

Гепатит D у ВИЧ-инфицированных в Европе

Vincent Soriano^a, Daniel Grint^b, Antonella d'Arminio Monforte^c, Andrzej Horban^d, Clifford Leen^e, Eva Poveda^a, Francisco Antunes^f, Stephane de Wit^g, Jensh Lundgren^{h,i}, Juergen Rockstroh^j, Lars Peters^h

Актуальность. Вирус гепатита D (HDV) — возбудитель наиболее агрессивной формы хронического гепатита. О его распространенности, эпидемиологии, динамике серологических и вирусологических показателей и естественном течении известно немного.

Методы. В исследовании EuroSIDA участвовало 16 597 больных с ВИЧ-инфекцией. Из них 1319 страдали вирусным гепатитом В, диагноз которого подтвержден выявлением в сыворотке поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). В разделе исследования, посвященном гепатиту D, участвовало 422 больных, сыворотка которых в момент включения в него была доступна для подтверждения HBsAg-положительности. Антитела IgG к HDV определяли с помощью иммуноферментного анализа с имеющейся в продаже тест-системой, концентрацию РНК HDV — с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Антитела к HDV выявлены у 61 из 422 HBsAg-положительных больных (частота 14,5 %). Гепатит D распространен среди потребителей инъекционных наркотиков, в частности среди жителей Южной и Восточной Европы. РНК HDV обнаружена у 87 % серопозитивных больных. Медиана ее концентрации составила $1,76 \times 10^7$ копий/мл. Концентрация ДНК вируса гепатита В у больных гепатитом D была, как правило, ниже, чем у остальных HBsAg-положительных лиц, хотя подавляющего действия HDV на репликацию вируса гепатита В генотипа D не обнаружено. Гепатит D не ускоряет переход ВИЧ-инфекции в СПИД, но увеличивает вероятность летального исхода.

Выводы. Распространенность серопозитивности к HDV при стойкой HBsAg-положительности в сочетании с ВИЧ-инфекцией составляет, по данным EuroSIDA, 14,5 %. Серопозитивность в большинстве случаев сопровождалась присутствием РНК HDV в сыворотке. Взаимодействие обоих вирусов гепатита проявлялось всегда, но при генотипе D вируса гепатита В, когда имеет место явная корепликация обоих вирусов, изменения печени были более выраженными. Таким образом, гепатит D повышает вероятность смерти вследствие поражения печени и общую смертность ВИЧ-инфицированных.

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2011, **25**:1987–1992

Ключевые слова: EuroSIDA, ВИЧ, гепатит D, печень.

^a Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III, Madrid, Spain, ^b University College London Medical School, Royal Free Campus, London, UK, ^c Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Milan, Italy, ^d Department of Infectious Diseases, Hospital for Infectious Diseases, Warsaw, Poland, ^e Department of Infectious Diseases, Western General Hospital, Edinburgh, UK, ^f Department of Infectious Diseases, Hospital Santa Maria, Lisbon, Portugal, ^g Department of Infectious Diseases, St Pierre Hospital, Brussels, Belgium, ^h Copenhagen HIV Programme, ⁱ Department of Infectious Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ^j Department of Infectious Diseases, Bonn University Hospital, Bonn, Germany.

Автор, ответственный за переписку: Dr Vincent Soriano, Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III, calle Sinesio Delgado 10, Madrid 28029, Spain.

Tel: +34 91 453 2500; fax: +34 91 733 6614; e-mail: vsoriano@dragonet.es

Получено 7 июля 2011 г.; получено с поправками 4 августа 2011 г.; принято в печать 5 августа 2011 г.

DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834babb3

ISSN: 0269-9370 © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HDV — вирус гепатита D; HBeAg — е-антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; МКИ — межквартильный интервал; ПИН — потребители инъекционных наркотиков.

Введение

Возбудителем гепатита D служит субвирусный патоген, для репликации которого необходим поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Гепатит D — самый агрессивный из вирусных гепатитов человека.¹ Мелкий (1700 пар оснований) геном вируса гепатита D (HDV), представленный однонитевой кольцевой РНК, окружен двумя белками: меньшим (24 кДа) и большим (27 кДа) D-антигенами. Вирусная частица состоит из кольцевой РНК, покрытой этими антигенами. Она окутана липидным слоем, в который инкорпорирован HBsAg, выполняющий функцию оболочечного белка.²

В мире насчитывается приблизительно 15–20 млн инфицированных HDV, что составляет 5 % больных хроническим гепатитом В.³ В странах Средиземноморья и Восточной Европы, на Среднем Востоке, в Центральной Азии, Центральной Африке, бассейне Амазонки гепатит D встречается часто, в Северной Европе, Канаде и США — редко.^{4,5} Инфекция передается половым или парентеральным путем. Описаны эпидемические вспышки среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН).⁶ Поскольку пути передачи те же, что у ВИЧ-инфекции, ВИЧ-инфицированные входят в группу риска гепатита D. Однако о его распространенности, эпидемиологии, динамике серологических и вирусологических показателей и естественном течении у больных с ВИЧ-инфекцией известно мало.

Пациенты и методы

Исследуемая группа

EuroSIDA — проспективное исследование, в котором участвовало 16 597 больных с ВИЧ-инфекцией типа 1, лечившихся в 93 медицинских учреждениях Европы, Израиля и Аргентины. (Более подробные данные опубликованы ранее.⁷) Коротко говоря, для формирования каждой группы медицинские учреждения представляют данные о больных, наблюдавшихся амбулаторно начиная с мая 1994 г., до тех пор, пока не будет достигнуто заранее установленное число участников из каждого региона. К настоящему времени сформировано 8 групп. Данные о пациентах накапливали в лечебных учреждениях в процессе проспективного наблюдения и пересылали в координационный центр каждые 6 мес. В группы I–III включали больных, у которых в предшествующие 4 мес. число лимфоцитов CD4 было менее 500/мкл. При включении в группы IV–VII это ограничение во внимание не принималось. Кроме клинических и демографических данных при включении регистрировали результаты тестов на вирусные гепатиты и анамнез антиретровирусной терапии, последний показатель числа лимфоцитов CD4 и концентрацию РНК ВИЧ в плазме. При каждом последующем осмотре проводили весь необходимый спектр биохимических исследований, определяли число лимфоцитов CD4 и концентрацию РНК ВИЧ в плазме, регистрировали даты начала и конца курсов каждого антиретровирусного препарата и препаратов для профилактики оппортунистических инфекций. Регистрировали также даты постановки диагноза всех заболеваний, связанных со СПИДом, других тяжелых инфекций и злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции, не достигшей стадии СПИДа.

Раздел исследования, посвященный гепатиту D, включал проспективное наблюдение до марта 2011 г. 1319 (7,9 %) больных, у которых когда-либо был обнаружен HBsAg в сыворотке. К концу наблюдения HBsAg-позитивными оставалось 1084 (6,5 %) больных. Основные характеристики пациентов этой группы опубликованы ранее.^{8,9}

Маркеры вирусных гепатитов

Концентрацию ДНК вируса гепатита В (HBV) определяли методом разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA assay v3.0, Siemens, Барселона, Испания), генотип HBV — методом гибридации с помощью тест-системы InnoLiPA той же фирмы и/или путем популяционного секвенирования (HBV genotyping kit, Siemens).

Маркеры HDV удалось исследовать у 422 HBsAg-позитивных больных, образцы сыворотки которых сохранились к моменту подтверждения HBsAg-позитивности. IgG к HDV определяли с помощью иммуноферментного анализа тест-системой Radim (Мадрид, Испания), РНК HDV — с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, порог чувствительности которой составляет 10 копий/мл.¹⁰

Статистический анализ

Характеристики больных сравнивали с помощью критерия χ^2 (категориальные переменные) и непараметрических критериев Уилкоксона и Краскала—Уоллиса (непрерывные переменные). За исходный принимали уровень в день взятия образца сыворотки. Логистическую регрессию с критерием предварительного отбора значений $p < 0,1$ использовали для выявления в исследуемой группе факторов, с которыми связана серопозитивность к HDV. Многофакторную регрессионную модель Пуассона применяли для анализа сроков наступления событий, чтобы определить факторы, способствующие неблагоприятному исходу (смерти, переходу ВИЧ-инфекции в СПИД, тому и другому, смерти от поражения печени). Все данные анализировали с помощью пакета программ SAS версии 9.2 (Statistical Analysis Software, США).

Результаты

Антитела к HDV обнаружены у 61 из 422 HBsAg-позитивных больных (частота 14,5 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 11,1–17,8 %). Доля серопозитивных к HDV среди ПИН (44 из 104, 42,3 %) была выше, чем среди заразившихся в результате гомосексуальных (7 из 213, 3,3 %) или гетеросексуальных (6 из 67, 9 %) половых контактов ($p < 0,001$). Точно так же доля серопозитивных среди HBsAg-позитивных больных в Южной (21 %) и Восточной (25 %) Европе была выше, чем в Северной (9 %) и Центральной (11 %) ($p = 0,0032$; рис. 1).

В табл. 1 представлены основные характеристики серопозитивных и серонегативных к HDV пациентов. Большинство больных гепатитом D участников исследования EuroSIDA были белые (84 %), 67 % получали в период исследования антиретровирусную терапию, на фоне которой медиана числа лимфоцитов CD4 составляла 281/мкл (межквартильный интервал [МКИ] 184–

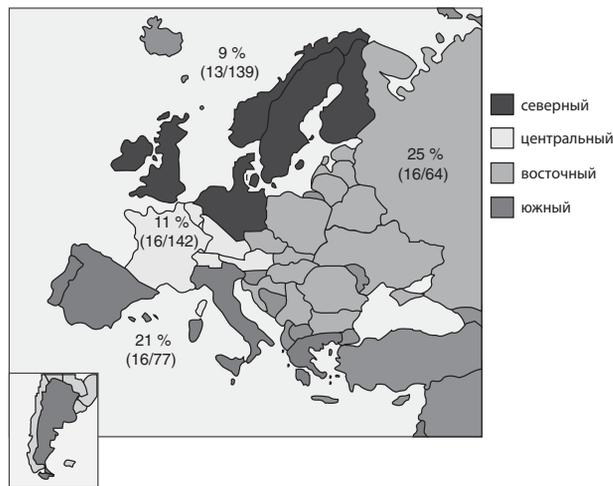


Рис. 1. Распространенность серопозитивности к HDV среди HBsAg-положительных больных с ВИЧ-инфекцией в разных регионах, по данным исследования EuroSIDA

389/мкл), а концентрация РНК ВИЧ в сыворотке была ниже доступного определения уровня.

Серопозитивные к HDV HBsAg-положительные больные были моложе серонегативных (медиана возраста 34 vs 38 лет; $p = 0,0007$), среди них было больше женщин (27,9 vs 13,9 %; $p = 0,0056$), ПИН (72,1 vs 16,6 %; $p < 0,0001$), серопозитивных к вирусу гепатита С (70,5 vs 21,1 %; $p < 0,0001$), жителей Южной и Восточной Европы (52,4 vs 26,6 %; $p < 0,0032$) и носителей HBV генотипа D (50 vs 12 %; $p < 0,01$). Однако многофакторный анализ показал, что единственным независимым фактором риска серопозитивности к HDV

у HBsAg-положительных больных с ВИЧ-инфекцией было потребление инъекционных наркотиков (отношение шансов 5,99; 95% ДИ 2,28–15,71; $p = 0,0003$).

Генотипы HBV у серопозитивных к HDV распределялись следующим образом: D (50 %), A (27 %), AD (14 %), AG (4,6 %) и ADG (4,6 %); у серонегативных — A (78 %), D (12 %), G (2,4 %), F (1,6 %), AD (1,6 %), AG (1,6 %), E (1,6 %), F (1,6 %) и C (1 %).

У 38 серопозитивных к HDV больных удалось определить концентрацию ДНК HBV и РНК HDV в сыворотке. Оба вируса присутствовали у 58 % пациентов, только HDV — у 29 %, исключительно HBV не выявлен ни в одном случае, у 13 % пациентов виремии не было. В целом концентрация РНК HDV была выше минимального доступного определения уровня у 31 (86,8 %) из 38 серопозитивных к нему больных. Медиана концентрации составляла $1,76 \times 10^7$ копий/мл (МКИ $2,59 \times 10^3$ – $8,89 \times 10^9$).

У серопозитивных к HDV больных обнаружено соответствие уровня ДНК HBV в сыворотке генотипу последнего. Уровень выше 10^7 МЕ/мл наблюдался только при генотипе D. В то же время среди серонегативных к HDV с высокой концентрацией ДНК преобладали носители генотипа A (81 %).

Доля больных с доступным определением уровнем ДНК HBV среди серопозитивных и серонегативных к HDV статистически значимо не отличалась (59 vs 63 % соответственно; $p = 0,54$). Однако медиана концентрации ДНК у серопозитивных была значительно ниже, чем у серонегативных (949 vs 24 522 МЕ/

Таблица 1. Основные характеристики больных с ВИЧ-инфекцией в сочетании с хроническим гепатитом В, страдающих и не страдающих гепатитом D

Показатель	Все HBsAg-положительные больные	Серопозитивные к HDV	Серонегативные к HDV	<i>p</i>
Число больных, <i>n</i> (%)	422	61 (14,5)	361 (85,5)	
Медиана возраста, лет	37	34	38	0,0007
Мужчины, %	84,1	72,1	86,1	0,0056
Белые, <i>n</i> (%)	357 (84,6)	54 (88,5)	303 (83,9)	0,36
Группы риска, <i>n</i> (%)				< 0,0001
Мужчины-гомосексуалисты	213 (50,5)	7 (11,5)	206 (57,1)	
ПИН	104 (24,6)	44 (72,1)	60 (16,6)	
Лица гетеросексуальной ориентации	67 (15,9)	6 (9,8)	61 (16,9)	
Другие	38 (9,0)	4 (6,5)	34 (9,4)	
Показатели, отражающие течение ВИЧ-инфекции				
Медиана числа лимфоцитов CD4, клетки/мкл	285	281	294	0,53
Медиана наименьшего числа лимфоцитов CD4, клетки/мкл	142	143	141	0,90
Медиана концентрации РНК ВИЧ в плазме, log копий/мл	2,7	2,7	2,7	0,77
Больные, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию, <i>n</i> (%)	310 (73,5)	41 (67,2)	269 (74,5)	0,23
Больные, получающие ламивудин, тенофовир или эмтрицитабин, <i>n</i> (%)	299 (70,9)	41 (67,2)	258 (71,5)	0,50
Маркеры вирусных гепатитов				
Серопозитивность к вирусу гепатита С, <i>n</i> (%)	119 (28,2)	43 (70,5)	76 (21,1)	< 0,0001
Наличие ДНК HBV в сыворотке, %	61	59	63	0,54
Медиана концентрации ДНК HBV в сыворотке, МЕ/мл	19 346	949	24 522	0,003
Больные с концентрацией ДНК HBV в сыворотке > 10^7 МЕ/мл, %	17	11	20	0,11
Генотип HBV, %				< 0,0001
D	39	50	12	< 0,01
A	56	27	78	< 0,01

Таблица 2. Прогностические факторы уровня ДНК HBV в сыворотке

Показатель		Расчетное значение	95% ДИ		<i>p</i>
Пол	Женский	-0,0923	-0,3678	0,1831	0,5112
	Мужской	0,0	0,0	0,0	
Расовая принадлежность	Небелая	-0,1693	-0,444	0,1053	0,2269
	Белая	0,0	0,0	0,0	
Возраст, десятилетия	0,0616	-0,0422	0,1654	0,245	
Исходное число лимфоцитов CD4, 100 клеток/мкл	0,0042	-0,0584	0,0668	0,8947	
Минимальное число лимфоцитов CD4, 100 клеток/мкл	-0,0418	-0,1366	0,0529	0,3864	
Исходная концентрация РНК ВИЧ, log копий/мл	0,059	-0,0219	0,1399	0,1528	
Применение противовирусных препаратов, активных в отношении HBV	Ламивудин	-0,1776	-0,4052	0,0499	0,126
	Тенофовир	-0,0021	-0,4164	0,4121	0,9919
	Эмтрицитабин	-0,7497	-1,7887	0,2893	0,1573
	Серопозитивность в отсутствие данных относительно РНК	-0,8021	-1,2297	-0,3745	0,0002
Серопозитивность к HDV и наличие его РНК в сыворотке	Серопозитивность + отсутствие РНК вируса в сыворотке	-0,3092	-1,1975	0,579	0,495
	Серопозитивность + наличие РНК вируса в сыворотке	-0,6087	-0,9801	-0,2373	0,0013
	Серонегативность	0,0	0,0	0,0	
Наличие антител к вирусу гепатита С	Нет данных	0,0953	-0,1996	0,3903	0,5263
	Серопозитивность	0,0296	-0,2272	0,2863	0,8214
	Серонегативность	0,0	0,0	0,0	
Генотип HBV	Неизвестен	-3,8011	-4,2264	-3,3758	< 0,0001
	A	-0,4996	-0,9672	-0,0319	0,0363
	Другой	-1,1374	-1,7584	-0,5164	0,0003
	D	0,0	0,0	0,0	—
Регион	Южный, Аргентина	0,2219	-0,1102	0,554	0,1903
	Западный	0,2397	-0,0802	0,5596	0,1419
	Северный	0,3693	0,0458	0,6928	0,0253
	Восточный	0,0	0,0	0,0	

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

мл соответственно; $p = 0,003$). Кроме того, среди серонегативных отмечалась тенденция к увеличению доли больных с концентрацией ДНК HBV, превышающей минимальный доступный определению уровень ($> 10^7$ МЕ/мл), по сравнению с серонегативными (20 vs 11 %; $p = 0,11$).

В табл. 2 представлены результаты многофакторного регрессионного анализа относительно связи ряда показателей с уровнем ДНК HBV в сыворотке. Учитывая, что некоторые антиретровирусные препараты (ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин) активны в отношении HBV, лечение ими тоже включили в число анализируемых факторов. Серопозитивность к HDV при наличии его РНК в сыворотке и в тех случаях, когда ее определение не проводилось, сопровождалась относительно низким уровнем ДНК HBV в сыворотке. Кроме того, невысокий уровень ДНК отмечен при генотипах вируса, отличных от D, тогда как у жителей Северной Европы содержание ДНК было высоким.

Проспективный анализ в рамках исследования EuroSIDA позволил установить, что у 31 HBsAg-положительного больного ВИЧ-инфекция перешла в стадию СПИДа, 76 человек умерли. Всего переход в СПИД и/или летальный исход имели место в 91 случае. В 21 случае смерть наступила от поражения печени. Медиана про-

спективного наблюдения 422 HBsAg-положительных больных составила 90,2 мес. (МКИ 51,1–135,2 мес.). Как следует из табл. 3, серопозитивность к HDV статистически значимо влияет на уровень смертности по любой причине, частоту перехода в СПИД или смертности от поражения печени, но не влияет на саму по себе частоту перехода в СПИД.

Обсуждение

В целом распространенность серопозитивности к HDV среди ВИЧ-инфицированных больных гепатитом В составляет, по данным исследования EuroSIDA, 14,5 %. Среди больных гепатитом D преобладают ПИН, доля которых среди HBsAg-положительных больных с ВИЧ-инфекцией — 42 %. Большой по сравнению с другими регионами распространенностью инъекционной наркомании в Южной и Восточной Европе объясняется и большая частота серопозитивности к HDV, а также ее соответствие уровню серопозитивности к вирусу гепатита С. Последний передается преимущественно не половым, а парентеральным путем.¹¹

При одновременном обследовании в рамках EuroSIDA более чем у 85 % серопозитивных больных уровень РНК HDV в сыворотке оказался выше порога

Таблица 3. Прогностические факторы перехода ВИЧ-инфекции в СПИД, смерти или того и другого у HBsAg-позитивных больных с ВИЧ-инфекцией

Показатель	Смерть				Переход в СПИД				Переход в СПИД или смерть				Смерть от поражения печени			
	ОЧ	95% ДИ	p	ОЧ	95% ДИ	p	ОЧ	95% ДИ	p	ОЧ	95% ДИ	p	ОЧ	95% ДИ	p	
Серопозитивность vs серонегативность к HDV	2,2346	1,1664	0,0154	1,6041	0,5641	4,5617	0,3755	2,1702	1,2176	3,8678	0,0086	4,4403	1,4554	13,5472	0,0088	
Число лимфоцитов CD4, 100 клеток/мкл	0,7047	0,5830	0,0003	0,4781	0,3272	0,6985	0,0001	0,6917	0,5819	0,8223	<	0,3515	0,2053	0,6020	0,0001	
Минимальное число лимфоцитов CD4, 100 клеток/мкл	0,7547	0,5535	0,0752	1,2799	0,8142	2,0118	0,2849	0,8426	0,6434	1,1035	0,2135	0,5441	0,2623	1,1285	0,1020	
Концентрация РНК ВИЧ в плазме, log копий/мл	1,3096	1,0871	0,0045	1,3952	1,0395	1,8725	0,0265	1,3180	1,1113	1,5632	0,0015	0,9832	0,6985	1,3840	0,9227	
Антиретровирусная терапия	0,6305	0,3491	0,1262	0,9969	0,3948	2,5177	0,9948	0,8018	0,463	1,3886	0,4305	0,5770	0,1826	1,8236	0,3490	
Мужчины vs женщины	0,5019	0,2522	0,9986	1,0929	0,3662	3,2613	0,8735	0,5322	0,2887	0,9811	0,0433	0,5800	0,1600	2,1021	0,4070	
Возраст, десятилетия	1,9458	1,5042	<0,0001	1,1973	0,7726	1,8554	0,4205	1,6678	1,3146	2,1158	<	2,0735	1,2338	3,4846	0,0059	
Белые vs небелые	1,4047	0,6566	3,0050	0,3811	0,9129	2,4852	0,8584	1,1831	0,6155	2,2741	0,6139	2,4494	0,4823	12,4386	0,2799	
Серопозитивность vs серонегативность к вирусу гепатита С	1,2738	0,7400	0,3825	1,2242	0,5173	2,8972	0,6453	1,1223	0,6785	1,8564	0,6532	0,8557	0,2852	2,5676	0,7811	
Генотипы HBV: A vs D	1,6783	0,4642	0,4297	2,3124	0,2121	25,2079	0,4916	1,5694	0,5062	4,8655	0,4349	0,5787	0,0835	4,0090	0,5797	
Другие vs генотип D	1,3567	0,2845	0,7019	1,1896	0,0639	22,1587	0,9074	1,0521	0,2504	4,4197	0,9447	0,4626	0,0306	6,9884	0,5779	
Неизвестный vs генотип D	1,1091	0,3255	3,7791	2,6682	0,2837	25,0951	0,3908	1,1177	0,3835	3,2576	0,8385	0,5982	0,1025	3,4905	0,5680	
Регион	0,9011	0,4672	1,7379	1,3922	0,5083	3,8136	0,5198	1,0661	0,5881	1,9327	0,8330	1,5443	0,4317	5,5243	0,5040	
Юг vs север	0,5784	0,3172	1,055	0,8994	0,3585	2,2566	0,8213	0,6205	0,3593	1,0715	0,0869	1,3737	0,474	3,98140	0,5587	
Запад vs север	0,5843	0,2360	1,4471	0,2456	Не поддается оценке	Не поддается оценке	Не поддается оценке	0,4808	0,1964	1,1771	0,1089	Не поддается оценке	Не поддается оценке	Не поддается оценке	Не поддается оценке	

ОЧ — отношение частот.

обнаружения. Следует отметить, что при проспективном наблюдении вирусная РНК в сыворотке выявлена у большинства остальных серопозитивных лиц, но ее концентрация, так же как и уровень ДНК HBV, у них колебалась.¹² О взаимном влиянии HBV и HDV хорошо известно.^{12,13} Интересно, что в нашем исследовании суперинфекция HDV особенно часто обнаруживалась у носителей HBV генотипа А, в то время как явная корепликация обоих вирусов чаще наблюдалась у носителей HBV генотипа D. Возможно, в последнем случае корепликация усиливает повреждение печени.¹⁴ Зависящие от генотипа различия во влиянии суперинфекции HDV на репликацию HBV отмечены у устойчивых к ламивудину мутантов этого вируса, которые ослабляют репликацию HDV, снижая его секрецию.¹⁵ По нашим данным, взаимовлияние HDV и HBV чаще наблюдается при генотипе А, нежели D. Возможно, это объясняется тем, что генотип А образует меньше HBsAg, чем генотип D. Мы не изучали уровень е-антигена вируса гепатита В (HBeAg), наличие которого в сыворотке сопровождается более высоким уровнем HBsAg.^{16,17} У взрослых он чаще обнаруживается при носительстве генотипа А, а не D.¹²

Лечение хронического гепатита D — задача сложная.¹⁸ HDV использует для репликации полимеразу гепатоцитов человека, поэтому аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, подавляющие вирусные полимеразы как блокирующие конкуренты, на репликацию HDV прямого воздействия не оказывают. Согласно современным рекомендациям, хронический гепатит D лечат пегилированным интерфероном-α не менее 12 мес.^{19,20} В будущем возможно применение ингибиторов прениляции.²¹ Между тем появились сообщения о благоприятном влиянии такого сильнодействующего аналога нуклеозидов и нуклеотидов, как тенофовир, на течение гепатита D и сопутствующего гепатита В, в частности о нормализации активности печеночных ферментов, снижении уровня РНК HDV в сыворотке вплоть до не поддающегося определению, исчезновении из сыворотки HBsAg и/или появлении антител к нему.^{22,23} Другие аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, например ламивудин²⁴ и адефовир,²⁰ подобного действия не оказывали. Однако тенофовир благоприятно влияет на течение гепатита D только при HBV генотипа А и/или HBeAg-позитивности. Причина этого остается неясной. Вероятно, препараты, резко подавляющие репликацию HBV, лишь при определенных его вариантах препятствуют репликации HDV из-за уменьшенного синтеза белка HBsAg генотипа А по сравнению с другими генотипами, например D. Образование HBsAg и репликация вируса прекращаются при HBeAg-негативном хроническом гепатите В, когда все большая доля HBsAg кодируется вирусным геномом, интегрированным в геном клетки-хозяина, а не ковалентной кольцевой закрытой ДНК в гепатоците.¹⁶ В нашем исследовании результаты определения HBeAg не регистрировали, но данные других авторов¹² дают основания считать, что негативность по этому антигену при генотипе D встречается чаще, чем при генотипе А.

Недостаток нашего исследования в том, что, как указано выше, не регистрировались данные определения HBeAg, а это могло опосредованно повлиять на интерпретацию зависимости концентрации РНК HDV в сыворотке от генотипа HBV. Кроме того,

другие маркеры HDV определяли только у HBsAg-положительных больных. Наличие антител к HDV проверили лишь у 422 (32 %) из 1319 больных, у которых когда-либо в рамках исследования EuroSIDA выявлен HBsAg в сыворотке. Сыворотки остальных не исследовали, т. к. до момента установления HBsAg-положительности они не сохранились. Несмотря на это, число выявленных нами больных, серопозитивных к HDV (61), больше, чем в исследованиях, опубликованных ранее. В репрезентативности обследованной группы мы уверены, т. к. доля пациентов с вирусемией, обусловленной HBV и/или HDV, сравнима с таковой у 37 обследованных в Испании больных гепатитом D без ВИЧ-инфекции. Правда, частота двойной вирусемии среди наших больных была несколько выше (58 vs 40 %). Возможно, иммунодефицит создает благоприятные условия для взаимодействия HBV и HDV, характерного для смешанной инфекции, и способствует репликации обоих вирусов.^{25,26}

Согласно большинству рекомендаций, обследовать на наличие антител к HDV следует всех HBsAg-серопозитивных лиц.²⁷⁻²⁹ Активная репликация вируса при серопозитивности имеет место не всегда, поэтому необходимо определять концентрацию РНК HDV в сыворотке. При вирусемии показано лечение, т. к. на фоне ВИЧ-инфекции она сопряжена с высоким риском цирроза печени.³⁰ Наше исследование — первое, показавшее, что вирусный гепатит D относится к факторам риска смерти от поражения печени и повышает общую смертность больных с ВИЧ-инфекцией. Отказ от обследования HBsAg-положительных больных на гепатит D приводит к неблагоприятным исходам и неоправданным поискам других причин поражения печени.

Уведомления

V.S., J.R., J.L. и L.P. планировали исследование; E.P. и V.S. обеспечивали вирусологические исследования; D.G. выполнял статистический анализ; V.S., J.R., L.P., J.L., A.d.A.M., A.H., C.L., F.A. и S.W. помогали в сборе клинических и лабораторных данных и редактировании статьи.

Конфликты интересов

Конфликты интересов отсутствуют.

Литература

- Hughes S, Wedemeyer H, Harrison P. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378:73–85.
- Wedemeyer H, Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:31–40.
- Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009; 50:1043–1050.
- Abbas Z, Jafri W, Raza S. Hepatitis D: scenario in the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol* 2010; 16:554–562.
- Wedemeyer H, Heidrich B, Manns M. Hepatitis D virus infection: not a vanishing disease in Europe. *Hepatology* 2007; 45:1331–1332.

- Kucirka L, Farzadegan H, Field J, Mehta S, Winters M, Glenn J, et al. Prevalence, correlates, and viral dynamics of hepatitis delta among injecting drug users. *J Infect Dis* 2010; 202:845–852.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22–29.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:593–601.
- Soriano V, Mocroft A, Peters L, Rockstroh J, Antunes F, Kirkby N, et al. Predictors of hepatitis B virus genotype and viraemia in HIV-infected patients with chronic hepatitis B in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:548–555.
- Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2363–2369.
- Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso M, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992–1002.
- Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010; 52:658–664.
- Morsica G, Bagaglio S, Cicconi P, Capobianchi M, Pellizzer G, Caramello P, et al. Viral interference between hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:574–581.
- Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010; 52:627–629.
- Viethier P, Netter H, Sozzi T, Bartholomeusz A. Failure of the lamivudine-resistant rtM204I hepatitis B mutants to efficiently support hepatitis delta virus secretion. *J Virol* 2005; 79:6570–6573.
- Thompson A, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum HBsAg and HBeAg titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic HBV markers. *Hepatology* 2010; 51:1933–1944.
- Sonneveld M, Zoutendijk R, Janssen H. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18:449–457.
- Ciancio A, Rizzetto M. Peg-IFN for the treatment of hepatitis D. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:304–306.
- Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai M, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon- α 2a. *N Engl J Med* 1994; 330:88–94.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364:322–331.
- Bordier B, Ohkanda J, Liu P, Lee S, Salazar F, Marion P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest* 2003; 112:407–414.
- Sheldon J, Ramos B, Toro C, Rios P, Martinez-Alarcon J, Bottecchia M, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008; 13:97–102.
- Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Soriano V. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS* 2011; 25:73–79.

24. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder F, Senturk H, Karaaslan H, Akdogan M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs. lamivudine + interferon vs. interferon. *J Viral Hepat* 2008; 15:314–321.
25. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Bravo R, Gonzalez-Lahoz J, Munoz F. Viral replication in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1994; 107:322–323.
26. Boyd A, Lacombe K, Miaillhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, et al. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010; 17:65–76.
27. EASL. Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227–242.
28. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 2008; 22:1399–1410.
29. Rockstroh J, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9:82–88.
30. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, etiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15:165–172.