



Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей Республики Тыва как эндемичного региона

Исаева О.В.^{1,2}, Ильченко Л.Ю.^{1,3,4}, Сарыглар А.А.⁵, Карлсен А.А.^{1,2}, Кюрегян К.К.^{1,2}, Михайлов М.И.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», 108819, Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ РТ «Инфекционная больница», 667003, Кызыл, Республика Тыва, Россия

Введение. Гепатит D (дельта, δ) вызывается РНК-содержащим вирусом (вирус гепатита D, hepatitis D virus – HDV), выделенным в род *Deltavirus*, и представляет собой наиболее тяжёлое и трудно поддающееся лечению заболевание как среди вирусных гепатитов, так и инфекционных болезней в целом. Развитие HDV-инфекции в организме-хозяине возможно только при наличии вируса гепатита В (HBV). Двойное инфицирование HBV и HDV по сравнению с моноинфекцией первым из них в большей степени связано с ускоренным прогрессированием хронического гепатита, трансформацией его в цирроз печени (ЦП) и неблагоприятным прогнозом. Данные о влиянии клинко-биохимических и вирусологических факторов на профиль инфекционного процесса у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) D в настоящее время ограничены в силу недостаточного количества исследований по этой тематике.

Цель работы – определить демографические, клинко-биохимические и вирусологические факторы, влияющие на течение и прогрессирование ХВГ D у наблюдавшихся на протяжении 10 лет пациентов, проживающих на территории одного из эндемичных регионов РФ – Республики Тыва.

Материал и методы. Проанализированы изменения клинко-лабораторных показателей в динамике у 121 инфицированного HDV пациента с различным течением заболевания, находившихся под наблюдением с 2009 по 2019 г. Среди участников выделены 3 группы: 1-я группа – 61 человек с прогрессированием ХВГ до ЦП (класс В-С по Чайлд–Пью), 2-я – 49 больных с непрогрессирующим ХВГ и 3-я – 11 пациентов, имевших медленно прогрессирующий ЦП (класс А). Изучались демографические данные, наличие детектируемой ДНК HBV, показатели функционального состояния печени: активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-глутамилтранспептидазы) (ГГТП) и содержание общего билирубина (ОБ). Степень выраженности печёночной энцефалопатии (ПЭ) оценивали по длительности выполнения теста связи чисел (ТСЧ).

Результаты. Все исследуемые принадлежали к одной этнической группе (тувинцы), были инфицированы HDV с одинаковым генотипом и сохраняли положительную РНК HDV на протяжении всего периода наблюдения. Достоверные различия по гендерному соотношению и среднему возрасту на момент включения в исследование между группами отмечены не были. В 1-й группе среднее количество лет от начала наблюдения до формирования ЦП составило $3,65 \pm 2,3$ года, до летального исхода – $4,5 \pm 3,0$ года. Достоверно более высокие значения активности АСТ, ЩФ, ГГТП, содержания ОБ и длительности выполнения ТСЧ выявлены в 1-й группе по сравнению со 2-й; показатели активности АЛТ в них значимо не различались. При сравнении участников с прогрессированием заболевания и медленно прогрессирующим ЦП (1-я и 3-я группы) не выявлено статистически достоверных различий ни по одному из клинко-биохимических параметров. Показатели активности АЛТ, ГГТП, уровня ОБ и выполнения ТСЧ были достоверно выше у страдавших медленно прогрессирующим ЦП (3-я группа) по сравнению со 2-й группой; различия по активности АСТ и ЩФ между ними не выявлены. Положительный результат обнаружения ДНК HBV достоверно чаще отмечен у имевших прогрессирующее течение болезни и у пациентов с ХВГ, чем у больных с медленно прогрессирующим ЦП. Не было значимых различий в частоте выявления этого маркера у исследуемых 1-й и 2-й групп.

Заключение. Полученные на относительно однородной выборке результаты показали, что возраст и пол не являются факторами, влияющими на прогрессирование ХВГ D в ЦП; отсутствие детектируемой ДНК HBV связано с медленным прогрессированием последнего. Выявленные различия клинко-биохимических параметров отражают степень функционального поражения печени при ХВГ D и HDV-ассоциированном циррозе.

Ключевые слова: вирус гепатита D (HDV); хронический вирусный гепатит D; цирроз печени; клинко-биохимические показатели, Республика Тыва

Для цитирования: Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Сарыглар А.А., Карлсен А.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей Республики Тыва как эндемичного региона. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66 (1): 74-83. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29>

Для корреспонденции: Исаева Ольга Владиславовна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Участие авторов: Исаева О.В. – дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Ильченко Л.Ю. – проведение клинических исследований; Сарыглар А.А. – организация сбора материала для лабораторных исследований; Карлсен А.А. – проведение лабораторных исследований; Кюрегян К.К. – разработка концепции и дизайна исследования; Михайлов М.И. – организация выполнения исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.11.2020

Принята в печать 30.12.2020

Clinical course and outcomes of chronic viral hepatitis D in patients from Republic of Tuva as endemic region

Ol'ga V. Isaeva^{1,2}, Lyudmila Yu. Il'chenko^{1,3,4}, Anna A. Saryglar⁵, Anastasiya A. Karlsen^{1,2}, Karen K. Kyuregyan^{1,2}, Mikhail I. Mikhailov^{1,2}

¹FSBSI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia;

²FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia;

³FSBSI «M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences», 108819, Moscow, Russia;

⁴FSAEI HE «N.I. Pirogov Russian Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia;

⁵SBHI RT «Infectious Diseases Hospital», 667003, Kyzyl, the Tuva Republic, Russia

Introduction. Hepatitis D (delta, δ) is caused by an RNA virus (hepatitis D virus, HDV) from genus *Deltavirus*, and is the most severe and difficult to treat disease among both viral hepatitis and infectious diseases in general. The development of HDV infection in the host organism is possible only in the presence of hepatitis B virus (HBV). Coinfection with HBV and HDV is associated with a more rapid progression of chronic viral hepatitis (CVH) to liver cirrhosis (LC) and an unfavorable outcome in comparison with HBV mono-infection. Data on the influence of clinical, biochemical and virological factors on the infectious process in patients with hepatitis D are limited due to the insufficient amount of research on this theme.

The study aimed to determine demographic, clinical, biochemical, and virological factors influencing the course and progression of CVH D in patients followed during 10 years, residing in the territory of the Tuva Republic, one of the endemic regions of the Russian Federation.

Material and methods. Changes in clinical and laboratory parameters were analyzed in dynamics in 121 HDV infected patients with a different course of the disease, who were under observation from 2009 to 2019. Three groups of patients were identified: group 1 – 61 patients with disease progression of chronic hepatitis to LC (Child–Pugh class B–C), group 2 – 49 patients with non-progressive chronic hepatitis, and group 3 – 11 patients with slowly progressive LC (class A). Demographic data, the presence of detectable HBV DNA, indicators of the functional state of the liver: alanine aminotransferase (ALT/GPT), aspartate aminotransferase (AST/GOT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), and total bilirubin content were analyzed. The severity of hepatic encephalopathy was assessed by the duration of the numbers connection test (NCT).

Results. All patients belonged to the same ethnic group (Tuvians), were infected with HDV genotype 1 and were positive for HDV RNA throughout the entire follow-up period. There were no significant differences in sex ratio and mean age at the time of inclusion in the study between the groups. In group 1, the average number of years from inclusion in the study to the formation of LC was 3.65 ± 2.3 years, years to the lethal outcome: 4.5 ± 3 years. Significantly higher levels of AST/GOT, ALP, GGT, total bilirubin (TB) and NCT grade were found in group 1 compared to group 2. ALT/GPT levels did not differ significantly in these groups. When comparing groups with disease progression and slowly progressive LC (groups 1 and 3), no significant differences were found in any of the clinical and biochemical parameters. ALT/GPT, GGT, TB and NCT values were significantly higher in patients with slowly progressive LC (group 3) compared to group 2. No differences in AST/GOT and ALP levels were found between these groups. Detectable HBV DNA was significantly more frequent in patients with progressive disease and with chronic viral hepatitis than in patients with slowly progressive LC. There were no significant differences in the frequency of HBV DNA detection in patients from groups 1 and 2.

Conclusion. The results obtained on a relatively homogeneous cohort demonstrated that age and gender are not the factors influencing the progression of chronic viral hepatitis D to cirrhosis. The lack of detectable HBV DNA is associated with the slow progression of LC. The revealed differences in clinical and biochemical parameters reflect the degree of functional liver damage in chronic viral hepatitis D and HDV-associated cirrhosis.

Key words: hepatitis D virus (HDV); chronic viral hepatitis D; liver cirrhosis; clinical and biochemical parameters, Republic of Tuva

For citation: Isaeva O.V., Il'chenko L.Yu., Saryglar A.A., Karlsen A.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Clinical course and outcomes of chronic viral hepatitis D in patients from Republic of Tuva as endemic region. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(1): 74-83 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29>

For correspondence: Ol'ga V. Isaeva, Ph.D. (Biol.), Lead Researcher of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia; Lead Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, FSBSI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Information about the authors:

Isaeva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

Il'chenko L.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Saryglar A.A., <http://orcid.org/0000-0002-2116-9839>

Karlsen A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

Kyuregyan K.K., <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Mikhailov M.I., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Contribution: Isaeva O.V. – design of the study, analysis of results, writing of the text; Il'chenko L.Yu. – conducting clinical studies; Saryglar A.A. – organization of collecting material for laboratory studies; Karlsen A.A. – conducting laboratory studies; Kyuregyan K.K. – concept and design of the study, Mikhailov M.I. – organization of the study.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 11 November 2020

Accepted 30 December 2020

Введение

Гепатит D (дельта, δ) вызывается РНК-содержащим вирусом (вирус гепатита D, hepatitis D virus – HDV), выделенным в род *Deltavirus*, и представляет собой наиболее тяжёлое и трудно поддающееся лечению заболевание как среди вирусных гепатитов, так и инфекционных болезней в целом [1]. Развитие HDV-инфекции в организме-хозяине возможно только при наличии вируса гепатита В (HBV) [2]. Двойная инфекция этими агентами в большей степени по сравнению с изолированным инфицированием HBV ассоциирована с ускоренным прогрессированием хронического гепатита, трансформацией его в цирроз печени (ЦП) и неблагоприятным прогнозом [3, 4]. Течение и исход хронического вирусного гепатита (ХВГ) D определяются совокупностью изменений клинико-биохимических и вирусологических показателей [5]. Характер его клинических проявлений, тяжесть и скорость прогрессирования сильно варьируют [6], однако данные о факторах, влияющих на профиль инфекционного процесса (со стороны как макро-, так и обоих микроорганизмов), в настоящее время ограничены в силу недостаточного количества исследований по этой тематике [7].

Представления о гепатите D как относительно редком заболевании, по-видимому, не соответствуют действительности. Так, данные метаанализа, проведённого Н.У. Chen с соавт., показали, что хроническую HDV-инфекцию в мире имеют не 20 млн. человек, как представлялось ранее, а свыше 70 млн. Это более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [8]. Данные по распространённости HDV в России остро нуждаются в актуализации. Согласно статистике, на европейской территории страны этот патоген встречается примерно у 5% лиц с HBV-инфекцией. В то же время нами и другими исследователями показано, что в азиатской части Российской Федерации имеются эндемичные по ХВГ D регионы, где данным виру-

сом инфицировано до 20–45% имеющих HBV [9, 10], т.е. распространение болезни на территории РФ (как и во всём мире) носит мозаичный характер.

Известно, что в Монголии, которая непосредственно граничит с Республикой Тыва (РТ), показатель распространённости HDV-инфекции весьма высок: 60% HBsAg-позитивных пациентов имеют антитела (АТ) к её возбудителю (anti-HDV) [11]. Причины и история формирования эндемичных по ХВГ D регионов, а также особенности циркуляции вируса в них (ведущие пути передачи, факторы риска, формирование семейных очагов и т.д.) до сих пор не изучены. Ситуация осложняется тем, что в России тестирование на маркёры ХВГ D для пациентов с выявленной HBV-инфекцией не является обязательным. Более того, это заболевание не относится к регистрируемым инфекциям; все его случаи учитываются в статистике по вирусному гепатиту В, что маскирует реальную заболеваемость населения, бремя рассматриваемой патологии и её влияние на систему здравоохранения.

Одним из высокоэндемичных регионов на территории РФ является РТ, где около 10% общей популяции инфицировано HBV, а примерно половина этих лиц имеет коинфекцию HDV [12]. На основании изучения уникального клинического материала, полученного в ходе проводившегося в этом территориальном субъекте с 2009 г. наблюдения за когортой пациентов с хронической HDV-инфекцией, показано, что болезнь имеет различные течение и исходы. В одних случаях это быстрый прогресс с развитием декомпенсированного ЦП и его осложнений (печёночная (портосистемная) энцефалопатия (ПЭ), кома, кровотечение), высокой частотой летальных исходов, что обуславливает низкую частоту формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [13]. У других лиц отмечается длительная (на протяжении 10 лет) хроническая форма инфекции без ЦП. Возможно также многолетнее течение непрогрессирующего ЦП класса А по шкале Чайлд–Пью.

Цель работы – определить демографические, клинико-биохимические и вирусологические факторы, влияющие на течение и прогрессирование ХВГ D у наблюдавшихся в динамике на протяжении 10 лет пациентов, проживающих на территории эндемичного региона РФ (РТ).

Материал и методы

Проанализированы динамические изменения клинико-лабораторных данных 121 больного ХВГ D с различным течением заболевания. Все пациенты состояли на учёте в консультативном кабинете ГБ-УЗ РТ «Инфекционная больница» с 2009 по 2019 г. и принадлежали к одной этнической группе (тувинцы). Количество ежегодных обследований за период наблюдения варьировало от 2 до 7. По факту впервые установленного диагноза на момент включения в исследование и исходу болезни сформированы 3 группы инфицированных HDV: 1-я группа – 61 человек с прогрессированием хронического гепатита до ЦП (класс В-С по Чайлд–Пью), 2-я – 49 больных с не прогрессирующим ХВГ D и 3-я – 11 пациентов, имеющих медленно прогрессирующий ЦП (класс А). За указанный период в 1-й группе от декомпенсированного ЦП и ГЦК скончались 17 человек; в других группах летальные случаи отсутствовали. Изучались демографические данные (пол, возраст на момент начала исследования); наличие детектируемых РНК HDV и ДНК HBV; показатели функционального состояния печени: активность аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-глутамилтрансферазы) (ГГТП) и содержание общего билирубина (ОБ). Степень выраженности ПЭ оценивали по длительности выполнения теста связи чисел (ТСЧ). От каждого участника было получено информированное согласие на проведение обследования и публикацию полученных результатов.

ДНК HBV и РНК HDV в образцах сыворотки выявляли молекулярно-биологическими методами. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью набора MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I на автоматической станции MagNA Pure Compact («Roche Applied Science», Mannheim, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Определение ДНК HBV осуществляли в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с вложенными праймерами к консервативному участку перекрывающихся генов *S* и *P*, кодирующих соответственно поверхностный белок и ДНК-полимеразу HBV. Чувствительность выявления ДНК HBV в данной реакции составляла не менее 50 МЕ/мл по результатам тестирования серии предельных разведений образцов с известной концентрацией детектируемого продукта. Амплификацию в ПЦР с высокоточной ДНК-полимеразой выполняли с использованием набора Fast Start High Fidelity PCR System («Roche Applied Science») по протоколу производителя со следующими праймерами: 5'-ССТ GCT GGT GGC TCC AGT TC-3' (внешний прямой), 5'-ССА САА TTC KTT GAC ATA CTT

TCC A-3' (внешний обратный); 5'-CCG AGG ACT GGG GAC CCTG-3' (внутренний прямой), 5'-GGT TAG GGT TTA AAT GTA TACC-3' (внутренний обратный). Условия для обоих раундов ПЦР были следующими: 94 °С – 2 мин, затем 35 циклов: денатурация при 94 °С – 45 с, отжиг при 55 °С – 45 с и удлинение цепи при 72 °С – 1 мин 30 с. Полученный продукт величиной 713 п.о. визуализировали в агарозном геле в сравнении с маркёром молекулярных масс.

Для детекции РНК HDV применяли метод обратной транскрипции (ОТ) с последующей ПЦР с вложенными праймерами для участка *R0*. Координаты праймеров согласно референсной последовательности M21012 (положительная цепь РНК): внешний прямой праймер HDV850 (5'-CGG ATG CCC AGG TCG GACC-3'; 853–871 н.п.) и внешний обратный HDV1380 (5'-GGA GCW CCC CCG GCG AAGA-3'; 1382–1400 н.п.); внутренний прямой HDV856 (5'-AGG TGG AGA TGC CAT GCC GAC-3'; 878–898 н.п.) и внутренний обратный HDV1275 (5'-GGA YCA CCG AAG AAG GAA GGCC-3'; 1278–1299 н.п.). ОТ осуществляли при помощи коммерческого набора M-MLV («Sileks», Россия) согласно протоколу производителя, используя видоспецифичный праймер HDV1380; условия реакции – 42 °С, 60 мин. ПЦР проводили с помощью коммерческого набора Taq-полимера («Sileks») также в соответствии с инструкцией производителя. Условия обоих раундов были одинаковыми: 95 °С – 5 мин, 35 циклов при 95 °С – 30 с, 55 °С – 30 с, 72 °С – 45 с и контрольный этап удлинения цепи 72 °С – 7 мин. Полученные в результате ампликоны длиной 380 п.о. визуализировали в сравнении с маркёром молекулярных масс в агарозном геле посредством гель-электрофореза. Для генотипирования HDV-ампликоны выделяли из агарозного геля с использованием набора QIAquick® Gel Extraction Kit («Qiagen», Германия) и проводили секвенирование по Сэнгеру с применением автоматизированного генетического анализатора ABI 3500 («ABI», США) с набором реагентов Big Dye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Генотип устанавливали с использованием филогенетического дерева согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) 2019 г. Для его построения применяли метод ML (maximum likelihood, максимальное правдоподобие), реализованный в пакете PhyML 3.0 (<http://www.atgc-montpellier.fr/phyml/>). Оптимальный образец был выбран с помощью jModelTest2 (<http://jmodeltest.org/>): модель нуклеотидной эволюции – НКУ85, эвристика для поиска в пространстве деревьев – NNI (nearest-neighbor-interchange, обмен ближайшими соседями), оценка качества филогенетического дерева – SH-aLRT-анализ. Визуализация полученного дерева осуществлялась посредством программного обеспечения FigTree v1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление и систематизацию исходной информации, а также визуа-

лизацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Окончательный анализ проводили в стандартной программе Excel 2010 и программе статистической обработки данных GraphPad Prism 4. Обработка включала выявление достоверности различий средних значений параметров в сравниваемых группах с использованием критериев Фишера и Стьюдента (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% – $p < 0,05$).

Результаты

Все включённые в исследование были инфицированы HDV одного генотипа и положительны по РНК этого возбудителя на протяжении всего периода наблюдения. В табл. 1 представлены результаты демографических и клинико-биохимических исследований, а также мониторинга ДНК HBV в 3 группах пациентов.

Средний возраст участников на момент включения в исследование составил во всех группах около 40 лет. Разница в соотношении мужчин и женщин была наиболее значительна во 2-й группе (1 : 3,5). Средняя продолжительность динамического наблюдения составила около 6 лет. В 1-й группе среднее количество лет от включения в исследование до формирования ЦП было равным $3,65 \pm 2,3$ года, до летального исхода – $4,5 \pm 3,0$ года. При этом данный показатель для мужчин и женщин не имел статистически значимых различий (4,57 и 4,43 года соответственно). За период наблюдения у 4 пациентов ЦП (класс С по Чайлд–Пью) привёл к развитию ГЦК и летальному исходу. Ещё 13 человек скончались от осложнений, связанных с декомпенсированным ЦП.

В табл. 2 приведены данные сравнительного анализа параметров, оказывающих возможное влияние на формирование различных исходов заболевания.

Статистически значимые межгрупповые различия по среднему возрасту на момент включения в исследование и гендерному соотношению не отмечены.

При сравнении показателей достоверно более высокие значения активности АСТ, ЩФ, ГГТП, уровня ОБ и скорости выполнения ТСЧ выявлены в 1-й группе по сравнению со 2-й; показатели же активности АЛТ в них значимо не различались. При сравнении групп с прогрессированием заболевания и медленно прогрессирующим ЦП (1-я и 3-я) не выявлено достоверных различий ни по одному из клинико-биохимических параметров. В то же время активность АЛТ, ГГТП, содержание ОБ и время ТСЧ были статистически значимо выше среди пациентов с медленно прогрессирующим ЦП (3-я группа) по сравнению со 2-й группой. Различия в показателях активности АСТ и ЩФ между этими группами не выявлены.

Положительный результат детекции ДНК HBV достоверно чаще зарегистрирован у больных с прогрессирующим течением заболевания и у пациентов с ХВГ по сравнению с имеющими медленно прогрессирующий ЦП. Не получено статистически значимых различий в частоте выявления этого маркера у участников 1-й и 2-й групп.

Обсуждение

Результаты многоцентрового кросс-секционного исследования клинических и вирусологических

Таблица 1. Результаты демографических, клинико-биохимических и вирусологических исследований в 3 группах пациентов с различным течением хронического вирусного гепатита D

Table 1. Results of demographic, clinical, biochemical and virological studies in 3 groups of patients with different course of chronic viral hepatitis D

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (n = 61)	Группа 2 Group 2 (n = 49)	Группа 3 Group 3 (n = 11)
Соотношение мужчины : женщины Male : female ratio	1 : 1,8	1 : 3,5	1 : 2,7
Средний возраст, лет Average age, years	41,1 ± 7,9	37,9 ± 9,3	39,8 ± 6,1
Средняя продолжительность наблюдения ± SD, лет Average duration of follow-up ± SD, years	6,13 ± 2,6	6,55 ± 2,59	4,18 ± 2,63
АЛТ ± SD (МЕ/л) ALT/GPT ± SD (IU/l)	149,1 ± 4,4	122,0 ± 7,4	158,1 ± 52,1
АСТ ± SD (МЕ/л) AST/GOT ± SD (IU/l)	138,5 ± 35,7	88,9 ± 19,8	115,9 ± 26,9
Билирубин общий ± SD (мкмоль/л) Total bilirubin (μmol/l) ± SD	43,4 ± 14,03	25,6 ± 4,66	37,6 ± 12,54
ЩФ ± SD (МЕ/л) ALP ± SD (IU/l)	619,0 ± 97,4	444,01 ± 57,6	461,0 ± 69,7
ГГТП ± SD (МЕ/л) GGT ± SD (IU/l)	58,9 ± 39,3	25,7 ± 10,7	71,2 ± 34,1
Тест связи чисел (ТСЧ), с Number connection test (NCT), sec	86,4 ± 28,96	66,9 ± 15,7	83,1 ± 26,5
ДНК HBV, 1-кратное выявление в динамическом наблюдении, n/N (%) HBV DNA, single detection in dynamic monitoring, n/N (%)	19/61 (31,2)	19/49 (38,8)	2/11 (18,2)
ДНК HBV, выявление ≥2 раз в динамическом наблюдении, n/N (%) HBV DNA, detection of ≥2 times in the dynamic monitoring, n/N (%)	12/61 (19,7)	10/49 (20,4)	0/11 (0)

особенностей ХВГ D, проведённого Международной сетью по борьбе с этим заболеванием (Hepatitis Delta International Network, HDIN) на самой большой на сегодняшний день выборке пациентов (более 1500 человек из 19 центров в 15 странах, расположенных на 4 континентах), подтвердили особую значимость болезни и подчеркнули выраженную гетерогенность особенностей течения HDV-инфекции в различных регионах мира [6]. В исследовательский протокол не вошли пациенты из РФ.

В настоящем исследовании приведены многолетние сравнительные данные по изучению факторов, определяющих течение и исходы хронической HDV-инфекции у жителей гиперэндемичного региона (РТ). Представленные результаты получены на относительно однородной выборке пациентов, принадлежащих к одной этнической группе и инфицированных возбудителем одинакового генотипа.

К настоящему времени описано 8 генотипов HDV [14], которые, возможно, связаны с различным клиническим течением данной инфекции. Самый распространённый из них – генотип 1, ответственный за большинство случаев ХВГ D в Европе, Северной Америке и Азии, ассоциирован с наиболее тяжёлым поражением печени [15–17]. Нужно отметить, что в последнее время описано преобладание генотипа 2 в некоторых азиатских регионах; в частности, во Вьетнаме этот показатель достигает 80% [18, 19].

Wranke A. с соавт. на основании анализа различных клинических проявлений ХВГ D у пациентов из Европы и Азии, инфицированных в основном HDV генотипа 1, предположили, что генетические или эколо-

гические факторы способствуют различным исходам заболевания [6].

Ранее нами впервые установлена значительная распространённость HDV-инфекции среди населения РТ, выделены наиболее поражаемые возрастные группы (20–29, 30–39 и 40–49 лет) и показана циркуляция на данной территории только вируса генотипа 1 [12, 20, 21].

На сегодняшний день не существует методов специфической профилактики ХВГ D, однако вакцина против гепатита В защищает от инфицирования обоими агентами. Средний возраст пациентов в нашей работе составил около 40 лет без достоверных межгрупповых различий. Этот факт ещё раз свидетельствует о том, что инфицированию HDV в рассматриваемом эндемичном регионе в основном подвержены не прошедшие курс вакцинации от гепатита В, начатой здесь ещё в 1997 г. [12, 22].

Известно, что HBV и вирус гепатита С (HCV) выступают основными факторами риска ГЦК. HDV также рассматривается как причина возникновения рака печени, при этом механизм его развития реализуется через индукцию воспаления и прогрессию до ЦП [23]. В нашем исследовании формирование последнего у пациентов с прогрессированием заболевания происходило в среднем за $3,65 \pm 2,3$ года, а летальный исход наступал через $4,5 \pm 3,0$ года после включения в исследование. Такая быстрая прогрессия до летального исхода, по-видимому, является причиной низкой частоты ГЦК в данной когорте (6,6%; 4 случая среди 61 участника). Частота развития ЦП и декомпенсации функции печени среди исследуемых составила 50,4% (61/121 – 1-я

Таблица 2. Сравнительный анализ параметров, влияющих на формирование различных исходов хронического вирусного гепатита D
Table 2. Comparative analysis of parameters that influence the formation of different outcomes of chronic viral hepatitis D

Параметр	Группа 1 : Группа 2 Group 1 : Group 2	Группа 1 : Группа 3 Group 1 : Group 3	Группа 2 : Группа 3 Group 2 : Group 3
Соотношение мужчины : женщины Male : female ratio	$\varphi^*_{эмп} = 1,579$	$\varphi^*_{эмп} = 0,577$	$\varphi^*_{эмп} = 0,342$
Средний возраст, лет Average age, years	$t_{эмп} = 1,5$	$t_{эмп} = 0,4$	$t_{эмп} = 0,5$
АЛТ ± SD (МЕ/л) ALT/GPT ± SD (IU/l)	$t_{эмп} = 1,98$	$t_{эмп} = 0,5$	$t_{эмп} = 2,7^{\dagger}$
АСТ ± SD (МЕ/л) AST/GOT ± SD (IU/l)	$t_{эмп} = 3,8^{\dagger}$	$t_{эмп} = 1,8$	$t_{эмп} = 0,7$
Билирубин общий ± SD (мкмоль/л) Total bilirubin ± SD (μmol/l)	$t_{эмп} = 4,8^{\dagger}$	$t_{эмп} = 0,8$	$t_{эмп} = 3,3^{\dagger}$
ЩФ ± SD (МЕ/л) ALP ± SD (IU/l)	$t_{эмп} = 5,2^{\dagger}$	$t_{эмп} = 2,3$	$t_{эмп} = 0,9$
ГГТП ± SD (МЕ/л) GGT ± SD (IU/l)	$t_{эмп} = 4,3^{\dagger}$	$t_{эмп} = 0,8$	$t_{эмп} = 6,1^{\dagger}$
Тест связи чисел (ТСЧ), с Number connection test (NCT), sec	$t_{эмп} = 4,1^{\dagger}$	$t_{эмп} = 0,4$	$t_{эмп} = 2,7^{\dagger}$
ДНК HBV DNA HBV	$\varphi^*_{эмп} = 0,722$	$\varphi^*_{эмп} = 2,718^{\dagger}$	$\varphi^*_{эмп} = 3,06^{\dagger}$

Примечание. Критерий φ^* – угловое преобразование Фишера.

Критерий $t_{эмп}$ – величина вычисленного эмпирического критерия, который необходимо сравнивать с критическим (критерий Стьюдента).

† – значение $p \leq 0,05$.

Note. Criterion φ^* – Fisher’s angular transformation.

$t_{эмп}$ criterion – the value of the calculated empirical criterion which must be compared with the critical one (Student’s criterion).

† – value $p \leq 0,05$.

группа), что соответствует наблюдениям, проведённым в других регионах мира, где циркулирует HDV генотипа 1 [24–29]. В то же время, по данным Niro G.A. с соавт., результаты ретроспективного наблюдения 188 пациентов с ХВГ D из Италии продемонстрировали гораздо меньший показатель прогрессирования ЦП в декомпенсированный процесс (33% за 10 лет наблюдения) и более высокую частоту возникновения ГЦК (13%) [30].

Необходимо отметить, что у больных с моноинфекцией HBV развитие ГЦК в 70–90% случаев происходит на стадии ЦП. В масштабном проспективном когортном исследовании, проведённом на Тайване с участием 3653 HBV-инфицированных пациентов, показано, что высокая концентрация ДНК HBV (≥ 5 lg копий/мл) в сыворотке является независимым фактором риска ГЦК [31].

При коинфекции HDV и HBV часто происходит подавление репликации последнего, поэтому в крови у имеющих ХВГ D могут быть очень низкие (вплоть до недетектируемых) уровни ДНК этого возбудителя [32]. В нашем исследовании проведён качественный анализ ДНК HBV в сравниваемых группах и не выявлено достоверных различий в частоте положительных результатов среди лиц с прогрессирующей формой заболевания и пациентов с непрогрессирующим ХВГ D. Однако необходимо отметить, что у страдавших медленно прогрессирующим ЦП достоверно чаще отсутствовали детектируемые уровни ДНК HBV.

По данным наблюдений HDIN повышение показателя АЛТ (свыше 3 норм), указывающее на высокую биохимическую активность заболевания, зарегистрировано лишь у незначительного числа участников. При этом пациенты из стран Восточной Европы имеют более высокие значения активности АСТ и АЛТ, указывающие на повышенный воспалительный статус [6]. В настоящее время причины этого феномена неясны, однако предположительно могут иметь значение факторы окружающей среды и одновременное злоупотребление наркотическими препаратами или алкоголем; возможна также роль генетических механизмов.

В нашей работе высокие значения активности АЛТ (свыше 3 норм) зарегистрированы в группах пациентов с прогрессией заболевания печени и с медленно прогрессирующим ЦП, однако статистически значимое отличие показателей АЛТ при сравнении с группой больных с непрогрессирующим ХВГ D отмечено только для группы пациентов с медленно прогрессирующим ЦП. В отличие от АЛТ аналогичный параметр для АСТ в группе с прогрессирующей формой заболевания (1-я группа) имел существенно более высокие величины у участников 2-й и 3-й групп.

S. Wu с соавт. отмечали, что уровни АСТ значимо выше у HDV-положительных лиц по сравнению с инфицированными только HBV ($p < 0,05$) [33]. Однако необходимо отметить значительно более высокие показатели активности специфичных для ткани печени энзимов у жителей Китая с наличием HDV-инфекции, представленные в этой работе: $1485,65 \pm 935,53$ МЕ/л

для АЛТ и $977,56 \pm 939,71$ – для АСТ, что превышает полученные среди пациентов РТ значения практически на порядок.

Представляется важным отметить статистически значимо более высокие показатели активности ЩФ, ГГТП и содержания ОБ при прогрессирующем течении заболевания. Это дополнительно подтверждает, что HDV-инфекция запускает механизм гепатоканцерогенеза опосредованно через активацию печёночно-го воспаления и формирования ЦП [34].

ПЭ относится к распространённым осложнениям ЦП; от 10 до 14% страдающих им пациентов имеют явную энцефалопатию на момент первичной диагностики заболевания печени [35]. У людей с декомпенсированным ЦП распространённость явной ПЭ составляет 20–30% [36, 37]. К сожалению, до настоящего времени не существует «золотого стандарта» диагностики этого состояния. Вместе с тем имеется ряд отдельных методик для оценки различных аспектов функционирования ЦНС, которые могут использоваться как по отдельности, так и в комбинации [38–40]. Доступные рекомендации в определённой степени носят ограниченный характер и различают тестирование в клинических и исследовательских целях [41]. Полученные в данном исследовании результаты убедительно демонстрируют целесообразность применения теста ТСЧ для дополнительной оценки клинического статуса. Статистически значимые различия в скорости его выполнения конкретным пациентом при динамическом наблюдении свидетельствуют о прогрессии заболевания, нарастании выраженности ПЭ, что может быть использовано в качестве показателя неблагоприятного течения процесса.

К предикторам неблагоприятного исхода ХВГ D относится также позднее обращение за медицинской помощью. Так, Braga W.S.M. с соавт. показали, что больные с HDV-инфекцией в Южной Америке зачастую имели далеко зашедшие стадии заболевания печени при первом подобном обращении [42]. Полученные нами ранее данные свидетельствуют о том, что более 80% пациентов, проживающих на территории РТ, при первом обращении в лечебно-профилактическое учреждение уже имели продвинутые стадии заболевания, в том числе и ЦП класса С по Чайлд–Пью [5].

Темпы прогрессирования хронической моноинфекции HBV до стадии выраженного фиброза, ЦП и ГЦК зависят от множества факторов: спектра вирусных маркёров, состояния иммунной системы, возраста, пола, генетической предрасположенности пациента и т.д. [8, 43]. Ранее отмечены также особые условия, которые, вероятно, способствуют быстрому течению ХВГ D и формированию ЦП – невысокий социальный уровень населения и злоупотребление алкоголем [13]. Очевидно, что в этих регионах, где имеются удалённые и труднодоступные районы, получить своевременную медицинскую помощь не всегда возможно. Необходимо обратить более пристальное внимание на проблему изучения распространённости HDV на таких территориях ввиду высокой вероятности наличия значительно

большого числа инфицированных и, соответственно, неверной трактовки данных заболеваемости.

Серьёзным препятствием для сдерживания распространения ХВГ D, поражающего в РТ главным образом людей трудоспособного возраста, является отсутствие регистрации этой инфекции. В настоящее время все случаи гепатита D в РФ учитываются в статистике по гепатиту В, что маскирует реальную заболеваемость населения, бремя рассматриваемой патологии и её влияние на систему здравоохранения.

Заключение

Полученные в относительно однородной когорте пациентов результаты показали, что возраст и пол не являются факторами, влияющими на прогрессирование ХВГ D в ЦП, а отсутствие детектируемой ДНК HBV связано с медленным прогрессированием последнего. Выявленные различия клинико-биохимических показателей отражают степень функционального поражения печени при HDV-ассоциированных ХВГ и ЦП. В эндемичном регионе РФ (РТ) хроническая HDV-инфекция имеет 3 различные формы течения – быстрое прогрессирование в ЦП с частыми летальными исходами, непрогрессирующий в ЦП ХГ и медленно прогрессирующий ЦП класса А по Чайлд–Пью.

Дальнейшие исследования, направленные на изучение роли вирусной нагрузки HDV и концентрации HBsAg, а также влияющих на прогрессирование HDV-инфекции генетических характеристик вируса и макроорганизма позволят с большей точностью определить механизмы патогенеза этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J. Hepatol.* 2009; 50(5): 1043–50. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.004>.
- Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. In: Seeger C., Locarnini S., eds. *The Hepatitis B and Delta Viruses*. Cold Spring Harbor perspectives in Medicine. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015: 305–13.
- Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J. Hepatol.* 2016; 64(Suppl. 1): S102–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.013>.
- Alfaiate D., Deny P., Durantel D. Hepatitis delta virus: from biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antivir. Res.* 2015; 122: 112–29. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.009>.
- Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А., Сонам-Байыр Я.Н., Сарыг-Хаа О.Н., Соян Р.М., и др. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе. *Архивъ внутренней медицины.* 2012; (5): 51–6.
- Wranke A., Pinheiro Borzacov L.M., Parana R., Lobato C., Hamid S., Ceausu E., et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.* 2018; 38(5): 842–50. <https://doi.org/10.1111/liv.13604>.
- Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.R.Y., Giorgi E., Kyomuhangi I., Geretti A.M. Hepatitis D prevalence: problems with extrapolation to global population estimates. *Gut.* 2020; 69(2): 396–7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317874>.
- Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., Han P.C., Zhang W.M., Ma J.F., et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019; 68(3): 512–21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316601>.
- Kozhanova T., Klushkina V., Il'chenko L. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. In: *14th*

International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Shanghai: 2012: 126–7.

- Слепцова С.С. *Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) и их роль в развитии первичного рака печени*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.: 2013 (in Russian).
- Chen X., Oidovsambuu O., Liu P., Grosely R., Elazar M., Winn V.D., et al. A novel quantitative microarray antibody capture assay identifies an extremely high hepatitis delta virus prevalence among hepatitis B virus-infected mongolians. *Hepatology.* 2017; 66(6): 1739–49. <https://doi.org/10.1002/hep.28957>.
- Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Клушкина В.В., Сарыглар А.А., Шукри А.Ш., и др. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2019; 8(2): 36–42.
- Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Кюрегян К.К., Сарыглар А.А., Сарыг-Хаа О.Н., Сонам-Байыр Я.Д., и др. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы в исходе хронической дельта-инфекции. *Архивъ внутренней медицины.* 2014; (4): 57–63.
- Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011; 378(9785): 73–85. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61931-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61931-9).
- Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., Shih H.H., Sheen I.J., Chen S.W., et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology.* 2006; 130(6): 1625–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035>.
- Farci P., Niro G.A. Clinical features of hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32(3): 228–36. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323628>.
- Moatter T., Abbas Z., Shabir S., Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(18): 2604–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2604>.
- Shanshan Wu, Yi Zhang, Yuyan Tang, Yao T., Lv M., Tang Z., et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus (HDV) infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 565. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05275-1>.
- Nguyen H.M., Sy B.T., Trung N.T., Hoan N.X., Wedemeyer H., Velavan T.P., et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175304>.
- Karlsen A. Phylodynamic analysis of hepatitis delta virus genotypes 1 and 2 in the Russian Federation. In: *APASL Single Topic Conference Delta Hepatitis. Abstract Book*. Baku: 2019: 12–3.
- Isaeva O. Current epidemiology of hepatitis delta in the Russian Federation. In: *APASL Single Topic Conference Delta Hepatitis. Abstract Book*. Baku: 2019: 36.
- Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One.* 2016; 11(6): E0157161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157161>.
- Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J. Viral. Hepat.* 2013; 20(3): 149–57. <https://doi.org/10.1111/jvh.12043>.
- Dulger A.C., Suvak B., Gonullu H., Gonullu E., Gultepe B., Aydin İ., et al. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: urbanization of the disease. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12(2): 415–20. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52030>.
- Gheorghe L., Csiki I.E., Iacob S., Gheorghe C., Trifan A., Grigorescu M., et al. Hepatitis Delta virus infection in Romania: prevalence and risk factors. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; 24(4): 413–21. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv>.
- Manesis E.K., Vourli G., Dalekos G., Vasiliadis T., Manolaki N., Hounta S., et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: A 13-year prospective study. *J. Hepatol.* 2013; 59(5): 949–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.005>.
- Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F., Funalleras G., Jardí R., Sauleda S., et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J. Viral Hepat.* 2011; 18(6): 434–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x>.
- Calle Serrano B., Grosshennig A., Homs M., Heidrich B., Erhardt A., Detering K., et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J. Viral Hepat.* 2014; 21(11): e154–63. <https://doi.org/10.1111/jvh.12251>.

29. Degertekin H., Yalcin K., Yakut M., Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int.* 2008; 28(4): 494–8. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x>.
30. Niro G.A., Smedile A., Ippolito A.M., Fontana R., Olivero A., Valvano M.R., et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A longterm cohort study. *J. Hepatol.* 2010; 53(5): 834–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.008>.
31. Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N., et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295(1): 65–73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.
32. Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., Shih H.H., Sheen I.J., Chen S.W., et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology.* 2006; 130(6): 1625–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035>.
33. Wu S., Zhang Y., Tang Y., Yao T., Lv M., Tang Z., et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus (HDV) infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 565. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05275-1>.
34. Abbas Z., Qureshi M., Hamid S., Jafri W., et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis delta: Does it differ from hepatitis B monoinfection? *Saudi J. Gastroenterol.* 2012; 18(1): 18–22. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.91731>.
35. Saunders J.B., Walters J.R., Davies A.P., Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1981; 282(6260): 263–66. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6260.263>.
36. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32(9): 1407–14. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x>.
37. Di Pascoli M., Ceranto E., De Nardi P., Donato D., Gatta A., Angeli P., et al. Hospitalizations due to cirrhosis: clinical aspects in a large cohort of Italian patients and cost analysis report. *Dig. Dis.* 2017; 35(5): 433–8. <https://doi.org/10.1159/000458722>.
38. Bajaj J.S., Córdoba J., Mullen K.D., Amodio P., Shawcross D.L., Butterworth R.F., et al. The design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(7): 739–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x>.
39. Montagnese S., Amodio P., Morgan M.Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab. Brain Dis.* 2004; 19(3–4): 281–312. <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043977.11113.2a>.
40. Morgan M.Y. Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. In: Dooley J.S., Lok A.S.F., Garcia-Tsao G., Pinzani M., eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2018: 151–79.
41. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Córdoba J., Ferenci P., Mullen K.D., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology.* 2014; 60(2): 715–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
42. Braga W.S.M., de Oliveira C.M.C., de Araújo J.R., Castilho Mda C., Rocha J.M., Gimaque J.B., et al. Chronic HDV/HBV co-infection: Predictors of disease stage – a case series of HDV-3 patients. *J. Hepatol.* 2014; 61(6): 1205–11. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.041>.
43. Yang H.I., Lu S.N., Liaw Y.F., You S.L., Sun C.A., Wang L.Y., et al. Hepatitis B antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl. J. Med.* 2002; 347(3): 168–74. <https://doi.org/10.1056/nejmoa013215>.
4. Alfaiate D., Deny P., Durantel D. Hepatitis delta virus: from biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antivir. Res.* 2015; 122: 112–29. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.009>.
5. Il'chenko L.Yu., Kozhanova T.V., Saryglar A.A., Sonam-Bayyr Ya.N., Saryg-Khaa O.N., Soyam R.M., et al. Clinical course and outcomes of chronic Delta infection in an endemic region [Klinicheskoe techenie i iskhody khronicheskoy delta-infektsii v endemichnom regione]. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny.* 2012; (5): 51–6 (in Russian).
6. Wranke A., Pinheiro Borzacov L.M., Parana R., Lobato C., Hamid S., Ceausu E., et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.* 2018; 38(5): 842–50. <https://doi.org/10.1111/liv.13604>.
7. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.R.Y., Giorgi E., Kyomuhangi L., Geretti A.M. Hepatitis D prevalence: problems with extrapolation to global population estimates. *Gut.* 2020; 69(2): 396–7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317874>.
8. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., Han P.C., Zhang W.M., Ma J.F., et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019; 68(3): 512–21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316601>.
9. Kozhanova T., Klushkina V., Il'chenko L. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. In: *14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*. Shanghai: 2012: 126–7.
10. Sleptsova S.S. *Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) and their role in the development of primary liver cancer [Virusnye gepatity v Respublike Sakha (Yakutiya) i ikh rol' v razvitiy pervichnogo raka pecheni]*. Diss. St. Petersburg: 2013 (in Russian).
11. Chen X., Oidovsambuu O., Liu P., Grosely R., Elazar M., Winn V.D., et al. A novel quantitative microarray antibody capture assay identifies an extremely high hepatitis delta virus prevalence among hepatitis B virus-infected mongolians. *Hepatology.* 2017; 66(6): 1739–49. <https://doi.org/10.1002/hep.28957>.
12. Isaeva O.V., Il'chenko L.Yu., Kozhanova T.V., Klushkina V.V., Saryglar A.A., Shukri A.Sh., et al. The impact of universal vaccination against hepatitis B on the prevalence of hepatitis D in endemic region [Vliyaniye vaksinatitsii protiv gepatita B na rasprostranennost' gepatita delta v endemichnom regione]. *Infektsionnye bolezni. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2019; 8(2): 36–42 (in Russian).
13. Il'chenko L.Yu., Kozhanova T.V., Kyuregyan K.K., Saryglar A.A., Saryg-Khaa O.N., Sonam-Bayyr Ya.D., et al. Development of hepatocellular carcinoma in the outcome of chronic Delta infection [Razvitiye gepatotsellyulyarnoy kartsinomy v iskhode khronicheskoy delta-infektsii]. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny.* 2014; (4): 57–63 (in Russian).
14. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011; 378(9785): 73–85. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61931-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61931-9).
15. Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., Shih H.H., Sheen I.J., Chen S.W., et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology.* 2006; 130(6): 1625–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035>.
16. Farci P., Niro G.A. Clinical features of hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32(3): 228–36. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323628>.
17. Moatter T., Abbas Z., Shabir S., Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(18): 2604–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2604>.
18. Shanshan Wu, Yi Zhang, Yuyan Tang, Yao T., Lv M., Tang Z., et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus (HDV) infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 565. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05275-1>.
19. Nguyen H.M., Sy B.T., Trung N.T., Hoan N.X., Wedemeyer H., Velavan T.P., et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175304>.
20. Karlsen A. Phylodynamic analysis of hepatitis delta virus genotypes 1 and 2 in the Russian Federation. In: *APASL Single Topic Conference Delta Hepatitis. Abstract Book*. Baku: 2019: 12–3.
21. Isaeva O. Current epidemiology of hepatitis delta in the Russian Federation. In: *APASL Single Topic Conference Delta Hepatitis. Abstract Book*. Baku: 2019: 36.

REFERENCES

1. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J. Hepatol.* 2009; 50(5): 1043–50. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.004>.
2. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. In: Seeger C., Locarnini S., eds. *The Hepatitis B and Delta Viruses*. Cold Spring Harbor perspectives in Medicine. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015: 305–13.
3. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J. Hepatol.* 2016; 64(Suppl. 1): S102–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.013>.

22. Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One*. 2016; 11(6): E0157161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157161>.
23. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J Viral Hepat*. 2013; 20(3): 149–57. <https://doi.org/10.1111/jvh.12043>.
24. Dulger A.C., Suvak B., Gonullu H., Gonullu E., Gultepe B., Aydin İ., et al. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: urbanization of the disease. *Arch. Med. Sci*. 2016; 12(2): 415–20. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52030>.
25. Gheorghe L., Csiki I.E., Iacob S., Gheorghe C., Trifan A., Grigorescu M., et al. Hepatitis Delta virus infection in Romania: prevalence and risk factors. *J. Gastrointestin. Liver Dis*. 2015; 24(4): 413–21. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv>.
26. Manesis E.K., Vourli G., Dalekos G., Vasiliadis T., Manolaki N., Hounta A., et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: A 13-year prospective study. *J. Hepatol*. 2013; 59(5): 949–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.005>.
27. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F., Funalleras G., Jardí R., Sauleda S., et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J. Viral Hepat*. 2011; 18(6): 434–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x>.
28. Calle Serrano B., Grosshennig A., Homs M., Heidrich B., Erhardt A., Deterding K., et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J. Viral Hepat*. 2014; 21(11): e154–63. <https://doi.org/10.1111/jvh.12251>.
29. Degertekin H., Yalcin K., Yakut M., Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*. 2008; 28(4): 494–8. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x>.
30. Niro G.A., Smedile A., Ippolito A.M., Fontana R., Olivero A., Valvano M.R., et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A longterm cohort study. *J. Hepatol*. 2010; 53(5): 834–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.008>.
31. Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N., et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295(1): 65–73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.
32. Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., Shih H.H., Sheen I.J., Chen S.W., et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*. 2006; 130(6): 1625–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035>.
33. Wu S., Zhang Y., Tang Y., Yao T., Lv M., Tang Z., et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus (HDV) infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China. *BMC Infect. Dis*. 2020; 20(1): 565. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05275-1>.
34. Abbaz Z., Qureshi M., Hamid S., Jafri W., et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis delta: Does it differ from hepatitis B mono-infection? *Saudi J. Gastroenterol*. 2012; 18(1): 18–22. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.91731>.
35. Saunders J.B., Walters J.R., Davies A.P., Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1981; 282(6260): 263–66. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6260.263>.
36. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012; 32(9): 1407–14. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x>.
37. Di Pascoli M., Ceranto E., De Nardi P., Donato D., Gatta A., Angeli P., et al. Hospitalizations due to cirrhosis: clinical aspects in a large cohort of Italian patients and cost analysis report. *Dig. Dis*. 2017; 35(5): 433–8. <https://doi.org/10.1159/000458722>.
38. Bajaj J.S., Córdoba J., Mullen K.D., Amodio P., Shewcross D.L., Butterworth R.F., et al. The design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 33(7): 739–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x>.
39. Montagnese S., Amodio P., Morgan M.Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab. Brain Dis*. 2004; 19(3–4): 281–312. <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043977.11113.2a>.
40. Morgan M.Y. Hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. In: Dooley J.S., Lok A.S.F., Garcia-Tsao G., Pinzani M., eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2018: 151–79.
41. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology*. 2014; 60(2): 715–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
42. Braga W.S.M., de Oliveira C.M.C., de Araújo J.R., Castilho Mda C., Rocha J.M., Gimaque J.B., et al. Chronic HDV/HBV co-infection: Predictors of disease stage – a case series of HDV-3 patients. *J. Hepatol*. 2014; 61(6): 1205–11. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.041>.
43. Yang H.I., Lu S.N., Liaw Y.F., You S.L., Sun C.A., Wang L.Y., et al. Hepatitis B antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl. J. Med*. 2002; 347(3): 168–74. <https://doi.org/10.1056/nejmoa013215>.