

Особенности течения и опыт противовирусной терапии хронического вирусного гепатита при дельта-инфекции

Н.И. Громова¹, И.В. Гордейчук², Т.В. Кожанова²,
К.К. Кюрегян², Л.Ю. Ильченко², М.И. Михайлов²

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ,

²Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

С целью определения частоты выявления и особенностей течения дельта-инфекции у больных, находящихся на активном наблюдении в кабинете инфекционных заболеваний крупной поликлиники, 182 пациента с HBsAg в крови были обследованы на маркеры вируса гепатита D. Выявлено 16 (8,79%) пациентов с anti-HDV в сыворотке крови, что соответствует уровню заболеваемости дельта-инфекцией в неэндемичных регионах. В группе больных, коинфицированных HBV и HDV, активность воспалительных изменений в печени была достоверно выше, чем у моноинфицированных HBV. Выявлена достоверно более высокая частота формирования цирроза печени у больных с ХГВ+D по сравнению с таковой у больных ХГВ без дельта агента. 12 больных ХГВ+D получали противовирусную терапию препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов. Эффективность имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов низкая, вирусологический ответ на лечение имел место только на фоне неопределенно долго продолжающегося лечения больных ХГВ+D. После окончания лечения достигнутый эффект противовирусной терапии утрачивался в течение 4–12 нед.

Ключевые слова: вирус гепатита D, хроническая дельта-инфекция, лечение препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов.

To find out the incidence of delta-infection and peculiarities of its clinical picture in patients who have active follow-up in the infection room of a large polyclinic unit, 182 patients with HBsAg in blood were examined for markers of hepatitis D. Anti-HDV in blood serum was revealed in 16 (8.79%) patients what corresponds to the incidence of delta-infection in nonendemic regions. In patients, having HBV and HDV coinfection, inflammation changes in the liver were reliably higher than in patients monoinfected with HBV. Liver cirrhosis is met more frequently in patients with chronic hepatitis B (CHB) + D than in patients with CHB but without D agent. 12 patients with CHB +D had antiviral therapy with interferon preparations and nucleotide analogues. Currently available antiviral preparations have low effectiveness. Virological response in patients with CHB +D was seen only after their long-lasting treatment. After the course of treatment had been stopped, an obtained antiviral effect lasted only 4–12 weeks.

Key words: viral hepatitis D, chronic delta-infection, interferon preparations, nucleotide analogues.

В 1977 г. М. Rizzetto методом иммунофлюоресценции обнаружил антиген нового гепатотропного вируса, названного в дальнейшем вирусом гепатита D (HDV). Среди вирусов человека и животных HDV не имеет аналогов, филогенетически он близок вирусам растений – вириодам, относится к древним формам жизни и занимает промежуточное положение между вирусами растений и животных [5].

HDV представляет собой сферическую частицу диаметром около 36 нм, это дефектный РНК-содержащий вирус, который отнесен в отдельную таксономическую группу — Deltavirus. Сердцевина вируса (нуклеокапсид) состоит из РНК (одноцепочечная с отрицательной полярностью, имеющая кольцевую форму) размером 1700 нуклеотидных оснований и дельта-антигена — HDAg. Наружную оболочку HDV образует поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV) — HBsAg.

Уникальный механизм репликации HDV RNA реализуется путем так называемого двойного повторяющегося цикла с участием клеточных ферментов и вируса-помощника (HBV). На основании полиморфизма нуклеотидных последовательностей геномной RNA HDV (различия между генотипами от 19 до 38%), по данным результатов секвенирования, в настоящее время выделяют 8 генотипов вируса и несколько его субтипов.

В Европе и Азии наиболее распространенным является HDV генотипа I-II, на территории России - HDV генотипа I. В США наиболее часто выявляются генотипы I, V, VI, VII [4], в Бразилии – генотип III HDV [7]. Различают Ia и Ib субтипы HDV. Ia-субтип HDV ассоциируется

с благоприятным течением дельта-инфекции в отличие от Ib-субтипа, обуславливающего более тяжелую клиническую картину заболевания.

В мире среди носителей HBsAg около 30 млн лиц инфицированы HDV. Несмотря на то что для развития дельта-инфекции необходимо присутствие HBsAg, ареалы распространения HDV не всегда совпадают с регионами, эндемичными для HBV-инфекции. Зонами высокой заболеваемости гепатитом D являются Южная Америка, Центральная Африка, Средний Восток и Средиземноморье. В России высокий уровень заболеваемости HDV-инфекцией регистрируется в Якутии и Тыве.

Коинфицирование или суперинфицирование HDV HBsAg-позитивных лиц существенно ухудшает прогноз заболевания в связи с его необычно высоким хроническим потенциалом. В случае присоединения HDV-инфекции быстро нарастает фиброз печени, а сроки формирования цирроза печени (ЦП) существенно сокращаются. По данным медицинской литературы, у 80% пациентов, инфицированных HDV, развивается ЦП [2,6].

Одновременное или последовательное заражение вирусами HBV и HDV обуславливает различия в клинической картине болезни. При коинфицировании HBV и HDV высока вероятность развития фульминантного гепатита и острой печеночной недостаточности, а хронический гепатит развивается в 15-30% случаев. Тогда как при суперинфицировании острая стадия заболевания протекает менее выражено, но хронизация процесса в печени имеет место у 70-80% больных. Ис-

следования, проведенные в регионах, эндемичных для дельта-инфекции (Италия, Венесуэла, страны Африки и др.), показали, что часть носителей HBsAg, у которых обнаруживались антитела к HDV, имеют нормальный уровень трансаминаз и других биохимических показателей. Эти данные позволяют считать, что дельта-гепатит характеризуется широким спектром клинических проявлений – не только быстро прогрессирующим хроническим поражением печени и фульминантным гепатитом, но и более «мягкими» формами заболевания, вплоть до бессимптомного носительства вируса и выздоровления. В Италии у 10% больных хроническим гепатитом В+D (ХГВ+D) не отмечается признаков прогрессирования заболевания [1, 6]. Однако М. Rizzetto и соавт. не исключают также возможность автономного инфицирования HDV [5]. Публикации, посвященные лечению хронической дельта-инфекции, немногочисленны в связи с ограниченностью эндемичных для данного заболевания территорий [8,9].

Цель исследования – изучение частоты инфицирования HDV HBsAg-позитивных пациентов, находящихся под наблюдением инфекциониста крупной поликлиники в неэндемичном регионе, определение исходов HBV- и HDV-инфекции при естественном течении заболевания, а также анализ эффективности противовирусной терапии больных с дельта-инфекцией.

Материалы и методы

Для определения частоты смешанной инфекции вирусами гепатитов В и D среди больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и носителей HBsAg 182 пациента с HBsAg в крови, состоящих на активном наблюдении в кабинете инфекционных заболеваний ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, были обследованы на маркеры HDV-инфекции.

Всем пациентам проводили мониторинг клинических и биохимических анализов крови, общего анализа мочи, определение альфа-фетопротеина, факторов свертывания, по показаниям – исследование крови на аутоантитела (антинуклеарный фактор, антитела к митохондриям и гладкой мускулатуре).

Серологические (метод иммуноферментного анализа) и молекулярно-биологические исследования (ПЦР-диагностика и секвенирование) с целью определения маркеров инфицирования вирусами гепатитов В, С, D проводились в лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П. Чумакова» РАМН (зав. лабораторией – канд. биол. наук К.К. Кюрегян) и в лаборатории молекулярной диагностики ЦНИИ эпидемиологии (зав. лабораторией – канд. мед. наук Г.А. Шипулин).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, 48 больным с целью определения стадии фиброза и воспаления – биопсия или фиброэластометрия печени, а также исследование крови методом «фибротест» или «фиброметр».

Результаты и обсуждение

При обследовании 182 пациентов с HBsAg в крови выявлено 16 (8,79%) больных вирусным гепатитом В+D, из них у 3 больных в крови обнаружены anti-HDV в отсутствие HDV RNA. Полученная частота выявления

маркеров HDV-инфекции у больных с HBsAg в крови соответствует уровню заболеваемости в неэндемичных регионах.

В группе больных с HDV-инфекцией у 5 из 16 пациентов при наличии HBsAg и HDV RNA в крови не обнаружены HBV DNA, что свидетельствует о подавлении репликации HBV в этих случаях. У всех пациентов с HDV-инфекцией активность АЛТ была выше нормы, у 14 (87,5%) из них отмечалось повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), у 9 (56,3%) – повышение гамма-глобулиновой фракции белков крови, у 5 (31,3%) – повышение щелочной фосфатазы и альфа-фетопротеина. Результаты сравнительной оценки клинико-биохимических показателей больных ХГВ без дельта-агента и больных с ХГВ+D свидетельствуют о достоверно более высоком уровне активности воспаления в группе больных, коинфицированных вирусами HBV и HDV (табл. 1).

Таблица 1
Сравнительная клинико-биохимическая характеристика и результаты УЗИ у больных ХГВ без дельта-агента и больных с ХГВ+D

Показатели	ХГВ без дельта-агента	ХГВ+D	Статистическая достоверность (p)
Число больных	166	16	–
Доля мужчин, %	63,9	81,3	–
Средний возраст, годы	47,5	45,2	–
Средняя длительность заболевания, годы	11,6	15,2	–
Слабость, %	27,7	62,5	<0,05
Диспепсические жалобы, %	35,5	62,5	<0,05
Повышение общего билирубина, %	21,7	50	<0,005
Средний общий билирубин, мкмоль/л	17,7	35,2	<0,005
Повышение АЛТ, %	33,7	100	<0,005
Средний уровень АЛТ, ЕД/л	66	144,6	<0,001
Повышение ГГТП, %	21,8	87,5	<0,001
Средний уровень ГГТП, ЕД/л	38,4	82,9	<0,0005
Повышение гамма-глобулинов, %	10,7	60	<0,001
Повышение альфа-фетопротеина, %	7,1	30,8	<0,05
Увеличение печени при УЗИ, %	13,3	43,8	<0,05
Увеличение селезенки при УЗИ, %	7,1	37,5	<0,05

Кроме того, у больных ХГВ+D уровень повышения АЛТ был выше, чем у больных ХГВ, у большинства из них (67%) активность АЛТ превышала норму в 2 раза и более, а у 1/5 части больных – в 6 раз и более. Тогда как среди пациентов с ХГВ у большинства больных (60%) уровень АЛТ был в норме (рис. 1).

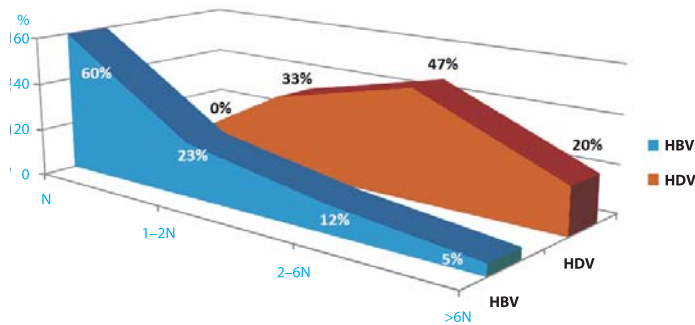


Рис. 1. Активность АЛТ у больных HBV- и HDV-инфекцией.

Развитие ЦП имело место у 11 (68,75%) из 16 больных ХГВ+D, умер 1 больной, у которого на фоне ЦП была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Вместе с тем в группе больных ХГВ без дельта-агента ЦП сформировался лишь у 6 (3,62%) пациентов, а ГЦК была обнаружена у 4 (2,41%) больных. Причем у одного из них отсутствовали признаки ЦП, что свидетельствует о необходимости настороженности к онкологическим заболеваниям печени при наблюдении за пациентами, инфицированными HBV. Эти наблюдения подтверждают возможность развития ГЦК у больных с HBV-инфекцией на стадии хронического гепатита и согласуются с данными медицинской литературы [3]. У 2 (1,21%) из 166 больных ХГВ без дельта-агента и так называемых носителей HBsAg произошла спонтанная сероконверсия HBsAg.

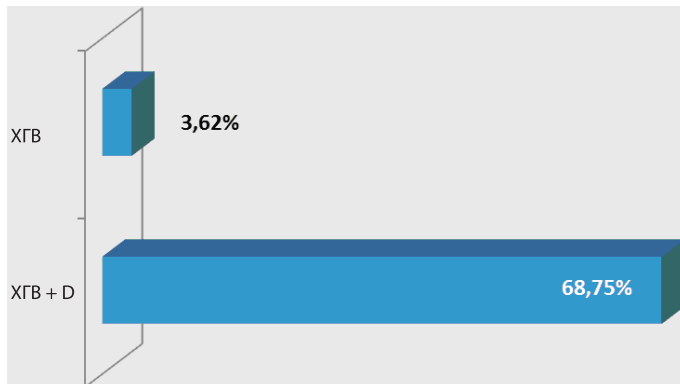


Рис. 2. Частота формирования цирроза печени у больных ХГВ и ХГВ+D.

Таким образом, при выделении в отдельную группу пациентов с сочетанным инфицированием вирусами гепатитов В и D становится очевидным, что у них частота формирования ЦП значительно выше, чем у больных ХГВ без дельта-агента, что хорошо видно на рис. 2.

Приводим клиническое наблюдение

Пациентка У., 1955 года рождения, наблюдалась по поводу носительства HBsAg с 1995 г. (рис. 3). Из эпидемиологического анамнеза было известно, что в 1978 г. во время родов в связи с маточным кровотечением больная получала переливание донорской крови, в 1992 г. перенесла операцию по поводу перелома костей голени. В 1995 г. в крови впервые был обнаружен HBsAg на фоне повышения уровня АЛТ в 2 раза выше нормы. При серологическом исследовании в крови определялись также anti-HBc IgG и anti-HBe. HBeAg, anti-HBs и anti-HBc IgM в крови не обнаружены.

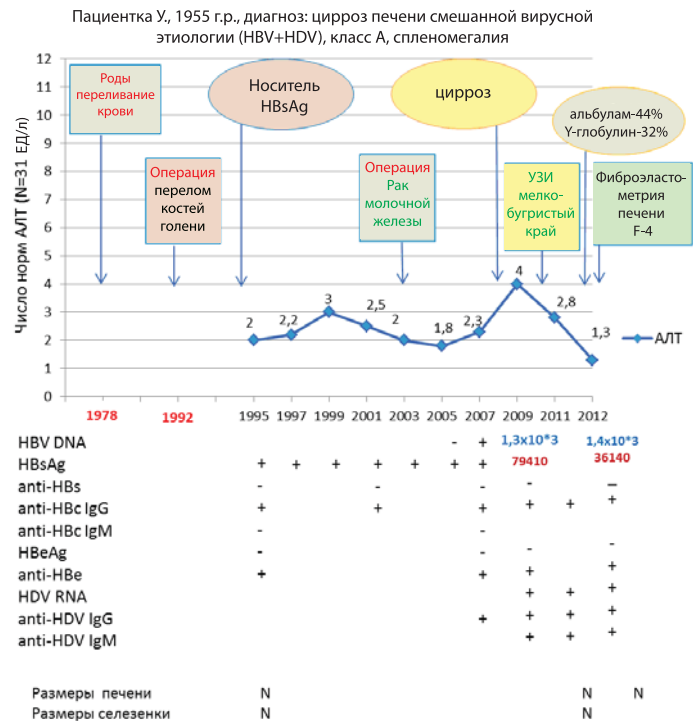


Рис. 3. Клинический пример развития цирроза печени у больной с ХГВ+D.

В 2003 г. пациентка была оперирована по поводу рака молочной железы, получила несколько курсов химиотерапии, затем в течение 5 лет с целью профилактики рецидива заболевания получала химиотерапевтические препараты. Сопутствующее заболевание - желчнокаменная болезнь.

В 2009 г. при осмотре больной обратили на себя внимание пальмарная эритема и наличие множества «сосудистых звездочек» на груди. Плотноватый край печени пальпировался на уровне реберной дуги, в глубине левого подреберья пальпировался плотноватый край селезенки. Пациентке впервые было проведено обследование на HDV-инфекцию, в результате которого обнаружены anti-HDV и HDV RNA, кроме того методом ПЦР (качественно) в крови обнаружена HBV DNA. Уровень АЛТ в 3-4 раза превышал норму, с 2010 г. стали регистрировать извращенный коэффициент де Ритиса, повышение сыровоточного железа, гипоальбуминемию и повышение уровня гамма-глобулинов сыворотки. В последующем исследовании HBV DNA количественным методом свидетельствовало о низком уровне вирусной нагрузки — от 670 до 1300 копий/мл. Количественное определение уровня HBsAg выявило колебания его величины от 79 410 до 36 140 МЕ/мл.

При фиброэластометрии печени в 2010-2011 гг. эластичность ее ткани составляла от 12,2 до 20,6 кПа, что соответствует фиброзу 3-4-й степени по METAVIR. При УЗИ органов брюшной полости в 2011 г. отмечалось увеличение селезенки, что в сочетании с клинико-лабораторными данными дало основание поставить диагноз цирроза печени смешанной вирусной этиологии (B+D), класс А по Чайлд-Пью.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует развитие цирроза печени у больной с ХГВ+D в течение 30 лет от предполагаемого срока инфицирования гепатотропными вирусами.

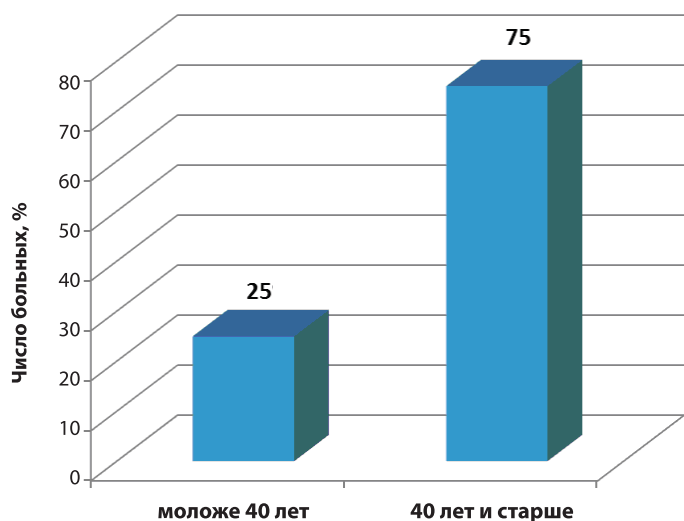


Рис. 4. Распределение больных ХГВ+D, получавших противовирусную терапию, по возрасту (n=12).

С целью оценки эффективности противовирусной терапии больных с HDV-инфекцией были проанализированы результаты лечения 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины), получавших препараты интерферона и аналоги нуклеоз(т)идов. Возраст наблюдаемых больных - от 22 до 69 лет (средний возраст 50,25 года, стандартное отклонение 14,05 года), распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от возраста представлено на рис. 4.

По данным анамнеза и медицинской документации предположительно определена средняя длительность заболевания больных ХГВ+D 15,58 (±8,64) года, длительность наблюдения за ними составила 8,33 года (стандартное отклонение 5,88 года).

Клинические проявления заболевания у 7 из 12 больных включали в себя астенический синдром и диспепсические явления, а также боли в правой половине живота и эпигастральной области у 2 пациентов. У половины больных ХГВ+D размеры печени и селезенки были увеличены. У 7 из 12 пациентов уровень билирубина был выше нормы (в среднем 21,66 мкмоль/л), у всех больных активность АЛТ была повышена и колебалась от 48 до 378 ЕД/л (средняя активность АЛТ 140,13 ЕД/л, стандартное отклонение 111,86 ЕД/л) (рис. 5).

У 9 из 12 больных отмечалось повышение уровня ГГТП, средняя активность ГГТП – 92,92±63,6 ЕД/л. У

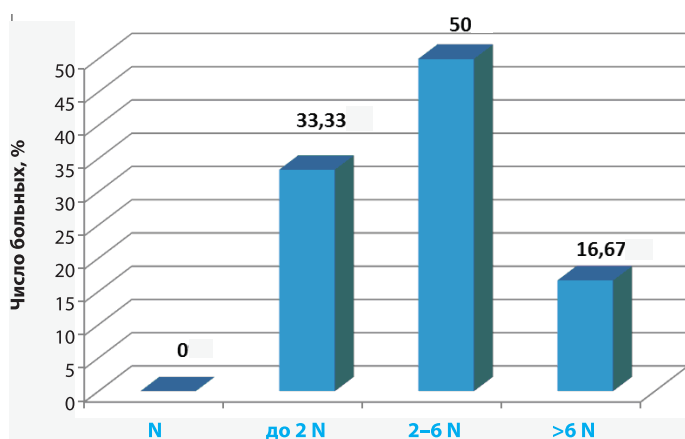


Рис. 5. Распределение больных ХГВ+D в зависимости от активности АЛТ (n=12).

половины пациентов исследуемой группы имело место снижение уровня альбумина и повышение гамма-глобулиновой фракции белков крови, у 4 больных – повышение альфа-фетопротеина. При биопсии и фиброэластометрии печени у 6 пациентов выявлен фиброз 4 балла, у одного – 3 балла, у остальных 5 больных – 1-2 балла.

У всех пациентов в крови обнаружены RNA HDV, anti-HDV IgG, HBsAg, у 8 (66,67%) из 12 больных были выявлены anti-HDV IgM. У 3 пациентов исследуемой группы с наличием HBsAg и RNA HDV в крови DNA HBV не обнаружены.

Таким образом, у 6 из 12 больных клиническая картина заболевания, данные лабораторного и инструментального обследования служили основанием для диагноза ЦП смешанной вирусной этиологии (B+D), класс А по Чайлд-Пью. Выраженность клинических проявлений заболевания требовала проведения комплексной противовирусной, синдромологической и симптоматической терапии.

Противовирусная терапия пациентов исследуемой группы включала в себя монотерапию препаратами интерферона у 1 больного, комбинированную терапию препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов у 5 пациентов и монотерапию аналогами нуклеоз(т)идов у 6 больных. Применялись препараты интерферона – интрон А по 5 млн ЕД подкожно через день, пегинтрон 1,5 мкг на 1 кг массы тела в неделю подкожно (MSD, США), пегасис 180 мкг в неделю подкожно (Roche, Швейцария), а также аналоги нуклеоз(т)идов – ламивудин (зеффикс), энтекавир (бараклуд). Лечение закончено у 5 из 12 больных, остальные пациенты продолжают получать противовирусную терапию. Длительность противовирусной терапии составила от 12 нед у пациента, начавшего лечение в 2012 г., до 312 нед у больного, получающего ламивудин (зеффикс) с 2006 г. Средняя продолжительность противовирусной терапии в исследуемой группе 81,75 нед (стандартное отклонение 93,79 нед).

Вирусологический ответ (ВО) на фоне лечения больных ХГВ+D оценивался на основании снижения до неопределяемого уровня HDV RNA и HBV DNA (в случае, если HBV DNA обнаруживалась до лечения) с учетом динамики активности трансаминаз. В исследуемой группе пациентов снижение HDV RNA до неопределяемого уровня на фоне лечения произошло лишь у 3 (25%) из 12 больных, однако устойчивый ВО (УВО) после окончания лечения не получен ни у одного из пациентов, закончивших противовирусную терапию.

HBV DNA на фоне лечения снизилась до неопределяемого уровня у всех 9 больных, у которых она обнаруживалась до начала противовирусной терапии. Однако у 4 больных из 5 закончивших лечение HBV DNA вновь стала выявляться в крови через 4-12 нед после окончания противовирусной терапии; у 1 из 5 пациентов исходно и после лечения HBV DNA в крови не обнаруживалась (табл. 2).

Обращает на себя внимание развитие у больных ХГВ+D, получающих пегилированные препараты интерферона, стойких признаков цитолиза с повышением активности трансаминаз на протяжении всего периода лечения, после отмены противовирусной терапии эти явления подвергались обратному развитию.

Таблица 2

Эффективность лечения больных ХГВ+D (n=12)

Возбудители заболевания	ВО на фоне противовирусной терапии	УВО после окончания противовирусной терапии
РНК HDV	3 (25%)	0 (0%)
ДНК HBV	9 (100%)	0 (0%)

У 4 больных исследуемой группы было проведено количественное определение уровня HBsAg до начала противовирусной терапии, во время лечения и после его окончания. Во всех случаях отмечено снижение уровня HBsAg во время лечения и его восстановление после отмены противовирусных препаратов.

Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о низкой эффективности имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов, ВО имеет место только на фоне неопределенно долго продолжающегося лечения больных ХГВ+D. После окончания лечения достигнутый эффект утрачивается в течение 4-12 нед.

Низкая эффективность лечения больных с ХГВ+D в исследуемой группе может быть обусловлена как низкой противовирусной активностью лекарственных препаратов, так и возрастом пациентов (преимущественно старше 40 лет), длительностью заболевания (более 10 лет) и наличием продвинутой стадии фиброза у больных наблюдаемой группы. Это указывает на важность своевременной диагностики ХГВ+D до формирования

необратимых изменений в печени и необходимость проведения противовирусной терапии в более ранние сроки заболевания с целью повышения ее эффективности.

Литература

1. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство / Пер. с нем. — М.: Медицина, 1999 — 432 с.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
3. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
4. Foupouapouognigni Y., Noah D., Sartre M. et al. High prevalence and predominance of hepatitis delta virus genotype 1 infection in Cameroon // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — Vol.49. — P.1162–1164.
5. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani J. Hepatitis delta virus as a global health problem. // *Vaccine* 1990; 8(3): 10–14.
6. Smedile A., Ciancio A., Rizzetto M. Hepatitis D. In: Richmann DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology: Hepatitis Delta Virus*. Washington, DC: ASM Press; 2002, P.1227–1240.
7. Viana S., Parana R., Celia R. et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2005. — Vol.73. — P.808–814.
8. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G. et al. Peginterferon plus Adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // *NEJM*. 2011. Vol. 364. P. 322-331.
9. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H. et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis // *J. Viral. Hepat.* 2010. Vol. 17. P.749–756.