascarella S., Negro F., Hepatitis D virus: an update // Liver Int. 2011; 31 : 7-21.
31. Rizzetto M., Canese M., Aricco S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // Gut. 1977; 18 : 997-1003.
32. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. //J. Hepatol. 2009; 50 : 1043-1050.
33. Rizetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D. // Semin. Liver. Dis. 2012 ; 32 : 211-219.
34. Rizetto M. The adventure of delta //Liver Int. 2016; 36 : 135-140.
35. Romeo R., Bellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014 // World J. Hepatol. - 2015; 7 (22) : 2389-2395. DOI: 10.4254/wjh.v7.i22.2389
36. Shirvani-Dastgerdi E., Amini-Bavil-Olyaei S., Alavian S.M., Trautwein C., Tacke F. Comprehensive analysis of mutations in the hepatitis delta virus genome based on full-length sequencing in a nationwide cohort study and evolutionary pattern during disease progression //Clin. Microbiol. Infect. 2015; 21.: 510. http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.008
37. Watanabe H., Nagayama K., Enomoto N. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype 1b variant is correlated with progressive liver disease // J. Gen Virol. 2003; 84: 3275-3289. https://doi.org/10.1099/vir.0.19499-0
38. Wranke A., Lourdes M. Pinheiro B., et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN) // Liver Int. 2018; 38: 842-850. DOI: 10.1111/liv.13604