

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Анарбаева Ж.А.¹, Суранбаева Г.С.², Ташполотова А.Ш.³, Мурзакулова А.Б.⁴,
Максытов С.Т.⁵

¹ Территориальная больница г. Кызыл-Кия, Кызыл-Кия, e-mail: gul1967@inbox.ru;

² Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина» МЗ КР, Бишкек;

³ Жалал-Абадская областная клиническая больница, Жалал-Абад;

⁴ Ошская межобластная объединенная клиническая больница, Ош;

⁵ Центр общеврачебной практики Папан, Бишкек

В работе приведены результаты клинико-эпидемиологических и лабораторных исследований и исходы хронического вирусного гепатита дельта (ХВГД). Особенностью эпидемиологической характеристики ХВГД является наличие различных источников инфекции. Важными эпидемиологическими значениями, влияющими на распространенность заболеваемости, были стоматологические услуги – 14,2% (RR=2,25; P<0,05); контакты внутри семьи – 27,0% (RR=3,12; P<0,05) и половой – 5,1% (RR=2,6; P<0,05). Особенности клинической картины и течения ХВГД являются: полиморфизм клинической симптоматики; высокая активность процесса, приводящего к печеночной патологии, с быстро прогрессирующим течением и переходом в цирроз печени (ЦП). Может также наблюдаться быстрый переход в цирроз печени. В среднем сроки перехода инфекций в цирроз печени составляют 4 года. Учитывая неблагоприятные исходы при хроническом вирусном гепатите дельта большое значение имеет своевременная диагностика, госпитализация больных и назначение им адекватной терапии, проведение санитарно-просветительской работы, особенно среди больных вирусным гепатитом В, имеющих высокую потенциальную опасность заражения суперинфекцией вирусным гепатитом дельта.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит дельта, эпидемиология, клиническое течение, вирусная нагрузка, цирроз печени.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC HDV INFECTION IN KYRGYZSTAN

Anarbaeva Z.A.¹, Suranbaeva G.S.², Tashpolotova A.Sh.³, Murzakulova A.B.⁴,
Maksytov S.T.⁵

¹ Territorial Hospital, c. Kyzyl Kiya, e-mail: gul1967@inbox.ru;

² Scientific and Production Centre for Preventive Medicine, Bishkek;

³ Jalal-Abad Regional Clinical Hospital, Jalal-Abad;

⁴ Osh Inter-regional Amalgamated Clinical Hospital, Osh;

⁵ Papan General Physician Practice Centre, Bishkek

The paper presents results of clinical-epidemiological and laboratory studies and outcomes of chronic HDV infection. A special epidemiological feature of chronic HDV infection is related to the presence of different sources of infection. The epidemiologically important transmission routes influencing the incidence of this disease are: dental services – 14.2% (RR=2.25; P<0.05); intra-familial contacts – 27.0% (RR=3.12; P<0.05) and sexual route – 5.1% (RR=2.6; P<0.05). Special clinical features are polymorphism of clinical symptoms, highly active disease process leading to liver pathology with a fast progressive clinical course and transition to liver cirrhosis. Also a fast development of liver cirrhosis can be observed. The average time to transition of HDV infection to cirrhosis is 4 years. Considering unfavorable outcomes of chronic hepatitis delta virus infection, great importance should be attached to timely diagnosis, hospitalization of patients and administration of adequate therapy, health education especially among patients with hepatitis B virus infection who are potentially at high risk of superinfection with hepatitis delta virus infection.

Keywords: chronic hepatitis delta virus infection, epidemiology, clinical course, viral load, liver cirrhosis.

Актуальность. Особое внимание к проблеме распространенности привлекают хронические вирусные гепатиты смешанной этиологии, выявляемые в виде острой суперинфекции на фоне предшествующего заболевания, а также возможность

одновременной репликации вирусной инфекции. При этом появление ассоциации HBV и HDV указывает на риск развития прогрессирующих форм хронического гепатита, вплоть до развития цирротической стадии заболевания.

Весьма сильно настораживает в картине заболеваемости гепатитом значительное возрастание числа случаев ХВГ, и в особенности прогностически неблагоприятного, хронического вирусного гепатита D, характеризующегося высокой тяжестью и многосистемностью поражения организма человека, прогрессивностью его течения, вплоть до развития цирроза печени (ЦП). ХВГD наносит большой социально-экономический ущерб в результате ранней инвалидизации больных [1; 2].

Хронический гепатит, возникающий при HDV/HBV – суперинфекции, является основной формой, присущей болезни. В отличие от коинфекции при суперинфекции ВГD переход в хроническую форму ускоряется во всех возрастных группах, и он наблюдается у 70-90% таких больных [6; 7]. Протекает заболевание неоднозначно – от клинически латентных форм, устанавливаемых индикацией маркеров HDV, до манифестных, нередко с быстро прогрессирующим течением [3].

Особенностью хронического ГD является его преимущественная циррозогенность [4]. При хроническом ГD, по сравнению с другими хроническими сывороточными гепатитами, цирроз печени развивается чаще и в более ранние сроки. Больные HDV-циррозом печени заболевают в среднем на 10-15 лет ранее больных циррозом, развившимся в результате хронической HBV-инфекции. Трансформация хронического активного гепатита в хронический персистирующий гепатит при хроническом ГD регистрируется реже, что свидетельствует об относительно меньшей частоте в структуре ХВГD субклинических и интапаратных форм.

Угроза малигнизации при хроническом ГD относительно меньше, чем при ГВ [5]. Это объясняется более тяжелым течением хронического ГD с высокой цирротической активностью, в результате чего значительная часть больных не доживает до злокачественного перерождения гепатоцитов [6].

Оптимальная продолжительность противовирусной терапии у больных с ВГD до настоящего времени четко не установлена. Частота устойчивого вирусологического ответа в целом пока остается низкой [7; 8]. У большинства больных по окончании противовирусной терапии наблюдается рецидив болезни [9].

Высокая заболеваемость населения хроническими вирусными гепатитами в Кыргызской Республике, наличие латентных и неблагоприятных исходов при ХВГD предопределили необходимость изучения клинических, эпидемиологических и лабораторных его проявлений.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена в инфекционных отделениях Кызыл-Кийской городской больницы Баткенской области, Ошской областной объединенной больнице, Жалалабатской городской больнице, в референс-лаборатории вирусных инфекций НПО «Профилактическая медицина», иммунологической лаборатории Республиканского диагностического центра и в гастроэнтерологическом отделении Национального госпиталя.

Под нашим наблюдением находилось 218 больных хроническим вирусным гепатитом D (ХВГD). Клинико-эпидемиологическое обследование больных проводили по общепринятой методике, с помощью специально разработанной тематической карты.

При биохимическом исследовании крови у больных определяли уровень общего билирубина по методу Иендрашика, активность АЛТ и АСТ по методу Френкеля-Райтмана. При определении показателей тимоловой и сулемовой проб применялись коллоидоустойчивые пробы. Общий белок и белковые фракции были определены биуретовым и экспресс-методами.

Лабораторная расшифровка этиологического фактора хронических вирусных гепатитов проводилась с помощью серологических методов в Республиканской референс-лаборатории, занимающейся диагностикой вирусных инфекций (НПО «Профилактическая медицина»), и в лабораториях «Интермедикал» и «HUMAN» г. Бишкек.

Сыворотку крови пациентов анализировали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие маркеров вирусных гепатитов ГА (анти-НАV-IgM), ГВ (НВsAg НВс-IgM IgG, НВeAg), ГД (HDV-IgM, HDV-IgG), ГС (НСVlg(total)). При определении наличия ДНК ГВ и РНК ГD дополнительно была проведена полимеразно-цепная реакция (ПЦР).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась в соответствии с компьютерной программой EPIINFO путем вычисления относительных показателей и средних величин; достоверность их разности определялась вычислением критериев Стьюдента.

Результаты исследования

В возрастной структуре больных хроническим вирусным гепатитом D преобладали взрослые, в основном лица мужского пола - 134 (61,4%) (табл. 1).

Таблица 1

Возрастная структура больных хроническим вирусным гепатитом дельта (n=218)

| Возрастные группы | Абс. число | % |
|-------------------|------------|------|
| 0-14 | 4 | 1,8 |
| 15-29 | 44 | 20,1 |
| 30-39 | 58 | 26,6 |

| | | |
|---------------|-----|------|
| 40-49 | 74 | 34,0 |
| 50-59 | 32 | 14,6 |
| Старше 60 лет | 6 | 2,9 |
| Итого | 218 | 100 |

Приведенные в таблице 1 данные показывают, что заболеванию ХВГД в большой степени подвержены люди в возрастной категории 40-49 лет - 74 чел. (34,0%). Этот показатель был достоверно выше по сравнению с возрастной группой 0-14 лет ($P < 0,001$). В табл. 2 представлены анамнестические данные больных ХВГД.

Таблица 2

Анамнестические данные больных хроническим вирусным гепатитом дельта (n=218)

| Анамнез болезни | Абс. число | % |
|-----------------------------------------|------------|------|
| Впервые выявленный хронический гепатит | 62 | 28,4 |
| Перенес ОВГ 1 раз | 37 | 17,0 |
| Перенес ОВГ 2 раза | 29 | 13,3 |
| Неоднократно лечился по поводу гепатита | 42 | 19,2 |
| Первый раз обратился к врачу | 48 | 22,1 |

Как видно из табл. 2, впервые выявленный хронический вирусный гепатит дельта был диагностирован у 62 человек (28,4%), и это было подтверждено серологическим методом. Интересно отметить, что у этих больных в анамнезе отсутствовал ранее перенесенный острый вирусный гепатит. 37 больных (17,0%) отмечали однократно ранее перенесенный острый вирусный гепатит. 29 больных (13,3%) указали на дважды перенесенный острый вирусный гепатит. Хронический вирусный гепатит продолжительностью 1-2 года наблюдался у 112 (51,3%) больных, продолжительностью 3-10 лет – у 82 (37,5%), и лишь у 24 пациентов (11,2%) продолжительность болезни была более 10 лет.

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что особенностью эпидемиологической характеристики ХВГД является наличие различных источников инфекции. Так, у больных ХВГД, имевших парентеральные вмешательства, важное эпидемиологическое значение имели стоматологические услуги - 14,2% ($RR=2,25$; $P < 0,05$). Наряду с этим с достаточно высокой частотой реализуется бытовой кровно-контактный путь передачи инфекции, включающий контакты внутри семьи – 27,0% ($RR=3,12$; $P < 0,05$), и половой – 5,1% ($RR=2,6$; $P < 0,05$).

Таблица 3

Основные факторы риска при заражении ХВГД (n=218)

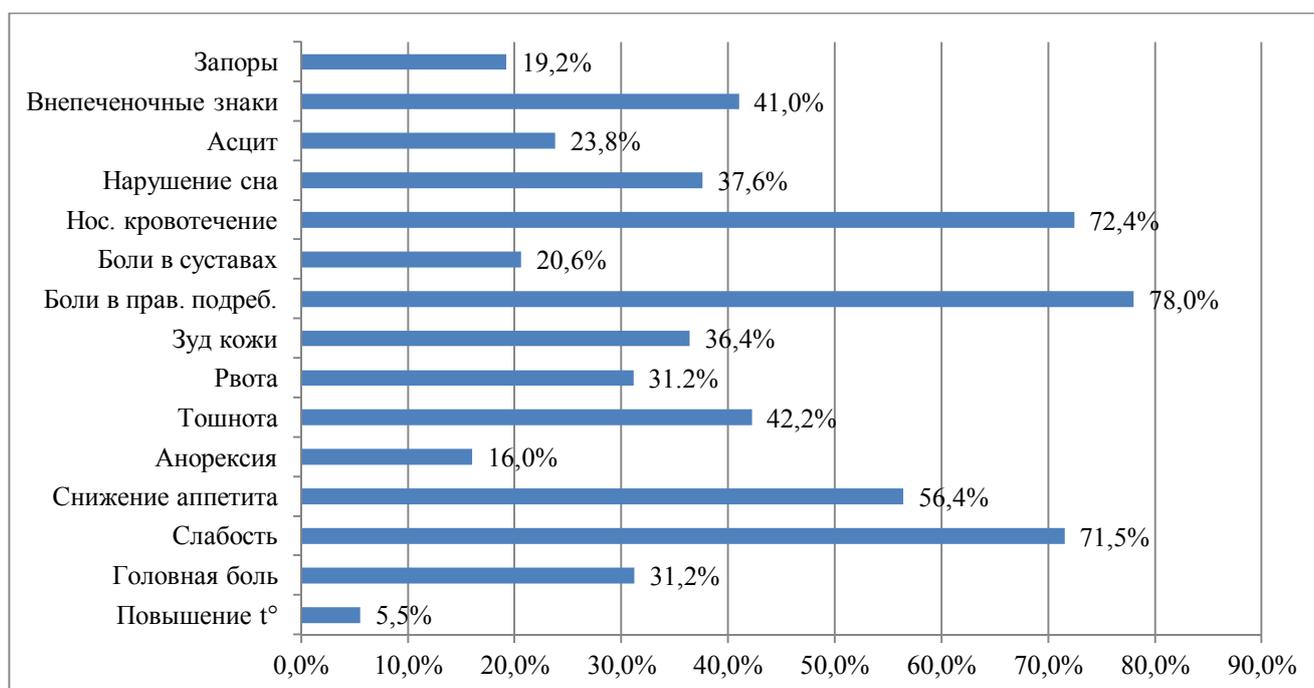
| Факторы риска | абс. число/% | | RR * | 95% ДИ | | P value |
|------------------------------------------------------|--------------|-------|------|--------|-------|---------|
| | | | | мин. | макс. | |
| Лечение у стоматолога | 31 | 14,2% | 2,25 | 1,6 | 3,2 | < 0.05 |
| Переливание крови | 14 | 6,4% | 0,63 | 0,38 | 1,04 | > 0.05 |
| Пользование услугами парикмахеров (маникюр, педикюр) | 17 | 7,8% | 0,65 | 0,38 | 1,09 | > 0.05 |
| ПИН | 4 | 1,8% | 1,6 | 0,46 | 6,56 | > 0.05 |
| Операции | 19 | 8,7 | 0,85 | 0,55 | 1,3 | > 0.05 |
| Контакт в семье | 59 | 27,0% | 3,12 | 1,7 | 3,8 | < 0.05 |
| Инъекции в процедурном кабинете (в/в, в/м) | 35 | 16,0% | 0,83 | 0,61 | 1,21 | > 0.05 |
| Лечение у хирурга | 12 | 5,5% | 0,74 | 0,4 | 1,25 | > 0.05 |
| Половые контакты | 11 | 5,1% | 2,6 | 1,3 | 4,7 | < 0.05 |
| Лечение у гинеколога | 14 | 6,5 | 2.1 | 1.4 | 4.3 | > 0.05 |
| Нанесение татуировки | 2 | 1,0% | 0,56 | 0,2 | 1,5 | > 0.05 |

Примечание: RR* - относительный риск, 95% ДИ - доверительный интервал, P value – уровень достоверности, RR* - соотношение рисков.

Как показано в таблице 3, в 129 (59,2%) случаях отмечается хронический вирусный гепатит. При этом у 32 (14,7%) пациентов наблюдался переход в цирроз печени. Выраженный цирроз печени и асцит имел место у 52 (23,8%) больных. Гепатокарцинома на фоне цирроза печени отмечалась у 5 (2,3%) пациентов. Нам удалось также определить сроки формирования цирроза печени у наблюдаемых пациентов. Под нашим наблюдением состояло 16 больных с диагнозом «хронический вирусный гепатит дельта», у которых в период наблюдения сформировался цирроз печени. Отмечено, что цирроз печени сформировался у 3 (1,4%) больных через 2 года, у 5 (2,3%) – через 2-3 года, и у 8 (3,6%) – через 6 лет. По литературным данным, отмечается переход в цирроз печени у большинства больных в течение 5 лет.

Высокая активность течения хронического гепатита наблюдалась у 139 человек (63,7%), а у остальных 79 (36,3%) больных отмечалась умеренная активность болезни.

Анализ клинических признаков ХВГД у больных с различной активностью болезни позволил выявить некоторые закономерности в распределении частот симптомов (рисунок).



Частота клинических симптомов, наблюдаемых при хроническом вирусном гепатите дельта (n=218)

Наиболее частыми симптомами при ХВГД были следующие: боли в правом подреберье – 177 (78,0%), носовые кровотечения – 158 (72,4%), слабость – 156 (71,5%), снижение аппетита – 123 (56,4%), тошнота – 92 (42,2%), внепеченочные знаки – 89 (41,0%). Головная боль и рвота отмечались с одинаковой частотой у 68 (31,2%). Следует отметить, что у 52 (23,8%) больных наблюдался асцит в сочетании с портальной гипертензией. Гепатомегалия наблюдалась у 172 (79,0%) обследованных больных. У этих больных край печени выступал на 1,6-2,1–2,3 см ниже реберной дуги, печень была болезненной при пальпации. По консистенции печень чаще всего была плотноватой. Спленомегалия наблюдалась у 122 (56,0%) больных. У 86 (36,4%) больных желтуха была умеренной, сопровождалась кожным зудом. В таблице 4 приведены данные биохимических анализов больных хроническим вирусным гепатитом дельта.

Анализ результатов биохимических показателей крови, приведенных в табл. 4, позволил установить, что у больных с выраженной активностью болезни уровень общего билирубина находится в пределах $42,0 \pm 9,4$ мкмоль/л. В динамике течения ХВГД прослеживается гипералатемия, показатель (АЛТ) в среднем составил $1,2 \pm 0,4$ мккат.

Таблица 4

Изменение биохимических показателей в зависимости от активности течения инфекционного процесса при хроническом вирусном гепатите дельта (n=218)

| Биохимические показатели | ХВГД умеренной активности (n=139) | ХВГД высокой активности (n=79) | P |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| | M±m | M±m | |
| | | | |

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------|-------|
| АСТ (мккат) | 0,7±0,3 | 0,9±0,4 | >0,05 |
| АЛТ (мккат) | 0,9±0,4 | 1,4±0,6 | >0,05 |
| Общий билирубин (моль/л) | 29,2±2,8 | 42,0±9,4 | >0,05 |
| Тимоловая проба (ед.) | 13,5±9,1 | 15,7±7,6 | >0,05 |
| Протромбиновый индекс (%) | 62,0±6,0 | 52,0±5,8 | >0,05 |
| Общий белок (г/л) | 58,0 ±4,8 | 51,0±8,4 | <0,05 |
| Альбумин (г/л) | 38,2±8,3 | 27,3±8,0 | >0,05 |
| Гамма-глобулин (%) | 23,9±7,8 | 36,4±8,2 | >0,05 |

У всех наблюдаемых больных на протяжении периода заболевания наблюдалось высокое значение тимоловой пробы, достигающее 15,7±7,6 ед., при среднем значении 13,5±9,1 ед. Концентрация в крови общего белка у больных с высокой активностью течения болезни была достоверно меньше, чем у пациентов с умеренной активностью (P<0,05). Общий белок и протромбиновый индекс при высокой активности болезни были заметно снижены. При переходе в цирроз печени и при циррозе печени сохранялись высокая гипоальбуминемия и гипер-гамма-глобулинемия, что является неблагоприятным признаком течения болезни. Также при анализе крови у 72 (33,0%) больных отмечались анемия, у 124 (56,8%) - лейкопения и у 168 (77,0%) – тромбоцитопения.

У всех больных выявлялись в пробах серологические маркеры HBV- и HDV-инфекции. Интересно отметить, что у 186 (85,3%) больных, на момент обследования методом ПЦР, выявлялась высокая репликация вируса HDV при очень низкой вирусной нагрузке HBV-инфекцией (1 тип). А у 32 (14,7%) пациентов, наоборот, отмечалась высокая активность HBV-инфекции при низкой вирусной нагрузке HDV (2 тип). Клинически у больных 2 типа отмечалось более благоприятное течение болезни в сравнении с больными 1 типа. Полученные данные свидетельствуют о том, что вирус HDV-инфекции подавляет вирус гепатита В. И это согласуется с мнением многих авторов.

Приведено краткое описание клинической картины и данные обследования больной хроническим вирусным гепатитом D, у которой наблюдался переход в цирроз печени и была произведена трансплантация печени.

Больная Г. 40 лет, работает врачом акушером-гинекологом в городской больнице. Поступила на прием 12.02.2012 г. с диагнозом «хронический вирусный гепатит D» в состоянии средней тяжести. В детстве два раза перенесла вирусный гепатит. Из эпидемиологического анамнеза было выяснено, что у больной были различные парентеральные вмешательства (лечение у стоматолога с оперативным вмешательством, переливание крови). Ухудшение общего состояния у больной отмечалось в последние 6 мес.

При поступлении в клинику были выражены слабость, тошнота, отсутствие аппетита, головные боли. Объективное обследование: состояние средней тяжести, желтушность умеренная, сердечно-сосудистая и дыхательная системы без особенностей. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, боль в области правого подреберья. Печень пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги, была уплотненной консистенции. Селезенка увеличена на 2 см. По данным УЗИ: хронический гепатит с переходом в цирроз печени, хронический холецистит, хронический панкреатит. Данные биохимического обследования: билирубин крови - 20,0 мкмоль/л, активность АЛТ - 0,44 мккат, тимоловая проба - 15,0 ед., протромбиновый индекс - 60,0%, альбумины - 30,0 г/л, γ -глобулины - 38,0%, остальные тесты в норме. Общий анализ крови без особенностей. Серологические данные: обнаружен маркер HBsAg, анти-HB и анти-HDV, маркер вирусного гепатита С не выявлен.

Методом непрямо́й эластометрии (фиброскан-исследование) определена эластичность печени, составляющая 49,4 КПа, что с достоверностью более 90%, соответствует стадии фиброза F4 (по METAVIR), с протекающим циррозом печени.

При ПЦР-исследовании обнаружен ДНК HBV (92 копий/мл) и РНК HDV (2 533 000 копий/мл).

Больная неоднократно ездила в Москву, в гепатологический центр им. Блохина, и врачом-гепатологом был назначен пегинтрон. В течение 3 мес. больная принимала пегинтрон. Периодически проводили терапию дезинтоксикационными средствами, альбумином, гепатопротекторами и витаминами. Но общее состояние больной на фоне проводимой терапии не улучшилось. Появились вздутие живота, носовое кровотечение. Через 4 мес., при очередном осмотре, у больной выявился асцит, в связи с чем пегинтрон был отменен. Активность АЛТ и уровень общего билирубина оставались в пределах нормы. Однако у больной по-прежнему сохранялись выраженная гипоальбуминемия (28,3%), гиперглобулинемия (32,5%) и тромбоцитопения (90,0). По данным ПЦР, выявились ДНК HBV- и РНК HDV-инфекции. Ей была рекомендована трансплантация печени, и она была госпитализирована в ноябре 2013 г. в одну из ведущих клиник г. Пекин. Больная операцию перенесла удовлетворительно. Прием иммуносупрессанта начали в 1-й день после операции. Послеоперационные доплеровские исследования печени показали нормальную картину, и она была выписана в стабильном состоянии на 25-й день после операции. В настоящее время общее состояние реципиента относительно удовлетворительное. Пациентка амбулаторно наблюдается у врача-гепатолога. Реципиент регулярно принимает иммуносупрессорные препараты. Систематически производятся необходимые анализы крови и мочи. Также динамически назначаются анализы электрокардиограммы, ультразвуковые и ПЦР-исследования.

Приведенный клинический пример еще раз подтверждает, что у больных ХВГD может наблюдаться быстрый переход гепатита в цирроз печени, имеющий постоянную выраженную степень активности, на фоне интенсивной репликации РНК HDV.

Выводы

Широкое распространение хронического гепатита D в Кыргызской Республике представляет серьезную угрозу здоровью населения. У большинства пациентов в анамнезе отмечается наличие острого вирусного гепатита либо факторов риска инфицирования. При первичном обращении больного в клинику преобладает диагноз хронического поражения печени (ХГ и ЦП). Особенности клинической картины и течения ХГD являются: полиморфизм клинической симптоматики; высокая активность печеночной патологии с быстрым прогрессирующим ее течением и переходом в цирроз печени. Может также наблюдаться быстрый переход в цирроз печени у пациентов с постоянно выраженной активностью болезни. В среднем сроки перехода инфекций в цирроз печени составляют 4 года. Учитывая неблагоприятные исходы при хроническом вирусном гепатите дельта большое значение имеет своевременная диагностика, госпитализация больных и назначение им адекватной терапии, проведение санитарно-просветительской работы, особенно среди больных вирусным гепатитом В, имеющих высокую потенциальную опасность заражения суперинфекцией вирусным гепатитом дельта.

Список литературы

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. - 2-е изд., 1999. - 201 с.
2. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // N. Engl. J., Med. - 1997. - Vol. 336, N 5.
3. Hwang J., Kwong J. et al. The hepatitis B virus X protein: the question for a role in viral replication and pathogenesis // J. Virol. – 1996. – Vol. 70. - P. 5582-5591.
4. De Man R.A., Heijtnik R.A. et al. New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B infection // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30, Suppl. 21. - P. 100-105.
5. Negro F., Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 22, Suppl. 1. - P. 136-139.
6. Smedile A., Farci P., Verme G., Caredda F., Cargnel A., Caporaso N. et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B // Lancet. – 1982. – Vol. 2, N 8305. – P. 945-947.
7. Richmann W.R., Hayden F.G., eds. Clinical virology: Hepatitis delta virus. - Washington DC: ASM Press, 2002. – P. 1227-1240.

8. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 189, N 7. – P. 1151-1157.
9. Abbas Z., Khan M.A., Salih M., Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – N 12. - CD006002.