

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

**УЧЕБНО-НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС
«МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА»**

Диссертационный совет Д 14.18.583

На правах рукописи
УДК 616.36-002 (575.2)

НОГОЙБАЕВА КАЛЫСБУБУ АСАНБЕКОВНА

**ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
(ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

14.01.09 - инфекционные болезни

14.02.02 - эпидемиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2020

Работа выполнена на базе профессорского курса инфекционных болезней Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова.

Научные консультанты: **Тобокалова Сапарбу Тобокаловна**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий профессорским курсом инфекционных болезней Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова

Касымбекова Калия Токтосуновна
доктор медицинских наук, профессор,
Национальный профессиональный сотрудник странового офиса Всемирной организации здравоохранения в Кыргызской Республике

Официальные оппоненты: **Суранбаева Гулмира Сайбилдаевна**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры инфекционных болезней Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Куттыкужанова Галия Габдуллаевна
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры детских инфекционных болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова»

Орозбекова Бубусайра Толобаевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эпидемиологии и иммунологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина

Ведущая организация: Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии (127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20)

Защита диссертации состоится 25 декабря 2020 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.18.583 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и УНПК «Международный университет Кыргызстана» по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34, конференц-зал 2 этаж, код доступа в режиме он-лайн защиты диссертации в Zoomwebinar - идентификатор конференции: 338-160-4413, код доступа: 12345.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» (720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра 34), УНПК «Международный университет Кыргызстана» (720001, г. Бишкек, проспект Чуй, 255) и на сайте: www.nprpm.kg.

Автореферат разослан 23 ноября 2020 года

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Байызбекова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире с инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, (HBV) живут 257 миллионов человек, умерло от ее исходов - 1,3 миллиона больных. Исследования последних лет указывают, что 33-47% HBV-инфицированных лиц имеют антитела против вируса гепатита D, что расценивается примерно в 120-160 миллионов больных людей [Patel E. U., 2019]. В отдельных районах России доля пациентов с антителами к HDVAg среди HBsAg-позитивных больных достигала 31%. При этом, была выявлена циркуляция трех вариантов генотипа вируса гепатита В: с равной частотой обнаружены А и D (44%), реже С (12%), идентифицированы субгенотипы D3 (86%) и D2 (14%), а также А2 и С2. Результаты типирования показали 4 основных субтипа HBsAg (ayw2, ayw3, adw2, adr). В Якутии определены два генотипа вируса гепатита D: I (47%) и II (53%) [Семенов С. И., 2017], при этом, I генотип имел субтип 1с и часть изолятов сформировали отдельную ветвь, расположенную между кластерами 1с и 1е. Изоляты генотипа II относились к субтипу 2б [Семенов С. И., 2020]. В странах, граничащих с Кыргызстаном, филогенетический анализ вируса гепатита В показал преобладание генотипа D в Казахстане (91,3%), Таджикистане (94,1%) и Узбекистане (89%) [Kato H. et al., 2002, Khan A. et al., 2008]. В Казахстане в исследованиях обнаружена циркуляция только генотипа 1 вируса гепатита D [Абжапарова Б. С., 2020]. В большинстве случаев лица, инфицированные вирусами HBV/HDV, длительное время могут иметь бессимптомное течение, в связи с чем обращаются за медицинской помощью в развернутой стадии болезни, и являются скрытыми источниками инфекции [Абдурахманов Д. Т., 2019, Vincent T. L., 2020, Albert Do, 2020]. Бремя хронической HBV-инфекции, по-прежнему диспропорционально велико в странах с низким и средним уровнем доходов, особенно в Азии и Африке и в некоторых сообществах коренного населения Америки (ВОЗ, 2018). У значительной части (27-82%) больных ХГД в момент установления диагноза выявляют стадию цирроза печени, что обусловлено более тяжелым течением и повышенным риском развития печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с хроническим гепатитом В и С [Romeo R., 2009]. Кроме нерешённых вопросов об эффективной противовирусной терапии гепатитов и цирроза печени в их исходе, имеется ряд серьёзных дополнительных проблем. В первую очередь, это крайне высокая стоимость лечения, даже для экономически развитых стран. При использовании современных схем лечения, принятых в Европе, потребуется до 40-50 тысяч долларов США в год только на противовирусные препараты [Chang T., 2014, Florian A., 2017].

В Кыргызской Республике (КР) проблема вирусного гепатита В с дельта агентом не теряет свою актуальность в течение десятилетий [Тобокалова С. Т.,

2004]. За это время были проведены научные исследования, посвященные изучению клинических проявлений хронического гепатита В с дельта агентом [Суранбаева Г. С., 2012, Анарбаева Ж. А., 2017], также был идентифицирован циркулирующий генотип D вируса гепатита В [Заирова Г. М., 2017]. Согласно существующей системе слежения за парентеральными вирусными гепатитами в республике, большинство больных имели диагноз «Носительство вируса гепатита В (HBV)» и не получали полноценную медицинскую помощь, что зачастую приводило к выявлению болезни в продвинутой стадии - цирроза и/или рака печени. Отсутствие исследований по изучению субтипов HBV и генотипов HDV, циркулирующих на территории республики и их мутации, не изученность особенностей клинического течения острого гепатита В с дельта агентом, хронического гепатита в зависимости от генотипа и клинически значимых мутаций вирусов, потребность в совершенствовании системы эпидемиологического надзора и оценки бремени гепатита В с дельта агентом послужили основанием для выбора темы диссертации.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами
Диссертационная работа выполнена в рамках Национальной программы «Вирусные гепатиты в Кыргызской Республике (2011-2015 гг.)», утвержденной приказом Министерства здравоохранения (МЗ) КР №183 от 11.06.2011 г. и Целевой программы «Стратегия борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2017-2022 гг.», утвержденной приказом МЗ КР №431 от 22.05.2017 г.

Цель исследования: Снижение экономического и социального бремени гепатита D в Кыргызской Республике, путём улучшения качества эпидемиологического и клинического надзора на основе изучения молекулярно-генетических особенностей возбудителя, эпидемиологического процесса и клинико-лабораторной характеристики современного течения данной инфекции.

Задачи исследования:

1. Исследовать молекулярно-генетические данные вирусов гепатита В (HBV) и D (HDV), циркулирующих на территории Кыргызской Республики.
2. Проанализировать результаты системы эпидемического надзора за острым и хроническим гепатитом В без и с дельта-агентом в возрастном аспекте.
3. Изучить характер клинико-лабораторных изменений у больных острым гепатитом В с дельта агентом при коинфекции и суперинфекции.
4. Выявить клинико-лабораторные особенности хронического гепатита В с дельта-агентом в зависимости от молекулярно-генетической характеристики возбудителей и оценить эффективность проводимой противовирусной терапии.
5. Проанализировать потерянные годы потенциальной жизни от острого и хронического гепатита В без и с дельта-агентом и влияние заболеваний печени на ограничение возможности здоровья.

6. Изучить финансовые расходы государства на лечение больных с инфекцией, связанной с вирусами гепатита В с и без дельта агента и оценить экономическую эффективность вакцинации против гепатита В в профилактике вирусного гепатита D.

Научная новизна работы:

1. В Кыргызской Республике впервые определены субтипы генотипа D вируса гепатита В (D1, D2, D3) и генотипы вируса D (HDV-1 и HDV-2); обнаружены ранее не идентифицированные в мире штаммы HDV и HBV, которые были включены в GenBank; выявлены клинически значимые мутации вирусов у 27,5% обследованных лиц, которые могут способствовать формированию штаммов вируса гепатита В, ускользающих от иммунного ответа при проведении вакцинации (47%), ассоциированные с развитием цирроза и рака печени (47%) и устойчивостью противовирусной терапии аналогами нуклеозидов (6%).

2. Впервые установлено, что 45% HBsAg - позитивных лиц, инфицированы вирусом гепатита D с преимущественным распространением среди мужчин. Обнаружено увеличение смертности и летальности от острого и хронического гепатита В без (ГВ) и с дельта-агентом (ГD). Совершенствована система эпиднадзора с изменением регистрации «Носителей вируса гепатита В (HBV)» на «Хронический гепатит В» и обязательным включением в государственную отчетную форму №1 «Цирроз печени в исходе гепатита В, С и D», «Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в исходе гепатита В, С и D».

3. В Кыргызской Республике впервые описана клиническая картина и лабораторные показатели при острой дельта инфекции у взрослых и детей: у взрослых удельный вес коинфекции и суперинфекции имел почти одинаковую долю, а у детей в большинстве случаев наблюдалась коинфекция с тяжелым течением. Частота встречаемости тяжелых инфекций при суперинфекции была в два раза чаще, чем при коинфекции у взрослых лиц.

4. Впервые проведен сравнительный анализ субтипов HBV и генотипов HDV у больных хроническим ГD. Установлено сочетание HBV-D1 с HDV-1 у 69% больных, при котором отмечено более частое развитие цирроза (25%), рака печени (8,3%) и клинически значимых мутаций вируса. Хронический ГD чаще встречался в активной форме (64%) с высокой вирусной нагрузкой РНК HDV и выраженными нарушениями белково-синтетической функции печени, высокой плотностью печени по данным фиброэластографии и сывороточных тестов фиброза (APRI и FIB-4), при отсутствии других подтверждающих клинико-лабораторно-инструментальных признаков цирроза печени.

5. Впервые установлено высокое социальное бремя от острой и хронической форм ГВ и ГD, за счет увеличения смертности и летальности; из 3800 потерянных годов потенциальной жизни 34% было обусловлено вирусным гепатитом D. За последние 5 лет отмечен рост общей инвалидности от

заболеваний печени с $8,4\%_{/0000}$ до $13,0\%_{/0000}$ (2013 г. и 2019 г., соответственно) и превалирование доли (89%) лиц с выраженной степенью ограничения возможности здоровья (инвалидность 1 и 2 группы).

6. Методом математического моделирования и прогнозирования впервые определена стоимость одного предотвращенного случая с HBsAg - позитивным статусом (5600 сом) и возможность экономии государственных финансовых средств в сумме 41,1 млн. сом, возмещаемых Фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС) при Правительстве КР на лечение 7391 больного с гепатитом В без и с дельта агентом, при условии их вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) всего за 11,4 млн сом.

Практическая значимость полученных результатов. Информированность практических врачей о тяжелом течении болезни при наличии сочетаний HBV-D1/HDV-1 и клинически значимых мутаций, способствующих развитию цирроза и рака печени, низкого ответа на лечение и вероятность инфицирования ранее вакцинированных лиц против ВГВ, позволит организовать качественную медицинскую помощь пациентам с гепатитом D.

Разработанное «Руководство по эпидемическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике» (приказ МЗ КР №524 от 20.07.2018 г.) позволит медицинским работникам усилить меры по активному выявлению больных, первичную (порядок вакцинопрофилактики против ВГВ неинфицированных лиц), вторичную (организация специализированной помощи пациентам с хроническим ГВ и ГД для предупреждения развития рака и цирроза печени) и третичную профилактику (организация специализированной помощи пациентам с раком и циррозом печени для поддержки хорошего качества жизни и паллиативной помощи). Упразднение диагноза «Носительство вируса гепатита В (HBV)» даст возможность пациентам быть под систематическим наблюдением медицинского работника с диагнозом «Хронический гепатит В».

Разработанный и утвержденный приказом МЗ КР №42 от 17.01.2017 г. клинический протокол «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В, С и D», позволит практическим врачам обеспечить больным раннюю диагностику и своевременный доступ к специализированной помощи.

Установленное социальное и экономическое бремя ГВ и ГД, экономическая оценка эффективности затрат на вакцинацию взрослых лиц против ВГВ, могут использоваться организаторами здравоохранения страны при разработке экономически рентабельных стратегий борьбы с парентеральными вирусными гепатитами, а также в обосновании целесообразности и оправданности финансирования иммунопрофилактики гепатита В у взрослых лиц.

Экономическая значимость полученных результатов. Проведенный анализ экономических затрат и пользы от проведения вакцинации против ВГВ показал, что при проведенных затратах в 11,4 млн. сом на иммунопрофилактику,

можно получить экономию бюджетных средств в сумме 41,1 млн. сом, которые были бы реинвестированы в систему здравоохранения и направлены на диагностику и лечение пациентов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В Кыргызской Республике установлена циркуляция субтипов генотипа D ВГВ (D1, D2, D3) и генотипов вируса D (HDV-1 и HDV-2), разное сочетание которых оказывает влияние на клиническое течение ГД. Впервые обнаруженные в нашей стране штаммы, которые включены в международную базу GenBank, свидетельствуют о наличии вирусов с измененной структурой в стране. Выявленные клинически значимые мутации ВГВ способствуют продолжающейся репликации, несмотря на вакцинацию против гепатита В, препятствуют лабораторному обнаружению вируса, снижают эффективность противовирусной терапии, предрасполагают прогрессированию гепатита в цирроз и рак печени.

2. Высокая инфицированность вирусом гепатита D (45%) HBsAg - позитивных лиц преимущественно мужчин, увеличение смертности и летальности от острого и хронического ГВ и ГД требовали совершенствования системы эпиднадзора с изменением регистрации «Носителей вируса гепатита В (HBV)» на «Хронический гепатит В» и включения в государственную отчетную форму №1 «Цирроз печени в исходе гепатита В, С и D», «Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в исходе гепатита В, С и D».

3. В Кыргызской Республике острый ГД у взрослых в 55% случаев встречался в форме коинфекции со средней степенью тяжести, в 45% случаях - суперинфекции, которая протекала тяжелее в два раза. У детей в большинстве случаев наблюдалась коинфекция с тяжелым течением.

4. При хроническом ГД доминировало сочетание HBV-D1/HDV-1 (69%), вызывающее тяжелое течение с частым прогрессированием в цирроз (25%) и рак печени (8,3%). Редкая комбинация HBV-D1/HDV-2 и HBV-D1/HDV-3 (30%) характеризовалась мягким течением болезни. Хронический гепатит D часто протекал в активной форме (64%) с выраженными клинико-лабораторными и инструментальными изменениями в организме.

5. Повышение смертности и летальности, рост инвалидности от болезней печени, в том числе гепатитом В с и без дельта агента, определяют высокий показатель потерянных годов потенциальной жизни (3800 лет) и значимость социального бремени болезни для республики.

6. Математическим моделированием и прогнозированием установлено, что государственная поддержка (ФОМС) вакцинации против ВГВ взрослых лиц приведет к четырехкратной экономии финансовых средств, потраченных на лечение больных с гепатитом В с и без дельта агента.

Личный вклад соискателя. Автором проводились сбор эпидемиологических, клинических, лабораторных и оперативных материалов, статистическая обработка данных, анализ и описание полученных результатов.

Апробации результатов исследований: Основные положения и результаты исследований диссертационной работы представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, посвященных Международному дню борьбы с гепатитами, 28 июля, в городах Кара-Кол (2015), Талас (2015), Баткен (2016), Ош (2017), Нарын (2018) и Токмок (2019); Международном конгрессе «Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя-2017» (Алматы, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию профессора Куттыкужановой Г. Г. (Алматы, 2019); 1-ой выездной научно-практической школе-конференции Российского научного общества иммунологов (Бишкек, 2020).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Всего по теме диссертации опубликованы 15 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Кыргызской Республики, из них 4 в научных журналах, индексируемых системами Scopus, 1 - Web of Science, 5 статьей индексируемых в системе РИНЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 284 страницах компьютерного текста (на 250 страницах без учета библиографического списка и приложения), включает перечень условных обозначений символов и терминов, введение, обзор литературы, методологию и методы исследований, результаты собственных исследований и их обсуждение (семь глав), выводы, практические рекомендации и приложения. Библиографический указатель литературы включает 240 источников, работа иллюстрирована 53 рисунками, 67 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации представлены актуальность темы диссертации, обоснование необходимости исследования, цель, задачи, научная новизна, практическая и экономическая значимость полученных результатов, основные положения диссертации, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, перечислены мероприятия, где были доложены результаты исследования, отражено число публикаций по материалам работы, охарактеризована структура и объем диссертации.

Глава 1 «Современные аспекты вирусного гепатита В с дельта агентом (обзор литературы)». Состоит из трех разделов, отражающих обзор и анализ результатов научных публикаций из Pubmed, MEDLINE, Кокрановской библиотеки, eLibrary.ru и Национальной библиотеки им. А. Осмонова Кыргызской Республики. В первом разделе представлены обновленные данные по этиологии и

патогенезу гепатита ГД, которые положены в основу стратегии разработки современных противовирусных препаратов. Здесь же есть обзор современной эпидемиологической ситуации по ГД в мире, свидетельствующий о его росте распространения с 5% до 40% среди HBsAg - позитивных лиц. Современные взгляды на клинико-лабораторные характеристики заболевания, данные о новых этиотропных препаратах, находящихся на разных стадиях клинических исследований включены во второй раздел главы. В третьем разделе дана информация об исследованиях, посвященных изучению гепатита В и Д в Кыргызской Республике и их результаты.

Глава 2 «Методология и методы исследования» состоит из шести разделов. В начале представлена информация по объекту, предмету и области исследования согласно паспортам научных специальностей 14.01.09 - инфекционные болезни и 14.02.02 - эпидемиология.

Объект исследования - пациенты с острым и хроническим гепатитом В с дельта агентом (ГД).

Предмет исследования - молекулярно-генетическая характеристика возбудителей; заболеваемость, инвалидность, смертность; клинико-лабораторные проявления; социальное и экономическое бремя острого и хронического ГД.

В первом разделе представлена информация, что для изучения эпидемиологической ситуации по острому ГВ и ГД в стране был проведен анализ данных государственной отчетной формы №1 «Отчет об инфекционных, паразитарных и неинфекционных заболеваниях» за период 1999-2018 гг., по хроническому ГВ и ГД-данные отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работы (центра семейной медицины, диспансера)» за период 2010-2018 гг. Анализ смертности проведен на основании данных отчетной формы Национального статистического комитета «С51-Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за период 2009-2018 гг. Данные по инвалидности от заболевания печени за период 2013-2019 гг. получены в виде официального ответа от руководителя Медико-социальной экспертной комиссии (МСЭК) Министерства труда и социальной защиты (МТиСЗ). Информационное письмо с данными о финансовых расходах на стационарное лечение больных с острым и хроническим ГВ и ГД за период 2015-2019 гг. получено от Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) при Правительстве КР.

Второй раздел включает данные 115 пациентов с диагнозом «Острый гепатит В с дельта агентом» (ОГД), получивших стационарную помощь в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) за период 2000-2018 гг. Диагноз был верифицирован у пациентов с длительностью болезни до 3-х месяцев с признаками острого гепатита и наличием HBsAg,

антител к вирусу гепатита дельта (anti HDV), класса IgM (у пациентов до 1-2 месяцев от начала болезни) и/или IgG (у пациентов 2-3 месяца болезни) иммуноферментным (ИФ) методом.

Был проведён анализ данных 343 пациентов с диагнозом «Хронический гепатит В с дельта агентом» (ХГД). Из них 238 пациентов получили стационарное лечение в РКИБ в период 2000-2018 гг. и 105 пациентов - амбулаторное лечение в медицинском центре «ЦАДМИР» (2015-2019 гг.). Верификация диагноза проводилась на основании специфических серологических исследований (HBsAg, anti HDV IgG) методом ИФА, вирусная нагрузка РНК HDV, ДНК HBV - методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), активность гепатита - биохимическими показателями функции печени. Анализируемые пациенты ХГД были сгруппированы по активности гепатита - цитолиза гепатоцитов, согласно утвержденному стандарту в стране: «низкая» активность - при наличии повышения АЛТ до 3 норм, «умеренная» - с 4 до 10 норм, «выраженная» активность - более 11 норм. Пациенты с ультразвуковыми признаками цирроза печени в исследование не были включены.

В третьем разделе перечислены использованные методы общеклинических и биохимических исследований крови и мочи. Кроме этого, на основании перерасчета показателей лейкоцитарной формулы крови были высчитаны индексы неспецифической реактивности (ЛИ, ИСЛМ, ИСЛЭ, ИСНМ), активности воспаления (ИЛСОЭ, ИЛГ) и интоксикации (ЛИИ, ЯИ, РОН, ИСЛК). С использованием показателя АСТ, АЛТ, тромбоцитов и возраста, высчитаны APRI и FIB-4, являющиеся неинвазивными, сывороточными тестами определения плотности печени.

В четвертом разделе указано, что все пациенты проходили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Плотность печени измеряли на аппарате «Фиброскан, Франция», степень фиброза по результатам фиброэластографии определяли согласно шкале METAVIR.

В пятом разделе отражена информация об объектах и методах молекулярно-генетического исследования возбудителей ГД. Были обследованы 64 больных с верифицированным диагнозом ХГД. Изучение молекулярной характеристики HBV и HDV проводилось в Федеральном бюджетном учреждении науки (ФБУН) «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» (директор Тотолян А. А.), в рамках научного сотрудничества указанного учреждения и Научно-производственного объединения (НПО) «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения (МЗ) КР (директор Касымов О. Т.) от 08.04.2014 г. Имеются заключения локальных комитетов по этике №37 от 12.03.2014 г., РФ, г. Санкт-Петербург и №2 от 20.05.2014 г., КР, г. Бишкек.

В шестом разделе указаны статистические методы анализа полученных данных. Исследование проводилось по методу репрезентативной выборочной совокупности с использованием формулы расчета объема (числа) наблюдений (n) при известной численности генеральной совокупности

$$n = \frac{t^2 pqN}{N\Delta^2 + pqt^2} = \frac{1,96^2 \times 44,9 \times 55,1 \times 3591}{3591 \times 5^2 + 44,9 \times 55,1 \times 1,96^2} \frac{34\ 129\ 151}{99\ 279} = 340$$

Результаты исследований внесены в электронную базу данных Epi info 3.8.1, статистический анализ проводили с использованием указанной программы, а также с использованием системы электронных таблиц Microsoft Excel 2016. Ошибку репрезентативности определяли по величине стандартной ошибки средних (m) и относительных величин (p). Для определения достоверности разности показателей вычисляли t-критерий Стьюдента и р-критерий вероятности безошибочного прогноза. Доверительные интервалы, коэффициент корреляции, темпы роста/прироста, экономическое бремя болезни, потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ) и другие показатели рассчитаны путём применения правил прикладной эпидемиологии и биостатистики. Расчет ошибки репрезентативности и доверительного интервала интенсивных показателей проводили на онлайн калькуляторе.

В главе 3 «Молекулярная эпидемиология вирусного гепатита D (В с дельта агентом) в Кыргызской Республике» представлены результаты молекулярно-генетического исследования возбудителя болезни в 64 образцах крови пациентов ХГД, методом ПЦР в режиме реального времени с последующим секвенированием. Основное число исследованных пациентов составили лица, проживающие в городах Бишкек (31%) и Ош (27%), а также в Джалал-Абадской (22%) и Ошской (18%) областях. По одному пациенту были из Таласской и Баткенской областей. Лица мужского пола со средним возрастом $40,8 \pm 2,1$ лет (размах 19-67 лет) составили 46,9% (30/64), а женщины 53,1% - (34/64, средний возраст $43,2 \pm 2,3$ года, размах 15-71 год). Полученные результаты исследования и их обсуждение членами нашей междисциплинарной исследовательской группы легли в основу четырех научных статей, опубликованных в журналах, рецензируемых Scopus, Web of Science и РИНЦ.

3.1. В подглаве «Молекулярно-эпидемиологические исследования возбудителя гепатита В с дельта агентом» представлены результаты изучения возбудителей, путем использования современных методов исследования.

3.1.1. Генотипы и субтипы вируса гепатита В (HBV). Филогенетический анализ выявил генотип D HBV у всех обследованных больных, являющийся наиболее распространенным генотипом HBV в Центральной Азии [Brichler S., 2013], что согласуется с данными, полученными ранее Заировой Г. М. (2017).

При этом, впервые идентифицирована циркуляция трех субгенотипов HBV-D в Кыргызстане: у более половины случаев был HBV субтип D1 (68,8%), у каждого пятого - D2 (20,3%) и десятого - D3 (10,9%). Среди исследованных больных распределение субтипов HBV не имело зависимости от полового признака. В городе Бишкек и Джалал-Абадской области встречались все три субгенотипа D HBV, а в Ошской области - 1-й и 3-й. У пациентов из Баткенской и Таласской областей, был определен 3-й и 2-й субтип, соответственно. У всех семерых больных из г. Ош был выделен 1-й субгенотип HBV-D. При этом, у пациентов с ВГВ субтипа D3, которые были из разных регионов республики: гг. Бишкек, Ош и Джалал-Абадской области, штаммы были генетически схожими. Вышеуказанное свидетельствует об активной передаче вируса, независимо от области проживания.

Анализ соответствия изолятов HBV, выявленных в Кыргызстане и имеющихся в международной базе GenBank, показал высокое сходство наших изолятов с образцами, характерными для Монголии, Судана, Китая. Один субкластер имел общий инфекционный предок (процент нуклеотидной идентичности $99,6\% \pm 0,3$) и включал изоляты из Кыргызстана (KYR31, KYR37, KYR1009, KYR1290) и Казахстана (KAZk3, KAZk6, KAZk7, KAZk9, KAZk10). Также были штаммы (KYR493, KYR599, KYR656, KYR850) имеющие большую схожесть со штаммами, идентифицированными в Узбекистане (UZB59, UZB60). Это свидетельствует о том, что имеются некие пути заражения, по которым распространяется инфекция, независимо не только от области проживания, но и от страны.

3.1.2. Клинически значимые мутации вируса гепатита В. У 26,5% (17/64) пациентов выявлены, мутации HBV, из них, у 8 (12,5%) обнаружены ескаре-мутации, влияющие на одну или несколько функций: препятствующие выявлению вируса (R122K, M133I, 134N), ограничивающие возможность интерферонотерапии - M133I, позволяющие вирусу реплицироваться, несмотря на вакцинированность - 128V, M133I, 134N. Обращает внимание, что у 8 (12,5%) больных выявлены штаммы, имеющие мутации, отвечающие за развитие рака печени, из них у двоих ассоциированные с развитием еще и цирроза печени. Следует отметить, что данные изоляты сформировали субкластер HBV субгенотипа D-1 и не исключается, что инфицированы одним путем или из одного источника. У одного больного в двух позициях вируса обнаружены необычные мутации - 236S и 250P, которые описаны в литературе как сайты лекарственной устойчивости Р-области, связанные с развитием резистентности к адефовиру, тенофовиру, энтекавиру.

Филогенетический анализ позволил доказать наличие вертикальной передачи HBV от матери к дочери и горизонтальный перенос HBV между супружеской парой. Следовательно, полученный результат подтверждает наличие естественных путей передачи HBV наряду с искусственными и требует

повышения настороженности членов семьи пациентов и проведения обязательной вакцинации против ВГВ всем лицам из очага инфекции и группы риска.

3.2. В подглаве «Молекулярно-эпидемиологические исследования вируса гепатита D (HDV)» впервые показано, что в Кыргызской Республике 97% (62/64) пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом (ХГД) имели генотип 1, а 3% (2/64) – второй генотип вируса гепатита D. Несмотря на общее географическое происхождение исследуемых нами образцов HDV-1, один кластер состоял из штаммов, схожих с ранее обнаруженными последовательностями HDV из разных регионов мира, в то время как пять кластеров включали преимущественно азиатские референсные штаммы, в том числе из Ирана, Турции, Монголии, Китая, Пакистана. Учитывая высокое сходство изолятов из нашей страны с описанными в международной базе данных образцами из Монголии, не исключается возможность постоянного завоза штаммов, в том числе, в ходе крупных миграционных волн.

Впервые были выявлены целые кластеры штаммов HDV-1, отличающиеся от референс образцов международного банка данных, т.е. ранее нигде не были идентифицированы и были депонированы в международную базу данных GenBank под № MN984407-MN984470. Среди последовательностей в GenBank наибольшее сходство с обнаруженными нами образцами второго генотипа HDV KYR41 и KYR43 (нуклеотидная идентичность 92,31% и 89,57%, соответственно) найдено с вирусами, описанными ранее в Якутии (AJ309880), что, с большой долей вероятности, может подтвердить происхождение HDV-2 от общего «азиатского и сибирского» предка; не исключается возможность занесения этого генетического варианта вируса в республику извне.

Таким образом, молекулярно-эпидемиологические исследования HBV и HDV, позволили впервые установить циркулирующие на территории нашей страны субтипы HBV-D и генотипы HDV, подтвердить наличие клинически значимых мутаций, позволяющие вирусам реплицироваться, несмотря на наличие поствакцинального иммунитета, препятствующие выявлению вируса, ограничивающие возможность противовирусной терапии и ассоциированные с развитием цирроза и рака печени, идентифицировать ранее неизвестные штаммы HDV и депонировать их в международную базу данных GenBank.

Глава 4 «Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту D (В с дельта агентом) в Кыргызской Республике» содержит сравнительный анализ заболеваемости острым и хроническим ГВ и ГД.

4.1. Анализ эпидемиологических показателей острого ГВ (ОГВ) и ГД (ОГД) за период 1999-2018 гг. Данные государственной отчетной формы №1 «Отчет об инфекционных, паразитарных и неинфекционных заболеваниях»,

показали, что в 1999-2002 гг. не было регистрации случаев ОГД. А за 13 лет (2003-2005, 2008-2017 гг.) всего было выявлено 129 случаев ($0,12^0/0000$), тогда как ОГВ было выявлено в 98 раз больше ($n=12605$, $11,7^0/0000$). В динамике уровень заболеваемости ОГД снизился на $0,4^0/0000$ (базисное абсолютное снижение), базисный темп понижения составил 93,2%, соответственно показатель 2017 г. составил 6,8% данных за 2003 г. ($0,44^0/0000$ и $0,03^0/0000$, 2003 г. и 2017 г., соответственно). Уровень заболеваемости ОГВ за указанный период снизился в 5 раз ($23,9^0/0000$ и $5,2^0/0000$, $n=1147$ и $n=325$, 1999 г. и 2018 г., соответственно), при этом отмечалось базисное абсолютное снижение на $18,7^0/0000$, базисный темп понижения составил 78,2%.

Следовательно, за анализируемый период, уровень заболеваемости населения ОГД был ниже чем ОГВ почти в 100 раз, инцидентность ОГВ ($23,9^0/0000$ и $5,2^0/0000$, 1999 г. и 2018 г., соответственно) и ОГД ($0,44^0/0000$ и $0,03^0/0000$, 2003 г. и 2017 г., соответственно) характеризовались прогрессивным и значимым снижением. При этом, базисный темп снижения при ОГД (93,2%) имел относительно большую скорость, чем при ОГВ (78,2%). Хотя высокий темп снижения указанных гепатитов не смог повлиять на эпидемиологическую ситуацию острого гепатита в целом в стране.

Анализ заболеваемости ОГД по полу показал, что кумулятивная средняя заболеваемость мужчин за 13 лет (2003-2005, 2008-2017 гг.) была выше в 2,4 раза, чем инцидентность женщин ($0,17^0/0000$ и $0,07^0/0000$, мужчины и женщины, соответственно) и в 1,4 раза, чем общепопуляционный уровень. Кумулятивная средняя заболеваемость мужчин ОГВ за 20 лет была выше в 1,5 раза чем инцидентность женщин ($14,1^0/0000$ и $9,2^0/0000$, мужчины и женщины, соответственно) и в 1,2 раза чем общепопуляционный показатель ($14,1^0/0000$ и $11,7^0/0000$, мужчины и всего, соответственно). Несмотря на то, что женщины имеют больше поведенческих рисков в виде косметологических, гинекологических вмешательств и работы на секс поприще, их подверженность была ниже, а скорость снижения больше и при ОГД и при ОГВ, что диктует проведения дальнейшего изучения факторов риска заражения, в зависимости от пола и других поведенческих рисков.

По отчетной форме №1, было зарегистрировано пять случаев детей с ОГД (2004 - 1 сл., 2005 - 2 сл., 2012 - 1 случай, ребенок до 12 мес., 2016 - 1 сл.), в связи с малым числом детальный анализ их заболеваемости не проведен.

Интенсивность ОГВ среди детей до 14 лет в 2000 г. была выше на $2,7^0/0000$, чем общая заболеваемость населения в целом ($29,4^0/0000$ и $26,7^0/0000$, $n=504$ и $n=1301$, дети и всего, соответственно), а в остальных годах была ниже на $\approx 4-7,9^0/0000$. В период внедрения вакцинации (1999-2001 гг.) базисный темп понижения заболеваемости ОГВ детей и взрослых был на одинаковом уровне

(20,0% и 20,6%, соответственно), а в течение последних 17 лет - указанный показатель у детей прогрессивно повысился до 91%, а у лиц старше 15 лет всего на 42,8%.

Анализ внутри возрастной заболеваемости детей ОГВ показал наличие подверженности детей до 12 месяцев жизни с высокой интенсивностью в период внедрения вакцинации против ВГВ (20,4⁰/₀₀₀₀, 14,8⁰/₀₀₀₀ и 10,7⁰/₀₀₀₀, 1999 г., 2000 г. и 2001 г., соответственно). К 2010 г. отмечалось резкое снижение заболеваемости в этой группе до 1⁰/₀₀₀₀ с темпом понижения 96,1%. Относительно высокая регистрация ОГВ была среди детей 1-6 лет, которая в 2000 г. составила 55⁰/₀₀₀₀ (365 от 504 заболевших детей до 14 лет) и резко снизилась до 2,3⁰/₀₀₀₀ к 2005 г. Дети 7-14 лет были подвержены гепатиту В меньше, чем взрослые, при этом относительно высокая заболеваемость наблюдалась до 2004 г. (11,9⁰/₀₀₀₀ и 14⁰/₀₀₀₀, 1999 г., и 2004 г., соответственно), с постепенным снижением к 2009 г. (0,8⁰/₀₀₀₀). Последние 4 года (2015-2018 гг.) ОГВ среди детей регистрируется по 1-2 случая в год (0,1⁰/₀₀₀₀ - 0,2⁰/₀₀₀₀). Все возрастные группы детей имели сильную корреляционную связь с общим уровнем заболеваемости лиц до 14 лет. При этом, коэффициент детерминации показывает, что в общую детскую заболеваемость самое сильное влияние оказывали инцидентность в возрасте 1-6 лет ($R^2=0,97$, $r=0,95$, $y=0,9072x+3,7155$). Следовательно, к моменту начала вакцинации (1999 г.) самой подверженной возрастной группой были дети указанной группы (27,6⁰/₀₀₀₀), далее следовали дети до 12 месяцев жизни (20,4⁰/₀₀₀₀), дети 7-14 лет были подвержены почти в 2 раза меньше чем последние (11,9⁰/₀₀₀₀).

Таким образом, в период 1999-2018 гг. было выявлено ОГД (0,12⁰/₀₀₀₀) в 98 раз меньше, чем ОГВ (11,7⁰/₀₀₀₀). В динамике очень хороший базисный темп понижения имели заболеваемость и ОГД и ОГВ, при этом скорость при ОГД был больше на 15% (93,2% и 78,2%, соответственно). Выявлена подверженность мужчин в 2,4 раза больше, чем женщин при ОГД, и в 1,5 раза - при ОГВ. С момента внедрения вакцинации новорожденных против ВГВ отмечается снижение заболеваемости ВГВ детей с темпом понижения в 93%, что без сомнения является результатом иммунопрофилактики.

4.2. Сравнительный анализ эпидемиологических данных хронического ГВ (ХГВ) и ГД (ХГД) за период 2010-2018 гг. В Кыргызской Республике, по данным государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины (ЦСМ), диспансера)» за период 2010-2018 гг. было выявлено 3591 случая хронического вирусного гепатита В, из них у 55,1% (1980/3591) больных верифицировано самостоятельное течение (ХГВ), а у 1611 пациентов (44,9%) сочетание с дельта агентом (ХГД).

Сравнительный анализ показал, что за указанный период, уровень регистрации ХГВ и ХГД статистически значимой разницы не имел ($3,8^0/0000$, и $3,2^0/0000$, соответственно). Средняя многолетняя заболеваемость ХГД лиц старше 15 лет по КР составила $3,8^0/0000$, детей - $1,8^0/0000$. А по ХГВ, страновой показатель у лиц старше 15 лет, был выше чем ХГД в 1,4 раза и составил $5,2^0/0000$, а у детей был ниже в 2,6 раза ($0,7^0/0000$). При этом, «Носительство HBV, Z22.5» ($58,4^0/0000$) превалировало над ХГВ в 15,4 раза, а ХГД - 18,3 раза.

Наличие заболеваемости детей как ХГВ, так и ХГД в 2010-2014 гг., вызывало сомнение, так как система эпиднадзора (государственная отчетная форма №1) в эти годы не выявляла такое число детей с острыми вирусными гепатитами В без и с дельта агентом. Поэтому, в 2015 г., по указанию МЗ КР, совместно с сотрудниками Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН), нами было проведено полевое исследование валидности данных отчетной формы №12 в Джалаал-Абадской и Чуйской областях. В результате была выявлена механическая ошибка при переносе данных с бумажной версии отчетной формы №12 в электронную базу (данные по другой болезни у детей до 14 лет, ошибочно вносились в графу «ВГВ, дети») из-за ненадлежащего инструктажа операторов в момент начала регистрации указанных нозологий (2010 г.). Данная проблема была решена введением с 2015 г. автоматической генерации отчетов №12 из компьютерной базы данных ЦСМ.

Таким образом, полученные результаты исследования показывают, что существующая система эпиднадзора за ХГВ и ХГД далека от совершенства, не может отражать истинную картину и дает только приблизительное представление об эпидемиологической ситуации в стране.

Глава 5 «Клинико-лабораторные показатели острого гепатита D (В с дельта агентом, в 16.0 и в 16.1 по МКБ 10)» содержит информацию о характеристике течения острого гепатита В с дельта агентом в форме коинфекции и суперинфекции у детей и взрослых.

5.1. Демографическая характеристика пациентов с острым гепатитом В с дельта агентом. Среди анализируемых пациентов с острым гепатитом В с дельта агентом (ОГД) лица «молодого» возраста (18-44 лет) составили $82\% \pm 3,6$ (95/115) случаев. Люди «среднего» (45-59 лет, $6,9\% \pm 2,4$, 8/115, средний возраст- $50,9 \pm 40,4$ лет, min-45,4 лет, max-56 лет) и «пожилого» возраста (старше 60 лет, $2,6\% \pm 1,6$, 3/115, средний возраст- $64,8 \pm 3,9$ лет, min-62,3 лет, max-69,2 лет) реже обращались за стационарной помощью. Следует обратить внимание, что ОГД был идентифицирован у 6 детей ($5,2\% \pm 2,0$, средний возраст- $10,2 \pm 4,1$ лет, min-3,4 лет, max-14,1 лет) и 3-х подростков ($3\% \pm 1,6$, средний возраст- $17,1 \pm 0,3$ лет, min-16,7 лет, max-17,2 лет). В общей структуре анализируемых пациентов половое распределение не имело статистической значимой разницы ($47\% \pm 4,7$,

95% ДИ 37,9-56,1 и 53%±4,7, 95% ДИ 43,9-62,1, P>0,05, женщины и мужчины, соответственно), такая же тенденция отмечалась и во всех возрастных группах. Анализ занятости наблюдаемых больных показал, что почти половина из них не имели постоянного места работы (43%±4,6, 49/115), треть группы были «рабочими» (31%±4,3, 36/115), служащих было всего 8 человек (7%±2,4), что указывает на социальную значимость гепатита В с дельта агентом. Из эпидемиологического анамнеза было выявлено, что 38,3%±4,4, (44/115) больных заболевание не связывали ни с чем, то есть «отрицали наличие каких-либо медицинских вмешательств за последние 6 месяцев», из них четверо были из одного семейного очага. Свое заболевание связывали с определенными видами медицинских вмешательств 71 пациент (61,7%±4,5). Самыми часто указываемыми причинами заболевания ОГД оказались хирургическое и стоматологическое лечение (50,7%±5,9 и 35,2%±9,5, соответственно). Родители троих детей из 6 больных ОГД, связывали заболевание с медицинскими услугами. Двое из них были оперированы по поводу хирургических патологий, а одному ребенку лечили зубы в частном кабинете. У троих детей в стационарной карте указывается отсутствие медицинских вмешательств, также не был указан статус матери по HBsAg. Четверо из 6 детей не были вакцинированы против ВГВ из-за наличия медицинских отводов, а двое - из-за отказа родителей по религиозным взглядам. Все трое подростков свое заболевание ни с чем не связывали, также в их медицинских картах не было отмечено наличие у матери гепатита В.

Таким образом, 50% детей, 57% лиц в возрасте 18-44 лет и все больные старше 45 лет связывали заражение гепатитом D с медицинскими вмешательствами. Не исключается, что у детей основными причинами заражения были контакт в семье с источником инфекции или передача болезни от матери ребенку.

5.2. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В с дельта агентом у лиц старше 16 лет. Из анализируемых 109 случаев, согласно данным анамнеза и клинико-серологической диагностики, у 60 больных (55%) ОГД протекало в виде коинфекции, а у 49 (45%) - суперинфекции.

Из общего числа больных 30% (33/109) имели тяжелое течение указанного гепатита, при этом, у пациентов с суперинфекцией таковое встречалось у 43% (21/49) пациентов, а при коинфекции всего у 20% (12/60). Из 33 пациентов с тяжелой формой гепатита у 11 (33,3%) развились осложнения в виде острой печёночной энцефалопатии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Из них у двоих больных была коинфекция, у 9 - суперинфекция, у троих из последних наступил летальный исход.

Начальный, или *преджелтушный период* острого гепатита В с дельта агентом, начинался с астеновегетативных симптомов, на 2-3-й дни присоединялись фебрильная лихорадка и артралгии, а с 3-4 дня - диспепсические явления в виде снижения аппетита вплоть до анорексии, тошноты, рвоты и довольно интенсивных болей в верхнем квадранте живота. У пациентов с суперинфекцией, по сравнению с коинфекцией чаще встречались диспепсический и артралгический варианты преджелтушного периода, что явилось основной причиной более ранней госпитализации.

Анализ данных *желтушного периода* ОГД показал, что слабость, вялость, снижение аппетита, боли в животе с появлением желтухи сохранялись у всех больных, а у пациентов с суперинфекцией становились более интенсивными и выраженными.

Фебрильная лихорадка в желтушном периоде сохранялась у каждого третьего больного ($29,4\% \pm 4,1$), высота подъема температуры тела доходила до $38,0-38,5^{\circ}\text{C}$ и имела постоянный характер. Длительность лихорадки при ко- и суперинфекции достоверной разницы не имела, и составила $5,4 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,4$ дней, соответственно. У 20 больных с коинфекцией на 2-4-й неделе желтушного периода вновь регистрировалось повышение температуры тела от субфебрильной до высоких цифр в течение 2-3-х дней с ухудшением самочувствия и нарастанием желтухи. У каждого 10 пациента лихорадка сопровождалась артралгиями: беспокоили боли в крупных суставах, без внешних признаков воспаления и ограничения движений.

Головная боль ($31,2\% \pm 4,4$) встречалась у третьей части анализируемых больных, а сонливость ($24,8\% \pm 4,6$) - четвертой, при этом инверсия сна наблюдалась у 7 ($6,4\% \pm 2,3$) больных. Спутанное сознание, нарушение ориентации во времени и эмоциональная лабильность наблюдались у 8 ($7,3\% \pm 2,5$) пациентов с тяжелой формой болезни с развитием острой печёночной энцефалопатии, которые получали лечение в отделении реанимации. При этом, симптомы, характеризующие нарушение функции центральной нервной системы: головная боль ($28,3\% \pm 5,8$ и $34,7\% \pm 6,8$, коинфекция и суперинфекция, соответственно), спутанное сознание ($3,3\% \pm 2,3$ и $12,2\% \pm 4,7$, коинфекция и суперинфекция, соответственно) и инверсия сна ($5,0\% \pm 2,8$ и $8,2\% \pm 3,9$, коинфекция и суперинфекция, соответственно) наблюдались несколько чаще у пациентов с суперинфекцией ОГД.

С момента появления желтухи у всех пациентов признаки нарушения функции пищеварения, в виде разной степени диспепсии, которые появлялись еще в преджелтушном периоде, возрастали и приобретали более выраженный характер. У трети имело место снижение аппетита ($73,4\% \pm 4,2$), а у больных с тяжелой формой ОГД отмечалась анорексия ($26,6\% \pm 4,7$). На тошноту разной степени выраженности жаловались абсолютное большинство анализируемых

больных ($86,2\% \pm 3,3$), которые отмечали разную степень интенсивности и отсутствие связи с приемом пищи. Рвота пищей или/и слизью без желчи, приносящая кратковременное улучшение состояния, наблюдалась у всех больных с тяжелой формой гепатита ($29,4\% \pm 4,4$). Указанные признаки, характеризующие нарушение функции желудочно-кишечного тракта, встречались чаще у больных с суперинфекцией. В 9 случаях рвота была «кофейной гущей», что было свидетельством нарушения синтеза печенью факторов свертывающей системы крови и развития ДВС синдрома.

Интенсивные боли в животе отмечали $78\% \pm 4,0$, при этом боль больше локализовалась вокруг пупка и носила постоянный характер; у 20% из них боли сопровождались вздутием живота и плохим отхождением газов. На боли в области правого подреберья жаловались $81,7\% \pm 3,7$ больных, при этом пациенты указывали на боль по всей поверхности печени (не на проекцию желчного пузыря), которая имела прямую корреляционную связь ($r=0,87$) с тяжестью гепатита и уменьшалась по мере улучшения общего самочувствия. У пациентов с суперинфекцией болевой синдром встречался чаще, чем у больных с коинфекцией ОГД ($87,8\% \pm 4,7$ и $76,7\% \pm 4,0$, соответственно).

Все больные поступили в стационар на вторые и третьи дни появления желтухи. При коинфекции ОГД желтушность кожи и склер нарастала постепенно и достигала максимальной степени в среднем к десятому дню. А при суперинфекции желтуха увеличивалась стремительно, в течение 5-6 дней достигала своего пика, была более выраженной. При обеих формах ОГД, желтуха задерживалась на одном уровне в течение 9-12 дней, при коинфекции имела плавное снижение, а при суперинфекции желтуха характеризовалась волнообразностью.

Увеличение печени было констатировано УЗИ у $89,9\% \pm 2,9$ пациентов, при этом, передне-задний размер был увеличен в среднем на $2,8 \pm 0,6$ см, а вертикальный на $2,3 \pm 0,4$ см. Увеличенные размеры селезенки были констатированы УЗИ у $31,2\% \pm 4,4$ пациента и встречалась более часто по мере прогрессирования тяжести заболевания. По данным исследования, в среднем длина селезенки была увеличена на $2,1 \pm 0,6$ см, а ширина на $1,4 \pm 0,3$ см.

На носовые кровотечения указывал каждый пятый больной ($18,3\% \pm 3,7$), при этом, встречаемость при коинфекции и суперинфекции была одинаковая. Кровоточивость десен была выявлена у меньшего числа больных ($10,1\% \pm 2,9$), которая несколько чаще наблюдалась у пациентов с суперинфекцией. Кровоточивость из мест инъекций была установлена у троих тяжелых больных с суперинфекцией ($6,1\% \pm 3,4$), у которых в последующем наступил летальный исход.

Отеки на ногах были выявлены всего у 9 больных с ОГД ($8,3\% \pm 2,6$) и относительно больше встречались у пациентов с суперинфекцией ($14,3\% \pm 5,0$). Асцит был выявлен клинически и подтвержден ультразвуковым исследованием

всего в пяти случаях ($4,6\% \pm 2,0$), четверо из которых имели суперинфицирование ОГД ($8,2\% \pm 3,9$). Все пациенты получали базисную терапию, дезинтоксикацию энтеральным и парентеральным путем.

Лабораторные показатели цитолиза гепатоцитов: АЛТ были повышены в $11,9 \pm 0,99$ раз, АСТ $8,3 \pm 0,6$ раза выше нормы. Соответственно, коэффициент де Ритиса составил $0,7 \pm 0,01$, что является ниже единицы и подтверждает вирусное поражение печени. Нормальные показатели содержания общего белка и альбуминов в сыворотке крови пациентов с ОГД указывают, на сохранившуюся белково-образовательную функцию печени. Тимоловая проба, позиционируемая в последнее время, как проявление мезенхимального воспаления, нежели как признак белково-образовательной функции печени, была повышена в два раза. Уровень общего билирубина у больных ОГД при поступлении в стационар был повышен в 7 раз, 70% которого был представлен прямой фракцией ($86,8/124,3$). Показатели красной крови, гранулоцитов, агранулоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у лиц старше 16 лет были в пределах нормы. Используя параметры лейкоцитарной формулы и СОЭ, были рассчитаны интегральные лейкоцитарные индексы (ИЛИ), которые характеризуют изменения реактивности и адаптационного потенциала организма. У больных с ОГД, по сравнению с нормой, были достоверно повышены лейкоцитарный индекс (ЛИ), ($0,7 \pm 0,04$; 95% ДИ (0,7-0,8) и $0,41 \pm 0,03$; 95% ДИ (0,35-0,47), $P < 0,05$, соответственно), индексы соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) ($15,8 \pm 1,1$; 95% ДИ (13,6-18,1) и $5,34 \pm 0,59$; 95% ДИ (4,14-6,54), $P < 0,05$, соответственно), лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) ($28,9 \pm 1,5$; 95% ДИ (26,0-31,8) и $8,73 \pm 1,26$; 95% ДИ (6,23-11,23), $P < 0,05$, соответственно) и нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) ($23,1 \pm 1,2$; 95% ДИ (20,6-25,5) и $11,83 \pm 1,31$; 95% ДИ (9,23-14,43); $P < 0,05$, соответственно). Из показателей активности воспаления индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) был достоверно снижен ($0,3 \pm 0,03$; 95% ДИ (0,2-0,3) и $1,87 \pm 0,76$; 95% ДИ (0,4-3,35), $P < 0,05$, соответственно), а лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ) был повышен по сравнению с нормой ($7,1 \pm 0,35$; 95% ДИ (6,4-7,8) и $4,56 \pm 0,37$; 95% ДИ (3,86-5,26), $P < 0,05$, соответственно). В итоге, было выявлено напряжение неспецифического звена иммунитета (ЛИ) и нарастание специфической защиты (повышение ИСЛМ), развитие инфекционной интоксикации (повышение ЛГИ), преобладание микрофагальной системы и напряжение клеточного звена иммунологического процесса (повышение ИСНМ, ИСЛМ) и преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ). На основании полученных данных можно сделать вывод, что при ОГД эндогенная интоксикация приводит к изменению неспецифической резистентности и эффекторных механизмов иммунной системы организма.

Таким образом, из 109 анализируемых больных с ОГД 55% больных имели коинфекцию, а 45% - суперинфекцию. Частота встречаемости тяжелого течения при последней форме была в 2 раза больше, чем у пациентов с коинфекцией и составила 43%. Наличие летальных случаев при суперинфекции как среди взрослых, так и среди детей, является подтверждением более тяжелого течения данной формы. Желтушный период характеризовался нарушением функции центральной нервной системы, на фоне астеновегетативного и диспепсического синдрома. Фебрильная лихорадка, сопровождающаяся артралгией, геморрагическим и отечно-асцитическим синдромом, являющийся проявлением нарушения белково-образовательной функции печени, встречались несколько чаще при суперинфекции по сравнению с коинфекцией ОГД. Для коинфекции было характерно гладкое течение чаще в средне - тяжелой форме, с умеренными признаками интоксикации, кратковременной лихорадкой, желтухой, увеличением печени и реже селезёнки, без геморрагического и отечно-асцитического синдромов. Напротив, суперинфекция ОГД чаще протекала в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации, нарушением функции ЦНС, высокой и более продолжительной лихорадкой, резко выраженной желтухой, часто уменьшенными размерами печени и увеличением селезёнки, наличием признаков геморрагического и отечно-асцитического синдромов. У части указанных больных течение гепатита было волнообразным, с повторным повышением температуры тела в течение 2-3-х дней, нарастанием симптомов интоксикации и желтухи, что требовало более длительного лечения в стационаре, чем больных с коинфекцией. У трёх больных суперинфекцией исход был неблагоприятным.

5.3. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В с дельта агентом у детей. Несмотря на малое число (6/115, 5,1%±2,0) было решено отдельно представить характеристику клинических проявлений острого гепатита D у детей. Средний возраст анализируемых детей составил 10,2±4,1 лет, при этом самому младшему мальчику было 3,5 года, девочки 8, 9, 12 и 13 лет, и старший в группе был мальчик в возрасте - 14 лет. У всех шестерых больных детей имело место тяжелое течение ОГД, у пятерых из них была коинфекция. У тринадцатилетней девочки была диагностирована «Острая дельта (супер) инфекция на ХГВ», которая умерла на 4-е сутки пребывания в стационаре, на 7-й день болезни. Она была из очага ОГД, где заболели еще шестеро членов семьи и умер еще один брат.

Все дети жаловались на слабость, вялость с первых дней болезни, на 3-5 дни болезни появилась желтушность склер и кожи. У двоих детей отмечалось спутанное сознание при поступлении в стационар, повышение температуры тела до 38-39°C, сопровождающая сильными головными болями. Плохие

сновидения, на фоне сильнейших головных болей и артралгий отмечала девочка 13 лет, у которой в последующем гепатит завершился летальным исходом. Из диспепсических симптомов, сниженный аппетит отмечали все дети, боли в животе - четверо из них. Тошнота (3/6) и повторная рвота, не связанная с приёмом пищи, отмечались у двоих детей. Обращало на себя внимание выраженная болезненность в правом подреберье на фоне небольшого увеличения размеров печени (1,5-2 см ниже края рёбер), так как это не соответствует бытующему мнению: «Боль в печени обусловлена её увеличением и растяжением глиссоновой капсулы, богатой нервными окончаниями».

Согласно данным УЗИ умеренно увеличенные размеры печени отмечались у пятерых детей, спленомегалия у четверых. У девочки с летальным исходом печень не пальпировалась с момента поступления в стационар - симптом «пустого подреберья». У неё развился ДВС синдром на 3-й день пребывания в стационаре - кровоточивость из мест инъекций и обширные подкожные гематомы. Носовые и дёсневые кровотечения были у другого ребёнка, у которого отмечалось спутанное сознание, выраженные симптомы интоксикации и диспепсии, в связи с чем, находился на стационарном лечении в течение 43 дней, выписался с улучшением.

Биохимические показатели функции печени: АЛТ и АСТ были повышены в 17 и 12 раз, соответственно, отмечалось повышение тимоловой пробы в 2 раза ($10,5 \pm 0,94$ ед). Эти данные свидетельствуют об остром мезенхимальном воспалении в печени, наряду с выраженным цитолизом гепатоцитов. Признаками нарушения синтеза факторов свертывающей системы печенью явились удлинение протромбинового времени (ПВ) ($27,8 \pm 3,4$ сек) и снижение протромбинового индекса (ПТИ) ($66,3\% \pm 6,4$), которые лабораторно подтверждают тяжелое течение гепатита D у детей. Общий билирубин был повышен почти в 9 раз выше верхней границы нормы ($172,6 \pm 20,3$), 67% которого составила прямая фракция билирубина ($116,0 \pm 17,7$).

Таким образом, анализ клинических проявлений ОGD у детей показал, что во всех наблюдаемых случаях заболевание протекало в тяжелой форме; у пяти из 6 детей имела место коинфекция. У ребенка с суперинфекцией дельта агента на фоне хронической HBV-инфекции, отмечалась фульминантная форма гепатита с летальным исходом. Острый гепатит B с дельта агентом у детей протекал с коротким преджелтушным периодом в 3-5 дней, выраженной интоксикацией, быстрым нарастанием желтухи ($172,6 \pm 20,3$ мкмоль/л), незначительным увеличением печени и селезёнки, интенсивными болями в правом подреберье, геморрагическим синдромом и значительным снижением ПТИ ($66,3\% \pm 6,4$), удлинением ПТ времени ($27,8 \pm 3,4$ сек).

Глава 6 «Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита D (В с дельта агентом, В 18.0 по МКБ 10)» содержит информацию о характеристике течения болезни у пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом в возрастном аспекте, а также в зависимости от молекулярно-генетической картины возбудителей.

6.1. Демографические показатели пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом. Более половины анализируемых больных с хроническим ГД (ХГД) были в возрасте от 25 до 44 лет ($55,1\% \pm 2,7$, 189/343), пациенты в возрасте 18-24 лет составили $13,1\% \pm 1,8$ (45/343), а каждый пятый пациент был в «среднем» возрасте (45-59 лет, $22\% \pm 2,4$, 77/343); лиц старше 60 лет было всего $5\% \pm 1,6$ (16/343). Обращает внимание то, что среди анализируемых больных были 12 детей ($3,5\% \pm 1,0$, средний возраст- $12,1 \pm 0,6$, min-8 лет, max-14,1 лет) и четыре подростка ($1,2\% \pm 0,6$, средний возраст- $16 \pm 0,5$, min-15,4 лет, max-17,4 лет). В общей структуре пациентов мужчины преобладали со статистической значимой разницей ($42,3\% \pm 2,7$, 95% ДИ (37,1-47,5) и $57,7\% \pm 2,7$, 95% ДИ (52,5-62,9), $P < 0,05$, женщины и мужчины, соответственно). Около 40% из числа пролеченных больных были жителями г. Бишкек, также получали лечение пациенты из Джалал-Абадской (19%), Чуйской (15%) и Ошской областей и г. Ош (16%). Из числа детей и подростков также отмечается более частая обращаемость из Джалал-Абадской области (5/12 и 1/4, соответственно), г. Бишкек (2/12 и 2/4, соответственно) и Чуйской области. Почти половина случаев не имели постоянного места работы ($48\% \pm 2,7$, 162/343), каждый пятый случай трудился «рабочим» ($22\% \pm 2,2$, 76/343).

При изучении эпидемиологического анамнеза было выявлено, что $\approx 60\%$ больных ХГД старше 18 лет свое заболевание связывали с получением медицинской помощи. На бытовой контакт с пациентами HBV и/или HDV инфекцией указали около 31% больных; 12%-не могли связать свою болезнь с определённой причиной.

Наличие ранее перенесенных гепатитов отметили 107 больных из 327 лиц старше 18 лет ($32,8\% \pm 2,6$), из них на острый гепатит без этиологического уточнения отметили почти половина группы ($48,6\%$, 52/107). Указали на гепатит В $42,1\%$ (45/107) и всего лишь $9,3\%$ (10/107) пациентов подтвердили, что ранее им был выставлен диагноз «Острый гепатит В с дельта агентом».

У лиц, с первично выявленным ХГД прогрессирование в цирроз печени отмечалось через $8,2 \pm 0,4$ лет. После перенесенного острого гепатита в среднем через $18,0 \pm 1,8$ лет наступало развитие цирроза печени. При этом, у одной пациентки, которая получала противотуберкулезные препараты цирроз печени развился через три года. У троих пациентов с переходом в цирроз печени в течение пяти лет, была алкогольная зависимость, разной степени выраженности,

то есть, у пациентов, имеющих дополнительное токсическое влияние на печень, был более ранний переход в продвинутую стадию гепатита В с дельта агентом.

6.2. Клинико-диагностическая семиотика и тактика лечения пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом. В подглаве содержится информация о течении болезни в зависимости от возраста и молекулярно-генетической картины возбудителей.

6.2.1. Характеристика хронического гепатита В с дельта агентом у взрослых лиц. При проведении анализа данных 327 пациентов ХГД старше 18 лет было установлено, что больные с цитолитической активностью (118/327) превалировали со статистически значимой разницей и составили более половины группы ($63,9\% \pm 2,7$ и $36,1\% \pm 2,7$, $P < 0,05$, с активностью и без активности, соответственно). Из 209 случаев с повышенными показателями АЛТ достоверно превалировали больные с низкой активностью ($55,6\% \pm 3,1$), умеренная активность была у каждого третьего ($33,4\% \pm 2,5$), выраженная - у десятой части ($10 \pm 1,5\%$).

Несмотря на нормальные показатели АЛТ ($n=118$), больше половины пациентов без цитолитической активности, отмечали астению ($58,5\% \pm 4,5$), боли в суставах ($12,7\% \pm 3,1$) и мышцах ($7,6\% \pm 2,4$), не связанные с ревматологическими заболеваниями. Каждый пятый пациент жаловался на головную боль ($20,3\% \pm 3,7$), беспокойный сон ($17,8\% \pm 3,5$), а восемь человек из 118 ($6,8\% \pm 2,3$) на подавленное состояние. С большой долей вероятности можно сказать, что у данных пациентов активность гепатита, цитолиз и воспалительный процесс в печени сохранялись, а лабораторные показатели цитолиза гепатоцитов (АЛТ и АСТ) показывали верхнюю границу нормы, в связи с чем они попали в группу «без активности». Так же было бы целесообразно придерживаться показателей нормы, рекомендованных ВОЗ: АЛТ для женщин - 31 ед/л, для мужчин - 19 ед/л.

Почти все пациенты с цитолитической активностью ХГД ($n=209$) указывали на астению ($98,1\% \pm 1,0$), которая у пациентов с «выраженной» активностью имела интенсивный характер и была причиной ограничения физической активности. Нарушение функции ЦНС, в виде головной боли ($73,7\% \pm 3,0$), плохого сна ($62,2\% \pm 3,4$) отмечали треть, а эмоциональную лабильность - почти половина изучаемой группы ($45,5\% \pm 3,4$). При этом, частота встречаемости симптомов интоксикации у пациентов указанной группы, по сравнению со случаями без цитолитической активности, была выше со статистически значимой разницей.

Из симптомов диспепсии, почти все пациенты с активностью указывали на сниженный аппетит ($91,4\% \pm 1,9$), который у менее половины больных сопровождался тошнотой ($57,4\% \pm 3,4$), чувством «не переваривания» пищи, «застоя» и тяжести в области желудка/кишечника ($56,0\% \pm 3,4$), а у каждого

пятого - рвотой (23,0%±2,9). Одной из часто встречающихся жалоб были «боли и/или тяжесть в области проекции печени» (73,2%±3,1). Пациенты указывали на боли в правом подреберье от правой среднеключичной линии до передней аксиллярной линии с иррадиацией боли под правую лопатку. При этом, болезненность в точке Керра и симптом Ортнера были положительными только у пациентов с сопутствующей желчекаменной болезнью или обострениями холецистита. Также имело место нарушение функции кишечника в виде метеоризма и неустойчивости стула (69,9%±3,2), со склонностью к запорам (56,5%±3,4).

Носовые кровотечения и кровоточивость дёсен, как признак нарушения синтеза факторов свертывания крови, встречались у более половины больных с активным гепатитом (50,2%±3,5 и 66,5%±3,3, соответственно) и почти у каждого десятого - без активности (11,9%±3,0 и 7,6%±2,4, соответственно). Нарушение пигментного обмена у основной части пациентов с активным ХГД проявлялось субиктеричностью склер (74,6%±3,0), слабо насыщенным цветом мочи (70,8%±3,1), особенно по утрам. Хотя лёгкая желтушность кожи отмечалась только у трети анализируемых случаев (37,3%±3,3), кожный зуд встречался значительно чаще (56,5%±3,4). При этом, наличие зуда и его интенсивность часто не зависели от выраженности желтухи. Обращает на себя внимание, что пациенты с умеренной желтухой кожи часто жаловались на постоянный зуд по всему телу, особенно ночью. У больных с более ярким оттенком желтухи отмечался интенсивный зуд, со следами расчёсов по всему телу, с выраженной локализацией на коже живота и спины. Среди пациентов без активности, признаки нарушения пигментного обмена так же встречались, но значительно реже. Указанная симптоматика указывает на наличие холестаза, как за счет цитолиза, так и за счет мезенхимального воспаления печени.

У пациентов с активностью гепатита, АЛТ в среднем была повышена в $5,3 \pm 0,4$, а АСТ в $3,6 \pm 0,2$ норм, коэффициент де Ритиса был достоверно снижен ($0,8 \pm 0,02$ и $1,0 \pm 0,05$, $P < 0,05$, активный и не активный ХГД, соответственно), а тимоловая проба - повышена ($10,3 \pm 0,5$ и $7,0 \pm 0,4$, $P < 0,05$, активный и не активный ХГД, соответственно), чем в сравниваемой группе. При этом, по мере прогрессирования цитолиза и нарастания активности хронического гепатита D, отмечалось снижение синтеза альбумина, несмотря на сохраняющийся уровень общего белка. Также имели место более выраженные нарушения синтеза факторов свёртывающей системы, что обуславливал геморрагический синдром, вплоть до развития ДВС.

Из показателей, имевшие статистическую разницу в зависимости от активности процесса, АЛТ имел обратную умеренную корреляционную связь с уровнем альбумина ($r = -0,3$, $R^2 = 0,11$) и с коэффициентом де Ритиса ($r = -0,3$, $R^2 = 0,09$), т.е. по мере повышения уровня АЛТ отмечалось снижение альбумина и

коэффициент де Ритиса. При этом, повышение уровня АСТ имело более слабое влияние на указанные показатели, чем АЛТ, а коэффициент де Ритиса не имел корреляционной связи с уровнем АСТ.

Независимо от цитолитической активности ХГД, индексы неспецифической реактивности организма (ЛИ, ИСЛМ, ИСЛЭ, ИСНМ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) были повышены, а индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) был достоверно снижен по сравнению с нормой со статистически значимой разницей, что указывает на влияние эндогенной интоксикации при ХГД на изменение реактивности и адаптационного потенциала организма и неспецифической резистентности.

Гепатомегалия УЗ методом была обнаружена почти у каждого второго больного ХГД независимо от его активности ($55,0\% \pm 3,4$ и $55,9\% \pm 4,6$, с и без активности, соответственно). Увеличение селезенки значительно чаще регистрировалось у больных с активной формой ХГД ($71,3\% \pm 3,1$; и $25,4\% \pm 4,0$, $P < 0,05$, с и без активности, соответственно). Средняя площадь селезенки составила $52,4 \pm 3,6$ мм³ (при норме до 40 мм³), диаметр селезеночной вены был в пределах нормы - $5,4 \pm 0,3$ мм. Следовательно, при одинаковой встречаемости гепатомегалии в сравниваемых группах, спленомегалия наблюдалась в 3 раза чаще у больных с активной формой ХГД.

Динамическая фиброэластография печени аппаратом «Фиброскан» проведена 196 пациентам с ХГД. Из них, около 40% (79/196) имели нормальную эластичность печени - F0 (<5,8 kPa по METAVIR). Анализ распределения степени фиброза в зависимости от активности гепатита показал, что у $16,5\% \pm 4,2$ пациентов с не активным ХГД было определено F0, тогда как у больных с активным гепатитом D таковых было достоверно меньше - $4,3\% \pm 1,9$ ($P < 0,05$). У половины пациентов с не активным гепатитом был выявлен фиброз «F1» и «F2» ($22,7\% \pm 4,7$ и $24,1\% \pm 4,7$, соответственно), а у больных с активным ХГД больше наблюдались «F3» и «F4» ($36,8\% \pm 4,5$ и $27,4\% \pm 4,1$, соответственно). Необходимо отметить, что у определённой части больных с не активным ($16,5\% \pm 4,2$) и активным гепатитом ($27,4\% \pm 4,1$) был установлен «F4», хотя клинико-лабораторного подтверждения цирроза печени у них не было. Напоминаем, что изначально в разработку пациенты с ультразвуковой картиной цирроза печени включены не были. Также сохранность белково-образовательной функции печени (общий белок, альбумин) косвенно подтверждает отсутствие клинических признаков цирроза. Для оценки валидности данных фиброэластографии, решено было изучить результаты дополнительных методов оценки фиброза в виде не инвазивных сывороточных тестов: APRI и FIB-4 [Стерлинг Р. К., 2006]. Сравнительный анализ, представленный в табл. 6.1 показал, что APRI и FIB-4 показали «низкую вероятность выраженного фиброза печени» почти у четверти пациентов ($23,5\% \pm 3,0$ и $25,5\% \pm 3,1$, соответственно).

Таблица 6.1 - Данные неинвазивных тестов, ХГД, n=196, 2000-2018 гг.

№ ПП	APRI				FIB-4			
	Градации	n	P _% ±m	95% ДИ	Градации	n	P _% ±m	95% ДИ
1.	≤0,4*	46	23,5±3,0	17,5-29,4	≤1,44*	50	25,5±3,1	19,4-31,6
2.	0,5-2,0**	110	56,1±3,5	49,2-63,1	1,45-3,25**	83	42,3±3,5	35,4-49,3
3.	≥2,1***	40	20,4±2,9	14,8-26,1	≥3,26**	63	32,1±3,3	25,6-38,7
		196				196		

Примечание: * низкая вероятность выраженного фиброза печени
 ** необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени
 *** высокая вероятность фиброза или цирроза печени.

Данные фиброэластографии у 22,4%±3,0 случаев определили F0 и F1, что соответствует вышеуказанной характеристике эластичности печени.

Доля лиц с фиброзом F2-F3 по «Фиброскан» составила 54,6%±3,6 и не имела статистически значимой разницы от данных по APRI и FIB-4 («необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени», 56,1±3,5 и 42,3±3,5, соответственно). А доля пациентов с F4 по фиброскан (45/196, 23,0%±3,0) также не имела статистически значимого отличия от данных APRI и FIB-4 («высокая вероятность фиброза или цирроза печени» 20,4±2,9 и 32,1±3,3).

Таким образом, данные неинвазивных тестов (APRI и FIB-4) и фиброэластографии по определению степени плотности печени при ХГД совпали и свидетельствовали о наличии высоких показателей плотности печени при отсутствии признаков цирроза печени. Весьма вероятно, данная ситуация связана с особенностью патоморфологических изменений в печени при гепатите В с дельта агентом в виде «значительного преобладания некротических изменений над воспалительными» [Ющук Н. Д., 2014]. Не исключается, что некротически измененная ткань печени обеспечивает ускоренное прохождение ультразвука при фиброэластографии и показывает высокий КРа, создавая впечатление развития фиброзной ткани. Полученный результат позволяет рекомендовать использование неинвазивных тестов (APRI и FIB-4) для оценки плотности печени при отсутствии доступа к фиброскан.

Из наблюдаемых 327 больных ХГД противовирусную терапию (ПВТ) получили 105 человек (49,5%), из них женщин составили 58,1% (61/105). Абсолютному большинству пациентов (94,3%, 99/105) в качестве ПВТ были назначены пегилированные ИФН α (пег-ИФН α). Из них пег-ИФН α-2а (Пегасис), 180 мкг/неделю получили 12,1% (12/99), цеpegилированный ИФН α-2b (Альгерон), в дозе 1,5 мкг/кг/нед. - 58,6% (58/99). Комбинацию последнего препарата с аналогом нуклеозида гуанозина - Энтекавиром (0,5 мг в день) -

получали пациенты (29,3%, 29/99) с наличием вирусной нагрузки HBV и HDV в крови. Почти у всех пациентов в течение первого месяца терапии отмечался вирусологический ответ, вместе с этим, наблюдались общеизвестные нежелательные явления ИФН препаратов в виде субфебрильной и фебрильной лихорадки, озноба, артралгии, миалгии, краниалгии и раздражительности (98,1%, 103/105). При этом, артралгии и краниалгии сохранялись у 32 (30,5%) случаев, а плаксивость, раздражительность набирала интенсивность в течение терапии почти у всех больных. Со второго-третьего месяца ПВТ отмечали похудение (95,2%, 100/105), выпадение и изменение качества волос, ломкость и тусклость ногтей (100%). Двое пациентов, получающих Пегасис, отреагировали на первое введение препарата лихорадкой, артралгиями и миалгиями не выраженного характера, в последующем лихорадочная реакция не наблюдалась, отмечали только выпадение волос и психоэмоциональную лабильность на фоне вирусологического ответа организма.

Из-за выраженности лейкопении, тромбоцитопении ПВТ была отменена 18 (17,1%) пациентам в сроке 12-36 недель лечения. Самостоятельно отменили препарат из-за финансовых проблем - 13,3% (14/105) и выехали в Российскую Федерацию для работы и продолжения лечения 12 (11,4%) пациентов. Соответственно, были под наблюдением в течение 48 недель 61 больной, из них получили пег-ИФН α -2a - 46 человек (75,4%) и комбинацию последнего препарата с Энтекавиром - 15 больных (24,6%). При этом стартовая позиция вирусной нагрузки HDV составляла 6-7 \log_{10} (10^7 и 10^6 копий/мл). На 12-й неделе ПВТ нагрузка HDV в среднем снизилась на $\approx 2 \log_{10}$ почти у всех больных. На 24 й неделе у 91,6% (65/71) сохранялся вирусологический ответ, из них низкий уровень вирусной нагрузки (менее 750 копий) был у 38 (58,5%), а неопределяемый уровень у 27 (41,5%) больных. Из 105 случаев, всего 61 пациент получили ПВТ в течение 48 недель; из них у 87% (53/61) пациентов был вирусологический ответ.

После отмены ПВТ через 12 недель прошли обследование 36 пациентов, из них у 22,2% (8/36) был вирусологический возврат, при этом вирусная нагрузка HDV повысилась на $\approx 1-2 \log_{10}$. Трансаминазы у основного числа пациентов с вирусологическим возвратом (6/8) были в пределах нормы, в двух случаях имело место повышение в 1,5-2 нормы. Через 24 недели после отмены ПВТ у 18 из 28 пациентов (64,3%), которые прошли лабораторный мониторинг, были обнаружены вирусы гепатита D. Также были обнаружены вирусы гепатита В в пределах 2-3 \log_{10} у 10 из 18 больных. При этом, пациенты отмечали относительно удовлетворительное самочувствие, восполнение потери веса, восстановление роста волос, нормализацию уровня лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов в общем анализе крови. Через 48 недель после отмены ПВТ прошли контрольное обследование всего 16 больных, так как

многие выехали за пределы страны на заработки. Результаты обследования показали, что у 15 из 16 пациентов имели вирусную нагрузку HDV в пределах $5 \log_{10}$, а 5 из 16 - HBV ($3 \log_{10}$). Активность трансаминазы повысилась в среднем в $1,6 \pm 0,4$ норм, больные отмечали астеновегетативный синдром, снижение толерантности к пищевым нагрузкам. Данные фиброскан показали снижение плотности на 2-4 Кра, что указывает на снижение мезенхимального воспаления и фиброза печени.

Таким образом, проведенный нами анализ клинико-лабораторных особенностей ХГД показал, что в 36% случаев он протекает в неактивной форме, а из числа больных с активной формой (63%) более половины были с низкой активностью гепатита. Лица с показателями выраженного цитолиза (повышение АЛТ в 4-10 раз) составляли - 1/3 часть больных. Следовательно, для ХГД характерно течение в низкой или умеренно активной форме. В то же время, у больных с не активным хроническим гепатитом имели место симптомы интоксикации, нарушения функции пищеварительного тракта, билирубинового обмена. Поэтому, при определении активности гепатита, необходимо ориентироваться не только на показатели цитолиза гепатоцитов, но еще и на клинические проявления болезни.

6.2.2. Клиническая характеристика хронического гепатита В с дельта агентом в зависимости от субтипов HBV и генотипов HDV. У 62 из 64 пациентов с ХГД исследованных молекулярно-генетическим методом, путем ПЦР секвенирования, был идентифицирован 1-й генотип вируса гепатита D - HDV-1. У остальных двоих больных был выявлен (HDV-2). Изучение вируса гепатита В, выявило три субтипа генотипа D (HBV-D1, HBV-D2, HBV-D3). Анализ сочетания генотипов HBV и HDV, показал, что у пациентов с HDV-1 были выявлены HBV-D1 у 44 (68,8%), HBV-D2 у 13 (20,3%) и HBV-D3 у 7 (10,9%) случаев. А у обоих пациентов HDV-2, был 2-й субтип вируса гепатита В (HBV-D2). Сочетание всех трёх субтипов HBV с HDV-1- выявлены у больных из г. Бишкек и Джалал-Абадской области. У двоих пациентов из Джалал-Абадской области выявлен субтип HDV-2/ HBV-D2.

У 17 больных из 64 (26,5%) случаев выявлены клинически значимые мутации, которые отвечают за развитие изменения некоторых характеристик болезни. У одного больного в двух позициях, описанных в литературе как сайты лекарственной устойчивости Р-области, связанные с развитием резистентности к адефовиру, тенофовиру, энтекавиру, обнаружены необычные мутации - 236S и 250P. Мутации HBV, отвечающие за «Возможность репликации вируса, несмотря на вакцинацию и препятствующие выявлению вируса (134N, R122K, 128V)» выявлены в шести случаях (37,3%). Отмечается их наличие при всех субтипах вируса: выявлен у двоих женщин с HBV-D1, у двоих мужчин с HBV-D2 и одной женщины HBV-D3. Мутация, отвечающая за «Ограничение

возможности терапии - M133I» выявлена у двоих женщин с HBV-D1 (11,8%). Обращает внимание то, что из 12 больных HBV-D1 у шести - имела место мутация, отвечающая за развитие ГЦК, из них пятеро были мужчины. Мутация, отвечающая за риск развития ГЦК на фоне цирроза печени, определялась ещё у двоих пациентов (11,8%) из указанной группы. В настоящее время, у троих пациентов из 17 случаев имеющие мутации, наступил летальный исход. Мужчина, 37 лет, из группы имеющие мутации «134N, R122K, 128V» и женщина, 40 лет, из группы «Мутации, ассоциированные с развитием цирроза или ГЦК» умерли от декомпенсированного цирроза печени. Мужчина, 67 лет из группы имеющие «Протяженные делеции, отвечающие за развитие Гепатоцеллюлярной карциномы печени» умер от первичного рака печени. Клинический анализ показал, что среди больных имеющих сочетание первого генотипа HDV и первого субгенотипа HBV, наряду с хронической формой болезни встречались больные в продвинутой стадии болезни - цирроза печени (25%) и ГЦК (8,3%), то есть имела место полиморфная картина болезни, от неактивного хронического гепатита до ГЦК, которая стала причиной летального исхода. При этом, клинически значимые мутации, ассоциированные с развитием цирроза и ГЦК, также встречались только у пациентов данной группы, определяя тяжесть течения болезни. У больных с сочетанием первого генотипа HDV со вторым и третьим субгенотипом HBV, в основном развивалась хроническая форма гепатита В с дельта агентом без продвинутой стадии болезни.

Таким образом, тяжелое течение, более частое прогрессирование гепатита в цирроз (25%) и рак печени (8,3%) можно считать характерными признаками болезни при наличии сочетания HBV-D1 и HDV-1, среди которых отмечено более частое выявление мутации вируса, обуславливающие развитие цирроза и рака печени.

6.2.3. Клиническая характеристика хронического гепатита В с дельта агентом у детей и подростков. Со слов родителей, все дети и подростки не были вакцинированы, часть из них (37,5%, 6/16) - в связи с «медицинскими отводами» по поводу неврологических патологий в период грудного возраста, а 62,5% (10/16) - из-за отказа родителей в связи с их анти-вакцинальной настроенностью. Были из «семейного очага» 6 детей и два подростка, из них у двоих матери болели ХГД, в остальных случаях были инфицированы HDV еще и несколько братьев и сестёр. У двоих детей родители связывают заболевание с хирургическим вмешательством: у одной по поводу заболевания сердца, у другого - была операция на голени. В шести случаях - «заболевание ни с чем не связывали, медицинские манипуляции отрицали. Дома никто вирусным гепатитом не страдал». У семи случаев до 17 лет в анамнезе жизни был отмечен ранее перенесенный острый гепатит: в одном случае указан ОГВ, в другом - ОГД, в пяти - «точно не знают, какой вид ВГ был». У остальных больных

заболевание было выявлено на стадии хронического гепатита, из них случайно выявили при обследовании перед плановыми операциями у троих детей, по поводу жалоб на астению и диспепсию - у четверых, и как контактных - у двоих подростков.

Учитывая малое число выборки, клинические данные представлены в абсолютных цифрах. Все 16 пациентов младше 17 лет ($13,1 \pm 0,6$ лет, min-8,1 лет, max-17,4 лет) получали лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице. По данным истории болезни детей и подростков ХГД, за стационарной помощью обращались пациенты как без цитолитической активности (4/16), так и с активностью гепатита (12/16). Слабость, вялость наблюдались у большинства больных, независимо от активности процесса (3/4 и 11/12, без активности и с активностью, соответственно). Нарушения функции пищеварения в виде сниженного аппетита, боли в животе и в правом подреберье, тошнота встречались чаще у пациентов с умеренной активностью по сравнению с низкой активностью. У двоих больных из трех случаев с низкой активностью была субфебрильная лихорадка, без озноба и потливости. Также, у половины пациентов с умеренной активностью ХГД наблюдались геморрагические проявления в виде кровоточивости дёсен и скудных носовых кровотечений. Нарушения пигментного обмена (иктеричность склер и кожи, зуд, холурия) наблюдались, в основном, у лиц с умеренной активностью. Увеличенные размеры печени по УЗИ были зарегистрированы у всех больных с активностью (12/12) и у половины - без активности (2/4). Спленомегалия была только у части пациентов с активностью (5/12). У пациентов с низкой активностью (3/16) - АЛТ был повышен в среднем в 2,2 раза и средний показатель составил $0,33 \pm 0,06$ мккат/л. А у пациентов с умеренной активностью (9/16) - АЛТ был повышен в 7,4 раза со средним показателем - $0,7 \pm 0,04$ мккат/л. Средний показатель общего билирубина в целом был умеренно повышен - $26,4 \pm 6,6$ ммоль/л. Коэффициент де Ритиса был ниже нормы ($0,7 \pm 0,02$ и $0,9-1,1$, ХГД и норма, соответственно). Белково-образовательная функция печени была сохранна. Картина общего анализа крови: показатели красной крови, гранулоциты, агранулоциты и СОЭ были в пределах нормы. Несмотря на это, индексы неспецифической реактивности организма были повышены по сравнению с нормой со статистически значимой разницей.

Таким образом, у анализируемых детей и подростков, ХГД в основном протекал с выраженной клиникой и умеренной цитолитической активностью. В динамике заболевание оставалось активным в течение ряда лет и у одного ребенка, который был под динамичным наблюдением, перешел в продвинутую стадию болезни «цирроз печени», что явилось причиной летального исхода в подростковом возрасте.

Глава 7 «Бремя вирусного гепатита D (В с дельта агентом) в Кыргызской Республике» содержит данные о социальном и экономическом бремени острой и хронической формы гепатита В без и с дельта агентом.

7.1. Социальное бремя гепатита В с дельта агентом определен с учетом смертности, летальности, с последующим расчетом потери годов потенциальной жизни и ограничения возможности здоровья от болезни печени в целом.

7.1.1. Сравнительный анализ смертности, летальности от острой формы гепатита В без и с дельта агентом. По данным государственной отчетной формы №1 «Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний» в Кыргызской Республике за последние 10 лет (2009-2018 гг.) было выявлено всего 138612 случаев острого вирусного гепатита (ОГ), из них 109 (0,08%) больных с летальным исходом. У 36,7% (40/109) случаев из них смерть наступила от острого гепатита В (ОГВ). Изучение динамики этиологической структуры ОГ за анализируемый период показал, что ОГВ в 2009, 2014, 2017-2018 гг. была причиной смерти каждого второго, а в период 2010-2012 гг. и 2015-2016 гг. каждого третьего умершего пациента. Абсолютно низкая встречаемость смертности от ОГД (1 случай из 109), вероятнее всего объясняется патогенетическими особенностями развития болезни. Выработка антител к HDV класса IgM на 2-3 неделе болезни, обуславливают отрицательные результаты исследования в начале желтушного периода. Поэтому, этиологическое подтверждение острого гепатита В с дельта-агентом запаздывает и пациентам, умершим от данной инфекций, зачастую, диагностируется острый гепатит В.

Население страны было подвержено заболеваемости ОГВ в 31,3 раза меньше, чем острым гепатитом в целом, смертность была ниже в 2,7 раза, а показатель летальности - выше в 11,4 раза (8 и 90 на 10000 заболевших, ОГ и ОГВ, соответственно). Средняя кумулятивная заболеваемость ОГВ за 2009-2018 гг. составила $7,7^0/0000$, с прогрессивным снижением в 2,1 раза или на $5,7^0/0000$, при этом базисный темп понижения составил 52% за изучаемый период ($10,9^0/0000$ и $5,2^0/0000$, 2009 г. и 2018 г., соответственно). Хотя показатель летальности в течение первых пяти лет анализируемого периода снизился в 4,7 раза - на 78,8% ($103,3^0/000$ и $21,9^0/000$, 2009 г. и 2013 г., соответственно), в последующем имел резкий подъем - в 6,2 раза ($21,9^0/000$ и $137,0^0/000$, 2013 г. и 2014 г., соответственно). Уровень смертности подобно летальности снижался в течение первой пятилетки изучаемого периода ($0,11^0/0000$ и $0,02^0/0000$, 2009 г. и 2013 г., соответственно) и повысился в 5 раз в 2014 г. ($0,02^0/0000$ и $0,10^0/0000$, 2013 г. и 2014 г., соответственно). В период 2014-2018 гг., несмотря на тенденцию к росту показателя летальности, смертность стабильно сохранялась на уровне $0,07-0,08^0/0000$, что указывало на сохраняющееся число смертных случаев на фоне снижения заболеваемости.

Сравнение заболеваемости, смертности и летальности детей от острого гепатита В, с аналогичными показателями в общей популяции больных выявило, что за период 2009-2018 гг., средняя кумулятивная заболеваемость ОГВ детей была ниже, по сравнению с общей популяцией больных с указанной патологией в 6,4 раза ($7,7^0/0000$ и $1,2^0/0000$, всего и дети, соответственно), смертность также была ниже в 2,3 раза ($0,07^0/0000$ и $0,03^0/0000$, всего и дети, соответственно); а летальность была выше в 1,8 раза ($89,8^0/0000$ и $165,9^0/0000$, всего и дети, соответственно). Снижение заболеваемости ОГВ детей в 6,4 раза, смертности в - 2,3 раза и повышение летальности в 1,9 раза по сравнению с общепопуляционными показателями указывают на то, что на фоне резкого снижения регистрации случаев ОГВ среди детей, уровень летальных случаев сохраняется. Наличие единичных случаев заболевания ОГВ среди детей, включая грудной и младший детский возраст объясняется тем, что 1-6% детей остаются не привитыми в связи с отказами родителей или медицинскими отводами. Следовательно, высокий смертоносный потенциал ОГВ требует улучшения качества иммунизации детей и расширения охвата взрослых вакцинацией против HBV.

7.1.2. Сравнительный анализ смертности, летальности от хронической формы гепатита В без и с дельта агентом. По данным государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины (ЦСМ), диспансера)», за анализируемые 2010-2018 гг., доля умерших пациентов от ХГД составила 2,6% (41/1610) или 9 умерших на 10 000 000 населения ($0,9^0/000000$), 26 летальных случаев на 1000 заболевших ($255^0/000$). Напоминаем, что в анализируемую группу летальные случаи с циррозом печени не включены.

Анализ девятилетней динамики ХГД показал, что за период 2010-2014 гг. заболеваемость колебалась в пределах $4-8^0/0000$, смертность 2-5 на 10 миллион населения, а летальность от 47 до 79 случаев на 10 000 заболевших. К 2018 г. по сравнению с 2014 г. отмечен рост смертности в 8 раз ($0,2^0/000000$ и $1,6^0/000000$, соответственно) и летальности - в 38 раза ($47^0/000$ и $1786^0/000$, соответственно) на фоне снижения заболеваемости в 4,4 раза ($4,0^0/0000$ и $0,9^0/0000$, соответственно). Что касается ХГВ, за 2010-2017 гг. удельный вес умерших составил 3,7% зарегистрированных случаев (73/1979), что было выше чем при ХГД в 1,4 раза. Необходимо подчеркнуть, что в 2018 г. регистрация ХГВ выросла по сравнению с предыдущим годом в 1,5 раза, что весьма вероятно является результатом улучшения регистрации, нежели ростом заболеваемости. Следовательно, смертность была выше в 1,8 раз ($1,6^0/0000$ и $0,9^0/0000$), а летальность в 1,4 раза ($255^0/000$ и $369^0/000$). Наподобие с ситуацией ХГД, с 2015 г. по 2017 г. отмечалось снижение регистрации случаев, рост показателей смертности и летальности от ХГВ. А в 2018 г. заболеваемость возросла в 1,6 раз, смертность сохранилась на

предыдущем уровне, а летальность снизилась в 1,5 раза. Хотя базисный уровень заболеваемости ХГД снизился на 77%, а ХГВ вырос на 48%, смертность и летальность были выше при ХГВ.

Таким образом, число летальных случаев от ХГВ и ХГД не уменьшается, а за последние два года (2017 и 2018 гг.) на фоне снижения динамики заболеваемости их стало больше. Отмеченное соотношение привело к росту показателя как летальности, так и смертности в течение последних лет, что дает право думать, что не все пациенты с ХГВ и ХГД включаются в отчетные формы (регистрация смертных случаев проводится строго по нозологиям и отражает истинную ситуацию).

7.1.3. Влияние заболеваний печени на ограничение возможностей здоровья. Для изучения влияния ХГД и ХГВ на качество жизни пациентов, был проанализирован «Отчет по числу лиц с ограниченными возможностями здоровья (ЛОВЗ) старше 18 лет с болезнями печени за 2013-2019 гг.», представленный Медико-социальной экспертной комиссией МТиСЗ КР. В связи с тем, что МСЭК отдельный учет инвалидности от ХГД и ХГВ не проводит, представляется анализ данных по ЛОВЗ с патологией печени без нозологического распределения. За период 2013-2019 гг. всего было освидетельствовано 5237 случаев ЛОВЗ с заболеваниями печени. По сравнению с 2013 и 2014 гг., с 2015 года отмечался рост показателя инвалидности, с пиком в 2016 г. ($15,8^0/0000$), с последующей тенденцией к снижению к 2019 г. ($13,0^0/0000$). При этом абсолютный базисный рост инвалидности составил $4,6^0/0000$, а базисный темп прироста - 54,7%. «Значительное выраженное расстройство функции органа» (I группа инвалидности) по болезни печени определена почти у каждого пятого ЛОВЗ (18%), «выраженное расстройство функции органа» (II группа инвалидности) - у трети (71%) и III группа («умеренно выраженное расстройство функции органа») - у десятой части анализируемых больных (11%). На фоне общего роста регистрации ЛОВЗ от болезней печени, достоверно возросла доля лиц с I группой инвалидности в 1,6 раз ($15,9\% \pm 1,7$; 95% ДИ (12,6-19,2) и $25,2\% \pm 0,6$; 95% ДИ (24,0-26,4), 2013 г. и 2018 г., соответственно) и с III группой - в 2,2 раза ($4,8\% \pm 1,0$; 95% ДИ (2,9-6,7) и $10,6\% \pm 0,4$; 95% ДИ (9,7-11,4), 2013 г. и 2018 г., соответственно). Таким образом, данные МСЭК показали, что за последние пять лет отмечается достоверный рост доли ЛОВЗ по болезни печени. При этом, тревожным фактом является наличие роста инвалидности I группы, которые согласно законам естественного течения болезни, имеют большой стаж болезни и риск неблагоприятного исхода. Факт роста доли пациентов с III группой указывает на пополнение рядов пациентов вновь регистрируемыми ЛОВЗ, которые в последующем войдут в долю пациентов со II и I группой инвалидности.

7.1.4. Потерянные годы потенциальной жизни вследствие гепатита В без и с дельта агентом. Для расчета показателя «Потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ)» были использованы данные отчетной формы НСК «С51 - распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за период 2014-2018 гг.

За анализируемое время от ОГД умерли 19, а от ОГВ - 32 пациента. Из них лиц старше возраста ожидаемой продолжительности жизни (70,4-71,3 года) было 2 и 4 человека (ОГД и ОГВ соответственно), которые были исключены из расчета. Следовательно, за период 2014-2018 гг. от ОГВ было потеряно 1258 лет жизни, а от ОГД - 710 лет, при этом коэффициент ППЖ показывает, что потери жизни от ОГД было меньше в 1,8 раза ($4,2\text{‰}$ и $2,4\text{‰}$, ОГВ и ОГД, соответственно).

От ХГД умерли 30 человек, а от ХГВ почти в 2 раза больше (за исключением умерших больных с циррозом печени). При этом, за анализируемый период (2014-2018 гг.) отмечается резкий рост ППЖ от ХГД, по сравнению с 2014 г. в 2017 г. потеря выросла почти в 10 раз. А при ХГВ число ППЖ выросло всего в 2-2,5 раза. За указанные годы от ХГВ было потеряно в 1,6 раза больше потенциальных лет жизни (1108,4 и 690,5, ХГВ и ХГД, соответственно), что подтверждает и соотношение коэффициента потерянных лет на 100 000 населения ($3,7\text{‰}$ и $2,3\text{‰}$, ХГВ и ХГД, соответственно). Следовательно, в 2014-2018 гг. всего умерло 145 больных, имеющих HBsAg, ППЖ в целом составили 3766 лет. Около 70% из них умерли от гепатита В (66%, 96/145), что составило 62,7% от общих потерянных лет (2365/3766,5). Необходимо отметить, что при сравниваемых заболеваниях доля потерянных лет от острых и хронических форм была почти одинаковая.

Таким образом, за анализируемые пять лет (2014-2018 гг.) среди HBsAg - позитивных лиц, включающие острые и хронические формы ГВ и ГД, было потеряно 3767 лет потенциальных лет жизни, из них 34% за счет ВГД. По сравнению с 2014 г. в 2017 г. отмечается резкий рост ППЖ от ХГД (потеря выросла почти в 10 раз), скорость которой выше в пять раз по сравнению с ХГВ.

7.2. Экономическое бремя гепатита В без и с дельта агентом. Сравнительный анализ финансовых затрат на стационарную помощь пациентам с острым и хроническим гепатитом В без и с дельта агентом.

Согласно Закона КР №112 от 18.10.1999 г. «О медицинском страховании граждан в КР» ФОМС возмещает организациям здравоохранения финансовые расходы на каждый застрахованный пролеченный случай. При этом, согласно Закона №14 от 23.01.2019 г. «О бюджете ФОМС при Правительстве КР на 2019 год и прогнозе на 2020-2021 годы», на каждый год утверждается бюджет и определяется сумма возмещения с учетом затратности нозологий.

Для анализа расходов на оказание стационарной помощи пациентам с вирусными гепатитами проведен анализ стоимости пролеченных случаев за последние пять лет (2015-2019 гг.), согласно данным ФОМС. За указанный период в республике было пролечено 7391 HBsAg - позитивных случаев, из них 30% (2213/7391) составили пациенты с острыми формами гепатита В без и с дельта агентом. Нозологическая группировка показала, что 30% получивших стационарное лечение больных были с острыми и хроническими формами ГД.

За анализируемые пять лет суммарная стоимость лечения 7391 пролеченных случаев составила 52,5 млн. сомов, при этом 43,6% были потрачены на лечение ХГВ, 26,3% - ХГД, 25,0 - ОГВ и только лишь 5,1% - на оказание медицинской помощи больным с ОГД. При этом, интересно отметить, что стоимость одного пролеченного случая с ОГД имела самую высокую сумму - 7827 сом, видимо, за счет тяжести течения заболевания, интенсивной терапии и длительности пребывания на койке, на что мы указывали в 5 главе. Затраты для лечения пациентов с хронической формой ГД, были в 5,1 раз, а ГВ в 1,7 раз больше стоимости лечения острой формы болезни.

Для оценки эффективности затрат на вакцинацию против вируса гепатита В в профилактике ВГВ и ВГД решено было провести математически моделирующий расчет на указанное количество больных, полагаясь на данные ВОЗ «Полная серия вакцин против ГВ создает защитный уровень антител у >95% детей раннего, старшего возраста и у молодых людей. В возрасте старше 40 лет защитные свойства первичной вакцинации опускаются ниже уровня 90%». Решено взять средний уровень 92,5% эффективности вакцинации для населения в целом. С учетом прейскуранта цен частных клиник, занимающихся вакцинацией против ВГВ на территории г. Бишкек на апрель 2020 г., среднюю стоимость на 3 инъекции прививки определили в сумме 1000 сом.

По данным ФОМС за указанный период было возмещено 52,5 млн сом на лечение 7391 пациентов с острой, хронической формой ГВ и ГД. В случае вакцинации против ВГВ указанного числа людей, при условии эффективности иммунизации 92,5%, имели бы риск заболеть всего 554 человека. В случае поддержки лечения указанных «возможно болеющих лиц», государство потратило бы 4 млн сом. При стоимости 1000 сом на 3 инъекции вакцины из бюджета понадобилось бы 7,4 млн сом на иммунопрофилактику. Следовательно, государство, потратив 11,4 млн сома, смогло бы сэкономить 41,1 млн сом, а население имело бы доступ к первичной профилактике ГВ и ГД и вторичной профилактике цирроза, и рака печени. Если учесть, что стоимость одного предотвращенного случая составила в среднем 5560 сом, то можно посчитать ежегодное экономическое бремя вирусных гепатитов и сумму финансовых затрат, которую страна смогла бы сэкономить при государственной поддержке вакцинации против ВГВ взрослых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В Кыргызской Республике циркулирует три субтипа генотипа D ВГВ: (D1, D2, D3) и два генотипа ВГД: HDV-1 и HDV-2, обнаружены ранее не идентифицированные в мире штаммы HDV, которые включены в международную базу данных GenBank в 2020 году (регистрационный № MN984407-MN984470). Определены клинически значимые мутации HBV (27,5%), позволяющие вирусам реплицироваться, несмотря на наличие поствакцинального иммунитета, препятствующие выявлению вируса, ограничивающие возможность противовирусной терапии и ассоциированные с развитием цирроза и рака печени.

2. В республике за последние 20 лет заболеваемость детей острым гепатитом В без (ГВ) и с дельта агентом (ГД) снижена до минимума за счет плановой вакцинации новорожденных против ВГВ, а среди взрослых лиц отмечается относительно низкий темп уменьшения заболеваемости. В стране 45% лиц с HBsAg - позитивным статусом инфицированы вирусом гепатита D. У мужчин, по сравнению с женщинами, определяется повышенная заболеваемость ГВ в 1,5 раза, а ГД - в 3 раза. Совершенствована система эпиднадзора: «Носители вируса гепатита В (HBV)» отнесены в группу больных «Хроническим гепатитом В», разработан порядок выявления и извещения о случаях: «Цирроз печени в исходе гепатита В, С и D», «Гепатоцеллюлярная карцинома в исходе гепатита В, С и D», которые включены в алгоритм наблюдения больных вирусными гепатитами на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

3. В стране острый ГД у 55% взрослых больных встречался в виде коинфекции со средней степенью тяжести, у 45% - суперинфекции с тяжелым течением, коротким преджелтушным периодом с фебрильной лихорадкой на фоне выраженных клинических симптомов и волнообразного течения. У детей заболевание протекало в форме коинфекции с тяжелыми проявлениями болезни.

4. Преимущественная циркуляция сочетания HBV-D1 и HDV-1 (69%) характеризовалась тяжелым течением с частым развитием цирроза (25%), рака печени (8,3%) и формированием мутации вируса. Редкая комбинация HDV-1 с HBV-D2 и HBV-D3 (30%) приводила к медленному прогрессированию болезни. Хронический ГД чаще встречался в активной форме (64%) с высокой вирусной нагрузкой (РНК HDV) и выраженными нарушениями свёртывающей и белково-синтетической функции печени, высокой плотностью печени по данным фиброэластографии и сывороточных тестов фиброза (APRI и FIB-4) при отсутствии других подтверждающих клинических, лабораторных и инструментальных признаков цирроза печени.

5. Вирусологический ответ был достигнут у 87% пациентов с хроническим гепатитом дельта, получивших пег-ИФН в течение 48 недель (53/61).

Устойчивый вирусологический ответ после отмены ПВТ через 3 месяца отмечен у 78% (28/36), а ещё через 48 недель - у 1 из 16 обследованных больных.

6. В стране установлено высокое социальное бремя от острой и хронической форм ГВ и ГД за счет увеличения смертности и летальности, что определило ≈ 3800 потерянных годов потенциальной жизни (ППЖ) за период 2014-2018 гг., из них 34% обусловлено ГД. Отмечен рост общей инвалидности от заболеваний печени с $8,4^0/0000$ до $13,0^0/0000$ за последние 5 лет и превалирование доли лиц с выраженной степенью ограничения возможности (инвалидность 1 и 2 группы).

7. Согласно методу математического моделирования, при условии вакцинации против вируса гепатит В (7391) пациентов, пролеченных в 2014-2019 гг. с острой и хронической формой гепатита В с и без дельта агента, затраты составили бы всего 11,4 млн. сом и принесли бы государственному бюджету экономию средств в сумме 41,1 млн сом (8,2 млн. сом/год), тогда как фактические затраты ФОМС за пять лет на их лечение составили 52,5 млн. сом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рассмотреть вопрос о проведении исследований клинически значимых мутаций вирусов HBV в разрезе областей в рамках дозорного эпиднадзора для улучшения мер контрольных мероприятий.

2. Систематически мониторировать внедрение в практику врача первичного и вторичного звена «Руководства по эпидемическому надзору за вирусными гепатитами в КР», утвержденного приказом МЗ КР №524 от 20.07.2018 г. и клинического протокола «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В, С и D», утвержденного приказом МЗ КР №42 от 17.01.2017 г., для обеспечения больных с вирусным поражением печени качественной медицинской помощью.

3. Рассмотреть вопрос включения разработанного плана «Алгоритм ранней диагностики острого гепатита В с дельта агентом на амбулаторном и стационарном уровне» (Приложение 1, 2) в нормативно технические документы, регулирующие оказание медицинской помощи больным с ГД в стране.

4. У больных с хроническим вирусным гепатитом D использовать сывороточные тесты определения фиброза печени (APRI и FIB-4) для оценки плотности печени при отсутствии доступа к фиброэластографии («Фиброскан»).

5. Рассмотреть вопрос о возмещении затрат на вакцинацию против ВГВ взрослым лицам через систему ФОМС для снижения затрат на лечение больных с ГВ, ГД, цирроза и рака печени в их исходе.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ногойбаева, К. А.** Динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом D в Кыргызской Республике за период 2010-2013 гг. [Текст] / К. А. Ногойбаева, А. Т. Тургунбаева, Д. С. Бекенова // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, - 2014. - № 2-1. - С. 103. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=35079752>
2. **Ногойбаева, К. А.** Заболеваемость детей хроническими вирусными гепатитами В и D, 2010-2013 гг., Кыргызстан [Текст] / К. А. Ногойбаева, К. Т. Касымбекова, С. Т. Тобокалова и др. // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. - Бишкек, - 2015. - № 4. - С. 139-141. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=25580228>
3. **Ногойбаева, К. А.** К вопросу о молекулярной эпидемиологии гепатита D в Кыргызстане [Текст] / Ю. В. Останкова, К. А. Ногойбаева, А. В. Семенов и др. // Медицинский академический журнал. - Санкт Петербург, - 2015. - Т. 15. - № 2. - С. 73-78. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=24037424>
4. **Ногойбаева, К. А.** Некоторые клинические аспекты хронического вирусного гепатита В с дельта агентом, г. Бишкек, 2010-2012 гг. [Текст] / К. А. Ногойбаева, Г. М. Заирова // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, - 2015. - № 6. - С. 47-49. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=38164021>
5. **Ногойбаева, К. А.** Пути передачи вируса гепатита дельта у взрослых г. Бишкек, 2010-2012 гг. [Текст] / К. А. Ногойбаева // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, - 2015. - № 6. - С. 50-52. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=38164022>
6. **Ногойбаева, К. А.** Уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом дельта в разрезе регионов Кыргызстана, 2010-2013 гг. [Текст] / К. А. Ногойбаева, С. Т. Тобокалова, К. Т. Касымбекова, Г. М. Заирова // Известия ВУЗов Кыргызстана. - Бишкек, - 2015. - № 7. - С. 33-35. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=25408982>
7. **Ногойбаева, К. А.** Особенности молекулярной эпидемиологии сочетанной инфекции ВГВ/ ВГD в Кыргызстане [Текст] / А. В. Семенов, Ю. В. Останкова, К. А. Ногойбаева и др. // Инфекция и иммунитет. - Санкт-Петербург, - 2016. - Т. 6. - № 2. - С. 141-150. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=26192458>
8. **Ногойбаева, К. А.** К вопросу неактивного носительства вируса гепатита В (HBsAg) [Текст] / С. Т. Тобокалова, Д. С. Бекенова, К. А. Ногойбаева и др. // Здравоохранение Кыргызстана. - Бишкек. - 2017. - № 4. - С. 68-72. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=32741747>
9. **Ногойбаева, К. А.** Клиническая характеристика острого гепатита В с дельта агентом в Кыргызстане [Текст] / К. А. Ногойбаева, С. Т. Тобокалова // Научные исследования в Кыргызской Республике. - Бишкек. - 2019. - № 3 - С. 10-17. - <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42853042>
10. **Ногойбаева, К. А.** Хронический гепатит В без и с дельта агентом в Кыргызстане (эпидемическая ситуация, клинические особенности) [Текст] / К. А. Ногойбаева, С. Т. Тобокалова, Д. С. Бекенова и др. // Инфекция и

иммунитет. - Санкт-Петербург, - 2019. - Т. 9. - № 3-4. - С. 577-582. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=41310863>

11. **Ногойбаева, К. А.** Заболеваемость, смертность и летальность от хронического гепатита В без и с дельта агентом в Кыргызстане за период 2010-2017 гг. [Текст] / К. А. Ногойбаева, С. Т. Тобокалова, К. Т. Касымбекова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - Москва, - 2019, - № 10. - С. 39-44. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=42394530>

12. **Ногойбаева К. А.** Этиологическая и эпидемиологическая характеристика летальности от острого вирусного гепатита, Кыргызстан, 2009-2018 гг. [Текст] / К. А. Ногойбаева, С. Т. Тобокалова. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - Москва, - 2020. - Т. 97. № 1. - С. 40-46. - <http://elibrary.ru/item.asp?id=42457674>

13. **Ногойбаева, К. А.** Распространённость клинически значимых мутаций вируса у больных хроническим вирусным гепатитом В [Текст] / Ю. В. Останкова, А. В. Семёнов, Е. Б. Зуева, К. А. Ногойбаева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, - 2020. - Т. 65. № 1. - С. 61-66. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=41800766>

14. **Ногойбаева, К. А.** Клинико-лабораторная характеристика больных хроническим гепатитом В в зависимости от HBeAg-статуса на территории Кыргызской Республики [Текст] / С. Т. Тобокалова, К. А. Ногойбаева, Д. С. Бекенова и др. // Инфекционные болезни. - Москва, - 2020. - Т. 18. № 1. - С. 17-22. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=42811199>

15. **Ногойбаева, К. А.** Филогенетический анализ и характеристика полноразмерных последовательностей генома вируса гепатита дельта, выделенных у больных хроническим вирусным гепатитом В/D в Кыргызской Республике [Текст] / Ю. В. Останкова, К. А. Ногойбаева, Е. Б. Зуева и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, - 2020. - № 1. - С. 124-132. - <https://elibrary.ru/item.asp?id=42726727>

Ногойбаева Калысбубу Асанбековнанын «Кыргыз Республикасындагы D вирустук гепатити (эпидемиологиясы, клиника, дарылоо)» деген темада 14.01.09 - инфекциялык оорулар жана 14.02.02 - эпидемиология адистиктери боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуу даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: курч гепатит D, өнөкөт гепатит D, клиника, дарылоо, эпидемиология, социалдык - экономикалык жүгү.у

Изилдөөнүн максаты: Козгогучтун молекулярдык-генетикалык өзгөчөлүгүн, эпидемиологиялык процессти жана ушул инфекциянын учурдагы клиникалык-лабораториялык мүнөздөмөлөрүн изилдөөнүн негизинде эпидемиялык жана клиникалык көзөмөлдүн сапатын жогорулатуу жолу менен Кыргыз Республикасында D гепатит оорусунун экономикалык жана социалдык жүгүн азайтуу.

Изилдөөнүн объектиси: дельта агентүү (ГD) курч жана өнөкөт В вирустук гепатит менен ооруган бейтаптар.

Изилдөөнүн предмети: курч жана өнөкөт ГD оорусунун козгогучунун молекулярдык-генетикалык мүнөздөмөсү; жабыркагандык, майыптык, өлүмдүүлүк; клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрү; социалдык жана экономикалык жүгү.

Изилдөө ыкмалары: молекулярдык-генетикалык, эпидемиологиялык, клиникалык, серологиялык (ИФА), вирусологиялык (ПЧР), инструменталдык (УЗИ, “Фиброскан”) жана статистикалык.

Изилдөөнүн жыйынтыктары жана анын жаңычылыгы: Кыргыз Республикасынын аймагында HDV жана HBVнын мурда белгисиз штаммдары аныкталып, GenBankка киргизилди жана HBVнын клиникалык жактан маанилүү мутациялары табылды (26,5%). Өлкөдө HBsAg-позитивдүү адамдардын 45% гепатит D вирусун жуктурган. Көзөмөл системасы "Гепатит В вирусун (HBV) алып жүрүүчүлөрдү" "Өнөкөт гепатит В" катары кароо жана В, С, D гепатитинин натыйжасында өөрчүгөн боор циррозун жана рагын каттоо чечими менен өркүндөтүлдү. Чоңдордун 55%да курч ГD орто оорлукта өткөн коинфекция, ал эми 45% - оор акыбалда өткөн суперинфекция формасында кездешкен. Балдарда көпчүлүк учурда оор түрдө өткөн коинфекция байкалган. HBV-D1 менен HDV-1 айкалышы 69% учурда кездешип, боордун циррозуна (25%) жана рагына (8,3%) алып келүүсү менен мүнөздөлгөн. Өлкөдө гепатит В жана D оорусунун социалдык оор жүгү - потенциалдуу өмүрдүн 3800 жылы жоготулган, анын ичинен 34% - дельта агенттүү В гепатити менен байланыштуу болгон.

Колдонуу даражасы же колдонуу боюнча сунуштар: КР Саламаттык сактоо министирлигинин (ССМ) 20.07.2018-ж. №524 буйругу менен бекитилген "Кыргыз Республикасында вирустук гепатитти эпидкөзөмөлдөө боюнча колдонмо" жана КР ССМ 17.01.2017-ж. №42 буйругу менен бекитилген "В, С жана D гепатиттерин диагностикалоо, дарылоо жана алдын алуу" клиникалык протоколу иштелип чыкты.

Колдонуу тармагы: инфекциялык оорулар, эпидемиология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны на тему «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.09 - инфекционные болезни, 14.02.02 - эпидемиология

Ключевые слова: острый гепатит D, хронический гепатит D, клиника, лечение, эпидемиология, социально - экономическое бремя.

Цель исследования: Снижение экономического и социального бремени гепатита D в Кыргызской Республике, путём улучшения качества эпидемиологического и клинического надзора на основе изучения молекулярно-генетических особенностей возбудителя, эпидемиологического процесса и клинико-лабораторной характеристики современного течения данной инфекции.

Объект исследования: пациенты с острым и хроническим гепатитом В с дельта агентом (ГД).

Предмет исследования: молекулярно-генетическая характеристика возбудителей; заболеваемость, инвалидность, смертность; клинико-лабораторные особенности; социальное и экономическое бремя острого и хронического ГД.

Методы исследования: молекулярно-генетические, эпидемиологические, клинические, серологические (ИФА), вирусологические (ПЦР), инструментальные (УЗИ, «Фиброскан») и статистические.

Полученные результаты и их новизна: Впервые в Кыргызской Республике обнаружены ранее не идентифицированные в мире штаммы HDV и HBV, которые были включены в GenBank и определены клинически значимые мутации HBV (26,5%). В стране 45% HBsAg-позитивных лиц имеют вирус гепатита D. Совершенствована система эпиднадзора: «Носители вируса гепатита В (HBV)» отнесены в группу больных «Хроническим гепатитом В» и налажен учет цирроза и рака печени в исходе гепатита В, С и D. Острый ГД у 55% взрослых больных встречался в виде коинфекции со средней степенью тяжести, а у 45% - суперинфекции с тяжелым течением. У детей заболевание протекало в форме тяжелой коинфекции. Сочетание HBV-D1/HDV-1 встречалась у 69% случаев и характеризовалось частым развитием цирроза (25%) и рака печени (8,3%). В стране установлено высокое социальное бремя - 3800 потерянных лет потенциальной жизни от гепатита В и D, из них 34% - обусловлено ГД.

Степень использования или рекомендации по использованию: Разработаны «Руководство по эпиднадзору за ВГ в КР», приказ МЗ КР №524 от 20.07.2018 г. и клинический протокол «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В, С и D», приказ МЗ КР № 42 от 17.01.2017 г.

Область применения: инфекционные болезни, эпидемиология.

RESUME

of the thesis of Nogoibaeva Kalysbubu Asanbekovna on “Viral hepatitis D in the Kyrgyz Republic (epidemiology, clinic, treatment)” for the degree of doctor of medical sciences. specialty: 01.14.09 - infectious diseases, 02.14.02 - epidemiology

Key words: acute hepatitis D, chronic hepatitis D, clinic, treatment, epidemiology, socio-economic burden.

Objective of the study: Reducing the economic and social burden of hepatitis D in the Kyrgyz Republic by improving the quality of epidemiological and clinical surveillance based on studying the molecular genetic characteristics of the pathogen, epidemiological process and clinical and laboratory characteristics of the current course of this infection

Study object: patients with acute and chronic viral hepatitis B with a delta agent (HD).

Subject of research: molecular genetic characteristics of pathogens; morbidity, disability, mortality; clinical and laboratory features; social and economic burden of acute and chronic HD.

Research methods: molecular genetic, epidemiological, clinical, serological (ELISA), virological (PCR), instrumental (ultrasound, «Fibroscan») and statistical.

The obtained results and their novelty: For the first time in the Kyrgyz Republic, previously unidentified strains of HDV and HBV were discovered in the world, which were included in GenBank and clinically significant HBV mutations were identified (26.5%). In the country, 45% of HBsAg-positive people are infected with the hepatitis D virus. The surveillance system has been improved: "Carriers of hepatitis B virus (HBV)" have been assigned to the group of patients with "Chronic hepatitis B" and an account has been established for cirrhosis and liver cancer in the outcome of hepatitis B, C and D. The acute HD in 55% of adult patients occurred in the form of co-infection with moderate severity, and in 45% - superinfection with a severe course. In children, the disease proceeded in the form of coinfection with severe manifestations of the disease. The predominant circulation of HBV-D1 / HDV-1 (69%) was characterized by frequent development of cirrhosis (25%) and liver cancer (8.3%). The country has a high social burden, 34% of 3800 lost years of life are due to HD.

The degree of use or recommendations for use: Developed "Guidelines for the epidemiological surveillance of hepatitis B in the KR", the order of the Ministry of Health of the KR No. 524 dated July 20, 2018 and the clinical protocol "Diagnostics, treatment and prevention of hepatitis B, C and D", order of the Ministry of Health No. 42 dated January 17, 2017.

Applications: Infectious Diseases, Epidemiology

Подписано к печати 20.11.2020 г.; Формат 60 х 90/16

Бумага офсетная. Объем 1,3 п.л.; тираж 100 экз.

Отпечатано в НПО «ПМ»

г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34

Тел. 54-45-81