

# ГЕПАТИТ D

## Самый вирулентный вирус гепатита

Вирус гепатита D (ВГD), вероятно, является самым уникальным среди всех вирусов гепатита, а также самым вирулентным.

Как вирус он неполноценен. Вирус гепатита D не может реплицироваться и инфицировать человека, если он не заражен вирусом гепатита В. Чтобы репродуцироваться в организме человека-хозяина, вирусу гепатита D необходима внешняя оболочка вируса гепатита В (ВГВ), которая называется поверхностным антигеном.

Этим вирусом на текущий момент инфицировано 15 миллионов человек в мире, большей частью взрослых. Он наиболее распространен среди инъекционных наркоманов и в странах Средиземноморья. Большинство детей, инфицированных вирусом гепатита D, живут в Италии и в Греции, и небольшое количество — в Северной Африке. Не существует данных о том, какое количество детей во всем мире инфицировано вирусом гепатита D.

Несмотря на то, что вирус гепатита В распространен среди населения Азии, вирус гепатита D там практически неизвестен и выявляется главным образом у лиц, принимающих инъекционные наркотики.

Вирус гепатита D, так же как и вирус гепатита В, передается через кровь и жидкости организма. Симптомы гепатита D идентичны с проявлениями других форм вирусных гепатитов и включают в себя желтуху, лихорадку, недомогание, темную мочу и тошноту. Несмотря на то что симптомы сходны, заболевание гепатитом D протекает в более тяжелой форме, чем заболевание только гепатитом В.

Опубликованных данных о том, как дети переносят суперинфекцию, недостаточно, однако врачи утверждают, что заболевание у детей сходно с заболеванием у взрослых, при котором быстро развивается поражение печени. У большинства хронически инфицированных ВГВ детей болезнь протекает бессимптомно, без видимых признаков поражения печени. Если же они дополнительно инфицированы ВГD, у них развивается тяжелое поражение печени в результате суперинфекции.

### Что такое вирус гепатита D?

Вирус идентифицировал итальянский врач д-р Марио Ризетто в 1977 году. Изучая клетки печени пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, он обнаружил новый антиген (вредную, чужеродную субстанцию), не относящийся к трем основным антигенам вируса гепатита В, включающим в себя поверхностный, ядерный и е-антиген.

Существуют два типа инфицирования: коинфицирование и суперинфицирование вирусом гепатита D.

- Коинфицирование происходит, если пациент одновременно инфицируется вирусом гепатита D и вирусом гепатита В. Большая часть таких пациентов полностью выздоравливает, однако при этом наблюдается больший уровень злокачественного нарушения функции печени и смертности, чем при инфицировании только вирусом гепатита В.
- Суперинфицирование происходит, если больной с хроническим инфицированием вирусом гепатита В заражается вирусом гепатита D. У таких пациентов, как правило, наблюдается внезапное ухудшение состояния при заболевании печени. У пациентов с гепатитом В, которые хронически инфицируются вирусом гепатита D, наблюдается очень высокий уровень цирроза и развития терминальных стадий заболеваний печени, что делает такое суперинфицирование очень опасным.

Проводя эксперименты на протяжении нескольких лет и, наконец, изолировав этот вирус у шимпанзе, ученые назвали его гепатитом D. Этот вирус является дефектным одноцепочечным РНК-вирусом. У РНК-вирусов генетическая информация хранится в РНК, в то время как у клеток и у некоторых других вирусов — в ДНК.

Этот вирус имеет самый маленький геном (генетический материал) среди всех известных вирусов животных. Вирус гепатита D нуждается в части вируса гепатита В — внешней оболочке ВГВ, которая называется поверхностным антигеном, — для того чтобы синтезировать свою собственную протеиновую оболочку и инкапсулировать свое генетическое ядро. Вирус гепатита D может успешно продолжать репликацию у людей, у которых содержание поверхностного антигена вируса гепатита В снизилось до неопределяемых уровней.

Как и ВГВ, ВГD внедряет свой генетический материал в клетки печени и начинает себя репродуцировать. Уникальным в вирусе гепатита D является то, что он реплицируется так, как реплицируются вирусы растений. Когда весь генетический материал вируса воспроизведен в клетке-«хозяине», вирус завершает самосборку, инкорпорируя поверхностный антиген гепатита В. После этого он высвобождается из клетки-хозяина как полноценный вирус гепатита D, способный инфицировать новые клетки.

Исследователи полагают, что вирус гепатита D непосредственно повреждает клетки печени. Этим он отличается от инфицирования вирусом гепатита В, при котором большая часть повреждений печени вызывается попытками собственной иммунной системы организма уничтожить пораженные клетки.

На сегодняшний день исследователи во всем мире идентифицировали три генотипа, или региональных варианта ВГD. Генотип 1 широко распространен во всем мире, генотип 2 уникален и встречается только в Японии, генотип 3 происходит из Южной Америки и связан с тяжелой формой вирусного гепатита D, характеризующейся высокой смертностью и повреждением печени в виде образования морулоподобных клеток.

Группа канадских гастроэнтерологов изолировала и детально изучила молекулярную биологию вируса гепатита D, исследовав последовательность его нуклеотидов. Они обнаружили, что в определенном участке вируса часто происходят мутации. Исследователи полагают, что этот вирус способен быстро мутировать и вырабатывать намного большее количество генотипов вируса гепатита D, чем было известно ранее.

### **Где чаще всего происходит инфицирование вирусом гепатита D?**

В основном, заражение ВГD отражает эпидемиологию распространения ВГВ, но с некоторыми только ему присущими вариациями.

В странах с низким и средним уровнем хронического или длительного инфицирования ВГВ, наблюдается незначительное преобладание ВГD среди лиц с хроническим гепатитом В. Инфицирование ВГD в этих странах распространено, в основном, среди инъекционных наркоманов и лиц, страдающих гемофилией.

В странах с умеренным или высоким уровнем хронического инфицирования вирусом гепатита В превалирование ВГD варьирует. В Южной Италии и в некоторых регионах России и Румынии ВГD часто превалирует как у бессимптомных носителей вируса гепатита В, так и среди пациентов с острой формой вирусного гепатита В.

Однако в большей части Южной Азии, на Тайване и в Китае, где заболеваемость вирусным гепатитом В чрезвычайно высока, инфицирование ВГD встречается редко.

В некоторых странах Южной Америки в бассейне реки Амазонки наблюдаются периодические эпидемии ВГD среди лиц с хроническим инфицированием ВГВ, проживающих в относительно изолированных регионах. Во время этих вспышек ВГD у больных развивалась опасная для жизни молниеносная форма гепатита, при которой смертность составляла от 10 до 20 процентов.

Остается неясным, почему ВГD, в такой степени распространенный в бассейне реки Амазонки, не встречается в Азии и относительно безвреден в Греции и на Юге Тихоокеанского региона. Исследователи предполагают, что различные генотипы ВГD вызывают различные степени повреждения печени.

Инфицирование вирусом гепатита D мало распространено в Западной Европе, США и Австралии. В США ВГD наиболее часто встречается у людей, которые контактируют с кровью или ее производными: у медицинского персонала, лиц, употребляющих инъекционные наркотики, и гемофиликов, получающих концентраты факторов свертывания крови.

### **Как передается гепатит D?**

Гепатит D является инфекцией, переносимой с кровью, передаваемой при контакте с кровью или жидкостями организма инфицированного человека. Он не так часто передается при сексуальном контакте, как гепатит B, однако передача возможна при отсутствии предохранения во время полового акта.

Согласно данным Калифорнийского тихоокеанского медицинского центра, передача при сексуальном контакте ВГD происходит реже, чем передача ВГВ. Исследователи приходят к такому заключению на основании того, что частота инфицирования ВГD намного ниже среди гомосексуалистов, чем среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики. Обе группы подвержены одинаково высокому риску инфицирования вирусом гепатита B.

Вертикальная (от матери к ребенку) передача вируса встречается редко. Исследование, проведенное в 1981 году, выявило, что из пяти детей, рожденных у матерей с наличием поверхностных антигенов гепатита B и антител к гепатиту D, только у одного ребенка были выявлены признаки инфицирования гепатитом D. Этот ребенок родился у матери с наличием e-антигена гепатита B, в то время как у остальных матерей были выявлены антитела к e-антигену. У лиц с e-антигеном, как правило, в крови циркулирует больше вирусов.

Ученые считают, что инкубационный период для ВГD колеблется в пределах от 21 до 90 дней, однако он может быть короче в случаях дополнительного инфицирования.

Кровь потенциально является источником инфекции во всех фазах острого гепатита D, однако наибольшей контагиозностью обладают больные на стадии, предшествующей развитию симптомов. Кровь у хронически инфицированных лиц, может в дальнейшем сохранять контагиозность.

### **Сочетанное инфицирование гепатитом B и D**

Сочетанное инфицирование происходит при одновременном заражении вирусами гепатита B и D.

Одновременное инфицирование вирусами гепатита B и D является более тяжелым, чем инфицирование только одним из этих двух вирусов. Уровень смертности и нарушения функции печени намного выше, чем в случае инфицирования одним только гепатитом B.

Хотя заболевание носит более тяжелый характер, чем большинство случаев инфицирования только одним вирусом гепатита, большая часть взрослых пациентов переносит острую форму заболевания, и их иммунная система успешно справляется с ВГВ. После того как вирус гепатита B был уничтожен, вирус гепатита D не может реплицироваться без поверхностного антигена гепатита B, и поэтому тоже исчезает.

В 90 — 95 процентах случаев одновременного инфицирования у взрослых заболевание начинается с приступа острого самокупирующегося гепатита, за которым следует уничтожение вирусов гепатита B и D и, в конечном итоге, выработка антител к поверхностному антигену гепатита B, что обеспечивает защитный иммунитет против гепатита B.

Согласно данным Национального центра по контролю и профилактике заболеваемости (ЦКЗ), большинство случаев сочетанного инфицирования гепатитом B и D заканчивается выздоровлением, и только от 2,4 до 4,7 процентов взрослых, инфицированных одновременно гепатитом B и D, становятся носителями хронического гепатита и подвергаются риску серьезного поражения печени.

Несмотря на отсутствие достаточного количества данных, врачи считают, что дети более подвержены развитию долговременного или хронического инфицирования ВГД, если они одновременно инфицированы вирусами гепатита В и D.

Врачи рассчитывают на то, что иммунная система детей не будет реагировать на сочетанное инфицирование так же агрессивно, как у взрослых. Они считают, что чем младше ребенок, тем больше он подвержен развитию хронической инфекции вирусом гепатита D. Эта подверженность хронической инфекции отражает ту реакцию, которая происходит у маленьких детей при контакте с вирусом гепатита В.

В случае сочетанного инфицирования, первым антителом, которое вырабатывается иммунной системой организма с целью борьбы с ВГД, является IgM (иммуноглобулин класса М), вслед за которым начинает вырабатываться IgG (иммуноглобулин класса G). Однако примерно у 15 процентов пациентов единственными признаками инфицирования ВГД может быть обнаружение только антител IgM на ранней, острой стадии заболевания, либо одних антител IgG в период реконвалесценции.

Количество антител к гепатиту D, как правило, снижается до неопределяемого уровня после того, как инфекция подавлена и в крови пациента не обнаруживаются никаких доказательств инфицирования вирусом гепатита D. Присутствие антигена гепатита D может быть обнаружено в сыворотке (крови) только у 25 процентов пациентов с сочетанным заражением гепатитами В и D.

### **Суперинфекция гепатита В и D**

Суперинфекция происходит, когда человек, уже хронически инфицированный вирусом гепатита В, инфицируется вирусом гепатита D.

Инфицирование вирусом гепатита D наиболее вирулентно у взрослых и детей, в печени которых уже циркулирует поверхностный антиген гепатита В. Даже если определяется небольшое количество поверхностного антигена ВГВ и у пациента нет никаких симптомов, вирус гепатита D может быстро реплицироваться, используя доступный поверхностный антиген вируса гепатита В. Последующее инфицирование вирусом гепатита D может быстро вызвать острый гепатит, сопровождающийся поражением печени.

Когда здоровый человек с хроническим инфицированием ВГВ начинает испытывать проявления острого гепатита, он должен быть протестирован на наличие ВГД. У взрослых с суперинфекцией вирусом гепатита D обычно развивается хроническое инфицирование вирусом гепатита D. Длительно проводимые исследования показывают, что у 70 — 80 процентов пациентов с суперинфекцией вируса гепатита D развивается хроническое поражение печени и цирроз, в отличие от 15 — 30 процентов у пациентов, инфицированных только вирусом гепатита В.

Основываясь на небольшом количестве исследований, врачи сообщают, что суперинфекция вирусом гепатита D у детей столь же агрессивна — возможно, даже более агрессивна, так как иммунная система ребенка только развивается — и быстро приводит к поражению печени. Однако отсутствуют статистические данные о том, у какого процента детей с наличием ВГД развивается цирроз.

Когда у детей и взрослых с хроническим инфицированием ВГВ происходит заражение вирусом гепатита D, протекающее по типу суперинфекции, постепенно снижается уровень поверхностного антигена вируса гепатита В и появляются антигены гепатита D, что иногда при проведении тестов способно маскировать присутствие гепатита В.

Антигены гепатита D и РНК гепатита D остаются определяемыми, потому что хроническое инфицирование вирусом гепатита D обычно происходит у большинства пациентов с суперинфекцией гепатита В и D. При этом определяются высокие уровни как IgM, так и IgG, которые будут сохраняться неопределенное время.

В случае суперинфекции наблюдается быстрое повышение уровня ферментов печени, что указывает на ее поражение.

### Когда нужно проводить тест на наличие вируса гепатита D?

Не существует какого-либо государственного стандарта или рекомендаций относительно того, когда следует проводить тестирование с целью выявления антигенов или антител к гепатиту D. В целом, врачи проводят тест на гепатит D только у пациентов, у которых уже имеется хронический или персистирующий гепатит B, и наблюдается обострение заболевания печени. Было предложено, чтобы все пациенты с хроническим инфицированием ВГВ тестировались на наличие вируса гепатита D, особенно в случаях внезапного обострения. Другие врачи рекомендуют проводить тестирование среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики особенно в случаях, если у них наблюдается желтуха, независимо от того, дают ли они позитивную реакцию на поверхностный антиген гепатита B, так как гепатит D во многих лабораторных тестах может маскировать или подавлять поверхностные антигены гепатита B.

Как считает д-р Ховард Ворман из Отделения гастроэнтерологии Колумбийского университета,

“Суперинфицирование гепатитом D следует подозревать у пациентов с хроническим гепатитом B, чье состояние резко ухудшается. При этом присутствует долговременный контакт с кровью или ее производными (например, у активного инъекционного наркомана). Диагноз коинфицирования или суперинфицирования вирусом гепатита D у пациентов с гепатитом B ставится на основании присутствия антител к вирусу гепатита D. Присутствие IgM антител указывает на острую инфекцию”.

При проведении биопсии печени образец ткани можно протестировать на наличие антигена гепатита D.

### Как предотвратить инфицирование вирусом гепатита D?

Вследствие того что репликация вируса гепатита D зависит от наличия гепатита B, гепатит D можно предотвратить, проводя профилактику инфицирования гепатитом B, вводя в организм людей, контактировавших с вирусом гепатита B, вакцину или иммуноглобулин против ВГВ, содержащие высокий уровень антител к гепатиту B.

Однако пока не существует вакцины, которая бы предотвращала суперинфекцию гепатита D у людей, хронически инфицированных вирусом гепатита B. В результате, профилактика суперинфекции гепатита D сводится к ограничению контакта с кровью и жидкостями организма, которые могут содержать вирус гепатита D. Этого можно достичь, практикуя безопасный секс, предпринимая стандартные меры предосторожности для предотвращения контакта с кровью и другими жидкостями организма, а также используя одноразовые шприцы для инъекций.

### Симптомы инфицирования вирусом гепатита D

Симптомы инфицирования вирусом гепатита D сходны с симптомами при инфицировании гепатитом B. Они, как правило, проявляются внезапно и включают в себя усталость, плохой аппетит, лихорадку, рвоту, иногда боль в суставах и высыпания на коже. Моча окрашивается в темный цвет, может появиться желтуха.

У детей лихорадки может и не быть, однако она может присутствовать у подростков.

Согласно исследованиям, проведенным среди взрослых пациентов, цирроз развивается у 60 – 70 процентов инфицированных ВГD, что является гораздо более высоким показателем, чем у пациентов, страдающих только гепатитом B или C. Болезнь может быстро прогрессировать, и после перенесенного острого гепатита в течение 1 – 2 лет у 15 процентов пациентов развивается цирроз.

### Лечение гепатита D

В прошлом исследования в достаточном количестве не проводились, препаратов для эффективного лечения при инфицировании ВГD так же не было.

На сегодняшний день большинство исследований проводилось в районе Средиземноморья, где наблюдается более высокий уровень инфицирования ВГD как у взрослых, так и у детей. Учитывая тяжесть его протекания, необходимо отметить, что гепатит D слабо поддается лечению, быстро реактивируется и может привести к нарушению функции печени.

В настоящее время альфа-интерферон является одним из немногих препаратов, применяемых у детей и взрослых, который способен оказать помощь при лечении гепатита D. Однако его применение имеет свои ограничения. Около половины пациентов не реагируют на терапию интерфероном, и часто после окончания 48-недельного курса лечения происходит рецидив заболевания.

По данным д-ра Патриции Фарси из Института внутренних болезней при Университете Калиари в Италии, альфа-интерферон остается самым эффективным препаратом для лечения гепатита D. В предварительных исследованиях использование противовирусного агента рибавирина не привело к подавлению репликации вируса гепатита D.

Комбинированная терапия редко применялась для лечения гепатита D. Как сообщила д-р Фарси, в одном исследовании, при котором в течение двух недель применяли ацикловир, а затем проводили четырехмесячный курс лечения альфа-интерфероном, результаты не отличались от полученных при применении тех же доз только альфа-интерферона. Сходные результаты были получены в исследованиях комбинированной терапии ламивудином и интерфероном.

Д-р Фарси и ученые другого медицинского центра в Италии провели два крупных исследования, используя разные дозы интерферона при лечении взрослых больных гепатитом D в Италии и в Сардинии, где заболевание является эндемичным. Они обнаружили, что лечение более высокими дозами интерферона вызывало значительное улучшение функций печени и снятие воспаления.

Однако при этом и других исследованиях, наблюдался высокий уровень рецидивов после окончания лечения интерфероном. Д-р Фарси отмечает, что в этом исследовании постоянная биохимическая реакция на лечение наблюдалась только у 35 процентов пациентов, которых лечили более высокими дозами интерферона.

Д-р Фарси считает, что существуют генетические варианты вируса гепатита D, которые вызывают поражение печени различной степени тяжести. Она предполагает, что альфа-интерферон снижает репликацию вируса гепатита D до уровня, который не вызывает поражение печени, однако никогда полностью не уничтожает вирус.

Д-р Фарси отмечает, что “несмотря на обнадеживающие результаты применения высоких доз, очевидно, что интерферон не является излечивающим средством в случае гепатита D, как показывает недостаточное уничтожение вирусов даже у пациентов со стойкой реакцией на лечение”.

Д-р Фарси также предполагает, что раннее выявление и лечение хронического инфицирования ВГD (в течение двух лет инфицирования) может уменьшить или замедлить процесс поражения печени. Она обнаружила, что демографические факторы, такие как возраст, пол или этническая принадлежность не влияют на то, как пациенты реагируют на терапию.

Д-р Фарси рекомендует взрослым лечение высокими дозами альфа-интерферона — по 9 миллионов единиц три раза в неделю на протяжении, по меньшей мере, одного года. Она отмечает, что в то время как доза в 5 миллионов единиц в сутки переносится лучше, реакция на лечение выражена не так ярко.

Прежде чем начинать лечение, следует произвести биопсию печени, чтобы оценить степень прогрессирования заболевания.

Исследователи отмечают, что реакция на лечение интерфероном при хроническом инфицировании вирусом гепатита D более замедлена и составляет до 10 месяцев после начала лечения в противоположность 1 — 3 месяцам при хроническом гепатите В или С. Рекомендуется прекратить лечение, если в течение одного года не будет наблюдаться никакой реакции.

Интерферон не рекомендуется применять пациентам со сниженной функцией иммунной системы и больным с декомпенсированным циррозом печени.

### Лечение детей

В конце 90-х годов врачи Отделения внутренних болезней и педиатрии Университета Иоаннины в Греции наблюдали семерых детей, хронически инфицированных вирусом гепатита D. Им назначали альфа-интерферон три раза в неделю.

В то время как уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) (фермента печени, который высвобождается при повреждении гепатоцитов) снижался в период лечения у всех семерых детей, уровень антител к гепатиту D и IgG антител к гепатиту D у всех детей оставался положительным. У четверых детей уровень РНК гепатита D оставался положительным. Ни у одного ребенка в результате лечения не наблюдалась сероконверсия или исчезновение поверхностного антигена ВГВ и не появлялись антитела к поверхностному антигену. Врачи назвали результаты исследования разочаровывающими.

Лечение альфа-интерфероном вызывало легкую лихорадку и недомогание, однако дети в этот период исследования продолжали оставаться активными и посещали школу. Два ребенка во время исследования набрали вес.

Исследователи пришли к следующему заключению: "Исследование косвенно указывает на то, что крайне необходимы более эффективные лекарства и новые подходы на молекулярном уровне генома ВГD для осуществления контроля среди лиц, уже зараженных вирусом... В итоге, неудовлетворительные результаты терапии... в дальнейшем усиливают необходимость расширенной вакцинации против вируса гепатита В".

### Пересадка печени как метод лечения

На сегодняшний день трансплантация печени у пациентов, зараженных вирусом гепатита D, дает разнородные и неокончательные результаты.

В соответствии с докладом д-ра Сиана Р. Лэйси из Отделения гастроэнтерологии Университета "Кейз Вестерн Резерв" (Университетские госпитали Кливленда) трансплантация печени пациентам с суперинфекцией гепатитом В и D не давала положительных результатов. Он выявил, что "... молниеносный, опасный для жизни гепатит в результате повторного инфицирования гепатитом В и D в трансплантированной печени вызывал смерть пациентов или необходимость новой пересадки".

Другие исследователи обнаружили, что гепатит D рецидивирует у предварительно инфицированных лиц, которым была произведена трансплантация печени. Хотя, по всей видимости, нет доказательств того, что поверхностные антигены гепатита В появляются вскоре после трансплантации, нескольких интактных клеток печени, инфицированных гепатитом D, достаточно для того, чтобы вызвать рецидив гепатита D.

## **Библиография**

Dalekos GN, et al, *Interferon-alpha Treatment of Children with Chronic Hepatitis D Virus Infection* Hepatogastroenterology 2000 July/August; 47 (34):1072-6.

Farci P, *Treatment of Chronic Hepatitis D. Infections in Medicine*. October 2001; Vol. 18, No. 10.  
<http://www.medscape.com/SCP/IIM/1997/v14.n12/m3080.farci/m3080.farci.html>

*Hepatitis D, Pediatric Database (PEDBASE)*. <http://www.icodata.com>

Interview: Dr. Philip Rosenthal, medical director of the Pediatric Liver Transplant Program and director of Pediatric Hepatology at the University of California at San Francisco

Lacey SR, *Hepatitis D*. <http://www.emedicine.com/med/topic994.htm>

National Centers for Disease Control and Prevention. Section on hepatitis D.  
[http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep\\_d/slide\\_1.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_d/slide_1.htm)

Poisson V, et al, *A Canadian Isolate of Hepatitis D (Delta) Virus*. Official Journal of The Canadian Association of Gastroenterology. July/August 2000, Volume 14.

Smedile A, et al, *Hepatitis D Viremia Following Orthotopic Liver Transplantation*. Hepatology June 1998, 27(6) : 1723-9.

Smedile A, et al, *Infection with the Delta Agent in Chronic HBsAg Carriers*. Gastroenterology, December 1981 (6): 992-7.

Snyder JD, Pickering LK, *Viral Hepatitis*. Nelson Textbook of Pediatrics, Sixteenth edition, published by the W.B. Saunders Company.