

УДК 616.36-002.2-036.1:578.891

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ HDV-ИНФЕКЦИИ**Ибадуллаева Н.С.<sup>1</sup>, Ходжаева М.Э.<sup>2</sup>, Хикматуллаева А.С.<sup>1</sup>, Рахимова В.Ш.<sup>3</sup>, Миррахимова Н.М.<sup>1</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент,<sup>2</sup> Ташкентский государственный медицинский университет,<sup>3</sup> Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент

## XULOSA

**Maqsad.** Surunkali HDV-infeksiyaning klinik-laborator va virusologik xususiyatlarini kompleks tavsiflash.**Material va usullar.** 2023–2024 yillarda tekshirilgan, surunkali HDV-infeksiyasi tasdiqlangan 1030 nafar bemorni qamrab olgan retrospektiv bir markazli tadqiqot o'tkazildi.**Natijalar.** Jigar sirrozi 808 (78,4%) bemorda aniqlangan. HDVning faol replikasiyasi tekshirilgan bemorlarning 79,4% da qayd etildi. Laborator ko'rsatkichlar transaminazalarning mo'tadil oshishi bilan bir qatorda jigar sintetik funksiyasining yaqqol buzilishi bilan tavsiflandi. Bemorlarning aksariyati nukleoz(t)idlar analoglarini qabul qilgan, interferon terapiyasi esa juda kam hollarda qo'llanilgan.**Xulosalar.** HDV-infeksiya og'ir kechish, jigar sirrozining yuqori uchrashi, faol virus replikasiyasi va cheklangan terapevtik imkoniyatlar bilan tavsiflanadi. Olingan natijalar HDV yuqori endemik hududlarda tashxisot dasturlarini kengaytirish, muntazam monitoringni yo'lga qo'yish va zamonaviy virusga qarshi strategiyalarini joriy etish zarurligini ko'rsatadi.**Kalit so'zlar:** HDV-infeksiya, jigar sirrozi, tashxisot, skrining.

HDV-инфекция является наиболее тяжёлой формой хронического вирусного гепатита и характеризуется агрессивным течением, быстрым прогрессированием фиброза и высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1,4]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, около 5% пациентов с хронической HBV-инфекцией инфицированы HDV [12]. При этом HDV-инфекция ассоциирована с существенно более неблагоприятным прогнозом по сравнению с HBV-моноинфекцией, включая более высокий риск

## SUMMARY

**Objective.** To comprehensively characterize the clinical, laboratory, and virological features of chronic HDV-infection.**Materials and methods.** A retrospective single-center study was conducted, including 1,030 patients with confirmed chronic HDV-infection examined between 2023 and 2024.**Results.** Liver cirrhosis was diagnosed in 808 (78.4%) patients. Active HDV replication was detected in 79.4% of those examined. Laboratory findings were characterized by moderately elevated transaminase levels accompanied by marked impairment of hepatic synthetic function. Most patients received nucleos(t)ide analogues, whereas interferon therapy was used only rarely.**Conclusions.** Chronic HDV-infection is characterized by a severe disease course, a high prevalence of liver cirrhosis, active viral replication, and limited therapeutic options. These findings underscore the need to expand diagnostic strategies, improve patient monitoring, and implement modern antiviral approaches in regions with high HDV endemicity.**Keywords:** HDV-infection, liver cirrhosis, diagnosis, screening.

прогрессирования до цирроза и ГЦК [4]. Несмотря на клиническую значимость, HDV-инфекция остаётся недодиагностированной вследствие ограниченной доступности молекулярной диагностики и эффективной терапии [11]. Центральная Азия рассматривается как регион с высокой эндемичностью HBV и, вероятно, HDV, однако доступные данные остаются ограниченными [3]. В Узбекистане системные исследования, включающие комплексную оценку клинических, вирусологических характеристик и структуры терапии у пациентов с хронической HDV-инфекцией,

крайне ограничены, что затрудняет объективную оценку тяжести заболевания, распространённости осложнений и текущих подходов к ведению данной категории пациентов.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексная клиничко-лабораторная и вирусологическая характеристика хронической HDV-инфекции.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, основанное на анализе клинических, лабораторных и вирусологических данных пациентов, обратившихся в 2023-2024 гг. в Научно-исследовательский институт вирусологии. В исследование включены 1030 пациентов с подтверждённой хронической HDV-инфекцией с различной стадией заболевания, как с циррозом печени, так и без его признаков. Диагноз цирроза печени устанавливался на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных критериев, включая наличие признаков портальной гипертензии, нарушение синтетической функции печени, а также результаты визуализирующих методов исследования. Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и селезёнки выполнялось с использованием аппарата Logiq V2 (GE Healthcare, США). Степень фиброза печени оценивалась методом транзиентной эластографии на аппарате FibroScan 502 (Echosens, Франция).

Этиологическая верификация HDV- и HBV-инфекции проводилась с использованием методов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение HBsAg и антител к HCV в сыворотке крови выполнялось с использованием наборов DS-ELISA-HBsAg и ELISA-ANTI-HCV (Diagnostic Systems, Нижний Новгород, Россия). Для выявления HDV RNA использовался набор RoboGene HDV RNA Quantification Kit 2.0 (IVD) (Roboscreen Diagnostics, Германия). Качественное и количественное определение HBV DNA, HDV RNA и HCV RNA проводилось методом ПЦР с использованием наборов AmpliSense® HBV-FL, AmpliSense® HBV-Monitor-FL, AmpliSense® HDV-FL, AmpliSense® HDV-Monitor-FL и AmpliSense® HCV-FL (Центральный НИИ Эпидемиологии, Россия). Биохимические показатели функции печени, включая уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина и альбумина, а также гематологические показатели, включая уровень гемоглобина и число тромбоцитов, оценивались по данным стандартных лабораторных исследований.

Статистический анализ включал методы описательной и сравнительной статистики. Непрерывные переменные представлены как медиана (IQR), категориальные - как абсолютные значения и проценты. Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни,  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведённый анализ позволил охарактеризовать основные демографические особенности исследуемой когорты. Среди обследованных пациентов мужчины составили 532 (51,7%), женщины - 498 (48,3%), распределение по полу было сопоставимым. Возраст пациентов варьировал от 18 до 78 лет, медианный возраст составил 41,9 года (IQR 37,3-48,7). Медиана массы тела составила 73,0 кг (IQR 64,0-84,0). Длительность заболевания на момент включения в исследование характеризовалась значительной вариабельностью: медиана времени с момента установления диагноза составила 4,4 года (IQR 1,73-7,06), при этом у части пациентов заболевание продолжалось более 30 лет. У 127 (12,3%) пациентов диагноз HDV-инфекции был установлен в год включения в исследование, тогда как у 903 (87,7%) он был верифицирован ранее. Коинфекция HCV выявлена у 9 (0,9%) пациентов.

Лабораторные показатели в общей когорте характеризовались умеренным повышением активности печёночных трансаминаз. Медиана активности АЛТ составила 38,4 Ед/л (IQR 32,8-51,2), АСТ - 32,0 Ед/л (IQR 30,0-37,0), а щелочной фосфатазы - 190 Ед/л (IQR 155,7-250,3). При этом у значительной части пациентов отмечались признаки нарушения синтетической функции печени. Медианный уровень альбумина составил 30,0 г/л (IQR 27,6-32,0), а медианное значение протромбинового индекса по Quick - 86% (IQR 79-90). Косвенные признаки портальной гипертензии включали тромбоцитопению (медиана числа тромбоцитов -  $120 \times 10^9$ /л; IQR 81,0-160,0) и спленомегалию по данным ультразвукового исследования (медиана размера селезёнки - 152 мм; IQR 120-187). Медиана жёсткости печени по данным транзиентной эластографии (FibroScan) составила 17,0 кПа (IQR 11,0-26,0). По результатам качественного определения HDV RNA активная репликация HDV была выявлена у 812 (79,4%) обследованных пациентов. Медиана вирусной нагрузки HDV RNA составила  $130\,000$  МЕ/мл, при максимальных значениях до  $1,3 \times 10^8$  МЕ/мл. Положительный качественный результат HBV DNA был выявлен у 1006 (97,7%) пациентов. Количественное определение HBV DNA было доступно у 154 (15,0%) пациентов, медиана вирусной нагрузки составила 305 МЕ/мл.

Цирроз печени был диагностирован у 808 (78,4%) пациентов, тогда как у 222 (21,6%) пациентов признаки цирроза печени отсутствовали. Среди пациентов с циррозом печени функциональное состояние печени по шкале Child-Pugh соответствовало классу А у 246 (30,7%), классу В - у 462 (57,8%) и классу С - у 92 (11,5%) пациентов. Асцит был выявлен у 287 (35,8%) пациентов с циррозом печени, из которых у 36 (12,5%) отмечалась средняя степень выраженности, а у 251 (87,5%) - тяжёлая. Признаки портальной гипер-

тензии, включая тромбоцитопению и спленомегалию по данным инструментальных исследований, были выявлены у 621 (76,9%) пациентов с циррозом пе-

чени. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов с циррозом печени (n=808) и без цирроза печени (n=222) представлен в таблице.

**Клинико-лабораторные показатели у пациентов с хронической HDV-инфекцией в зависимости от наличия цирроза печени**

Показатель	Пациенты с хронической HDV-инфекцией (n=222)	Пациенты с циррозом печени (n=808)	p-value
Возраст, лет	40,5 (36,2–45,8)	42,4 (37,8–49,4)	<0,001
Масса тела, кг	74,5 (63,0–86,0)	73,0 (65,0–82,8)	0,293
HDV RNA, МЕ/мл	89 000 (7 800–1 310 000)	130 000 (10 000–670 000)	0,842
HBV DNA, МЕ/мл	225 (73,8–1 365)	315 (64,8–2 650)	0,737
АЛТ, ЕД/л	36,4 (32,0–50,0)	39,0 (33,0–51,3)	0,075
АСТ, ЕД/л	31,2 (30,0–35,0)	32,4 (30,0–37,6)	0,012
ЩФ, ЕД/л	160,4 (132,0–197,3)	199,1 (163,2–270,0)	<0,001
Билирубин, мкмоль/л	16,0 (13,6–17,2)	22,0 (16,3–51,2)	<0,001
Альбумин, г/л	32,0 (30,0–33,9)	29,4 (27,0–32,0)	<0,001
Гемоглобин, г/л	117 (110–124)	107 (92–118)	<0,001
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	180 (158–213)	100 (75–135)	<0,001
Quick, %	89 (86–95)	86 (79–90)	<0,001
Размер селезёнки, мм	113 (100–117)	165 (137–197)	<0,001
FibroScan, кПа	10,0 (8,0–12,1)	22,0 (16,0–30,7)	<0,001

Пациенты с циррозом печени были статистически значимо старше по возрасту по сравнению с пациентами без цирроза (42,4 [37,8–49,4] против 40,5 [36,2–45,8] года, p<0,001). Цирроз печени также чаще выявлялся у мужчин по сравнению с женщинами (81,2% против 75,5%;  $\chi^2=4,944$ ; p=0,026).

Между группами были выявлены статистически значимые различия по ряду лабораторных и инструментальных показателей. У пациентов с циррозом печени отмечались более высокие значения АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина, а также более низкие уровни альбумина, гемоглобина, тромбоцитов и протромбинового индекса по Quick (p<0,05 для всех сравнений). Кроме того, у пациентов с циррозом печени были достоверно выше размеры селезёнки и показатели жёсткости печени по данным транзитной эластографии (p<0,001). При этом статистически значимых различий между группами по массе тела, активности АЛТ, уровням HDV RNA и HBV DNA выявлено не было (p>0,05). Анализ взаимосвязи между наличием цирроза печени и предшествующей печёночной декомпенсацией статистически значимой ассоциации не выявил ( $\chi^2=0,412$ ; p=0,814), тогда как наличие асцита было статистически значимо связано с циррозом печени ( $\chi^2=102,283$ ; p<0,001).

Среди 222 пациентов с хронической HDV-инфекцией без цирроза печени терапию нуклеоз(т)идными аналогами на момент включения в исследование получали 145 (65,3%) пациентов. Предшествующая терапия интерфероном была зарегистрирована лишь у 1 (0,5%) пациента. Среди 808 пациентов с циррозом печени нуклеоз(т)идные аналоги на момент включения получали 579 (71,7%) пациентов. Интерфероновая терапия в анамнезе была

отмечена только у 3 (0,4%) пациентов. Таким образом, подавляющее большинство пациентов в обеих группах не имели опыта интерфероновой терапии, тогда как основой противовирусного лечения оставались нуклеоз(т)идные аналоги.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что хроническая HDV-инфекция в исследуемой когорте характеризуется тяжёлым клиническим течением и высоким бременем прогрессирующего поражения печени. Эти данные согласуются с современными представлениями о HDV как о наиболее агрессивной форме хронического вирусного гепатита, ассоциированной с ускоренным прогрессированием фиброза, развитием цирроза печени и повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы [9].

Высокая доля пациентов с циррозом печени в нашей когорте (78,4%) отражает выраженную фиброгенную активность HDV-инфекции и сопоставима с данными клинических и когортных исследований, в которых хроническая HDV-инфекция характеризовалась значительно более агрессивным течением по сравнению с HBV-моноинфекцией [2,5,6,8]. Полученные данные подтверждают, что значительная часть пациентов в условиях реальной клинической практики обращается уже на стадиях выраженного фиброза или сформировавшегося цирроза печени.

Высокая частота активной репликации HDV (79,4%) также соответствует данным литературы и указывает на сохранение вирусологической активности у большинства пациентов, в том числе на поздних стадиях заболевания [1,10]. Это имеет важное клиническое значение, поскольку прогрессирование заболевания при HDV-инфекции определяется не только выраженностью морфологических изменений пече-

ни, но и продолжающейся вирусной репликацией и иммуновоспалительной активностью.

Несмотря на наличие HDV-инфекции, у подавляющего большинства пациентов сохранялась детекция HBV DNA, что отражает сложные вирусные взаимодействия при сочетанном течении HBV- и HDV-инфекции. Известно, что HDV способен частично подавлять репликацию HBV, не приводя при этом к её полной элиминации, что подтверждает необходимость мониторинга обоих вирусов в клинической практике [1,10,7].

Лабораторные и инструментальные показатели в исследуемой когорте также отражали тяжёлое течение заболевания. Умеренное повышение трансаминаз на фоне снижения уровня альбумина, нарушений коагуляционного статуса, тромбоцитопении, спленомегалии и высоких значений жёсткости печени указывает на преобладание пациентов с выраженными стадиями заболевания. Эти наблюдения соответствуют данным литературы, согласно которым при хронической HDV-инфекции выраженность печёночной недостаточности и портальной гипертензии нередко имеет большее клиническое значение, чем степень цитолитической активности [1,5,10].

Анализ структуры терапии продемонстрировал крайне ограниченное применение интерфероновой терапии и преобладание нуклеоз(т)идных аналогов. Такая структура лечения отражает существующие ограничения в ведении пациентов с HDV-инфекцией: низкую применимость интерферона у пациентов с выраженными стадиями заболевания и отсутствие широкодоступной эффективной этиотропной терапии, направленной непосредственно против HDV [1,9,10]. Это подчёркивает необходимость расширения доступа к современным подходам к диагностике и лечению HDV-инфекции в странах с высокой эндемичностью.

#### ВЫВОДЫ

Хроническая HDV-инфекция характеризуется тяжёлым клиническим течением, высокой частотой цирроза печени, активной вирусной репликацией и выраженными признаками функционального и структурного поражения печени. Полученные данные свидетельствуют о значительном клиническом и эпидемиологическом бремени HDV-инфекции и подчёркивают необходимость расширения программ скрининга, улучшения доступа к молекулярной диагностике, регулярного мониторинга пациентов и внедрения современных противовирусных стратегий. Ограниченные терапевтические возможности дополнительно подтверждают актуальность совершенствования системы ведения пациентов с хронической HDV-инфекцией в регионах с высокой эндемичностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012 Aug;32(3):228–236. doi: 10.1055/s-0032-1323628.
2. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000 Mar;46(3):420-6. doi: 10.1136/gut.46.3.420.
3. Jumabayeva A, Nersesov A, Kulzhanov M, Nefedova M, Nuraliyeva G, Rakhimbekova G, Tanabayeva S, Fakhradiyev I. Prevalence of Viral Hepatitis B, C, and D in Kazakhstan. *ScientificWorldJournal.* 2022 Apr 22;2022:9102565. Doi: 10.1155/2022/9102565.
4. Kamal H, Fornes R, Simin J, Stål P, Duberg AS, Brusselaers N, Aleman S. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2021 Oct;28(10):1431-1442. doi: 10.1111/jvh.13577.
5. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jul 1;5(7):a021576. doi: 10.1101/cshperspect.a021576.
6. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, Ronchi G, Colombo M. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009 May;136(5):1629-38. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.052.
7. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. *Prog Liver Dis.* 1994;12:157-75.
8. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):523-532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
9. Vanwolleghem T, Armstrong PA, Buti M, FitzSimons D, Valckx S, Hendrickx G, Van Damme P. The elimination of hepatitis D as a public health problem: Needs and challenges. *J Viral Hepat.* 2024 Jan;31(1):47-50. doi: 10.1111/jvh.13891.
10. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2010;7(1):31–40. doi:10.1038/nrgastro.2009.205.
11. Wedemeyer H, Negro F. Devil hepatitis D: an orphan disease or largely underdiagnosed? *Gut.* 2019 Mar;68(3):381-382. doi: 10.1136/gut-jnl-2018-317403.
12. WHO. Hepatitis D. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>; Chen HY et al. *Gut.* 2019;68(3):512–521.