

## **Вирусные гепатиты. Особенности в условиях заместительной терапии хронической почечной недостаточности**

Зубкин М. Л.

*Государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ, Москва  
Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, ГКБ № 52, Московский городской нефрологический центр. Телефон: (095) 196-08-17. Зубкин Михаил Леонидович*

Ключевые слова: вирусы, маркеры, гепатит, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, трансплантация почки

Заместительная почечная терапия и особенно гемодиализ (ГД) сопровождаются повышенным риском инфицирования вирусами гепатитов. Из пяти известных в настоящее время вирусов гепатита основную опасность в условиях лечения терминальной стадии ХПН (тХПН) представляют три: вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и вирус гепатита дельта (HDV). Этим вирусам присущи две общие черты - преимущественно парентеральный путь инфицирования и способность к персистенции в организме, что может стать причиной хронизации гепатита с последующим исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [18,28,36,43,52,94].

Два других вируса - А и Е являются возбудителями гепатита с полностью обратимым течением, а основным механизмом их передачи является пищевой.

Относительно недавно открытый HGV/GBV-C, или вирус гепатита G (HGV) еще недостаточно изучен. Известный путь инфицирования - парентеральный [58]. В отношении способности HGV вызывать воспалительное поражение печени, а тем более его хроническую форму, в настоящее время ведется дискуссия [6,7,64,68,76,91].

Характер течения вирусных гепатитов, как и любого другого инфекционного заболевания, в общем виде определяется воздействием вируса и реакцией организма больного. При этом ответ пациента на внедрение вируса в значительной мере зависит от состояния его иммунной системы.

Первые сообщения о том, что при ХПН возникает иммунодефицит, появились достаточно давно [27]. Doherty и соавт. определяют это состояние как "иммунный дефект уремии" [26]. Было установлено, что при тХПН имеются нарушения как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. Хотя в количественном отношении уровень основных иммуноглобулинов в плазме (IgG, IgA, IgM) обычно остается нормальным [13], специфический антительный ответ при уремии бывает подавлен [9,12,100]. Обнаруживается также функциональная недостаточность Т-клеток эффекторов [20].

Первоначально считалось, что Т-клеточная дисфункция, которая лежит в основе иммунодефицита, свойственного уремии [25], возникает в результате нарушения процессов пролиферации Т-клеток [63] или повреждения механизмов выработки интерлейкина-2 и некоторых других цитокинов [34]. Несколько позже удалось показать, что адекватный Т-клеточный ответ определяется не только представлением антигена, связанного на поверхности макрофага с молекулой HLA II класса, CD4 клеткам, но и образованием антигенпредставляющими клетками специфических сигналов - костимуляторов [59]. Одним из таких сигналов является система молекул B7, образующихся на поверхности макрофага [59]. В 1994 г. Girndt и соавт. выявили дефицит этих молекул у больных, получавших лечение гемодиализом [37]. Таким образом, недостаточная стимуляция Т-клеток становится важным фактором снижения их функциональной активности.

Вероятно, иммунодефицит, сопутствующий тХПН, способен изменять течение, а соответственно, и прогноз вирусных гепатитов в условиях заместительной терапии. Он также влияет на результаты вакцинопрофилактики гепатита В у этого контингента больных. Следует помнить, что после трансплантации почки (ТП) течение инфекционных заболеваний, и в частности, вирусных гепатитов, может меняться в связи с лекарственной иммунодепрессией.

Кроме "классических" вирусов, упомянутых выше, причиной гепатита в условиях тХПН могут также стать цитомегаловирус, вирус Epstein-Barr, вирус простого герпеса. Однако предметом настоящего сообщения станут гепатиты, развитие которых связано с HBV, HDV и HCV.

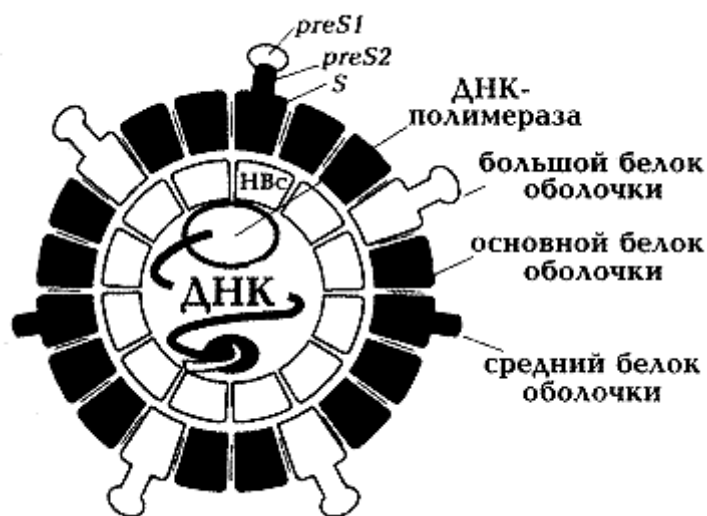
## ГЕПАТИТ В

После того как В.Blamberg с коллегами в 1965 г. обнаружил австралийский антиген, а в 1970 г. был выделен сам HBV, предполагали, что он ответствен за большинство вспышек гепатита среди пациентов и медицинского персонала отделений ГД в странах Западной Европы и США [61].

### Структура вируса гепатита В

HBV размером 42-45 нм состоит из нуклеокапсида и внешней оболочки (рис. 1).

Рис. 1.

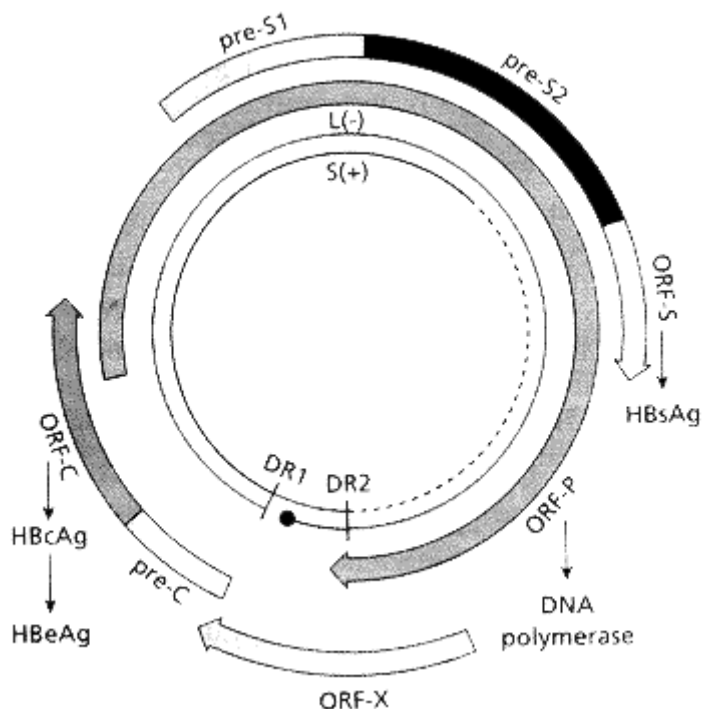


В составе нуклеокапсида выделяют вирусный геном и несколько антигенных структур - HBcoreAg (HBsAg), HBeAg, HBxAg и фермент ДНК-полимераза [36,57]. HBsAg, синтезируемый в ядре гепатоцита, не способен проникать в кровь, однако играет важную роль в индукции иммунного ответа на вирус. Экспрессия HBsAg на поверхность гепатоцита в комплексе с молекулами HLA 1 класса является сигналом для клеток эффекторов. HBeAg синтезируется и попадает в кровь при активной вирусной репликации, поэтому считается ее маркером. ДНК-полимераза, которая может выполнять функцию обратной транскриптазы, играет важную роль в процессе вирусной репликации. Еще один белок - HBxAg - также связан с репликацией вируса и предположительно имеет определенное значение в развитии ГЦК [66].

Внешняя оболочка вируса представлена белками различной конфигурации, которые в зависимости от размера определяются как основной, большой и средний. Эти белки синтезируются в цитоплазме гепатоцита. Основной белок оболочки - HBsAg имеет в своем составе несколько специфических антигенных детерминант. Димер из двух молекул основного белка составляет антигенный спектр, в соответствии с которым выделяют несколько подтипов вируса. Общей для HBsAg любого вируса является субдетерминанта а. Другие субдетерминанты обозначаются буквами d, y, w и r, а их комбинации составляют четыре главных подтипа HBV - adw, adr, ayw, ayg. В Западной Европе, на Дальнем Востоке, в Америке и Восточной Африке более широко представлены подтипы с сочетанием детерминант ad, тогда как в России, Индии, на Ближнем и Среднем Востоке, а также в Западной Африке чаще встречаются подтипы ay [1]. Выделение таких подтипов имеет, главным образом, эпидемиологическое значение. Большой и средний белки оболочки обеспечивают связывание вируса с рецепторами гепатоцита.

Вирусный геном представлен двухцепочечной молекулой ДНК и образован из 3200 нуклеотидов. Внутренняя цепочка ДНК короче наружной и в процессе репликации нуждается в достройке. В ДНК вируса идентифицировано 4 главных гена (open-reading frames) (рис. 2).

**Рис. 2.**



Ген S кодирует синтез основного белка оболочки, тогда как за синтез большого белка отвечают одновременно preS1, preS2 и S гены, а за синтез среднего белка - preS2 и S гены. Антигенные структуры, кодируемые регионами preS1 и preS2 вирусного генома, являются наиболее иммуногенной частью внешней оболочки вируса. Гены P, X и C соответственно кодируют синтез ДНК-полимеразы, HBxAg и HBcAg, а зона preC -HBeAg.

К каждому из антигенов HBV вырабатываются антитела. Эти антигены и антитела в совокупности представляют собой комплекс специфических маркеров вируса. Их определение имеет важное диагностическое, прогностическое и эпидемиологическое значение. Антитела и антигены HBV определяются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), а вирусная ДНК - методом гибридизации или более чувствительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР). ПЦР, позволяющая количественно оценить уровень ДНК HBV, считается перспективной для прогноза результатов противовирусной терапии.

### Эпидемиология и пути инфицирования

В настоящее время на Земле предположительно существует 350 млн. носителей HBV, из которых у 60 млн. высока вероятность развития ГЦК и еще у 45 млн. - ЦП [89]. Распространенность HBV инфекции в различных регионах колеблется в широких пределах. Особенно неблагоприятными в этом отношении являются Юго-Восточная Азия и Африка, где частота хронической инфекции достигает 8-15%. Более благоприятная эпидемиологическая обстановка отмечена в Западной Европе, в Северной Америке и Австралии (менее 2% носителей вируса) [53,75]. В России распространенность носительства HBsAg весьма вариабельна: в европейской части его частота не превышает 1%, тогда как в Восточной Сибири составляет 4-5%, а в республиках Северного Кавказа, в Якутии и Туве достигает 8-10% [5].

Среди больных с тХПН наибольший риск инфицирования отмечен в условиях лечения ГД [26,71]. Число пациентов с HBV-инфекцией сильно варьирует в зависимости от регионов и отдельных стран. В конце 70-х годов в отделениях ГД Франции насчитывалось свыше 28% носителей HBsAg, тогда как в Германии их было почти в 2 раза меньше - 12,8% [82]. Программа профилактических

мероприятий с вакцинацией против гепатита В, реализуемая в развитых государствах, позволила, по данным регистра Европейской ассоциации диализа и трансплантации, к 1990 г. снизить частоту носительства HBsAg в диализной популяции до 6,1%, а в Германии и Великобритании соответственно - до 3% и даже 0,4% [48,54]. В то же время в некоторых регионах, где гигиенические стандарты недостаточны, а вакцинация не получила широкого распространения (отдельные страны Восточной Европы, Азии, Центральной Америки), носительство австралийского антигена среди больных на ГД остается высоким и достигает 20-30% [26]. В Москве (по данным, полученным из нескольких диализных центров) носителями HBsAg являются от 6 до 13% больных и еще 2% имеют признаки хронической HBV- и HCV-инфекции [2].

Как известно, инфицирование HBV происходит через кровь и другие жидкости организма. Вирус обнаруживается практически во всех секретах (сперма, вагинальный секрет, моча, грудное молоко, слюна, слезы, рвотные массы и др.). Однако, помимо крови, возможность заражения доказана только через слюну и сперму, несмотря на то, что уровень их контаминации оказался в 100-1000 раз ниже, чем крови [28]. Концентрация вируса в крови вирусоносителя может колебаться от 10 до 10<sup>8</sup> вирионов на 1 мл. Риск инфицирования возрастает в 3-4 раза при контакте с кровью больного, имеющего концентрацию вируса в плазме равную 10<sup>6</sup> вирионов/мл, что приблизительно соответствует положительному результату определения HBeAg.

Возможные механизмы передачи вирусов гепатита в условиях заместительной терапии ХПН активно обсуждаются в литературе. Первоначально в качестве основной причины заражения предполагали гемотрансфузии (ГТ) [67,90], широко использовавшиеся при лечении анемии, свойственной терминальной стадии ХПН до внедрения в клиническую практику рекомбинантного эритропоэтина. Однако в ряде исследований последних лет не удалось подтвердить связь инфицирования HBV и HCV с количеством произведенных переливаний крови [2,19,71,88]. Уменьшение роли трансфузионного пути в передаче вирусов гепатитов, по-видимому, связано с улучшением санитарного контроля за донорской кровью и внедрением в практическую нефрологию препаратов эритропоэтина.

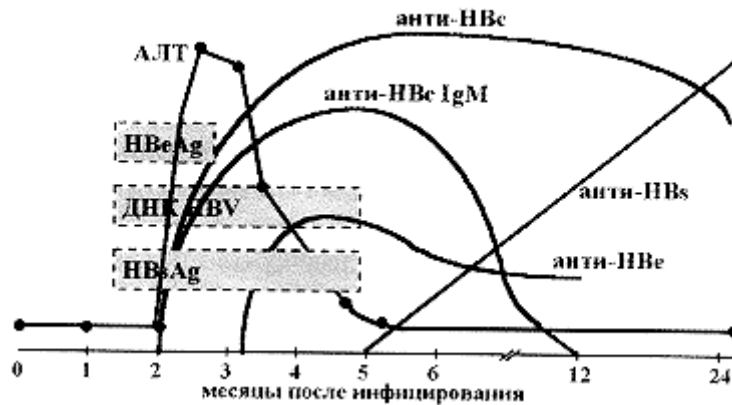
Нозокомиальный путь инфицирования HBV был описан достаточно давно [32]. В последние годы ему придается все большее значение в распространении не только HBV-, но и HCV-инфекции [71]. Возможность инфицирования этими вирусами в процессе диализа через аппарат "искусственная почка", хотя и не отвергается полностью [4,17], все же считается маловероятной [21].

Больные после ТП имеют дополнительный риск заражения, связанный как с самим оперативным вмешательством, так и с возможностью передачи вируса с трансплантатом от инфицированного донора [14,101].

### **Клиническое значение маркеров HBV**

Наиболее широко используемый тест для диагностики гепатита В - определение HBsAg. Этот антиген выявляется при остром и хроническом гепатите. HBeAg и ДНК HBV свидетельствуют о вирусной репликации и высокой способности к инфицированию. Обнаружение анти-HBe при отрицательных результатах тестов на HBeAg и ДНК HBV указывает на прекращение репликации вируса. Сероконверсия с образованием анти-HBs является признаком формирования постинфекционного иммунитета. Типичная динамика маркеров при остром гепатите В представлена на рис. 3.

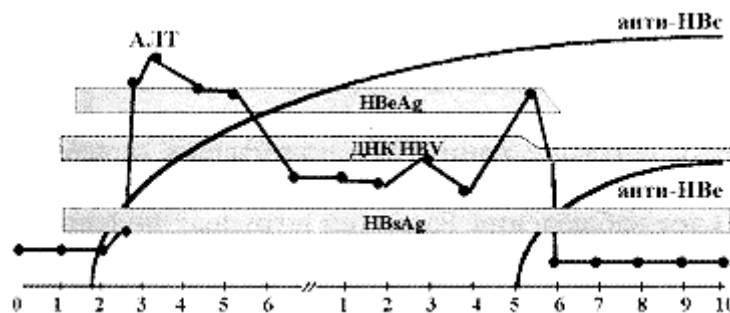
#### **Рис. 3.**



HBsAg невозможно обнаружить в периферической крови. Его присутствие в гепатоцитах определяется по наличию вырабатываемых против него антител. Высокий титр антител класса IgM свидетельствует об острой инфекции или репликации вируса при хроническом гепатите В. Низкий титр анти-HBe IgG наряду с анти-HBs указывает на перенесенный в прошлом гепатит В. Высокий титр анти-HBe IgG в отсутствие других маркеров не позволяет исключить текущую инфекцию [49].

Персистенция HBsAg свыше 6 месяцев свидетельствует о хронизации гепатита В (рис. 4).

**Рис. 4.**



При этом HBsAg определяется в плазме как в условиях репликации вируса, так и при интеграции вирусной ДНК в геном гепатоцита. Некоторое время назад ДНК HBV, помимо плазмы, была обнаружена в мононуклеарах периферической крови [8,33]. Нормальная репликация вируса гепатита В требует постоянной достройки внутренней более короткой цепи молекулы ДНК, и это обстоятельство может приводить к появлению ошибок синтеза, т. е. к возникновению мутантных видов. Наиболее часто мутации возникают в регионе preC, однако они также описаны в области preS и X вирусного генома [96]. Особенностью мутации в preC регионе является прекращение синтеза HBeAg при сохраняющейся способности вируса к репликации. При этом в плазме инфицированных определяются анти-HBe и ДНК HBV.

Такие мутанты (HBeAg-негативные/анти-HBe-позитивные HBV) особенно распространены в странах Средиземноморья. В этом регионе они являются причиной 2/3 случаев хронического гепатита В [42]. Kremsdorf и соавт. [55] предполагают возможность более частого развития подобных мутаций вируса у пациентов с иммунными нарушениями и, в частности, у больных на лечении ГД или после трансплантации почки.

### Имунопатогенез и естественное течение HBV-инфекции

HBV не обладает прямым цитопатическим действием, т. е. он не способен самостоятельно вызывать повреждение печеночных клеток. Причиной цитолиза гепатоцитов является иммунный ответ организма, направленный против вируса. Клетки печени подвергаются разрушению после воздействия на них специфически сенсibilизированных CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов

[51,65]. Последние взаимодействуют с антигенами HBV, экспрессированными на поверхности гепатоцитов в комплексе с молекулами HLA I класса. Основным антигеном вируса, против которого направлен Т-клеточный ответ, является HBsAg. Формированию клона специфических CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов предшествует взаимодействие антигенпредставляющих клеток, в основном макрофагов, с антигенспецифическими рецепторами CD4+ Т-лимфоцитов хелперов. Вирусные антигены представляются Т-клеткам в комплексе с молекулами HLA II класса. Это взаимодействие стимулирует не только Т-клеточную пролиферацию, продукцию цитокинов, но и В-клеточный ответ.

Разрушение инфицированных гепатоцитов приводит к освобождению вируса, который после этого связывается со специфическими антителами и С3 компонентом комплемента. В результате взаимодействия образуются иммунные комплексы, удаляемые из организма путем фагоцитоза. Относительно недавно было показано, что цитотоксические Т-лимфоциты способны также непосредственно ингибировать вирусную репликацию [16], и такая инактивация HBV может происходить без повреждения целостности печеночных клеток. Активно обсуждается возможное участие противовирусных цитокинов TNF- и IFN- в нецитолитическом разрешении вирусной инфекции [41].

Факторы, определяющие течение HBV-инфекции, в настоящее время активно изучаются. В частности, Thursz и соавт. [93] показали, что полиморфизм рецепторов главного комплекса гистосовместимости может определять различия в аффинности их связи с иммунодоминантными пептидами HBV, и это обстоятельство способно влиять на исход заболевания. При адекватном иммунном ответе происходит элиминация вируса и заболевание оказывается полностью обратимым (острый гепатит). Недостаточная сила иммунного ответа является причиной развития хронического гепатита. Такой вариант течения встречается у 5-10% здоровых взрослых людей [70,103].

В 5-15% случаев персистирующей HBV-инфекции Viola и соавт. [97] выявили спонтанную сероконверсию, которая проявлялась исчезновением ДНК HBV и HBeAg с последующим появлением анти-HBe. Еще через какое-то время (в течение нескольких лет) возможна элиминация HBsAg. Только у 15-20% взрослых пациентов с хроническим гепатитом В болезнь прогрессирует в направлении ЦП, который развивается исподволь в интервале от 5 до 20 лет (в среднем через 10 лет) после ее начала [28]. Ускоренное прогрессирование было отмечено при сохраняющейся вирусной репликации и гиперферментемии. При таком сочетании ЦП развивается приблизительно у 50% больных в среднем через 5 лет [31,60].

### **Особенности HBV-инфекции в условиях заместительной терапии терминальной ХПН**

В терминальной стадии ХПН течение HBV-инфекции меняется. Результаты исследований Harriett и соавт. свидетельствуют о высокой частоте персистенции HBsAg при уремии [44]. По их данным, сероконверсия произошла лишь у 19% больных, получавших лечение ГД, и не была отмечена ни в одном из наблюдений за пациентами после ТП.

У диализных пациентов по сравнению с общей популяцией больных вирусными гепатитами частота желтушных форм и активность трансаминаз сыворотки крови бывает снижена [3,61]. В частности, показатели АСТ и АЛТ редко превышают уровень, равный 2-8 нормальным значениям [23]. Wolf и соавт. [102], Nanji и соавт. [69], Guh и соавт. [40] и другие установили, что для диализной популяции в целом характерен более низкий уровень трансаминаз. Причины этого явления не вполне ясны. Рассматривается возможность дефицита пиридоксина у этой категории больных вследствие самой процедуры диализа [102], а также влияние "уремических токсинов" [29].

Исследования биоптатов печени позволили установить высокую частоту хронического активного гепатита у HBsAg-положительных больных, получавших различные виды заместительной терапии. Так, активный гепатит был обнаружен у 51% пациентов на ГД [78] и 38-80% реципиентов ренального аллотрансплантата [73,74,80]. Следует подчеркнуть, что у 80% больных, инфицированных еще в период лечения ГД, после ТП патоморфологические признаки гепатита усугублялись. Это подтверждено результатами повторных пункционных биопсий печени [78] и согласуется с высокой частотой ЦП, который у больных с хроническим гепатитом В после пересадки почки был диагностирован в 42-50% случаев [22,73,74,80]. Среди пациентов с персистирующей HBV-инфекцией, получавших лечение ГД, такое неблагоприятное течение заболевания было отмечено лишь у 17% [78]. ГЦК развивалась у 15% больных с ЦП после ТП



[73,74]. Женский пол, старший возраст, хронический активный гепатит, подтвержденный гистологически, являются факторами, предрасполагающими к развитию ЦП у реципиентов почечного трансплантата [79]. Поэтому многие исследователи считают необходимым использовать пункционную биопсию печени для исключения активности хронического гепатита при решении вопроса о целесообразности ТП HBsAg-позитивным пациентам [26,62,80].

Особенности течения хронического гепатита В в условиях лечения ГД изучены недостаточно, длительные наблюдения отсутствуют. Josselson и соавт. [50] не обнаружили разницы в выживаемости инфицированных HBV и неинфицированных больных по крайней мере на протяжении первых 8 лет наблюдения.

HBV-инфекция, по мнению большинства авторов, ухудшает результаты ТП. Снижение выживаемости реципиентов с HBsAg-емией было подтверждено Pirson и соавт. [77], Hillis и соавт. [46], White и соавт. [99], Rao и соавт. [80], Hiesse и соавт. [45]. В то же время существует и иная точка зрения [78,83].

Сравнительный анализ исходов различных вариантов заместительной терапии тХПН у больных носителей HBsAg был представлен Harriett и соавт. [44]. Оказалось, что 8-летняя выживаемость пациентов после ТП была статистически достоверно ниже по сравнению с теми, кто оставался на ГД (соответственно 45% и 70%). Менее благоприятный прогноз у реципиентов аллогенного трансплантата, по мнению Degos и соавт. [24], связан с усилением вирусной репликации на фоне иммунодепрессивной терапии, назначаемой этим больным.

В ретроспективном исследовании Fairley и соавт. [30] показано прогностическое значение репликации HBV, выявленной еще до ТП в период лечения ГД. В группе пациентов с ДНК HBV и/или HBeAg, обнаруженными до операции, от печеночной недостаточности после ТП умерли 50%, тогда как в группе без признаков вирусной репликации - лишь 7%.

Среди причин смерти реципиентов с хроническим гепатитом В, помимо печеночной недостаточности, описаны также инфекционные осложнения [46,56,98]. Rao и Ma [81] обнаружили их возросшую частоту не только при HBV-, но и при HCV-инфекции. По их данным, на фоне хронических вирусных гепатитов значительно чаще возникают инфекции легких, ЦНС и сепсис, а также возрастает частота не столь опасных для жизни бактериальных поражений трансплантата и мочевых путей. При этом среди возбудителей преобладает грам-отрицательная флора.

Прогностическое значение различных вариантов иммунодепрессии у HBsAg-позитивных реципиентов аллогенного почечного трансплантата изучено недостаточно; публикации на эту тему единичны. Paparella и соавт. [72] показали, что при использовании азатиоприна 16-летняя выживаемость больных, инфицированных HBV, оказалась значительно ниже, чем неинфицированных (соответственно 59% и 75%). В группе пациентов, получавших циклоспорин, выживаемость удалось оценить лишь в течение 10 лет наблюдения. Различий в группах инфицированных HBV и неинфицированных реципиентов установить не удалось.

Исходя из опыта ТП у больных с HBV-инфекцией, Goffin и соавт. [38] предложили алгоритм принятия решений в отношении целесообразности трансплантации (рис. 5).

**Рис. 5.**



По их мнению, при ЦП, печеночной недостаточности или портальной гипертензии ТП возможна только одновременно с трансплантацией печени. В отсутствие этих осложнений ТП допустима в случаях, когда не определяются признаки активной вирусной репликации (ДНК HBV и/или HBeAg) и отсутствуют морфологические черты хронического активного гепатита [72]. Наличие даже одного из вышеперечисленных признаков считается противопоказанием к операции. При этом возможна ТП пациентам, которые настаивают на ней даже после того, как были информированы о повышенном риске такого лечения.

Специального обсуждения заслуживает вопрос о соответствии донора и реципиента в зависимости от выявляемых у них маркеров HBV-инфекции. Почка от HBeAg-положительного донора может быть пересажена HBeAg-положительному реципиенту, а также реципиенту, перенесшему острый гепатит В, в крови которого определяются анти-HBs [15].

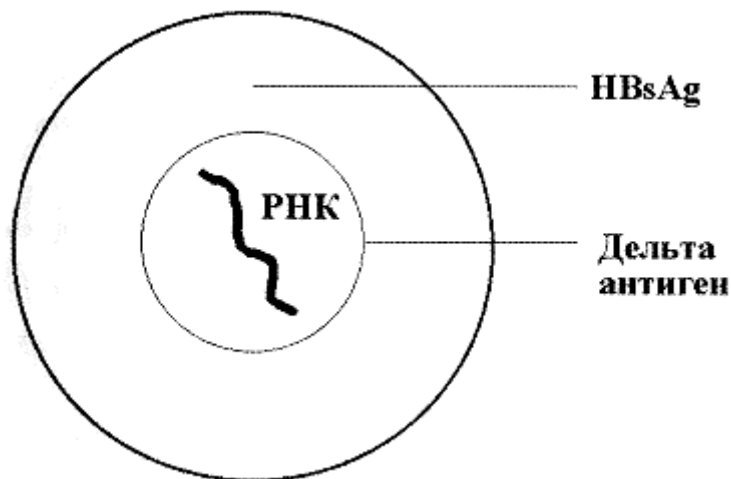
Безопасность трансплантации почки от HBeAg-носителя реципиенту с анти-HBs, приобретенными в результате вакцинации, не исследовалась, Doherty и соавт. [26] полагают, что в случае сохранения высокого титра поствакцинальных антител такая операция возможна. Эти же авторы выражают сомнения в целесообразности пересадки почки от инфицированного донора реципиенту, в крови которого из вирусных маркеров определяются только анти-HBs, так как последние не принадлежат к классу протективных антител. В то же время ТП от донора с антителами к HBeAg, не имеющего других маркеров HBV, неинфицированному реципиенту признается допустимой [95]. Это связано с тем, что прекращение использования почек от таких доноров привело бы к значительному снижению числа трансплантаций, в то время как риск инфицирования при этом невелик. В свою очередь, Satterthwaite и соавт. [87] для предупреждения заражения реципиентов с трансплантатом от анти-HBs-положительного донора предлагают исследовать ДНК HBV в биоптате донорской почки.

## ГЕПАТИТ D

HDV - уникальный вирус, для репликации которого требуется наличие поверхностного антигена HBV. HBeAg покрывает дельта-вирус, создавая для него оболочку (рис. 6).

Рис. 6.





Геном вируса гепатита дельта представлен одноцепочечной РНК, которая кодирует синтез вирусного антигена (HDAg).

### Эпидемиология и пути инфицирования

Приблизительно 5% всех носителей HBsAg инфицированы HDV, что предполагает существование на Земле более 17 млн. таких больных [86]. В отдельных высоко эндемичных регионах распространенность HDV среди HBsAg-носителей достигает 30-60% [35]. Пути передачи HDV и контингент риска инфицирования аналогичны HBV, однако перинатальный путь в распространении HDV встречается достаточно редко.

Механизмы распространения HBV- и HDV-инфекции в отделениях гемодиализа идентичны. Интересно отметить, что частота инфицирования HDV в условиях лечения ГД оказалась ниже (9,4% среди HBsAg-носителей) по сравнению с другими группами риска, в частности, у наркоманов, использовавших внутривенный способ введения наркотиков, или у больных с талассемией, получивших множество гемотрансфузий, хронический гепатит дельта выявлялся соответственно в 35 и 50% случаев [92].

Первоначально считалось, что географическое распространение HDV- идет параллельно HBV-инфекции. Однако в регионах с высокой частотой инфицирования HBV не всегда обнаруживается столь же значительная встречаемость HDV. Вероятно, это связано с генетическими особенностями вирусов, в результате которых может меняться характер взаимодействия между ними, или с влиянием окружающей среды [86]. Особенно часто гепатит D обнаруживается в Южной Европе, Южной Индии, части Африки, а также на Тайване и Ближнем Востоке. В России максимальное число зараженных выявляется в регионах гиперэндемичных по HBV инфекции - в Туве и Якутии [5]. В западных странах наиболее высокая частота HDV-инфекции обнаружена среди ВИЧ-инфицированных наркоманов, а также у пациентов с гемофилией [84,85].

### Клиническое значение маркеров и течение HDV-инфекции

Диагностика гепатита D базируется на выявлении в плазме крови антигена вируса, образующихся к нему антител (ИФА), а также вирусной РНК (ПЦР), Скрининг HDV-инфекции основан на определении анти-HDV. Анти-HDV класса IgM являются маркером острого и хронического гепатита D, тогда как анти-HDV класса IgG, определяемые в низком титре, - признак перенесенного заболевания. При активной HDV-инфекции (острый и хронический гепатиты) также могут быть обнаружены HDV РНК, HDAg и анти-HDV класса IgG в высоком титре [89].

Поскольку существование HDV невозможно без сопутствующего инфицирования HBV, заражение возможно в двух вариантах: одновременно с гепатитом В (коинфекция) или на фоне носительства HBsAg (суперинфекция). В случае коинфицирования клиническая картина болезни в целом мало отличается от острого гепатита В, протекающего без HDV. Однако особенностью такой микст-инфекции являются два пика гиперферментемии [39]. Первая волна повышения активности трансаминаз связана с активной репликацией HBV, вторая - с репликацией HDV.

Интервал между ними обычно составляет 15-32 дня. Соответственно первый пик характеризуется появлением маркеров HBV, а второй - HDV. При одновременном заражении прогноз гепатита D зависит от продолжительности HBV-инфекции. В случае ее обратимого течения заболевание вскоре разрешается. Лишь у 2% больных происходит хронификация заболевания [86].

При суперинфицировании HDV имеются благоприятные условия для репликации вируса, поскольку при хронической HBV-инфекции в клетках печени постоянно вырабатывается HBsAg. При этом течение гепатита D приобретает особую опасность и непредсказуемость. Прямое цитопатическое действие HDV способно вызывать поражение значительных участков печеночной паренхимы, инфицированных HBV, с развитием массивных очагов некроза. Это создает реальную угрозу развития фульминантного гепатита [10]. При суперинфекции HDV частота хронификации заболевания возрастает до 70-80% [86]. Присоединение хронического гепатита D ускоряет прогрессирование хронического гепатита В. Уже через 3-5 лет можно ожидать появления признаков ЦП [10,11].

Течение HDV-инфекции у больных с тХПН мало изучено. Единичные сообщения не позволяют сделать вывод о наличии специфических закономерностей прогрессирования заболевания при уремии в условиях заместительной терапии. Huang и соавт. [47] сообщили о трех пациентах с гепатитом D после ТП. У каждого из них развился хронический гепатит, а в двух наблюдениях - ЦП.

**Вопросы, связанные с HCV-инфекцией, профилактикой и лечением вирусных гепатитов будут рассмотрены в следующем сообщении.**

### Список литературы:

1. Аммосов А.Д. В кн. Гепатит В. Кольцов): 1998; стр. 12-13.
2. Зубкин М.Л., Селиванов Н.А., Стаханова В.М. и соавт. Особенности инфицирования больных на гемодиализе вирусами гепатитов В и С. Трансплант. и искусств. органы 1998; №4: стр.54-
3. Назаров Ш.Н., Акалаев Р.Н., Аринходжаева Ф.А., Миркамалов А.А. Проблемы вирусного гепатита в отделениях гемодиализа. Микроиол. Эпидемиол. Иммунобиол. 1993; №2: стр.71-73
4. Савин Е.А. В кн.: Вирусные гепатиты (частные аспекты проблемы). Наука, Санкт-Петербург: 1996; стр. 85-94, 115-120.
5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты А, В, С, D, E, ни А-Е в клинической практике. Теза, Санкт-Петербург 1996; стр.48-66.
6. Alter H.J, Nakatsuji Y., Melpolder J. et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. N Engl J Med 1997; 336: 747-754.
7. Alter M.J, Gallagher M., Morris T.T. et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role Hepatitis G Virus infection. N Engl J Med 1997; 336:741-746.
8. Bartolome J., Moraleda G., Molina J. et al. Hepatitis B virus DNA in liver and peripheral blood mononuclear cells during reduction in viral replication. Gastroenterol 1990; 99:1745-1749.
9. Beaman M., Michael J., MacLennan I.C., Adu D. T cell independent and T cell dependent antibody response in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: z16-221.
10. Bernuau J., Benhamou J.P. Fulminant and subfulminant liver failure. In: McIntyre N., Benhamou J-P, Bircher J., Rizzetto M., Rodes J., eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press. Oxford: 1991; pp. 923-942.
11. Bonino F., Negro F., Baldi M. The natural history of chronic delta hepatitis. In: Rizzetto M., Gerin J.L, Purcell R.R., eds. The hepatitis delta virus and its infection. Progress in clinical and biological research:1987; pp. 145-152.
12. Cappel R., Van Beers D., Liesnard C., Dratwa M. Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. Nephron 1983; 33: 21-25.
13. Casclani C.U., de Simone C., Bonini S. et al. Immunological aspects of chronic uremia. Kidney Int 1978; (suppl ) S 45-S 54.
14. Chan M.K., Chang W.K. Renal transplantation from HBsAg positive donors to HBsAg negative recipients. Br Med J 1988; 297: 522-525.
15. Chan P.C., Lok A.S., Cheng I.K. et al. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. Transplantation 1992; 53: 128-
16. Chisari F.V. Cytotoxic T-cells and viral hepatitis. J Clin Invest 1997; 99:1472-1477.
17. Colleoni N., Bucci R., Ribero M.L. et al. Hepatitis C virus genotype in anti-HCV-positive hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; II: 2258-2264.
18. Colombo M., Choo Q.-L., Del Ninno E. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C vims in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 1989; 334: 1006-1009.
19. Corouce A.M., Pilonell J. Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion: transfusion - transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 335: 1609-1610.
20. Crosnier J., Degos F., Jungers P. Dialysis associated hepatitis. In: Maher J.F., ed. Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic: 1989; PP. 881-903.
21. de Jong G., de Bruin W., Verresen L. et al. High - flux membranes are not permeable to hepatitis B virus DNA. Nephron 1992; 60:368-369.
22. Debure A., Degos F., Pol S. et al. Liver disease and hepatic complications infection in renal transplant patients. Adv Nephrol 1988; 17:375-400.
23. Degos F., Grunfeld J.-P. Liver disease and the kidney. In: Davison A.M., Cameron J.S. Grunfeld J-P. et al., eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo: 1998; Vol. 3 , pp. 2737-2743.
24. Degos F., Lugassy C., Degott C. et al. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. Gastroenterol 1988; 94:151-156.

25. Descamps-Latscha B. Infection and immunity in end-stage renal disease. In: Henrich W.L, ed. Dialysis. Williams Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong: 1994; pp. 209-224.
26. Doherty C.C., Girdt M., Gerken G., Kohler H. The patient with failing renal function. Hepatitis. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.- P. et al., eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo: 1998; pp. 1924-1935.
27. Dummin G.J., Couch N.P., Murray J.E. Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Ann NY Acad Sci* 1957; 64: 967-976!
28. Dusheiko G., Hoofnagle J.H. In: McIntyre N., Benhamou J.-P., Bircher J., Rizzetto M., Rodes J., eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press, Oxford: 1991; pp.571-592.
29. Fabrizi F., Lunghi G., Andrulli S. et al. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1<sup>^</sup>94-1398.
30. Fairley C.K., Mijch A., Gust I.D. et al. The increased risk of fatal liver disease in renal transplant recipients who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive. *Transplant* 1991; 52: 49/-500.
31. Fattovich G., Glustina G., Schalm S.W. et al. Occurrence of hepato-cellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology* 1995; 21: 2177-2182.
32. Favero M.S., Maynard J.E., Petersen N.J. et al. Hepatitis-B antigen on environmental surfaces. *Lancet* 1973; 1455: 302
33. Feray C., Zignego AJL., Samuel D. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection. *Transplantation* 1990; 49: 1155-1158.
34. Gerez L., Madar L, Shkolnik T. et al. Regulation of interleukin-2 and interferon- $\gamma$  gene expression in renal failure. *Kidney Int* 1991; 40:266-272.
35. Gerken G Meyer zum Buschenfelde KH. Chronic hepatitis D virus (HDV) infection. *Hepatogastroenterology* 1991; 38; 29-32.
36. Gerilch W.H., Thornssen R. Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses.// In: McIntyre N., Benhamou J.-P, Bircher J., Rizzetto M., Rodes J., eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press, Oxford:1991; pp. 537-565.
37. Girdt M., Trumplieller C., Hunger F. et al. Reduced expression of b7-molecules on monocytes of hemodialysis patients is involved in impaired T-cell activation. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:748.
38. Coffin E., Pirson Y., van Ypersele de Strihou. Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 6): 88-92.
39. Govindarajan S., De Cock K.M., Redeker A.G. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986; 6: 640-644.
40. GuhJ.Y., Lai Y.H., Yang C.Y. et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 459-465
41. Guidotti L.G., Ishikawa T., Hobbs M.V. et al Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1996; 4:35-36.
42. Hadziyannis S.J. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *J vir Hepat* 1995; 1:7-36.
43. Hadziyannis S.J. Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis. *Clin in Gastroenterol* 1980; 9: 117-134.
44. Hamett J.D., Zeidis J.B., Parfrey P.S. et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients, ransplantation 1987- 44: 369-376.
45. Hiesse C., Buffett G., Neyrat N. et al. Impact of HBs antigenemia on long-term patient survival and causes of death after renal transplantation. *Clin transplant* 1992; 46:461- 467.
46. Hillis W.D., Hillis A., Walker W.G. Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. *JAMA* 19/9; 242: 329-332.
47. Huang C.C., Lai M.K., Fong M.T. Hepatitis B liver disease in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1990; 49:540-544.
48. Jibani M.M., Heptonstall J., Walker A.M. et al. Hepatitis B immunisation in UK renal units: failure to put policy into practice. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1765-1768.
49. Joller-Jemelka H.I., Wicki A.N., Grob P.G. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *Hepatology* 1994; 21: 269-
50. Josselson J., Kyser BA., Veir M.R. et al. Hepatitis B surface antigenemia in chronic hemodialysis program: lack of influence on moroidity and mortality. *Am J Kidney bis* 1987; 9:456-461.
51. Jung M.-C., Diepolder H.M., Pape G.R. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *EurJ Clin Invest* 1994; 24: 641-650.
52. Kalayci C., Johnson R.J., Davis S.E., Williams R. Hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma in the non - cirrhotic liver. *Hepatology* 1991; 12:54-59.
53. Kane M. Progress on the control of hepatitis B infection through immunisation. *Gut* 1993; 34 (Suppl): S IO-S 12.
54. Kobler H. Hepatitis B immunisation in dialysis patients; is it worthwhile?. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1719-1730.
55. Kremsdorf D., ThIers V., Garreau F. et al. Nucleotide sequences analyses of hepatitis B virus genomes isolated from serologically negative patients. In: Hollinger F.B., Lemon S.M., Margolis H.S., eds. *Viral Hepatitis and liver disease. William and Wilkins, Baltimore:1991; pp. 222-226.*
56. LaQnaglia M.P., Tolkoff-Rubin N.E., Dienstag J.E. Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 1981; 32: \$04-507.
57. Lau J.Y., Wright T.L. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342: 1335-1340.
58. Unnen J., Wages Jr., Zhang-Keck Z.Y. et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505.
59. Liu Y., Linsley P.S. Costimulation of T-cell growth. *Current Opin in Immunol* 1992; 4: 265-270.
60. Lok A.S.F., Lai C.-L. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 8: 1130-1133.
61. London W.T., DiFiglia M., Sutnick A.I., Blumberg B.S. An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit. *N Engl J Med* 1969; 281:571-578.
62. McKay D.B., Milford E.L., Sayegh M.H. Aspects of renal transplantation. In: Brenner B.M, ed. *Tne kidney. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: 1996; pp.2W-2651*
63. Meuer S.C., Hauer M., Kurz P. et al. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation inpatients with impaired immune responses. *J Clin Investig* 1987; 80 : /43-749.
64. Miyakawa K., Maynmi M. Hepatitis G virus - a true hepatitis or an accidental tourist? *N Engl J Med* 1997; 336: 795-796.
65. Moradpour D, Wands J.R. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-1093.
66. Morris J.D.H., Eddleston SLWF, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995; 346: 754-758.
67. Muller G.Y, Zabaleta M.E., Arminio A. et al. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int* 1992; 41: 1005-1008.

68. Murthy B.V.R., Muerhoff A.S., Desai S.M. et al. Predictors of GBV-C infection among patients referred for renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 53: 1770-1776.
69. Nanji A.A. Decreased activity of commonly measured: cause and clinical significance. *Am J Med technol* 1983; 49: 241-245.
70. Neilson J.O., Dietrichson O., Filing P., Christofferson P. Incidence and meaning of persistence of Australian antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1157-1159. 71.
71. Neto M.C., Draibe S.A., Silva A.E.B. et al. Incidence of and hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial iransplant* 1995; 10: 240-246.
72. Paparella et al. How to manage the dialysis patient with chronic viral hepatitis who is consider for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; II: 2122-2124.
73. Parfrey P.S., Farge D., Forbes R.D.C. et al. Chronic hepatitis in end-stage renal disease: Comparison of HbsAg-negative and HBsAg-positive patients. *Kidney Int* 1985; 28: 959-96/.
74. Parfrey P.S., Forbes R.D.C., Hutchinso T.A. et al. The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1984; 37: 461-466.
75. Perrillo R.P. Hepatitis B: Transmission and natural history. *Gut* 1993; 34 (Supp) S48-S49."
76. Pessoa M.G., Wright T.L. Hepatitis G: a virus in search of a disease. *Hepatology* 1996; 24: 461-463.
77. Pirson Y., Alexandre G.R.J., de Strihou C van Y. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296: 194-196.
78. Pol S., Debure A., Degott C. et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878-880.
79. Rao V.K., Anderson W.R., Kasiske B.L., Dahl D.C Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 94: 241-250.
80. Rao V.K., Kasiske B.L., Anderson W.R. Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 391-390.
81. Rao V.K., Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1765-1769.
82. Ribot S., Rothstein M., Goldblat M., Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Int Med* 1979; 139: 178-180.
83. Rivolta E., De Vecchi A., Tarantino A. et al. Prognostic significance of hepatitis B surface antigenemia in cadaveric renal transplant patients. *Transplantation Proc.* 1987; Vol. XIX: pp.2153-2154.
84. Rizzetto M., Hadziyannis S., Hansson B.G. et al. Hepatitis delta virus infection in the world. *Epidemiological patterns and clinical expression. Gastroenterol Intern* 1992; 5: 18-32.
85. Rizzetto M., Verme G., Gerin J.I., Purcell R.H. Hepatitis delta virus disease. In: Popper H., Schaffner E., eds. *Progress in liver disease. GruneStratton, New York* 1986; pp. 417-431.
86. Rizzetto M., Verme G., Hepatitis D. In: Mcintyre N., Benhamou J.-P., Bircher J., Rizzetto M., Rodes J., eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press, Oxford* 1991; pp. 592-598.
87. Satterthwaite R., Ozgu J., Shidban H. et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplant* 1997; 64: 432-435.
88. Schreiber G.B., Busch M.P., Kleinman S.H., Korelitz J.J. The risk of transfusion - transmitted viral infections. The Retrovirus Epide-miology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
89. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Science Ltd., Oxford, London, Edinburg, Maiden* 1997; pp. 274-335.
90. Shusterman N., Singer I. Infectious hepatitis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 447-455
91. Stark K., Meyer C.G., Tacke M. et al. Hepatitis G virus RNA and hepatitis G virus antibody in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 608-612.
92. Tassopoulos N., Papaevangelou G.J., Roumeliotou-Karayiannis A. et al. Serologic markers of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis delta virus infection in carriers of hepatitis B surface antigen who are frequently exposed to HBV. *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 151-154.
93. Thursz M.R., Kwiatkowski D., Allsopp C.E.M. et al. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Eng J Med* 1995; 332: 1065-1069.
94. Tremolada F., Casarin C., Alberti A. et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 273-281.
95. Turner D.R.J., Zackerman M., Alexander G.J.M. et al. Risk of inappropriate exclusion of organ donors by introduction of hepatitis B core antibody testing. *Transplantation* 1997; 63: 775-777.
96. Uchida T., Aye T.T., Shikata T. et al. Evolution of the hepatitis B virus gene during chronic infection in seven patients. *J Med Virol* 1994; 43: 148-154.
97. Viola L.A., Barrison I.G., Coleman J.C. et al. Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers. Survey of 100 patients in Great Britain. *Lancet* 1981; Vol. YI: 1156-1159.
98. Weir M.R. et al. Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int* 1985; 28: 839-845.
99. White A.G., Kumar M.S.A., Strannegard O., Abouna G.M. Renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients. *Transplantation Proc.* 1987; Vol. XIX: 2150-2152.
100. Wilson W.E.C., Kirkpatrick C.H.H., Talmadge D.W. Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1-8.
101. Wolf J.L., Perkins H.A., Schreeder M.T., Vincenti F. The transplanted kidneys as a source hepatitis B infection. *Ann Intern Med* 1979; 91: 412-416.
102. Wolf J.L., Williams D., Coplon N., Conison A.S. Low aspartate aminotransferase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem* 1972; 18: 567-568.
103. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993; 342: 1340-1344.