



Гепатит дельта – 2019. Часть I: этиология, эпидемиология, особенности течения и исходы

Б.Н. Левитан, д.м.н., проф., А.В. Дедов, к.м.н.

Адрес для переписки: Болеслав Наумович Левитан, boleev@mail.ru

Для цитирования: Левитан Б.Н., Дедов А.В. Гепатит дельта – 2019. Часть I: этиология, эпидемиология, особенности течения и исходы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-42-50

В мире насчитывается около 400 млн лиц с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). Из них от 15 до 25 млн имеют признаки инфицирования вирусом гепатита D (Hepatitis D virus, HDV). Данный вирус считается вирусом – спутником HBV и для своей репликации и сборки использует ферменты и белки (HBsAg) HBV. Он несколько похож на вирионы растений, но выделен в отдельное семейство и отдельный вид гепатотропных вирусов. HDV характеризуется эндемичностью распространения: его обнаруживают преимущественно в Южной Европе, определенных регионах Азии, Африки и Латинской Америки. В России эндемичность по HDV установлена в отношении Астраханской области и ряда районов восточнее Урала. Вирус вызывает коинфекцию и суперинфекцию, которые протекают как острый гепатит либо первично хронические формы с высокой активностью, быстрым развитием цирроза печени с тяжелым прогрессирующим течением и повышенной частотой развития гепатом. Показано значение генетического фактора (антигена HLA) в развитии той или иной формы дельта-инфекции. В последние годы наблюдается тенденция не только к снижению встречаемости вируса в эндемичных регионах и смягчению тяжести течения гепатита и цирроза печени дельта-вирусной этиологии (патоморфоз), но и к повышению частоты выявления HDV в зонах усиленной миграции населения.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита D, хронический гепатит, цирроз печени, коинфекция, суперинфекция, эндемичность

Введение

Вирус гепатита D (Hepatitis D virus, HDV) был открыт в 1977 г. М. Rizzetto и коллегами при исследовании биоптатов печени, полученных от больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B virus, HBV), с наиболее выраженными повреждениями печени. Иммунофлуоресцентный анализ гепатоцитов показал наличие специфического антигена – дельта-антигена (HDAg). Одновременно в сыворотках крови данных пациентов были обнаружены специфические антитела к этому антигену (HDAb) [1–3].

Позднее было продемонстрировано, что инфекция HBV, ассоциированная с HDAg (HBV/HDV), не развивается у шимпанзе, у которых в крови ранее выявлялись титры антител к поверхностному антигену HBV (HBsAg). При этом отмечалось быстрое повышение и персистенция HDAg у шимпанзе, хронически инфицированных HBV. Было высказано предположение, что HDAg – новый маркер трансмиссивного патогена,

вариант вируса гепатита В либо новый вирус, которому необходим HBV в качестве «помощника». При изучении сывороток М. Rizzetto и соавт. обнаружили наличие антител HDAb у больных из Италии и всего мира, что позволило говорить о широкой распространенности HDV [2–5]. Впоследствии было установлено, что помимо ассоциации нового антигена с HBsAg он объединен с небольшой РНК, являющейся возможным генетическим материалом подобных вирусов. Это также указывало на независимость данного генетического материала от генома HBV [6].

Таким образом, геном HDV оказался самым мелким из всех известных вирусов РНК, содержащих около 1682 пар нуклеотидов, и напоминал вирусы растений. В 1986 г. HDV был назван первым вирусом животных с идентифицированной циркулярной РНК, что свидетельствовало о его происхождении от растительных вирусов. По размеру и вторичной структуре он схож с растительными аироидами и вирусоидами [7, 8].

Еще одной необычной особенностью РНК HDV стала открытая в 1989 г. способность к саморасщеплению (из-за присутствия фермента рибозима) на геномную и антигеномную последовательность РНК, представляющую собой цепочку из 85 нуклеотидов, которые самостоятельно расщепляются и связываются воедино. Рибозимы также встречаются в виридах растений, хотя и имеют иную структуру, чем вирус дельта [9, 10].

Лишь в 1993 г. были опубликованы результаты важнейшего исследования Т.В. Fu и J. Taylor [11], позволившие расширить знания о роли HBV и гепатоцитов в репликации HDV. Транскрипция геномной и антигеномной вирусной РНК осуществляется при участии РНК-полимеразы двух гепатоцитов. Предполагалось, что особая форма вирусной РНК может распознаваться РНК-полимеразой-2 как стандартная двухцепочечная ДНК. Конечный

итог репликации – преобразование геномной и антигеномной РНК, катализированной рибозимом, с разведением продукта транскрипции (геномная – антигеномная РНК) в форму циркулярной РНК вируса HDV [11–14]. Таким образом, HDV – дефектный РНК-вирус, требующий HBsAg от HBV для сборки вириона, его высвобождения и передачи. Вирус представляет собой частицу размером 36 нм с внутренним рибонуклеопротеиновым комплексом примерно 20 нм в диаметре, состоящим из РНК-содержащего генома, объединенного со структурным белком – HDAg, окруженным оболочечным гликопротеином HBsAg. В инфицированных клетках формирование рибонуклеопротеида не зависит от HBV, однако без покрытия HBsAg он не может выходить из клетки и инфицировать другие гепатоциты. Следовательно, HDV является вирусом – спутником HBV и может инфицировать лиц, которые либо одновременно получают HBV (коинфекция), либо уже являются носителями HBsAg (суперинфекция). Важный момент: при наличии антител к HBsAg (иммунные к HBV-инфекции) пациенты невосприимчивы к HDV [15–17].

Классификация

Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) HDV признан новым видом вирусов позвоночных, единственным представителем которого является семейство *Deltaviridae*, а видом – *Deltavirus*. Хотя HDV имеет простое строение и по способу репликации похож на фитопатогены, вириды и вирусоиды, он существенно отличается от других вирусов и считается особым видом. HDV обычно классифицируется как сателлитный вирус, или спутник HBV: основной биологический принцип его функционирования заключается в том, что HDV не способен к инфекции в отсутствие HBV [12, 18, 19].

Строение вируса

На поверхности HDV имеется сферическое липопротеиновое покрытие, содержащее HBsAg [20]. Внутри вириона находится рибонуклеопротеин, состоящий из вирусного генома и HDAg. Вирусный геном состоит из одноцепочечной циркулярной РНК (ssRNA) молекулярной массой около 1,7 кДа с отрицательной полярностью. Из-за большого количества гуанина и цитозина около 74% нуклеотидов в этой молекуле элементарны сами по себе, могут образовывать особую вторичную структуру и объединяться с HDAg [21, 22].

HDAg – единственный белок, кодируемый HDV. Этот фосфопротеин может находиться в двух особых формах: короткой – HDAg-S и длинной – HDAg-L молекулярной массой 24 кДа (195 аминокислот) и 27 кДа (214 аминокислот) соответственно.

Как показали результаты исследований, HDAg-S способствует репликации РНК, тогда как HDAg-L обеспечивает образование покрытия HDV RNA и сборку вириона [23–27].

Во время цикла репликации антигеномная РНК подвергается посттранскрипционной модификации, а ген, кодирующий HDAg-S, модифицируется ферментом аденозин-дезаминазой (ADAR1), белком хозяина (гепатоцит), меняющим аденин на инозин, непрямым образом меняющим стоп-кодон UAG на УГГ (триптофан), известный под названием «сайт Янтарь/W», что дает начало гену, кодирующему HDAg-L с дополнительными 19 аминокислотами [29–31].

Различия между двумя формами HDAg – 19 дополнительных аминокислот в С-терминальном регионе HDAg-L. Обе изоформы HDAg совместно имеют многочисленные функциональные домены, включая RNA-связывающий домен (RBD), ядерный локализационный сигнал (NLS), спирально свернутый домен (CCD), и С-терминаль-



ную часть последовательности, богатой пролином и глицином. 19 дополнительных аминокислот протеина HDAg-L являются сигнальной последовательностью для сборки вируса (VAS), который является высоко вариабельным и имеет специфическую последовательность для каждого генотипа. Будучи ключевым в сборке вирусной частицы, он служит связующим звеном при взаимодействии HBsAg и мембраны. HDAg подвергается нескольким посттранскрипционным модификациям, таким как фосфорилирование, ацетилирование и метилирование, а в случае с HDAg-L – изопренилирование. Метилирование Arg13, ацетилирование Лиз72 и фосфорилирование Сер177 и Сер123 связаны с внутриклеточной локализацией HDAg и репликацией РНК. Большая часть из этих изменений важны для участия HDAg-S в репликации HDV РНК, которая происходит путем прямой стимуляции продолжения транскрипции через замену транскрипционного фактора супрессии транскрипции, связанного с РНК-полимеразой-2 [32–42]. Репликация генома полностью управляется РНК, то есть весь синтез новой РНК осуществляется с использованием непосредственно РНК HDV как матрицы, без промежуточного образования матричной ДНК для репликации. В гепатоцитах HDV синтезирует комплементарную РНК, получившую название антигеномной, на основе генома исходной РНК вируса. Геном и антигеном содержат один рибозимный домен по 85 нуклеотидов, способный к саморасщеплению и самосвязыванию. Это необходимо для репликации вирусной РНК [43–46]. HDV использует способ репликации, называемый двойным скользящим кругом, что очень напоминает репликацию вироидов, вирусоидов и вироидоподобных сателлитных РНК [47]. Главной особенностью этого

типа репликации является использование циркулярной цепи РНК в качестве исходной матрицы, которая транскрибируется РНК-зависимой РНК-полимеразой хозяина или вируса-помощника. Заслуживает внимания тот факт, что HDV – единственный человеческий патоген, который использует фермент хозяина [48–50]. Вместе с тем в случае с вирусом HDV, где клеткой хозяина является гепатоцит, вследствие отсутствия РНК-зависимой РНК-полимеразы в эукариотических клетках данный вирус «вводит в заблуждение» и использует собственную РНК-полимеразу гепатоцита. Далее новая цепь РНК подвергается рибозим-каталитическому расщеплению и в конце концов связывается с ферментами клетки хозяина [51]. Исследования последних десятилетий расширили понимание репликации HBV, что позволяет предположить участие аналогичных механизмов в развитии начальных этапов инфицирования гепатоцитов [52, 53]. В начале поверхностные белки – производные оболочки вируса HBV связываются с гепарансульфат-протеогликанами (HSPG). Эта связь, несмотря на низкую аффинность, важна при инфекционном процессе, так как помогает адгезии вириона к клеточному рецептору, Na⁺-таурохолат ко-транспортному полипептиду (NTCP). Лишь после первого шага – связи с NTCP возникает высокоаффинная связь, запускающая процесс проникновения вирусной частицы за счет эндоцитоза внутрь клетки. После проникновения в клетку рибонуклеопротеид HDV высвобождается в цитоплазму и переносится, транлоцируется при участии HDAg в клеточное ядро через сайт с ядерной локализацией (NLS). Переносится рибонуклеопротеид транспортными белками клетки – импортинами [54–59]. В ядре, особенно в нуклеоплазме, геномная РНК транскрибируется РНК-полимеразой-2

в немодифицированную м-РНК, которая в свою очередь мигрирует в цитоплазму, где транскрибируется в HDAg-S (требующий для репликации РНК HDV). В ядре, точнее в нуклеосоме, геномная РНК транскрибируется с помощью РНК-полимеразы-1 в комплементарную РНК-матрицу, называемую антигеномной РНК. В нуклеоплазме антигеномная РНК транскрибируется РНК-полимеразой-2 в новую геномную РНК [41, 60]. Позднее часть антигеномной РНК, чтобы стать матрицей для редактированной геномной РНК, подвергается редактированию через ADAR1. Так редактируется м-РНК и далее становится источником HDAg-L. Согласно данным исследований, ошибки, возникающие в процессе работы полимераз и катализируемых ADAR1 редактирование Янтарь/W, а также рекомбинации РНК, способствуют генетической гетерогенности HDV. Причем ряд исследований показал, что рекомбинации не являются чем-то редким [61–63]. В исследовании В.Т. Су и соавт. показано, что происходит в геноме HDV при рекомбинации в положении nt908, локализованной ниже рибозимной активности (Rz), до полиаденилирования и формирования полиадениловой сигнальной последовательности. Эта рекомбинация может способствовать вариативности генотипов HDV [64]. Две изоформы HDAg посылаются в ядро, где они связываются с новой редактированной геномной РНК, образуя новый рибонуклеопротеин, который переносится в цитоплазму. Таким образом, РНК-HDV может реплицироваться в гепатоцитах и образовывать РНК-HDV без помощи HBV [17]. Вместе с тем HBV необходим для активной HDV-инфекции: при сборке вириона HDAg-L будет взаимодействовать с HBsAg в эндоплазматической сети с образованием инфекционной вирусной частицы, где после высвобождения новых вирусных частиц

через комплекс Гольджи эти частицы начнут инфицировать другие клетки [64, 65].

Генотипы и эпидемиология

По оценкам исследователей, в мире насчитывается 400 млн хронических носителей HBV, из которых у 15–20 млн имеются серологические свидетельства наличия HDV [63, 66].

Разнообразие генетики вирусов связано с географическим происхождением изолятов. Выявлено и классифицировано восемь генотипов, которые идентифицированы, – с HDV-1 до HDV-8 [67–70].

Традиционно к регионам с высокой эндемичностью HDV относят Центральную и Северную Африку, бассейн Амазонки, Восточную Европу и Средиземноморье, Средний Восток и части Азии [69]. HDV-1 распространен повсеместно [75] и выявлен в США, Европе и на Среднем Востоке, а также в России, Африке, Азии и Бразилии [24, 71–76].

HDV-2, ранее известный как генотип IIa, обнаруживается в Японии, на Тайване и в России [77–79]. HDV-3 был изолирован в Амазонском регионе (Перу, Колумбия, Эквадор, Бразилия) [80–83]. Этот генотип относится к наиболее агрессивным среди всех генотипов HDV и характеризуется развитием острых гепатитов, нередко с фульминантным течением [72, 82]. HDV-4 (ранее генотип IIb) выявляется на Тайване и в Японии [84]. Генотипы HDV-5, HDV-6, HDV-7 и HDV-8 в основном обнаруживаются в Африке [67].

В странах СНГ и Прибалтике встречаемость HDV у хронических носителей HBsAg низкая (большая часть Европейской части России, Украина, Белоруссия). Молдавия считается гиперэндемичной по HDV. Маркеры HDV широко распространены в Средней Азии, Казахстане, Азербайджане (15–17%), а также в ряде регионов Сибири [85–94]. При проведении исследований в Астраханской области нами

было установлено, что у носителей HBsAg частота обнаружения HDAb составляет 2,7%. При этом среди лиц с острым HBV-гепатитом HDAb обнаруживается почти в 10% случаев. За период 1990–2010 гг. сывороточные маркеры HDV (HDAb) были исследованы у 266 пациентов с хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП). При этом со временем наблюдалась отчетливая тенденция к снижению частоты выявления HDAb в Астраханском регионе. Так, за 1990–2000 гг. HDAb выявлен у 50,3% больных ХГ и ЦП, а за 2001–2010 гг. – лишь у 25%. Причем у четверти всех лиц с наличием сывороточных маркеров HDV при проведении иммуноферментного анализа HBsAg не обнаружен. Этот факт указывает на необходимость определения маркеров HDV даже в отсутствие признаков HBV-инфекции. Кроме того, доказана связь между частотой ХГ D и ЦП D и алкогольным фактором. Как уже отмечалось, после 2000 г. маркеры HDV, согласно полученным данным, стали встречаться при ХГ и ЦП более чем вдвое реже, чем в предшествовавшем периоде наблюдения (25 < 50,3% соответственно; $p < 0,01$). При этом злоупотребление алкоголем у дельта-позитивных больных ХГ с 1995 по 2010 г. снизилось с 31 до 13% ($p > 0,05$), а при ЦП – с 89 до 44% ($p < 0,05$). Однако, несмотря на наличие положительной динамики, HDV остается важным этиологическим фактором развития хронических диффузных заболеваний печени в Астраханской области [89, 95].

Течение гепатита D

Клинический исход острого HDV зависит от типа инфекции. В то время как коинфекция HBV/HDV хронизируется лишь в 2% случаев, суперинфекция HDV переходит в хроническую форму примерно в 90% случаев. Начиная с самых ранних исследований HDV рассматривают как высокопатогенный вирус, вызывающий более тяжелую

форму ХГ вирусной этиологии во всех возрастных группах. ЦП развивается примерно в 70–80% случаев в течение десяти лет после дебюта HDV. При этом имеются сообщения о благоприятном клиническом течении заболевания, сопровождающемся минимальным повреждением печени [89, 96–98].

Отсутствие длительных проспективных исследований естественного течения заболевания затрудняет определение долгосрочных последствий ХГ D, таких как развитие ЦП, декомпенсация функционального состояния печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Таким образом, большая часть данных получена в ретроспективных исследованиях, предоставляющих общую картину естественного течения гепатита D. Однажды возникнув, ЦП может стать стабильной болезнью в течение десятилетия, хотя позднее в ходе прогрессирования заболевания значительная часть больных умирает от печеночной декомпенсации или ГЦК, независимо от проведения трансплантации печени. Ежегодная частота развития печеночной декомпенсации при ЦП D варьируется от 2,6 до 3,6%, а ГЦК – от 2,6 до 2,8% [99–102]. В течение двух последних десятилетий зарегистрировано значительное снижение частоты HDV-инфекции в развитых странах, особенно в Южной Европе, вследствие всеобщей вакцинации против HBV и улучшения социально-экономических условий. Резкое изменение в эпидемиологии привело к значительному уменьшению новых случаев гепатита D в Европе с преобладанием лиц с декомпенсированным ЦП либо неактивной, не прогрессирующей болезнью. В настоящее время новые и высокоактивные формы гепатита D определяются в Европе лишь у мигрантов из областей с распространенной эндемичной HDV-инфекцией или внутривенных наркоманов [103].



Дельта-инфекция характеризуется определенной генетической гетерогенностью. Ее клинические особенности, варианты течения, предрасположенность и резистентность к данной патологии могут быть связаны с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека – HLA. Так, согласно данным наших исследований, у русских пациентов с дельта-вирусными ХГ и ЦП чаще встречаются антигены HLA-B8, B35, редко – HLA-B18. При этом у пациентов с аналогичными заболеваниями печени, вызванными только вирусом HBV, наблюдается повышенная частота прежде всего HLA-B18, в меньшей степени HLA-B35. У казахских пациентов отмечается ассоциация дельта-инфекции с антигенами HLA-B35 и B40, а также с гаплотипами A2/B35 и A1/B35 [89, 104–106].

Вирус гепатита D и ГЦК

Гепатоцеллюлярная карцинома является важной медико-социальной проблемой и остается второй по частоте причиной смерти от рака в мире. С ГЦК связаны более чем 90% случаев первичного рака печени. ГЦК ассоциируется с особенно плохим прогнозом, возникновением 700 000 новых случаев в год и ежегодной смертностью до 600 000 [107, 108].

Все виды вирусных гепатитов склонны к хронизации и являются этиологическим фактором более чем 80% случаев ГЦК. Подсчитано, что в настоящее время примерно 170 млн хронических носителей HCV, 350 млн носителей HBV и 15–20 млн носителей HDV составляют общее число инфицированных вирусными гепатитами в мире [109].

Некоторые механизмы развития ГЦК и ее прогрессирования доказаны при наличии вирусной гепатотропной инфекции. Они включают антивирусный противовоспалительный ответ, иммунную «зачистку» инфицированных клеток и последующую регенерацию гепатоцитов,

которые приводят к генетическим и эпигенетическим изменениям, предрасполагающим к развитию ГЦК [74, 110–112]. Эксперты IARC разделили ряд инфекционных агентов на группы по частоте развития рака:

- ✓ группа 1 – высокая частота канцерогенеза у человека;
- ✓ группа 2A – возможный эффект канцерогенеза;
- ✓ группа 2B – низкий канцерогенный эффект;
- ✓ группа 3 – недостаточная доказанность канцерогенеза.

HBV и HCV отнесены IARC к группе 1. HDV уже несколько лет причисляют к группе 3, так как доказательств роли HDV как фактора, способствующего развитию ГЦК при HBV, недостаточно. Однако имеются данные, что риск ГЦК выше при наличии суперинфекции вирусом HDV на фоне инфекции HBV [113–115].

Повышенная частота ЦП, ассоциированная с повышенным развитием печеночного воспаления, у хронических носителей HDV представляет не прямой фактор риска в отношении ГЦК. Тем не менее дальнейшее повышение онкогенности вследствие собственно HDV-инфекции не доказано [116, 117].

В ряде исследований в отличие от моноинфекции HBV коинфекция HBV/HDV повышала риск ГЦК, приводя к трехкратному росту частоты ГЦК и двукратному росту смертности [100, 118]. Между тем ретроспективный анализ 962 больных с HBV, из которых 82 имели коинфекцию HDV, показал одинаковые уровни ГЦК в обеих группах. Таким образом, подобные взаимодействия носят противоречивый характер, и роль HDV в индукции и развитии ГЦК подлежит дальнейшему изучению [119].

R. Romeo и соавт. показали, что высокая скорость репликации HDV у нецирротических больных ассоциируется с ускорением прогрессирования цирроза и развитием ГЦК (при мультивариантном анализе относитель-

ный риск 1,42; 95%-ный доверительный интервал 1,04–1,95; $p = 0,03$). Роль HDV-виремии как предиктора неблагоприятного исхода у больных ЦП менее существенна [120].

Таким образом, HDV остается потенциальным фактором риска тяжелого течения заболевания печени и развития ГЦК, но в отличие от HBV и HCV, при которых высокая частота канцерогенеза считается доказанным фактом, установление подобной закономерности для HDV требует дальнейших исследований.

Заключение

HDV обладает уникальными особенностями строения и жизненного цикла, является «помощником» вируса гепатита В. Он крайне неравномерно распространен в мире, причем площадь эндемичных зон сравнительно невелика.

Дельта-инфекцию принято подразделять на ко- и суперинфекцию с развитием тяжелых форм острого и хронического гепатита, нередко с быстро прогрессирующим течением заболевания и развитием осложнений.

Распространение вакцинации против гепатита В значительно снизило частоту HDV к 2000–2010 гг., однако резкое усиление миграции из эндемичных регионов и распространение внутривенных наркотиков вновь сделали проблему HDV актуальной в развитых странах.

Результаты абсолютного большинства исследований указывают на высокую частоту развития ЦП как исхода заболевания с быстрым развитием декомпенсации печени. В отношении гепатомы данные противоречивы: имеется информация о высокой частоте развития ГЦК при дельта-вирусной инфекции и незначительном вкладе HDV в канцерогенез. В мире вновь возрастает интерес к дельта-инфекции в силу тяжелых проблем, в частности связанных с лечением. ●

Продолжение следует

Литература

1. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // *Gut*. 1977. Vol. 18. № 12. P. 997–1003.
2. Rizzetto M., Purcell R.H., Gerin J.L. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers // *Lancet*. 1980. Vol. 1. № 8180. P. 1215–1218.
3. Rizzetto M., Shih J.W., Gerin J.L. The hepatitis B virus-associated delta antigen: isolation from liver, development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and anti-delta and partial characterization of delta antigen // *J. Immunol*. 1980. Vol. 125. № 1. P. 318–324.
4. Rizzetto M., Canese M.G., Gerin J.L. et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees // *J. Infect. Dis*. 1980. Vol. 141. P. 590–602.
5. Smedile A., Rizzetto M. HDV: thirty years later // *Dig. Liver Dis*. 2011. Vol. 43. Suppl. 1. P. S15–188.
6. Bonino F., Hoyer B., Ford E. et al. The delta agent: HBsAg particles with delta antigen and RNA in the serum of an HBV carrier // *Hepatology*. 1981. Vol. 1. № 2. P. 127–131.
7. Rizzetto M., Hoyer B., Canese M.G. et al. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980. Vol. 77. № 10. P. 6124–6128.
8. Kos A., Dijkema R., Arnberg A.C. et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA // *Nature*. 1986. Vol. 323. № 6088. P. 558–560.
9. Wu H.N., Lin Y.J., Lin F.P. et al. Human hepatitis delta virus RNA subfragments contain an autocleavage activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86. № 6. P. 1831–1835.
10. Salehi-Ashtiani K., Luptak A., Litovchick A., Szostak J.W. A genomewide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene // *Science*. 2006. Vol. 313. № 5794. P. 1788–1792.
11. Fu T.B., Taylor J. The RNAs of hepatitis delta virus are copied by RNA polymerase II in nuclear homogenates // *J. Virol*. 1993. Vol. 67. № 12. P. 6965–6972.
12. Lai M.M.C. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus // *J. Virol*. 2005. Vol. 79. № 13. P. 7951–7958.
13. Chang J., Nie X., Chang H.E. et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II // *J. Virol*. 2008. Vol. 82. № 3. P. 1118–1127.
14. Taylor J.M. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006. Vol. 307. P. 1–23.
15. Rizzetto M. The delta agent // *Hepatology*. 1983. Vol. 3. № 5. P. 729–737.
16. Schaper M., Rodriguez-Frias F., Jardim R. 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. Vol. 52. № 5. P. 658–664.
17. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis // *J. Hepatol*. 2016. Vol. 64. Suppl. 1. P. S102–S116.
18. Rizzetto M. The adventure of delta // *Liver Int*. 2016. Vol. 36. Suppl. 1. P. 135–140.
19. Taylor J.M. Hepatitis delta virus // *Virol*. 2006. Vol. 344. № 1. P. 71–76.
20. Bonino F., Heermann K.H., Rizzetto M., Gerlich W.H. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope // *J. Virol*. 1986. Vol. 58. № 3. P. 945–950.
21. Wang K.S., Choo Q.L., Weiner A.J. et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome // *Nature*. 1986. Vol. 323. № 6088. P. 508–514.
22. Kuo M.Y., Chao M., Taylor J. Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen // *J. Virol*. 1989. Vol. 63. № 5. P. 1945–1950.
23. Taylor J., Negro F., Rizzetto M. Hepatitis delta virus: from structure to disease expression // *Rev. Med. Virol*. 1992. Vol. 2. P. 161–167.
24. Makino S., Chang M.F., Shieh C.K. et al. Molecular cloning and sequencing of a human hepatitis delta virus RNA // *Nature*. 1987. Vol. 329. № 6137. P. 343–346.
25. Glenn J.S., White J.M. Trans-dominant inhibition of human hepatitis delta virus genome replication // *J. Virol*. 1991. Vol. 65. № 5. P. 2357–2361.
26. Sheu S.Y., Chen K.L., Lee Y.W., Lo S.J. No intermolecular interaction between the large hepatitis delta antigens is required for the secretion with hepatitis B surface antigen: a model of empty HDV particle // *Virol*. 1996. Vol. 218. № 1. P. 275–278.
27. Sheu G.-T. Initiation of hepatitis delta virus (HDV) replication: HDV RNA encoding the large delta antigen cannot replicate // *J. Gen. Virol*. 2002. Vol. 83. Pt. 10. P. 2507–2513.
28. Casey J.L. Control of ADAR1 editing of hepatitis delta virus RNAs // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2012. Vol. 353. P. 123–143.
29. Casey J.L. RNA editing in hepatitis delta virus // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006. Vol. 307. P. 67–89.
30. Casey J.L., Bergmann K.F., Brown T.L., Gerin J.L. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: evidence for a uridine-to-cytidine editing mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. № 15. P. 7149–7153.
31. Casey J.L., Gerin J.L. Hepatitis D virus RNA editing: specific modification of adenosine in the antigenomic RNA // *J. Virol*. 1995. Vol. 69. № 12. P. 7593–7600.
32. Chang M.F., Baker S.C., Soe L.H. et al. Human hepatitis delta antigen is a nuclear phosphoprotein with RNA-binding activity // *J. Virol*. 1988. Vol. 62. № 7. P. 2403–2410.
33. Mu J.-J., Wu H.-L., Chiang B.-L. et al. Characterization of the phosphorylated forms and the phosphorylated residues of hepatitis delta virus delta antigens // *J. Virol*. 1999. Vol. 73. № 12. P. 10540–10545.
34. Mu J.-J., Tsay Y.-G., Juan L.-J. et al. The small delta antigen of hepatitis delta virus is an acetylated protein and acetylation of lysine 72 may influence its cellular

часть журнала



- localization and viral RNA synthesis // *Virology*. 2004. Vol. 319. № 1. P. 60–70.
35. Li Y.-J., Stallcup M.R., Lai M.M.C. Hepatitis delta virus antigen is methylated at arginine residues, and methylation regulates subcellular localization and RNA replication // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. № 23. P. 13325–13334.
 36. Glenn J.S., Watson J.A., Havel C.M., White J.M. Identification of a prenylation site in delta virus large antigen // *Science*. 1992. Vol. 256. № 5061. P. 1331–1333.
 37. Huang W.H., Chen C.W., Wu H.L., Chen P.J. Post-translational modification of delta antigen of hepatitis D virus // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 307. P. 91–112.
 38. Huang C.-R., Wang R.-Y.-L., Hsu S.-C., Lo S.-J. Lysine-71 in the large delta antigen of hepatitis delta virus clade 3 modulates its localization and secretion // *Virus Res.* 2012. Vol. 170. № 1–2. P. 75–84.
 39. Hong S.-Y., Chen P.-J. Phosphorylation of serine 177 of the small hepatitis delta antigen regulates viral antigenomic RNA replication by interacting with the processive RNA polymerase II // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. № 3. P. 1430–1438.
 40. Tan K.-P., Shih K.-N., Lo S.-J. Ser-123 of the large antigen of hepatitis delta virus modulates its cellular localization to the nucleolus, SC-35 speckles or the cytoplasm // *J. Gen. Virol.* 2004. Vol. 85. Pt. 6. P. 1685–1694.
 41. Modahl L.E., Macnaughton T.B., Zhu N. et al. RNA-dependent replication and transcription of hepatitis delta virus RNA involve distinct cellular RNA polymerases // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. № 16. P. 6030–6039.
 42. Mu J.-J., Chen D.-S., Chen P.-J. The conserved serine 177 in the delta antigen of hepatitis delta virus is one putative phosphorylation site and is required for efficient viral RNA replication // *J. Virol.* 2001. Vol. 75. № 19. P. 9087–9095.
 43. Sharmeen L., Kuo M.Y., Dinter-Gottlieb G., Taylor J. Antigenomic RNA of human hepatitis delta virus can undergo self-cleavage // *J. Virol.* 1988. Vol. 62. № 8. P. 2674–2679.
 44. Ferre-D'Amare A.R., Zhou K., Doudna J.A. Crystal structure of a hepatitis delta virus ribozyme // *Nature*. 1998. Vol. 395. № 6702. P. 567–574.
 45. Wu H.N., Lai M.M. RNA conformational requirements of self-cleavage of hepatitis delta virus RNA // *Mol. Cell. Biol.* 1990. Vol. 10. № 10. P. 5575–5579.
 46. Webb C.-H.T., Nguyen D., Myszka M. et al. Topological constraints of structural elements in regulation of catalytic activity in HDV-like self-cleaving ribozymes // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 28–39.
 47. Elena S.F., Dopazo J., Florest R. Phylogeny of viroids, viroidlike satellite RNAs, and the viroidlike domain of hepatitis 6 virus RNA // *Evolution (NY)*. 1991. Vol. 88. № 13. P. 5631–5634.
 48. Tseng C.-H., Lai M.M.C. Hepatitis delta virus RNA replication // *Viruses*. 2009. Vol. 1. № 3. P. 818–831.
 49. Taylor J.M. Hepatitis D. Virus replication // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. Vol. 5. № 11. P. a021568.
 50. Chao M., Wang T.-C., Lin C.-C. et al. Analyses of a whole-genome inter-clade recombination map of hepatitis delta virus suggest a host polymerase-driven and viral RNA structure-promoted template-switching mechanism for viral RNA recombination // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 37. P. 60841–60859.
 51. Flores R., Grubb D., Elleuch A. et al. Rolling-circle replication of viroids, viroid-like satellite RNAs and hepatitis delta virus: variations on a theme // *RNA Biol.* 2011. Vol. 8. № 2. P. 200–206.
 52. Gerlich W.H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now // *Virology*. 2013. Vol. 10. P. 239–243.
 53. Watashi K., Urban S., Li W., Wakita T. NTCP and beyond: opening the door to unveil hepatitis B virus entry // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 2892–2905.
 54. Li J., Tong S. From DCPD to NTCP: the long journey towards identifying a functional hepatitis B virus receptor // *Clin. Mol. Hepatol.* 2015. Vol. 21. № 3. P. 193–199.
 55. Li W. The hepatitis B virus receptor // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2015. Vol. 31. P. 100814–100841.
 56. Xia Y.P., Yeh C.T., Ou J.H., Lai M.M. Characterization of nuclear targeting signal of hepatitis delta antigen: nuclear transport as a protein complex // *J. Virol.* [Internet]. 1992. Vol. 66. P. 914–921.
 57. Tavanez J.P., Cunha C., Silva M.C.A. et al. Hepatitis delta virus ribonucleoproteins shuttle between the nucleus and the cytoplasm // *RNA*. 2002. Vol. 8. № 5. P. 637–646.
 58. Alves C., Freitas N., Cunha C. Characterization of the nuclear localization signal of the hepatitis delta virus antigen // *Virology*. 2008. Vol. 370. № 1. P. 12–21.
 59. Yan H., Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide acts as a receptor for hepatitis B and D virus // *Dig. Dis.* 2015. Vol. 33. № 3. P. 388–396.
 60. Greco-Stewart V., Pelchat M. Interaction of host cellular proteins with components of the Hepatitis Delta virus // *Viruses*. 2010. Vol. 2. № 1. P. 189–212.
 61. Wu J.C., Chiang T.Y., Shiue W.K. et al. Recombination of hepatitis D virus RNA sequences and its implications // *Mol. Biol. Evol.* 1999. Vol. 16. № 11. P. 1622–1632.
 62. Wang T.-C., Chao M. RNA recombination of hepatitis delta virus in natural mixed-genotype infection and transfected cultured cells // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 4. P. 2221–2229.
 63. Miao Z., Zhang S., Ma Z. et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus // *J. Viral. Hepat.* 2018. Vol. 25. P. 1–8.
 64. Sy B.T., Nguyen H.M., Toan N.L. et al. Identification of a natural intergenotypic recombinant hepatitis delta virus genotype 1 and 2 in Vietnamese HBsAg-positive patients // *J. Viral. Hepat.* 2015. Vol. 22. № 1. P. 55–63.
 65. Hwang S.B., Lai M.M. Isoprenylation mediates direct protein-protein interactions between hepatitis large delta antigen and hepatitis B virus surface antigen // *J. Virol.* 1993. Vol. 67. № 12. P. 7659–7662.
 66. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. В 2 т. М.: Медицинское информационное агентство, 2019.
 67. Radjef N., Gordien E., Ivaniushina V. et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. № 5. P. 2537–2544.
 68. Deny P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 307. P. 151–171.

69. *Le Gal F., Gault E., Ripault M.P. et al.* Eighth major clade for hepatitis delta virus // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. Vol. 12. № 9. P. 1447–1450.
70. *Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M.* Hepatitis delta virus // *Lancet.* 2011. Vol. 378. № 9785. P. 73–85.
71. *Chao Y.C., Chang M.F., Gust I., Lai M.M.* Sequence conservation and divergence of hepatitis delta virus RNA // *Virology.* 1990. Vol. 178. № 2. P. 384–392.
72. *Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I.* Hepatitis delta virus as a global health problem // *Vaccine.* 1990. Vol. 8. Suppl. P. S10–14.
73. *Shakil A.O., Hadziyannis S., Hoofnagle J.H. et al.* Geographic distribution and genetic variability of Hepatitis Delta virus genotype // *J. Virol.* 1997. Vol. 234. № 1. P. 160–167.
74. *Grabowski J., Wedemeyer H.* Hepatitis Delta: immunopathogenesis and clinical challenges // *Dig. Dis.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 133–138.
75. *Parana R., Kay A., Molinet F. et al.* HDV genotypes in the western Brazilian Amazon region: a preliminary report // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006. Vol. 75. № 3. P. 475–479.
76. *Botelho-Souza L.F., Vasconcelos M.P., de Oliveira Dos Santos A. et al.* Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: isolation of HDV genotype-1 in the western Amazon region of Brazil // *Intervirology.* 2015. Vol. 58. № 3. P. 166–171.
77. *Imazeki F., Omata M., Ohto M.* Heterogeneity and evolution rates of delta virus RNA sequences // *J. Virol.* 1990. Vol. 64. № 11. P. 5594–2299.
78. *Wu J.C., Chiang T.Y., Sheen I.J.* Characterization and phylogenetic analysis of a novel hepatitis D virus strain discovered by restriction fragment length polymorphism analysis // *J. Gen. Virol.* 1998. Vol. 79. Pt. 5. P. 1105–1113.
79. *Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al.* Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia // *J. Gen. Virol.* 2001. Vol. 82. Pt. 11. P. 2709–2718.
80. *Crispim M.A.E., Fraiji N.A., Campello S.C. et al.* Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the western Amazon region, North Brazil // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. P. 94–96.
81. *Vasconcelos M., Pereira D.B., Parana R. et al.* Clinic and laboratory analysis of patients with hepatitis delta in Amazon region // *Brazil. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 3. P. 263–269.
82. *Braga W.S.M.* Hepatitis B and D virus infection within Amerindians ethnic groups in the Brazilian Amazon: epidemiological aspects // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2004. Vol. 37. Suppl. 2. P. 9–13.
83. *Braga W.S.M., da Castilho M.C., Borges F.G. et al.* Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon – far from a vanishing disease // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2012. Vol. 45. № 6. P. 691–695.
84. *Ma S.P., Sakugawa H., Makino Y. et al.* The complete genomic sequence of hepatitis delta virus genotype IIb prevalent in Okinawa, Japan // *J. Gen. Virol.* 2003. Vol. 84. Pt. 2. P. 461–464.
85. *Нечаев В.В., Федуняк И.П., Погромская М.Н. и др.* Эпидемиологические особенности дельта-сочетанной и множественной инфекции в Санкт-Петербурге // *Журнал инфектологии.* 2015. Т. 7. № 3. С. 119–125.
86. *Кузин С.Н., Павлов Н.Н., Семенов С.И. и др.* Вирусные гепатиты в различных популяционных группах в Республике Саха (Якутия) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2004. № 1. С. 18–22.
87. *Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др.* Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // *Клиническая гепатология.* 2009. № 1. С. 47–50.
88. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
89. *Левитан Б.Н., Дедов А.В.* Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА, 2001.
90. *Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А. и др.* Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе // *Архив внутренней медицины.* 2012. Т. 7. № 5. С. 51–56.
91. *Есмембетов 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. Т. 91. № 5. С. 22–26.
92. *Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Лопатухина М.А. и др.* Семейные очаги гепатита дельта в эндемичном регионе Российской Федерации (Республика Тыва) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015. Т. 123. № 11. С. 15–22.
93. *Дадашева А.Э.* К вопросу о широте распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита D в Азербайджане // *Биомедицина (Баку).* 2017. № 1. С. 11–13.
94. *Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И.* Вирусный гепатит дельта. Существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014. Т. 112. № 12. С. 4–12.
95. *Дедов А.В., Панов А.А., Орлов Ф.В.* Распространенность маркеров дельта-инфекции и изменения клинической картины у больных хроническим гепатитом и циррозом печени дельта-вирусной этиологии по данным 20-летнего наблюдения (1990–2010 гг.) в Астраханской области // *Астраханский медицинский журнал.* 2014. № 4. С. 25–31.
96. *Farci P., Niro G.A.* Clinical features of hepatitis D // *Semin. Liver Dis.* 2012. Vol. 32. № 3. P. 228–236.
97. *Rizzetto M., Verme G., Recchia S. et al.* Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment // *Ann. Intern. Med.* 1983. Vol. 98. P. 437–441.
98. *Hadziyannis S.J., Papaioannou C., Alexopoulou A.* The role of the hepatitis delta virus in acute hepatitis and in chronic liver disease in Greece // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1991. Vol. 364. P. 51–62.
99. *Rosina F., Conoscitore P., Cuppone R. et al.* Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 117. № 1. P. 161–166.
100. *Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European

- Concerted Action on Viral Hepatitis // Gut. 2000. Vol. 46. № 3. P. 420–426.
101. Romeo R., Del Ninno E., Rumi M. et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. № 5. P. 1629–1638.
 102. Niro G.A., Smedile A., Ippolito A.M. et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. № 5. P. 834–840.
 103. Thomas E., Yoneda M., Schiff E.R. Viral hepatitis: past and future of hepatitis B virus and hepatitis D virus // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2015. Vol. 5. P. 1–11.
 104. Левитан Б.Н., Попов Е.А. Современные аспекты клинической иммуногенетики. Астрахань: АГМА, 2004.
 105. Попов Е.А., Левитан Б.Н., Алексеев Л.П. и др. Иммуногенетические маркеры HLA хронических вирусных гепатитов // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 2. С. 54–59.
 106. Дедов А.В. Клинико-патогенетическое значение антигенов HLA и бета-2-микроглобулина при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Астрахань, 1995.
 107. Romeo R., Pecheur E.I., Petruzzello A., Facetti F. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update // Epidemiol. Infect. 2018. Vol. 146. № 13. P. 1612–1618.
 108. Petruzzello A., Khan N.U., Facetti F., Sabatino R. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma // Open Virol. J. 2018. Vol. 12. P. 26–32.
 109. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. et al. Virus (HCV) genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic HCV positive patients in Southern Italy // J. Liver. 2016. Vol. 5. P. 2–9.
 110. Buti M., Rodrigues-Frias F., Homs M., Funalleras G. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // J. Viral. Hepat. 2011. Vol. 18. № 6. P. 434–442.
 111. Ajiro M., Zheng Z.M. Oncogenes and RNA splicing of human tumor viruses // Emerg. Microb. Infect. 2014. Vol. 3. № 9. P. e63.
 112. Mesri E.A., Feitelson M.A., Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis // Cell Host. Micr. 2014. Vol. 15. № 3. P. 266–282.
 113. International Agency for Research on Cancer. 1994. Vol. 59. P. 223–242.
 114. International Agency for Research on Cancer. 2012. Vol. 100B. P. 31–33.
 115. Ghamari S., Alavian S.M., Rizzetto M. et al. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients with unusual clinical pictures // Hepat. Mon. 2013. Vol. 13. № 8. P. e6731.
 116. Ji J., Sundquist K., Sundquist J. et al. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma // J. Natl. Canc. Inst. 2012. Vol. 104. № 10. P. 790–792.
 117. Freitas N., Salisse J., Cunha C. et al. Hepatitis delta virus infects the cells of hepadnavirus-induced hepatocellular carcinoma in woodchucks // Hepatol. 2012. Vol. 56. № 1. P. 76–85.
 118. Cross T.J.S., Rizzi P., Horner M. et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London // J. Med. Virol. 2008. Vol. 80. № 2. P. 277–282.
 119. Zachou K., Yurdaydin C., Drebber U. et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis // Liver Int. 2010. Vol. 30. № 3. P. 430–437.
 120. Romeo R., Foglieni B., Casazza G. et al. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 3. P. e92062.

Hepatitis Delta – 2019. Part I: the Aetiology, Epidemiology, Features of the Clinical Course and Outcomes

B.N. Levitan, MD, PhD, Prof., A.V. Dedov, PhD

Astrakhan State Medical University

Contact person: Boleslav N. Levitan, boleval@mail.ru

There are worldwide about 400 million persons with the chronic infection of hepatitis B virus (HBV). Among them there are from 15 to 25 million patients having the markers of hepatitis D (HDV) infection. HDV is considered to be a satellite virus of HBV as it uses the enzymes and proteins (HBsAg) of HBV for its replication and assembling. It is a little similar to the plant viroids, but HDV is taxonomically placed into the separate family as the separate species of hepatotropic viruses. There is an endemicity in the HDV distribution as it is mostly detected in Southern Europe, certain regions of Asia, Africa and Latin America. In Russia the endemicity of HDV infection is established in the Astrakhan region and some areas to the east of Ural Mountains. The virus may be the cause of the coinfection or the superinfection resulting in acute hepatitis or highly active chronic hepatitis, with the rapid transformation into the liver cirrhosis and the higher frequency of liver cancer. The role of the genetic factor (HLA antigens) in the development of delta-infection is established. Last years the decrease in occurrence of HDV in endemic regions and "mildering" in severity of the chronic hepatitis and liver cirrhosis of delta origin (pathomorphosis) were detected, as well as the increase of revealing of HDV in the regions of the intensive migration of the population during the last years.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis D virus, chronic hepatitis, liver cirrhosis, coinfection, superinfection, endemicity