

## Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз

Д.Т.Абдурахманов, П.Е.Крель, Т.Н.Лопаткина, Т.М.Игнатова, А.В.Одинцов

Кафедра терапии и профболезней, клиника нефрологии, внутренних и профболезней ММА им. И.М. Сеченова

**В**ирус гепатита дельта (HDV), который является вирусом-сателлитом и проявляет свое патогенное действие только в присутствии вируса гепатита В (HBV), ассоциируется с наиболее тяжелым и неблагоприятным поражением печени, с частым исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Распространенность HDV отличается в различных регионах мира. Примерно 5-10% носителей HBsAg инфицированы HDV (т.е. около 20-40 миллионов человек). Наиболее широко HDV-инфекция встречается на Ближнем Востоке, в северной части Африки и некоторых странах Средиземноморья. В странах Западной Европы и Северной Америки гепатит дельта встречается редко, главным образом в группах риска, прежде всего, у инъекционных наркоманов. Особенностью течения хронического гепатита D (ХГД) является, как правило, быстропрогрессирующее течение с неуклонным развитием цирроза печени почти в 60-80% случаев [1]. Несмотря на интенсивные исследования последних лет, многие проблемы и, прежде всего лечение ХГД, остаются нерешенными. Недостаточно изучены особенности клинической картины, течение и прогноз хронической HDV-инфекции. В последние годы большое значение в механизмах прогрессирования и прогнозе ХГД придано изучению генетической вариабельности вируса [2].

Целью нашего исследования было изучение генетической вариабельности HDV, клинической картины и течения ХГД.

### Материал и методы

В клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова мы провели изучение распространенности, клинической картины и течения ХГД у HBsAg-позитивных больных за период с 1994 по 2007 гг. Критерием включения в исследование было наличие в сыворотке крови маркеров HDV (anti-D и РНК HDV).

У больных проведено изучение анамнеза, осмотр, физическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимическое (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, били-

рубин, общий белок с электрофорезом белков) и иммунологическое исследование сыворотки крови (криоглобулины, антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, ревматоидный фактор). Определение в сыворотке крови маркеров (антигенов, антител) HBV, HCV и HDV проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА), HCV RNA, HBV DNA и HDV RNA – методом полимеразной цепной реакции (RT-PCR; Monitor, Roche Diagnostics). У 36 (56%) больных ХГД проводилось генотипирование HDV. У всех больных выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопия, биопсия печени у 38 (59%) больных с оценкой индекса гистологической активности и фиброза (по шкале Ishak et al., 1995).

Для оценки достоверности различий полученных данных проводился анализ частот совместных распределений при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц 2x2 – точное решение Фишера). Достоверными считали значения  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Маркеры активной дельта-инфекции (anti-D-IgM и/или HDV RNA) были выявлены у 64 (19,5%) из 327 больных с HBs-антигемией, у 14 из них – также anti-HCV. Как и в большинстве других исследований [3, 4], нами показано, что HDV подавляет репликативную активность HBV (лишь у 16% больных определялась HBV DNA в сыворотке крови) и HCV (только у 8,5% больных с anti-HCV выявлена HCV RNA). Средний возраст больных составил  $38,4 \pm 8,6$  лет, наблюдалось преобладание мужчин (64,3%).

Изучение эпидемиологического анамнеза показало, что у 40% больных в прошлом имел место острый гепатит. Среди факторов риска инфицирования преобладали гемотрансфузии и инъекционная наркомания (рис. 1). При этом использование наркотиков внутривенно имело место только у больных ХГД, инфицированных вирусом гепатита С.

Клиническая картина печеночных и внепеченочных

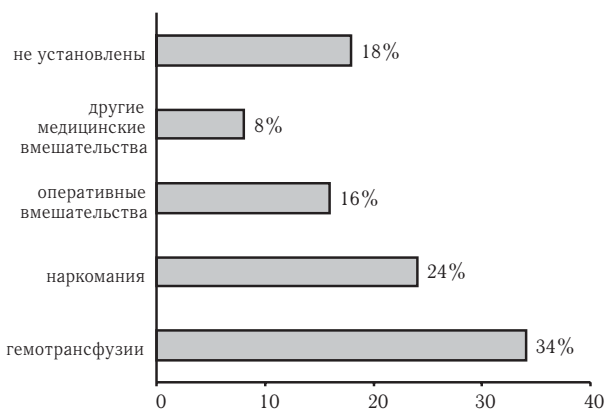


Рис. 1. Факторы риска инфицирования

Таблица. Основные биохимические и иммунологические показатели

Показатели	Норма	ХГВ (n=141)	ХГД (n=64)
Общий белок, г/л	60-80	77,1±8,4	83,5±8,5**
АЛТ, Ед/л	0-40	104±99	248±152**
АСТ, Ед/л	0-40	95±79	174±143***
ГГТ, Ед/л	7-49	59±68	108±73*
Железо, мкг/дл	40-170	125±57	172±82*
Гамма-глобулины, г/л	8-16	17,7±5,4	26,4±8,4***
РФ >1/40, n (%)	-	14 (10%)	11 (17%)**
Криоглобулины, n (%)	-	8 (5,7%)	8 (12,5%)**

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,005, \*\*\*p<0,001

проявлений ХГД не отличалась существенно от патологии, обусловленной вирусом гепатита В. Жалобы больных, как правило, носили неспецифический характер: общая слабость, повышенная утомляемость, боли и тяжесть в правом подреберье, снижение массы тела. При этом бессимптомное течение заболевания (отсутствие жалоб и клинических проявлений) наблюдалось только в 10% случаях ХГД в сравнении с 27% при ХГВ.

В трех случаях отмечено быстропрогрессирующее течение ХГД с выраженным синдромом цитолиза (АЛТ/АСТ более 10 норм) и холестаза (прогрессирующая гипербилирубинемия за счет прямой фракции), и развитием цирроза печени в течение 1-2 лет после дебюта заболевания в виде желтухи (вероятно эпизод суперинфицирования дельта вирусом).

При анализе основных биохимических и иммунологических показателей отмечена более высокая активность печеночного процесса при ХГД в сравнении с ХГВ (таблица).

Обращают на себя внимание значительно более высокая гипер-γ-глобулинемия, преимущественно за счет IgG, выявление ревматоидного фактора (РФ) и криоглобулинов в сыворотке крови при ХГД, которые отражают, по-видимому, выраженность аутоиммунных нарушений. У 14 (22%) больных обнаружены сывороточные аутоантитела (ANA, SMA). В последние годы отмечается, что ХГД сопровождается аутоиммунными нарушениями и наличием в сыворотке крови различных аутоантител, преимущественно anti-LKM3 [5].

При генотипировании HDV во всех случаях обнару-

жен I генотип вируса, преимущественно подтип Ib (в 85% случаях).

Морфологическое исследование печени выявило значительно более выраженную активность воспаления ( $9,9 \pm 2,7$  против  $5,3 \pm 2,5$ ,  $p < 0,001$ ) и степень фиброза ( $4,4 \pm 2,3$  против  $2,2 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ) при ХГД по сравнению с ХГВ. При этом умеренная или высокая активность печеночного процесса наблюдалась почти у 90%, а стадия цирроза печени у 65% больных ХГД.

Наши результаты подтверждают многочисленные данные о неблагоприятном течении хронической дельта-инфекции [1, 6]. В одном из исследований, проведенном в России, в группе из 95 больных ХГД цирроз печени обнаружен в 82% случаях [7]. В другом крупном исследовании, проведенном в Италии, цирроз печени имел место у 75% больных ХГД, а низкая активность печеночного процесса по данным морфологического исследования наблюдалась только в 10% случаев; в нашей работе в 13% случаев [6]. При этом необходимо отметить, что хроническая HDV-инфекция ассоциируется с высоким риском развития цирроза печени по сравнению с другими этиологическими факторами поражения печени (рис. 2).

Прогрессирующее течение ХГД с неблагоприятным прогнозом демонстрирует следующее клиническое наблюдение (рис. 3).

Больная Б., 17 лет, при поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры тела ( $37,4-39^{\circ}\text{C}$ ) постоянного характера, иногда — с ознобами, увеличение живота в размерах, боли в надчревной области при глубоком дыхании, тошноту и тяжесть в эпигастрии после приема жирной, жареной пищи, общую слабость и быструю утомляемость, потерю массы тела. В 1990г. (в 4-летнем возрасте) диагностирован острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), в течение 2-х лет проводилась химиотерапия, неоднократно гемотрансфузии, с 1992 г. наблюдается стойкая ремиссия

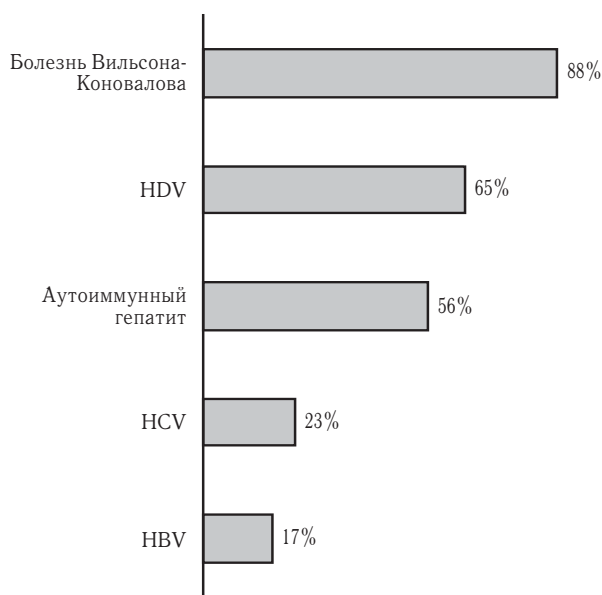
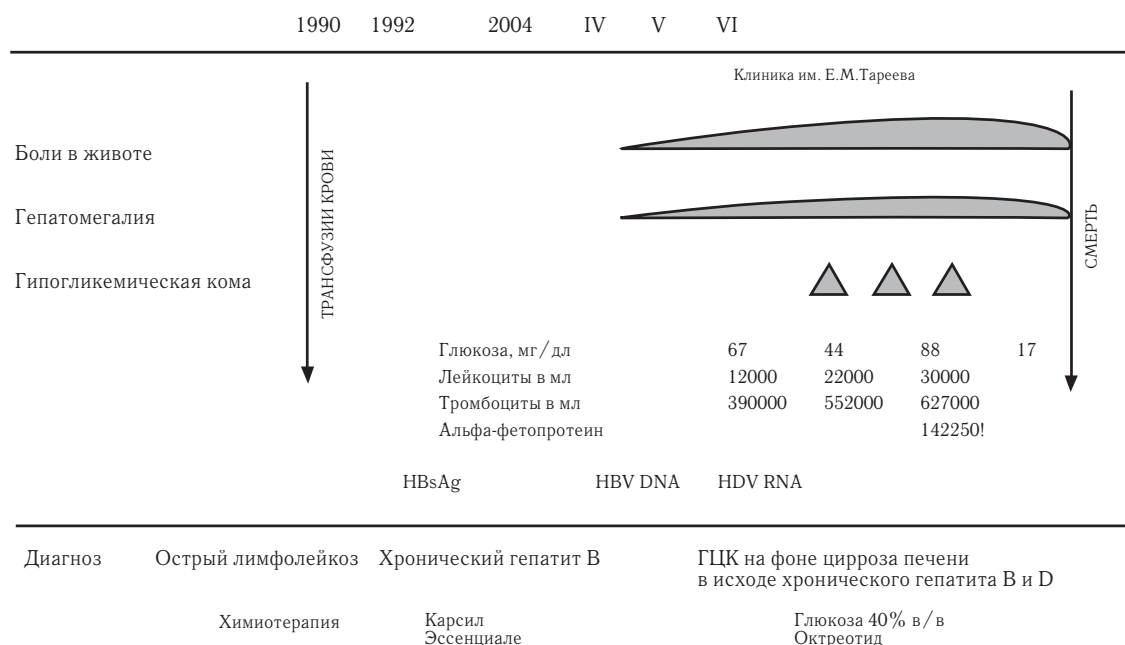


Рис. 2. Частота выявления цирроза печени при хронических диффузных заболеваниях печени (данные клинические им. Е.М. Тареева)

Рис. 3. График анамнеза больной Б., 17 лет



заболевания. С 1992 г. в сыворотке крови постоянно выявляется HBsAg и высокая активность АЛТ и АСТ в пределах от 2- до 8-кратного превышения нормы. Противовирусная терапия не проводилась, эпизодически назначались т.н. “гепатопротекторы”. В середине апреля 2004 г. появление ноющих болей в надчревной области постоянного характера, субфебрилитета. По месту жительства назначен ципрофлоксацин, без эффекта; отмечено повышение температуры тела до 39°C, (иногда с ознобами), усиление болей в животе В мае 2004 г. госпитализирована в больницу по месту жительства. При обследовании: желтушность кожи и склер, анемия (Hb 108 г/л), эозинофилия 14,5% ( $1,2 \times 10^9$ /л), СОЭ 48 мм/ч, АЛТ 65 ед/л, АСТ 147 ед/л, HBsAg и anti-HBe- положит., HBV DNA +; УЗИ: “крупноочаговая экоструктура” (?) печени, спленомегалия. Проведено исследование костного мозга (стерильная пункция и трепанобиопсия), препараты консультированы в РОНЦ и ГНЦ РАМН: данных за рецидив лейкоза не получено. Диагностирован хронический активный гепатит; проводилась дезинтоксикационная терапия без существенного эффекта. За 2 месяца похудела на 5 кг. Госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова.

При обследовании в клинике выявлены значительное увеличение печени (размеры по Курлову 14/6-13-13 см), неровный контур и болезненность печени при пальпации, выраженная активность печеночного процесса (АСТ – 9 норм, АЛТ 4 нормы, ЩФ – 10 норм), значительная гипербилирубинемия (до 5N), гипогликемия, лейко- и тромбоцитоз. При исследовании маркеров вирусов гепатита обнаружены HBsAg(+), anti-D(+), HDV RNA(+); HBV DNA не обнаружена. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена резко выраженная неоднородность и повышенная эхогенность паренхимы печени на участке размерами 132-119 мм. При компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением получены данные за инфильтративную форму гепатоцеллюлярной карциномы в сочетании с опухолевым тромбозом портальной

вены. Выявлено значительное повышение уровня альфа-фетопропротеина (более 142000 нг/мл, при норме до 10 нг/мл).

За время наблюдения состояние больной быстро ухудшалось: нарастали интоксикация, желтуха и кахексия; отмечено появление и увеличение асцита, признаков печеночной энцефалопатии. На фоне нарастающей желтухи и олигурии развилось прекоматозное состояние, появились признаки сердечно – сосудистой недостаточности (гипотония, мраморность кожных покровов) и наступила клиническая смерть больной. Клинический диагноз: Гепатоцеллюлярная карцинома, инфильтративная форма. Цирроз печени в исходе хронической HBV и HDV-инфекции с явлениями портальной гипертензии.

В отличие от других исследователей мы не выявили более высокой активности печеночного процесса при ХГД у больных с сохранением виремии HBV [6, 8].

Необходимо также отметить, что в 16 (31%) случаях диагноз ХГД был впервые установлен в клинике, хотя эти больные длительное время (одна больная около 10 лет) наблюдались в других лечебных учреждениях с диагнозом ХГВ и им ни разу не проводилось исследование сыворотки на маркеры дельта-инфекции. Это еще раз подчеркивает необходимость обязательного тестирования всех больных с HBs-антигемией на HDV, особенно при высокой активности воспаления и наличии цирроза печени.

Стандартная противовирусная терапия (интерферон-α 5 млн Ед/ежедневно в течение 12 мес) проводилась у 9 больных. Нормализация аминотрансфераз и клиренс HDV RNA к концу лечения отмечены у 3 больных, у 2 из них биохимический и вирусологический ответ сохранялся через полгода после прекращения лечения. В 2 случаях наблюдалась нормализация аминотрансфераз, но при этом сохранялась HDV RNA в сыворотке крови. В 5 остальных случаях не отмечено

ни вирусологического, ни биохимического ответа. Ни в одном случае не было отмечено клиренса HBsAg.

Пэгинтерферон альфа в течение 12 мес применялся у 4 больных. У 2 больных к концу лечения достигнут вирусологический (клиренс HDV RNA) и биохимический (нормализация АЛТ и АСТ) ответ. У одного больного нормализация АЛТ/АСТ, при сохранении виремии HDV. Через 6 мес после окончания лечения клиренс HDV RNA и нормализация печеночных тестов сохранились у 1 больного. Таким образом, частота стойкого ответа при лечении препаратами интерферона- $\alpha$  составила в среднем 25%, что соответствует результатам других, более крупных исследований эффективности интерферона- $\alpha$  при ХГД [9].

При динамическом наблюдении в среднем в течение  $5,6 \pm 2,2$  лет (от 1 до 12 лет) у 4 больных отмечено развитие гепатоцеллюлярной карциномы; 8 больных умерло (4 больных с развитием ГЦК и 4 больных от осложнений цирроза печени – кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и печеночной комы).

### Заключение

Таким образом, ХГД представляет собой преимущественно тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание с исходом в цирроз печени. Клиническая

картина ХГД характеризуется высокой активностью печеночного процесса, более выраженными аутоиммунными нарушениями, которые проявляются гипер- $\gamma$ -глобулинемией, частым выявлением ревматоидного фактора, криоглобулинов и наличием различных сывороточных аутоантител. Всем больным ХГВ, особенно при активном течении заболевания, показано обследование на HDV (anti-D и HDV RNA).

### Литература

1. Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gast. Hepat. Belg.*, 2000, LXIII, 221-224.
2. Wu J.C., Choo K.B., Chen C.M. et al. Genotyping of hepatitis D with restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*, 1995, 346, 939-941.
3. Сюткин В.Е. Клиническая характеристика хронических заболеваний печени, обусловленных сочетанной инфекцией вирусами гепатита В, С и/или дельта. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук, Москва, 1999.
4. Liaw Y.F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology*, 1995, 22 (4), 1101-1108.
5. Strassburg C.P., Obermayer-Straub P., Manns M.P. Autoimmunity in hepatitis C and D virus infection. *J. Viral Hepatitis*, 1996, 3 (2), 49-59.
6. Rosina F., Conoscitore P., Rizzetto M. et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in southern Europe. *Gastroenterology*, 1999, 117, 161-166.
7. Блохина Н.П. Хронический вирусный гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение). Автореферат дисс. ... доктора мед. наук, Москва, 1989.
8. Smedile A., Rosina F., Saracco G. et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. *Hepatology*, 1991, 13, 413-417.