

doi : 10.52485/19986173_2022_3_44

УДК 616.36-002

Заморщикова О.М.¹, Слепцова С.С.¹, Слепцов С.С.², Охлопков В.С.¹**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ HDV-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)**¹ *Медицинский институт Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 6770013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27*² *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», 677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3***Цель:** изучить клинико-лабораторные особенности формирования цирроза печени при HDV-инфекции среди населения Якутии.**Материалы и методы исследования:** проведен анализ 120 историй болезни пациентов с хроническим гепатитом D, проходивших стационарное лечение с 2020 по 2021 гг. Анализируемые разделены на 2 группы: с формированием цирроза печени (n=76), которая разделена по тяжести течения (3 класса по Child-Pugh) и без цирроза печени (n=44). Оценивались эпидемиологические факторы, стаж инфицирования и формирования осложнений, клинические и лабораторные маркеры тяжести течения. Обработка данных проведена с использованием статистических критериев с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0**Результаты:** выявлено, что гепатиту D более подвержены лица коренной национальности, при этом HDV-цирроз формируется в среднем за 15 лет с момента инфицирования. Из 120 пациентов у 37% хроническая инфекция HDV была без тяжелого фиброза, у 63% больных заболевание диагностировано в стадии цирроза печени, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой у 18% пациентов. Достоверно значимые изменения в виде анемии (44,1; p<0,000), тромбоцитопении (38,5; p<0,000), гипоальбуминемии (69,5; p<0,000), снижении протромбинового индекса (72,6; p<0,000), повышение активности АСТ (24,0; p<0,000), билирубинемии (50,3; p<0,000) наблюдались в продвинутой стадии фиброза печени. Микст-репликация HBV/HDV достоверно чаще наблюдалась (11,6; p<0,007) у больных в стадии цирроза печени и ГЦК. Общая летальность составила 6,6%. Удельный вес умерших с циррозом печени составил 7,3%, с подтвержденной гепатоцеллюлярной карциномой - 19%.**Заключение:** Республика Саха (Якутия) – регион с высоким уровнем распространенности HDV-инфекции, особенно среди трудоспособного населения, что требует усиления мероприятий по профилактике развития цирроза и рака печени. Проведенный анализ подтвердил важность дальнейшего поиска предикторов формирования фиброза, в том числе генетических маркеров тяжелого течения у лиц с HDV-инфекцией.**Ключевые слова:** вирус гепатита D, хронический гепатит, эпидемиология, факторы риска, эндемичность, Якутия, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.Zamorschikova O.M.¹, Sleptsova S.S.¹, Sleptsov S.S.², Okhlopkov V.S.¹**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS WITH HDV-INFECTION IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**¹ *Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 677000, Yakutsk, 27 Oyunskogo Str.*² *Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, 677000, Yakutsk, 6/3 Yaroslavsky Str.***The aim of the research:** to study the clinical and laboratory features of the formation of liver cirrhosis in HDV infection among the population of Yakutia.**Materials and methods of the study:** An analysis was made of 120 case histories of patients with chronic hepatitis D who underwent inpatient treatment from 2020 to 2021. The analyzed patients were divided into 2 groups: with the formation of liver cirrhosis (n=76), which was divided according to the severity of the course (3 classes according to Child-Pugh) and without liver cirrhosis (n=44). Epidemiological factors, the duration of infection and the formation of complications, clinical and laboratory markers of the severity of

the course were assessed. Data processing was carried out using statistical criteria using the IBM SPSS Statistics 26.0 software package.

Results: It was found that people of indigenous nationality are more susceptible to hepatitis D, while HDV-cirrhosis is formed on average 15 years from the moment of infection. Of 120 patients, 37% had chronic HDV infection without severe fibrosis, and 63% of patients were diagnosed with liver cirrhosis, including hepatocellular carcinoma in 18% of patients. Reliably significant changes in the form of anemia (44,1; $p < 0,000$), thrombocytopenia (38,5; $p < 0,000$), hypoalbuminemia (69,5; $p < 0,000$), a decrease in the prothrombin index (72,6; $p < 0,000$), increased activity of AST (24,0; $p < 0,000$), bilirubinemia (50,3; $p < 0,000$) were observed in the advanced stage of liver fibrosis. Mixed replication of HBV/HDV was observed significantly more often (11,6; $p < 0,007$) in patients with liver cirrhosis and HCC. The overall mortality was 6.6%. The proportion of deaths with liver cirrhosis was 7.3%, with confirmed hepatocellular carcinoma - 19%.

Conclusion: The Republic of Sakha (Yakutia) is a region with a high prevalence of HDV infection, especially among the working population, which requires strengthening measures to prevent the development of cirrhosis and liver cancer. The performed analysis confirmed the importance of further search for predictors of fibrosis formation, including genetic markers of severe course in persons with HDV infection.

Key words: hepatitis D virus, chronic hepatitis, epidemiology, risk factors, endemicity, Yakutia, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Гепатит D – это заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D, протекающее в острой или хронической форме, относится к группе парентеральных вирусных гепатитов [1, 2]. Особенностью вируса гепатита D является его способность к репликации в организме человека в присутствии вируса гепатита В [3,4]. Особенностью характера течения хронического гепатита D (ХГД) является быстрое развитие исхода в виде цирроза и рака печени [1, 2, 4].

Республика Саха (Якутия) относится к числу регионов с высоким уровнем распространенности парентеральных вирусных гепатитов [5, 6]. Из 14 975 пациентов, состоящих на учете в Федеральном регистре, на долю хронического гепатита D приходится 1176 пациентов, при этом HDV-инфекция встречается у 40,8% лиц с циррозом печени (ЦП) и у 38,5 % с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

По официальным данным заболеваемость первичным раком в Республике Саха (Якутия) ежегодно превышает средние показатели заболеваемости по стране, и за 2021 год составила 18,8 на 100 тыс. населения, что на 14,6% выше, чем в 2020 году.

По отчетным сведениям Министерства здравоохранения РС (Я), смертность от исходов хронических вирусных гепатитов В, С, D остается на высоком уровне. В 2021 году умерло 119 человек, из них от цирроза печени – 70 (58,8%), от гепатоцеллюлярного рака печени – 36 (30.2%) человек. Среди всех умерших в 2021 году доля лиц с HDV составила 18,48%, при этом доля умерших от гепатита D по основной причине смерти цирроз печени составила 63,6%, а гепатоцеллюлярный рак – 22,7%.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности формирования цирроза печени при HDV- инфекции среди населения Якутии.

Материалы и методы: Изучены истории болезни 120 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении для лечения больных вирусными гепатитами ГБУ Республики Саха (Якутия) ЯРКБ в период с сентября 2020 по декабрь 2021 годы. Были изучены демографические характеристики пациентов (пол, возраст, национальность, место проживания), форма заболевания печени (цирроз, рак). Проведены общеклинические, серологические и молекулярно-биологические методы исследования вирусов гепатита В и D.

Диагностика и оценка стадии цирроза печени проведена по балльной шкале в соответствии с классификацией Child-Pugh и шкале выживаемости MELD. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости и фиброэластометрии печени. Диагностика и стадия ГЦК осуществлена по системе TNMB в соответствии с Барселонской классификацией.

Обработка данных проведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0. При анализе результатов использованы методы описательной статистики (средние и

ошибки средних значений выборки). Коэффициент корреляции между номинальными значениями (цирроз печени) и числовыми показателями лабораторных данных оценивали при помощи критерия Крускала-Уоллиса, критерии оценки значимости различий репликативной активности в зависимости от стадии болезни оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследований. Из отобранных 120 пациентов ($n=120$), доля мужчин и женщин была одинакова и составила по 50%, в возрасте от 24 до 73 лет. Средний возраст больных составил $46,8 \pm 10,2$ лет. При этом лица до 30 лет составили 2,5%, до 40 лет – 28,3%, до 50 лет – 33,3%, до 60 – 25%, старше 60 лет – 10,9%, что говорит о преобладании больных молодого трудоспособного возраста.

Было выявлено, что гепатиту дельта более подвержены лица коренной национальности – 85%, доля некоренных жителей составила 15%. Также по территориальной принадлежности преобладали пациенты, проживающие в сельской местности (56,6%), доля городских составила 43,3%.

При изучении эпидемиологического анамнеза установлено, что у 55,8% пациентов имелся факт оперативного вмешательства, об инвазивных диагностических вмешательствах упоминало 68,3% больных. Возможность инфицирования HDV-инфекцией через переливание крови была у 30,8% больных, внутрисемейный контакт имелся у 30%. Перенесли острый гепатит в анамнезе 40% опрошенных, из них острым вирусным гепатитом дельта страдали 11 человек, в том числе в виде суперинфекции – 5 пациентов.

При распределении больных по нозологическим формам, из 120 пациентов у 37% хроническая инфекция HDV была без тяжелого фиброза, у 63% больных заболевание диагностировано в стадии цирроза печени, в том числе с гепатоцеллюлярной карциномой у 18% пациентов (рис. 1).

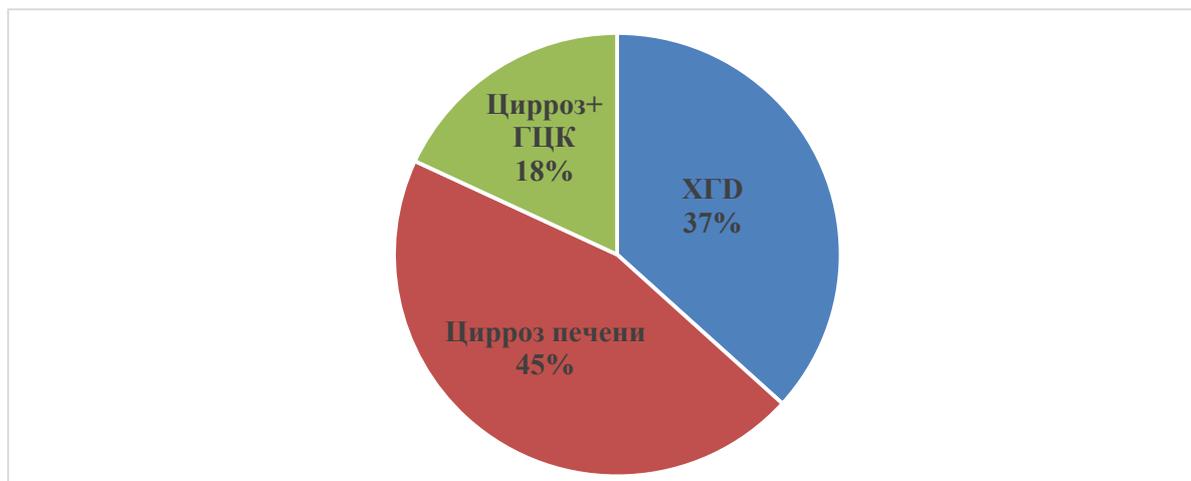


Рис. 1. Распределение пациентов с HDV-инфекцией по нозологическим формам ($n=120$)

На основании данных серологических, молекулярно-биологических исследований и согласно классификации Child-Pugh, пациенты с циррозом печени ($n=76$) распределены на 3 группы: больные с циррозом печени класса А ($n=25$), класса В ($n=29$), класса С ($n=22$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от тяжести, стажа инфицирования и репликативной активности HDV, $M \pm SD$ ($n=76$)

ЦП по Child-Pugh	MELD (средний балл)	Общий стаж инфицирования, лет	Время перехода с момента выявления ХГД в ЦП, лет	Частота высокой репликации РНК HDV (абс.ч./%)
Класс А	8,28	$16,2 \pm 9,7$	$7,1 \pm 7,8$	18/72%
Класс В	13,17	$14,0 \pm 8,4$	$4,2 \pm 5,8$	23/79%
Класс С	19,72	$16,1 \pm 11,9$	$3,2 \pm 4,8$	15/68%

Средний балл по шкале выживаемости MELD возрастал от 8,28 баллов при классе А до 19,72 баллов при классе С по Child-Pugh. Общий стаж инфицирования пациентов в среднем составил около 14-16 лет, переход от выявления HDV-гепатита до формирования цирроза печени равен в среднем 4,87 годам.

По клиническим симптомам, практически с одинаковой частотой и выраженностью у всех групп наблюдались астеновегетативный синдром в 100%, кожные проявления в виде телеангиоэктазий в 86%, в 67% встречался диспепсический, в 74% спленомегалия. Желтуха наблюдалась в 38%, геморрагии в 22% и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода зарегистрированы у 13% пациентов.

В таблице 2 представлены результаты исследования периферической крови при ХГД (n=120) у лиц с циррозом и без цирроза печени, где выявлено значимое нарастание анемии (44,1; $p<0,000$) и тромбоцитопении (38,5; $p<0,000$) в зависимости от тяжести цирроза печени. Также имеется тенденция к нарушению белково-синтетической функции печени в зависимости от степени тяжести цирроза печени, в виде значительного снижения альбумина (69,5; $p<0,000$) и протромбинового индекса (72,6; $p<0,000$). Выраженный цитоллиз клеток наблюдается у пациентов в стадии цирроза печени, при этом исследование уровней сывороточных аминотрансфераз выявило 3-кратное повышение активности АЛТ (18,6; $p<0,000$) при начальных проявлениях цирроза, также 3-кратное повышение активности АСТ (24,0; $p<0,000$) и нарастание уровня общего билирубина (50,3; $p<0,000$), уровня сывороточного креатинина (15,4; $p<0,001$) выявлено при тяжелой степени цирроза печени. Значение среднего уровня альфа-фетопротеина (АФП) (14,5; $p<0,000$) прямо пропорционально степени тяжести цирроза печени, и является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания.

Таблица 2

Результаты исследования периферической крови при ХГД и HDV-циррозе печени в зависимости от класса Child-Pugh, $M \pm SD$ (n=120)

Показатели	ХГД n=44 (ср.знач± ст.откл)	HDV-цирроз			Кэф. Крускала- Уоллиса	p
		Класс А n=25	Класс В n=29	Класс С n=22		
Гемоглобин, г/л	130±15	133,6±17,6	112,7±22	96,4±15,4	44,1	0,000*
Тромбоциты 10 ⁹ /л	185,1±48,9	126,4±58,3	109,3±46,6	96,1±56,1	38,5	0,000*
АЛТ, Ед/л	43,4±67,2	104,0±63,3	64,8±50,2	76,6±76,8	18,6	0,000*
АСТ, Ед/л	41,3±48,5	84±57,5	91,3±67,3	128±158	24	0,000*
Общий билирубин, ммоль/л	15±8,4	20,6±15,4	37,5±25	118,6±149	50,3	0,000*
Альбумин, г/л	38,7±5,8	37,3±4,4	28,3±4	24,1±5,1	69,5	0,000*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	102,6±56,2	149,5±68	153,8±43	167,9±51	38,9	0,000*
γ-глутамилтранспептидаза Ед/л	65,2±53	150,2±97	138,9±157	90,5±73,5	17,1	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	75,2±16,6	80,2±9,9	74,1±20	134,7±133	15,4	0,001*
α-фетопротеинг/мл	9,6±11,8	54,9±135,3	91,6±190	163±236,2	14,5	0,002*
ПТИ, %	86,7±11,7	69,3±10	55,3±12,3	52,4±10,6	76,2	0,000*

*- статистически значимая корреляция $p<0,05$

При исследовании репликативной активности методом ПЦР (n=120), моно-репликация HDV выявлена у 49 больных, микст-репликация HDV у 60 человек, у 11 исследуемых репликации не наблюдалось. В таблице 3 показано, что репликативная активность отличается в зависимости от стадии болезни, у больных без признаков цирроза печени достоверно чаще наблюдается моно-репликация (61,3%), чем микст – репликация (31,8%), а при наличии осложнений в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) больше наблюдалась микст-репликация (11,6; $p<0,007$).

Таблица 3

Репликативная активность РНК HDV и ДНК HBV у больных с ХГД и ГЦК (n=120)

Нозология	Без репликации		Репликативная активность				χ^2	p
			монорепликация HDV		Микст-репликация HDV и HBV			
	абс	%	абс	%	абс	%		
ХГД (n=44)	3	14,2	27	61,3	14	31,8	11,6	0,007*
Цирроз печени (n=55)	4	7,3	16	29,0	35	63,6		
ГЦК (n=21)	4	19,0	6	28,6	11	52,4		
Всего	11	9,2	49	40,8	60	50,0		

При сравнении показателей периферической крови в зависимости от репликативной активности HDV, значимая взаимосвязь выявлена по уровню сывороточного калия ($p < 0,036$), по остальным показателям взаимосвязи достоверно не выявлено.

Общая летальность составила 6,6% (n=120), причиной смерти стала нарастающая хроническая печеночная недостаточность в 6 случаях, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в 2 случаях. Летальность пациентов с циррозом печени составила 7,3%, с подтвержденной гепатоцеллюлярной карциномой составила 19%.

Выводы: Хронический вирусный гепатит D выявляется чаще у якутов, трудоспособного возраста, при этом HDV-цирроз формируется в среднем за 15 лет с момента инфицирования.

У лиц с HDV-инфекцией в стадии цирроза и гепатоцеллюлярного рака печени, чаще регистрируются декомпенсированные формы течения заболевания.

Прогностически неблагоприятным маркером формирования фиброза печени является репликация вирусов HBV и HDV. Для лучшего понимания клинко-лабораторной предрасположенности следует проводить более углубленное изучение формирования фиброза печени HDV-инфекции с использованием методик молекулярно-генетического тестирования.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов: работа подготовлена при финансовой поддержке РФФИ. Грант № 20-315-90046.

Вклад авторов:

1. Заморщикова О.М. – 50% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).
2. Слепцова С.С. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).
3. Слепцов С.С. – 20% (написание текста статьи, научное редактирование).
4. Охлопков В.С. – 10% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования).

Список литературы:

1. Абдурахманов Д.Т., Есмембетов К.И., Никулкина Е.Н., Розина Т.П., Танащук Е.Л., Бурневич Э.З., Карпов В.В., Филатова А.Л., Ибрагимов Э.К., Северов М.В. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2019. 1. С. 26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34
2. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. [и др.] Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 368 с.
3. Исаева О.В. Кюрегян К.К. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019.2. С. 72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.

4. Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V. et al. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis* 22, 452 (2022). DOI:10.1186/s12879-022-07444-w
5. Семенов С.И. Писарева М.М., Фадеев А.В., [и др.] Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия). *Журнал инфектологии*. 2020. 2. С. 112-113.
6. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М., 2017.208 с.

References:

1. Abdurahmanov D.T., Esmembetov K.I., Nikulkina E.N., Rozina T.P., Tanashchuk E.L., Burnevich E.H.Z., Karpov V.V., Filatova A.L., Ibragimov E.H.K., Severov M.V. Khronicheskij gepatit del'ta: sovremennoe sostoyanie problemy i perspektivy lecheniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019. 1. S. 26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34
2. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znojko O.O. [i dr.] *Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie*. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEHOTAR-Media. 2018. 368 s.
3. Isaeva O.V., Kyuregyan K.K. Virusnyj gepatit del'ta: nedoocenennaya ugroza. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019.2. S.72-79. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
4. Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V. et al. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis* 22, 452 (2022). DOI:10.1186/s12879-022-07444-w
5. Semenov S.I., Pisareva M.M., Fadeev A.V., [i dr.] *Struktura virusa gepatita del'ta v Respublike Sakha (Yakutiya)*. *Zhurnal infektologii*. 2020. 2. S. 112-113.
6. Slepcova S.S. *Parenteral'nye virusnye gepatity i ikh iskhody v Respublike Sakha (Yakutiya)*. М., 2017.208 с.