

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА D У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Аннотация. Актуальность изучения вирусного гепатита D связана с возрастающей распространенностью заболевания по всему миру и агрессивным клиническим течением по сравнению с другими парентеральными гепатитами. Республика Саха (Я) – это территория РФ с высоким уровнем распространения вируса гепатита D среди коренного населения. Хроническая HDV-инфекция приводит к быстрому формированию инвалидизирующих форм болезни печени, при этом эффективной противовирусной терапией охвачены не все нуждающиеся пациенты. Целью работы является изучение клинико-лабораторных особенностей течения HDV-инфекции среди коренного населения РС(Я) для дальнейшего использования данных в разработке прогностической модели по выявлению риска тяжелого течения HD-цирроза печени. Нами исследовано 157 пациентов в разной стадии болезни в возрасте от 22 до 77 лет, из которых 71 мужчина и 86 женщин, средний возраст составил $48 \pm 10,5$ лет. Было установлено, что у 30,6 % хронический гепатит протекает без тяжелого фиброза печени, у 56,1 % больных наблюдается цирроз, у 13,3 % гепатокарцинома. Цирроз печени формируется в среднем через 6,8 лет после выявления анти-HDV. Эпидемиологически значимыми факторами риска тяжелого течения были наличие в анамнезе перенесенного острого гепатита B ($p=0,038$) и наличие внутрисемейного контакта ($p=0,02$). Изучение клинико-лабораторной картины показало нарастание тяжести состояния пациентов с формированием цирроза и рака печени. Микст-репликация HBV/HDV достоверно чаще ($p<0,001$) наблюдалась у пациентов с ЦП и ГЦК. Общая летальность среди пациентов составила 17,8 %, основной причиной смерти явилась нарастающая печеночная недостаточность.

Заключение: Территория РС (Я) неблагополучна по распространенности хронических форм HDV-инфекции. Проведенный анализ подтвердил в 69 % высокий риск развития тяжелого фиброза среди коренного населения, что требует усиления мероприятий по ранней диагностике осложнений, а также увеличения охвата противовирусным лечением пациентов в регионе.

Ключевые слова: факторы риска, Якутия, вирус гепатита D, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, анти-HDV, HBsAg, РНК HDV, печеночная недостаточность, портальная гипертензия.

Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S.

COURSE OF CHRONIC HEPATITIS D IN THE INDIGENOUS POPULATION OF THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

Abstract. The relevance of studying viral hepatitis D is associated with the increasing prevalence of the disease worldwide and an aggressive clinical course compared to other parenteral hepatitis. The Sakha Republic (Yakutia) is a territory of the Russian Federation with a high level of prevalence of hepatitis D virus among the indigenous population. While effective antiviral therapy does not cover all patients in need, chronic HDV-infection leads to the rapid formation of disabling forms of liver disease. The aim of the work was to study the clinical and laboratory features of the course of HDV-infection among the indigenous population of the Sakha Republic (Yakutia) for further use of data in the development of a prognostic model to identify the risk of severe course such as HD-cirrhosis of the liver. We examined 157 patients at different stages of the disease: 71 men and 86 women, aged between 22 and 77 years, with the average age at 48 ± 10.5 years. It was found that 30.6 % of chronic hepatitis proceeds without severe liver fibrosis; 56.1 % of patients have cirrhosis; and 13.3 % have hepatocarcinoma. Liver cirrhosis develops on average 6.8 years after detection of anti-HDV. Epidemiologically significant risk factors for severe course are a history of acute hepatitis B ($p=0.038$) and intrafamilial contact ($p=0.02$). The study of the clinical and laboratory picture showed an increase in the severity of the patients' condition with the formation of cirrhosis and liver cancer. Mixed replication of HBV/HDV was significantly

more often ($p < 0.001$) observed in patients with cirrhosis and HCC. The overall mortality rate among patients was 17.8 % and the main cause of death was progressive liver failure.

Conclusion: The territory of the Sakha Republic (Yakutia) is unfavorable in terms of the prevalence of chronic forms of HDV infection. The analysis confirmed a high risk of developing severe fibrosis among the indigenous population in 69 %, which requires strengthening measures for the early diagnosis of complications, as well as increasing the coverage of antiviral treatment for patients in the region.

Keywords: risk factors, Yakutia, hepatitis D virus, chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, anti-HDV, HBsAg, HDV RNA, liver failure, portal hypertension.

Введение

Вирусный гепатит D является одной из значимых проблем современного здравоохранения, что связано с его нарастающей распространенностью в мире: до 11 – 14,6 % среди HBsAg-позитивных лиц с быстро прогрессирующим формированием тяжелого фиброза печени и высокой потребностью пациентов с HDV-инфекцией в эффективном противовирусном лечении на ранних стадиях заболевания [1, 2, 3]. На территории Российской Федерации зарегистрировано несколько регионов с высоким уровнем заболеваемости вирусного гепатита: Республика Саха (Якутия), Тыва и Дагестан [4, 5, 6]. В Якутии неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сохраняется на протяжении многих лет [7, 8, 9]. Высокий уровень заболеваемости хроническим гепатитом D связан с постоянной циркуляцией HBV-и HDV-инфекций, что неизбежно ведет к развитию тяжелых осложнений, таких как цирроз и рак печени [10, 11].

На 01.01.2024 г. в регистре «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)» [12] состояло 14991 пациент, из них доля лиц с гепатитом B составила 53 %, а удельный вес ХГД у лиц с HBsAg был равен 17,9 %. По частоте осложнений гепатит D занимает ведущую позицию. Так, доля HDV-инфекции среди лиц с циррозом составила 44,9 %, раком печени – 26,6 %.

По отчетным данным МЗ РС (Я) заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в РС (Я) ежегодно превышает средние показатели заболеваемости по РФ и за 2023 г. составила 19,3 на 100 тыс. нас., что в 1,4 раза выше, чем в 2022 г.

Ежегодная смертность от исходов хронических вирусных гепатитов в РС (Я), по нашим данным, в течение последних 10 лет колеблется от 79 до 120 случаев в год, 25,5 % случаев летальных исходов происходит по причине тяжелых осложнений гепатита D.

Целью исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей течения при HDV-инфекции среди коренного населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни 157 пациентов, из которых 71 мужчина и 86 женщин, в возрасте от 22 до 77 лет, средний возраст $48 \pm 10,5$ лет. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении для лечения больных вирусными гепатитами «ГБУ РС (Я) «ЯРКБ»» с сентября 2020 по декабрь 2022 гг. Были изучены клинико-демографические характеристики, такие как пол, возраст, стаж инфицирования, форма заболевания печени (цирроз, рак). Проведены общеклинические, иммунологические и молекулярно-генетические методы исследования у лиц с HBV и HDV.

Диагноз хронического гепатита D устанавливался на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, а также результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброэластометрии печени, МСКТ и МРТ брюшной полости. Диагностика цирроза печени проведена по балльной шкале в соответствии с классификацией Child-Turcotte-Pugh, диагностика гепатокарциномы осуществлена по системе TNMB в соответствии с Барселонской классификацией.

Обработка данных проведена с использованием пакета программ *StatTech v.3.1.8* (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели в исследовании описывались с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % довери-

тельного интервала (95 % ДИ). В случаях, когда данные не имели нормального распределения, применялись медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q1-Q3).

Для сравнения трех групп по количественному показателю использовался критерий Краскала-Уоллиса. При анализе процентных долей в многопольных таблицах сопряженности применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости результата был принят при $p < 0.05$.

Результаты

Все пациенты, вошедшие в клиническую группу ($n=157$), являлись коренными жителями республики, по национальности – саха. При распределении по нозологическим формам выявлено, что у 30,6 % ($n=48$) пациентов диагностирован хронический гепатит D без тяжелого фиброза. Клинически выраженный фиброз печени выявлен у 69,4 %, в стадии цирроза печени наблюдалось 56,1 % ($n=88$), а у 13,3 % ($n=21$) пациентов была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома.

Распределение пациентов по возрастным группам показало, что 47,2 % (74 чел.) больных были в возрастной группе «от 18 до 44 лет», а 40,1 % (63 чел.) и 12,7 % (20) в возрастной группе «от 45 до 59 лет» и «от 60 до 75 лет». При анализе возраста пациентов в зависимости от тяжести формы болезни выявлено следующее: чем старше возрастная группа, тем выше удельный вес группы пациентов с ГЦК ($p=0,035$), при этом частота встречаемости хронического гепатита D достоверно выше в возрастной группе от 18 до 44 лет ($p=0,039^*$). Удельный вес пациентов с циррозом печени во всех возрастных группах составил более 50 % (табл. 1). Такое распределение форм гепатита связано с естественным течением хронической HDV-инфекции с ранним развитием цирроза печени.

Таблица 1 – Распределение лиц с HDV-инфекцией по возрастной группе в зависимости от стадии болезни ($n = 157$)

Формы болезни	18 – 44 лет	45 – 59 лет	60+ лет	p
	чел. (в %)	чел. (в %)	чел. (в %)	
ХГ	25 (33,7)	20 (31,7)	3 (15,0)	0,039* $p_{18-44 \text{ лет} - 60-75 \text{ лет}} = 0,035$
ЦП	42 (56,8)	36 (57,2)	10 (50,0)	
ГЦК	7 (9,5)	7 (11,1)	7 (35,0)	

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

При распределении по полу на разных стадиях заболевания не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,835$). У обоих полов в абсолютном количестве преобладали более тяжелые формы гепатита (табл. 2). Так, женщины с циррозом печени составили 53,4 %, а с гепатоцеллюлярной карциномой 52,4 %, а мужчины 46,6 % и 47,6 %.

Таблица 2 – Распределение лиц с HDV-инфекцией по полу в зависимости от стадии болезни ($n=157$)

Пол	Нозологические формы HDV			p
	ХГ	ЦП	ГЦК	
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Мужчины	20 (41,7)	41 (46,6)	10 (47,6)	0,835
Женщины	28 (58,3)	47 (53,4)	11 (52,4)	

Проведенный анализ эпидемиологического анамнеза в зависимости от стадии болезни показал, что из 157 пациентов острый вирусный гепатит с желтухой отмечался в анамнезе у 50 (31,8 %) человек. В прошлом имелись факты гемотрансфузий у 22 (14,1 %), оперативные вмешательства у 20 (12,7 %) обследованных, 19 (12,2 %) человек связывали инфицирование с ин-

вазивными медицинскими вмешательствами, в том числе с эндоскопическими, гинекологическими и стоматологическими манипуляциями. Указание на внутрисемейный контакт, куда были включены члены семьи – мать, отец, сестры/братья, муж – дали 46 (29,2 %) обследованных. Выявлено, что факторами риска формирования цирроза и рака печени были наличие в анамнезе перенесенного острого гепатита В ($p=0,038$), а также наличие внутрисемейного контакта ($p=0,02$) у больного (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение факторов передачи HDV-инфекции в зависимости от стадии болезни (n=157)

Факторы риска инфицирования HDV	ХГ	ЦП	ГЦК	p
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Острый гепатит В в анамнезе	15 (31,3)	30 (34,2)	10 (47,6)	0,038*
Семейный контакт с HBV/HDV	7 (14,6)	31 (35,2)	8 (38,0)	0,020*
Гемотрансфузии в анамнезе	9 (18,7)	12 (13,6)	1 (4,8)	0,649
Инвазивные медицинские процедуры	8 (16,7)	8 (9,1)	1 (4,8)	0,203
Операции в анамнезе	9 (18,7)	7 (7,9)	1 (4,8)	0,213
Итого	48 (100)	88 (100)	21 (100)	

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

У обследуемой группы пациентов наблюдалась разнообразная сопутствующая патология, среди которых наиболее частыми были заболевания:

- желудочно-кишечного тракта, в т.ч. эрозивный гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит – 45,2 %;
- сердечно-сосудистой системы, в т.ч. артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – 20,4 %;
- мочеполовой системы, в т.ч. хронические заболевания почек – 18,5 %;
- эндокринной системы, в т.ч. сахарный диабет II типа, ожирение, аутоиммунный тиреоидит, диффузная и узловая форма зоба с гипотиреозом, тиреотоксикозом – 11,5 %;
- опорно-двигательного аппарата – 8,9 %, в т.ч. артрозы различной локализации, остеопороз, болезни позвоночника;
- органов дыхания, в т.ч. бронхиты, бронхиальные астмы различного генеза – 6,3 %;
- нервной системы, в т.ч. нейро-дегенеративные заболевания, эпилепсия – 3,8 %

Злоупотребление алкоголем было зафиксировано в медицинской документации у 8 пациентов (5 %).

Далее представлено распределение имеющихся сопутствующих заболеваний в зависимости от формы гепатита, в группе пациентов с циррозом и раком печени наличие патологии сердечно-сосудистой системы имело статически значимое различие ($p=0,042$), что вероятно связано с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением возраста пациентов (табл. 4).

Таблица 4 – Распределение сопутствующей патологии при HDV-инфекции в зависимости от стадии болезни (n=157)

Заболевания	ХГ n=48	ЦП n=88	ГЦК n=21	p
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Нервной системы	1 (2,1)	4 (4,5)	1 (4,8)	0,752
Эндокринной системы	4 (8,3)	13 (14,8)	1 (4,8)	0,310
Опорно-двигательного аппарата	3 (6,2)	9 (10,2)	2 (9,5)	0,735
Дыхательной системы	3 (6,2)	5 (5,7)	2 (9,5)	0,810

Сердечно-сосудистой системы	4 (8,3)	22 (25,0)	6 (28,6)	0,042*
Пищеварительной системы	17 (35,4)	41 (46,6)	13 (61,9)	0,117
Мочеполовой системы	7 (14,6)	16 (18,2)	6 (28,6)	0,385

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

Для установления влияния длительности болезни на течение гепатита проанализированы два периода: длительность от момента инфицирования вирусом гепатита В и обнаружения анти-HDV (табл. 5). Длительность наличия HBsAg в среднем составила при ХГД $17,5 \pm 10,6$ лет (95 % ДИ 14,4 – 20,6), ЦП $21,5 \pm 12,8$ лет (95 % ДИ 18,8 – 24,3), ГЦК $17,3 \pm 11,2$ лет (95 % ДИ 12,2 – 22,4).

Таблица 5 – Длительность наличия HBsAg в зависимости от формы гепатита (n=157)

Формы гепатита	наличие HBsAg на момент осмотра (лет)			p
	N	M $\pm$ SD	95 % ДИ	
ХГ	48	$17,5 \pm 10,6$	14,4-20,6	0,113
ЦП	88	$21,5 \pm 12,8$	18,8-24,3	
ГЦК	21	$17,3 \pm 11,2$	12,2-22,4	

В следующей таблице представлен анализ длительности наличия анти-HDV в зависимости от формы гепатита, где период от момента установления диагноза гепатита D до формирования ЦП был в среднем равен 6,8 годам, до установления ГЦК составил 8,3 года (табл. 6).

Таблица 6 – Длительность наличия анти-HDV в зависимости от формы гепатита (n=157)

Формы гепатита	наличие анти-HDV на момент осмотра (лет)			p
	N	Me	Q1-Q3	
ХГ	48	7,5	3,9-14,3	0,808
ЦП	88	6,8	3,8-12,8	
ГЦК	21	8,3	4,0-11,2	

При анализе клинической картины у наблюдаемой группы пациентов выявлена статически значимая зависимость интенсивности клинических проявлений от степени тяжести течения гепатита D (табл. 7). Наиболее распространенным из них является астенический синдром: пациенты жаловались на повышенную утомляемость, общую слабость ($p=0,009$), нарушения аппетита, сна и настроения ($p=0,001$), многих пациентов беспокоили тяжесть и ноющие боли в правом подреберье, а также суставные боли ноющего характера ($p=0,004$). Желтуха ($p=0,001$), геморрагический синдром ($p=0,001$) и отечность ($p=0,001$) чаще наблюдались в группах с выраженным фиброзом печени.

У пациентов с хроническим гепатитом (n=48) основным синдромом был астеновегетативный, который наблюдался в 45,8 % случаев, симптомы в виде расстройства аппетита, сна, настроения наблюдались у 45,8 % больных, в 25 % случаев были артралгии, тяжесть и дискомфорт в правом подреберье регистрировались в 58,3 % случаев, иктеричность склер и желтушность кожных покровов и гепатомегалия выявлена у 18,8 %, наличие кожных проявлений таких как пальмарная эритема наблюдались у 31,2 %

При HD-циррозе печени астенический синдром наблюдался у 67 % больных, желтуха у 54,5 %, болевой синдром в 70,8 % случаев. Кровоточивость десен, носа и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода регистрировались в 94,3 % случаев. Гепатомегалия и спленомегалия регистрировались у 28,4 % и 72,7 % больных.

У пациентов с ГЦК все синдромы были более выраженными, астенический, геморрагический синдромы и увеличение размеров селезёнки встречались практически у всех пациентов. Болевой синдром имел постоянный ноющий характер, наряду с периферическими отеками, с развитием асцита у 90,5 % больных.

Таблица 7 – Частота клинических симптомов у больных с HDV-инфекцией в зависимости от формы гепатита (n=157)

Симптомы/синдромы	ХГ	ЦП	ГЦК	p
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Астено-вегетативный	22 (45,8)	59 (67,0)	17 (81,0)	0,009*
Нарушение аппетита, сна, настроения	22 (45,8)	80 (90,9)	20 (95,2)	0,001*
Отечный	1 (2,1)	44 (50,0)	19 (90,5)	0,001*
Тяжесть/боли в правом подреберье	28 (58,3)	62 (70,5)	18 (85,7)	0,069
Геморрагический	1 (2,1)	83 (94,3)	21 (100)	0,001*
Желтуха	9 (18,8)	48 (54,5)	16 (76,2)	0,001*
Гепатомегалия	9 (18,8)	25 (28,4)	5 (23,8)	0,457
Спленомегалия	2 (4,2)	64 (72,7)	19 (90,5)	0,001*
Артралгии	12 (25,0)	39 (44,3)	14 (66,7)	0,004*
Телеангиоэктазии, пальмарная эритема	15 (31,2)	79 (89,8)	20 (95,2)	0,001*

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

Ниже представлены результаты исследования периферической крови (n=157) лиц с хроническим гепатитом D и его осложнениями, где наиболее часто выявляются нарастающая анемия в виде снижения уровня гемоглобина, эритроцитов (p<0,001), а также снижение уровней лейкоцитов и тромбоцитов (p<0,001), которые имеет прямую зависимость от стадии болезни и являются проявлениями хронической печеночной недостаточности.

Таблица 8 – Характеристика показателей общего анализа крови в зависимости от формы HDV (n = 157)

Показатель	Me (Q1-Q3)			p
	ХГ	ЦП	ГЦК	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8 (4,9-6,5)	3,5 (2,9-4,5)	3,3 (2,3-4,0)	0,001*
Гемоглобин, г/л	131 (122-140)	124 (108-134)	109 (100-123)	
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2 (3,9-4,5)	3,6 (3,3-3,9)	3,3 (3,1-3,6)	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	191 (168-217)	107 (77-141)	106 (78-112)	

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

При исследовании уровня сывороточных аминотрансфераз выявлено достоверно значимое повышение уровня аспартатаминотрансферазы (p<0,001), щелочной фосфатазы (p<0,001) и гамма-глутамилтранспептидазы (p<0,001). Также имеется достоверно значимая зависимость стадии HDV-гепатита от показателей белково-синтетической функции печени, таких как снижение уровня альбумина (p<0,001), фибриногена (p<0,001) и протромбинового индекса (p<0,001). Высокий уровень альфа-фетопротейна (p<0,001) был прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания у пациентов с ГЦК, где выявлено повышение пороговых значений в 90 % случаев (табл. 9).

Таблица 9 – Характеристика лабораторных показателей периферической крови в зависимости от формы HDV (n = 157)

Показатель	Me (Q1-Q3)			p
	ХГ	ЦП	ГЦК	
АЛТ, Ед/л	45,5 (24,9-68,3)	57,6 (42,1-77,2)	57,6 (42,1-77,2)	0,036*
АСТ, Ед/л	38,5 (24,8-50,8)	63,9 (44,9-89,5)	73,6 (50-117,4)	0,001*
Общий билирубин, ммоль/л	14,2 (11,2-18,8)	23,0 (16,0-31,5)	30,0 (22,0-51,1)	0,001*
Прямой билирубин, ммоль/л	4,5 (3,3-7,0)	9,9 (4,3-14,0)	15,3 (10,6-23,8)	0,001*
Альбумин, г/л	42,0 (38,0-44,0)	32,9 (29,9-37,0)	28,0 (26,0-32,8)	0,001*
Общий белок, г/л	76,0 (70,0-79,4)	69,3 (65,0-76,2)	67,8 (62,8-72,0)	0,001*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118 (79-148)	196 (151-228)	191 (178-245)	0,001*
Гамма-глутамил транспептидаза, Ед/л	51 (33-72)	96 (60-153)	84 (53-163)	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (65,7-83,2)	77,0 (65,0-88,2)	78,0 (70,0-95,0)	0,484
α-фетопроtein, нг/мл	5,0 (3,9-8,7)	11,0 (5,4-17,5)	31,0 (12,5-74,5)	0,001*
ПТИ, %	99,0 (97,8-112,0)	68,3 (56,2-82,8)	75,0 (58,2-82,0)	0,001*
Фибриноген, г/л	3,2 (3,1-3,5)	3,0 (2,5-3,3)	2,8 (2,1-3,0)	0,001*

* – статистическая значимость различий (p< 0,05)

При исследовании репликативной активности методом ПЦР (n=157), моно-репликация HDV выявлена у 59 человек, микст-репликация HDV у 98 человек. В группе ХГД без цирроза печени преобладала моно-репликация, наблюдавшаяся у 83,3 %, микст-репликация составила 16,7 %. В группе лиц с HD-циррозом печени микст-репликация наблюдалась в 79,5 % случаях, а моно-репликация у 20,5 % больных. У пациентов с ГЦК микст-репликация зарегистрирована в 95,2 % случаев. Таким образом, с увеличением тяжести заболевания и нарастанием степени фиброза наблюдается репликация вирусов HBV и HDV (табл. 10).

Таблица 10 – Анализ репликации HBV и HDV в зависимости от стадии болезни (n=157)

Репликация вирусов	Формы HDV			P
	ХГ	ЦП	ГЦК	
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
РНК HDV +ДНК HBV	8 (16,7)	70 (78,5)	20 (95,2)	< 0,001* P _{ГЦК – ХГД} < 0,001 P _{ХГД – ЦП} < 0,001
РНК HDV	40 (83,3)	18 (20,5)	1 (4,8)	

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

Агрессивное течение гепатита D при микст-репликации HBV/HDV подтверждаются исследованиями, проведенными ранее на территории Якутии [13, 14].

Общая летальность при гепатите D составила 17,8 % (28). Причинами смерти стали нарастающая хроническая печеночная недостаточность в 14 случаях, раковая интоксикация и кахексия в 8 случаях, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в 3 случаях, острая сердечная недостаточность в 2 случаях, ОРДС на фоне COVID-19 в 1 случае. Летальность пациентов с ЦП составила 11,4 %, с подтвержденной ГЦК составила 6,4 %.

Выводы

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом D на территории Якутии остается на высоком уровне, ежегодно растет число злокачественных новообразований печени.

Хроническая HDV-инфекция протекает с преобладанием тяжелых форм гепатита, которому больше подвержены лица молодого возраста ($p=0,039$). Наиболее значимыми факторами риска тяжелого фиброза являются наличие в анамнезе хронического гепатита B ($p=0,038$), внутрисемейного контакта ($p=0,020$).

ЦП при супер-инфицировании HDV формируется в среднем за 6,8 лет. Клинико-лабораторные изменения имеют прямую зависимость от степени фиброза печени с усугублением клинических синдромов и лабораторных показателей при декомпенсированном ЦП.

Наличие микст-репликации HBV/HDV достоверно чаще наблюдалась ($p<0,001$) у больных с ЦП и ГЦК. Высокий уровень летальности 17,8 % связан с декомпенсацией и нарастанием печеночной недостаточности.

Литература

1. Wedemeyer H. The burden of hepatitis D-defogging the epidemiological horizon. J of Hepatology. 2020;73(3):493–495. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.037>
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Новые возможности лечения хронического гепатита D // Высотехнологическая медицина. – 2021. – 8(2). – С. 24 – 30. DOI: 10.52090/2542-1646_2021_8_2_24
3. Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых: Клинические рекомендации / Ильченко Л.Ю., Исаева О.В., Малинникова Е.Ю. и др. // Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 42 с.
4. Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей Республики Тыва как эндемичного региона / Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Сарыглар А.А. и др. // Вопросы вирусологии. – 2021. – 66(1). – С. 74 – 83. DOI 10.36233/0507-4088-29
5. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и дельта в Республике Дагестан / Магомедова С.А., Макашова В.В., Арбулиева Е.А. и др. // Журнал инфектологии. – 2023. – 15(3) – С. 77 – 82. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-77-82.
6. Yushchuk ND, Sleptsova SS, Malov SI, et al. Assessment of external risk factors for the development of hepatocellular cancer and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of Yakut men. Therapeutic Archive. 2020;92(1):56-61. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000505>.
7. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия) / Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н. и др. // Журнал инфектологии. – 2019. – 11(4). – С. 79 – 84. DOI 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84
8. Слепцова С.С., Алексеева М.Н. Характеристика HDV-инфекции в Якутии // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2009. – 15. – С. 43 – 46.
9. Семенов С.И. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): достижения и результаты изучения // Новосибирск: ФГУП «Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр «Наука». –2023. – 196 с. ISBN: 978-5-02-041509-6
10. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения / Абдурахманов Д.Т., Есмембетов К.И., Никулкина Е.И. и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – 28(1). – С. 26 – 34.
11. Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. / Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. // 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – 280 с. ISBN: 978-5-9704-7640-6
12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019611956 Российская Федерация. Система мониторинга больных вирусными гепатитами «Регистр больных вирусными гепатитами»: № 2018665538: заявл. 29.12.2018: опубл. 07.02.2019 / Чуланов В.П., Уртиков А.В., Расщепкин А.К. и др. // заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский

институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

13. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – 4(2). – С.109 – 115.

14. Бугаева Т.Т., Слепцова С.С., Тихонова Н.Н. Клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы в исходе впервые выявленной хронической HDV-инфекции с микст-репликацией // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – 11(2). – С. 26 – 30.

References

1. Wedemeyer H. The burden of hepatitis D – defogging the epidemiological horizon. J of Hepatology. 2020;73(3):493-495. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.037>

2. Bogomolov PO, Bueverov AO. New treatment potions for chronic hepatitis D. High-tech medicine. 2021;8(2):24-30. https://doi.org/10.52090/2542-1646_2021_8_2_24 (in Russian)

3. Il'chenko LJ, Isaeva OV, Malinnikova EJu, et al. Hronicheskij virusnyj gepatit D (HVGd) u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii [Chronic viral hepatitis D in adults: Clinical guidelines]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation.; 2021. 42 p. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/673_1 (in Russian)

4. Isaeva OV, Il'chenko LJ, Saryglar AA, et al. The course and outcomes of chronic viral hepatitis D in residents of the Republic of Tyva as an endemic region. Questions of virology. 2021;66(1):74-83. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29> (in Russian)

5. Magomedova SA, Makashova VV, Arbulieva EA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis B and delta in the Republic of Dagestan. Journal of Infectology. 2023;15(3):77-82. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-77-82> (in Russian)

6. Yushchuk ND, Sleptsova SS, Malov SI, et al. Assessment of external risk factors for the development of hepatocellular cancer and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of Yakut men. Therapeutic Archive. 2020;92(1):56-61. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000505>.

7. Slepцова SS, Slepcev SS, Andreev MN, et al. Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). Journal of Infectology. 2019;11(4):79-84. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84>. (in Russian)

8. Slepцова SS, Alekseeva MN. Harakteristika HDV-infekcii v Jakutii [Characteristics of HDV infection in Yakutia]. Far Eastern Journal of Infectious Pathology. 2009;15:43-46. (in Russian)

9. Semenov SI. Virusnye gepatity v Respublike Saha (Jakutija): dostizhenija i rezul'taty izuchenija [Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia): achievements and results of the study]. Novosibirsk: Nauka Publ. 2023; 196 p. (in Russian)

10. Abdurahmanov DT, Esmembetov KI, Nikulkina EI, et al. Hronicheskij gepatit del'ta: sovremennoe sostojanie problemy i perspektivy lechenija [Chronic hepatitis delta: current state of the problem and prospects of treatment]. Clinical pharmacology and therapy. 2019;28(1):26-34. (in Russian)

11. Jushhuk ND, Klimova EA, Znojko OO, et al. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie [Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment]. 4th, renewed. Moscow: GEOTAR-Media. 2023; 280 p. (in Russian)

12. Chulanov VP, Urtikov AV, Rasshhepkin AK, et al. Certificate of state registration of the computer program No. 2019611956 Russian Federation. The monitoring system for patients with viral hepatitis «Register of patients with viral hepatitis»: No. 2018665538: application 29.12.2018: publ. 07.02.2019. applicant Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Central Research Institute Epidemiology of Rosпотребнадзор.

13. Slepцова SS, Rahmanova AG, Bugaeva TT. Virusnye gepatity V i D kak osnovnye faktory formirovaniya cirroza i pervichnogo raka pecheni v Respublike Saha (Jakutija) [Viral hepatitis B and D as the main factors in the formation of cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia)]. HIV infection and immunosuppression disorders. 2012;4(2):109-115. (in Russian)

14. Bugaeva TT, Slepova SS, Tihonova NN. Clinical case of hepatocellular carcinoma in the outcome of newly diagnosed chronic HDV infection with mixed replication. Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2018;11(2):26-30. (in Russian)

Сведения об авторах

ЗАМОРЩИКОВА Ольга Михайловна – ассистент кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: olya-botty@mail.ru, к.т. +7 (924) 866 41 95. ORCID 0000-0002-2482-2928

ZAMORSHCHIKOVA Olga – assistant lecturer, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: olya-botty@mail.ru, k.t. +7 (924) 866 41 95. ORCID 0000-0002-4962-2447.

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: sssleptsova@yandex.ru, к.т. +7 914 271-87-70. ORCID 0000-0002-0103-4750

SLEPTSOVA Snezhana – Doctor Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), ul. Belinskogo, 58, e-mail: sssleptsova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0103-4750

СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и медико-социальных исследований ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3; e-mail: sachaja@yandex.ru, к.т. +7 924 165-78-35. ORCID 0000-0002-2482-2928

SLEPTSOV Spiridon – Cand. Sc. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Medical and Social Research, Yakutsk Scientific Center for Medical Problems. Address: 677000, Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), ul. Yaroslavskogo, 6/3, e-mail: sachaja@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2482-2928