

УДК: 616.36-002.2-036.22:614.4

## ОЦЕНКА БРЕМЕНИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D



Абдукадырова Муаззам Алиевна<sup>1</sup>, Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна<sup>1</sup>, Файзуллаев Хайрулло Наркулович<sup>1</sup>, Ярмухамедова Наргиза Анваровна<sup>2</sup>, Ходжаева Малика Эркиновна<sup>3</sup>

1 - Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

3 - Ташкентская медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

## ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ D ЮКИНИ БАҲОЛАШ

Абдукадырова Муаззам Алиевна<sup>1</sup>, Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна<sup>1</sup>, Файзуллаев Хайрулло Наркулович<sup>1</sup>, Ярмухамедова Наргиза Анваровна<sup>2</sup>, Ходжаева Малика Эркиновна<sup>3</sup>

1 - Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

3 - Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

## ASSESSING THE BURDEN OF VIRAL HEPATITIS D

Abdukadyrova Muazzam Aliевна<sup>1</sup>, Khikmatullaeva Aziza Saidullaевна<sup>1</sup>, Faizullaev Khairullo Narkulovich<sup>1</sup>, Yarmukhamedova Nargiza Anvarovna<sup>2</sup>, Khojaeva Malika Erkinovna<sup>3</sup>

1 - Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

3 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Вирусли гепатит D – бу оғир шаклда кечадиган вирусли гепатит ҳисобланади. HDV инфекцияси жигар этишмовчилиги ривожланишига олиб келади, цирроз ва гепатоцеллюляр карцинома хавфини оширади. Ушбу мақолада вирусли гепатит D юкини баҳолашга оид асосий ёндашувлар, жумладан, эпидемиология, тарқалиши ва HDV инфекциясининг оқибатлари таҳлил қилинган. Биз HDV инфекциясининг ҳозирги тарқалиши ва эпидемиологик омилларини ўрганишга ҳаракат қиламиз.

**Калит сўзлар:** HDV инфекцияси, вирусли гепатит D юки, тарқалиши.

**Abstract.** Viral hepatitis D is a severe form of viral hepatitis. HDV infection significantly accelerates the progression of liver failure, increasing the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This article provides an overview of the main approaches to assessing the burden of hepatitis D virus infection, including the epidemiology, prevalence and outcomes of HDV infection. We will come to study the current prevalence and epidemiological causes of HDV infection.

**Key words:** HDV infection, burden of viral hepatitis D, prevalence.

**Актуальность.** Вирусный гепатит D (HDV) представляет собой одну из наиболее агрессивных форм вирусного гепатита, значительно ухудшающую течение гепатита В и приводящую к быстрому прогрессированию цирроза и печеночной недостаточности. По данным World Health Organization (WHO, 2023), HDV-инфекция затрагивает около 12–15 миллионов человек во всем мире, однако истинная распространенность может быть недооценена из-за ограни-

ченной диагностики и низкой осведомленности о заболевании [3, 5, 8].

Исследования показывают, что вирусный гепатит D приводит к более тяжелому течению хронического гепатита В (СНВ), повышая риск развития цирроза в 2–3 раза и гепатоцеллюлярной карциномы (НСС) в 2,8 раза по сравнению с моноинфекцией HBV [1, 4, 9, 10, 13, 18, 21]. Кроме того, HDV ассоциирован с более высокой смертностью, что подчеркивает необ-

ходимость эффективных диагностических и терапевтических стратегий [2, 7, 9].

Существующие схемы лечения, включая интерфероны и новые противовирусные препараты, такие как булевиртиде, демонстрируют ограниченную эффективность, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в области терапии и профилактики HDV-инфекции [4, 8, 12, 15].

Гепатит D распространен в эндемичных регионах, таких как страны Центральной Азии, Африка, Южная Америка и Восточная Европа [4, 11, 13, 14, 16, 17]. Основной путь передачи — парентеральный, при этом группы риска включают людей, употребляющих инъекционные наркотики, пациентов с хроническим гепатитом В и лиц, подвергающихся частым медицинским инвазивным процедурам [6, 19, 20].

HDV характеризуется уникальным механизмом репликации, требующим присутствия HBsAg для размножения. Вирус оказывает цитопатическое действие, вызывая массивное повреждение гепатоцитов и ускоренное развитие фиброза [5, 8, 16, 20]. Исследования показывают, что у 70–80% инфицированных развивается цирроз в течение 5–10 лет, в то время как у пациентов с HBV без HDV этот процесс занимает 15–20 лет [19, 20].

Современные методы диагностики включают выявление антител anti-HDV, ПЦР-диагностику HDV RNA и определение уровней HBsAg [7, 11, 14]. Для оценки степени поражения печени применяются неинвазивные методы, такие как эластография и серологические индексы фиброза [9, 19].

Терапия HDV остается сложной задачей. Долгое время основой лечения были интерфероны (PEG-IFN- $\alpha$ ), но их эффективность ограничена (~25% устойчивого вирусологического ответа) [3, 21]. Недавно одобренный препарат булевиртид (BLV) продемонстрировал способность снижать репликацию HDV и улучшать печеночные показатели [1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21].

Ключевые направления включают разработку новых противовирусных препаратов (например, ингибиторов проникновения вируса) и усиление скрининга среди групп риска [2, 4, 6, 10]. Внедрение вакцинации против HBV остается важнейшей стратегией профилактики HDV, так как предотвращает первичную инфекцию HBV [12, 14, 16, 18, 20].

Бремя вирусного гепатита D выходит за рамки индивидуального клинического течения заболевания, оказывая значительное воздействие на систему здравоохранения. Согласно данным WHO (2023), регионы с высокой эндемичностью HDV испытывают повышенные затраты на диагностику, лечение и ведение пациентов с циррозом и печеночной недостаточностью. В странах с низким уровнем медицинского обеспечения доступность специфической диагностики (например, ПЦР на HDV RNA) остается ограниченной, что приводит к позднему выявлению заболевания и ухудшает прогноз (Stockdale et al., 2022).

Исследования показывают, что пациенты с хроническим гепатитом В и коинфекцией HDV в 2,3 раза чаще нуждаются в трансплантации печени по сравнению с пациентами без HDV-инфекции (Farsi & Niro, 2022). Это требует дополнительных финансовых ресурсов, в том числе на ведение пациентов в листе ожи-

дания трансплантации, что создает дополнительную нагрузку на здравоохранение [6, 12, 14, 18, 20].

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза HDV, эффективные методы лечения остаются ограниченными. Традиционная терапия с применением пегилированного интерферона альфа (PEG-IFN- $\alpha$ ) показывает низкую эффективность и сопровождается выраженными побочными эффектами, такими как цитопения, депрессия и фиброз костного мозга (Wedemeyer et al., 2021).

В дополнение к булевиртиду разрабатываются новые классы препаратов, направленные на ингибирование различных стадий жизненного цикла HDV:

1. Ингибиторы проникновения вируса (например, лонафарниб – ингибитор пренилирования, блокирующий процесс сборки вируса) показали способность снижать вирусную нагрузку, но вызывают значительные побочные эффекты, такие как диарея и анемия (Hughes et al., 2022).

2. Ингибиторы репликации HDV RNA, включая RG6346 (сиРНК-препарат) и JNJ-3989, направлены на снижение экспрессии HBsAg и, соответственно, ограничение размножения HDV. Эти препараты находятся в стадии клинических испытаний (Wiedmann et al., 2022).

3. Ингибиторы секреции HBsAg, такие как REP 2139, способны уменьшать уровень HBsAg и снижать поддерживающий эффект HBV для HDV [5, 8, 12].

MYR301 показал снижение вирусной нагрузки HDV RNA на  $>2 \log_{10}$  МЕ/мл у 55% пациентов спустя 48 недель терапии [4, 9]. При этом применение булевиртида в комбинации с PEG-IFN- $\alpha$  продемонстрировало более выраженный эффект в отношении подавления репликации HDV и стабилизации функции печени. Однако окончательные результаты долгосрочного наблюдения за пациентами все еще находятся в стадии исследования.

Кроме того, булевиртид получил условное одобрение ЕМА (Европейского агентства по лекарственным средствам) в 2020 году, а в 2023 году был рекомендован FDA в качестве первого специфического средства для лечения HDV [3, 8, 9]. Однако его высокая стоимость и необходимость длительного применения ограничивают массовое внедрение в клиническую практику, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Профилактика HDV-инфекции остается ключевым направлением борьбы с этим заболеванием. Вакцинация против HBV является наиболее эффективным методом предотвращения коинфекции HDV, так как вирус D не может реплицироваться без присутствия HBsAg [10].

Таким образом, терапия HDV развивается в направлении персонализированного подхода с использованием комбинации противовирусных препаратов, иммуномодуляторов и новых специфических агентов.

Одним из наиболее перспективных достижений является разработка булевиртида (BLV), который блокирует проникновение HDV в клетки печени, ингибируя натрий-таурохолатный котранспортный полипептид (NTCP) [3, 7, 9, 11, 17]. В исследовании MYR301 булевиртид в дозе

**Заключение.** Вирусный гепатит D представляет значительное бремя для глобального здравоохранения,

особенно в регионах с высокой распространенностью HBV. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении, HDV-инфекция остается одной из наиболее сложных форм вирусного гепатита. Усиление профилактических мер, разработка новых методов терапии и улучшение доступности диагностики являются приоритетными задачами для снижения распространенности и тяжести заболевания.

Оценка бремени вирусного гепатита D демонстрирует, что это заболевание остается серьезной глобальной проблемой, особенно в странах с высокой эндемичностью HBV. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и разработке новых терапевтических агентов (таких как буливиртид), лечение HDV по-прежнему сталкивается с рядом вызовов, включая высокую стоимость, ограниченную доступность и необходимость длительной терапии.

### Литература:

1. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2010. – № 5. – С.3–9.
2. Есенбетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., Мухин Н.А. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита Дельта (35 лет с момента открытия). Клиническая медицина, 2013. – №5. – 22–26.
3. Косаговская И.И., Волчкова Е.В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи. Эпидемиология и инфекционные болезни. – Москва, 2013. – №1. – С.28 – 38.
4. Покровский В.И., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 8 выпуск. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. – 116 с.
5. Borzacov L.M., Parana R., Lobato C., Hamid S., Ceausu E. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: the Hepatitis Delta International Network (HDIN) Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2017.
6. Ceesay, A. et al., Viral diagnosis of hepatitis B and Delta: What we know and what is still required specific focus on low- and middle-income countries, // Microorganisms journal, -2022, -№10(11). - С.2096.
7. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., et al., Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. // Hepatology original article, -2018, №68. -С. 512–521.
8. Farci P., Mandas A., Coiana A., et al., Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. // The New England Journal of Medicine, -1994, -№330, -С.88–94.
9. Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaçam G., et al., Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. // Hepatology, -2014, -№60. - С.87–97.
10. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M., Hepatitis delta virus. // The Lancet, -2011, -№378, - С.73–85, doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9.
11. Khare, S., Khare T., Ramanathan R., et al., Hepatocellular carcinoma: The role of micrnas // Biomolecules, -2022, -№12(5). - С. 645.

12. Lin H.H., Lee S.S., Yu M.L., Mi Y., et al., Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. // Hepatology, -2015, -№61. - С.1870–1879.

13. Lempp F.A., Ni Y., Urban S., Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. // National Review Gastroenterology Hepatology - 2016, -№13. - С.580–589.

14. Negro F., Hepatitis D virus coinfection and superinfection. // Cold Spring Harb. Perspect. Med., -2014, -№4. - С.1–9.

15. Okoror L.E., Ajayi A.O., Ijalana O.B. Elevated serum  $\beta$ 2-microglobulin in individuals coinfecting with hepatitis B and hepatitis D virus in a rural settings in Southwest Nigeria. BMC Research Notes, 2017 Dec 8. – Vol.10. – №1. – P.719.

16. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I., Epidemiology of hepatitis delta virus: overview // Prog Clin Biol Research, -1991, -№364. - С.1–20

17. Romeo R., Del Ninno E, Rumi M. et al. (2009). A 28-year study of the course of hepatitis A infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 136:1629–1638.

18. Sagnelli C, Pisaturo M, Curatolo C, et al., Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. // World Journal Gastroenterology, 2021, - №27(42), - С.7271-7284.

19. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R. et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 // Lancet, -2015. - №386. - С.1546–1555. doi:10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

20. Sheena B., Hiebert L., Han H., et al., Global, Regional, and National Burden of Hepatitis B, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // The Lancet Gastroenterology and Hepatology, -2022, -№7(9). - С.796–829.

21. Urban S., Neumann-Haefelin C., Lampertico P., Hepatitis D virus in 2021: Virology, immunology, and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease // -2021, -Gut, -№70(9), - С.1782–1794.

### ОЦЕНКА БРЕМЕНИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D

Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С.,  
Файзуллаев Х.Н., Ярмухамедова Н.А., Ходжаева М.Э.

**Резюме.** Вирусный гепатит D — это тяжелая форма вирусного гепатита. Инфекция HDV значительно ускоряет прогрессирование печеночной недостаточности, повышая риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В статье представлен обзор, рассматривающий основные подходы к оценке бремени вирусного гепатита D, включая эпидемиологию, распространенность и исходы HDV инфекции. Мы стремимся изучить текущую распространенность и эпидемиологические факторы HDV инфекции.

**Ключевые слова:** HDV-инфекция, бремя вирусного гепатита D, распространенность.