

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ им. С. Б. ДАНИЯРОВА**

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты

доктор медицинских наук, профессор
Тобокалова С.Т.

доктор медицинских наук, профессор
Касымбекова К.Т.

г. Бишкек – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D (B с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ)	15
1.1. Этиология и эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту B с дельта агентом в мире	15
1.2. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита B с дельта агентом и перспективы лечения	32
1.3. Состояние изученности вирусного гепатита B без и с дельта агентом в Кыргызстане	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Объекты анализа эпидемиологических данных по острому и хроническому гепатиту B с дельта агентом	64
2.2. Объект и объемы исследований пациентов с острым и хроническим гепатитом B с дельта агентом	65
2.3. Объект и методы лабораторных исследований пациентов с острым и хроническим гепатитом B с дельта агентом	68
2.4. Объект и методы инструментальных исследований пациентов с острым и хроническим гепатитом B с дельта агентом	74
2.5. Объект и методы молекулярно-генетического исследования HBV и HDV	76
2.6. Статистический анализ клинических и лабораторных данных анализируемых пациентов	79
ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D (B с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	84

3.1. Молекулярно эпидемиологические исследования возбудителя гепатита В с дельта агентом	84
3.1.1. Генотипы и субтипы вируса гепатита В (HBV)	84
3.1.2. Клинически значимые мутации вируса гепатита В	94
3.2. Молекулярно эпидемиологические исследования вируса гепатита D (HDV)	97
ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИРУСНОМУ ГЕПАТИТУ D (В С ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	109
4.1. Анализ эпидемиологических показателей острого ГВ (ОГВ) и ГD (ОГD) за период 1999-2018 гг.	109
4.2. Сравнительный анализ эпидемиологических данных хронического ГВ (ХГВ) и ГD (ХГD) за период 2010-2018 гг.	121
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОГО ГЕПАТИТА D (В С ДЕЛЬТА АГЕНТОМ, В 16.0 И В 16.1 ПО МКБ 10)	133
5.1. Демографическая характеристика пациентов с острым гепатитом В с дельта агентом	133
5.2. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В с дельта агентом у лиц старше 16 лет	140
5.3. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В с дельта агентом у детей	162
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА D (В С ДЕЛЬТА АГЕНТОМ, В 18.0 ПО МКБ 10)	174
6.1. Демографические показатели пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом	174
6.2. Клинико-диагностическая семиотика и тактика лечения пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом	187

6.2.1. Характеристика хронического гепатита В с дельта агентом у взрослых лиц	189
6.2.2. Клиническая характеристика хронического гепатита В с дельта агентом в зависимости от субтипов HBV и генотипов HDV	213
6.2.3. Клиническая характеристика хронического гепатита В с дельта агентом у детей и подростков	219
ГЛАВА 7. БРЕМЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D (В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	230
7.1. Социальное бремя гепатита В с дельта агентом	230
7.1.1. Сравнительный анализ смертности, летальности от острой формы гепатита В без и с дельта агентом	230
7.1.2. Сравнительный анализ смертности, летальности от хронической формы гепатита В без и с дельта агентом	238
7.1.3. Влияние заболеваний печени на ограничение возможностей здоровья	241
7.1.4. Потерянные годы потенциальной жизни вследствие гепатита В без и с дельта агентом	245
7.2. Экономическое бремя гепатита В без и с дельта агентом	248
Сравнительный анализ затрат ФОМС на стационарную помощь пациентам с острым и хроническим гепатитом В без и с дельта агентом	
ВЫВОДЫ	254
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	255
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	257
ПРИЛОЖЕНИЯ 1-2	284

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаргатаминотрансфераза
α -ИФН	– альфа интерферон
ВГ	– вирусный гепатит
ВГА	– вирусный гепатит А
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусные гепатиты С
ВГD	– вирусные гепатиты D
ВГЕ	– вирусные гепатиты E
ВИЧ	– Вирус иммунодефицита человека
ВО	– вирусологический ответ
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЦК	– Гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПЗиГСЭН	– Департамент профилактики заболевания и госсанэпид надзора
ДВС	– Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИФА	– иммуноферментный Анализ
ИФН	– интерферон
КР	– Кыргызская Республика
ЛУИН	– Лица употребляющие инъекционные наркотики
МСЭК	– Медико-социальная экспертная комиссия
МЗ	– Министерство здравоохранения
МТ и СЗ	– Министерство труда и социальной защиты
НСК	– Национальный статистический комитет
НКП	– Национальный календарь прививок
ОГА	– острый вирусный гепатит А
ОГВ	– острый вирусный гепатит В

ОГС	– острый вирусный гепатит С
ОГD	– острый вирусный гепатит D
ОРИТ	– отделение реанимационной и интенсивной терапии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ПВТ	– противовирусная терапия
ПГ	– портальная гипертензия
Пег - ИФН	– пегилированный интерферон
ПМСП	– первичная медико-санитарная помощь
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПВ	– протромбиновое время
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РКИБ	– Республиканская клиническая инфекционная больница
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ФОМС	– Фонд обязательного медицинского страхования
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ХГD	– хронический гепатит D
ЦП	– цирроз печени
HBV	– вирус гепатита В
HCV	– вирус гепатита С
HCD	– вирус гепатита D
anti HDV	– антитела к вирусу гепатит D
Ig A, M, G	– иммуноглобулины

ВВЕДЕНИЕ

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 человек [Patel E. U., 2019]. Так, в отдельных районах России доля пациентов с антителами к HDVAg среди HBsAg-положительных 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, анализ генотипов вируса гепатита В показал преобладание D в Казахстане (91,3%), Таджикистане (94,1%) и Узбекистане (87%) [Kato H. et al., 2002, Khan A. et al., 2008, Абжапарова Б. С., 2020]. В Казахстане в исследованиях обнаружена циркуляция только генотипа 1 вируса гепатита D.

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, если использовать современные схемы лечения, принятые в Европе, то требуется до 40-50 тысячи 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 приводит 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 вопросов клинического течения гепатита В с дельта агентом, в зависимости от генотипа и клинически значимых мутаций вирусов, потребность в совершенствовании системы эпидемиологического надзора и определении бремени гепатита В с дельта агентом послужили основанием для выбора темы диссертации.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами),

основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Диссертационная работа выполнена в рамках Национальных программ («Вирусные гепатиты в Кыргызской Республике (2011–2015 гг.)», приказ МЗ КР №183 от 11.06.2011 г., Целевая программа «Стратегия борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2017–2022 гг.», приказ 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. Изучить молекулярно-генетическую характеристику вирусов гепатита В (HBV) и D (HDV), циркулирующих на территории Кыргызской Республики.
2. Провести анализ данных системы эпидемиологического 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 генотипов возбудителей.
5. Определить социально-экономическое бремя инфекций, связанной с вирусами гепатита В и D с оценкой экономической эффективности вакцинации против гепатита В в профилактике гепатита D.

Научная новизна работы

1. В КР 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 25%

обследованных лиц, позволяющие вирусу реплицироваться, даже при наличии поствакцинального иммунитета, препятствующие лабораторному выявлению вируса, ограничивающие возможность противовирусной терапии и способствующие развитию цирроза и рака печени.

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 (ГД). 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», «Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) в исходе гепатита В, С и D».

3. В КР впервые установлено, что острый ГД у взрослых в 55% случаев встречается в форме коинфекции со средней степенью тяжести, в 45% случаев - суперинфекции, которая протекает тяжелее в 2 раза (43%) с коротким преджелтушным периодом, фебрильной лихорадкой на фоне выраженных клинических симптомов, спленомегалии и волнообразным течением. У детей в большинстве случаев наблюдалась коинфекция с тяжелым течением.

4. Впервые проведен сравнительный анализ субтипов HBV и генотипов HDV у больных хроническим ГД. Установлено частое сочетание HBV-D1 с HDV-1 (69%), способствующее развитию продвинутой стадии болезни – цирроза (25%) и рака печени (8,3%). Выявлены мутации вируса, ассоциированные с развитием цирроза и рака печени только у больных с указанным сочетанием вирусов. 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 признаков фиброза и цирроза печени.

Впервые установлено высокое социальное бремя от острой и хронической форм ГВ и ГД, за счет увеличения смертности и летальности; из 3800 потерянных лет потенциальной жизни 34% было обусловлено ГД. За последние 5 лет отмечен рост общей инвалидности от заболеваний печени с 8,4⁰/0000 до 13,0⁰/0000 (2013 г. и 2019 г., соответственно) и превалирование доли (89%) лиц с выраженной степенью ограничения возможности (инвалидность 1 и 2 группы). Методом математического моделирования и прогнозирования определена стоимость одного предотвращенного случая гепатита В (5600 сом) и возможность экономии государственных средств в сумме 41,1 млн. сом, возмещаемых Фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС) при Правительстве КР на лечение 7391 больных с гепатита 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

Тяжелое течение 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 ГД.

Разработанное «Руководство по эпидемиологическому 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 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.

Установленные социальное и экономическое бремя ГВ и ГD, 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 больных ВГ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В КР установлена циркуляция субтипов генотипа D ВГВ (D1, D2, D3) и генотипов вируса D (HDV-1 и HDV-2), разное их сочетание оказывают влияние на клиническое течение ГD. 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 требует совершенствования системы 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», «Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) в исходе гепатита В, С и D».

3. В Кыргызстане острый ГД у взрослых в 55% случаев встречается в форме коинфекции со средней степенью тяжести, в 45% случаях – суперинфекции, которая протекает тяжелее в 2 раза (43%). У детей в большинстве случаев наблюдалась коинфекция с тяжелым течением.

4. При хроническом ГД доминирует 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%), характеризуется мягким течением болезни. Хронический ГД часто протекает в активной форме (64%) с клинико-лабораторными и инструментальными изменениями.

5. Повышение смертности и летальности, рост инвалидности от болезней печени, в том числе, ГВ и ГД, определяют высокий показатель потерянных лет потенциальной жизни (3800 лет) и значимость социального бремени болезни для страны. Математическим моделированием и прогнозированием установлено, что государственная поддержка (ФОМС) вакцинации против ВГВ взрослых лиц приведет к 4-кратной экономии финансовых средств, потраченных на лечебные мероприятия.

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 доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, посвященных Международному дню

борьбы с гепатитами, 28 июля, в городах Кара-Кол (2015 г.), Талас (2015 г.), Баткен (2016 г.), Ош (2017 г.), Нарын (2018 г.) и Токмок (2019 г.). Также на Международном конгрессе «Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя-2017» (г. Алматы, 2017 г.) и на Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию профессора Куттыкужановой Г.Г. (г. Алматы, 2019 г.) и на 1-ой выездной научно-практической школе-конференции Российского научного общества иммунологов (г. Бишкек, 2020 г.)

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Всего по теме диссертации опубликованы 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Кыргызской Республики, из них 4 в журналах, индексируемых Scopus, 1 - Web of Science, 10 - РИНЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 286 страницах компьютерного текста (на 256 страницах без учета библиографического списка и приложения), включает перечень условных обозначений символов и терминов, введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований и их обсуждение (семь глав), выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель литературы включает 240 источников, работа иллюстрирована 53 рисунками, 62 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D (В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ)

1.1. Этиология и эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту В с дельта агентом в мире

Жизненный цикл вируса гепатита В и D в свете последних научных открытий. Вирион вируса гепатита В (HBV) и его нуклеокапсид были охарактеризованы в начале 1970-х годов. Система дельта-антиген-антитело у носителей HBsAg впервые было описано М. Risetto и его командой в середине 1970-х годов (Турин, Италия). Исследования ученых показали, что дельта-антиген отличается от других известных антигенных специфичностей вируса гепатита В (HBV), при этом присутствие HBsAg в крови всех пациентов с новым антигеном указывало на их прочную связь [1].

С конца 1970-х годов исследование было продолжено на базе Национального института здоровья (НИН) в Бетесде (штат Мэриленд, Соединенные Штаты Америки). При этом, были проведены экспериментальные исследования на шимпанзе, ранее не подвергавшихся воздействию HBV и на животных иммунизированных против HBV, которые имели высокий титр анти-HBs. Шимпанзе в каждой из этих групп инокулировали HBsAg-позитивной сывороткой, содержащей дельта-антиген. Экспрессия дельта-антигена не была обнаружена у неинфицированных животных HBV или у животных, иммунных к нему. Дальнейшие исследования передачи проводились у шимпанзе, которые уже были хроническими носителями HBV, инокуляция этих животных приводила к появлению больших количеств внутripеченочного дельта-антигена. Таким образом, на экспериментальной модели, в короткий срок было

определено наличие специфической ядерной флуоресценции, которая отличалась от типичной ядерной флуоресценции, обычно обнаруживаемой у пациентов с HBV инфекцией, тем самым доказав, что дельта не была антигеном HBV. Дополнительные эксперименты показали, что дельта-антиген является белковым компонентом дефектного РНК-вируса, нуждающегося в HBV для репликации в гепатоцит. В 1982 году весь его геном был клонирован и секвенирован, вследствие чего удалось идентифицировать новый и уникальный вирус человека с кольцевым РНК-геномом около 1700 оснований – вирус гепатита D (HDV), который являлся самым маленьким известным инфекционным агентом. В эти же годы было определено что HDV передается парентеральным путем, также как HBV. Прямая парентеральная инокуляция являлась наиболее быстрореализуемым путем инфицирования HBsAg-позитивных больных. Исследования титрования инфекционности у шимпанзе показали, что вирус может быть перенесен на HBsAg-позитивных животных с HDV-позитивной сывороткой, разведенной в 10 - 11 раз. В отличие от ВГВ, вертикальная передача от матери к потомству, гомосексуальный контакт или внутрибольничное воздействие, имели менее выраженный риск передачи HDV по сравнению с гемоконтактным путем [2].

Исследования инфекционности на шимпанзе, предоставили возможность понимания концепции коинфекции и суперинфекции гепатита D. M. Risetto и его команда смогли определить серологическую картину болезни в зависимости от одномоментности или последовательности заражения HBV и HDV. Полученные данные по динамике появления в крови антигена и антител, помогли в вопросах лабораторной диагностики и определении острой и хронической стадии гепатита D. Лабораторные тесты (анти-HDV) были быстро разработаны после открытия HDV, их использование ускорило понимание глобальной эпидемиологии гепатита D. Что дало многим странам, возможность выделения больных с HDV из общей группы пациентов с HBV инфекцией путем разработки системы эпид надзора и определить эпидемиологическую ситуацию в стране. [3].

В 2015 г. ученые Университета Принстон, Нью Джерси, США (Бенджамин Ю. и Плосс А.), в своей публикации, показали, что в связи с ограниченной доступностью, высокой стоимостью и этическими проблемами в большинстве стран был запрет на использование шимпанзе для биомедицинских исследований. В качестве альтернатив для исследования патогенеза развития болезни и возможности применения лечебных и профилактических препаратов использовались, генетически схожие вирусы, но без особого успеха, так как оба указанных вируса, имеют узкий диапазон хозяев, ограниченный людьми и шимпанзе. При этом, к ортогепадновирусам (Orthohepadnaviruses), куда входит вирус гепатита В, относятся еще пять видов вируса, циркулирующие у летучей мыши, мохнатой обезьяны и различных грызунов (WHV) [4].

Большим достижением было открытие, что вирионы HDV, псевдотипированные белками оболочки WHV, могут инфицировать гепатоциты сурка, вызывая заболевания печени и ГЦК [5,6]. Что дало возможность тестирования способности аналогов нуклеозидов (АН) подавлять виремию HBV и исследовать, как мутации вируса могут приводить к устойчивости к АН [7].

Вирус гепатита В уток и гусей (DHBV), другой родственный гепаднавирус, сыграл важную роль в расшифровке механизма репликации HBV и образовании ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), стабильной матрицы для всех транскриптов HBV [8]. В итоге, изучение родственных гепаднавирусов позволило лучше понять жизненный цикл и патогенез гепаднавируса. Однако существуют значительные различия в последовательности между HBV человека и родственными гепаднавирусами [9], в связи с чем, использование этих суррогатов для тестирования препаратов было проблематичным, в связи с чем пациенты с HDV-инфекцией, оставались без доступа к высоко эффективной и безопасной лекарственной терапии, обеспечивающий полную элиминацию вируса из организма [4].

Учитывая тесную связь жизнедеятельности HDV с HBV, решено характеристику этиологии гепатита D начать с описания филогенетического

древа и географического распространения гепадновирусов в мире, полученных на основании молекулярно генетических исследований ученых Научного института биоинформатики, Италия и опубликованных в 2019 году [10]. Авторы указывают, что к настоящему времени описаны девять генотипов HBV (A – I) плюс предварительный (J) [11]. На рис. 1.1., А, представлено расстояние филогенетических веток родственных гепадновирусов.

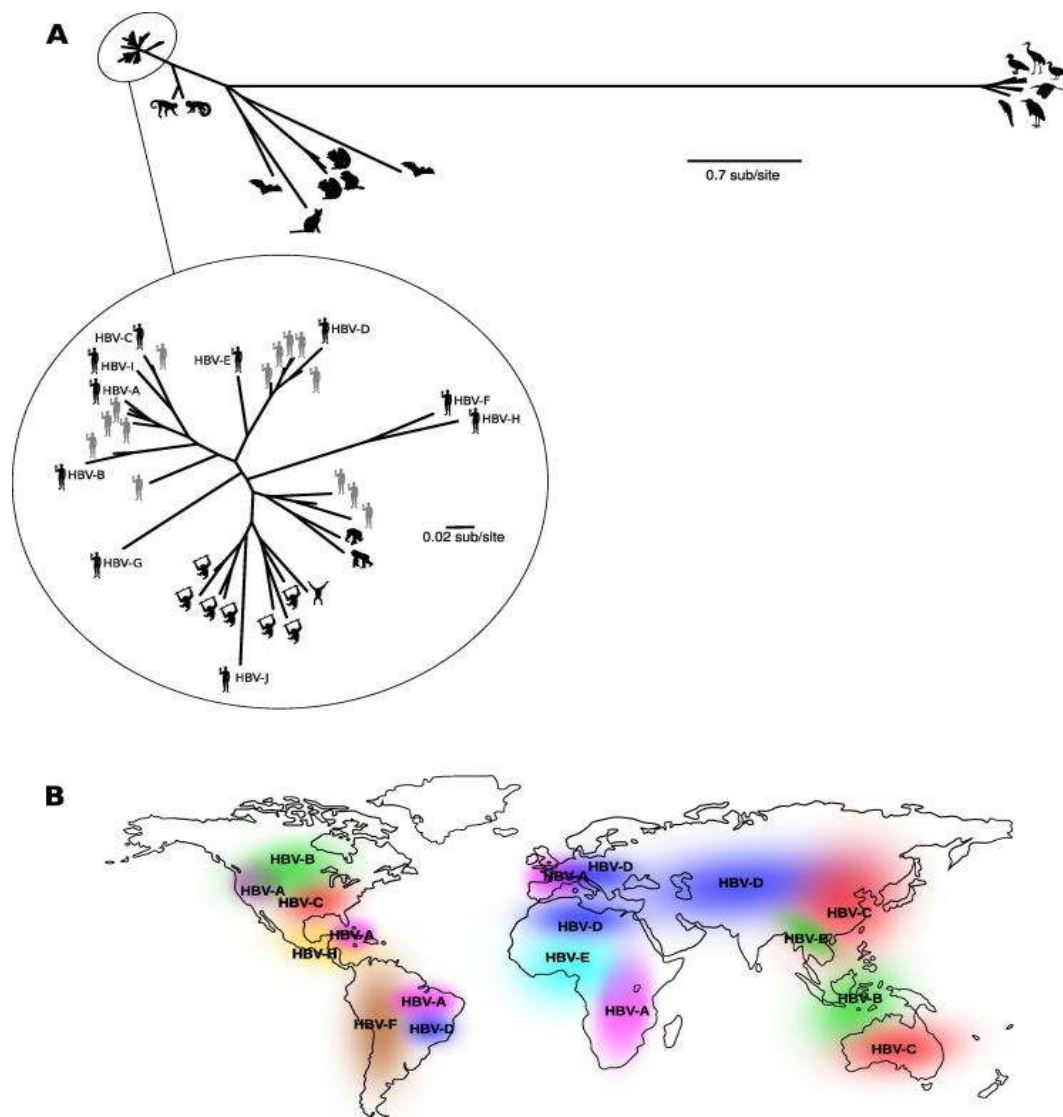


Рис. 1.1. А - Разнообразие и географическое распространение гепаднавируса. В - Современное всемирное распространение наиболее распространенных генотипов HBV.

Примечание - филогенетическое древо с наибольшим правдоподобием известных гепаднавирусов.

На ветках филогенетического дерева, молекулярная характеристика расположил HBV, вирус, поражающий человека на длительном расстоянии от вируса поражающих птиц и в относительной близости от патогена обезьян.

В рисунке А расположение филогенетических веток генотипов человеческого ВГВ и их расстояние между собой окаймлен кругом. Следует отметить, что серым цветом отмечены неолитические, средневековые вирусные геномы и древние штаммы, найденные на азиатской мумии 16-го века, которые имели генотип А, В, С и D [12, 13, 14]. При этом, на отдельной веточке нетипированных штаммов древние образцы располагаются наряду с вирусами, тропными к шимпанзе. Можно заметить, что некоторые типы имеют один генетический предок, например, С и I, D и E, F и H располагаются на относительно близких филогенетических ветках, а А, В и G имеют самостоятельное начало и расположены недалеко друг от друга. Обращает на себя внимание генотип J, который по предварительным данным имеет гетерогенное глобальное распределение [10].

Данные рис. 1.1., В, показывают географическое распространение генотипов HBV, в частности генотип D вируса гепатит В циркулирует на территории всего евроазиатского континента, в Африке – А, D и E, в Австралии – С, при этом в южной Америке А, В и С, а в северной - А, D и F.

Установлено, что HBV-инфекция, является важным компонентом только при сборке и выходе частиц HDV, но не участвует в других этапах жизненного цикла [15, 16, 17, 18]. В целом, вирион HD, который измеряет диаметр 35–37 нм, немного меньше, чем частица HBV с 42 нм, но больше в диаметре, чем субвирусные частицы HBV 22 нм (сферы, филаменты), которые находятся в избытке в сыворотке HBV-инфицированных пациентов [19]. Таким образом, HDV обычно считают спутником HBV, хотя последние данные показали, что другие вирусы с оболочкой могут способствовать распространению HDV, по крайней мере, *in vitro* (например, HCV, вирус Денге, вирус везикулярного стоматита) [20]. Эволюционное происхождение HDV тем не менее неизвестно, хотя HDV-подобные кольцевые РНК были недавно описаны у птиц, рептилий,

амфибий, рыб и насекомых [21,22,23]. Современные данные свидетельствуют о том, что HDV развился из человеческого клеточного транскриптома [24]. Генетическая гетерогенность среди штаммов довольно высока для HDV, который, таким образом, классифицирован в восьми различных генотипах (от 1 до 8), хотя раньше они группировались в три основных геногруппы: группа 1 для предыдущего генотипа 1, группа 2 для генотипов 2 и генотипы из 4-8 и группа 3 для предыдущего генотипа 3 [25]. Генетическое разнообразие HDV наиболее высоко в Африке, что свидетельствует о том, что дефектный вирус появился на этом континенте и распространился с него [26] (рис. 1.3.).

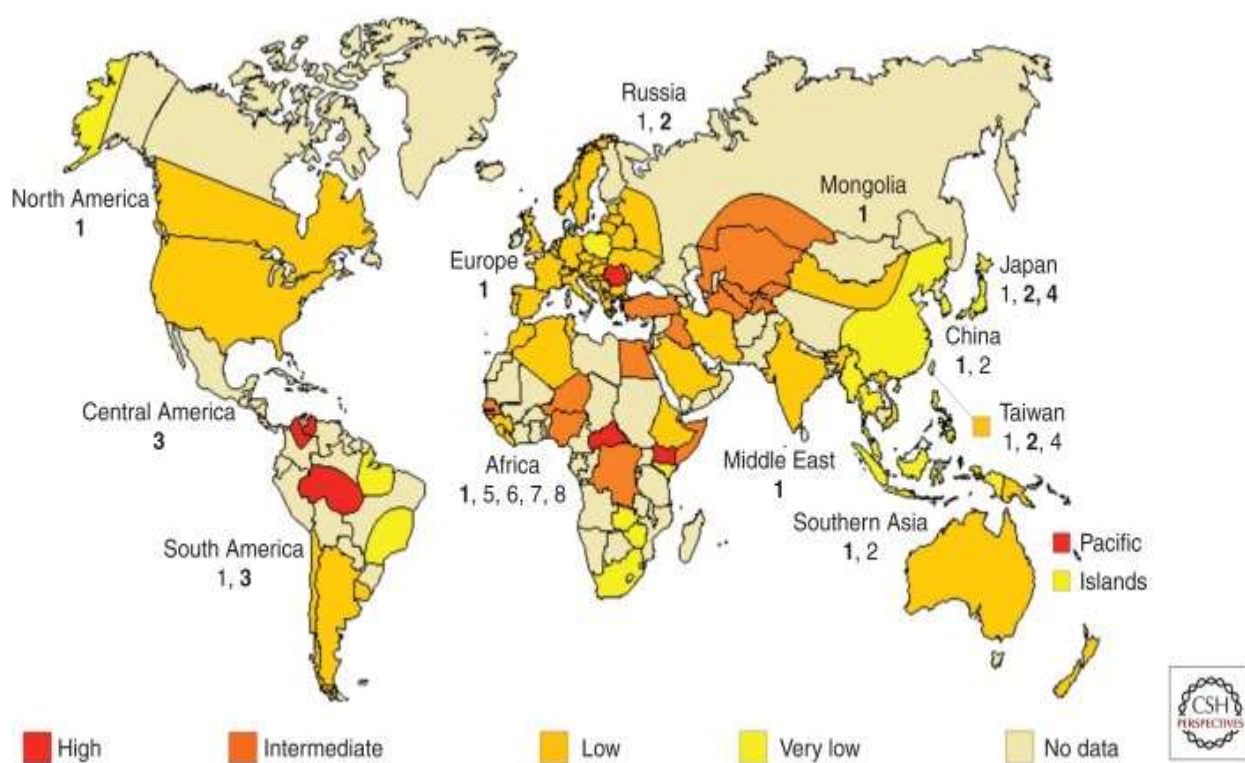


Рис. 1.3. Географическое распределение генотипов HDV во всем мире, 2014 [27]

Географическое распределение показывает, что 1 генотип HDV встречается по всему миру, 2 – в России, Японии, Китае, Тайване и Южной Азии, 3 – в центральной и южной Америке, 4 - в Японии, Китае, 5-8 – только в Африке [27].

В 2017 году командой учёных из Ливерпульского университета был опубликован систематический обзор 374 исследований, направленных на изучение серопревалентности HDV в странах Африки к югу от Сахары, опубликованных с 1 января по 30 августа 1995 года [28]. Из них включены в мета-анализ результаты анализа 30 исследований, по результатам которых представили распространенность генотипов в указанной части Африки. Как и во всем мире, 1 генотип встречался во всех исследованных регионах и имел доминирующую позицию в сравнении с другими генотипами. В Мавритании, Камеруне, Нигерии циркулировали еще 5 генотипов, 6, 7 и 8 генотип был выявлен только в Нигерии, Габоне и Камеруне.

В январе 2020 года специалисты Университета Страсбурга, Франция, опубликовали обновленные данные по жизненному циклу вышеуказанных вирусов и патогенезу развития болезни, являющихся обоснованием разработки новых терапевтических концепций, которые были получены благодаря изучению патогена на трансгенных химерных мышах [29]. Ученые пришли к выводу, что тропизм HDV ограничивается гепатоцитами, скорее всего, из-за специфического взаимодействия HBsAg с NTCP (ко-транспортным полипептидом таурохолата натрия), рецептором HBV / HDV на поверхности гепатоцитов. Вирионы HDV прикрепляются к гепарансульфатным протеогликанам (HSPG), включая GPC5, на поверхности гепатоцита, а затем специфически связывают его рецептор NTCP [30, 31]. HDV затем интернализуется через эндоцитоз, и вирусный RNP высвобождается в цитоплазме. Обе формы HDAg содержат сигнал ядерной локализации (NLS), который направляет вирусный RNP в ядро [32]. Поскольку вирусный геном кодирует только один структурный белок, репликация HDV полностью зависит от полимераз хозяина. В ядре РНК-полимераза II обычно использует ДНК в качестве матрицы транскрипции. Однако РНК HDV, по-видимому, распознается РНК-полимеразой II, вероятно, благодаря ее стержнеобразной структуре и взаимодействию с S-HDAg и другими клеточными белками, которые будут использоваться в качестве матрицы для транскрипции мРНК

HDAg [33]. Вновь синтезированный S-HDAg затем способствует репликации вируса, которая начинается с транскрипции вирусного генома клеточной РНК-полимеразой II с образованием вирусных антигенов отрицательной полярности с помощью механизма вращающегося круга [34]. Тем не менее, предыдущие исследования показали, что антигеном HDV синтезируется с помощью РНК-полимеразы I и что мРНК HDAg транскрибируется в нуклеоплазме, а антигеном HDV синтезируется в ядрышках [35]. Линейные полимеры антигеном HDV продуцируются и расщепляются посредством рибозимной активности антигена. Одиночные копии антигена затем циркулируют. Вновь синтезированный антиген служит шаблоном для производства копий генома *de novo* HDV с помощью РНК-полимеразы II посредством аналогичного механизма вращающегося круга [34].

Недавно генетический скрининг обнаружил CAD, белок, участвующий в первых этапах синтеза уридина, как ключевой фактор хозяина для репликации HDV, влияющий на геномные и антигеномные формы вирусных РНК [36]. Вирусный антиген может редактироваться клеточным белком ADAR1, который индуцирует трансформацию аденозина в инозин в стоп-кодоне HDAg [37]. Это также приведет к транскрипции, отредактированной мРНК HDAg, которая будет транслироваться в большую форму HDAg. В цитоплазме L-HDAg фарнезилируется клеточным белком [38], а модифицированный HDAg транслоцируется в ядре, способствуя морфогенезу вируса путем ингибирования репликации вируса [39]. Вновь синтезированные геномы HDV ассоциируются с обеими формами HDAg с образованием новых вирусных RNP, которые экспортируются из ядра по пути TAP / Aly [40] через сигнал ядерного экспорта (NES), расположенный в С-концевой части L-HDAg [41]. В цитоплазме вирусный RNP рекрутируется в эндоплазматический ретикулум после взаимодействия между фарнезилированным L-HDAg и цитозольной частью HBsAg. Это взаимодействие индуцирует охват и секрецию RNP HDV из инфицированной клетки посредством неизвестных механизмов [42].

Таким образом, в первые годы идентификации вируса гепатита D, ученые достигли больших успехов в изучении этиологии и жизненного цикла вируса гепатита D, благодаря исследованиям на лабораторной модели (шимпанзе). В виду узкого профиля тропности вируса к клеткам-хозяевам, после запрещения использования шимпанзе в экспериментальных исследованиях, изучение фармакотерапии указанного заболевания имели большие трудности. Почти через 40 лет после открытия вируса, ученые смогли определить новые характеристики возбудителя, благодаря использованию гуманизированных мышей в экспериментальных исследованиях. Возможность детального изучения механизма репликации возбудителя на химерных мышках, позволило разработать несколько концепций противовирусного лечения, направленных на разные звенья взаимодействия микро и макроорганизма.

Современное состояние распространенности вирусного гепатита В с дельта агентом в мире. Rizzetto M. в своей статье «Вирус гепатита D: введение и эпидемиология», в 2015 году охарактеризовал динамику эпидемиологической ситуации в мире с момента открытия вируса [27]. По его данным, в 1980-х годах начальные исследования показали, что HDV-инфекция является эндемичным во всем мире, но распространенность и заболеваемость значительно варьируются. В бедных районах Южной Америки, Африки и Индии, которые были эндемичны по ВГВ, HDV передавался главным образом в результате суперинфекции. Наибольшая распространенность HDV-инфекции наблюдается в бассейне Средиземного моря, на Ближнем Востоке, в Центральной и Северной Азии, Западной и Центральной Африке, бассейне Амазонки (Бразилия, Перу, Венесуэла и Колумбия), на островах Тихого океана и во Вьетнаме. В исследовании, проведенном в западном бразильском регионе Амазонки, было обнаружено, что 41,9% HBsAg-позитивных пациентов были коинфицированы HDV, с распространенностью более 60% среди лиц в возрасте 20–39 лет. Более высокая распространенность в этой возрастной группе предполагает вероятность передачи HDV половым путем. В бассейне Амазонки указанное заболевание часто встречался у детей и подростков, хронически

зараженных ВГВ в раннем возрасте. В зрелом возрасте большинство носителей HBsAg заразились HDV, и многие умерли во время периодических вспышек молниеносного гепатита D, которые были вызваны генотипом 3 HDV (см. рис 1.3.). HDV продолжает оставаться важной проблемой здравоохранения в бразильской Амазонии, несмотря на внедрение вакцинации против HBV в сельских районах [43]. В крови, собранной у носителей HBsAg на берегах реки Пурус в 2005–2006 гг., распространенность анти-HDV составляла 41,9% [44]. За последние 20 лет также были зарегистрированы вспышки тяжелого и молниеносного гепатита, развивающегося на фоне высокой эндемичности ВГВ в России [45], Гренландии [46] и Монголии [47].

Как и ожидалось, в 1980-х годах эндемичность ВГД была низкой в регионах мира, в которых распространенность ВГВ была низкой, но она была низкой также в Японии, Корее и Индонезии, где показатели ВГВ были заметно высокими [27]. Недавние исследования подтвердили, что инфекция не проникла в Корею, несмотря на современные миграционные процессы и наличие посредника в популяции подверженных риску. Распространенность анти-HDV составила всего 0,32% среди HBsAg носителей, обратившихся в больницу с 2008 по 2010 год [48]. Также не было сообщений о значительном распространении HDV в Японии, за исключением высокой распространенности на островах Микайю, Окинава, где было установлено, что до 23% носителей HBsAg были инфицированы HDV в 1990-х годах [49]. Распространенность HDV в этом регионе снизилась до 8,5% в 2000 году [50].

В 1980-х годах эпидемиологический анализ был сосредоточен главным образом на Средиземноморском бассейне и Тайване, где вскоре стали доступны средства для изучения масштабов и характера инфекции ВГД, а Италия предоставила сценарий прототипа. В этих странах распространение HDV обусловлено эпидемической картиной среди субъектов с высоким риском, главным образом лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), и эндемической картиной среди населения в целом. У ЛУИН, имеющих общие загрязненные принадлежности, HDV передавался в виде коинфекции. В общей

популяции передача происходила в основном через тесные и близкие контакты через суперинфекцию из резервуара хронических случаев HDV. В южной Италии совместное проживание с носителем HDV в семье представляло собой основной фактор риска. В Италии инфекция достигала своего пика в четвертом десятилетии жизни; мужчины пострадали больше, чем женщины [51]. В начале 1990-х годов на Тайване, на значительном фоне анти-HDV в общей популяции (~55% анти-HDV среди проституток HBsAg), инфекция достигла чрезвычайно высокой распространенности - 91% среди HBsAg-позитивных ЛУИН.

В исследовании, проведенном в 2013 году в Западной Африке (Мавритания), было установлено, что до 30% пациентов с ХГВ имели антитела против HDV. Среди них у 62,2% обнаруживались вирусы гепатита дельта (HDV-РНК-позитивные). В исследовании на Ближнем Востоке (Захедан, Иран), 17% пациентов с ХГВ были позитивными на антитела против HDV.

Метаанализ показал, что 14,8% пациентов с бессимптомным HBsAg в восточном средиземноморском регионе коинфицированы HDV, и что цирроз печени является распространенным явлением в этой группе. Исследование во Вьетнаме показало 10,7% HDV у пациентов с ХГВ, распространенность намного выше, чем ожидалось, так как предыдущие исследования показали либо очень низкие уровни инфекции HDV у вьетнамских пациентов с ХГВ, либо ни одного вообще. Эти исследования подтверждают сохраняющуюся высокую распространенность инфекции HDV в бассейне Амазонки, на Ближнем Востоке, в восточной части Средиземного моря и в Западной Африке, и показывают неожиданно высокую распространенность во Вьетнаме. На другом конце шкалы распространенности недавнее сообщение из Египта показало, что 4,7% пациентов с ХГВ коинфицированы HDV. В исследовании, проведенном в Индии, в котором оценивалось 450 пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) на предмет коинфекции ВИЧ или HDV, было обнаружено, что 4,8% были заражены HBV/HDV, в то время, как только 1,5% были заражены ВИЧ/HBV и 0,8% были HBV/HDV/HIV- триинфицированный. Однако коинфекция HBV/HDV была значительно выше (45,8%) у пациентов в

возрасте 21–40 лет. Опять же, более высокая распространенность в этой возрастной группе позволяет предположить, что передача HDV может быть связана с передачей половым путем [52].

Rizzetto M. указывает, что в течение 1980-х было проведено много других внутри страновых исследований, установивших локальную распространенность HDV. В большинстве исследований рассматривалось только несколько случаев с различными медицинскими характеристиками. Информация, следовательно, была разбросана. Зачастую показатели распространенности были разрозненными и неравномерными также на региональном уровне; в Бразилии, Саудовской Аравии, Кении и Китае очаги гиперэндемической инфекции были выявлены вблизи районов, в которых распространенность HDV была незначительной [53].

В течение последних двадцати лет эпидемиологическая ситуация в Европе изменилась. В Испании уровень анти-HDV снизился с 15% в 1975–1985 годах до 7,9% в 1986–1992 годах; на Тайване частота суперинфекций HDV снизилась с 23,7% в 1983 г. до 4,2% в 1996 г. В Турции распространенность анти-HD при хронических заболеваниях печени HBsAg снизилась с 31% до 11% в 1980–2005 гг. В Италии в 1983 г. распространенность анти-HDV составляла 24,6% у лиц с заболеваниями печени, в 1987 году эндемичность HDV оставалась стабильной: 23% носителей показали анти-HDV и 40% пиковую распространенность среди пациентов с циррозом, в 1992 году уровень анти-HD снизился до 14%, а в 1997 году до 8,3% [52]. Общая распространенность анти-HDV в образцах крови, взятых у пациентов с HBsAg в Италии в 2006–2007 гг. осталась на уровне 8,1% без дальнейшего снижения по сравнению с 1997 годом. Однако среди инцидентов распространенность составила 14,3%, что свидетельствует об увеличении уровня людей, инфицированных HDV [54]. А исследование в 2014 году показало, что распространенность анти-HDV в Италии составило 8,4%; при этом, среди коренных жителей - 7,4%, иммигрантов - 11,5% [55]. В последнее десятилетие показатели анти-HD также оставались стабильными в Германии, Англии и Франции. В Германии 8–10% HBsAg-позитивных

пациентов имели анти-HDV, из них > 75% прибыли из Турции, Восточной Европы и бывшего Советского Союза [56]. В 2000–2006 годах в Южном Лондоне распространенность анти-HD у 1000 носителей HBsAg составляла 8,5%, большинство пациентов были из Африки и Восточной Европы [57]. За последние 15 лет распространенность HDV увеличилась у доноров крови во Франции [58]. В настоящее время африканские иммигранты составляют большинство больных ВГД в этой стране [59]. Иммигранты также составляют большую долю хронического гепатита D в Греции [52]. HDV также присутствует в других странах Северной Европы, но ограничен группами риска, с распространенностью ~5% в Австрии, Ирландии, Польше, Бельгии, Чешской Республике и Швейцарии [60]. Большинство случаев ХГД встречаются у ЛУИН, так в Соединенном Королевстве, Германии и Испании > 70% инфицированных HDV пациентов были ЛУИН. Среди 1319 HBsAg-положительных пациентов в исследовании EuroSIDA распространенность анти-HD составляла 14,5%, и аналогичный показатель был зарегистрирован у пациентов с ВИЧ/ВГВ в Румынии [61]. В этой популяции HDV увеличивал риск смертельных исходов, связанных с заболеванием печени и общую смертность. Наконец, важное австралийское исследование показало, что из 2314 жителей Виктории, протестированных на HDV-инфекцию с 2000 по 2009 год, 110 (4,75%) оказались инфицированными HDV. В период с 2005 по 2009 год число людей, получивших положительный результат, и количество проведенных тестов неуклонно росло. В большинстве случаев составили иммигранты (71,4%) и мужчины (77%) [62].

Эндемичность HDV остается постоянной в странах Восточной Европы и Турции. Анти-HD был обнаружен у 20,4% из 1094 пациентов с хроническим гепатитом В, обследованных в Бухаресте в 2006 году [63]. Однако среди детей в интернатных учреждениях с ХГВ на юго-востоке Румынии распространенность HDV снизилась с 33% до 21% с 2000 по 2009 год. Показатели распространенности анти-HD варьировали от 14% до 39% в Молдове и Сербии и от 7% до 10,29% у албанских пациентов с хроническим заболеванием печени.

Уровень антител был низким в Хорватии и Болгарии [52]. Только один человек был положительным из 1287 работников здравоохранения в Косово [64] из 120 пациентов с ХГВ имели анти-НД в Дикле на юго-востоке Турции 27,5%, 2002 - 2004 гг [65]. У 282 пациентов с HBsAg, обследованных в период с 2006 по 2009 год в Элязыге, восточная Турция, анти-НД был обнаружен у 45,5%, а РНК HDV - у 23% [66].

В исследовании в Балтиморе, штат Мэриленд, США, 50% хронически инфицированных ВГВ ЛУИН имели анти-НДV [67], а 8%-ная распространенность анти-НДV была обнаружена у 499 носителей HBsAg в северной Калифорнии. В этом исследовании HDV-позитивные пациенты имели более высокие показатели цирроза, чем пациенты с моноинфекцией HBV; 69% были кавказскими неиспаноязычными, 10% были выходцами из Азии и островов Тихого океана [68].

НДV остается эндемичным на Ближнем Востоке и вокруг него [69]. У пациентов с хроническим гепатитом В распространенность HDV составила 47,4% в Сомали, 24,4% в Египте и 8,2% в Саудовской Аравии. Среди пациентов с циррозом печени и у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой он составил 33,2% в Сомали и 29,6% в Египте [70]. Распространенность анти-НД составляла 4,7% среди HBsAg-позитивных доноров крови в Исмаилии, Египет, в 2012 году [71].

Ряд недавних исследований показали бремя гепатита D в Азии: HDV очень эндемичен в Ларкане, Пакистан [72] и Punjab, Индия [73], 23,6% и 88,8% носителей HBsAg имели анти-НД, соответственно. У пациентов с HBsAg в Карачи, Пакистан, распространенность антител варьировала от 35 до 59% [74]. По всему Ирану с 2002 по 2009 г. анти-НД была обнаружена у 5,7% - 12,7% пациентов с хроническим гепатитом В [52]. В серии образцов крови, собранных с 2008 по 2011 год в Захедане, распространенность анти-НД составляла 16,3% при хроническом активном гепатите и 65,9% у пациентов с циррозом [75]. При этом, уровень антител был низким (3,1%) в 2012 году в городе Бириан, к востоку от Ирана [76]. В Индии в 2005 году анти-НД была зарегистрирована у

10,6% и 5,9% носителей HBsAg в Нью-Дели [77] и Ченнае, Индия в 2008 году, соответственно [78]. В целом, 5-10% пациентов с HBV-связанными заболеваниями печени, по-видимому, подвергались воздействию HDV в стране [52]. Распространенность анти-HD была обнаружена также в резидентных племенах Никобарских и Андаманских островов [79]. HDV, по-видимому, имеет низкую распространенность в общей популяции HBsAg в Малайзии, Таиланде и на Филиппинах. Однако уровни анти-HD, составляющие 20–34% и 21,8%, были зарегистрированы у наркоманов из Малайзии [80] и Таиланда, соответственно [81]. ВГД эндемичен на севере Вьетнама: РНК HDV была обнаружена у 15,4% носителей HBsAg и у 43,3% лиц с острым гепатитом [82]. Переменные цифры были сообщены из Китая. Распространенность анти-HD составляла 13% в Шицзяцзяне, Китай, но только 0,15% в Гонконге; в провинции Шаньдун, Китай, 13,15% пациентов с гепатитом В были анти-HDV-положительными [83]. В исследовании 2006 года в Ухане, Китай, было обнаружено, что только 2,2% ЛУИН были инфицированы [84].

Высокие уровни анти-HDV были недавно зарегистрированы в странах Африки. В 2009 году уровень антител в 66,7% был зарегистрирован в Габоне [85]. В Камеруне анти-HDV был обнаружен у 17,6% из 233 пациентов с ХГВ в двух медицинских центрах [86]. В Нигерии анти-HD был обнаружен у 12,5% из 96 пациентов с заболеванием печени HBsAg [87], а в Мавритании - у 14,7% беременных женщин с HBsAg-положительным статусом [88].

Из республик Средней Азии в Таджикистане было зарегистрировано 15% случаев анти-HDV при циррозе и гепатоцеллюлярной карциноме в исходе ВГВ [89]. По данным ученых Узбекистана «В 2016, 2017 и 2018 годах распространенность инфекции HDV составляла 41%, 45% и 49,1% соответственно, что значительно превышала распространенность моноинфекции HBV (12,5%, 11% и 9,3%, соответственно) и HCV в 2017 году и 2018 (44% и 41,5% соответственно). Средний возраст пациентов с циррозом HDV был 39 лет, значительно ниже, чем у пациентов с HBV и HCV (46 и 55)» [90]. Данные исследователей Республики Казахстан показали, что «У 91,3% из

324 пациентов с HBV положительным статусом встречался генотип D. Только у 7,7% случаев были идентифицированы генотип А и 1,0 % - генотип С вируса гепатита В. Среди пациентов с ХВГД у 37 определялся как HBV DNA, так и HDV RNA (циркуляция обоих вирусов). Исследования генотипов и субгенотипы вируса гепатита В показали, что 32 пациента (86,5%) имеют генотип D1, 2 пациента A2 (5,4%), 1 пациент - D1 (2,7%), 1- D3 (2,7%), 1 – D1+D3 (2,7%). Анализ ПЦР показал, что у всех пациентов (100%) с ХВГД имеется 1 генотип HDV» [91]. В России оценку частоты выявления маркеров HDV среди носителей HBsAg проводили в нескольких регионах [92]. В европейской части России антитела к HDV выявлялись у 1,3—5,5% HBsAg позитивных больных [93]. Эндемичным по HDV-инфекции регионом был признан Республика Саха (Якутия), где удельный вес ХГД в этиологической структуре хронических вирусных гепатитов составил 24,5% [94]. В отдельных районах указанной страны доля пациентов с антителами к HDAg среди HBsAg позитивных-больных достигала 31%. При этом, выявлена циркуляция трех вариантов генотипа вируса гепатита В: генотип А (44%), генотип С (12%) и генотип D (44%). Идентифицированы субгенотипы каждого изолята. Из 7 образцов, принадлежащих генотипу D вируса гепатита В, в шести определен субгенотип D3 (86%) и в одном D2 (14%). В случаях принадлежности ВГВ к генотипам А и С определены только субгенотипы A2 и C2. Субтипы вируса гепатита В были определены из 48 образцов сыворотки крови больных хроническим гепатитом В. В результате типирования было выявлено 4 основных субтипа HBsAg (ayw2, ayw3, adw2, adr). Впервые в Якутии у 45 больных хроническим гепатитом D (дельта) определены генотипы вируса D. Выявлена циркуляция 2-х генотипов вируса D: I генотип HDV у 47%, генотип II HDV у 53% пациентов [95]. При этом, I генотип вируса HDV имел субтип 1с и часть изолятов сформировали отдельную ветвь, расположенную между кластерами 1с и 1е. Изоляты генотип II относились к субтипу 2б [96]. Значительный уровень носительства HDV-инфекции был отмечен также в Республике Тыва [97].

В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М. Тареева в Москве, за период с 1994 по 2007 г. маркеры активной HDV-инфекции (антитела к HDAg или HDV RNA) были выявлены у 64 (19,5%) из 327 HBsAg позитивных больных [98]. Обращает на себя внимание вспышка HDV-инфекции в конце 90-х годов XX века в Самарской области, где частота обнаружения HDV у HBsAg позитивных больных достигала 39%, что, вероятно, объясняется большим числом наркоманов [99].

В марте 2020 года ученые из Чикаго (Albert Do и Nancy S. Reau) в публикации в *Hepatology Commun* указали, что в систематическом обзоре и метаанализе 182 статей сообщалось о распространенности HDV во всем мире в общей популяции с положительным HBsAg, равной 11%, а среди лиц с внутривенным употреблением наркотиков до 38% [100,101]. Кроме того, исследование US NHANES выявило серопозитивность антител к HDV у 33–47% взрослых носителей HBsAg [102]. Это говорит о более высоком бремени гепатита, чем считалось ранее: Farci P. в 2003 году опубликовал, что 5% HBsAg носителей инфицированы HDV и прогнозировал наличие примерно 15-20 млн больных хроническим гепатитом D [103].

Текущими рекомендациями по скринингу HDV являются тестирование людей, живущих с ВИЧ, лиц, употребляющих инъекционные наркотики, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, лиц, подверженных риску заболеваний, передающихся половым путем, и иммигрантов из районов с высокой степенью эндемичности, так как передача HDV может происходить половым путем (через сперму или вагинальные выделения), через кровь (травмы от укола иглой, употребление инъекционных наркотиков и переливание крови) и перинатально. Недавние исследования предоставляют все больше доказательств того, что передача половым путем может быть более важным фактором в распространении заболевания, чем предполагалось ранее. Обсуждаемые выше исследования показали, что значительно выше распространенность коинфекции HDV у пациентов в возрасте 20–39 лет (60% против общей распространенности 41,9%) и у 21–40 лет (45,8% по сравнению с

общей распространенностью 4,8%) подчеркивают важность передачи половым путем и указывают на необходимость сначала обследовать пациентов, а затем просвещать пациентов, имеющих HBV, о необходимости защиты от суперинфекции, а пациентов, инфицированных HDV, о необходимости защиты от передачи другим лицам [104].

Таким образом, результаты изучения эпидемиологической ситуации по вирусному гепатиту D в мире, согласно данным систематических обзоров и метаанализов указывают, что заболеваемость HDV-инфекцией населения, растет во всем мире, включая США, Австралию и некоторые страны Европы, но пока нет информации из многих районов Азии, Африки, Центральной и Южной Америки. HDV остается бременем болезни для бедных стран мира, в которых HBV сохраняется эндемическим заболеванием. В силу того, что HDV инфекция является социально значимым заболеванием с экономической нагрузкой, как на государство, так и на сообщество, в развитых странах на нее обращают пристальное внимание и держат под контролем [27]. В странах постсоветского пространства гепатит D, считается очень актуальной проблемой, наряду с гепатитом B, в виду того что вакцинация детей против ВГВ в этих странах началась лишь в конце 90-х годов прошлого столетия, а большинство взрослых не привиты.

1.2. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита B с дельта агентом и перспективы лечения

Патогенетические аспекты клинического проявления вирусного гепатита B с дельта агентом. Установлено, что патогенез повреждения печени при инфекции HDV является не только цитопатическим, но и иммуноопосредованным. После проникновения вируса в гепатоциты его антиген обрабатывается в эндоплазматической сети цитоплазмы клетки и представляется на поверхности клетки в купе с белком главного комплекса

гистосовместимости-I (МНС-I). Цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺ распознают эндогенно синтезированный антиген, представленный в ассоциации с белками МНС-I, и убивают инфицированную вирусом клетку с помощью двух механизмов: высвобождения перфоринов и гранзимов и взаимодействия между рецептором FAS и лигандом FAS. Оба эти механизма приводят к фрагментации ДНК и апоптозу клеток-мишеней [105].

Во-вторых, экзогенные антигены и неинфекционные вирусные частицы эндоцитозуются окружающими антиген-презентирующими клетками (АПС) (которые включают макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки), которые представляют антигены на своей поверхности в ассоциации с белками МНС класса II. CD4⁺хелперные Т-клетки распознают антигены, когда они представлены в ассоциации с белками МНС-II. Вирус-специфический клон хелперных Т-клеток активируется и начинает пролиферировать, вызывая клональную экспансию, чтобы очистить вирусную инфекцию. Пролиферирующие хелперные Т-клетки подразделяются на три подтипа: Т-клетки типа 0 (Th-0), Т-клетки Th-1 и Th-2 в зависимости от их функций и производимых ими цитокинов. Соответственно, HDV-специфический активированный клон хелперной Т-клетки является ключевым компонентом патогенеза HDV. Таким образом, активный иммунный ответ, включающий HDAg-специфический Т-клеточный ответ и цитотоксическое уничтожение HDV-инфицированных клеток после заражения HDV, приводит к как вирусному клиренсу, так и усиленному повреждению печени в начальном периоде болезни.

Как известно, HDV может инфицировать печень двумя различными способами: при коинфекции HBV или при суперинфекции у пациентов с хроническим HBV. На рис. 1.4 представлена схема развития болезни при ко- и суперинфекции HDV, которая свидетельствует о том, что при HDV у 95% взрослых пациентов происходит выздоровление, так же как и при моноинфекции HBV, а супер-инфекция HDV приводит к хронической инфекции у 80% пациентов с ХГВ [106].

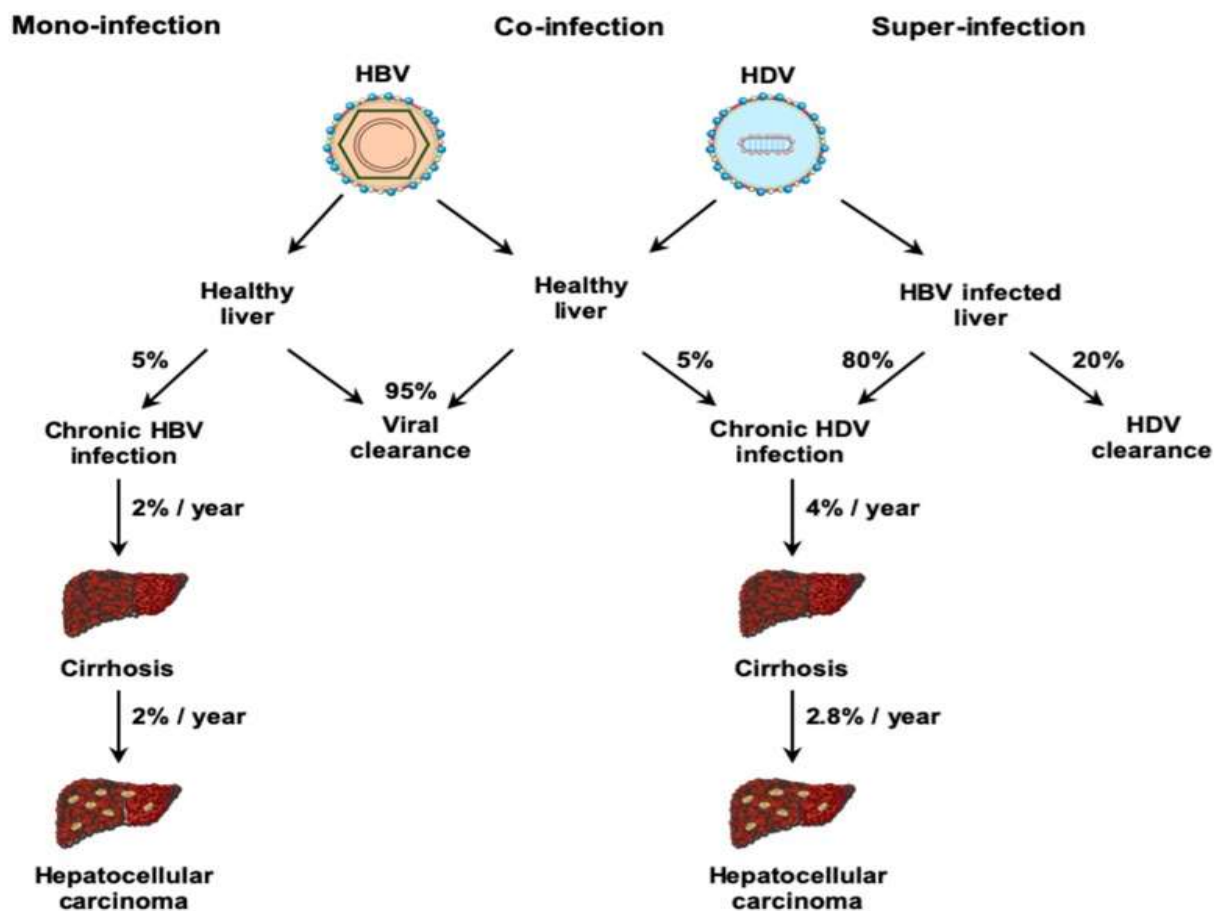


Рис. 1.4. Естественная течение гепатита В при моно течении, ко- и суперинфекции HDV [106]

При HBV-моноинфекции, из 5 % случаев, у которых развивается хроническая форма болезни, 2 % в год имеют риск развития цирроза печени. В свою очередь у 2% больных из этой группы развивается гепатоцеллюлярная карцинома в год. При присоединении HDV, независимо от способа инфицирования (ко- или супер), риск развития цирроза печени увеличивается до 4%, а ГЦК – до 2,8% в год. Способность иммунной системы активно устранять HDV приводит к большему риску молниеносного гепатита и печеночной недостаточности.

У пациентов с суперинфекцией ХГВ, HDV ответственна за острый гепатит и вызывает общие симптомы (например, усталость, анорексию или тошноту),

повышение маркеров воспаления печени, таких как сывороточный АЛТ, и ухудшение функции печени с риском декомпенсации [107]. Интересно, что HDV-инфекция обычно приводит к снижению репликации HBV, хотя этот эффект может изменяться со временем [108]. Однако, когда HBV реплицируется, его нагрузка коррелирует с воспалительной активностью и тяжестью заболевания печени [109]. Несмотря на отсутствие HBV, HDV активирует экспрессию IFN-бета и IFN-гамма и индуцирует сильный иммунный ответ в модели культуры клеток и в модели гуманизированной мыши [110]. Продукция этих противовирусных и воспалительных цитокинов не влияет на репликацию HDV, но вызывает повреждение печени как побочный эффект при попытке элиминации вируса. Активация врожденного иммунитета в гепатоцитах, инфицированных HDV, и частичное ингибирование транскрипции HBV с помощью HDAg могут объяснить (1) то, как HDV прямо и косвенно подавляет репликацию HBV, и (2) как коинфекция HBV/HDV ускоряет и ухудшает заболевание печени по сравнению с монотечением HBV-инфекции [110]. Независимо от того, происходит ли инфекция HDV при коинфекции или суперинфекции, риск развития острого молниеносного гепатита выше по сравнению с другими вирусными гепатитами [111, 112]. При коинфекции ВГD заболевание имеет циклическое течение, обычно клинически и гистологически неотлично от такового острого гепатита В (в ряде случаев описаны 2 волны обострения заболевания или желтухи). Инкубационный период при остром гепатите D длится 1–2 мес. Начальная фаза характеризуется неспецифическими симптомами, такими как усталость, вялость, диспепсическими симптомами (анорексия, тошнота) и появлением обычных биохимических маркеров, таких как повышенная сывороточная аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ). Желтушная фаза, характеризуется повышенным уровнем билирубина в сыворотке крови. У взрослых коинфекция HDV/HBV обычно временная и самоограничивающаяся, поскольку скорость прогрессирования до хронического состояния такая же, как и при моноинфекции HBV (то есть менее

5%). Однако, более тяжелое клиническое течение наблюдается часто, и может иметь два пика АЛТ и АСТ в сыворотке. Имеет место, повышенный риск острой печеночной недостаточности среди молодых пациентов, особенно у наркоманов. Массивный некроз гепатоцитов приводит к смерти у 80% пациентов, если не выполняется срочная трансплантация печени. Менее чем в 5% случаев возможно развитие ХГД, а также фульминантной печеночной недостаточности [113, 114].

Так у пациентов с суперинфекцией, HDV обеспечивает развитие острого гепатита на фоне хронической HBV-инфекции [115] (табл. 1.1.).

Таблица 1.1 – Сравнительные данные при ко и суперинфекции гепатита D

№ пп	Характеристика	Коинфекция	Суперинфекция
1.	HBV-инфекция	Острый	Хронический
2.	Исход HBV-инфекции	Обычно выздоровление с уничтожением вируса (<5% хронического)	Обычно персистирующая инфекция
3.	HBsAg	Настоящее, раннее и преходящее	Предшествующий и постоянный
4.	Анти-HBc IgM	Положительный	Отрицательный
5.	Антигемоглобин	Появляется во время фазы выздоровления	Отрицательный
6.	HDV-инфекция	Острый	Острый или хронический
7.	Исход HDV-инфекции	Обычно выздоровление с уничтожением вируса (<5% хронического)	Обычно персистирующая инфекция (80% прогрессируют в хронику)
8.	HDAg в сыворотке	Ранний и недолговечный	Временные и позже не обнаруживаемые из-за образования комплексов с антителами
9.	HDAg в ткани печени	Положительный и недолговечный	Положительная, но 50% чувствительность на поздних стадиях

№ пп	Характеристика	Коинфекция	Суперинфекция
10.	HDV РНК в сыворотке	Ранний положительный и переходящий	Ранний положительный и постоянный
11.	Анти-HDV IgM	Положительный, переходный	Положительный, высокий уровень
12.	Анти-HDV IgG	Поздний и низкий уровень	Быстро увеличивающиеся титры и постоянные

При суперинфекции HDV вызывает общие симптомы (например, усталость, анорексию или тошноту), повышение маркеров воспаления печени, таких как сывороточный АЛТ, и ухудшение функции печени с риском декомпенсации печени [116]. Риск развития хронической формы отмечается более чем в 90% случаев [117] а фульминантное течение - в 1,7% случаях [118, 110]. HBV-инфекция при суперинфекции переходит в персистирующее состояние, которая обычно характеризуется отсутствием ДНК в крови. Вирусы в крови появляются еще в инкубационном периоде, в связи с чем РНК HDV можно идентифицировать очень рано. При этом, при коинфекции он исчезает из крови после элиминации HBV, а при суперинфекции- идентифицируется постоянно.

HDAg в сыворотке крови обнаруживаются рано и существует короткое время как при ко-, так и при суперинфекции, так как связываются антителами и образуют циркулирующие иммунные комплексы. Указанный антиген в ткани печени обнаруживается при обеих формах, только при коинфекции – быстро исчезает, а при суперинфекции выявляется всегда, особенно в поздних стадиях болезни. В отличие от самого вируса и HDAg, анти-HDV появляются поздно, при коинфекции – в низком титре, а при суперинфекции обнаруживается постоянно и отмечается прогрессирующий рост концентрации в крови. Иммуноглобулин М, свидетельствующий об острой фазе болезни, так же имеет более высокий уровень при суперинфекции. При коинфекции анти-HBc IgM определяется в сыворотке крови, а IgG появляется во время фазы выздоровления. При суперинфекции оба показателя бывают отрицательными.

Риск развития ХГД уменьшается с возрастом во время начальной инфекции. У новорожденных из-за их слабой иммунной системы вероятность развития хронической HDV-инфекции составляет 90% по сравнению с вероятностью 30% для детей в возрасте 1–5 лет и 5% для взрослых [119].

Хроническая форма указанного заболевания гепатита обычно имеет тяжелую форму, хотя диапазон клинических проявлений очень широк, от бессимптомного течения до быстро прогрессирующего гепатита. Диагноз часто бывает случайным или выявляется на стадии цирроза. Уровни ALT и AST постоянно повышены у большинства пациентов (120). В настоящее время выделяют 3 фазы течения ВГД -инфекции в зависимости от вирусологического профиля: острую фазу с выраженной репликацией HDV, высоким уровнем АЛТ и супрессией HDV, хроническую фазу с уменьшением активности вируса гепатита D, реактивацией ВГВ и умеренным уровнем АЛТ и фазу с развитием цирроза печени и ГЦК в результате репликации одного из вирусов или ремиссии в исходе значительного уменьшения активности обоих вирусов. Стадийность течения может быть прослежена у большинства больных ХГД, однако, как показали клинические исследования, течение заболевания может отличаться в зависимости от популяции и генотипа ВГВ [121].

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 заболевания по сравнению с хроническим гепатитом В и С [120, 122, 123]. При этом заболеваемость циррозом печени увеличивается до 2,5% в год [124]. Ученые показали, что указанная ситуация связано с тем, что L-HDAg стимулирует трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и c-Jun-индуцированные сигнальные каскады, которые, в свою очередь, могут индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и фиброгенез [125]. Этот процесс, в частности, осуществляется изопренилированием (фарнезилированием) L-HDAg. Лечебные препараты - ингибиторы изопренилирования, которые все еще находятся на ранней стадии развития,

могут играть ключевую роль в предотвращении этих нежелательных результатов HDV-инфекции [126].

Серьезное повреждение печени и сопутствующее увеличение выживаемости клеток печени у пациентов, инфицированных HDV, могут привести к ГЦК. Ежегодная заболеваемость ГЦК у носителей гепатита В составляет ~ 0,5% [127], учитывая что риск развития опухоли увеличивается с возрастом, примерно к 70 годам - может достигать 1% [124]. Так же хорошо известно, что нарушение регуляции ядерного фактора каппа В (NF-κB) связано с воспалением и раком [128]. Было показано, что L-HDAg активирует никотинамид-аденозин-денуклеотид-гидрофосфорную кислоту оксидазу-4, которая, в свою очередь, вызывает окислительный стресс. Следовательно, L-HDAg способен активировать преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3 и NF-κB через путь окислительного стресса [129]. L-HDAg также может стимулировать TNF-α-индуцированный NF-κB, возможно, через фактор 2, связанный с рецептором TNF (TRAF2), белок, участвующий в начальных событиях трансдукции сигнала [130]. Это может подчеркнуть возможную основную причину тяжелого некровоспаления при инфекции HDV и его прогрессирование в ГЦК. Клиническое исследование также показало, что ГЦК при HDV-инфекции может быть вторичным эффектом некровоспаления и цирроза печени. В этом исследовании уменьшенный размер печени был замечен больше в случаях HDV по сравнению с группой моноинфекции HBV, где размер печени был нормальным или увеличенным. У пациентов с HDV были более низкие тромбоциты и большие варикозные расширения на эндоскопии [129]. В итальянском ретроспективном исследовании 299 пациентов, инфицированных HDV, наблюдали в течение 28 лет и за этот период у 46 пациентов развился ГЦК, что составляет 2,8% в год. Итого, у пациентов с хроническим гепатитом D риск развития цирроза печени в три раза выше и ГЦК, чем у пациентов с ХГВ [120, 121].

На прогрессирование заболевания печени при инфекции HDV влияют многие факторы, включая способ заражения (например, коинфекция или

суперинфекция), специфические варианты HDAg [131] и HDV [132] и HBV генотипы [133]. Суперинфекция HDV при хроническом HBV связана с более тяжелой формой заболевания печени из-за обострения ранее существовавшего повреждения печени из-за HBV [134]. Генотипы HBV имеют гораздо менее убедительные доказательства непосредственного влияния на патологию печени, скорее, они регулируют вирусные нагрузки HDV, которые негативно влияют на исход заболевания [135]. Имеющаяся литература, по-видимому, не в состоянии указать конкретный генотип HDV, связанный с тяжестью заболевания при HDV-инфекции, поскольку различные генотипы распространены в разных частях мира, и ни один из них не может быть с уверенностью связан с более тяжелым исходом заболевания. Любой географический район, в котором сообщается о тяжести заболевания, связанного с HDV, в первую очередь относится к генотипам, распространенным в этом районе. Таким образом, этот объект требует дальнейших исследований для установления связи между тяжестью заболевания и различными инфекциями генотипа HDV. Однако Су и соавторы сообщили о более частых неблагоприятных исходах у более старших лиц с генотипом HDV-I [136]. Существуют паттерны заболевания, предполагающие цитопатическое вирусное заболевание, о чем свидетельствуют вспышки тяжелого гепатита в северной части Южной Америки, вызванные генотипом HDV- III [137]. Некоторые авторы указывают, что генотип II HDV-инфекция относительно реже ассоциируется с молниеносным течением острой стадии и циррозом печени или ГЦК при хронической стадии по сравнению с генотипом I [132,138]. Результаты пациентов с инфекцией HDV генотипа IV (IIb) больше похожи на инфекцию HDV генотипа II. HBV генотипа С также является значимым фактором, связанным с неблагоприятными исходами (цирроз печени, ГЦК или смертность) у пациентов с хроническим гепатитом D в дополнение к генотипу HDV-I и возрасту [136, 139].

Помимо симптомов и признаков поражения печени, вирусный гепатит D связан со спектром клинически значимых внепеченочных проявлений. Симптомы могут часто возникать у пациентов с хроническим вирусным

гепатитом, и они могут предшествовать или следовать за развитием явных заболеваний печени [140]. Внепеченочные поражения могут затрагивать многие органы: почки, глаза, суставы, кожу, иммунную и нервную системы, и могут привести к эндокринным нарушениям, таким как диабет. В частности, хорошо известно, что инфекция HBV вызывает различные проявления, включая кожную сыпь, артрит, артралгию, гломерулонефрит, узелковый полиартериит и папулезный акродерматит [141]. Точный патогенез внепеченочных поражений еще полностью не охарактеризован, хотя большинство из них возникает в результате аутоиммунных явлений или в результате хронической иммунной активации, приводящей к реакциям иммунного комплекса, которые затрагивают несколько органов [142].

У пациентов, коинфицированных тремя вирусами, на течение болезни может влиять и HCV. В Монголии исследование пациентов с хроническим гепатитом, циррозом печени или ГЦК показало, что 30% из них были коинфицированы тремя вирусами [143]. Молекулярные взаимодействия и патогенетические особенности пока неясны. Некоторые исследования сообщают, что HDV становится доминирующим вирусом и подавляет репликацию HBV и HCV. Хронические пациенты с тройной инфекцией показывают более высокую прогрессию к циррозу и более высокий риск развития ГЦК по сравнению с пациентами с HBV/HDV. Кроме того, во время острой фазы суперинфекции существует повышенный риск развития молниеносного гепатита. Недавно было показано *in vitro*, что вирусные частицы HDV могут быть покрыты гликопротеинами HCV вместо HBsAg. Было бы интересно узнать у этих пациентов, образуются ли инфекционные частицы HDV/HCV и есть ли ими инфицированные гепатоциты [144].

Таким образом, данные систематических обзоров и мета-анализов по исследованию клинико-патогенетических аспектов вирусного гепатита D, указывают, что данные по механизму развития и клинических проявлений болезни, изученные и описанные итальянскими учеными на лабораторной модели в 70 годах прошлого столетия, являются основополагающими данными

и на сегодняшний день. Клинико-серологические сценарии развития болезни в зависимости от способа заражения (ко и суперинфицирования) и отдельные патогенетические моменты объясняющие о быстром прогрессировании заболевания, высокого риска ГЦК и цирроза печени у пациентов с ХГД дополнены результатами отдельных исследований из разных стран. Результаты молекулярно-генетического исследования возбудителя, расширили понимание коинфицирования HBV, HDV и HCV. Дальнейшее изучение возможности покрытия HDV гликопротеинами HCV вместо HBsAg (in vitro), могут дать дополнительные объяснения высокой распространенности гепатита D по всему миру и быстрого развития тяжелых и осложненных форм болезни. На основании полученных результатов доказана клинико-экономическая эффективность рекомендации скрининга всех пациентов с ХГВ и поражением печени неустановленной этиологии на HDV. Благодаря чему, возможна более ранняя диагностика и своевременный доступ к лечению [145].

Новые стратегии противовирусного лечения гепатита В с дельта агентом. В настоящее время варианты лечения пациентов с хроническим гепатитом D ограничены интерфероном-альфа (IFN α) [146] и его улучшенным производным пегилированным IFN α (pegIFN α) [147]. Частичная эффективность IFN α у пациентов с коинфекцией HDV/HBV может быть отнесена к двум механически различимым способам активности указанного препарата. Во-первых, IFN α может в некоторой степени напрямую подавлять репликацию HDV по еще не уточненному механизму, как было показано в исследованиях in vitro (неопубликованные данные) и в клинических испытаниях [148]. Во-вторых, в клиническом контексте интерфероны (ИФН) могут, в очень редких случаях, вызывать клиренс HBsAg, возможно, путем цитолиза гепатоцитов клеток, содержащих ковалентно замкнутые кольцевые ДНК (cccDNA) или с интегрированной HBV-ДНК, кодирующей HBsAg. Это устойчивое подавленное состояние HBsAg определяется как «функциональное излечение» как HBV, так и HDV-инфекции и достигается менее чем у 1% HBeAg-отрицательных пациентов [149].

Чтобы контролировать по крайней мере прогрессирующее заболевание, связанного с HBV, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (АН) с низким барьером устойчивости (например, тенофовир или энтекавир) могут рассматриваться как возможный вариант лечения для пациентов с наличием высокой репликацией HBV [150]. Примечательно, что лечение тенофовиром у HDV/HBV-инфицированных пациентов, коинфицированных ВИЧ, показало заметное снижение виремии HDV [151]. Поскольку АН напрямую не влияют на вспомогательную функцию HBV (экспрессию белка оболочки из ссс- или интегрированной HBV-ДНК), они не могут подавлять сборку HDV в инфицированных клетках. Более того, поскольку эти препараты специфически действуют на обратную транскриптазу HBV, они не оказывают прямого влияния на репликацию РНК HDV.

Подходы к объединению IFN α с аналогами нуклеозидов для улучшения терапевтического результата были исследованы в двух клинических испытаниях. В исследовании NIDIT-1 монотерапию IFN α сравнивали с комбинацией pegIFN α с адефовиром (ADV) - АН первого поколения - или ADV отдельно в течение 48 недель. У пациентов были отрицательные анализы на РНК HDV в 31%, 26% и 0% случаев через 24 недели после отмены препарата. К сожалению, у 56% этих РНК HDV - отрицательных пациентов произошел рецидив во время длительного наблюдения, что указывало на то, что клиренс HDV без отрицательного HBsAg не может быть достигнут и состояние «устойчивого вирусологического ответа», которое достигается после терапии прямыми противовирусными препаратами у пациентов с ВГС, не наблюдалось у пациентов с ХГД [152]. Длительное лечение одним pegIFN α или в сочетании с тенофовиром в течение 96 недель (исследование NIDIT-2) не показало улучшения результатов лечения, но частота серьезных нежелательных явлений, связанных с IFN α было выше [153].

Учитывая серьезные побочные эффекты, вызванные IFN α , была предложена альтернатива использования IFN- λ для лечения субпопуляции пациентов с HDV, не отвечающих критериям для назначения IFN α . Недавно

было начато клиническое испытание для оценки активности этого цитокина у пациентов с коинфекцией HDV/HBV [154].

Низкие ответы на лечение IFN α , наличие противопоказаний и нежелательных явлений поставили задачу разработки более специфических новых терапевтических подходов для длительного контроля или, в лучшем случае, функционального лечения инфекции HDV.

Благодаря изучению патогена на трансгенных химерных мышах в последние годы, полученные обновленные данные по жизненному циклу HDV, которые явились обоснованием для разработки новых терапевтических концепций [29]. Перспективные методы лечения были направлены на контроль секреции HBsAg, чтобы уменьшить вспомогательную функцию HBV, HBV/HDV-входа для предотвращения образования *de novo* промежуточных репликативных сссDNA или HDV РНК HBV для прямого или косвенного нацеливания на репликативный жизненный цикл HDV [154].

Первый из них, **Лонафарниб** – ингибитор прениляции, предотвращает фарнезилирование С-концевого остатка Cys211 в L-HDAg путем ингибирования фарнезилтрансферазы и блокирования выхода частиц HDV из клетки [155,156] (рис 1.5.). Снижение уровней РНК в сыворотке HDV напрямую связано со сборкой HDV (аналогично эффекту АН для высвобождения HBV) и не приводит, в первую очередь, к снижению количества инфицированных гепатоцитов в печени. Однако одним из эффектов лонафарниба может быть ускорение цитолиза инфицированных гепатоцитов за счет прямого цитотоксического действия накапливающихся репликативных интермедиатов или усиленного иммуноопосредованного уничтожения клеток. Последующая блокада оболочки RNP-частиц приводит к внутригепатоцеллюлярному накоплению репликативных интермедиатов HDV без остановки репликации как таковой. Такие возможные способы действия должны быть проверены в будущих экспериментах. Доклиническая эффективность лонафарниба была продемонстрирована *in vitro* и на мышах [157].

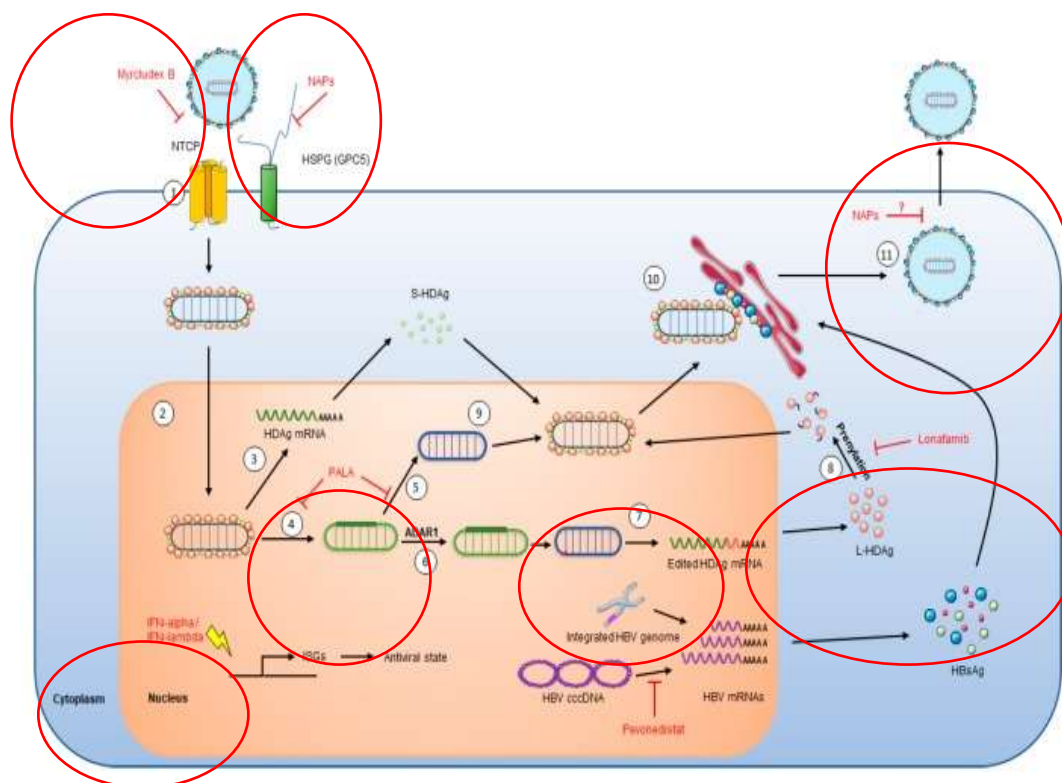


Рис. 1.5. Точки приложения противовирусных препаратов на HDV, 2020 (красные круги) [30].

Первоначально разработанный как противораковый препарат, Лонафарниб был изучен в нескольких клинических исследованиях I и II фазы (Табл. 1.2) [158,159,160]. В кратковременном 4-недельном исследовании было описано выраженное дозозависимое снижение уровней РНК HDV в сыворотке крови. Концентрация LNF- в сыворотке коррелировали с изменением РНК HDV. За этим исследованием последовали текущие исследования в Медицинской школе Университета Анкары, Ганноверской Медицинской Школе и Национальных Институтах Здоровья (NIH) в Турции, Германии и США соответственно. На этих сайтах были исследованы три разных подхода.

В Анкаре была исследована оптимальная дозировка в комбинации с ритонавиром (RTN) с или без пег-ИФН. В Ганновере было проведено исследование с повышением дозы для LNF в сочетании с RTN, а в NIH исследовалось дозирование LNF один раз в день с RTN.

Таблица 1.2 - Характеристики новых лекарственных препаратов для лечения хронического гепатита D [160]

№	Лекарственные средства	Механизм действия	Схема введения	Фаза испытания
1.	Lonafarnib	Ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибирует сборку вириона	Орально, 2-12 месяцев± ритонавир±пег-ИФН	II
2.	Рем-2139-Са	Полимер нуклеиновой кислоты, связывается с высоким сродством к амфипатическим белкам, которые необходимы на различных стадиях жизненного цикла вируса	Внутривенная инфузия, один раз в неделю в течение 4–6 месяцев±пег-ИФН	II
3.	Myrcludex B	Препятствует проникновению вируса гепатита D в гепатоциты посредством ингибирования ко-транспортного полипептида таурохолата натрия	Подкожно, ежедневно в течение 6 месяцев±пег-ИФН	Ib, IIa

В Анкаре, впервые в исследовании LOW-R1 (LNF с и без RTN), LNF тестировали в более высоких дозах 200 и 300 мг два раза в день и в комбинации с peg-IFN или RTN. Повышение с помощью RTN увеличивало сывороточные концентрации LNF в 4-5 раз. Комбинации LNF-RTN и LNF-peg-IFN приводили к снижению сывороточной РНК HDV более чем на $3 \log_{10}$ МЕ / мл от исходного уровня после 8 недель лечения.

Исследования по оптимальному режиму комбинированного лечения с LNF и RTN и тройной терапии с LNF, RTN и peg-IFN были протестированы на различные периоды в исследовании LOW-R2. В этом последнем исследовании тройная комбинированная терапия, состоящая из 25 мг LNF 2 раза в сутки с RTN 100 мг 2 раза в сутки и пег-ИФН, по-видимому, сочетала лучшую

эффективность с переносимостью. Три из 5 пациентов были РНК HDV отрицательными после 24 недель лечения. LNF в дозе 25 или 50 мг два раза в день с RTN был столь же эффективен, как и все пероральные комбинированные препараты. У пяти из 14 (36%) пациентов уровни РНК HDV были ниже предела количественного определения через 24 недели лечения. Комбинация LNF в дозах 75 мг два раза в день и выше в качестве двойной или тройной терапии не переносилась из-за побочных эффектов и также не приводила к лучшей антивирусной эффективности.

В Ганновере в исследовании по увеличению дозы, пациенты начинали с дозы LNF/RTN 50 мг/100 мг два раза в день, и доза LNF сначала увеличивалась до 75 мг, а затем до 100 мг два раза в примерно с 4-недельными интервалами, когда пациенты переносили вводимые дозы. Доза больше не увеличивалась после достижения LNF/RTN (100 мг/100 мг два раза в день). Повышение до этой конечной дозы было возможно у 10 из 15 пациентов. Один пациент стал РНК HDV отрицательным в конце лечения, а другой имел уровни РНК HDV ниже уровня количественного определения. В целом, похоже, что в этих исследованиях у большинства пациентов отсутствует вирусологический ответ от лечения.

Комбинированный режим дозирования LNF-RTN один раз в день в течение 24 недель был испытан в двойном слепом подходе в НИИ. Были протестированы три схемы лечения: ЛНФ 50/75/100 мг в сутки с РТН 100 мг в сутки. Через 24 недели лечения 6 из 21 пациента имели уровни РНК HDV ниже 250 МЕ / мл. Интересно, что группа с низкими дозами, по-видимому, имела лучшую противовирусную эффективность по сравнению с более высокими дозами. ALT нормализовался во всех этих исследованиях с LNF у 47-75% пациентов. Эти исследования, проведенные в США, Германии и Турции, предоставили существенные данные относительно оптимальной дозировки и продолжительности, а также оптимального комбинированного лечения, а также безопасности. Теперь необходимо провести более масштабное исследование с использованием низких доз LNF в комбинации с RTN с или без пег-ИФН.

Вышеупомянутые исследования подтвердили предыдущие данные у онкологических больных, что LNF связан с дозозависимыми желудочно-кишечными побочными явлениями. Следовательно, основываясь на данных, упомянутых выше, в сочетании с RTN доза LNF, превышающая 50 мг два раза в день, вероятно, не должна рассматриваться. Стратегии по снижению эффективности лечения требуют дальнейшего изучения. Вдоль этой линии превосходство LNF и RTN в сочетании с peg-IFN над монотерапией peg-IFN должно быть изучено в очень хорошо организованном исследовании. Наконец, необходимо исследовать возможность индуцирования подъема иммунологической реактивности после лечения в группе пациентов с компенсированным и менее выраженным заболеванием печени [159].

Поскольку лонафарниб инактивирует необходимый клеточный фермент и влияет на важные клеточные сигнальные пути (например, фарнезилирование таких молекул, как c-Ras), особое беспокойство вызывает долговременная переносимость у пациентов. LNF связан с побочными эффектами, ограничивающими дозу, в основном с желудочно-кишечной токсичностью (табл 1.3). Эти побочные эффекты включают анорексию, тошноту, диарею и потерю веса. Наконец, в исследовании LOW-R2 5 из 27 пациентов, получавших лечение на основе LNF в комбинации с ритонавиром, ингибитором CYP3A4 в течение 12-24 недель, испытали повышение ALT после лечения на фоне подавления РНК HDV ниже уровня количественного определения. В этом случае Лонафарниб переносился дольше, что приводило к снижению вирусной нагрузки до $3 \log_{10}$ [160].

В последующем продолжающемся исследовании (LOWR HDV-2) пациенты получали дополнительные сниженные дозы лонафарниба (75 мг, 50 мг или 25 мг два раза в день) в комбинации с ритонавиром и с или без pegIFN α в течение 12-24 недель. Что касается вирусологических ответов, тройная терапия с использованием 25 мг лонафарниба, 100 мг ритонавира и pegIFN α показала снижение РНК HDV ниже предела количественного определения у 5/5 пациентов на 24-й неделе.

Таблица 1.3 - Нежелательные явления новых лекарственных препаратов для лечения хронического гепатита D [160]

№ пп	Препарат	Нежелательные явления
1.	Lonafarnib	<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечная токсичность (анорексия, тошнота с рвотой или без нее, диарея, потеря веса): зависит от дозы. • В когортах с более низкими дозами, как правило, умеренная и хорошо переносимая
2.	Рем-2139-Са	<ul style="list-style-type: none"> • Выпадение волос, дисфагия, анорексия, дисгевзия при исследовании гепатита В: связано с воздействием тяжелых металлов на месте испытания • Побочные эффекты, связанные с введением: периферическая гиперемия 1 степени, лихорадка, озноб и головная боль
3.	Myrcludex B	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение липазы и амилазы в фазе I, но не в исследовании фазы II • Повышение уровня желчных кислот, конъюгированных с таурином и глицином, без явных клинических последствий • Тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения и эозинофилия: обычно легкая, преходящая

Будет интересно наблюдать за ходом уровней РНК HDV и возможности устойчивого ответа после отмены препарата. Кроме того, будет трудно клинически контролировать побочные эффекты, связанные с лонафарнибом, в случае, если «функциональное излечение» не может быть достигнуто и требуются неопределенные сроки лечения.

Полимеры нуклеиновых кислот (NAP) (REP2139Ca) представляют собой разнообразную группу олигонуклеотидов, которые были описаны как агенты с широким спектром антимикробной активности, включая ингибирование ВИЧ, Вирус простого герпеса или Цитомегаловирусную инфекцию [161] (см. рис. 1.5.). Первоначально предложенным способом действия было взаимодействие NAP с молекулами, участвующими в стимуляции проникновения вируса (например, гепарансульфат протеогликан). Что касается их противовирусной активности против гепаднавирусов,

отдельные NAR были протестированы в модельной системе вируса гепатита В. Эти исследования показали, что одно соединение (REP2006) влияло преимущественно на проникновение вируса, в то время как другое соединение (REP2055) влияло на ДНВВ даже после установления инфекции, приводящей к накоплению препарата в гепатоцитах утки и подавлению секреции S-Ag вируса гепатита В утки [162].

Основываясь на результатах, полученных в модели ДНВВ, были проведены первые два клинических испытания на моноинфицированных НВВ пациентах. Первое исследование I/II фазы на людях было проведено в Бангладеше. Сообщалось, что у семи из 8 НВеАg-позитивных пациентов с ХГВ, получавших REP-2055, было снижение НВsАg на 2 - 7 логарифм, и у троих из них, в последующем наступил клиренс НВsАg. У всех 7 пациентов развились титры анти-НВsАg. ДНК сывороточного вируса гепатита В снизилась на 3–7 log после 20–27 недель лечения. Трое пациентов прекратили лечение на 20-27 неделе согласно протоколу раннего прекращения лечения (потеря НВsАg или потеря НВеАg). После лечения у 1 пациента наблюдался вирусный и серологический возврат, тогда как у других 2 пациентов сохранялись отрицательные результаты на ДНК НВВ и НВsАg. Однако внутривенное вливание REP-2055 сопровождалось лихорадкой, ознобом и головной болью.

REP 2139-Са, о котором сообщалось, что он более стабилен, давался один раз в неделю внутривенной инфузией 12 пациентам с НВеАg-позитивным ХГВ. Девять пациентов-респондеров (снижение НВsАg и ДНК НВВ на 2 log) получали дополнительный peg-IFN или тимозин через 20 недель. При монотерапии у 9 пациентов было снижение НВsАg от 2 до 7 log, причем у троих НВsАg стал отрицательным, также отмечалось снижение НВВ ДНК в крови.

REP-2139-Mg и REP-2165-Mg, производное 2139 с, тестировались в сочетании с peg-IFN и тенофовиром у 20 пациентов с НВеАg-негативным ХГВ, предварительно получавших 6-месячный курс тенофовира. Данные исследования указывают на аналогичное снижение уровня НВsАg, а у 5 из 12

пациентов HBsAg оставался отрицательным в течение 1 года после лечения. Помимо побочных эффектов, связанных с приемом препарата, таких как лихорадка, озноб и периферическая гиперемия, другие сообщаемые побочные эффекты включают анорексию, выпадение волос, дисфагию и дисгевсию, которые исследователи связывают с действием тяжелых металлов (см. табл. 1.3). Результаты после лечения были представлены на заседании EASL в 2017 году.

Поскольку результаты этих испытаний показали значительное снижение уровней HBsAg в сыворотке больных гепатитом В, NAP REP2139-Са был протестирован у хронических пациентов, инфицированных HDV (REP301). Монотерапию 500 мг REP2139-Са (в/в 1 раз в неделю) в течение 15 недель с последующей комбинацией 250 мг препарата с 180 мкг pegIFN α в течение еще 15 недель получали 12 пациентов с коинфекцией HBV/HDV. PegIFN α поддерживался в течение еще 33 недель, а пациенты наблюдались в течение 24 недель после отмены препарата. Промежуточные результаты показали сильное снижение уровня РНК HDV в сыворотке, сопровождающееся выраженным снижением уровня HBsAg в сыворотке. Последние данные *in vitro* указывают на то, что ингибирующий эффект выбранных NAP обеспечивается модификацией 2'-ОН рибозы метильной группой отменяющий проникновение HBV. Таким образом, ингибирование входа может быть исключен в качестве способа действия REP2139 (который представляет собой 2'-О-метил-рибоза производное) при испытании на HDV. В том же исследовании не наблюдалось ингибирования секреции HBsAg с помощью REP2139 в HBV-инфицированных HeparRG-клетках, что ставит вопрос о том, как препарат вызывает наблюдаемое снижение уровней HBsAg-сыворотки у пациентов. Так же были отмечены нежелательные явления (см. табл. 1.2.). Подробное резюме представленных данных можно найти на веб-сайте компании [161, 163].

В настоящее время ожидаются большие рандомизированные контролируемые испытания, в которых эффективность и длительность ответа

на лечение могут оцениваться как при монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Myrcludex B, подкожно вводимый синтетический липопептид, свинцовое вещество, характеризуется гепатотропизмом - специфически связывает hNTCP в печени и тем самым предотвращая *de novo* образование HDV РНК- и сссDNA в наивных и регенерирующих гепатоцитах гуманизированных мышей и шимпанзе при субнаномолярных концентрациях [164,165,166] (см рис. 1.5.). В связи с ингибированием функции транспортера желчной кислоты NTCP вызывает повышение уровня конъюгированных желчных кислот у людей при введении в дозах > 3–4 мг/человек [167,168,169] (см. табл. 1.2). Недавно были случайно идентифицированы повышение уровня желчных кислот, но без явных клинических синдромов [170, 171].

Myrcludex B успешно прошел I этап исследований безопасности [172] и вошел в фазу IIa клинических испытаний (Myr-201) на HBeAg-отрицательных пациентах с коинфекцией HBV и HBV/ HDV [173, 174]. В исследовании, включавшем 24 пациента с коинфекцией HDV/HBV, Myrcludex B вводили в низкой, не NTCP-насыщающей дозе (2 мг. в день) либо отдельно, либо в комбинации с pegIFN α в течение 24 недель. В качестве контроля использовали только PegIFN α . Myrcludex B хорошо переносился, и наблюдалось только небольшое увеличение солей желчи. На 24 неделе РНК HDV снизилась более чем на 1 log во всех группах и стала отрицательной у двух пациентов, каждый из которых был в контрольной группе Myrcludex B и pegIFN α . Обращает внимание, что негативная реакция наблюдалась у пяти из семи оцениваемых пациентов комбинированной группы Myrcludex B/pegIFN α , что указывает на синергетический эффект pegIFN α и Myrcludex B. Уровни ДНК HBV были значительно снижены на 24 неделе в когорте Myrcludex B/pegIFN α .

В настоящее время следуют два многоцентровых исследования с более высокими дозами Мирклюдекс В. В исследовании Myr-202 (n=120) препарат вводится в течение 24 недель в 3 разных дозах (2 мг, 5 мг и 10 мг) в сочетании с тенофовиром по сравнению с только тенофовир.

Второе исследование (Mug-203) объединяет две дозы Мирклудекса В (2 мг и 5 мг) с ИФНа в течение 48 недель по сравнению с только Мирклудекс В или ИФНа. Все три препарата оцениваются отдельно или в сочетании с pegIFNa и/или АН, подобным тенофовиру, но - пока - не в комбинации друг с другом. Последующие испытания для всех трех препаратов продолжаются и, как ожидается, будут немедленно представлены на предстоящих заседаниях обществ по изучению печени (AASLD, EASL). Подробные результаты исследований и промежуточные результаты, представленные на предыдущих собраниях, обобщены в недавнем обзоре [175].

Отвечая на неотложную медицинскую потребность в новых лекарствах от хронического гепатита D, Lonafarnib и Myrcludex В получили признание Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Лонафарниб получил «Ускоренный статус» FDA в 2015 году, а Myrcludex В получил «первичный статус соответствия» EMA в мае 2017 года.

Дополнительные подходы к лечению гепатита В с дельта агентом. Еще одним направлением в терапии является использование малых интерферирующих РНК (миРНК). ARC-520, миРНК, предназначенная для снижения всех транскриптов HBV с помощью РНК-интерференции, дозозависимое снижение уровней HBsAg после одной однократной инъекции HBeAg-негативным пациентам с ХГВ было получено в фазе IIa клинического испытания. Было проведено многократное продленное исследование (до 12 доз один раз в месяц) того же соединения. При многократном приеме наблюдалось дополнительное снижение уровней HBsAg, причем в большей степени у HBeAg-позитивных, чем у HBeAg-негативных пациентов. Сообщалось, что ARC-520 хорошо переносится, но исследование было приостановлено из-за проблем токсичности, связанных с молекулой носителя. МиРНК и различные иммунологические подходы к лечению представляют собой научно обоснованные средства лечения. Они основаны на прочной научной базе. Мы знаем, например, по гепатиту В, что удаление вируса после лечения требует

строгoго иммунного контроля, поэтому имеет смысл использовать иммунный подход к контролю ХГD. Отсутствие успеха пока указывает на сложность иммунологического процесса. Точно так же siRNAs заслуживают внимания, так как с одним составом можно использовать несколько siRNAs, нацеленных на разные прегеномные РНК. Однако, как для иммунологического, так и для олигонуклеотидного подхода необходимо время для дальнейшей разработки этих подходов.

Таким образом, на сегодняшний день, единственным одобренным этиотропным препаратом для вирусного гепатита D является - Пег ИФН, который сочетается с аналогами нуклеозидов при наличии вирусной нагрузки HBV. Согласно данным систематических обзоров, использование гуманизированных мышей как лабораторной модели, дало возможность более тонкого понимания вопросов репликации и интеграции вируса гепатита D с клетками хозяина. Вследствие чего, исследователи разработали несколько противовирусных препаратов, направленных на разные звенья патогенеза HDV-инфекции. Ингибитор прениляции – Лонафарниб блокирующий выход частиц HDV из клетки; Полимеры нуклеиновых кислот (NAP) (REP2139Ca), олигопептид, преимущественно влияющие на проникновение вируса в клетку; Myrcludex B, липопептид, предотвращающий образование HDV РНК в инфицированных гепатоцитах, проходят различные фазы испытания в разных странах. Полученные результаты клинических исследований, показывают обнадеживающие данные по эффективности препаратов, при этом отмечаются наличие выраженных побочных эффектов. Данная ситуация вынуждает исследователей сочетать несколько групп противовирусных препаратов и тестировать их различные дозировки. В связи с чем, высока вероятность, что одним из обязательных составных частей комбинированной противовирусной терапии будет выступать пег-ИФН. К сожалению, данная ситуация не дает пациентам избежать нежелательных явлений интерферонотерапии, даже при применении новых стратегий лечения вирусного гепатита D.

1.3. Состояние изученности вирусного гепатита В без и с дельта агентом в Кыргызстане

Как видно из приложения 1, в нашей стране исследования по изучению вирусных гепатитов началось с 1990-х годов и были посвящены как энтеральным, так и парентеральным гепатитам. Следует отметить, что большое внимание было уделено изучению разных аспектов вирусного гепатита В без дельта агента.

За анализируемый 30 летний период разные аспекты вирусного гепатита В с дельта агентом были рассмотрены в трех научных работах. Эпидемиологические особенности острых вирусных гепатитов В и D в разных климатогеографических зонах Кыргызстана, а также особенности течения и исходы этих гепатитов у детей с сопутствующей патологией (анемия, болезни почек, дисбактериоз) изучались С. Т. Тобокаловой с 1998 года. Автором установлено интенсивное вовлечение в эпидемический процесс по гепатитам В и D подростков, рост числа заражений без парентерального вмешательства, в результате бытового контакта в семье. Показана частота встречаемости тяжелых форм гепатита при наличии сопутствующей патологии, доказано отсутствие значимого клинко-лабораторного эффекта от лечения интерфероновыми (ИФН) препаратами у больных с острым гепатитом В с выраженной и тяжелой железодефицитной анемией. По данным исследования наличие железодефицитной анемии способствует повышению заболеваемости детей гепатитом В и D, увеличению числа среднетяжелых (39,2%) и тяжелых (24,3%) форм болезни, формированию постгепатитного синдрома с затяжным течением, повышению случаев суперинфицирования (ОРИ, ангины, диареи), снижению количества больных с полным клинко-лабораторным выздоровлением (24,3%). Гепатит В или D на фоне инфекции мочевыводящих путей чаще возникает у детей в возрасте от 2 до 7 лет (70,4%), преимущественно у девочек. При остром гепатите В возникают существенные

изменения в микробиоценозе толстой кишки, соответствующие дисбиозу 1-2-й степени (70,6%) или дисбактериозу 3 степени с клиническими проявлениями (у 13%). Изменения в биоценозе кишечника не оказывают существенного влияния на частоту и длительность основных клинико-лабораторных признаков гепатита, не способствуют развитию постгепатитного синдрома, затяжному течению и хронизации воспалительного процесса в печени. Впервые в стране использованы интерфероны и гомеопатические средства в лечении детей с ОГВ (2004 г) [176].

Клинические и терапевтические аспекты хронических вирусных гепатитов В, С и D у взрослых представлены в диссертации Г.С. Суранбаевой (2012). Автором установлено, что в распространении хронических вирусных гепатитов важное значение имеет парентеральный путь инфицирования. Причем, при ВГВ наряду со стоматологическими услугами (54,3%) также важное эпидемиологическое значение имеет путь передачи при внутрисемейном контакте (21,6%) и половой путь (11,3%). Выявлены, что артралгии более характерны для ХГВ на фоне умеренной выраженности других клинических симптомов, а геморрагический синдром встречался в равной степени при ХГВ и ХГД, хотя на практике, последний всегда протекает тяжелее, а геморрагический синдром является основным показателем тяжести. Установлена высокая частота клинических симптомов и их интенсивность у больных с выраженной активностью. Исследование автором иммунного статуса выявило супрессию отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов и что лишь в некоторой степени затрагивается гуморальное звено иммунитета. Усиление антителообразования, связанное с увеличением концентрации иммуноглобулинов класса М и А, находится в прямой зависимости от степени выраженности изменений клеток в печеночной ткани, а так же от прогрессирующего характера течения патологического процесса которое наблюдается в большей мере у больных с хроническим неverified вирусным гепатитом. Показатель апоптоза имел отчетливую тенденцию к повышению их значений по мере увеличения продолжительности болезни.

Основной причиной цирроза печени являются вирусы гепатитов: ГD (35%), ГC (27%) и ГВ (20%). Характерными клиническими проявлениями цирроза печени являются признаки портальной гипертензии, астеновегетивный, диспепсический, геморрагический, отечно-асцитический синдромы, спленомегалия. Комбинированная противовирусная терапия больных ХГВ и ХГD с использованием стандартного ИФН- α и ламивудина показала высокую эффективность с полной и длительной ремиссией в 73,6% случаев, оказывая иммуностимулирующий эффект на клеточное звено иммунитета. Внедрение стандартных подходов к проведению этиологической противовирусной терапии с дифференцированным подходом сокращает сроки репликативной фазы, приводит к эрадикации вируса, способствует переходу в интегративную фазу, предупреждает развитие цирроза печени [177].

Результаты анализа клинико-эпидемиологических данных больных хроническим вирусным гепатитом D проживающих в южном регионе Кыргызской Республики отражены в диссертации Анарбаевой Ж.А (2017). Исследователи пришли к выводу, что основными путями заражения были контакты в семье, инъекции в медицинских организациях и стоматологические вмешательства. Клинические симптомы, боли в правом подреберье, диспепсия, носовые кровотечения и внепеченочные знаки на коже и изменения биохимических анализов встречались чаще у больных с активной репликацией вируса D. Так же, у последних имело место более выраженные сдвиги в состоянии клеточного иммунитета, выражающиеся в супрессии отдельных субпопуляций лимфоцитов. Автором подтверждается мнение о ценности иммунологических тестов, как дополнительного критерия, при дифференциальной диагностике хронического гепатита D, особенно у больных с различными вирусными нагрузками, и прогнозе течения заболевания. Так в случае высокой репликативной активности HDV-инфекции, наблюдается более выраженные сдвиги в состоянии клеточного иммунитета, выражающиеся в супрессии отдельных субпопуляций лимфоцитов. Гуморальное звено иммунитета в этих процессах (репликации) затрагивается в небольшой степени.

В среднем, сроки перехода инфекции в цирроз печени, составляют 4 года. В цирротической стадии хронического гепатита D доминирует репликация HDV. Следует отметить, что 82% больных циррозом печени отмечали ранее перенесенный острый вирусный гепатит D в форме суперинфекции. В отличие от острого гепатита при коинфекции, HDV суперинфекция в данном случае приводил к неуклонному прогрессированию хронического вирусного гепатита D с выраженными деструктивно-некротическими изменениями в паренхиме печени с последующим развитием цирроза печени. Комбинированная терапия препаратами ИФН- α + интерлейкин -1- β обеспечила более выраженное снижение РНК HDV, уменьшение степени фиброза печеночной ткани, оказывая высокий иммуностимулирующий эффект. Летальный исход у больных чаще всего обуславливался развитием кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода [178].

Заключение. Результаты изучения данных Pubmed, MedLine, Кокрановской библиотеки и базы данных eLibrary.ru показали, что в течение последнего десятилетия произошел большой прорыв в изучении молекулярной характеристики HBV и HDV. Возможность использования трансгенных химерных лабораторных моделей (мышей), позволило открыть тонкости жизненного цикла HDV и механизма репликации вируса в человеческом организме. Благодаря чему были определены клеточные факторы взаимодействия гепатоцита и вируса, которые дают перспективы для противовирусного лекарственного воздействия.

Так же, благодаря улучшению лабораторной диагностики и молекулярной генетической расшифровки филогенетической структуры HDV, исследователи смогли составить географическую распространенность ВГD и генотипическую представленность всех континентов. Результаты секвенирования вируса, позволили расширить классификацию генотипов с трех до 8.

Благодаря Rizzetto M. И и группе ученых, еще в 1977-1980 гг., экспериментальным путем на модели, были изучены и уточнены клинические особенности течения болезни и лабораторные показатели ОГD при ко- и

суперинфекции, а так же при развитии хронического течения и осложнений. Были получены динамические показатели уровня антител к HDV Ig M и Ig G в течение болезни и многое другое. После запрета использования шимпанзе как биологической экспериментальной модели, исследования по изучению этиопатогенетических особенностей развития патологии и возможность разработки терапевтических концепций потерпели неудачу, т.к. HBV и HDV оказались патогенными только для человека и шимпанзе. Исследования по разработке лекарственных препаратов на родственных гепадновирусах не увенчалась успехом, из-за типоспецифичности ответа.

Особенность клинического течения ХГД, в виде быстрого развития фиброзирования печени с развитием цирроза и рака печени и низкая эффективность ИФН, требовало разработки новых лекарственных средств. Только после получения необходимых лабораторных моделей, появилась возможность дальнейших исследований, которые привели к значительным успехам. Благодаря обновленным данным по жизненному циклу HDV и механизму репликации вируса разработаны несколько направлений противовирусного лечения. Из них три группы препаратов проходят клинические испытания с обнадеживающими результатами. Lonafernib и Myrcludex B получили признание Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). При этом, Лонаферниб получил «Ускоренный статус» FDA в 2015 году, а Myrcludex B - «первичный статус соответствия» EMA в мае 2017 года. Также имеются дополнительные препараты, которые проходят клинические испытания. К сожалению, несмотря на эффективность, из-за токсических явлений указанные препараты пока остаются на стадии разработки.

Таким образом, в нашей стране проблема вирусного гепатита В с дельта агентом не теряет свою актуальность в течение десятки лет (Тобокалова С.Т., 2004). За это время были проведены научные исследования, направленные на изучение клинических проявлений хронического гепатита В с дельта агентом (Суранбаева Г.С., 2012, Анарбаева Ж.А., 2017), также был идентифицирован

циркулирующий генотип вируса гепатита В – HBV-D (Заирова Г.М., 2017). При этом, не были расшифрованы циркулирующие на территории республики субтипы HBV и генотипы вируса HDV, наличие их мутаций. В связи с чем, не было возможности изучения клинического течения гепатита В с дельта агентом, в зависимости от генотипа возбудителей и клинически значимых мутаций вирусов. Не было описано клиническое течение острой формы болезни. Не было целенаправленного анализа эпидемиологической ситуации в целом, подверженности в возрастном аспекте, по полу и других показателей, не определена бремя болезни для страны. Идентификация «Носительство HBsAg» в республике, согласно существующей системе эпид надзора за парентеральными вирусными гепатитами, не регламентировала полное обследование пациентов, что зачастую приводило к позднему доступу к специализированной помощи и выявлению болезни в продвинутой стадии: цирроза и/или рака печени. Учитывая вышеизложенное, нами было запланировано изучение в Кыргызской Республике молекулярно-генетических показателей возбудителя гепатита В с дельта агентом; оценка эпидемиологической ситуации; определение социального и экономического бремени болезни; характеристика клинико-лабораторных проявлений острой формы при ко- и суперинфекции, течения хронической формы в зависимости от субтипов HBV, генотипов HDV и клинически значимых мутаций; описание основных направлений лечения. Полученные результаты необходимы для разработки стратегии снижения социальной и экономической бремени гепатита В с дельта агентом для государства и сообщества, путем улучшения системы эпидемиологического и клинического надзора, качества первичной, вторичной и третичной профилактики болезни.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект и единицы исследования: пациенты с острым и хроническим вирусным гепатитом В с дельта агентом (ВГД) в сравнении с подобными формами вирусного гепатита В без дельта агента (ВГВ).

Предмет исследования: проведение ретроспективного и проспективного изучения клинико – лабораторных особенностей острого и хронического ВГД, эффективности противовирусной терапии у больных с хронической формой ВГД; изучение и уточнение молекулярно-генетической характеристики возбудителей (HBV и HDV) и эпидемиологических параметров острого и хронического ВГД, в сравнении с таковыми ВГВ: заболеваемость, её исходы (инвалидность, смертность и др.), путем анализа ее распределения по территории, среди различных групп населения и во времени, для выявления причин, условий и механизмов ее развития и использования этих знаний в разработке профилактических и противоэпидемических контрольных мероприятий и улучшения здоровья населения республики; определение социального и экономического бремени болезни для страны.

Для достижения поставленных задач исследования применялись методы комплексного анализа, включающего как использование методов количественного, так и качественного изучения распространенности явлений в выборочной совокупности. Объем выборки был рассчитан по соответствующей формуле “определения объема выборки при известной численности генеральной совокупности”. Идентификация диагноза проводилась на основании специфических лабораторных тестов и клинических признаков болезни. Наличие и выраженность изменений функции органов и систем определялись рядом лабораторных тестов и инструментальных исследований.

Области исследования согласно паспорту научной специальности 14.01.09

- инфекционные болезни:

1. Диагностика острого и хронического ВГД с использованием клинических, иммунологических, биохимических и инструментальных методов исследования.
2. Клинические проявления острой формы в виде ко и супеинфекции и хронического ВГД в зависимости от генотипов, нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания в различных возрастных группах.
3. Этиотропная терапия хронического ВГД.

Области исследования согласно паспорту научной специальности 14.02.02 - эпидемиология:

1. Молекулярно-генетическая характеристика возбудителей: HBV и HDV
2. Изучение региональных особенностей распространения и заболеваемости населения (эпидемического процесса) ВГД в сравнении с ВГВ для выявления причин, условий и механизмов её формирования.
3. Совершенствование системы эпидемиологического надзора за ВГД и эпидемической диагностики для эффективного управления заболеваемостью и сохранения здоровья населения.
4. Усовершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также новых организационных форм управления заболеваемостью ВГД для снижения потерь здоровья населения.
5. Изучение социальной и экономической бремени болезни острого и хронического вирусного гепатита В с дельта агентом (ВГД) в сравнении с вирусным гепатитом В без дельта агента (ВГВ)

Программа собственного исследования включала шесть последовательных и взаимосвязанных этапов (Табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Этапы, методы исследования и источники данных

№ пп	Этапы исследования	Методы исследования	Источники
1.	Анализ литературных источников, ранее проведенных исследований по ВГВ и ВГД в мире и КР	Обзор литературных источников, аналитический	Публикации с базы данных Pubmed, Кокрановской библиотеки, eLibrary.ru и публикации и диссертации с библиотеки диссертационного совета Д 14.18.583 и Национальной библиотеки Кыргызской Республики (КР)
2.	Разработка плана исследования, постановка и обоснование цели и задач	Аналитический	
3.	Изучение молекулярной характеристики возбудителей гепатита D в КР	ПЦР с секвенированием, аналитический	Образцы крови пациентов с хроническим вирусным гепатитом D (отражены в подразделе 2.5 настоящего раздела)
4.	Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по ВГВ и ВГД в КР	Статистический, аналитический	Государственные отчетные формы по заболеваемости в КР (отражены в подразделе 2.1 настоящего раздела)
5.	Клинико-лабораторная характеристика больных с острым и хроническим гепатитом D	Статистический, аналитический	Медицинские карты больных с острым и хроническим вирусным гепатитом D (отражены в подразделе 2.2; 2.3; 2.4 настоящего раздела)
6.	Определение социального и экономического бремени ВГД в КР	Статистический, аналитический	Государственные отчетные формы по инвалидности и смертности в КР (отражены в подразделе 2.2 настоящего раздела)

2.1. Объекты анализа эпидемиологических данных по острому и хроническому гепатиту В с дельта агентом

Для анализа эпидемиологической ситуации по вирусному гепатиту В и D был проведен анализ данных государственной отчетной формы №1 «Отчет об инфекционных, паразитарных и неинфекционных заболеваниях» Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерство здравоохранения (ДПЗиГСЭН МЗ) КР за период 1999-2018 гг. [179]. В данную форму регистрируются случаи среди взрослых лиц в половом разрезе и детей 0-14 лет, которые в свою очередь до 2002 г. группировались в «0-12 мес.», «1-6 лет» и «7-14 лет». В последующем указанная отчетная форма были модифицирована и сбор данных заболеваемости среди детей проводился в группах «0-12 мес.», «1-2 года», «3-4 года» и «5-14 лет». В связи с чем, для определения возрастной подверженности по возрастным группам «1-6 лет» и «7-14 лет» с 2003 г были изучены данные государственной отчетной формы №18 «Отчет о работе Центра госанэпиднадзора» ДПЗиГСЭН МЗ КР [180]. Для изучения динамики регистрации впервые выявленных хронических форм гепатита В и D были взяты данные государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работы (центра семейной медицины, диспансера)» за период 2010-2018 гг. [181]. Анализ смертности от хронических гепатитов В и D за период 2009-2018 гг., проведен на основании данных отчетной формы Национального статистического комитета (НСК) «С51-Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» [182].

Доступ ко всем указанным статистическим данным был достигнут через Центр электронного здравоохранения (ЦЭЗ) МЗ КР, где кумулируются данные со всех регионов по всем заболеваниям, а так же использованы данные помещенные на сайте ДПЗиГСЭН МЗ КР.

Данные по инвалидности от заболевания печени получены в виде официального ответа руководителя Медико социальной экспертной комиссии (МСЭК) Министерства труда и социальной защиты (МТ и СЗ) за период 2013 - 2019 гг. [183]. Данные по финансовым расходам на лечение больных с острым и хроническим вирусным гепатитом D, получены в виде официального ответа от Фонда обязательного медицинского страхования при правительстве Кыргызской Республики (ФОМС) за период 2015-2019 гг. [184].

Для сбора данных по численности населения в разрезе возрастов и пола использована база данных Национального статистического комитета (НСК) КР за период 1999-2018 гг. [185].

2.2. Объект и объемы исследований пациентов с острым и хроническим гепатитом В с дельта агентом

Для изучения клинической характеристики острого гепатита В с дельта агентом проведен ретроспективный анализ данных медицинской карты 115 пациентов с диагнозом «Острый гепатит В с дельта агентом» (ОГД), получивших стационарное лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) за период 2000 и 2018 гг. Диагноз был верифицирован на основании обнаружения HBsAg, антител к вирусу гепатита дельта (anti-HDV), класса IgM (у пациентов до 1-2 месяцев от начала болезни) и/или IgG (у пациентов со 2-3 месяца болезни) иммуноферментным (ИФ) методом, у больных с острым гепатитом с длительностью болезни до 3х месяцев и ультразвуковыми признаками острого гепатита. Коинфекция ОГД была идентифицирована при наличии anti HBcor IgM, HBeAg, а суперинфекция у пациентов, имеющих HBcor IgG, antiHBe.

В разработку были включены все истории болезни пациентов, имеющиеся в архиве РКИБ, получивших лечение с диагнозом ОГД за период 2000-2018 гг. Больные с сочетанным течением - гепатитом А, С, аутоиммунным

гепатитом и фоновым токсическим поражением печени были исключены из исследования.

Так же был проведен ретроспективный 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 и 2018 гг. и 105 пациентов - амбулаторное лечение в медицинском центре (МЦ) «ЦАДМИР» (2015-2019 гг.). Верификация диагноза проводилась на основании специфических серологических исследований (HBsAg, anti-HDV IgM, IgG) методом ИФА, вирусная нагрузка - методом ПЦР (РНК HDV, ДНК HBV), активность процесса - биохимическими показателями функции печени.

Критериями включения в исследование были:

- наличие HBsAg, anti-HDV, класса IgG,
- длительность болезни 6 месяцев и более,
- УЗ признаки хронического гепатита.

Критерии исключения из исследования:

- УЗ признаки цирроза печени (уменьшенные размеры печени с бугристой поверхностью, закругленными краями, размерами портальной вены свыше 14 мм, с порталлизацией кровотока, реканализацией пупочной вены и спленомегалии с расширением селезеночной вены свыше 7 мм).
- длительность болезни менее 6 месяцев

Возрастная группировка пациентов была проведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2015:

- дети – 0-14 лет,
- подростки – 15-17 лет,
- лица молодого возраста – 18-44 лет,
- лица среднего возраста – 45-59 лет,
- лица пожилого возраста – 60 -74 года,
- лица старческого возраста – 75-90 лет
- долгожители – 91 год и старше [186].

Все наблюдаемые нами больные подвергались тщательному клиническому обследованию с оценкой стадии заболевания, длительности болезни, эффективности ранее проведенного лечения, наличия сопутствующей патологии. Были проанализированы данные эпидемиологического анамнеза, результаты объективного обследования. В табл. 2.2 представлена общая характеристика наблюдаемых больных, методы и объем исследований.

Таблица 2.2 - Общая характеристика наблюдаемых больных, методы и объем проведенных исследований

№ пп	Вид исследования	Вид анализа	Метод исследования	Объем
1.	Клинические и демографические данные	Острый гепатит D	Ретроспективный анализ	115
		Хронический гепатит D	Ретро – и проспективный анализ	343
		Всего		458
2.	Верификация диагноза	HBsAg	ИФА	458
		HBeAg	ИФА	125
		Anti-HDV IgM, IgG	ИФА	458
3.	Вирусная нагрузка	Количество РНК HDV	ПЦР	1253
		Количество ДНК HBV	ПЦР	421
4.	Молекулярная характеристика	Генотип HDV и HBV	ПЦР, секвенирование	64
5.	Клинические исследования	Общий анализ крови	Анализатор	653
		Общий анализ мочи		532
6.	Биохимическое исследование крови	АсАт, АлАт, общий билирубин с фракциями, общий белок, альбумин, протромбиновый индекс, протромбиновое время, тимоловая проба.	Биохимический анализатор	3540
7.	Инструментальное исследование	Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов	Аппарат УЗИ	1356
		Фиброэластометрия печени	Аппарат «Фиброскан»	1265

На основании ретроспективного анализа данных 115 пациентов с ОГД и 238 случаев ХГД, получивших лечение в РКИБ и проспективного изучения показателей 105 больных, наблюдавшихся в МЦ ЦАДМИР составлена база данных на компьютерной программе Epi info 3.8.1.

Положительные результаты анализов на HBsAg, anti HDV IgM, IgG, были у всех 458 анализируемых больных. Исследование на HBeAg было лишь у 125 случаев (27,3%), т.к. больным с ОГД указанный анализ не назначался, в виду отсутствия диагностической или прогностической ценности в остром периоде болезни. Так же многие больные с ХГД отказывались сдавать анализ крови на HBeAg, в силу финансовых затруднений.

Объем исследований на вирусную нагрузку HBV меньше, чем число наблюдаемых больных, т.к. у больных с острой формой болезни нет необходимости в указанном исследовании. А также в медицинских картах у некоторых пациентов с хронической формой ХГД получивших лечение в РКИБ до 2010 гг. не было результатов исследования на ПЦР ВГВ. Количество исследований на вирусную нагрузку вируса гепатита D больше чем, число анализируемых случаев, так как пациенты, находящиеся на диспансерном учете, особенно лица получающие противовирусную терапию, проходят ПЦР исследование через каждые 3 месяца.

Клинико-биохимические исследования крови и инструментальные исследования органов брюшной полости проводились каждому пациенту и мониторировались в динамике по необходимости.

2.3. Объект и методы лабораторных исследований пациентов с острым и хроническим гепатитом В с дельта агентом

Клинико-биохимическое исследование функции печени. Данные периферической крови и биохимических показателей функции печени пациентов, получивших лечение в РКИБ, были взяты с медицинских карт.

Результаты исследования свидетельствовали, о том, что исследование проводили в клинической лаборатории указанного стационара. Исследование больным, наблюдающимся в МЦ ЦАДМИР, проводили в лабораториях «Экспресс плюс», «HUMAN», «Интермедикал», «ЦАДМИР» и тд. В качестве референс показателей общего анализа крови, биохимические показатели функции печени использованы данные здоровых доноров, по данным Абдикеримова М.М. (табл. 2.3) [187].

Таблица 2.3 - Показатели лабораторных анализов крови и функции печени здоровых лиц (доноров) [187].

№ пп	Показатели	M±m	Единицы измерения
1.	Эритроциты	3,6-5,1	10 ¹² /л
2.	Гемоглобин	112-155	г/л
3.	СОЭ	7,13±0,32	Мм/час
4.	Лимфоциты	28,38±0,81	%
5.	Тромбоциты	234,19±6,83	10 ⁹ /л
6.	АЛТ	0,14±0,04	мккат/л
7.	АСТ	0,14±0,04	мккат/л
8.	Билирубин общий	8-20,5	Мкмоль/л
9.	Билирубин непрямой	8-20,5	Мкмоль/л
10.	Общий белок	73,23±1,2	г/л
11.	Альбумины	58,26±0,6	%
12.	Протромбиновый индекс	99,11±0,52	%
13.	Протромбиновое время	10-14	сек
14.	Щелочная фосфатаза	188,04±5,36	Ед/л
15.	Тимоловая проба	2,63±0,12	Ед

Специфическая лабораторная диагностика гепатита В и D.

Обнаружение специфических маркеров вирусного поражения печени: HBsAg, HBeAg, антител к вирусу гепатита дельта (anti-HDV), класса IgM и/или IgG и/или суммарных антител проводили методом ИФА. Данные по маркерам вирусного гепатита В и D, получивших лечение в РКИБ, были взяты с

медицинских карт. Результаты исследования свидетельствовали, о том, что исследования проводились в референс лаборатории Центра по контролю за вирусными инфекциями Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина». Исследование больным, наблюдающимся в медицинском центре ЦАДМИР, проводили в лабораториях «Экспресс плюс», «HUMAN», «Интермедикал», «ЦАДМИР» и тд.

Обнаружение вирусов гепатита В и D в крови проводили методом ПЦР. Показатели нагрузки вируса гепатита В и D в крови, определяемый качественным и количественным ПЦР у пациентов, получивших лечение в РКИБ, были взяты с медицинских карт. Результаты исследования свидетельствовали, о том, что исследования проводились в лабораториях «Экспресс плюс», «HUMAN», «Интермедикал» и др. Исследование больным, наблюдающимся в МЦ ЦАДМИР, также проводили в указанных лабораториях

Сывороточные неинвазивные тесты определения фиброза печени. Учитывая, что методика определения степени фиброза печени, путем непрямо́й эластографии с использованием аппарата Фиброскан (FibroScan компании EchoSens, Франция), бывает не доступна для пациентов, проживающих в отдаленных регионах и/или из-за экономических затруднений пациентов. В указанных ситуациях, плотность печени оценивается на основании показателя неинвазивного теста фиброза APRI, который рассчитывается, используя биохимические данные функции печени (АСТ, АЛТ, тромбоциты) [188].

APRI - сывороточный тест, основанный на индексе соотношения показателя АСТ и количества тромбоцитов [189].

$$\text{Методика подсчета APRI} = \frac{\left(\frac{\text{АСТ(МЕ/л)}}{\text{АСТ ВГН(МЕ/л)}} \right) \times 100}{\text{число тромбоцитов (10}^9\text{/л)}} \quad (2.1)$$

Примечание: ВГН - верхняя граница нормы АСТ.

Оценка результатов исследования APRI теста для выбора стратегии лечения

APRI	Интерпретация
> 2,1	высокая вероятность фиброза или цирроза печени
< 0,4	вероятность наличия у них выраженного фиброза печени (F2 и выше) низка.
0,5-2,0	необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени.

FIB-4 - сывороточный тест, основанный на индексе соотношения возраста (в годах), умноженного на показатель АСТ и количества тромбоцитов, умноженного на показатель АЛТ, был разработан группой американских ученых в 2007 году [190].

$$\text{Методика подсчета FIB-4} = \frac{(\text{возраст (число лет)} \times \text{АСТ (МЕ/л)})}{\text{число тромбоцитов (10}^9\text{/л)} \times [\text{АЛТ (МЕ/л)}]} \quad (2.2)$$

Оценка результатов исследования FIB-4 теста для выбора стратегии лечения

FIB-4	Интерпретация
> 3,26	высокая вероятность фиброза или цирроза печени
< 1,44	низкая вероятность фиброза
1,45-3,25	необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени.

Интегральные лейкоцитарные индексы. На основании перерасчета показателей лейкоцитарной формулы были высчитаны индексы неспецифической реактивности, активности воспаления и интоксикации [191]. Известно, что Индексы неспецифической реактивности: Лейкоцитарный индекс (ЛИ), характеризует взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунитета (Табл. 2.4).

Таблица 2.4 – Норма и формулы расчета интегральных лейкоцитарных индексов неспецифической реактивности

	Показатели	M±m	95 % ДИ	Формула расчета
1.	Лейкоцитарный индекс (ЛИ)	0,41±0,03	0,4-0,5	$ЛИ = \frac{\text{лимфоциты(лимф)}}{\text{нейтрофилы(н)}}$
2.	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)	5,34±0,59	4,1-6,5	$ИСЛМ = \frac{\text{лимф}}{\text{моноциты(мон)}}$
3.	Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ)	8,73±1,26.	6,2-11,2	$ИСЛЭ = \frac{\text{лимф}}{\text{эозинофилы(э)}}$
4.	Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ)	11,83±1,31	9,2-14,4	$ИСНМ = \frac{\text{палочки(п) + сегмент. нейтр(с)}}{\text{мон}}$

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) - отражает взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического ответа. Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) - ориентировочно отражает соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов.

Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) позволяет судить о соотношении компонентов микрофагально-макрофагальной системы

В табл. 2.5 представлены индексы активности воспаления, которые высчитывались с использованием показателей лейкоцитов, СОЭ и белой части крови. При этом, на основании индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом.

А лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию.

Таблица 2.5 - Норма и формулы расчета интегральных лейкоцитарных индексов активности воспаления

	Показатели	M±m	95 % ДИ	Формула расчета
1.	Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ)	1,87±0,76	0,4-3,4	$\text{ИЛСОЭ} = \frac{\text{лейкоциты(л)} * \text{СОЭ}}{100}$
2.	Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)	4,56±0,37	3,9-5,3	$\text{ИЛГ} = \frac{\text{лимф} * 10}{\text{м} + \text{юные(ю)} + \text{п} + \text{с} + \text{э} + \text{баз. (б)}}$

В последующем, были рассчитаны индексы интоксикации, показывающие уровень и компенсированность эндогенной интоксикации (ЭИ). (Табл. 2.6).

Таблица 2.6 - Норма и формулы расчета ИЛИ интоксикации

	Показатели	M±m	95 % ДИ	Формула расчета
1.	Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф- Калифа	0,62±0,09- 1,6±0,5	0,6-2,6	$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{м} + 3\text{ю} + 2\text{п} + \text{с}) * (\text{пл. кл} + 1)}{(\text{лимф} + \text{мон}) * (\text{э} + 1)}$
2.	Модифицированный ЛИИ (ЛИИ _м), по В.К. Островскому и др.	1,0±0,5– 1,6±0,5.	0,6-2,6	$\text{ЛИИ}_\text{м} = \frac{\text{м} + \text{пл. кл} + \text{ю} + \text{п} + \text{с}}{\text{лимф} + \text{мон} + \text{э} + \text{б}}$
3.	Ядерный индекс Даштаянца Г.Д. (ЯИ)	0,05–0,1		$\text{ЯИ} = \frac{\text{мон} + \text{ю} + \text{п}}{\text{с}}$
4.	Реактивный ответ нейтрофилов (РОН)	10,6±2,1	6,5-14,7	$\text{РОН} = \frac{(\text{м} + \text{ю} + 1) * \text{п} * \text{с}}{(\text{лимф} + \text{б} + \text{мон}) * \text{э}}$
5.	Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	1,96±0,56	0,9-3,1	$\text{ИСЛК} = \frac{\text{э} + \text{б} + \text{н(с, п, ю, м)}}{\text{мон} + \text{лимф}}$

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальфа Калифа является показателем процесса тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации. Возрастание данного показателя говорит о повышении уровня ЭИ и активации процессов распада

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм), который достовернее ЛИИ позволяет следить за степенью ЭИ, эффективностью проводимой терапии.

Тяжесть состояния больного определяли по индексу ядерного сдвига по Даштаянцу Г.Д. (ЯИ). Реактивный ответ нейтрофилов (РОН), изучали для оценки степени компенсации ЭИ. А повышение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности. В качестве маркеров реактивности организма при воспалительном процессе использовали индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) [191].

2.4. Объект и методы инструментальных исследований пациентов с острым и хроническим гепатитом В с дельта агентом

Из инструментальных методов исследования всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Плотность печени измеряли на аппарате «Фиброскан, Франция», степень фиброза по результатам Фиброэластографии определяли согласно принятому в стране Клиническому протоколу [189]. В табл табл. 2.7. приведены сравнительные данные результатов гистологического исследования и непрямой эластометрии печени у больных с диффузными заболеваниями печени. Согласно данным гистологического исследования степень плотности печени разграничены на 4 стадии. При гистологической оценке F0 - архитектура печени не нарушена, коллагеновая ткань содержится только в строме печени и фиброэластография измеряет скорость прохождения ультразвука по печени в 5-5,8 кПа.

Таблица 2.7 - Сравнительные данные результатов гистологического исследования и непрямой фиброэластографии печени у больных с диффузными заболеваниями печени

№ пп	Стадии фиброза по гистологическим данным, METAVIR	Результаты эластометрии печени с помощью FibroScan	
		Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
1.	F0	1,5–5,8	88,6
2.	F1	5,9–7,2	87,2
3.	F2	7,3–9,5	93,2
4.	F3	9,6–13	90,9
5.	F4	Более 13	95,5

Гистологическая картина печени при F1, характеризуется портальным и перипортальным фиброзом, при этом, транзитная фиброэластография на аппарате Фиброскан показывает 5,9-7,2 кПа. Развитие порто-портальных фиброзных септ на месте воспаления, некроза и апоптоза определяет F2-7,3–9,5 кПа. При вовлечении в процесс всей дольки, воспалительный процесс затрагивает центральную ее часть и развиваются порто-центральные септы. При определении указанной картины по гистологии ткани печени, идентифицируется стадия фиброза F3. У таких пациентов фиброэластография определяет плотность печени в пределах 9,6-13 кПа. При нарушении структуры «чудесной сети» печени, наличия гепатопетального кровообращения и образования «ложных» долек, гистологически определяется - F4, а скорость прохождения ультразвука по печени, измеряемая фиброэластографией, у таких больных составляет более 13 кПа. При этом, обращает внимание, что точность соответствия данных полученных при эластометрии увеличивается с ростом стадии фиброза. Если, диагностическая точность при F1-87,2 %, то при F4-95,5 %, то есть указанный метод независимого определения плотности печени, имеет большую вероятность безошибочного определения выраженного фиброза у больных.

2.5. Объект и методы молекулярно-генетического исследования HBV и HDV

Для изучения молекулярной характеристики возбудителей гепатита В и D были обследованы 64 больных с верифицированным диагнозом ХГД, находящихся на диспансерном учете в МЦ «ЦАДМИР». Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Забор крови, выделение плазмы, переливание в эппендорфы и хранение в холодильнике с температурным режимом «-20» проводился в лаборатории МЦ ЦАДМИР. Транспортировка образцов проводилась с соблюдением холодового режима и требований биобезопасности.

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» МЗ КР (директор Касымов О.Т.) от 08.04.2014 г. Исследование входило в структуру межстранового исследования «Молекулярно-генетическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в регионах Российской федерации, а так же в Республиках Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан». Имеется заключение локального комитета по этике ФБУН «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» №37 от 12.03.2014 г. и этического комитета при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР №2 от 20 мая 2014 г.

Анализ присутствия вируса В и D проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с помощью наборов «АмплиСенс® HBV-FL», «АмплиСенс® HDV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) соответственно [192, 193].

Выделение РНК ВГД из крови проводили методом гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции с использованием тризола (TRIzol® Reagent, Invitrogen, США) в соответствии с измененным протоколом методики Хомчинского и др. Для ПЦР в общем виде использовали следующий состав амплификационной смеси: 15 пМ каждого олигопраймера, 1,0 мМ каждого нуклеозидтрифосфата, 6,7 мМ MgCl₂, 1 ед. рекомбинантной Taq ДНК-полимеразы (Fermentas), буфер для Taq ДНК-полимеразы (750 мМ Трис-НСl, (рН 8,8), 200 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,1% (v/v) твин 20), 10% DMSO, 1 мкг матрицы, вода без нуклеаз до конечного объема 25 мкл. Амплификацию в общем виде проводили при следующих условиях: после денатурации при 95⁰С в течение 5 минут устанавливали 30-40 циклов амплификации в режиме: 95⁰С-20-40 сек, 55-65⁰С-20-30 сек, 72⁰С-30-90 сек; затем финальная элонгация при 72⁰С-5 мин. Качество ПЦР определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1хТВЕ), окрашенном бромистым этидием.

Для амплификации, секвенирования и детекции продукта использовали специфические праймеры (Синтол, Россия), последовательность которых брали из литературных источников, а также подбирали с помощью программы NCBI/Primer-BLAST согласно общепринятым рекомендациям.

Для ВГВ использовали перекрывающиеся пары праймеров, совместно фланкирующие фрагмент протяженностью 1475 пар оснований (п.о.), включающий рекомендованную для генотипирования ВГВ регион Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 п.о. область 2848-3182...1-835 нт., согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту Mart-B47 (HE974377.1).

Для ВГД использовали праймеры, фланкирующие фрагмент кДНК гипервариабельного участка гена, кодирующего дельта-антиген, длиной 397 нт, с 890 по 1287 нт, согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту (X04451).

Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору GenomeLabTMDTCS – Quick Start Kit (Beckman Coulter Inc., США), в трех

повторах, на прямых и обратных праймерах. Реакционная смесь для секвенирующей реакции включала: DTCS Quick Start Master Mix (8 мкл), прямой или обратный праймер (1,6 мкМ), очищенный продукт амплификации (объем зависел от концентрации), воду до конечного объема 20 мкл. Постановку реакции осуществляли на термоциклере BIO-RAD CFX384 в режиме: 30 циклов амплификации 96⁰С-20сек; 50⁰С-20 сек; 60⁰С-4 мин.

Продукты первичной амплификации и секвенирующей реакции очищали по следующей методике: смесь из 2 мкл 3М ацетата натрия, 2 мкл 0,125М EDTA и 1 мкл гликогена вносили в 20 мкл продукта амплификации и инкубировали при комнатной температуре в присутствии охлажденного 96% этилового спирта 15 минут. Центрифугировали при 14000 об/мин, 4 ⁰С 15 мин. Супернатан удаляли и дважды промывали осадок охлажденным 70% этиловым спиртом, повторяя процедуру центрифугирования на холоде. Промытый осадок сушили.

Для контроля качества очищения продуктов амплификации осадок растворяли в 30 мкл воды и проводили оценку в 1,5% агарозном геле с добавлением раствора бромистого этидия (0,5 мкг/мл), визуализировали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок растворяли в SLS-буфере, содержащем формамид, и помещали в генетический анализатор GenomeLab GXp (Beckman Coulter). Первичный анализ полученных в ходе секвенирования фрагментов проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 5, используя алгоритм Clusta I.W.

Для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа рассматривали расстояния между последовательностями методом присоединения соседей, позволяющим

оптимизацию дерева в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции» (Neighbor-joining). С целью оценки достоверности построенных деревьев проведён бутстреп (bootstrap) для 1000 повторов. Для последующего филогенетического анализа применяли метод Maximum Likelihood, позволяющий провести оптимизацию деревьев в соответствии с моделью General Time Reversible и Gamma Distributed (GTR+G), при оценке достоверности филогенетических связей использовали многократную генерацию выборок методом Монте-Карло (bootstrap) для 1000 независимых построений каждого филогенетического древа [193]. Для выявления возможной рекомбинации изолятов выполнен анализ с использованием инструмента генотипирования NCBI [194] и программного обеспечения RDP4 [195].

2.6. Статистический анализ клинических и лабораторных данных анализируемых пациентов

Исследование проводилось по методу репрезентативной выборочной совокупности. При этом с целью получения достоверных средних величин и относительных показателей для расчета объема (числа) наблюдений (n) при известной численности генеральной совокупности была использована следующая формула

$$n = \frac{t^2 pqN}{N\Delta^2 + pqt^2} \quad (2.3)$$

где, n – требуемое число наблюдений (объем выборки);

t – доверительный коэффициент, который при вероятности безошибочного прогноза - P, равного 95% составляет 1,96;

p – доля изучаемого явления в генеральной совокупности (%);

q – оставшая часть генеральной совокупности (100 – p);

N – объем генеральной совокупности;

Δ – доверительный интервал т. е. предельно допустимая ошибка – 5% [196];

По данным Государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, 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). Если генеральная совокупность – все лица в стране у которых выделен HBsAg-3591, из них antiHDV – 44,9%. Соответственно $100-44,9$ (p) =55,1 (q).

$$n = \frac{t^2 pqN}{N\Delta^2 + pqt^2} = \frac{1,96^2 \times 44,9 \times 55,1 \times 3591}{3591 \times 5^2 + 44,9 \times 55,1 \times 1,96^2} = \frac{34\,129\,151}{99\,279} = 340 \quad (2.4)$$

Таким образом, для достоверного изучения количественных закономерностей состояния и динамики заболевания необходимо проанализировать не менее 340 случая хронического гепатита D.

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.

Степень достоверности выборочного наблюдения определяли по величине ошибки репрезентативности средних величин- $M \pm m$. Для определения m в начале было рассчитано стандартное отклонение S , по формуле

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2.5)$$

В последующем произведен расчет по формуле

$$m = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (2.6)$$

Расчет экстенсивного показателя – долевого участия каждого изучаемого признака, проводился в процентах. В расчете стандартной ошибки процента использована формула:

$$m = \sqrt{\frac{Px(1-P)}{n}}, \quad (2.7)$$

Для расчета критерия Стьюдента для средних значений использовали следующую формулу

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.8)$$

где, M_1 и M_2 - это средние арифметические сравниваемых выборок, m_1 и m_2 - стандартные ошибки средних сравниваемых выборок.

Для расчета критерия Стьюдента для отношений: доли, проценты и тд использовалась формула

$$t = \frac{P_{\%1} - P_{\%2}}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}; \quad (2.9)$$

где, P_1 и P_2 - это отношения: доли, проценты сравниваемых выборок, m_1 и m_2 - стандартные ошибки отношений сравниваемых выборок.

Полученное значение t критерия необходимо приложить специальной таблице, с учетом степени свободы $(n-1)$ и найти P -значение.

Правила оценки P -значения:

$> 0,1$ – нет доказательств против Нулевой гипотезы (НГ)

$< 0,05$ – некоторое доказательство против НГ

$< 0,01$ – сильное доказательство против НГ

$< 0,001$ очень сильное доказательство против НГ

95% доверительный интервал (ДИ) для пропорции оценивался по формуле:

$$\text{нижний ДИ} = (P - [1.9 \times \sqrt{\frac{Px(1-P)}{n}}]); \quad \text{верхний ДИ} = (P + [1.9 \times \sqrt{\frac{Px(1-P)}{n}}]); \quad (2.10)$$

так как p выражался в процентах, то $(1-p)$ заменено на $(100-p)$.

При расчете показателей интенсивности динамики эпидемического процесса:

— базисного абсолютного понижения (прироста) применена формула

$$\Delta I = I_n - I_i, \quad (2.11)$$

— базисного темпа снижения (роста)

$$T_c = ((I_n / I_1) \times 100), \quad (2.12)$$

— базисного темпа понижения (прироста) – $T_{\Pi} = T_c - 100\%$, (2.13)

— среднего темпа снижения (роста) $cT_c = (\sqrt[n-1]{I_n / I_i}) \times 100$, (2.14)

— среднего темпа понижения - $cT_{\Pi} = cT_c - 100\%$, (2.15)

где, I - интенсивный показатель каждого года,

I_1 - первого года (базисное значение),

I_n - последнего года вариационного ряда,

n = число анализируемых лет

Для определения достоверности разностей показателей вычисляли критерий « t » Стьюдента и критерий достоверности безошибочного прогноза « r », доверительные интервалы, коэффициент корреляции и экономическое бремя болезни, согласно правилам прикладной эпидемиологии и биостатистики изложенным в рекомендациях «Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости» [197].

Потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ) были рассчитаны с использованием формулы:

$$\text{ППЖ} = \sum D_i \times a_i \quad (2.16)$$

где, D_i — абсолютное число умерших в возрастном интервале i ;

a_i — недожитые годы.

В свою очередь, для расчета недожитых лет использована формула (a_i):

$$a_i = T - x_i \quad (2.17)$$

где, T — верхний предельный возраст, до которого рассчитывается недожитие;

x_i — середина соответствующего возрастного интервала.

Интерпретацию полученных результатов статистической обработки, изложение материала проводили с использованием данных рекомендации Ланг Т.А, Сесик М. «Как описывать статистику в медицине» [198] и других источников [199, 200].

Расчет интенсивного показателя производился на 100 000 населения, а ошибки репрезентативности и доверительные интервалы интенсивных показателей проводили на онлайн калькуляторе [201].

ГЛАВА 3

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D (В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

3.1. Молекулярно эпидемиологические исследования возбудителя гепатита В с дельта агентом

3.1.1. Генотипы и субтипы вируса гепатита В (HBV)

Для определения генотипа и субтипа ВГВ и генотипа ВГD, в период 2014-2017 гг. были исследованы 64 образца крови пациентов ХГD, методом полимеразно цепной реакции в режиме реального времени с последующим секвенированием и филогенетическим анализом 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» МЗ КР (директор Касымов О.Т.) от 08.04.2014 г. в рамках межстранового исследования «Молекулярно-генетическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в регионах Российской федерации, а так же в Республиках Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан». Имеется заключение локального комитета по этике ФБУН «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» №37 от 12.03.2014 г. и этического комитета при НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР №2 от 20.05.2014 г. Полученные данные исследования и результаты обсуждения результатов членами межстрановой исследовательской группы

легли в основу четырех научных статей, опубликованных в рецензируемых журналах Российской Федерации [192, 193, 202, 203].

На рис 3.1. представлены данные по территории проживания исследованных больных. Основное число составили лица, проживающие в гг. Бишкек (31%) и Ош (27%), а также в Джалал Абадской (22%), г Ош и Ошской области (18 %). По одному пациенту были из Таласской и Баткенской областей. Из исследованных пациентов 46,9% (30/64) были лица мужского пола со средним возрастом $40,8 \pm 2,1$ лет (размах 19-67 лет), а женщины составили 53,1%, (34/64, $43,2 \pm 2,3$ года, размах 15-71 год). В итоге, можно сказать, что в исследование были включены представители всех регионов страны, кроме Чуйской и Нарынской областей. Имело место одинаковое распределение по полу и достаточно большой размах по возрасту: от 15 лет и до 71 года.

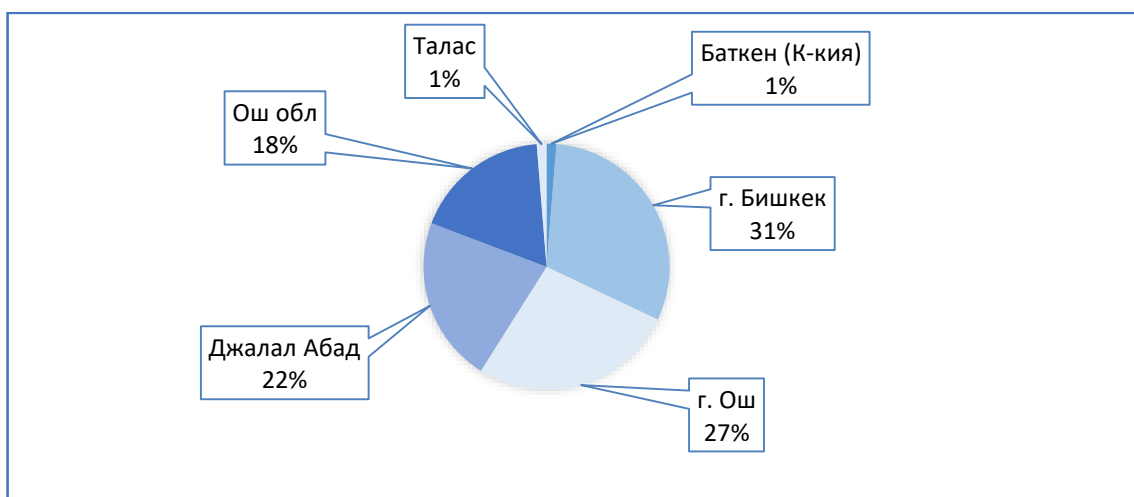


Рис. 3.1. Распределение по территории проживания, хронический гепатит В с дельта агентом, n=64, Кыргызстан, 2014-2017 гг.

Филогенетический анализ у всех обследованных больных выявил генотип D вируса ГВ, являющийся наиболее распространенным генотипом ВГВ в Центральной Азии [204], что солгасуется с данными полученными ранее Г.М. Заировой [205]. При этом, у более половины случаев был ВГВ субтипа D1 (68,8 %), у каждого пятого - D2 (20,3%) и десятого - D3 (10,9%) (рис. 3.2.).

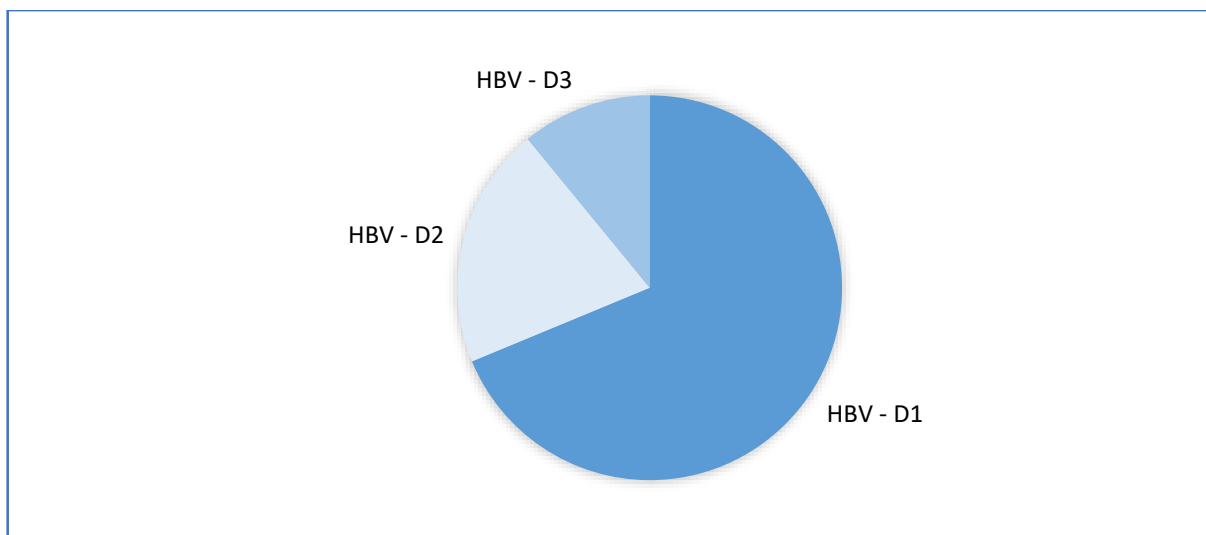


Рис. 3.2. Структура генотипа D вируса гепатита В, хронический гепатит В с дельта агентом, n=64, Кыргызстан, 2014-2017 гг.

«Представленные в группе пациенты не получали прививок против ВГВ и, вероятнее всего, были инфицированы преимущественно горизонтальным путем передачи вируса, тогда как ранее было показано, что после введения вакцинации в Средней Азии четко разделились пути передачи вируса и его генотипы. То есть, ВГВ генотипа С передавался только перинатальным путем, в то время как генотип D у не привитых людей распространялся горизонтально [206]. Существенной причиной исключительного преобладания в исследованной нами группе HBV генотипа D может явиться вакцинация населения. Как известно, ВГВ генотипа D широко распространен во всем мире, при этом субтипы D1-D3 в той или иной степени встречаются повсеместно. Эпидемиологически история эволюции D генотипа и его субтипов по-прежнему неясны из-за недостаточности соответствующих исследований. Однако, некоторые исследователи считают Центральную Азию наиболее вероятным регионом происхождения общего предка ВГВ субтипов D1-D3, впоследствии распространившихся в Европу и Средиземноморье [207]».

Среди исследованных больных, распределение субтипов ВГВ не имело зависимости от полового признака, в отличие от Центральной Африки, где

преобладает распространенность ВГВ и ВГD у детей женского пола в первые 10 лет жизни, а у мужчин в возрасте 11-20 лет [208].

Результаты секвенирования генотипа D вируса гепатита В представлены на рисунке 3.3.

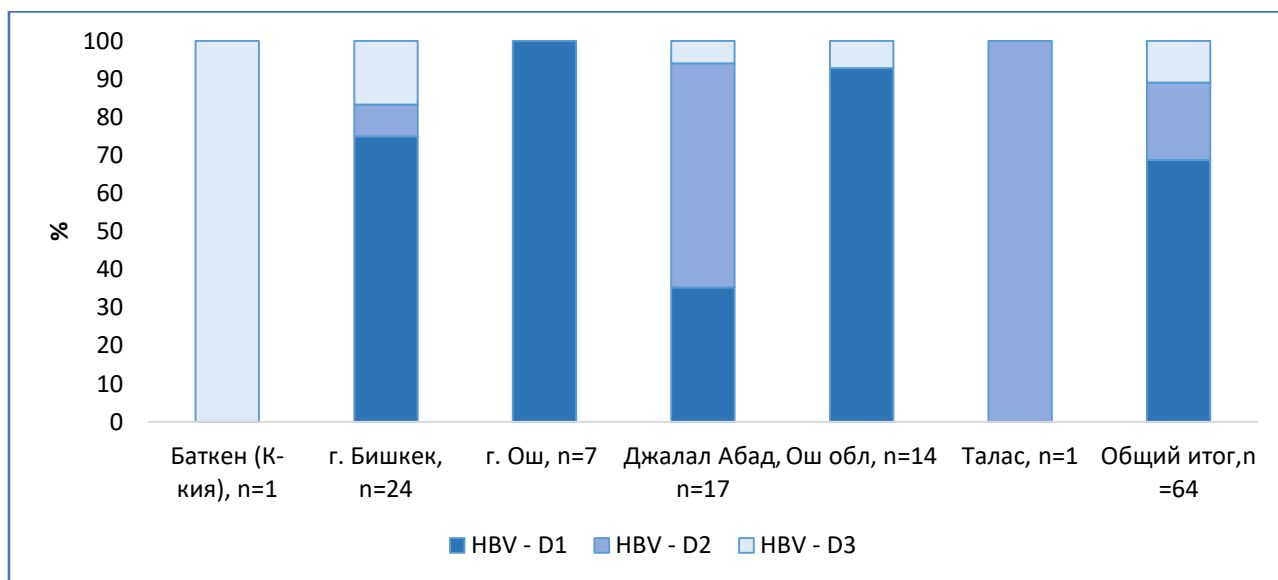


Рис. 3.3. Распределение субтипов генотипа D вируса гепатита В по регионам, хронический гепатит В с дельта агентом, n=64, Кыргызстан, 2014-2017 гг.

В г. Бишкек и Джалал Абадской области встречались все три субтипа HBV-D, а в Ошской области - 1-й и 3-й. По одному пациенту были обследованы из Баткенской и Таласской областей, у которых был определен 3-й и 2-й генотип, соответственно. У всех семерых больных из г. Ош был выделен 1-й генотип ВГВ. При этом, «не выявлено в распределении субтипов связи с географическими регионами. Так, например, у пациентов с ВГВ субтипа D3, внутригрупповая частота нуклеотидной идентичности, которых составила более 98,71%, происходили из разных регионов республики: Бишкека, Ош, Джалал-Абада. Что подтверждает связь распространенности тех или иных генотипов и/или субтипов в различных группах с путями передачи, а не с географической близостью. Вероятнее всего причиной этого отличия является значительно более развитое санитарное просвещение в Азии по сравнению с

Центральной Африкой, так как исследователи показывали преимущественную внутрисемейную передачу вирусов между детьми через различные биологические жидкости тела, что, по всей видимости, не характерно для более развитых стран [203]».

Интересным является тот факт, что филогенетический анализ показал, наличие субкластеров вируса гепатит В, включающих схожие изоляты из Казахстана (KAZk11), Кыргызстана (KYR1, KYR11, KYR46), Узбекистана (UZB 35, UZB 38, UZB 40, UZB 50, UZB 64) (рис 3.4., фиолетовые стрелки). Один субкластер, имеет общий инфекционный предок (процент нуклеотидной идентичности $99,6 \pm 0,3\%$) и включает изоляты из Кыргызстана (KYR31, KYR37, KYR1009, KYR1290) и Казахстана (KAZk3, KAZk6, KAZk7, KAZk9, KAZk10). Имеют очень близкий генетический портрет вируса гепатита В, выявленный в нашей стране (KYR493, KYR599, KYR656, KYR850) со штаммами, идентифицированными в Узбекистане (UZB 59, UZB 60 и др). Указанная ситуация, показывает, что имеются некие пути заражения, которые распространяют инфекцию, независимо от страны проживания. Неисключается завоз вирусов как в одностороннем направлении, так и «взаимообмен» между тремя республиками. Что требует проведения эпидемиологического расследования с участием межстрановой команды эпидемиологов и вирусологов. При этом, обращает на себя внимание, что характерный для региона ВГВ субгенотип D1, очевидно, имеет несколько независимых источников инфицирования. Данный факт в сочетании с наличием схожих изолятов с описанными в международной базе данных образцами из разных стран, по всей видимости, является подтверждением многочисленных независимых завозов вируса в страны Средней Азии, в том числе в ходе крупных миграционных волн. Определяются субкластеры, включающие изоляты только из одной страны и имеющие меньшее сходство с ранее депонированными в международную базу данных изолятами, что, вероятно, свидетельствует о независимой гомологичной эволюции ВГВ в регионе» [192].

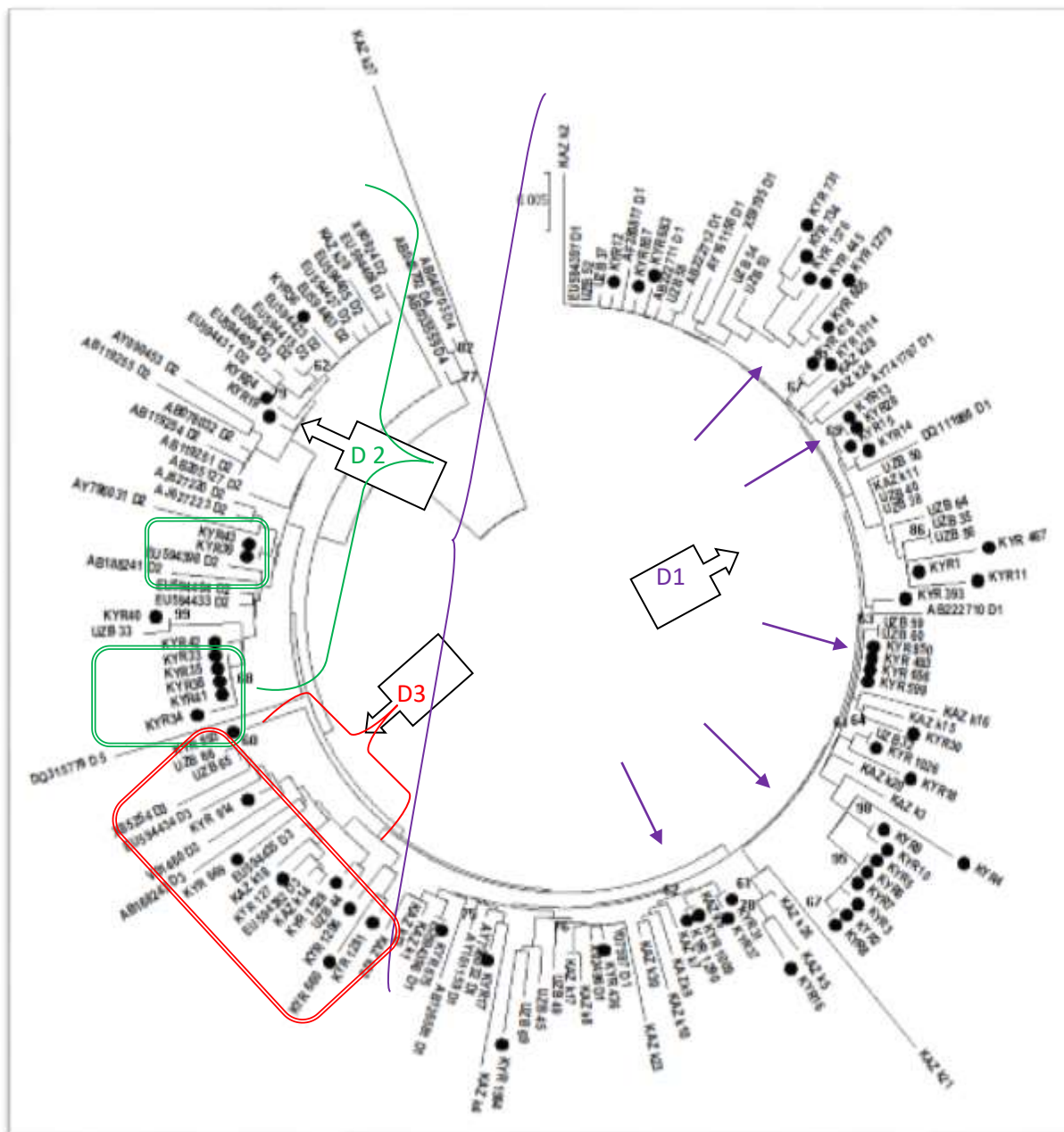


Рис. 3.4. Расположение HBV выявленных в Кыргызстане по отношению к изолятам из других стран, имеющихся в международной базе GenBank, хронический гепатит В с дельта агентом, Кыргызстан, n=64, 2014-2017 гг

Дендрограмма представленная на рис. 3.5, свидетельствует о наличии трех субтипов вируса гепатит В. Каждый из которых характеризуется несколькими независимыми источниками заражения.

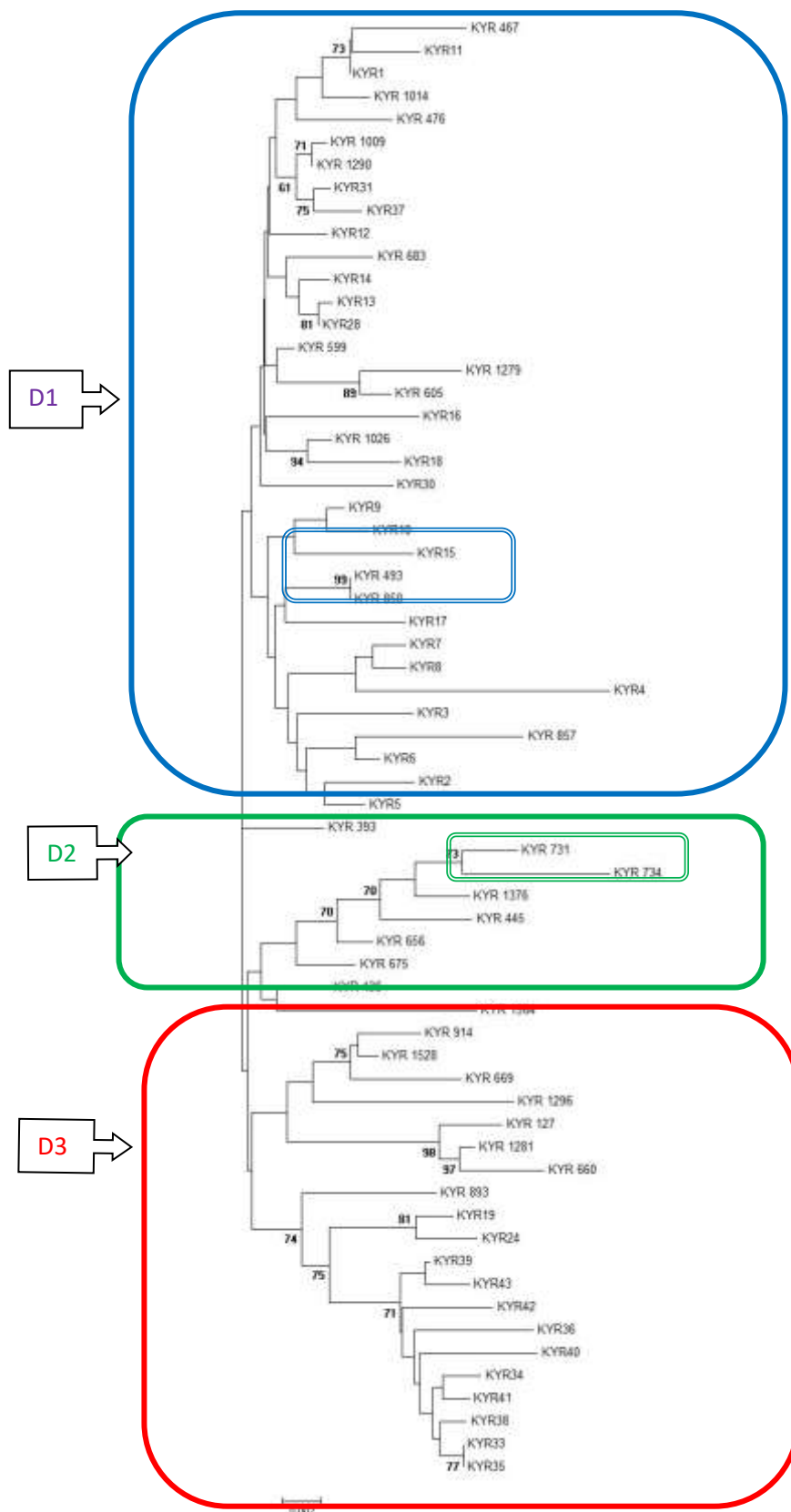


Рис. 3.5. Филогенетическое дерево HBV, хронический гепатит В с дельта агентом, n=64, Кыргызстан, 2014-2017 гг.

«При этом ВГВ характерного для Центральной Азии субгенотипа D1 имеет не только более широкое распространение, но и несколько независимых источников инфицирования. При анализе последовательностей общей группы изолятов субтипа D1 процент идентичности нуклеотидов составил $98,18 \pm 0,4$ %, однако процент идентичности был выше, а количество нуклеотидных модификаций меньше при изолированной оценке идентичности кластеров D1. Обращает на себя внимание группа, включающая образцы 436, 445, 656, 675, 731, 734, 1376, так как, несмотря на разные географические регионы, очевиден общий инфекционный предок (рис. 3.5. – зеленая рамка).

При этом, образцы 731 и 734 являют собой, вероятнее всего, случай вертикальной передачи вируса от матери к дочери. Подтверждают это предположение выявленные в нуклеотидных последовательностях различия, суммарно составившие 13 нуклеотидных замен, которые, учитывая скорость мутирования, не могли бы появиться при сравнительно недавней внутрисемейной горизонтальной передаче вируса. Тем не менее, в данном случае такой вариант мы не можем исключить. Косвенным подтверждением нашего предположения является семейный анамнез, согласно которому все пятеро детей пациентки (образец 731) больны ХГВ. Интересно отметить, что из всех детей только у двоих выявлен ВГД, при этом при анализе нуклеотидной идентичности ВГВ образцов 731 и 734 сходство составило 95%. Таким образом, в то время как ВГВ в семье передавался вертикальным путем, ВГД в данной социальной ячейке появился значительно позже и, не исключено, что из независимых источников.

Еще один семейный случай инфицирования, представленный в нашей работе, свидетельствует о сравнительно недавнем горизонтальном переносе ВГВ между партнерами, так как при анализе нуклеотидных последовательностей образцов 493 (жена) и 850 (муж) процент идентичности составил 99%, при единственной однонуклеотидной замене (см. рис 3.4., синяя рамка). При этом инфицирование ВГД более позднее и из независимых

источников – нуклеотидная идентичность последовательности ВГД образцов 493 и 850 составила 93% [203]»

«Обращает на себя внимание сравнительно высокая для Кыргызстана встречаемость ВГВ субгенотипа D2. При этом среди штаммов ВГВ D2 выделяется субкластер (KYR33-KYR35, KYR38-KYR43) с нуклеотидной идентичностью $99,4 \pm 0,5\%$, изоляты которого имеют высокое сходство с геновариантами ВГВ, широко распространёнными по всей территории РФ (см. рис. 3.4. зеленая рамка) [192]». «Изолят ВГВ субтипа D2 образец 893 представляет собой интересный случай завоза. При первичном анализе выявление практически не встречающегося в Центральной Азии субтипа D2, а также изолированность от остальных образцов не только ВГВ, но и ВГД данного образца, было высказано предположение о завозе изолята с территории РФ. Однако при дальнейшем анализе было показано относительное сходство образца не только с изолятами, описанными на территории РФ, но и с ранее обнаруженным в Таджикистане. Учитывая упоминавшиеся ранее высокие частоты распространяемости гепатотропных вирусов в ходе миграций, в том числе так называемых «трудовых миграций», представляется очевидным завоз вируса извне. Однако, учитывая низкую распространенность ВГВ субтипа D2 в Центральной Азии и, напротив, высокую в РФ, мы, вероятно, имеем дело с «обратным» завозом и не можем исключать возможность «опосредованного» завоза. Тем не менее, данный случай подтверждает необходимость дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований ВГВ и ВГД не только в РФ, но и в странах ближнего зарубежья для выявления путей инфицирования [203]». «Главную роль в кластеризации играет не столько географическая общность, сколько пути передачи инфекции, особенно когда речь идёт о распространении нехарактерного для региона геноварианта вируса после внедрения. По всей видимости, в данном случае имел место однократный завоз распространившегося позднее штамма [192]».

«В отличие от субтипа D1, для ВГВ субтипа D3 показано преимущественное распространение с инъекционными наркотиками [209]. При

анализе последовательностей изолятов субтипа D3 процент идентичности нуклеотидов составил 98,7%. Наше предположение о возможном пути заражения подтверждается не только очевидным происхождением вируса от общего источника, согласно дендрограмме, но и косвенно подтверждается разделением ВГД в данной группе на две подгруппы, соответствующие подгруппам ВГВ D3 (см. рис. 3.4., рис 3.5.). Почти все пациенты из данной группы социально обеспеченные женщины, что, казалось бы, противоречит предположению о заражении в среде употребляющих наркотики. Однако по некоторым данным в настоящее время возраст большего числа наркоупотребляющих в Кыргызстане составляет около 30-45 лет, большинство из них дети обеспеченных родителей, инфицированные на рубеже 20-21 вв., когда употребление инъекционных наркотиков получило широкое распространение в странах бывшего СССР. При этом показано, что смертность женщин среди употребляющих инъекционные наркотики значительно выше, чем мужчин [209, 210]. По всей видимости, ВГД в среде употребляющих наркотики в данном регионе появился сравнительно недавно и, судя по кластеризации, из близких эндемичных источников, что не позволяет исключить вероятность по крайней мере вторичного инфицирования в медицинских учреждениях Кыргызстана. Выявление близких по нуклеотидному составу изолятов в пределах субтипа у больных из разных географических регионов может означать общее происхождение изолятов, а также свидетельствовать о поздних эпидемиологических связях.

При сравнительном филогенетическом анализе изолятов ВГВ генотипа D, выявленных в нашей работе, и изолятов из Средней Азии и других стран, представленных в международной базе данных GenBank, становится очевидно, что и среди изолятов D1, и среди изолятов D3 происходит разделение на группы (см. рис.3.4). При этом для одной из групп сходные по нуклеотидному составу изоляты обнаруживаются на обширных территориях, а высокое сходство изолятов с описанными в международной базе данных образцами, характерными для Монголии, Судана, Китая могут свидетельствовать о

многочисленных независимых завозах патогена, в том числе в ходе крупных миграционных волн, из этого обширного региона на территорию Центральной Азии в целом и на территорию Кыргызстана в частности.

Другая группа представлена изолятами, практически не показанными где бы то ни было ранее, что, по всей видимости, демонстрирует независимую гомологичную эволюцию вируса в данном регионе [203]».

Таким образом, молекулярно генетическое исследование с секвенированием показало, что на территории Кыргызской Республики циркулирует только генотип D вируса HBV, который представлен тремя субтипами, из них более часто встречался D1, реже – D3. Анализ филогенетического отношения изолятов свидетельствует об отсутствии территориальной привязанности субтипов HBV-D к регионам страны. Больше данных за то, что распространенность субтипов связаны с путями передачи возбудителя, что требует дальнейших исследований в рамках молекулярной эпидемиологии. Имеет место наличие образцов HBV-D схожих с изолятами из Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Российской Федерации, Монголии, Судана, Китая, что доказывает межстрановые завозы инфекции. Филогенетический анализ показал, наличие свидетельств внутриутробной передачи ВГВ от матери к ребенку и инфицирование супружеской пары половым путем. Также обнаружены штаммы возбудителя ВГВ, циркулирующие на территории нашей страны и имеющие признаки местной эволюцию, которые впервые были депонированы в международную базу GenBank.

1.1.2. Клинически значимые мутации вируса гепатита В

«Клинически значимые мутации HBV выявлены у 17 пациентов, что составило 26,5%. При анализе нуклеотидных последовательностей участка гена Pol генома ВГВ, ответственного за развитие лекарственной устойчивости

вируса, не выявлены мутации фармакорезистентности, однако 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. В обследуемой группе выявлены 8 случаев (12,5%) с escape-мутациями, влияющими на одну или несколько функций, в том числе мутации, препятствующие выявлению вируса (R122K, M133I, 134N), мутации, ограничивающие возможность терапии (IG) – M133I, мутации, позволяющие вирусу реплицироваться, несмотря на вакцину – 128V, M133I, 134N. Сходный уровень распространённости escape-мутантов показан среди больных ХГВ в Иордании (18,9%), Иране (14%) [211, 212].

Обращают внимание 8 штаммов (12,5%), сформировавших субкластер HBV субгенотипа D₁ (изоляты KYR2, KYR3, KYR5-KYR10), существенно отличающийся от остальной группы. Нуклеотидная идентичность внутри кластера составляет 99,3±0,5%. Данные изоляты характеризуются делециями, протяжённостью 21, 24, 27 нуклеотидов в Pre-S2 регионе, представленными на рис. 3.6.

HBV D1	A	C	A	A	G	A	T	C	C	C	A	G	A	G	T	G	A	G	A	G	G	C	C	T	G	T	A	T	T	T	T	C	C	T	G	C	T	G									
KYR2	G	C	A	A	A	A	T	C	C	C	A	G	T	G	C	T	G			
KYR3	G	C	A	A	G	A	T	C	C	C	A	G	T	G	C	T	G		
KYR5	G	C	A	A	G	A	T	C	C	T	G	C	T	G		
KYR6	G	C	A	A	G	A	T	C	C	T	G	C	T	G	
KYR7	G	C	A	A	G	A	T	C	C	C	C	C	T	G	C	T	G	
KYR8	G	C	A	A	A	.	.	.	C	T	G	C	T	G	
KYR9	G	C	A	A	G	A	T	C	C	T	G	C	T	G
KYR10	G	C	A	A	G	A	T	C	C	T	G	C	T	G

Рис. 3.6. Данные свидетельствующие о наличии клинически значимых мутаций HBV, хронический гепатит В с дельта агентом, n=8, Кыргызстан, 2014-2017 гг.

Нуклеотидные последовательности полных геномов ВГВ с делециями в регионе Pre-S депонированы в международную базу данных GeneBank под номерами MN780900-MN780907. Выявление связанных с ГЦК делеций Pre-S у больных по меньшей мере за 10 лет до развития ГЦК, причём среди пациентов, у которых в дальнейшем развилась ГЦК, достоверно чаще, чем у пациентов без неё [213], позволило предположить канцерогенную роль Pre-S-делеций и возможность их потенциального применения в прогнозировании риска ГЦК. У двух пациентов помимо делеций выявлена в PreCore регионе мутация S11F, независимо ассоциированная с развитием цирроза печени и ГЦК. Следовательно, из обследуемой группы 17 пациентов, больных ХГВ должны находиться под пристальным контролем лечащих врачей, так как в одной подгруппе больных возможно отсутствие ответа на терапию, в другой подгруппе высока вероятность развития цирроза печени и ГЦК» [192].

Таким образом, молекулярно-генетический анализ клинически значимых мутаций показал, отсутствие данных за лекарственную устойчивость к энтекавиру, тенофовиру и адефовиру. Что позволяет практически врачам нашей страны, уверенно использовать указанные аналоги нуклеозидов для лечения больных с моноинфекцией ВГВ. Обнаружение мутаций у 12,5% (8/64), препятствующих выявлению вируса, требует от специалистов обязательный учет клинических симптомов болезни при подозрении HBV – инфекции у лиц с HBsAg - отрицательным статусом. Наличие у 8 из 64 случаев мутации, позволяющие вирусу реплицироваться несмотря на вакцинацию против ВГВ, указывает на необходимость обязательного мониторинга поствакцинального иммунитета. В двух случаях, идентифицированы мутации, ассоциированные с развитием цирроза и рака печени, что рекомендует систематическое наблюдение больных с периодическим обследованием на онкомаркеры и проведения вторичной профилактики осложнений. У такого же числа пациентов (12,5%, 8/64) (пациенты из Ошской обл) выявлен субкластер, отличающийся от остальной группы пациентов, данные которых депонированы в GenBank. Анализ генетической структуры ВГВ, раннее выявление мутаций

вируса у больных ХГВ могут способствовать прогнозированию клинического течения и прогрессирования заболевания. Полученные данные о представленности клинически значимых мутаций вируса гепатита В свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения высокочувствительной молекулярной диагностики на большем числе больных.

3.2. Молекулярно эпидемиологические исследования вируса гепатита D (HDV)

Наше исследование показало, что 96,9% (62/64) пациентов с ХГВ имели генотип 1, а 3,1% (2/64) – генотип 2 (Рис 3.7).

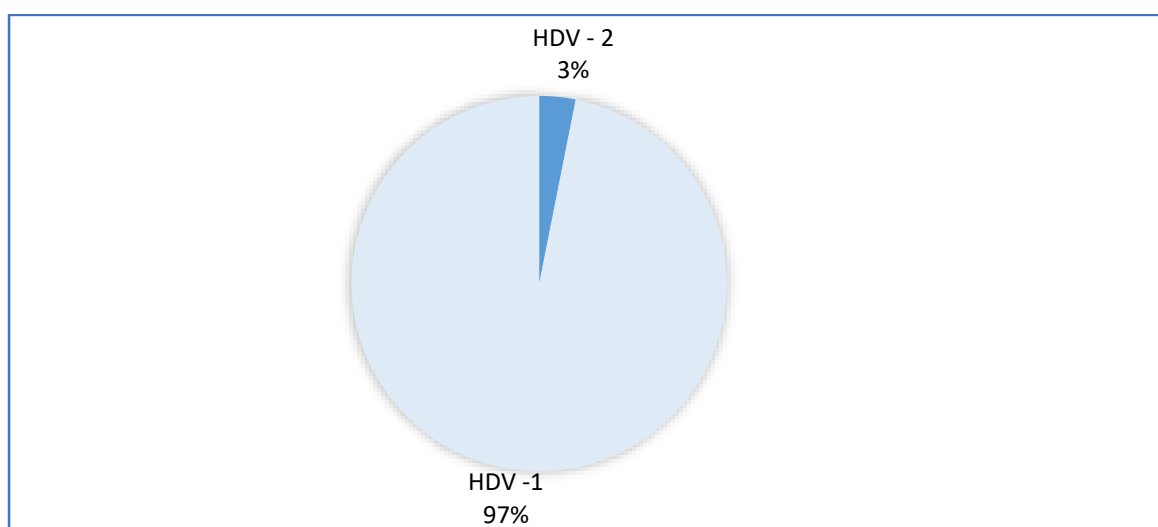


Рис. 3.7. Структура вируса гепатита D по генотипам, хронический гепатит В с дельта агентом, Кыргызстан, n=64

Следует отметить что HDV-2, является редко встречающимся генотипом в стране и был выявлен у уроженцев Джалал Абада. При сравнении со штаммами, имеющимися в международной базе Genbank, было выявлено генетическое сходство указанного образца с Якутскими штаммами. Из анамнеза больных было выявлено, что они выезжали в Якутию на заработки,

что указывает на вероятность завоза 2 генотипа HDV в страну извне. Для уточнения данного утверждения, необходимо провести молекулярное исследование на более расширенной выборке пациентов с HDV-2 с изучением эпидемиологического анамнеза.

Дендрограмма, представленная на рис. 3.8., показывает генетическую схожесть штаммов вируса D, при этом, отмечается два инфекционного предка. Обращает на себя внимание, что образец дочери (734) и матери (731) (как ранее было отмечено, весьма вероятно имеющие вертикальную передачу ВГВ) находятся на разных ветвях филогенетического дерева, что свидетельствует, о разных источниках инфицирования HDV. Характеристика штамма у «жены» (493), расположила изолят на другую ветвь, рядом с мужчиной (1026), изолят ВГВ которого имеет обособленное расположение на дендрограмме (см рис. 3.5.). Напоминаем, что указанная семейная пара, имела молекулярно-генетические свидетельства о половом заражении ВГВ. Следует отметить, что все четыре случая являются уроженцами Ошской области. Следовательно, филогенетический анализ показал, что случаи, имеющие инфицирование вирусом ГВ в семье, были инфицированы ГД от других источников.

В результате молекулярно генетического исследования наша межстрановая команда пришла к мнению «что, несмотря на общую принадлежность изолятов к генотипу 1, очевидно разделение группы на плотный кластер генетически сходных штаммов, имеющих различные полиморфные варианты. Имеет ли данное разделение географическую основу, зависит ли от иммунитета хозяина или связано с полиморфными вариантами гепатита В еще предстоит выяснить. Очевидно, что, несмотря на гетерогенность изолятов из нашей страны относительно друг друга, их вариабельность имеет очень узкие пределы. Можно предположить, что гетерогенность вируса гепатита D в пределах генотипа является отражением эволюции вируса в последовательности эпидемических вспышек с древнейших времен.

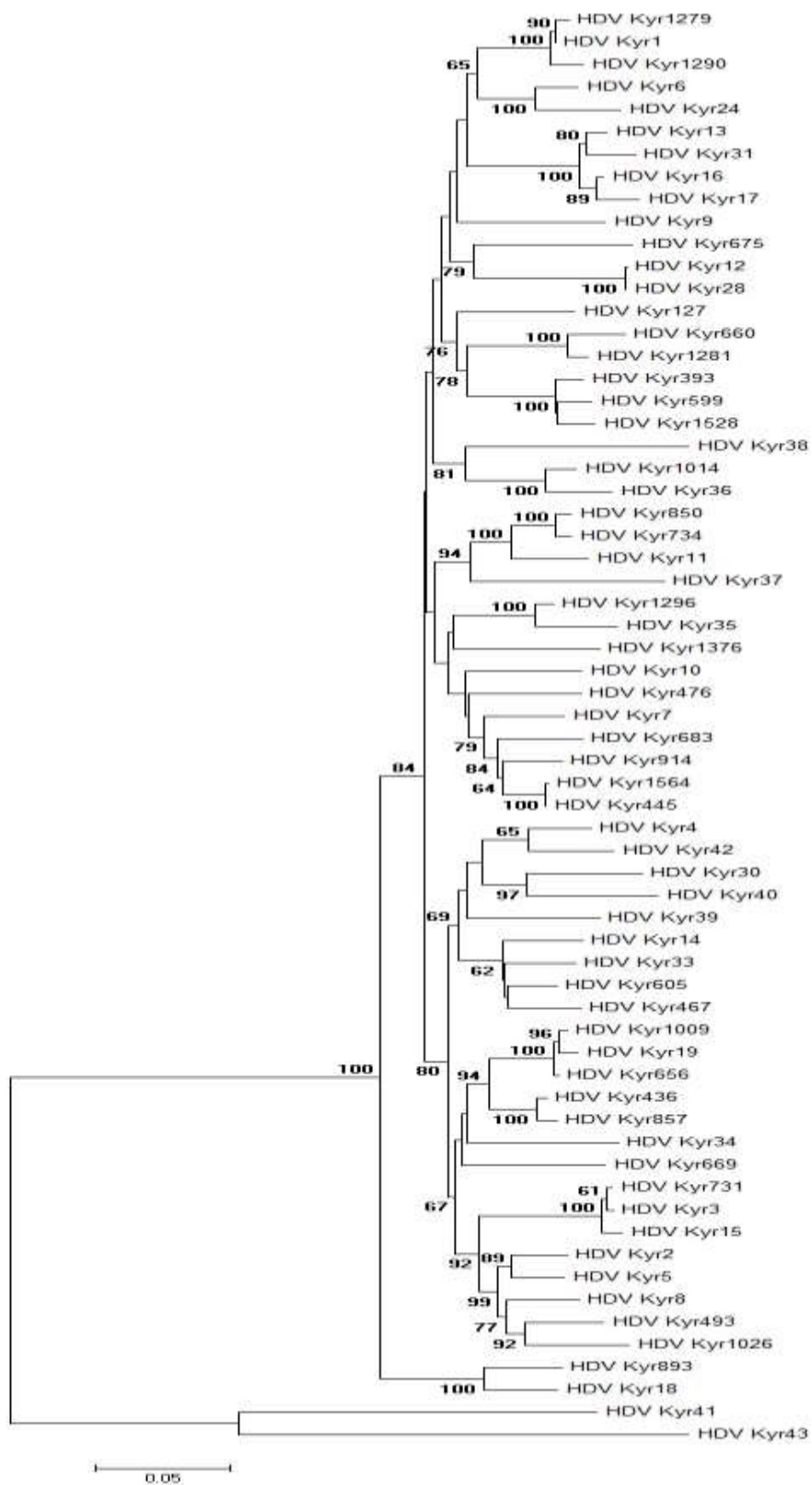


Рис. 3.8. Филогенетическое дерево HDV, хронический гепатит В с дельта агентом, Кыргызстан, n=64.

В то же время, учитывая, что Кыргызстан является не только гиперэндемичным по гепатиту D, но и сравнительно закрытым географическим регионом. Высокая вариабельность вируса может быть свидетельством современного активного эволюционного процесса вируса. Помимо эволюционных причин гетерогенности патогена в стране, значимую роль могут играть многочисленные независимые заносы патогена. При этом особый интерес представляет высокое сходство изолятов с описанными в международной базе данных образцами, характерными для Монголии, что может подтверждать гипотезу многочисленных завозов штаммов, в том числе в ходе крупных миграционных волн, из этого обширного региона на территорию страны, так и гипотезу независимой гомологичной эволюции вируса. Нам представляется наиболее вероятным, что обе гипотезы правомерны» [202].

«Для оценки генетических связей изолятов HDV-1 со штаммами, циркулирующими в разных странах, проведен их анализ в сравнении с максимально идентичными каждому нашему образцу нуклеотидными последовательностями полных геномов вируса, представленными в GenBank (Рис. 3.9.). В ходе анализа было показано, что, несмотря на общее географическое происхождение исследуемых нами образцов, один кластер состоял из штаммов, схожих с ранее опубликованными 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.

При оценке дивергенции обследуемых изолятов генотипа 1 максимальное генетическое расстояние составило 12,49%, а минимальное 7,41%, при этом в пределах отдельных кластеров генетическое расстояние составляло в среднем от 2,6% до 8,5%. Необходимо отметить, что в пределах отдельных кластеров наблюдалась группировка изолятов с более высокой начальной загрузкой, чем в основании кластера, что указывает на существование потенциальных подгрупп в пределах клад.

Для дополнительного исследования генетических взаимоотношений между анализируемыми штаммами HDV генотипа 1 в сравнении с референсными последовательностями HDV-1 изучили предсказанную аминокислотную последовательность (111–214), транслированную фрагментом генома протяженностью 279 нт, соответствующим последним 103 аминокислотам L-HDAg, включая сайт ацетилирования (72), РНК-связывающий домен (79–107), богатые аргинином фрагменты (137–144), клатриновый бокс-связывающий домен (199–203), сайты изопренилирования (211–214), сайты фосфорилирования (2, 123, 177), 19 С-концевых аминокислот (196–214). Анализ аминокислотной последовательности сайта посттрансляционного фосфорелирования в белке S-HDAg выявил серин в положениях 2, 123 и 177, отвечающих за синтез геномной РНК ВГД путем взаимодействия с клеточной РНК-полимеразой II [214]. «В сайте ацетилирования остаток лизина присутствовал во всех изолятах (К-72). Требования к изменениям аминокислотной последовательности для функции связывания РНК могут быть менее строгими: обращают на себя внимание положения 81 (у большинства представлен остаток V, в меньшем количестве остаток I, по одному случаю A и E, 97 (преимущественно лизин, а также наличествуют образцы с R, Q, E), отличные аминокислотные остатки в некоторых образцах обнаруживаются в положениях 83, 86, 88-90, 93, 95, 96, 100, по одному образцу с заменами в положениях 101 и 107. В положении 131 в обследуемой группе преобладал остаток K, в 8 случаях был представлен остаток R, по одному случаю остатки M, L, G. В положении 135, лежащем в пределах области НЛН, каждый из аминокислотных остатков R и T были показаны в одном случае, для остальных показан остаток E. и в положении 139 в начале области АРМ преобладал вариант R, у десяти пациентов аминокислота K, в двух случаях E остаток. В положении 142 области АРМ аминокислота R преобладает в наших штаммах, тогда как E выявлен в образце Кур39.

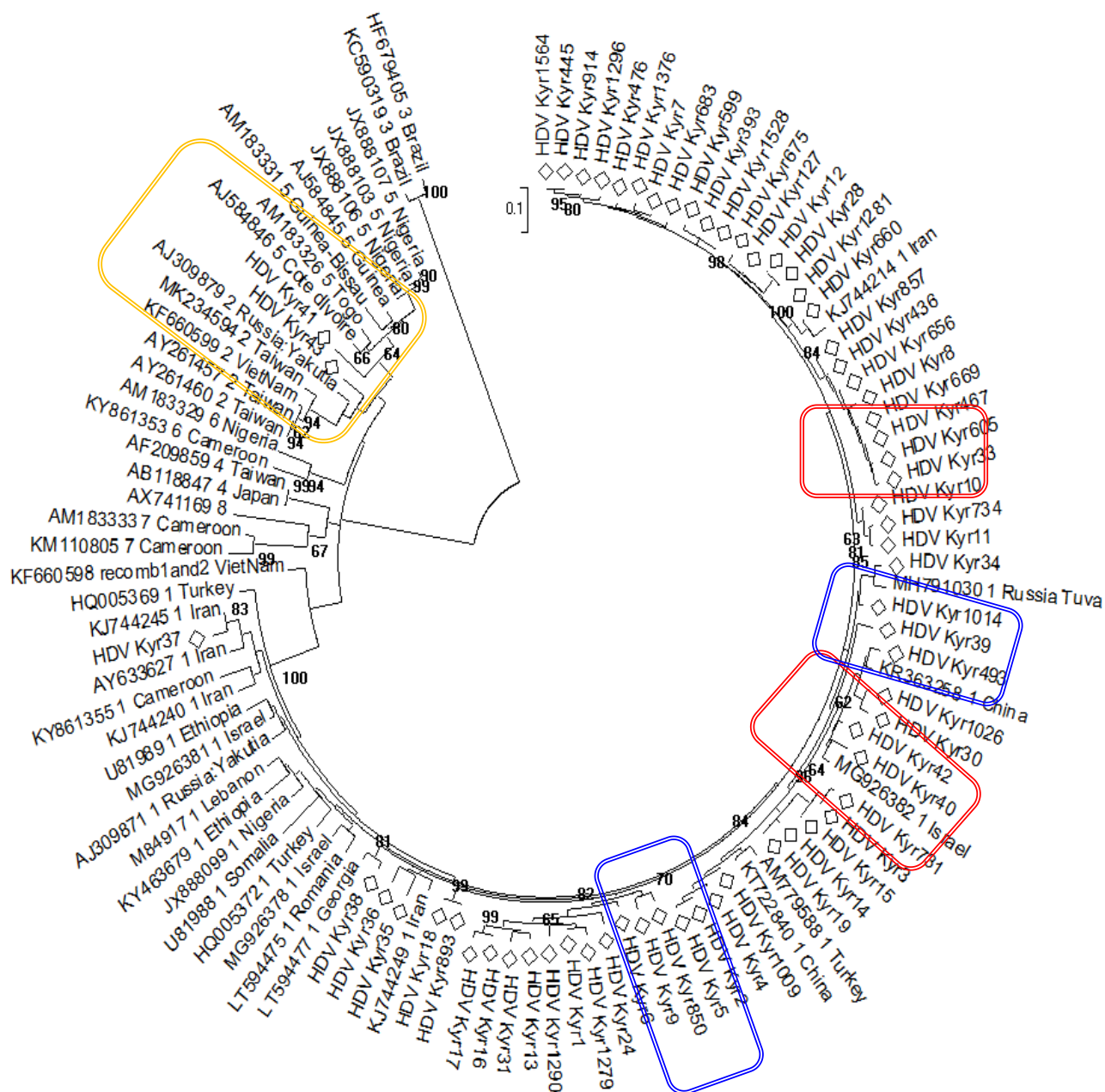


Рис. 3.9. Расположение HDV выявленных в Кыргызстане по отношению к изолятам из других стран, имеющихся в международной базе GenBank, хронический гепатит В с дельта агентом, Кыргызстан, n=64, 2014-2017 гг

В начале эпитопной области HDAg в положении 148 у трех образцов была аминокислота R, однако у остальных только аминокислота P. В том же регионе в положении 151 остаток G был основной аминокислотой. Интересно, что

сходные нетипичные замены в положении 148 и 151 были показаны среди образцов в Пакистане [215]. Необычные мутации показаны в положении 149 - преобладал остаток Т, Р представлен в 10 случаях, V в 5 случаях, в единственном образце обнаружен остаток Q. Анализ положения 202 в высококонсервативном С-конце L-HDAg ВГD-1 позволил нам разделить образцы на группы последовательностей: одну с сериновым остатком (соответствующим кодону UCC), другую с аланином (соответствующим кодону GCC). Среди наших образцов остаток А в положении 202 выявлен в 56,5% случаев, а в 29% - остаток S-202, что считается характерным для африканских штаммов генотипа 1 (в отличие от евразийских штаммов, где аланин находится в положении 202) [216]. Изоляты с сериновым остатком в положении 202 были обнаружены в Турции, Пакистане, Восточной Европе. Среди анализируемых нами последовательностей в одном случае в положении 202 был представлен валиновый остаток V, ранее описанный в двух изолятах, обнаруженных в Японии. Особенно интересны оказались 11,3% образцов, у которых в положении 202 оказался пролин (P), а в положении 203 – глутаминовая кислота (E). Среди представленных в GenBank последовательностей HDV пролин в положении 202 обнаружен у изолята из Турции, а сочетание P-202 E-203 в образце из Чада. Все изученные изоляты экспрессируют область CRPQ на С-конце L-HDAg. Остатки CRPQ специфичны для генотипа 1 и используются для его дифференциации от других генотипов ВГD.

Выявление преобладания у наших пациентов HDV-1 было ожидаемо, так как существенная доля изолятов, описанных ранее в странах Средней Азии, связаны с этим генотипом, например, в Таджикистане, Пакистане, Иране, Китае. Как мы уже упоминали выше, HDV-2 распространен в Японии, Тайване, а также в Якутии (Россия). Следует отметить, что изоляты указанного генотипа также выявляли в азиатском регионе [217]. Среди последовательностей в GenBank наибольшее сходство с обнаруженными нами образцами HDV-2 Кур41 и Кур43 (нуклеотидная идентичность 92,31% и 89,57%, соответственно) показано для вируса, описанного ранее в Якутии (AJ309880), что, вероятно,

может подтверждать предположение авторов о происхождении ВГД 2 от общего «азиатского и сибирского» предка [217] (см. рис 3,10., желтая рамка). Поскольку это исследование первое, описывающее полные геномы ВГД, мы можем только предполагать циркуляцию HDV-2 в стране, что, впрочем, не исключает возможность занесения этого генетического варианта вируса в республику. Оба обнаруженных образца, относящиеся к генотипу 2, имеют специфичные для HDV-2 остатки СТРQ на С-конце L-HDAg, однако в образце Kyr43 С-концевой фрагмент VNPA/VPPGQRLPLLEСТРQ частично изменен: VSPEPRPPRLPLLEСТРQ. Обсуждаемые выше аминокислотные замены как в образцах HDV-1, так и в HDV-2, лежат в критических областях HDAg, включающих репликацию и упаковку РНК. Такие тенденции аминокислотных замен в критических областях вируса заслуживают дальнейшего изучения в широких масштабах с целью выяснения их значимости в жизненном цикле вируса и для течения заболевания хозяина, а также являются ли эти замены отличительной чертой ВГД, циркулирующих в этом географическом регионе. Осуществлению этих задач могло бы способствовать созданию базы данных нуклеотидных и аминокислотных последовательностей ВГД, их характеристик, вкуче с анамнестическими данными пациентов, данными о наличии/отсутствии аутоантител, а также определяемых уровней HBsAg и ДНК ВГВ в периферической крови пациентов, что в дальнейшем может играть роль при разработке и подборе методов терапии, как например, база бактериальных и вирусных инфекций I–II групп патогенности [218].

HDV-1 образовали на филогенетическом дереве множественные кластеры с различной поддержкой при начальной загрузке. Нуклеотидные последовательности полных геномов, исследованных в данной работе изолятов HDV депонированы в международную базу данных GenBank под номерами MN984407-MN984470 [193]». При соотношении расположения вышеуказанных четырех образцов с референс данными GenBank, было выявлено максимальная схожесть изолята у женщины под номером 493 («жена») с образцом KR363258 1 China (см. рис 3.10., синяя рамка) А изолят 1026 так же близко расположен к

указанному китайскому образцу, но имел одну мутацию в гене. Остальные три образца: 731,734 (см. рис 3.10., красная рамка) и 850 (см. рис 3.10., синяя рамка) входят в разные кластеры, не имеющие особые схожести с референс данными международной базы. То есть, «очевидно генетическое сходство отдельных изолятов со штаммами, выявленными в географически близлежащих странах. Но только эволюционным процессом в ограниченных пределах географически закрытого региона можно объяснить возникновение целого кластера изолятов, существенно отличающихся от ближайших генетических соседей. Известно, что сейчас с каждым годом, по мере изучения HDV, все чаще появляются сведения о высокой вариабельности гепатита дельта и выявлении географически ассоциированных подтипов. При этом одни исследователи предлагают такие группы рассматривать как новые генотипы вируса, а другие не видят такой необходимости [209, 210, 211]. Следует отметить, что общепринятое типирование HDV на основании различий полиморфных вариантов гипервариабельного участка генома нуждается в некоторой корректировке.

Дальнейший филогенетический анализ на основе исследований как расширенной группы изолятов, так и на основе полногеномного секвенирования имеющихся изолятов, а также выявление их ассоциации с полиморфными вариантами гепатита В, может предоставить более подробную информацию о формировании подгрупп в филогенетической ветви HDV-I. Данное положение следует использовать для более тонкого анализа путей распространения вируса гепатита дельта и сопутствующего гепатита В.

Выявление особенностей распространения и роль эндемичности в циркуляции определенных генотипов вируса гепатита D имеют существенное значение, как для отдаленных регионов РФ, так и стран Средней Азии, распространенность в которых HDV высока, а структура генома и пути распространения вируса недостаточно изучены. Особенно важной эта проблема стала в последние годы, когда в центральные регионы РФ приезжают на заработки все большее количество выходцев из южных и восточных стран –

бывших республик СССР, эндемичных HDV. Что ставит перед исследователями задачу популяционного скринирования больных гепатитом В с целью выявления гепатита D, дальнейшего типирования и секвенирования полного генома вируса дельта для выявления путей и источников инфекции из эндемичных стран ближайшего зарубежья [202]». Следовательно, в стране, вирус гепатита D в основном представлен 1 генотипом (69,9%), при этом имеет место циркуляция 2 генотипа (3,1%), имеющая схожесть с Якутским штаммом. Так же, выявлены целые кластеры, отличающиеся от референс образцов международного банка данных. В связи с чем, изоляты депонированы в GenBank под № MN984407-MN984470.

«Несмотря на то, что в настоящее время наблюдается глобальное снижение распространенности ВГД из-за более эффективных методов профилактики и расширенной вакцинации против ВГВ в промышленно развитых странах, ВГД все еще является серьезной проблемой здравоохранения Кыргызстана, где обстоятельства способствуют распространению ВГВ и связанных с ним заболеваний. Молекулярно-генетическая характеристика ВГД в настоящем исследовании, как и филогенетический анализ вирусных геномных последовательностей, будут способствовать идентификации путей передачи патогена для контроля и/или предотвращения распространения инфекции» [193].

Таким образом, молекулярно-генетический анализ показал, что на территории Кыргызской Республики циркулирует два генотипа вируса HDV. При этом обращает внимание, что у основного числа больных выявлен HDV-1 (96,9%), который имеет схожесть с изолятами из других стран (Китай, Израиль, Грузия и тд). Также важным моментом является идентификация вирусов, ранее не опубликованных в литературе, в связи с чем они были депонированы в Genbank, как впервые выявленные штаммы в Кыргызстане. У двоих больных был выявлен HDV-2, молекулярно генетические характеристики которых указывают, на «завоз» болезни из Якутии. Исследование доказало, что у части больных имело место суперинфекция HDV, т.к. при наличии идентичных

образцов HBV (внутрисемейная передача), HDV – существенно отличались по структуре (разные источники инфекции).

Заключение. В результате молекулярно эпидемиологических исследований 64 образца крови, методом ПЦР в режиме реального времени с последующим секвенированием (в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, 2014-2017 гг.) в Кыргызской Республике впервые определены генотип и субтипы ВГВ и генотип ВГД у больных с хроническим гепатитом D.

Вирус гепатита В у больных HDV- инфекцией, представлен тремя субтипами генотипа D (HBV-D1, HBV-D2, HBV-D3), из них более часто встречался D1, реже - D3. Были изоляты имеющие схожесть с образцами Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Российской Федерации, Монголии, Судана и Китая. Так же были обнаружены изоляты, которые ранее не были показаны в GenBank, свидетельствующие независимую эволюцию вируса в нашей стране и появлению новых штаммов. Филогенетический анализ показал, наличие свидетельств внутриутробной передачи ВГВ от матери к ребенку и инфицирование супружеской пары половым путем. При этом, субтипы имели несколько независимых источников инфицирования. Молекулярно генетический анализ показал, отсутствие данных за лекарственную устойчивость вируса гепатита В к энтекавиру, тенофовиру и адефовиру. Требуется внимание, обнаружение мутаций у 12,5% (8/64), препятствующих выявлению вируса, ограничивающие возможность терапии и позволяющие вирусу реплицироваться несмотря на вакцинацию. В двух случаях, идентифицированы мутации, ассоциированные с развитием ЦП и ГЦК. У такого же числа пациентов (12,5%, 8/64) (пациенты из Ошской обл) выявлен субкластер, отличающийся от остальной группы пациентов, данные которых депонированы в GenBank.

Вирус гепатита D в республике в основном представлен 1 генотипом (96,9%), при этом имеет место циркуляция 2 генотипа (3,1%), имеющая схожесть с Якутским штаммом. Так же, выявлены целые кластеры,

отличающиеся от референс образцов международного банка данных. В связи с чем, впервые в истории страны изоляты HDV депонированы в GenBank под № MN984407-MN984470. Филогенетический анализ показал, что у лиц, имеющих бытовое инфицирование HBV, по HDV имели источники инфекции вне семьи. Что дает право на проведение дальнейших работ по определению основных факторов заражения гепатитом D в нашей стране, с использованием молекулярно генетических исследований.

Полученные данные о одновременности циркуляции занесенных из различных источников патогенов и изолятов, характерных только для данного региона, являются генетическим и эпидемиологическим свидетельством не только высокой эндемичности региона по ВГВ и ВГД, но и существования особых путей передачи гиперэндемичных изолятов ВГВ, распространенных в разных городах Кыргызстана, и по каким-то причинам не выходящих за пределы данного сравнительно закрытого географического ареала. Выявление особенностей распространения и роль эндемичности в циркуляции определенных генотипов при сочетании HBV и HDV имеют существенное значение, для нашей страны, где распространенность гепатотропных вирусов высока, а структура генома и пути их распространения недостаточно изучены.

ГЛАВА 4

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИРУСНОМУ ГЕПАТИТУ D (В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

4.1. Анализ эпидемиологических показателей острого ГВ (ОГВ) и ГД (ОГД) за период 1999-2018 гг.

В Кыргызской Республике вакцинация детей против ВГВ началась в пилотных областях (г. Бишкек и Джалал-Абадская область) с 1 апреля 1999 г., а по всей стране проводится с марта 2001 г. в рамках Национального календаря прививок. В табл. 4.1 представлены данные охвата вакцинацией против ВГВ при рождении и тремя дозами прививки, согласно данным Государственной отчетной формы №6 «Отчет о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний».

Таблица 4.1 – Охват детей вакцинацией против вирусного гепатита В, (%), Кыргызстан, 1999-2008 гг., Государственная отчетная форма №6

№ пп	Годы	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
1.	Охват 1 й дозой при рождении	10,4	43,7	57,4	99,0	99,0	99,0	99,0	97,0	98,0	99,0
2.	Охват 3мя дозами	НД	НД	НД	99	99	99	97	90	94	97

Примечание – “НД” - нет данных

Итого в 1999 г. всего 10,4% новорожденных страны были вакцинированы против ВГВ, а в 2001 г. данный показатель достиг 57,4%, т.к. программа работала только в пилотных регионах. В период 2000-2018 гг. охват вакцинацией детей в течение 2х часов после рождения составил 94-99%. Не было данных по охвату 3мя дозами вакцины за период 1999-2001 гг., в связи с отсутствием системы сбора данных. А за последующие 17 лет доля детей получивших все три прививки колебалась в пределах 96-99%. Исключением были 2006, 2007 и 2018 гг., когда было отмечено снижение показателя до 90%, 94% и 94 %, соответственно.

На основании полученных данных, анализируемое время разделено на 3 периода:

- 1-й – 1999-2001 гг. – когда вакцинация новорожденных против ВГВ проводилась только в пилотных регионах (10,4 и 57,4 %, соответственно);
- 2-й – 2002-2010 гг. – средний охват прививкой новорожденных составил 98,5%±0,6;
- 3-й – 2011-2018 гг., когда активность мероприятия была несколько ниже, чем в предыдущие годы, и, в среднем было охвачено 93,8 %±1,5 новорожденных (Табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Охват детей вакцинацией против вирусного гепатита В, (%), Кыргызстан, 2009-2018 гг., Государственная отчетная форма №6

№ пп	Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1.	Охват 1 й дозой при рождении	98,0	99,0	73,0	94,0	96,0	99,0	97,0	97,0	97,0	97,0
2.	Охват 3мя дозами	96	96	96	96	97	96	97	96	95	94

Сравнительные данные по динамике заболеваемости ОГ в целом (без этиологической расшифровки), а также ОГВ и ОГД, включенные в Государственную отчетную форму №1 «Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний» за период 1999-2018 гг. представлены на рис. 4.1.

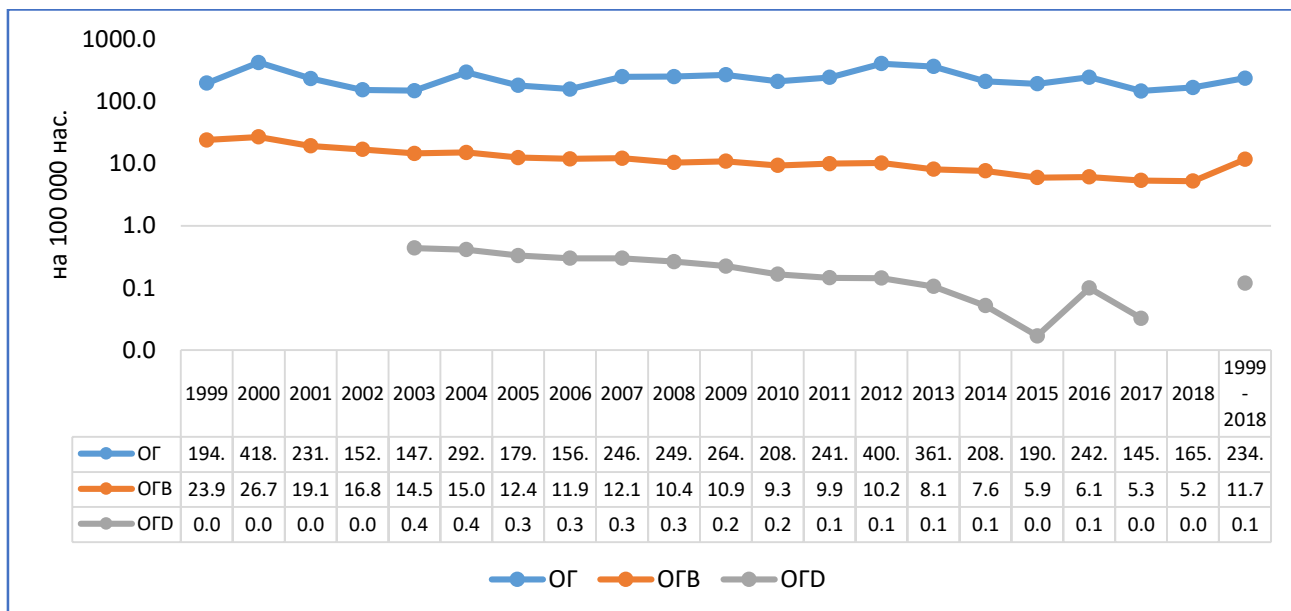


Рис. 4.1. Динамика заболеваемости острым гепатитом В без и с дельта агентом, Государственная отчетная форма №1, 1999-2018 гг., Кыргызстан

В стране средняя кумулятивная заболеваемость ОГ (без этиологического распределения) за 1999-2018 гг. составила – $234,2^0/0000$, самый высокий уровень эпидемического процесса наблюдался в 2000 г ($418,9^0/0000$), а самый низкий – в 2017 г ($145,5^0/0000$). При этом, базисное абсолютное снижение ОГ за 20 лет составило $28,9^0/0000$, базисный темп снижения – 85%, соответственно, по сравнению с 2000 г., в 2018 г. заболеваемость снизилась на 15% (темп понижения). Отмечались циклические подъемы почти каждые 3-4 года (2000 г., 2004 г., 2007-2009 гг., 2012-2013 гг. и 2016 г.). Из них самые интенсивные (2000 и 2012 гг.) характеризовались превалированием средней кумулятивной заболеваемости почти в 2 раза.

В период 1999-2002 гг. не было регистрации случаев ОГД, следовательно

за 13 лет (2003-2005, 2008-2017 гг.) было выявлено всего 129 случаев ($0,12^0/_{0000}$), тогда как ОГВ было выявлено в 97,7 раз больше ($n=12605$, $11,7^0/_{0000}$). Что, вероятно, связано с появлением anti HDV IgM в крови на 3-4 неделе болезни, когда пациенты уже обследованы и диагноз верифицирован как ОГВ. Повторное обследование больных на данный маркер на 4-5-й неделе болезни (перед выпиской из стационара), возможно изменило бы эпидемиологическую характеристику процесса. В динамике уровень заболеваемости снизился на $0,41^0/_{0000}$ (базисное абсолютное снижение), в 93,2% (базисный темп понижения), соответственно показатель 2017 г. составил 6,8% данных за 2003 г. (базисный темп снижения) ($0,44^0/_{0000}$ и $0,03^0/_{0000}$, 2003 г. и 2017 г., соответственно) (Табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Показатели интенсивности динамики эпидемического процесса при острых формах гепатита В без и с дельта агентом, Кыргызстан, 1999-2018 гг.

№ пп	Показатели	ОГД	ОГВ		
			Всего	0-14 лет	≥15 лет
1.	Базисное абсолютное понижение, $^0/_{0000}$	- 0,41	-18,7	-18,4	-19,2
2.	Базисный темп снижения, %	6,8	21,8	78.50	93.50
3.	Базисный темп понижения, %	93,2	78,2	-21.5	-6.5

Уровень заболеваемости ОГВ за указанный период снизился в 4,6 раза ($23,9^0/_{0000}$ и $5,2^0/_{0000}$, $n=1147$ и $n=325$, 1999 г. и 2018 г., соответственно). При этом, за указанный период наблюдалось базисное абсолютное снижение на $18,7^0/_{0000}$, базисный темп понижения составил 78,2 %, а базисный темп снижения - 21,8 (см. табл. 4.2). В период начала внедрения вакцинации (1999-2000 гг.) заболеваемость ОГВ несколько выросла: с $23,9^0/_{0000}$ до $26,7^0/_{0000}$, что видимо было связано с улучшением обследования, регистрации в Систему эпид надзора и в отчетную форму №1. В стране первые 3 года внедрения вакцинации детей против ВГВ в НКП (1999-2001 гг.) были охвачены в среднем 37,2 %

новорожденных. Даже такой неполный охват превентивной терапией определил базисный темп понижения общей заболеваемости ОГВ в 21,2% (23,9⁰/₀₀₀₀ и 19,1⁰/₀₀₀₀, 1999 г. и 2001 г., соответственно). А в конце второго периода (2002-2010 гг.) – указанный показатель составил – 61,1% (23,9⁰/₀₀₀₀ и 9,3⁰/₀₀₀₀, 1999 и 2010 гг., соответственно), а к 2018 г. – 78,2% (23,9⁰/₀₀₀₀ и 5,2⁰/₀₀₀₀, 1999 и 2018 гг., соответственно).

Анализ изучения взаимосвязи уровня заболеваемости ОГ с ОГВ показал, наличие умеренной корреляционной связи ($r=0,26$, $R^2=0,07$, $y=0,0191x+7,5715$), а с ОGD – отсутствие связи ($r=0,03$, $R^2=0,001$ $y=6E-05x+0,1087$). Следовательно, прогрессивное снижение указанных заболеваний не привело к ощутимому изменению уровня заболеваемости острыми гепатитами в целом. Данная ситуация подтверждает заключение Джангазиевой А.А. об обеспеченности циклических эпидемиологических подъёмов ОГ вирусным гепатитом А [219]. Таким образом, за анализируемый период, уровень заболеваемости населения ОGD (0,44⁰/₀₀₀₀ и 0,03⁰/₀₀₀₀, 2003 г. и 2017 г., соответственно) и ОГВ (23,9⁰/₀₀₀₀ и 5,2⁰/₀₀₀₀, 1999 г. и 2018 г., соответственно) характеризовался прогрессивным и значимым снижением показателей. При этом, средний темп снижения и понижения указанных заболеваний не смогли повлиять на эпидемиологическую ситуацию острого гепатита в целом.

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 женщин (0,17⁰/₀₀₀₀ и 0,07⁰/₀₀₀₀, мужчины и женщины, соответственно) и в 1,4 раза чем общепопуляционный уровень (Рис 4.2.). В динамике, за анализируемые 13 лет, отмечается снижение регистрации ОGD независимо от пола, при этом базисный темп понижения у женщин был несколько выше чем у мужчин (78,6% и 72,1%, соответственно). Кумулятивная средняя заболеваемость у мужчин ОГВ за 20 лет была выше, чем у женщин на 4,9⁰/₀₀₀₀ (14,1⁰/₀₀₀₀ и 9,2⁰/₀₀₀₀, мужчины и женщины, соответственно) и на 2,4⁰/₀₀₀₀ общепопуляционного показателя (14,1⁰/₀₀₀₀ и 11,7⁰/₀₀₀₀, мужчины и всего, соответственно).

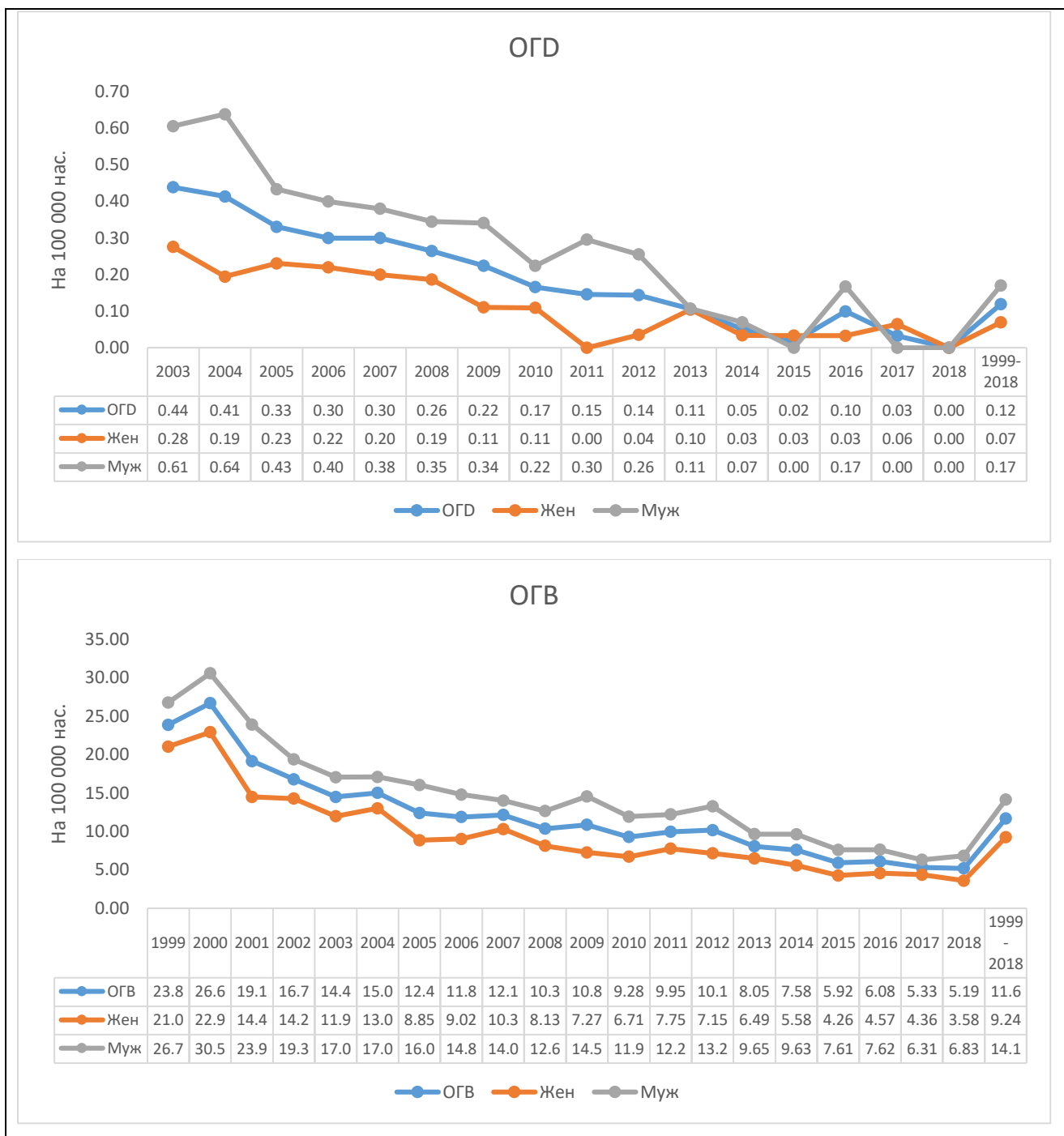


Рис. 4.2. Гендерное распределение заболеваемости острым гепатитом В и D, Государственная отчетная форма №1, 1999-2018 гг., Кыргызстан

Базисный темп понижения заболеваемости мужчин составил 75% (26,8⁰/₀₀₀₀ и 6,8⁰/₀₀₀₀, 1999 и 2018, соответственно), при этом в течение первых пяти лет вакцинации наблюдалась базисное абсолютное снижение на 10⁰/₀₀₀₀ (26,8⁰/₀₀₀₀ и 17,0⁰/₀₀₀₀, 1999 и 2003, соответственно). Подобное снижение

интенсивности (на $10^{0/0000}$) в последующем была достигнута в течение 15 лет ($17,1^{0/0000}$ и $6,8^{0/0000}$, 1999 и 2003, соответственно).

Средняя многолетняя заболеваемость женщин ОГВ была ниже, чем поражение всего населения на $2,5^{0/0000}$, и снизилось за наблюдаемые годы в 5,8 раза, базисный темп понижения составил 82,9% ($21^{0/0000}$ и $3,6^{0/0000}$, 1999 и 2018, соответственно). В итоге, анализ динамики ОГД и ОГВ за 1999-2018 гг, показал неуклонное снижение заболеваемости не зависимо от пола.

А анализ кумулятивной средней заболеваемости по полу свидетельствует о превалировании подверженности мужчин чем женщин в 2,4 раза при ОГД и в 1,5 раза при ОГВ, а их темп понижения заболеваемости было меньше чем у представителей женского пола. Несмотря на то, что женщины имеют больше поведенческих рисков, в виде косметологических, гинекологических вмешательств, работы на секс поприще и др. их подверженность была ниже, а скорость снижения больше и при ОГД и при ОГВ. Данная ситуация, диктует проведения дальнейшего изучения факторов риска заражения в зависимости от пола и тестирования гипотезы бытового заражения мужчин, через бритвенные принадлежности и другие поведенческие факторы риска заражения.

За период анализа в отчетную форму №1, было зарегистрировано всего пять детей с ОГД (2004 - 1 сл, 2005 - 2 сл, 2012 – 1 случай, ребенок до 12 мес., 2016-1сл). Учитывая малочисленность группы, решено было эпидемиологический анализ не проводить.

Для детального анализа возрастной подверженности ОГВ, заболеваемость была рассчитана отдельно у детей до 14 лет и лиц старше 15 лет (Рис 4.3.). Так в годы внерения вакцинации новорожденных против ВГВ (1999-2001 гг.) дети болели меньше в 1,1 раз ($21^{0/0000}$ и $24,4^{0/0000}$, дети и лица старше 15 лет, соответственно), во второй период (2002-2010 гг., охват вакцинацией новорожденных - $98,5\% \pm 0,6$) в 2,4 раза ($6,4^{0/0000}$ и $15,3^{0/0000}$, дети и лица старше 15 лет, соответственно), а в третий период (2011-2018 гг., $93,8\% \pm 1,5$) – в 11,2 раза ($0,9^{0/0000}$ и $10,1^{0/0000}$, дети и лица старше 15 лет, соответственно).

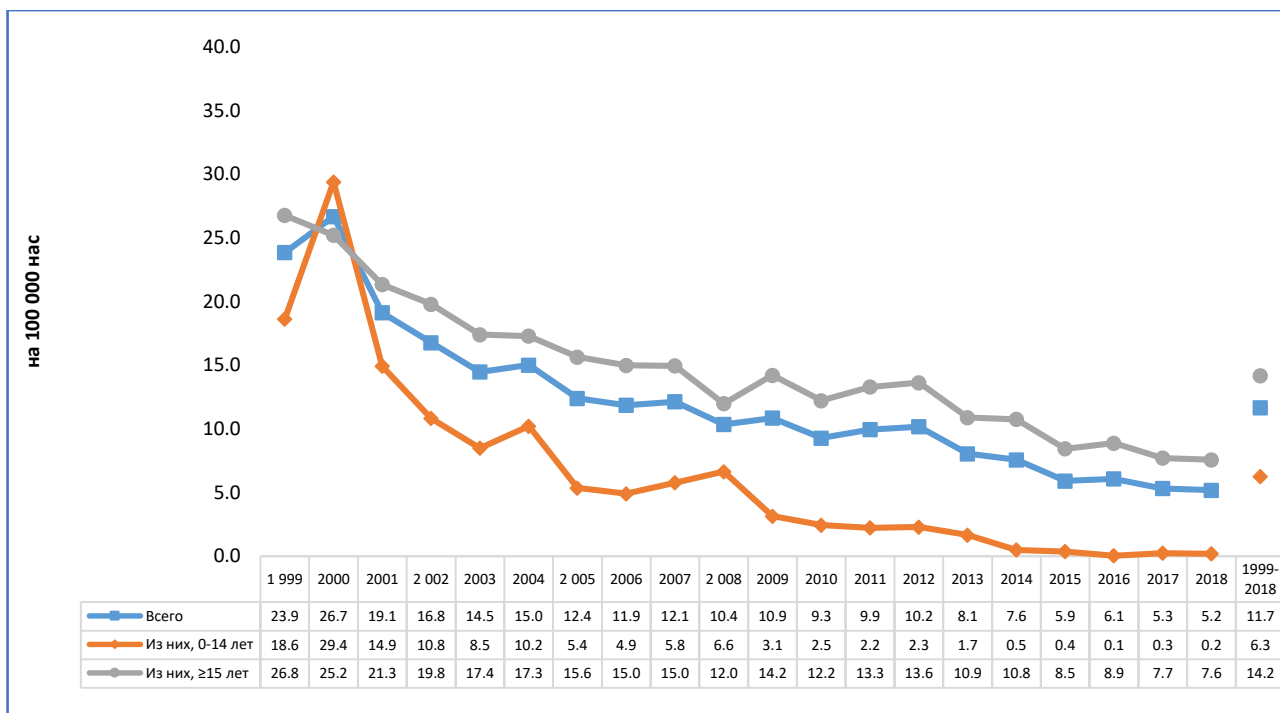


Рис. 4.3. Динамика заболеваемости детей острым гепатитом В, Государственная отчетная форма №1, 1999-2018 гг., Кыргызстан

Интенсивность ОГВ среди детей до 14 лет в 2000 г. была выше на 2,7 ‰, чем общая заболеваемость населения в целом (29,4‰ и 26,7‰, n=504 и n=1301, дети и всего, соответственно), а в остальных годах была ниже на ≈4 – 7,9‰. За анализируемые 20 лет, кумулятивная средняя заболеваемость ОГВ лиц старше 15 лет превалировала над заболеваемостью детей в 2,3 раза. Данная тенденция прослеживалась в течение всего периода наблюдения с нарастанием разницы в последние годы. В 2015 г. интенсивность процесса среди лиц ≥15 лет снизилась в 1,3 раза по сравнению с предыдущим годом, не исключено что данное снижение связано с достижением 15 летнего периода жизни первых вакцинированных детей и переходом в указанную возрастную группу.

В период внедрения вакцинации (1999-2001гг) базисный темп понижения заболеваемости ОГВ детей и взрослых был на одинаковом уровне (20,0 и 20,6%, соответственно), а в течение последних 7 лет – указанный показатель у детей прогрессивно повысился до 91%, а у лиц старше 15 лет - всего до 42,8% (Табл. 4.4).

Таблица 4.4 – Показатели интенсивности динамики эпидемического процесса при острых формах гепатита В и D, Кыргызстан, 1999-2018 гг.

№ пп	Показатели	Базисный темп понижения, %			
		1999-2001 гг.	2003-2010 гг.	2011-2018 гг.	1999-2018 гг.
1	ОГД	-	61,4%	80%	93,2%
2	ОГВ, всего	20,1%	44,6%	47,5%	78,2
2.1	0-14 лет	20%	76%	91%	
2.2	≥15 лет	20,6%	38,4%	42,8%	

Базисный темп понижения ОГД за указанный период достиг 93,2%, что может отражением не только снижения заболеваемости, так и низкой выявляемости данного вида острого гепатита.

Обращает на себя внимание, что иммунопрофилактикой были охвачены только дети, а заболеваемость и ОГВ, и ОГД за анализируемый период ощутимо снизилась и среди лиц старше 15 лет. Можно предположить, что данный эпидемиологический эффект, является результатом повышения настороженности населения и привития безопасного поведения в быту по отношению к гемо контактными инфекциям как следствие массовых информационно-образовательных компаний. По мере «взросления» вакцинированных детей, иммунозащищенная прослойка населения увеличивается, что привело к снижению заболеваемости среди взрослых лиц. Но несмотря на это, наличие 8-9 случаев на 100 000 населения, требует активной мобилизации населения к вакцинации за свой счет, так как Государство поддерживает расходы только на детей.

Анализ взаимосвязи заболеваемости ОГВ с динамикой болезни у детей и лиц старше 15 лет показал, сильную корреляционную связь снижения общей заболеваемости со снижением показателя как у лиц старше 15 лет, так и у детей ($r=0,97$, $R^2=0,94$, $y=1,2282x-8,3898$ и $r=0,99$, $R^2=0,97$, $y=0,9072x+3,7155$, соответственно) (Рис. 4.4.). То есть, на снижение общей заболеваемости гепатитом В повлияло уровень инцидентности как детей, так и взрослых.

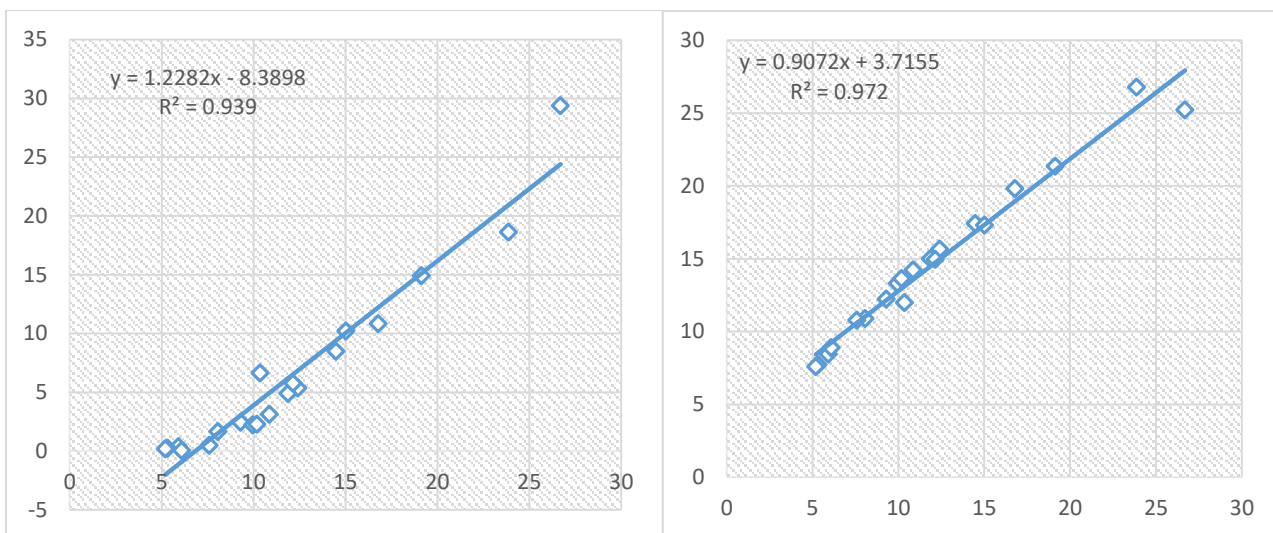


Рис. 4.4. График корреляционной взаимосвязи заболеваемости детей (слева) и лиц старше 15 лет (справа) с общей заболеваемостью острым гепатитом В, 2010-2018 гг., Кыргызстан

Для изучения заболеваемости ОГВ детей в возрастном аспекте проведена следующая группировка: дети грудного возраста (до 12 мес жизни), дошкольного возраста (1-6 лет) и школьного возраста (7-14 лет) (Рис 4.5).

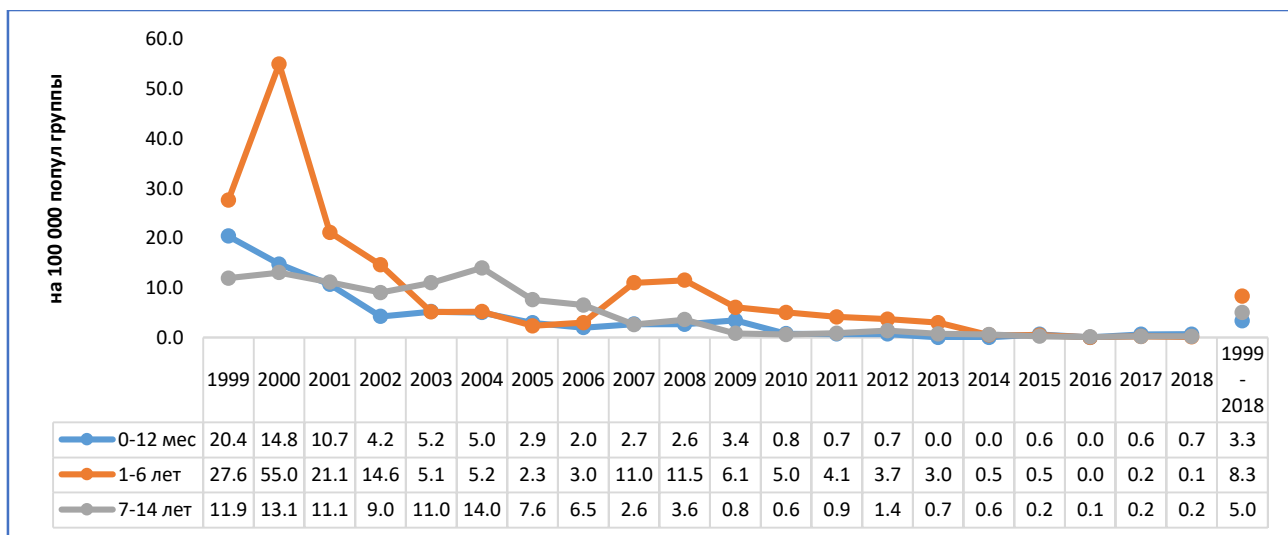


Рис. 4.5 Динамика заболеваемости острым гепатитом В детей различных возрастных групп, Государственная отчетная форма №18, 1999-2018 гг., Кыргызстан

Анализ показал, наличие подверженности детей до 12 месяцев жизни с высокой интенсивностью в период внедрения вакцинации против ВГВ ($20,4^{0/0000}$, $14,8^{0/0000}$ и $10,7^{0/0000}$, 1999 г., 2000 г. и 2001 г., соответственно). К 2010 г. Отмечалось резкое снижение заболеваемости в этой группе до $1^{0/0000}$ с темпом понижения 96,1%. Относительно высокая регистрация ОГВ была среди детей 1-6 лет, которая в 2000 г. Составила $55^{0/0000}$ (365 от 504 заболевших детей до 14 лет) и резко снизилась до $2,3^{0/0000}$ к 2005 г. В то же время, в 2007-2008 гг. вновь отмечался резкий рост заболеваемости (в 3 раза, $11,0-11,5^{0/0000}$, соответственно) с постепенным снижением к 2014 г. ($0,5^{0/0000}$). Дети 7-14 лет были подвержены меньше чем вышеописанные группы, при этом относительно высокая заболеваемость наблюдалась до 2004 г. ($11,9^{0/0000}$, и $14^{0/0000}$, 1999 г., и 2004 г., соответственно), с постепенным снижением к 2009 г. ($0,8^{0/0000}$). Последние 4 года (2015-2018 гг.) ОГВ среди детей регистрируется по 1-2 случая в год ($0,1^{0/0000}-0,2^{0/0000}$). 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 ($R^2=0,97$, $r=0,95$, $y=0,9072x+3,7155$), потом 0-12 месяца жизни ($R^2=0,8$, $r=0,89$, $y=0,6458x-0,1459$) и подростки ($R^2=0,7$, $r=0,84$, $y=0,5748x+1,1078$). Таким образом, к моменту начала вакцинации (1999 г.) самой подверженной возрастной группой были дети 1-6 лет ($27,6^{0/0000}$), что возможно было связано с началом контакта в семье с членами семьи из группы риска. А также, неисключается риск инфицирования при обрезании крайней плоти мальчикам в возрасте 3-5 лет, чаще в домашних условиях. Далее следовали дети до 12 месяцев жизни ($20,4^{0/0000}$), вероятно с интра – и/ или постнатальным путем инфицирования. Почти в 2 раза ниже были подвержены дети 7-14 лет ($11,9^{0/0000}$), которые могли заразиться в быту, при наличии источника инфекции в семье или через медицинские манипуляции. Следовательно, высокий охват новорожденных вакцинопрофилактикой (93-98%), привело к резкому

сокращению заболеваемости среди детей во всех возрастных группах, особенно в возрасте 1-6 лет ($27,6^0/0000$ и $0,1^0/0000$, 1999 г. и 2018 г., соответственно).

Следовательно, за 18 летний период иммуноуправления ВГВ в стране, достичь полной элиминации вирусного гепатита В среди детей не удалось. Видимо, это связано с тем, что за последние 10 лет охват 3-й дозой вакцины снизился до $95,9\% \pm 0,2$, в связи с различными причинами: медицинские отводы, отказы родителей и т.д. По данным РЦИ, в связи с частыми отказами родителей от пентавалентной вакцины, страна готовит заявку на моновакцину от вирусного гепатита В для детей, которые имеют противопоказания к комбинированной вакцине.

Долевое участие ОГД и ОГВ в этиологической структуре острых гепатитов в динамике представлена в зависимости от охвата вакцинацией новорожденных против ВГВ (табл. 4.5).

Таблица 4.5 – Этиологическая структура острого гепатита, Государственная отчетная форма №1, 1999-2018 гг., Кыргызстан

№ пп	Виулы	1999-2001 гг., n= 41173		2002-2010 гг., n=98711		2011-2018 гг., n=113160	
		%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ
1.	ОГВ	8,2±0,1	8,0-8,5	5,9±0,1	5,8-6,1	3,0±0,05	2,9-3,1
2.	ОГД	-		0,1±0,01	0,08-0,12	0,03±0,005	0,02-0,04
3.	ОГА	85,8±0,2	85,5-86,1	90,8±0,1	90,6-90,9	95,2±0,06	95,1-95,3
4.	ОГЕ	0,02±0,01	0,01-0,03	0,02±0,01	0,01-0,03	0,01±0,003	0,00-0,02
5.	ОГС	0,5±0,04	0,45-0,59	1,1±0,03	1,0-1,2	0,6±0,02	0,56-0,64
6.	ОГ не уточ	5,4±0,1	5,2-5,7	2,1±0,1	2,0-2,2	1,1±0,03	1,04-1,16

За период 1999-2001 гг. в общей структуре острых вирусных гепатитов отмечается статистически значимое снижение доли ОГД в 3,3 раза ($0,10 \pm 0,01$ и $0,03 \pm 0,005$, 2002-2010 гг. и 2011-2018 гг., соответственно, $P < 0,05$) и ОГВ в 2,7 раза ($8,23 \pm 0,14$ и $3,0 \pm 0,05$, 1999-2001 гг. и 2011-2018 гг., соответственно,

$P < 0,05$). В период 1999-2001 гг. случаи ОГД в Государственной отчетной форме №1 не были зарегистрированы. За анализируемый период, отмечается так же снижение доли ОГС и неуточненных форм, соответственно имеет статистически значимое увеличение процента ОГА ($85,8 \pm 0,2\%$, и $95,2 \pm 0,06\%$, 1999-2001 гг. и 2011-2018 гг., соответственно, $P < 0,05$). Таким образом, снижение доли ОГВ и ОGD в общей структуре острых вирусных гепатитов, без сомнения является результатом вакцинации детей против ВГВ. Вероятно, при более полном охвате детей 3мя дозами вакцины, можно было бы добиться элиминации данной проблемы среди детей. Для достижения более лучшей эпидемиологической ситуации, необходимо провести социальную мобилизацию населения на вакцинацию взрослого контингента против ВГВ. При включении в данное мероприятие, информирования родителей о необходимости вакцинации детей и против ВГА или включение в Национальный календарь прививок комбинированной вакциной против ВГВ и А, дало бы ощутимое снижение бремени от острых вирусных гепатитов в Кыргызстане.

4.2. Сравнительный анализ эпидемиологических данных хронического ГВ (ХГВ) и ГD (ХGD) за период 2010-2018 гг.

По данным Государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, диспансера)» в Кыргызской Республике, 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 (ХGD). Сравнительный анализ средней заболеваемости указанными патологиями за 9 анализируемых лет, показывает, что, регистрация ХГВ и ХGD статистически значимой разницы не имела ($3,8^0/0000$ и $3,2^0/0000$, соответственно) (Рис 4.6.).

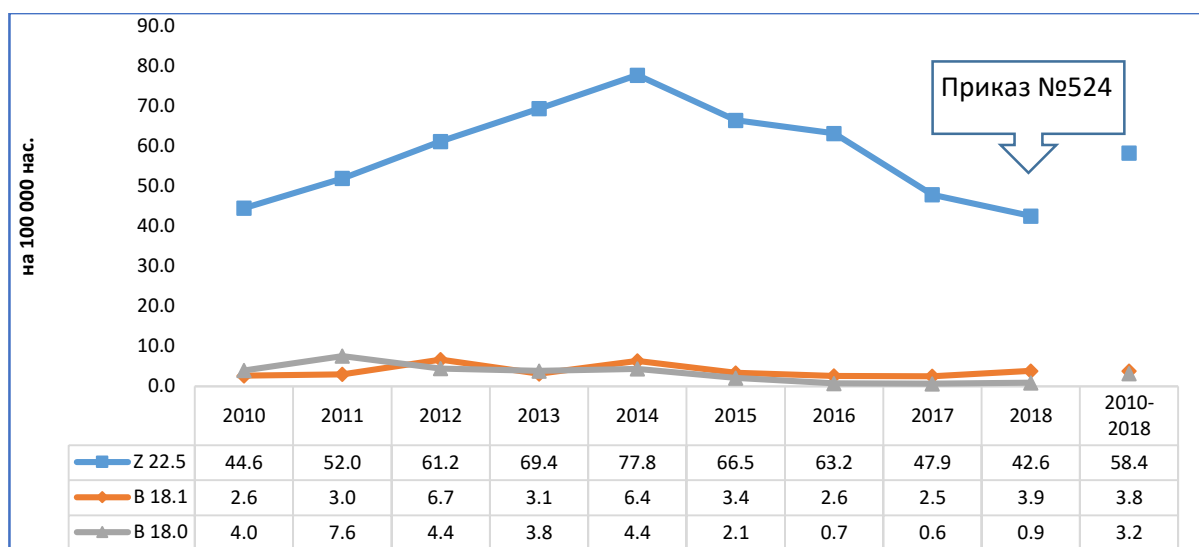


Рис. 4.6. Динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом D (B18.0) и B (B18.1) (форма №12) и «Носительство HBV» (Z22.5) (форма №1), 2010-2018 гг., Кыргызстан

При этом, уровень регистрации «Носительство HBV, Z 22.5» превалировал ХГВ в 15,4 раза, а ХГД в 18,3 раза. Относительно высокая регистрация пациентов, входящих в группу «Носительство HBV» по сравнению с ХГВ и ХГД, объясняется, тем что большинство людей после первичной идентификации наличия HBsAg, не обращаются к врачу для дальнейшего клинико-лабораторного обследования активности процесса, уточнения стадии болезни, видимо из-за отсутствия информации, возможности и/или понимания необходимости такого обследования. То есть, окончательная дифференциация диагноза не проводилась, и они регистрировались как «Носитель HBV». В связи с этим, в целях стандартизации критериев диагностики и верификации клинических диагнозов, система эпид надзора за вирусными гепатитами, утвержденная МЗ КР в 2008 г. была усовершенствована в 2018 г. При этом, внесены коррективы в стандартные определения случаев острого и хронического ВГВ и ВГД, «Носительство HBV», согласно рекомендациям ВОЗ от 2016 г., которые утверждены Приказом №524 МЗ КР от 20.07.2018 в виде «Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в

Кыргызской Республике“ [220]. Основной целью пересмотра нормативного документа было улучшение раннего выявления больных вирусными гепатитами, обеспечения доступа к качественной медицинской помощи и определения истинного уровня распространённости ХГВ, ХГД и НВV-инфекции в стране для усиления действенных мер профилактики. Результаты отчетных данных за 2018 г. свидетельствуют о циклическом темпе прироста ХГВ по сравнению с 2017 г. в 56%, ХГД – в 50 % и темп понижения «Носительства НВV» в 11% (см. Рис 4.6). Рост регистрации ХГВ и ХГД при снижении регистрации Носительства ВГВ, можно расценить, как начало изменения Системы эпид надзора в стране. Таким образом, анализ данных государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, диспансера)», позволил установить относительно низкую выявляемость хронического гепатита В с и без дельта агента, по сравнению с «Носительством НВV» на уровне ПМСП. Это послужило обоснованием для усовершенствования существующей системы эпид надзора за ВГ в стране с учетом рекомендаций ВОЗ от 2016 г.

Анализ динамики регистрации ХГД в возрастном аспекте показал, базисное абсолютное снижение общей заболеваемости на 3,1 случая на 100 000 населения, а темп понижения – 77,5% (Рис 4.7.).

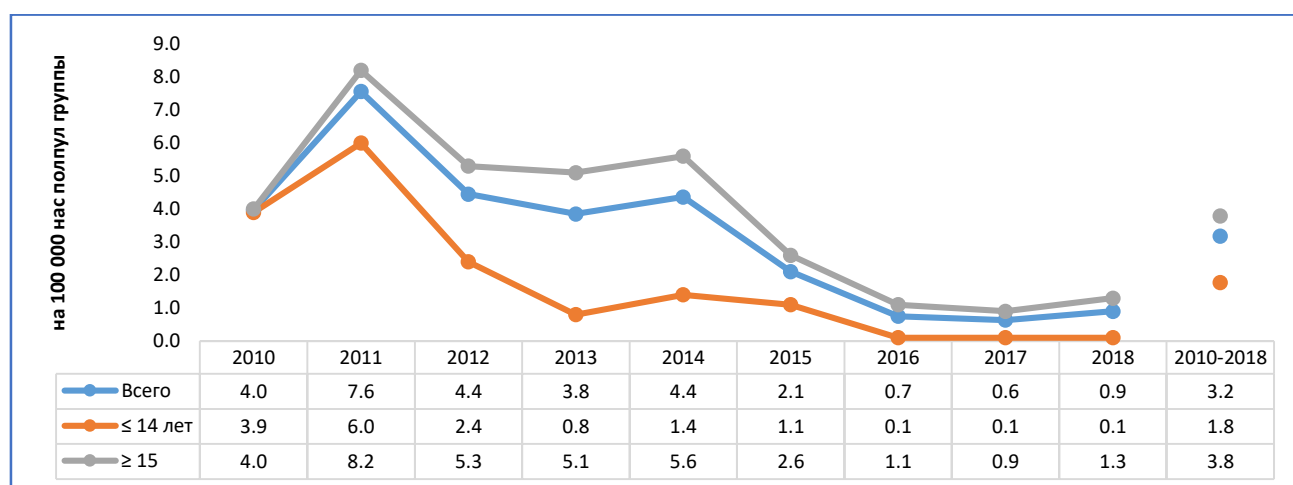


Рис. 4.7. Динамика заболеваемости хроническим гепатитом В с дельта агентом, Государственная отчетная форма №12, 2010-2018 гг., Кыргызстан

Средне кумулятивная заболеваемость лиц старше 15 лет ХГВ превалировала общепопуляционный показатель на 25%, при этом темп понижения был меньше чем в общей группе и составил 32,5%. Заболеваемость детей был выше чем при ХГВ и колебался в пределах 0,8-6,0 на 100 000 детей до 2015 г. В последующие 3 года- стабильно держится на уровне 1 случай на 1 000 000 детей. В 2018 г. отмечается рост общей регистрации в 1,5 раза, а среди лиц старше 15 лет в 3 раза. Больше вероятности, что данный рост связан с улучшением работы Системы эпид надзора за ХГВ, а не с ростом заболеваемости.

Заболеваемость ХГВ лиц старше 15 лет превалировала над обще популяционными данными на протяжении всего анализируемого периода с превалированием среднего кумулятивного многолетнего показателя в 1,4 раза (Рис 4.8.).

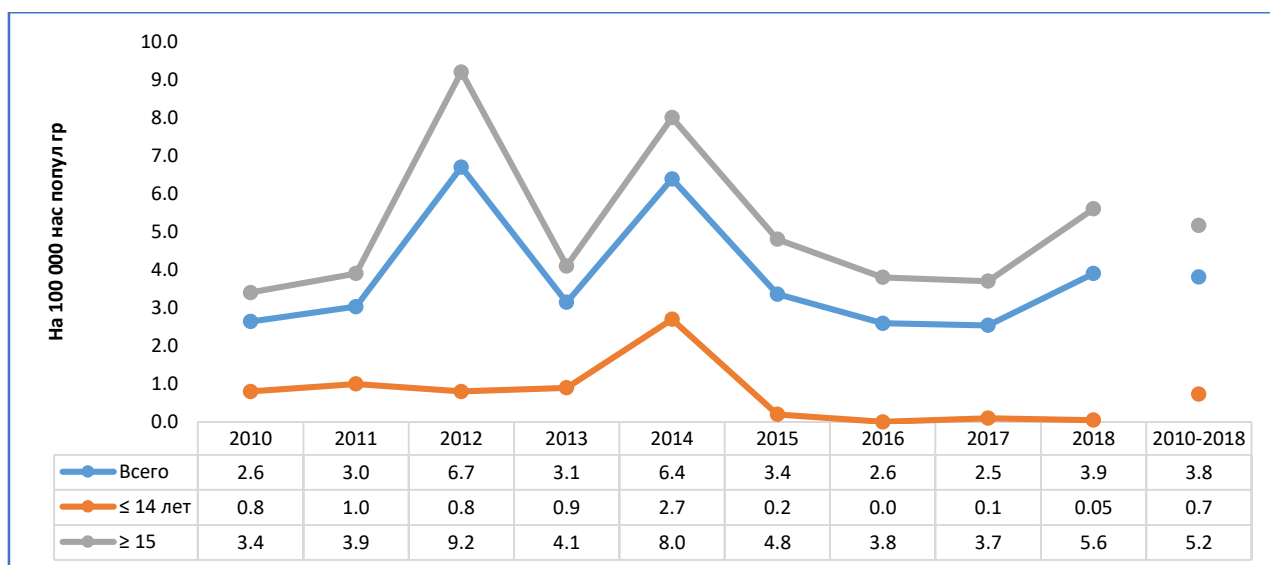


Рис. 4.8. Динамика заболеваемости хроническим гепатитом В в возрастном аспекте, Государственная отчетная форма №12, 2010-2018 гг., Кыргызстан

Система эпид надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С и D в Кыргызской Республике была внедрена в 2009 году, а регистрация хронических форм в государственную отчетную форму №12 началась с 2010 года.

Соответственно подъем заболеваемости ХГВ в первые годы после внедрения учетности и отчетности, особенно в период 2011-2015 гг., расценивали, как признак налаживания системы эпид надзора. При этом, обращала на себя внимание регистрация случаев заболевания среди детей в период 2010-2014 гг. в пределах 0,8-2,7 на 100 000 детей, а с 2015 года – единичных случаев. Хотя, система эпид надзора за острыми гепатитами, такого числа заболеваемости детей гепатитом В не выявляла. Так же, как и при ОГВ, имело место более сильная прямая корреляционная связь общей заболеваемости с заболеванием лиц старше 15 лет ($r=0.96$, $R^2=0.94$), то есть, снижение общей заболеваемости больше было связано со снижением заболеваемости взрослых (Рис 4.9.).

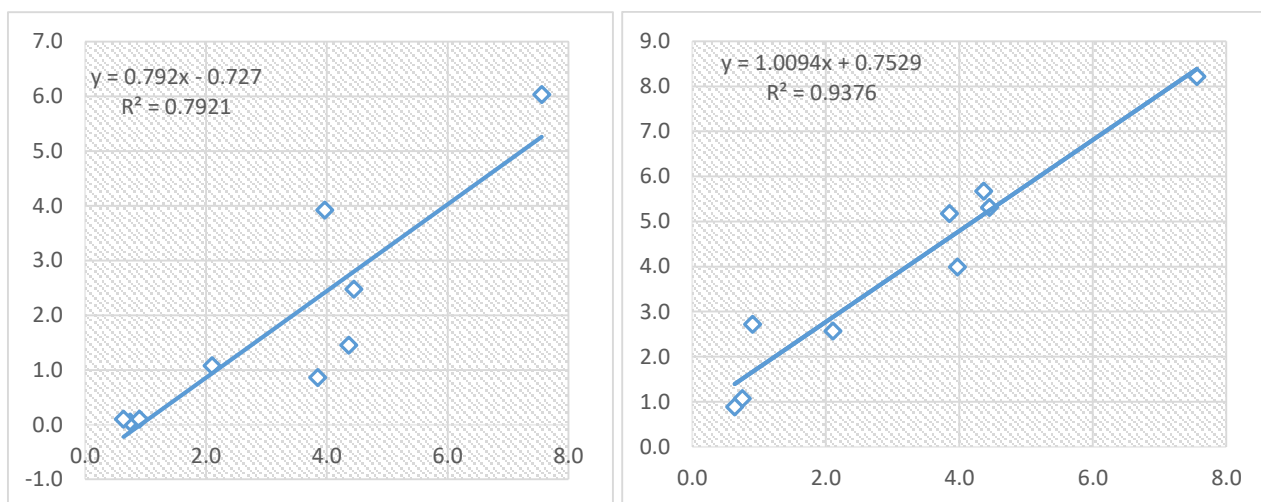


Рис. 4.9. График корреляционной взаимосвязи заболеваемости детей (слева) и лиц старше 15 лет (справа) с общей заболеваемостью хронического гепатита В, 2010-2018 гг., Кыргызстан

Средняя многолетняя заболеваемость ХГВ лиц старше 15 лет по стране составил 3.8 ‰ , детей – $1,8 \text{ ‰}$. При этом, показатели выше республиканских данных имели г. Ош, Иссык-Кульская, Джалал Абадская и Чуйская области (Табл. 4.6). А по ХГВ, страновой показатель у лиц старше 15 лет, был выше чем ХГВ в 1,4 раза и составил $5,2 \text{ ‰}$, а у детей был ниже в 2,6 раза ($0,7 \text{ ‰}$).

Таблица 4.6 – Средняя многолетняя заболеваемость хроническим гепатитом D и B по возрастам в разрезе регионов, на 100 000 населения популяционной группы, Государственная отчетная форма №12, 2010-2018 гг., Кыргызстан

№ п/п	ХГD, 2010-2018 гг.			ХГВ, 2010-2018 гг.		
	Регионы	≥ 15 лет	≤ 14 лет	Регионы	≥ 15 лет	≤ 14 лет
1.	Регионы			Регионы		
2.	г, Ош	8,6	4,8	Иссык-Куль	11,2	0,4
3.	Иссык-Куль	6,0	4,0	г, Ош	7,0	0,4
4.	Джалал-Абад	4,3	3,0	г, Бишкек	6,9	0,1
5.	Чуй	4,0	2,2	Нарын	6,9	0,2
6.	КР	3,8	1,8	КР	5,2	0,7
7.	Баткен	3,7	0,7	Джалал-Абад	4,8	2,5
8.	Талас	3,3	0,8	Ош обл	4,6	0,5
9.	Ош обл	3,0	0,8	Баткен	3,4	0,5
10.	г, Бишкек	2,3	0,2	Чуй	1,9	0,0
11.	Нарын	1,1	0,4	Талас	1,2	0,0

Наличие заболеваемости среди детей за период 2010-2014 гг., как при ХГВ, так и при ХГD, вызывало сомнение, так как Система эпид надзора в указанные годы не выявляла такое число детей с острыми вирусными гепатитами В и D. Учитывая данную ситуацию, в 2014 г. совместно с сотрудниками Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора (ДПЗиГСЭН), при поддержке Общества инфекционистов и гепатологов Кыргызстана, по указанию МЗ КР, нами было проведено полевое исследование валидности данных отчетной формы №12 в Джалал-Абадской и Чуйской областях. В результате было выявлено наличие механической ошибки при переносе данных с бумажного носителя 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.). С 2015 года указанная проблема была решена, путем перехода в Систему электронного здравоохранения (СЭЗ), то есть при вводе кода болезни по МКБ 10, согласно Клинико-информационной форме

(КИФ) пациента в электронную базу ЦСМ, отчетная форма №12 формируется автоматически [221].

Для определения влияния автоматизации работы на уровень регистрации больных, решено было изучить региональные показатели ХГД и ХГВ в возрастном аспекте, отдельно за период 2010-2014 гг. –«А»- период «ручного» составления отчета и 2015-2018 гг. – «В» - после внедрения автоматизации указанного процесса (Рис 4.10. и 4.11).

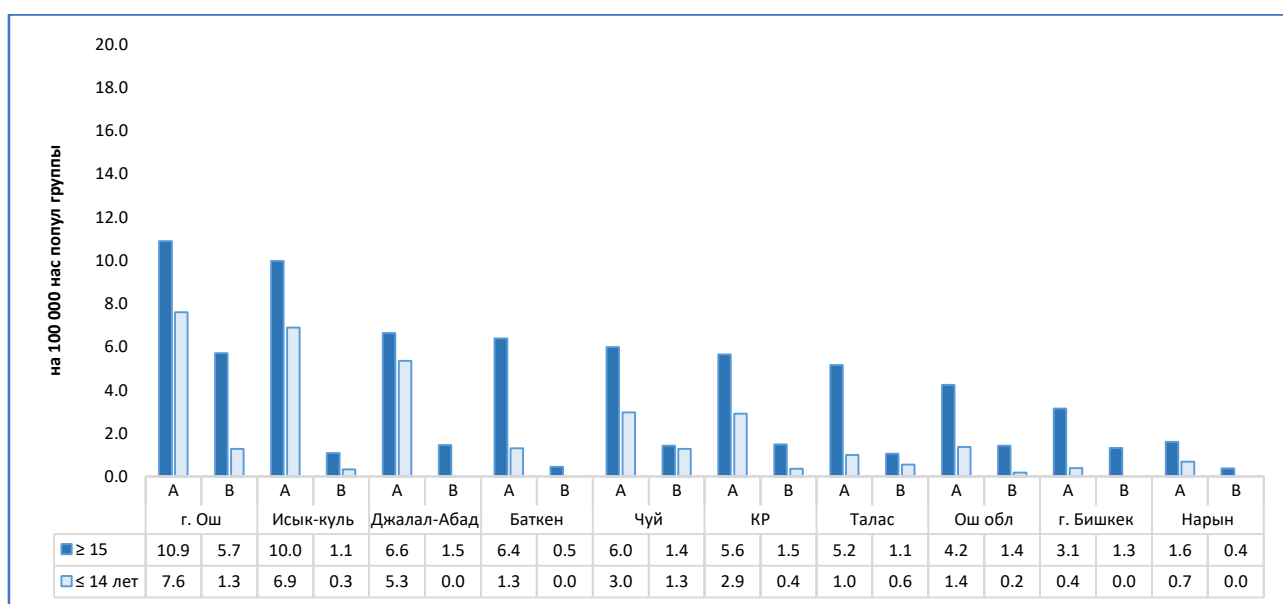


Рис. 4.10. Средняя многолетняя заболеваемость хронического гепатита D в разрезе регионов в зависимости от метода составления Государственной отчетной формы №12, 2010-2018 гг., Кыргызстан

Примечание: А – период «ручного» составления отчетной формы №12, 2010-2014 гг,
В – период автоматизированного составления отчетной формы №12, 2015-2018 гг.

Как видно из рис. 4.10. самое максимальное снижение (в 14,2 раза) регистрации ХГД среди лиц старше 15 лет отмечено в Баткенской области, минимальное в г. Ош (в 1,9 раза). Среди детей – максимальное в Исык Кульской области (в 21,2 раза), минимальное – в Таласской области (1,8 раза). Следовательно, в указанных областях, видимо были погрешности в учете

случаев и составления отчета №12 «от руки», т.к. после автоматизации процесса регистрация заболеваемости ХГВ среди детей упала на минимальный уровень.

Что касается ХГВ, то после внедрения электронной отчетной формы №12 в Иссык-Кульской области отмечено снижение в 19,3 раза заболеваемости лиц старше 15 лет (Рис 4.11).

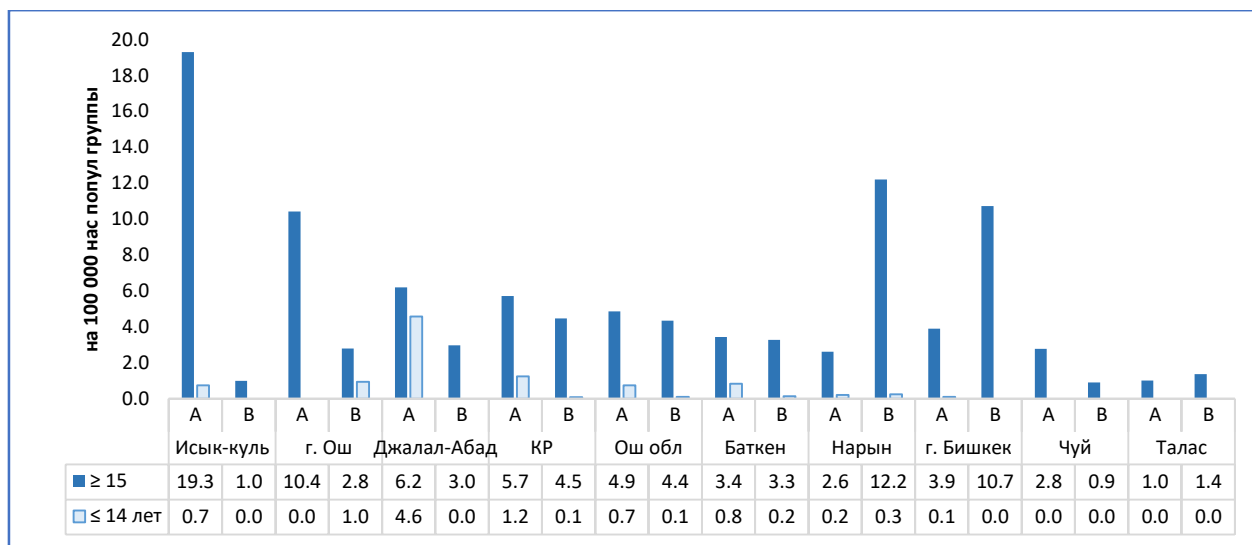


Рис. 4.11. Средняя многолетняя заболеваемость хронического гепатита В в разрезе регионов в зависимости от метода составления Государственной отчетной формы №12, 2010-2018 гг., Кыргызстан

Примечание: А – период «ручного» составления отчетной формы №12, 2010-2014 гг,
В – период автоматизированного составления отчетной формы №12, 2015-2018 гг.

В Ошской и Баткенской областях ситуация осталась почти стабильной, а в Нарынской области и г Бишкек регистрация наоборот выросла (4,7 раза и 2,7 раза, соответственно). Заболеваемость детей ХГВ, которая ранее встречалась во всех регионах, в последующем регистрировалась в виде единичных случаев только в г. Ош, Ошской, Баткенской и Нарынской областях. После автоматизации составления отчетной формы №12, уровень регистрации ХГВ, ХГВ в некоторых регионах резко снизилась, а в некоторых областях выросла.

Предполагается, что электронизация здравоохранения обеспечила исключение механических ошибок переноса данных из бумажного носителя в электронную базу и другие проблемы. В связи с чем, решено было для оценки эпидемиологической ситуации по указанным заболеваниям данными 2010-2014 гг. не пользоваться. Соответственно, для описания заболеваемости в разрезе регионов мы использовали данные за период 2015-2018 гг. Данные табл. 4.7. показывают, что средняя заболеваемость ХГД лиц старше 15 лет по стране, за указанный период, составила 1,5 ‰, детей – 0,4‰. В г. Ош отмечается превалирование общереспубликанских данных в 3-4 раза (5,7 и 1,3, ≥ 15 лет и ≤ 14 лет, соответственно). А в остальных регионах отмечается регистрация ХГД 1-2 случая на 100 000 лиц старше 15 лет и 2-13 случаев на 1 миллион детей.

Таблица 4.7 – Средняя многолетняя заболеваемость хроническим гепатитом D и B по возрастам в разрезе регионов, на 100 000 населения популяционной группы. Государственная отчетная форма №12, 2015-2018 гг., Кыргызстан

№ пп	ХГД, 2015-2018 гг.			ХГВ, 2015-2018 гг.		
	Регионы	≥ 15 лет	≤ 14 лет	Регионы	≥ 15 лет	≤ 14 лет
1.	Регионы			Регионы		
2.	г. Ош	5,7	1,3	Нарын	12,2	0,3
3.	КР	1,5	0,4	г. Бишкек	10,7	-
4.	Джалал-Абад	1,5	-	КР	4,5	0,1
5.	Ош обл	1,4	0,2	Ош обл	4,4	0,1
6.	Чуй	1,4	1,3	Баткен	3,3	0,2
7.	г. Бишкек	1,3	-	Джалал-Абад	3,0	-
8.	Иссык-куль	1,1	0,3	г. Ош	2,8	1,0
9.	Талас	1,1	0,6	Талас	1,4	-
10.	Баткен	0,5	-	Иссык-куль	1,0	-
11.	Нарын	0,4	-	Чуй	0,9	-

Регистрация ХГВ среди лиц старше 15 лет проводилась чаще чем ХГД в 3 раза и составил в среднем по стране 4,5 ‰. Самая частая регистрация была произведена в Нарынской области и г. Бишкек (12,2‰ и 10,7‰).

соответственно), минимальные показатели были в Иссык-Кульской и Чуйской областях ($1,0^0/0000$ и $0,9^0/0000$, соответственно). Заболеваемость среди детей зарегистрирована реже в 4 раза ($0,4^0/0000$ и $0,1^0/0000$ ХГД и ХГВ, соответственно), составив 1-3 случая на миллион детей. Таким образом, полученные результаты исследования показывают, что существующая система эпиднадзора за ХГВ и ХГД далека от совершенства и требует от ПМСП ответственного подхода к учёту и регистрации, раннему выявлению и квалифицированной диагностике клинических форм гепатита В и дельта.

Заключение. В Кыргызской Республике охват вакцинацией новорожденных против ВГВ в рамках Национального календаря прививок за период 1999-2018 гг. составил $87,4 \pm 5,3\%$ ($10,4-57,4\%$, $98,5\% \pm 0,6$ и $93,8\% \pm 1,5$, 1999-2001 г., 2002-2010 гг. и 2011-2018 гг., соответственно). В период 1999-2018 гг. было выявлено ОГД, ($0,12^0/0000$) в 97,7 раз меньше, чем ОГВ ($11,7^0/0000$). В динамике заболеваемость ОГД и ОГВ имел очень хороший базисный темп понижения, при этом скорость при ОГД был больше на 15% ($93,2\%$ и $78,2\%$, соответственно). В общей структуре острых вирусных гепатитов в целом отмечается статистически значимое снижение доли ОГД в 3,3 раза ($0,10 \pm 0,01\%$ и $0,03 \pm 0,005\%$, 2002-2010 гг. и 2011-2018 гг., соответственно, $P < 0,05$), а ОГВ в 2,7 раза ($8,23 \pm 0,14\%$ и $3,0 \pm 0,05\%$, 1999-2001 гг. и 2011-2018 гг., соответственно, $P < 0,05$). То есть, несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по указанным гепатитам, заболеваемость ОГ в целом держится на достаточно высоком уровне, видимо за счет влияния других гепатитов, в частности ОГА ($85,8 \pm 0,2\%$, и $95,2 \pm 0,06\%$, 1999-2001 гг. и 2011-2018 гг., соответственно, $P < 0,05$).

Анализ кумулятивной средней заболеваемости по полу свидетельствует о превалировании подверженности мужчин чем женщин в 2,4 раза при ОГД ($0,17^0/0000$ и $0,07^0/0000$, мужчины и женщины, соответственно) и в 1,5 раза при ОГВ ($14,1^0/0000$ и $9,2^0/0000$, мужчины и женщины, соответственно), а также их темп понижения заболеваемости был меньше чем у представителей женского пола. Более высокая подверженность мужчин с относительно низкой скоростью

снижения их заболеваемости, диктует проведения дальнейшего изучения факторов риска заражения в зависимости от пола и тестирования гипотезы бытового заражения лиц мужского пола, через бритвенные принадлежности и другие поведенческие факторы риска заражения.

За анализируемые 20 лет, кумулятивная средняя заболеваемость ОГВ лиц старше 15 лет превалировала над заболеваемостью детей в 2,3 раза. При этом, уровень заболеваемости последних упала в 3,5 раза ($26,8^{0}_{0000}$ и $7,6^{0}_{0000}$, 1999 г. и 2018 г., соответственно), а детей в 93 раза ($18,6^{0}_{0000}$ и $0,2^{0}_{0000}$, 1999 г. и 2018 г., соответственно). К моменту начала вакцинации (1999 г.) самой подверженной ВГВ возрастной группой были дети 1-6 лет ($27,6^{0}_{0000}$), что возможно было контактом в семье с членами из группы риска по ВГВ. Далее следовали дети до 12 месяцев жизни ($20,4^{0}_{0000}$), вероятно с интра – и/ или постнатальным путем инфицирования. Почти в 2 раза ниже были подвержены дети 7-14 лет ($11,9^{0}_{0000}$), которые могли заразиться в быту, при наличии источника инфекции в семье или через медицинские манипуляции.

Высокий охват новорожденных вакцинопрофилактикой ВГВ ($87,4 \pm 5,3\%$), привело к резкому сокращению заболеваемости ОГД и ОГВ независимо от возраста и пола. При этом, тенденция к снижению охвата вакцинацией новорожденных в последние годы не повлияла на скорость снижения заболевания. К сожалению, за 20 летний период иммуноуправления ВГВ в стране, достичь элиминации ВГД и ВГВ среди детей не удалось.

Сравнительный анализ общей кумулятивной заболеваемости указанными патологиями за 9 анализируемых лет, показывает, что, регистрация ХГВ и ХГД статистически значимой разницы не имела ($3,8^{0}_{0000}$, 95% и $3,2^{0}_{0000}$, соответственно). При этом, уровень регистрации «Носительства НВВ, Z 22,5» превалировал ХГВ в 15,4 раза, а ХГД в 18,3 раза. По стране за 2015-2018 гг. средняя заболеваемость ХГД лиц старше 15 лет, составила $1,5^{0}_{0000}$, детей – $0,4^{0}_{0000}$. В г. Ош отмечается превалирование общереспубликанских данных в 3-4 раза ($5,7$ и $1,3$, ≥ 15 лет и ≤ 14 лет, соответственно). А в остальных регионах отмечается регистрация ХГД 1-2 случая на 100 000 лиц старше 15 лет и 2-13

случаев на 1 миллион детей. Регистрация ХГВ среди лиц старше 15 лет проводился чаще чем ХГД в 3 раза и составил в среднем по стране $4,5 \text{ ‰}$. Самая частая регистрация была произведена в Нарынской области и г. Бишкек ($12,2 \text{ ‰}$ и $10,7 \text{ ‰}$, соответственно), минимальные показатели были в Иссык-Кульской и Чуйской областях ($1,0 \text{ ‰}$ и $0,9 \text{ ‰}$, соответственно). Регистрация заболеваемости среди детей зарегистрирована реже в 4 раза ($0,4 \text{ ‰}$ и $0,1 \text{ ‰}$ ХГД и ХГВ, соответственно), составив 1-3 случая на миллион детей.

Таким образом, полученные результаты исследования показывают, что существующая система эпид надзора за ХГВ и ХГД далека от совершенства и требует от ПМСП ответственного подхода к учёту и регистрации, раннему выявлению и квалифицированной диагностике клинических форм гепатита В и дельта. Показатели официальной статистики по заболеваемости хроническими вирусными гепатитами на сегодняшний день не могут отражать истинную картину и дают только приблизительное представление об эпидемиологической ситуации в стране.

ГЛАВА 5

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОГО ГЕПАТИТА D (B с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) (B 16.0 и B 16.1 по МКБ 10)

5.1. Демографическая характеристика пациентов с острым гепатитом B с дельта агентом

Для изучения характеристики острого гепатита B с дельта агентом (ОГД) нами был проведен ретроспективный анализ 115 историй болезни пациентов с диагнозом «Острый гепатит B с дельта агентом (D)» (ОГД), получивших лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) за период 2000 и 2018 гг.

Распределение больных по возрастным группам было проведено согласно рекомендациям ВОЗ, 2015 (Рис. 5.1.).

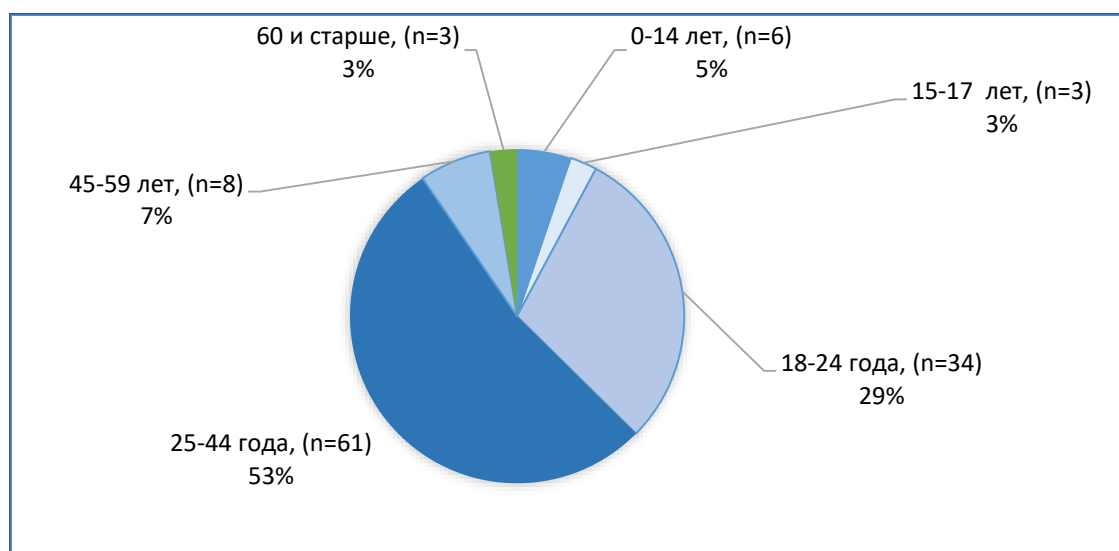


Рис. 5.1. Возрастная структура, острый гепатит B с дельта агентом, n=115, РКИБ, 2000-2018 гг.

Обращает на себя внимание, что за стационарной помощью обратились 6 детей ($5\% \pm 2,0$, $M-10,2 \pm 4,1$, $\min-3,4$, $\max-14,1$) и трое подростков ($3\% \pm 1,6$, $M-17,1 \pm 0,3$, $\min-16,7$, $\max-17,2$) с ОГД. Пациенты «молодого» возраста (18-44 лет), составили $82\% \pm 3,6$ (95/115) случаев, из них, каждый третий пациент был в возрасте 18-24 года ($29,6\% \pm 4,3$, 34/115, $M-22,3 \pm 1,6$, $\min-18,5$, $\max-24,9$), а каждый второй – 25-44 года ($53,0\% \pm 4,6$, 61/115, $M-32,4 \pm 5,6$, $\min-25,2$, $\max-43,9$). Люди «среднего» (45-59 лет, $7\% \pm 2,4$, 8/115, $M-50,9 \pm 4,4$, $\min-45,4$, $\max-56$) реже обращались за стационарной помощью. За указанный период были госпитализированы всего 3 человека «пожилого» возраста (старше 60 лет, $3\% \pm 1,6$, 3/115, $M-64,8 \pm 3,9$, $\min-62,3$, $\max-69,2$).

В общей структуре анализируемых пациентов половое распределение не имело статистической значимой разницы ($47\% \pm 4,7$, 95%ДИ 37,9-56,1 и $53\% \pm 4,7$, 95%ДИ 43,9-62,1, женщины и мужчины, соответственно). Такая же тенденция отмечалась во всех возрастных группах, кроме лиц 45-59 лет, где преобладали мужчины (Рис. 5.2.).

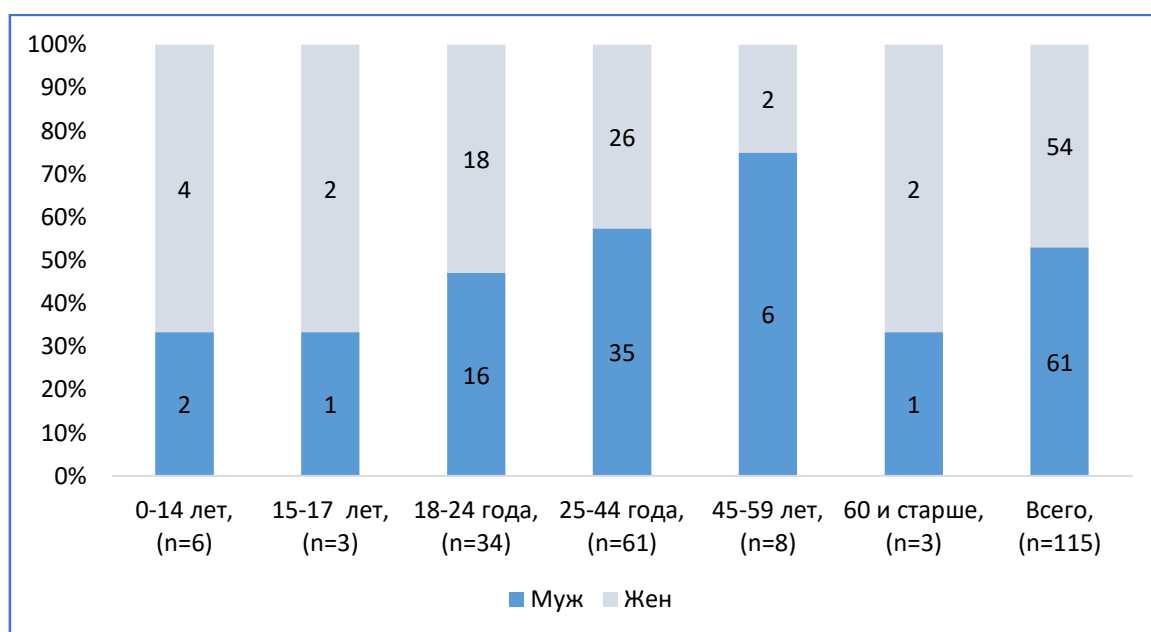


Рис. 5.2. Распределение по полу в разрезе возрастных групп, острый гепатит В с дельта агентом, $n=115$, РКИБ, 2000-2018 гг.

Доминирование молодых лиц, 18-44 года ($82\pm 3,6\%$) среди анализируемых пациентов, с более частой встречаемостью мужчин, указывает на необходимость изучения распространенности HDV среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН) в стране, так как зарубежные исследователи указывают на довольно высокую распространенность ЛУИН среди пациентов с гепатитом D: в Малайзии до 20-34% [80], в Тайланде - 21,8% [81].

Анализ занятости, наблюдаемых больных показал, что почти половина из них не имели постоянного места работы ($43\pm 4,6\%$, 49/115), треть группы были «рабочими» ($31\pm 4,3\%$, 36/115), служащих было всего 8 человек ($7\pm 2,4\%$), из них трое с медицинским образованием (Рис. 5.3).



Рис. 5.3. Структура занятости, острый гепатит В с дельта агентом, n=115, РКИБ, 2000-2018 гг.

Полученные данные в купе с результатами исследования Санкт Петербургских ученых, указывают на высокую подверженность гепатитам представителей социально незащищенных слоёв населения нашей страны [222].

Гендерное распределение в зависимости от занятости анализируемых больных показало, что среди рабочих и служащих преобладали лица мужского пола, а среди студентов и учеников - представители женского пола (Рис. 5. 4.).

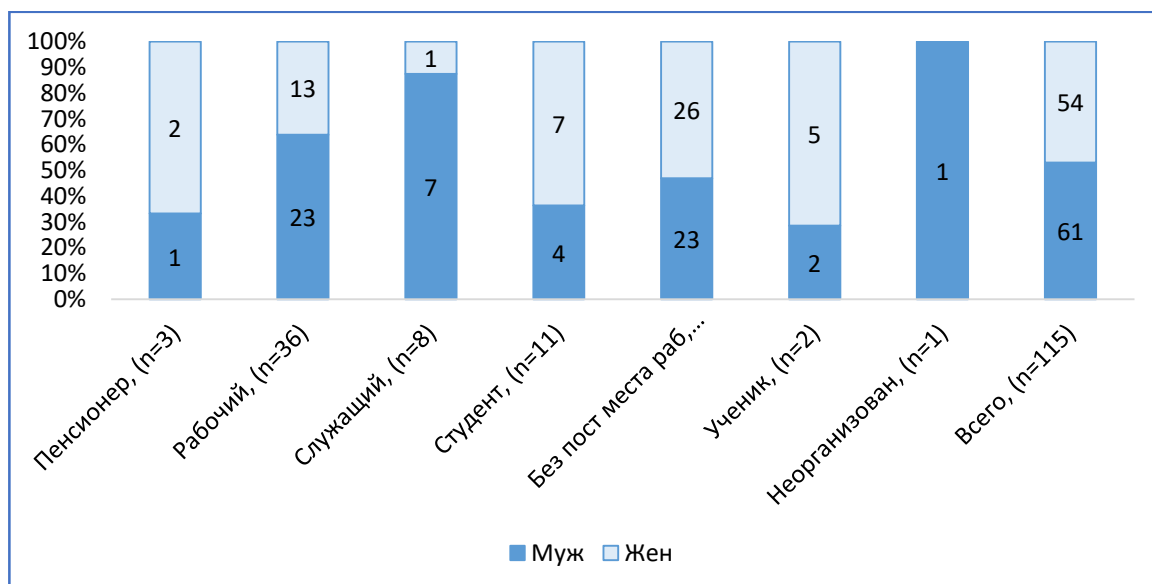


Рис. 5.4. Гендерное распределение в разрезе занятости, острый гепатит В с дельта агентом, n=115, РКИБ, 2000-2018 гг.

Распределение по месту проживания показало, что $66\% \pm 4,4$ (76/115) госпитализированных больных были жителями г. Бишкек. Взрослые лица, обращались из всех областей республики и южной столицы страны, при этом, относительно больше было случаев из Чуйской области ($12 \pm 3,0\%$, 14/115). Некоторые были переведены из региональных стационаров по тяжести заболевания и/или по настоянию родственников (Рис. 5.5.).

Дети были из г. Бишкек (3 сл), Джалал-Абадской (1 сл), Чуйской областей (1 сл) и Республики Казахстан (1 сл). Наличие заболеваемости ОГД среди детей и подростков, косвенно указывает на неполный охват детей вакцинацией против гепатита В в рамках Национального календаря прививок в этих регионах.

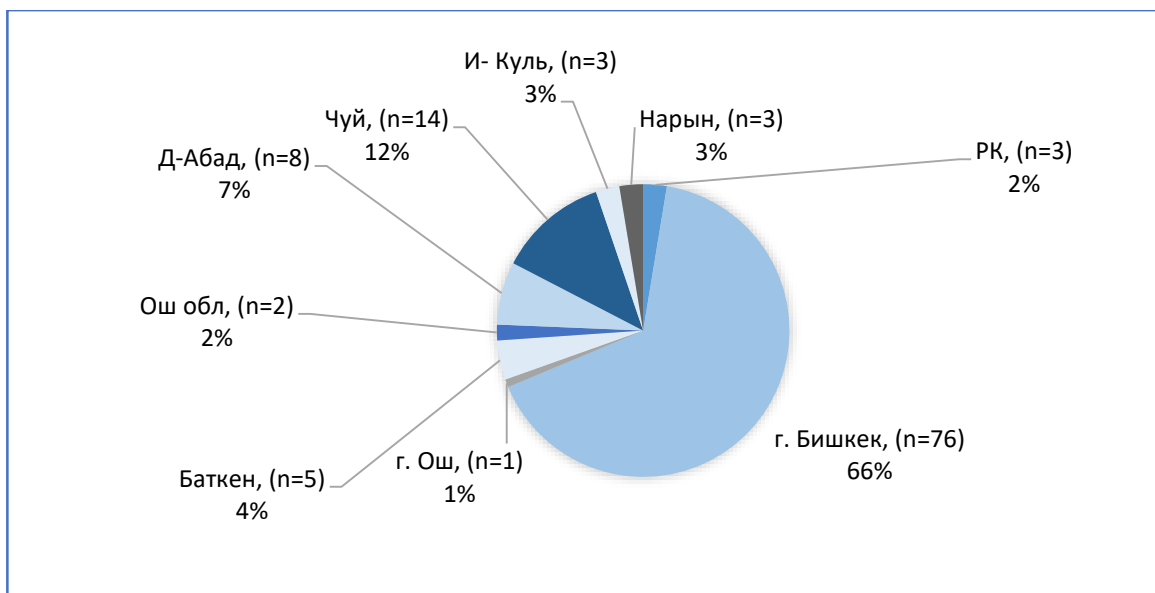


Рис. 5.5. Распределение по месту проживания, острый гепатит В с дельта агентом, n=115, РКИБ, 2000-2018 гг.

Из эпидемиологического анамнеза было выявлено, что $38,3\% \pm 4,4$, (44/115) больных, заболевание не связывали ни с чем, то есть «отрицатели наличие каких-либо медицинских вмешательств за последние 6 месяцев». Отсутствие медицинских вмешательств за 6 месяцев, не исключает, заражение в семейном очаге или в быту. Одним из подтверждений данной гипотезы, является вспышка острого гепатита D в одной семье (двое из которых умерли вследствие ОГD), где заражение произошло бытовым путем.

Представляем данные эпидрасследования указанного семейного очага, проведенной сотрудниками Бишкекского центра государственного санитарного эпидемиологического надзора (БЦГСЭН):

О кызы К, 13 лет, заболела 09. 09. 11г. госпитализирована 12.09.11г., умерла 16.09.2011 г. Заключительный диагноз «Острая дельта (супер) инфекция при ХГВ». Через 2 месяца после ее смерти, 25.11.11г. был госпитализирован старший брат, О уулу Д, 20 лет, который заболел 20.11.11г. и умер 01.12.11г.- через 6 дней после поступления в стационар на 11й день болезни Заключительный диагноз «Острая дельта (супер) инфекция при ХГВ, В17.0». С таким же диагнозом 13.12.11г. поступил на стационарное лечение

брат, О уулу И, 18 лет (заболел 06.12.11г.). А самый старший брат Т.У, 21 год, 19.12.11г. госпитализирован с диагнозом «Острый вирусный гепатит В» (заболел 16.12.2011г.). Два последних случая выписаны с улучшением. Из этого очага, были обследованы младший брат О у Т, 12 лет, сестра О к А, 16 лет и мать К.З. 43 года. Всем диагностирован «Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом». В связи с отсутствием активности гепатита они не были госпитализированы. Со слов, мать перенесла в 2009 г. вирусный гепатит В с дельта агентом, получала лечение в Токтогульском районе. Все дети были не иммунизированы ни после рождения, ни после болезни мамы, так как она была категорически против вакцинации. Со слов Т.12 лет, вся семья посещала религиозное общество, где были обряды с нарушением целостности кожных покровов. Мать категорически отказалась дать полную информацию об этом обществе (Клинические проявления летальных случаев представлены ниже).

Таким образом, в данном очаге острую форму суперинфекции гепатита D перенесли 4 члена семьи, двое из которых умерли. У двоих детей и матери семейства идентифицирован хронический гепатит D. Вероятно, передача инфекции произошла в бытовых условиях, при использовании многоразовых гигиенических остро колющих предметов (кусачки, ножницы и т.д.) без дезинфицирующей обработки. А также не исключается возможность заражения при проведении обрядов с нарушением целостности кожных покровов.

Свое заболевание связывали с определенными видами медицинских вмешательств 71 пациент (61,7%±4,5) (табл. 5.1). Самыми часто указываемыми причинами заболевания ОГД оказались хирургические и стоматологические вмешательства (50,7%±5,9 и 35,2%±9,5, соответственно). Родители троих детей из 6 больных ОГД, связывали заболевание с медицинскими вмешательствами. 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. Вопрос передачи от матери ребенку остался невыясненным, так как статус матери по HBsAg в их стационарной карте не указан.

Таблица 5.1 – Распределение медицинских вмешательств, острый гепатит В с дельта агентом, n=71, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Медицинские вмешательства	n	% ± m	95 % ДИ	P значение
1.	Хирургические	36	50,7±5,9	39,1-62,3	1-2 > 0,05
2.	Стоматологические	25	35,2±5,7	24,1-46,3	1-3 < 0,05
3.	Гинекологические	8	14,8±4,2	6,5-23,1	1-4 < 0,05
4.	Гемотрансфузии	2	2,8±2,0	1,0-6,6	2-3 < 0,05
	Всего	71	100		2-4 < 0,05

Четверо из 6 детей не были вакцинированы против ВГВ, из-за наличия медицинских отводов, а двое – в связи с религиозными взглядами родителей.

Все трое подростков, свое заболевание ни с чем не связывали, отрицатели наличие каких-либо медицинских вмешательств за последние 6 месяцев», так же в их медицинских картах не было отмечено наличия у матери вирусного гепатита В.

В возрастной группе 18-44 года, 44,6%±6,6 больных указывали на хирургические вмешательства, 37,5%±6,5 - посещение стоматолога и 8 женщин (14,3%±4,7) – гинеколога. «Заболевание ни с чем не связывали» 43,2%±5,1 пациентов. Все лица в возрасте «45-62 года» считали свою проблему следствием обращения к врачам, в частности к хирургам (58,3%±14,2), стоматологам (25%±12,5) и гематологам (16,7%±10,8).

Таким образом, возможность заражения HDV связывали с медицинскими вмешательствами 50% детей, 57% лиц в возрасте 18-44 года и все больные старше 45 лет. По мнению больных, самой частой причиной заражения выступили хирургические и стоматологические вмешательства. При этом, обращает внимание, что при описании эпидемиологического анамнеза, не уточнялся семейный или бытовой контакт с лицами, страдающими хроническими вирусными гепатитами. Не исключается, что у детей основными

причинами заражения были контакт в семье с источником инфекции или передача болезни от матери ребенку. Доминирование мужчин среди взрослых лиц (18 – 44 года) не исключает половой путь. Превалирование женщин среди молодых лиц, дает право предположить о возможности заражения при получении косметологических манипуляций. Для подтверждения данных гипотез, необходимо провести проспективное исследование по изучению детерминантности естественных и искусственных факторов риска заражения ОГД в зависимости от возраста и пола, акцентируя внимание на ЛУИН с использованием молекулярной эпидемиологии-секвенирования вируса.

5.2. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В с дельта агентом у лиц старше 16 лет

Из анализируемых 109 случаев старше 16 лет, согласно данным анамнеза и клинико-серологической диагностики, у 60 больных (55%) ОГД протекал в виде коинфекции, а у 49 (45%) – суперинфекции. Распределение по степени тяжести показало, что из общего числа больных ОГД 30% (33/109) имели тяжелое течение, при этом, у пациентов с суперинфекцией таковое встречалось у 43% (21/49) пациентов, а при коинфекции всего у 20% (12/60), что в два раза меньше, чем – с суперинфекцией (Табл.5.2). Из 33 пациентов с тяжелой формой гепатита у 11 (33,3%) развились осложнения в виде острой печёночной энцефалопатии, ДВС синдрома. При этом у двоих больных была коинфекция, у 9 – суперинфекция, у троих из последних, наступил летальный исход. Отсутствие лёгкой формы ОГД, у наблюдаемых нами больных, кроме патогенетически обусловленной, характерной для данного гепатита выраженной тяжести, не исключается вероятность того, что больные с лёгкой формой гепатита В не обследовались на маркер гепатита D или они не госпитализировались вовсе, в силу не тяжелого состояния.

Таблица 5.2 – Распределение по степени тяжести, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Формы	Средне тяжелое		Тяжелое		Всего n
		n	%±m	n	%±m	
1	Коинфекция (1)	48	80,0±5,2	12	20,0±5,2	60
2	Суперинфекция (2)	28	57,1±7,1	21	42,9±7,1	49
	Всего	76	69,7	33	30,3	109

Внесло свою лепту и то, что необходимость обследования всех больных гепатитом В на анти-HDV в стационаре, носит рекомендательный характер, так как анализы выполняются за счёт собственных средств пациента.

Продолжительность инкубационного периода установить не удалось из-за недостаточно собранного эпидемиологического анамнеза и как мы указывали выше, 38,3%±4,4, (44/115) больных своё заболевание не связывали ни с чем, то есть, отрицатели наличие каких-либо рисков заражения вирусным гепатитом за последние 6 месяцев.

Анализ клинических проявлений *преджелтушного периода* ОГД показал, что начало болезни у всех больных было острое с симптомов астеновегетативного синдрома (слабость, вялость, утомляемость). Отмечалось повышение температуры тела до 38-38,5° С на первые - вторые сутки у 95%±1,4 случаев (Табл. 5.3). У пациентов с коинфекцией лихорадка в преджелтушном периоде гепатита встречалась несколько чаще, чем у больных с суперинфекцией, но разница не была достоверной (93,3%±3,2 и 95,9%±2,8, P>0,05). При этом, в анамнезе болезни жалобы на катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей, признаков воспаления слизистой ротоглотки, кашля на фоне лихорадки не отмечались. В связи с чем, было решено определить данное состояние не как гриппоподобный, а астено-вегетативный и лихорадочный вариант.

Таблица 5.3 – Характеристика преджелтушного периода, острый гепатит В с дельта агентом, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Всего, n=109		Коинфекция, n=60		Суперинфекция, n=49	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m
1.	Варианты преджелтушного периода						
a.	Астеновегетативный, %	109	100	60	100	49	100
b.	Лихорадочный, до 38-38,5° %	103	94,5±2,2	56	93,3±3,2	47	95,9±2,8
c.	Диспепсический, %	109	100	60	100	49	100
d.	Артралгический, %	71	65,2±4,6	36	60,0±6,3	35	71,4±6,5
2.	Длительность преджелтушного периода, дни (M±m)		4,9±0,1		5,8±0,3		4,5±0,2
3	Длительность лихорадки, (M±m)		3,4±0,2		4,2±0,1		3,0±0,1
4.	День болезни при госпитализации (M±m)		7,3±0,2		7,8±0,4		6,2±0,3

Через 3-4 дня от начала болезни у всех больных, независимо от ко- или суперинфекции ОГД, присоединялись диспепсические симптомы. У абсолютного большинства больных наблюдались снижение аппетита, тошнота, боль в животе и тяжесть в правом подреберье. Отказ от еды, боли в животе, которые носили более интенсивный характер на фоне вышеуказанных симптомов, имели место у больных с тяжелой формой гепатита.

Нечастая (2-3 раза) рвота наблюдалась после приема пищи, которая приносила временное улучшение состояния. Вначале рвота была пищей, а у больных с анорексией – со слизью и желчью.

Проявления артралгического варианта преджелтушного периода: боли в пояснице и в крупных суставах «летучего» характера встречались у 65,2 % всех анализируемых пациентов. У пациентов с суперинфекцией артралгии встречались несколько чаще, чем у больных с коинфекцией ($71,4 \pm 6,5$ и $60,0 \pm 6,3$, соответственно). При этом, внешние признаки воспаления: гиперемия, отек, жар и нарушение функции суставов не наблюдались. В связи с чем, артралгия расценена как проявление интоксикации, нежели как признак воспаления суставного аппарата. Подтверждением последнего явилось уменьшение интенсивности и исчезновение боли в суставах, параллельно с лихорадкой и астенией.

У анализируемых больных с ОГД, длительность преджелтушного периода составила около 5 дней ($4,9 \pm 0,1$), при коинфекции отмечалось незначительное удлинение указанного времени ($5,8 \pm 0,3$) по сравнению с суперинфекцией ($4,5 \pm 0,2$).

Следует отметить, что ни один больной ОГД, несмотря на среднетяжелое и тяжелое состояние в течение 4-5 дней, не диагностирован и не госпитализирован в преджелтушном периоде, не обращался в ЦСМ. Большинство из них доставлены каретой скорой помощи или «своим ходом», что свидетельствует о существовании больших проблем в раннем выявлении инфекционных больных в системе оказания Первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). В основном, пациенты обращались к врачу после появления

желтушности склер и кожи и в среднем, госпитализировались на 7-й день болезни. При этом, больные с суперинфекцией – в среднем, с 6 дня, а с коинфекцией – с 8 дня, что свидетельствует о большей тяжести суперинфекции ОГД.

Сравнительный анализ полученных нами данных и характеристики течения острого гепатита В (ОГВ), по данным ранее проведенного исследования [223], свидетельствует о краткосрочности преджелтушного периода ($4,9 \pm 0,1$ дня) с достоверно частой встречаемостью лихорадки ($94,5\% \pm 1,4$ и $2,2\% \pm 0,6$, ОГД и ОГВ, соответственно, $P < 0,01$), диспепсического синдрома (100% и $64,9\% \pm 1,9$, ОГД и ОГВ, соответственно, $P < 0,01$) и артралгии ($65,2\% \pm 5,0$ и $22,3\% \pm 1,6$, ОГД и ОГВ, соответственно, $P < 0,01$) при ОГД. Полученные данные свидетельствуют о тяжести состояния, проявляющейся более выраженными клиническими симптомами интоксикации в преджелтушном периоде при ОГД, что обусловлено как прямым цитопатическим действием Дельта-вируса, так и иммуно-опосредованным по аналогии с HBV. Одно из доказательств цитопатического действия вирусов при гепатите смешанной этиологии – значительное преобладание некротических изменений над воспалительными, выявляемое при морфологическом исследовании ткани печени больных ОГД. В результате активного иммунного ответа, включающего HDAg-специфический Т-клеточный ответ и цитотоксическое уничтожение HDV-инфицированных клеток после заражения HDV, происходит как вирусный клиренс, так и усиленное повреждение печени в начальном периоде болезни [106].

Таким образом, 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, нечастой 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 и в связи с этим, более ранняя госпитализация. ОГД в сравнении с ОГВ, протекает с коротким преджелтушным периодом, значительно чаще и со статистически значимой разницей встречаются: лихорадочный, диспепсический и артралгический синдромы. Отмечаются поздние обращаемость и госпитализация (на 7-й день болезни), что свидетельствует о существовании больших проблем в раннем выявлении больных вирусными гепатитами в системе оказания первичной медико санитарной помощи. Ни один больной не диагностирован в преджелтушном периоде.

Анализ данных *желтушного периода* ОГД показал, что слабость, вялость, снижение аппетита, боли в животе с появлением желтухи не исчезали, сохранялись у всех больных с ко- и суперинфекцией, а у пациентов с тяжелой формой гепатита становились более интенсивными и выраженными (табл. 5.4). 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 в начале желтушного периода при ко- и супер-инфекции составила $5,4 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,4$ дней, соответственно и достоверной разницы не имела.

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, ноющего характера, без внешних признаков воспаления и ограничения движений в суставах.

Головная боль ($31,2\% \pm 4,4$) встречались 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.

Таблица 5.4 – Частота симптомов интоксикационного синдрома в желтушном периоде, острый гепатит В с дельта агентом, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ ПП	Симптомы	Всего, n=109		Коинфекция, n=60		Суперинфекция, n=49	
		n	% ± m	n	% ± m	n	% ± m
1.	Слабость, вялость	109	100	60	100	49	100
2.	Лихорадка	32	29,4±4,4	17	28,3±5,8	15	30,6±6,6
3.	Головная боль	34	31,2±4,4	17	28,3±5,8	17	34,7±6,8
4.	Сонливость	27	24,8±4,1	13	21,7±5,3	14	28,6±6,5
5.	Инверсия сна	7	6,4±2,3	3	5,0±2,8	4	8,2±3,9
6.	Спутанное сознание	8	7,3±2,5	2	3,3±2,3	6	12,2±4,7
7.	Эмоциональная лабильность	4	3,7±1,8	2	3,3±2,3	2	4,1±2,8
8.	Артралгии	11	10,1±2,9	5	8,3±3,6	6	12,2±4,7
9.	Миалгии	4	3,7±1,8	2	3,3±2,3	2	4,1±2,8

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 реанимационной и интенсивной терапии (ОРИТ). При этом, симптомы, характеризующие нарушение функции центральной 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, признаки нарушения функции пищеварения, в виде разной степени диспепсии, которые появлялись еще в преджелтушном периоде у всех пациентов, возрастали и приобретали более выраженный характер (табл. 5.5). У всех пациентов отмечалось изменение аппетита: у трети имело место - снижение ($73,4\% \pm 4,2$), а у больных с тяжелой формой ОГД отмечалась анорексия ($26,6\% \pm 4,7$). Сравнительный анализ у больных с коинфекцией и суперинфекцией, показал, что при последней форме пациенты больше указывали на анорексию, нежели на сниженный аппетит. 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 ($29,4 \pm 4,4\%$), как при ко-, так и суперинфекции. В 9 случаях рвота была «кофейной гущей», что было свидетельством нарушения синтеза печенью факторов свертывающей системы крови и развития ДВС синдрома.

Все указанные признаки, характеризующие нарушение функции желудочно-кишечного тракта, встречались чаще у больных с суперинфекцией.

Таблица 5.5 – Частота симптомов диспепсического синдрома желтушного периода, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	Всего, n=109		Коинфекция, n=60		Суперинфекция, n=49	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m
1.	Сниженный аппетит	80	73,4±4,2	45	75,0±5,6	36	73,5±6,3
2.	Анорексия	29	26,6±4,2	15	25,0±5,6	14	28,6±6,5
3.	Тошнота	94	86,2±3,3	50	83,3±4,8	44	89,8±4,3
4.	Рвота	32	29,4±4,4	16	26,7±5,7	16	32,7±6,7
5.	Боли в животе	85	78,0±4,0	45	75,0±5,6	40	81,6±5,5
6.	Боли в правом подреберье	89	81,7±3,7	46	76,7±4,0	43	87,8±4,7
7.	Метеоризм	17	15,6±3,5	8	13,3±4,4	9	18,4±5,5
8.	Гепатомегалия по УЗИ	98	89,9±2,9	48	80,0±5,2	41	83,7±5,3
9.	Спленомегалия по УЗИ	34	31,2±4,4	18	30,0±5,9	16	32,7±6,7

Интенсивные боли в животе отмечали $78\% \pm 4,0$, при этом она больше локализовалась в верхнем квадранте и носила постоянный характер; у 20% из них боли сопровождались вздутием живота и плохим отхождением газов. Данный симптомокомплекс видимо обусловлен ограниченным поступлением желчи в кишечник, в связи с воспалительным процессом в печени затрудняющим желчеотделение, нарушением переваривания пищи и замедлением перистальтики кишечника. Задержка эвакуации содержимого кишечника, несомненно, играет роль в усилении и сохранении интоксикационного синдрома.

На боли в области правого подреберья жаловались $81,7 \pm 3,7\%$ больных, при этом пациенты указывали не на проекцию желчного пузыря, а на боль по всей поверхности печени, которая имела прямую корреляционную связь с тяжестью процесса ($r=0,87$) и уменьшалась по мере улучшения общего самочувствия. У пациентов с суперинфекцией болевой синдром встречался чаще ($87,8\% \pm 4,7$), чем у больных с коинфекцией ОГД ($76,7\% \pm 4,0$).

Все больные поступили в стационар на 2-й-3-й дни появления желтухи и потемнения мочи. При коинфекции ОГД желтушность кожи и склер нарастала постепенно и достигала максимальной степени к 8-9 дню, причём желтуха была умеренной: общий билирубин $124,3 \pm 9,04$ мкмоль/л, представлен прямой фракцией ($86,6 \pm 6,32$ мкмоль/л), тогда как, при суперинфекции желтуха увеличивалась стремительно, в течение 5-6 дней достигала своего пика, была более выраженной, уровень билирубина в сыворотке крови составил от 171,6 до $234 \pm 1,5$ мкмоль/л.). При обеих формах ОГД, желтуха задерживалась на одном уровне в течение 9-12 дней, не имея тенденции к снижению. Если коинфекция протекала гладко, то суперинфекция – волнообразно. Как мы указывали выше, вновь повышалась температура тела без видимой причины, усиливалась желтуха, нарастали симптомы интоксикации. Это можно объяснить присутствием в организме двух вирусов с различными биологическими свойствами. Предполагают, что первая волна – проявление HBV-инфекции, а вторая обусловлена дельта-инфекцией, так как к этому времени в организме

уже достаточно молекул HBS-антигена, необходимого для репродукции HDV [92]. Длительность желтушного периода суперинфекции OGD составила $18 \pm 0,8$ дней

По записям врачей в истории болезни ретроспективно судить о размерах печени и селезенки, определяемых перкуссией и пальпацией, было трудно, т.к. они зачастую не совпадали с заключением УЗИ или их увеличение не указывалось вовсе. В связи с чем, было решено определить размеры печени и селезенки согласно данным УЗИ органов брюшной полости, полагаясь на объективность инструментального исследования.

Увеличение печени было констатировано у $89,9\% \pm 2,9$, 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.

Небольшое увеличение печени у взрослых лиц при тяжелой форме OGD, на наш взгляд, имеет объяснение: чем старше по возрасту человек, тем ниже регенераторные возможности, одно из доказательств цитопатического действия вируса гепатита D – значительное преобладание некротических изменений над воспалительными, выявляемое при морфологическом исследовании ткани печени больных ВГD [224]. Выраженный цитолиз гепатоцитов вплоть до субмассивного и массивного некроза печени обуславливают уменьшение её размеров и довольно интенсивные боли в области печени, что являются патогномоничными симптомами гепатита смешанной этиологии, как ко-, так и суперинфекции OGD.

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.

Известно, что в связи со сниженной выработкой факторов свертывания крови у пациентов с острым гепатитом наблюдается кровоточивость различной локализации (табл. 5.6).

Таблица 5.6 – Частота симптомов нарушения белково-образовательной функции печени в желтушном периоде, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	Всего, n=109		Коинфекция, n=60		Суперинфекция, n=49	
			%±m		%±m		%±m
Геморрагический синдром							
1.	Носовые кровотечения	20	18,3±3,7	11	18,3±5,0	9	18,4±5,5
	Кровоточивость десен	11	10,1±2,9	5	8,3±3,6	6	12,2±4,7
	Кровоточивость из мест инъекций	3	2,8±1,6	-	-	3	6,1±3,4
Отечно-асцитический синдром							
	Отечность нижних конечностей	9	8,3±2,6	2	4,7±2,7	7	14,3±5,0
	Асцит	5	4,6±2,0	1	2,3±1,9	4	8,2±3,9

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 УЗ 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 и дезинтоксикацию энтеральным и парентеральным путем. Длительность парентеральной инфузии зависела от клинического состояния, и как только у пациентов исчезала тошнота, рвота их переводили на энтеральную дезинтоксикацию.

В качестве этиотропной терапии $17,4\%$ ($19/109$) пациентам был назначен стандартный ИФН в дозе 3 миллиона, в/м, через день. Рибазол в дозе 800 мг/сут в сочетании с Циклофероном получали 16 больных ($14,7\%$), только базисную терапию с дезинтоксикацией - $67,9\%$ ($74/109$).

Таким образом, из 109 анализируемых больных с ОГД 55% больных имели коинфекцию, а 45% - суперинфекцию. Частота встречаемости тяжелого течения при последней форме, было 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 системы, на фоне астеновегетативного и диспепсического синдрома. Фебрильная лихорадка, сопровождающаяся артралгией, геморрагический и отечно-асцитический синдром, являющийся

проявлением белково-образовательной функции печени, встречалась 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 лихорадки, желтухи, увеличения печени и реже селезёнки, без геморрагического и отёчно-асцитического синдромов.

Напротив, суперинфекция ОГД чаще протекала в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации, нарушениями функции ЦНС, высокой и более продолжительной лихорадкой, резко выраженной желтухой, часто уменьшенными размерами печени и увеличением селезёнки, наличием признаков геморрагического и отёчно-асцитического синдромов. У части 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.

Лабораторные данные пациентов с острым гепатитом В с дельта агентом у лиц старше 16 лет. Биохимические показатели функции печени у пациентов с ОГД старше 16 лет представлены в табл. 5.7. Лабораторные показатели цитолиза гепатоцитов: АЛТ были повышены в $11,9 \pm 0,99$ раз, АСТ - $8,3 \pm 0,6$ раза. Соответственно, коэффициент де Ритиса составил $0,7 \pm 0,01$, что является ниже единицы и подтверждает вирусное поражение печени. Нормальные средние 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 [225], была повышена в 2 раза. Учитывая, что при остром гепатите В, указанный показатель мало реагирует, можно предположить, что при ОГД в отличие от предыдущего имеет место вовлечение не только паренхимы печени, но и межуточной ткани

Таблица 5.7 – Биохимические показатели функции печени, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма	N=109
		M±m	M±m
1.	АЛТ, выше N, в раз	0,14±0,04	11,9±0,99
2.	АСТ, выше N, в раз	0,14±0,04	8,3±0,63
3.	Коэффициент де Ритиса	0,9-1,3	0,7±0,01
4.	Тимол проба, Ед	2,63±0,12	11,9±0,84
5.	О белок, г/л	73,23±1,2	68,1±0,74
6.	Альбумин,%	58,26±0,6	39,2±0,35
7.	Протромбиновое время, сек	10-14	27,1±0,82
8.	Протромбиновый индекс, %	99,11±0,52	71,2±1,75
9.	О билирубин, Мкмоль/л	8-20,5	124,3±9,04
a.	Прямой, Мкмоль/л	-	86,6±6,32
b.	Непрямой, Мкмоль/л	8-20,5	41,3±2,94

В то же время замечено, что тимоловая проба повышается в несколько раз при гепатитах, вызванных РНК-содержащими вирусами (все, кроме HBV), независимо от тяжести гепатита.

Уровень общего билирубина у больных ОГД при поступлении в стационар был повышен в 7 раз, 70 % которого была представлена прямой фракцией (86,8/124,3). Пациенты были сгруппированы на три группы: 1 группа – больные с билирубином до 100 мкмоль/л, 2 группа – 101-170 мкмоль/л и 3 группа – выше 171 мкмоль/л [226,227].

Распределение пациентов показало, что при поступлении билирубин до 100 мкмоль/л был у 45,9 % больных, при этом средний показатель составил 62,1±0,9 мкмоль/л. Средний уровень билирубина (101-170 мкмоль/л) был выявлен у 33,9 % (M–128,1±1,2 мкмоль/л.), а более 171 мкмоль/л встречался у каждого пятого пациента (20,2%, M–234±1,5 мкмоль/л.) (табл. 5.8).

Таблица 5.8 - Распределение по уровню гипербилирубинемии, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Уровни гипербилирубинемии, мкмоль/л	n	%±m	95 % ДИ
1.	< 100	50	45,9±4,8	36,5-55,3
2.	101-170	37	33,9±4,5	25-42,8
3.	>171	22	20,2±3,8	12,7-27,7

Статистически значимой разницы в распределении пациентов по возрастным группам и по полу в зависимости от уровня гипербилирубинемии не было. Выраженность клинических симптомов, так же не зависело от уровня нарушения пигментного обмена. Отмечалась тенденция увеличения пациентов с более выраженным нарушением билирубинового обмена по мере нарастания интоксикации.

Среднее пребывание на койке составило 23,6±1,6 дня, при этом отмечается четкая зависимость длительности стационарного лечения от выраженности нарушения пигментного обмена (табл. 5.9).

Таблица 5.9 - Данные по длительность пребывания в стационаре в зависимости от уровня гипербилирубинемии, острый гепатит В с дельта агентом, n=106, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Уровни гипербилирубинемии, мкмоль/л	Койко дни		
		n	M±m	95 % ДИ
1.	< 100	50	15,9±1,4	13,2-18,6
2.	101-170	37	23,8±2,4	19,1-28,5
3.	>171	22	33,2±5,2	23,0-43,5
	Всего	109	23,6±1,6	20,6-26,7

Больные с билирубином свыше 171 мкмоль/л при поступлении, находились в стационаре около 30 дней, что достоверно дольше чем у сравниваемых групп (21-100 мкмоль/л. и 101-170 мкмоль/л., $19,9 \pm 1,4$ и $23,8 \pm 2,4$, соответственно, $P < 0.05$). Следовательно, степень нарушения пигментного обмена, со статистически значимой достоверностью, влияет на длительность пребывания в стационаре.

Биохимические показатели функции печени характеризовались повышением сывороточных трансфераз (АСТ и АЛТ), снижением коэффициентом де Ритиса меньше 1, повышением тимоловой пробы, удлинением протромбинового времени и снижением ПТИ.

Показатели общего анализа крови у лиц старше 16 лет были в пределах нормы (Табл. 5.10).

Таблица 5.10 - Показатели гемограммы, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	M±m	95 % ДИ
Красная кровь			
1.	Эритроциты	4.1 ± 0.06	4,0-4,2
2.	Гемоглобин	$140,6 \pm 2,18$	136,3-144,8
3.	Цветовой показатель	$1,0 \pm 0,01$	1,0-1,0
4.	СОЭ	$5,1 \pm 0,52$	4,1-6,1
Гранулоциты			
1.	Лейкоциты	$5.6 \pm 0,17$	5,2-5,9
2.	Палочкоядерные нейтрофилы	$3.2 \pm 0,21$	2,8-3,6
3.	Сегментоядерные нейтрофилы	$55.2 \pm 1,14$	53,0-57,5
4.	Эозинофилы	$1.8 \pm 0,12$	0,5-1,0
5.	Базофилы	0	
Агранулоциты			
1.	Лимфоциты	$38,2 \pm 1,17$	36,0-40,5
2.	Моноциты	$3,1 \pm 0,17$	2,8-3,5

Полученная картина полностью соответствует широко известному классическому пониманию реакции общего анализа крови на вирусную

инфекцию. «Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются эндогенной интоксикацией (ЭИ) различной степени выраженности, которая является косвенным критерием тяжести общего состояния больных с различными патологическими процессами. В патогенезе многих из них важную роль играют иммунные нарушения, а также изменения реактивности и адаптационного потенциала организма (АПО), отражающего уровень его неспецифической резистентности (НРО). Одними из показателей, характеризующих степень выраженности ЭИ и состояние АПО, считаются интегральные лейкоцитарные индексы (ИЛИ), в которых использованы параметры лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). ИЛИ содержат также информацию о состоянии нейрогуморального гомеостаза в организме. Они являются объективным методом изучения НРО, позволяя оценить работу эффекторных механизмов иммунной системы, а также уровень иммунологической реактивности у больных разного возраста и при поражении различных органов. Поскольку определённые сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции, диагностические и прогностические возможности ИЛИ приобретают в настоящее время всё большую значимость [228]. Использование ИЛИ, часть которых изменяется уже в преднозологический период или на самых ранних стадиях заболевания, позволяет оценить в динамике состояние различных звеньев иммунной системы, не прибегая к специальным методам исследования. Так же эндотоксикоз, развивающийся вследствие печеночной недостаточности, приводит к изменению гемостаза и влияет на уровень клеточного и гуморального иммунного ответа [229]. Учитывая данный факт было решено изучить у анализируемых пациентов показатели интегральных лейкоцитарных индексов неспецифической реактивности, активности воспаления и интоксикации (Табл. 5.11).

Таблица 5.11 – Показатели интегральных лейкоцитарных индексов неспецифической реактивности, острый гепатит D, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Всего, n=109 (2)		Р значение
		M±m	95 % ДИ	M ± m	95 % ДИ	
1.	Лейкоцитарный индекс (ЛИ)	0,41±0,03	0,4-0,5	0.7±0.04	0,7-0,8	$_{1-2} < 0.05$
2.	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)	5,34±0,59	4,1-6,5	15.8±1.1	13,6-18,1	$_{1-2} < 0.05$
3.	Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ)	8,73±1,26	6,2-11,2	28.9±1,5	26,-31,8	$_{1-2} < 0.05$
4.	Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ)	11,83±1,31	9,2-14,4	23.1±1.2	20,6-25,5	$_{1-2} < 0.05$

По сравнению с нормой были достоверно повышены лейкоцитарный индекс (ЛИ), (0.7 ± 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).

Следовательно, все показатели неспецифической реактивности организма были повышены по сравнению с нормой со статистически значимой разницей.

Из показателей активности воспаления Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) был достоверно снижен (0.3 ± 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 (ИЛГ) был повышен по сравнению с нормой (7.1 ± 0.35 95% ДИ 6.4-7,8 и $4,56 \pm 0,37$ 95 % ДИ 3,86-5,26, $P < 0,05$, соответственно) (Табл. 5.12).

Таблица 5.12 – Показатели интегральных лейкоцитарных индексов активности воспаления, острый гепатит D, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Всего, n=109 (2)		Р значение
		M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ	
1.	Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ)	$1,87 \pm 0,76$.	0,4-3,4	0.3 ± 0.03	0.2-0.3	$1-2 < 0.05$
2.	Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)	$4,56 \pm 0,37$	3,9-5,3	7.1 ± 0.35	6,4-7,8	$1-2 < 0.05$

Представленные показатели интегральных лейкоцитарных индексов интоксикации в табл. 5.13, свидетельствуют об отсутствии гнойно-воспалительной интоксикации. что является логичной картиной, в виду того что, в общем анализе крови не было сдвига лейкоцитарной формулы влево и нейтрофильной реакции. Изучение перечисленных показателей в зависимости от степени тяжести и от уровня гипербилирубинемии статистически значимой разницы в разрезе сравниваемых групп не показало.

Таким образом, было выявлено преобладание гранулоцитов (повышение ИСЛК), напряжение неспецифического звена иммунитета и нарастание специфической защиты (повышение ИСНЛ), развитие инфекционной интоксикации, а не аутоиммунной (повышение ИЛГ), преобладание микрофагальной системы (повышение ИСНМ), напряжение эффекторного звена (повышение ИСНМ, ИСНЛ и ИСЛМ), клеточного звена иммунологического процесса (повышение ИСНМ, ИСЛМ), (повышение ИСНЛ) и преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ). Полученные данные указывают, что при ОГД эндогенная интоксикация приводит к изменению реактивности и адаптационного потенциала организма, отражающего уровень его неспецифической резистентности.

Полученные нами данные согласуются с данными Джангазиевой А. А., которая провела изучение указанных параметров при вирусном гепатите А у взрослых [219]. Что свидетельствуют о схожих реакциях неспецифической реакции организма на гепатотропные вирусы, несмотря на разность механизма заражения и рода вирусов.

Таблица 5.13 – Показатели интегральных лейкоцитарных индексов интоксикации, острый гепатит D, n=109, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Всего, n=109 (2)		Р значение
		M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ	
1.	Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа	0,62±0,09 – 1,6±0,5	0,6-2,6	1.4±0.1	1.1-1.6	1-2 > 0.05
2.	Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм), по В.К. Островскому и др.	1,0±0,5 – 1,6±0,5.	0,6-2,6	1.6±0.1	1.4-1.8	1-2 > 0.05
3.	Ядерный индекс Даштаянца Г.Д. (ЯИ).	0,05–0,1		0.1±0.01	0.1-0.12	
4.	Реактивный ответ нейтрофилов (РОН)	10,6±2,1	6,5-14,7	2.5±3.7	9,8	
5.	Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	1,96±0,56	0,9-3,1	1.7±0.1	1,5-1,9	1-2 > 0.05

5.3. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В с дельта агентом у детей

Учитывая физиологические особенности ответа детского организма на инфекционные болезни [230], несмотря на малое число (6/115, 5,1%±2,0) 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 - 14,1 лет. У всех шестерых больных детей имело место тяжелое течение ОГД, у пятерых из них была ко-инфекция. У одной 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 (семейный очаг описан выше).

Все дети жаловались на слабость, вялость с первых дней болезни, на 3-5 дни появлялась желтушность склер и кожи (Табл. 5.14). У двоих детей отмечалось спутанное сознание при поступлении, повышение температуры тела до 38-39° С, сопровождающееся 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. «Выраженная боль в эпигастральной области и правой подвздошной области», сопровождающаяся жидким стулом «со слизью» была поводом для консультации хирурга у ребенка, который на следующий день был переведён в отделение интенсивной терапии в связи с появлением признаков печёночной энцефалопатии (летальный случай). Тошнота (3/6) и повторная рвота, не связанная с приёмом пищи, отмечались у двух детей.

Таблица 5.14 – Семиотика клинических проявлений у детей с острым гепатитом В с дельта агентом (D), n=6, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	n=6	Длительность
Интоксикационный синдром			
1.	Спутанное сознание	2	3
2.	Слабость, вялость	6	14±0,4
3.	Лихорадка 37-39° С	2	6
4.	Головные боли	2	3±0,6
5.	Плохие сновидения	1	4
6.	Артралгии	1	4
Диспепсический синдром			
1.	Сниженный аппетит	6	9,7±0,4
2.	Боли в животе	4	6,2±0,3
3.	Тошнота	3	4,6±0,2
4.	Рвота	2	3,5±0,3
5.	Жидкий стул	1	3
Гепато-лиенальный синдром			
1.	Гепатомегалия, на 2-3 см	5	14,5±0,3
2.	Спленомегалия, на 0,5-1,5 см	4	10,5±0,2
3.	Желтуха	6	13,5±0,4
Геморрагический синдром			
1.	Носовые кровотечения	1	3
2.	Кровоточивость десен	1	4
3.	Кровоточивость из мест инъекции	1	2

Примечание – данные представлены в абсолютных цифрах, т.к. выборка имеет менее 20 случаев наблюдения [198].

Обращало на себя внимание небольшое увеличение размеров печени (1,5-2 см ниже края рёбер), выраженной болезненностью в правом подреберье, что 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 – 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 (Табл. 5.15). 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) ($27,8 \text{ сек} \pm 3,4$) 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 ОГД у детей показал, что во всех наблюдаемых случаях, заболевание протекало в тяжелой форме; у пяти из 6 детей имела место ко-инфекция, у ребенка с суперинфекцией на фоне хронической HBV-инфекции, отмечалась фульминантная форма гепатита с летальным исходом.

Таблица 5.15 – Биохимические показатели функции печени у детей больных острым гепатитом В с дельта агентом (D), n=6, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма	ОГД, n=6	
		M±m	M±m	95 % ДИ
1.	АЛТ, выше N, в раз (мккат/мл)	0,14±0,04	16,6±1,7	13,2-20,0
2.	АСТ, выше N, в раз (мккат/мл)	0,14±0,04	12,3±1,4	9,6-15,1
3.	Коэффициент де Ритиса	0,9-1,3	0,7±0,02	0,7-0,8
4.	Тимол проба, Ед	2,63±0,12	10,5±0,94	8,6-12,3
5.	Протромбиновое время, сек	10-14	27,8±3,4	21,1-34,3
6.	Протромбиновый индекс, %	99,11±0,52	66,3±6,4	53,7-78,8
7.	О билирубин, мкмоль/л	8-20,5	172,6±20,3	132,7-212,4
a.	прямой, мкмоль/л	-	116,0±17,7	81,2-150,7
b.	непрямой, мкмоль/л	8-20,5	56,6±4,95	46,9-66,3

Гепатит протекал с коротким преджелтушным периодом 3-5 дней, выраженной интоксикацией, быстрым нарастанием желтухи (172,6±20,3 мкмоль/л), незначительным увеличением печени и селезёнки, интенсивными болями в правом подреберье, геморрагическим синдромом и значительным снижением ПТИ (66,3±6,4%), удлинением ПТ времени (27,8±3,4 сек).

Приводим клинический случай тяжелой суперинфекции гепатита D с летальным исходом: *Больная О. к К., 13 лет, учащаяся школы, проживающая в г. Бишкек, на 3-й день болезни каретой скорой медицинской помощи доставлена в РКИБ 12.09.2011 года в 14. 05 часов, с предварительным диагнозом: «Энтеровирусная инфекция. Вирусный гепатит?». При*

поступлении в приемное отделение отмечала повышение температуры тела до 39 °С, жаловалась на головную боль, вялость, желтушность склер глаз, боли в животе справа, тошноту, рвоту до 3х раз в сутки, жидкий стул. Больной себя считает с 09.09.2011 г., когда температура резко поднялась до 39 °С, сопровождалась сильной головной болью. В следующий день присоединились боли в животе, рвота, периодический жидкий стул.

Эпидемиологический анамнез: по записи врача приемного отделения «Заболевание связывает с переохлаждением» и "прививки получала по календарю».

Объективно данные при поступлении в приемное отделение: Вес 38 кг. Температура тела 39°С состояние тяжелое, за счет симптомов интоксикации: слабости, вялости, отсутствия аппетита, сильных головных болей, рвоты и жидкого стула со слизью.

В сознании, на осмотр реагирует адекватно, в пространстве и во времени ориентируется правильно. Кожа и склеры иктеричные, дыхание везикулярное, одышки нет, частота дыхания – 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 80, АД 110/70 мм. рт. ст. Живот обычной конфигурации, болезненный по всему животу, Печень не пальпируется, селезенка выступает из под края рёберной дуги на 0,5 см. Стул жидкий, со слизью, желтого цвета. Выставлен предварительный диагноз «Энтеровирусная инфекция. Вирусный гепатит?» и госпитализирована в боксированное отделение. На следующий день утром в 7.30 состояние девочки ухудшается отмечает сильные боли в животе, головные боли, боли в мышцах верхних и нижних конечностей, жажду, сухость во рту, плохо входит в контакт, беспокойная, возбуждена, на осмотр реагирует неадекватно. В связи с чем, девочка переведена в отделение реанимационной и интенсивной терапии и назначено усиленная дезинтоксикационная терапия. Из-за выраженных болей в животе консультирована хирургом, хирургическая патология со стороны органов брюшной полости исключена. В тот же день вечером состояние прогрессивно ухудшается, появляются симптомы

печеночной энцефалопатии, ДВС синдрома и сознание нарушается. В течение последних дней высоко лихорадит, присоединились признаки дыхательной и почечной недостаточности и наступает биологическая смерть в 16.09.2011 г, в 7.00 часов, на 4-й день пребывания в РКИБ. Заключительный диагноз «Острая дельта (супер) инфекция при ХГВ, В17.0 Острая печеночная энцефалопатия. Кома. ДВС синдром». Патологоанатомического вскрытия не было. Лабораторные данные: Общий анализ крови от 13.09.2011 г. эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 147 г/л, гематокрит 44,0 %, лейкоциты - $7,2 \times 10^9/л$, э - 0, п- 3, с-65, лимфоциты -25, моноциты 7, СОЭ – 3.

Биохимические показатели функции печени:

№	Показатели	Единицы	13.09	14.09.	15.09
пп		измерения	.	.	.
1.	АСТ	мккат/л	0,84		0,86
2.	АЛТ	мккат/л	1,85		1,04
3.	Общий билирубин	мкмоль/л	119	149,6	163,2
4.	прямой билирубин	мкмоль/л	95,2	100,2	119
5.	Не прямой билирубин	мкмоль/л	23,8	49,2	44,2
6.	Общий белок	г/л	60,6		58,3
7.	Мочевина	мм/л	10,4	13,9	19,11
8.	Остаточный азот	мм/л	28,8	36,4	47,18
9.	Креатинин	мкм/л	123,9	132,7	202,3
10.	Сахар	ммоль/л	1,85	1,2	1,25
11.	ПТИ	%	34,6		48
12.	ПВ	сек	52		37

Специфические лабораторные показатели: HBsAg – положительный, Anti HBcor IgM – отрицательный, HBeAg –положительный, Anti Hbe - отрицательный, Anti HCV total - отрицательный, Anti HDV IgM – нет данных, Anti HDV IgG – положительный от 23.09.2011 г (результат выдан посмертно).

Напоминаем, что данный случай из семейного очага (данные эпид расследования представлены выше), где острую форму суперинфекции гепатита D перенесли 4 члена семьи, двое из которых умерли. У двоих идентифицирован хронический гепатит D. Учитывая, что мама детей перенесла ОГД в 2009 г. было предположено, что инфицирование HBV в 2009 г., а суперинфицирование HDV - в 2011 г. В данном случае, наличие отрицательного результата анализа на Anti HBcor IgM, на фоне положительного результата HBsAg указывает на суперинфицирование вирусом гепатита D. При этом, тяжело определить, имело ли место ХГВ или HBV- инфекция, так как нет клиничко-лабораторных данных до настоящего обращения пациента. Положительный HBeAg, детский возраст дает право думать, что суперинфицирование HDV произошло в иммунотолерантной фазе HBV-инфекции. Анализ клинического течения болезни указывает, на фульминантное течение острого гепатита D. Известно, что из-за выраженного иммуноопосредованного ответа организма на болезнетворный агент, фульминантная форма острого гепатита обычно развивается у молодых лиц мужского пола. В данном случае, вероятнее всего причиной развития усиленной аутоиммунной атаки гепатоцитов с развитием острого массивного некроза печени, явился пубертатный возраст девочки (13 лет) и изменения гормонального гемостаза организма подростка. При этом, факт, что у 20 летнего брата острый гепатит D начинается 20.11.2011 г. (через 2 месяца после смерти девочки), у 18 летнего брата - 06.12.2011 г., а у 21 летнего брата – 16.12.2011 г. свидетельствует о большой вероятности одномоментного заражения всех членов HDV.

Приводим данные второго случая с летальным исходом из этого очага.

Больной О. к Д., 20 лет, строитель, проживающий в г. Бишкек, на 5-й день болезни самостоятельно обратился в РКИБ 25.11.2011 года в 13.40 часов. с предварительным диагнозом: «Острый вирусный гепатит». Обратился в приемное отделение с жалобами на общую слабость, вялость, боли в поясничной области, сниженный аппетит, тошноту, рвоту (кратность не

отмечена). Больным себя считает с 20.11.2011 г., когда появились боли в поясничной области, сниженный аппетит, тошнота и рвота. Обратился в поликлинику по месту жительства, после обследования, был направлен на госпитализацию.

Эпидемиологический анамнез: по записи врача приемного отделения «Контакт с желтушными больными отрицает. За последние 6 месяцев инъекции не получал, зубы не лечил». В отделении указали, что у пациента умерла сестра от Острого гепатита D два месяца тому назад в РКИБ.

Объективно данные при поступлении в приемное отделение: Вес 72 кг. Температура тела 37,2° С. Состояние средне тяжелое, за счет симптомов интоксикации: слабости, вялости, снижения аппетита, тяжестью в области правого подреберья. В сознании, на осмотр реагирует адекватно, в пространстве и во времени ориентируется правильно. Кожа и склеры иктеричные, Дыхание везикулярное, одышки нет, частота дыхания – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 80. АД 110/70 мм. рт. ст. Живот обычной конфигурации, болезненный по всему животу, Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпируется. Стул без особенностей. Моча насыщенная. Выставлен предварительный диагноз «Острый вирусный гепатит». Состояние прогрессивно ухудшается, нарастает интоксикация и пациента переводят в ОРИТ на 3-й день пребывания в стационаре (28.11.2011 г.). В последующем появляются и нарастают симптомы печеночной энцефалопатии, ДВС синдрома и сознание нарушается 29.11.2011 г. и наступает биологическая смерть в 01.12.2011 г, в 11.05 часов, на 6-й день пребывания в РКИБ. Заключительный диагноз «Острая дельта (супер) инфекция при ХГВ, В17.0 Острая печеночная энцефалопатия. Кома. ДВС синдром». Патологоанатомического вскрытия не было.

Лабораторные данные: Общий анализ крови от 26.11.2011 г. эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 150 г/л, лейкоциты – $4,0 \times 10^9$ /л, э -0, п- 2, с- 26, лимфоциты -69, моноциты 3, СОЭ – 2.

Биохимические показатели функции печени:

№	Показатели	Единицы измерения	26.11	28.11	30.11.
1.	АСТ	Мккат/л	1,20	0,84	0,90
2.	АЛТ	Мккат/л	1,28	1,57	1,84
3.	Общий билирубин	мкмоль/л	111	175	229,2
4.	прямой билирубин	мкмоль/л	90,6	91	127,2
5.	Не прямой билирубин	мкмоль/л	20,4	84	10,2
6.	Тимоловая проба	ед	6	7,2	-
7.	Общий белок	г/л		59,4	57,1
8.	Мочевина	мм/л		2,9	3,2
9.	Остаточный азот	мм/л		13,09	13,7
10.	Креатинин	мкм/л		132,7	212,4
11.	Сахар	ммоль/л		4,6	3,6
12.	ПТИ	%	94,9		33,9
13.	ПВ	сек	19		53

Специфические лабораторные показатели: HBsAg – положительный, Anti HBcor IgM – отрицательный, HBe Ag – нет данных, Anti Hbe - нет данных, Anti HCV total - отрицательный, Anti HDV IgM – положительный, Anti HDV IgG – отрицательный от 01.12.2011 г (результат выдан посмертно).

Таким образом, в данном случае, пациент обращается со средне тяжелой клиникой болезни на пятый день болезни и в результате прогрессирующего ухудшения состояния за счет злокачественного течения острой суперинфекции гепатита D умирает на 11-й день болезни. В связи с острым массивным некрозом печени в указанных случаях, смертельный исход болезни можно было предупредить лишь трансплантацией печени, что для нашей страны пока является недоступным методом лечения.

Заключение. Проведенный нами анализ 115 больных с острым гепатитом D, госпитализированных в РКИБ. Показал, что в период 2000-2018 гг. за стационарным лечением в основном обратились лица в возрасте 18-44 года

(82±3,6%). Заболеваемость детей и подростков (8±1,4%), которые не были привиты против ВГВ, указывает на необходимость улучшения работы по вакцинации детей против гепатита В в рамках Национального календаря профилактических прививок. При этом, возможная вертикальная передача вируса ГВ, связано с низким уровнем профилактической работы с женщинами из группы риска. Заражение гепатитом D связывали с медицинскими вмешательствами 50% детей, 57 % лиц в возрасте 18-44 года и все больные старше 45 лет.

Согласно собранному эпид. анамнезу, самой частой причиной заражения выступают хирургические и стоматологические вмешательства. Доминирование мужчин среди взрослых лиц (18-44 года), не исключает половой путь, связь с которым, очень трудно доказать. Превалирование женщин среди молодых лиц (учеников и студентов), дает право предположить о возможности заражения при получении косметологических манипуляций. Для подтверждения данных гипотез, необходимо провести исследование в стране по изучению детерминантности естественных и искусственных факторов риска заражения ОГД в зависимости от возраста и пола. То, что почти половина больных не имели постоянного места работы (43±4,6%, 49/115), а треть группы были «рабочими» (31±4,3%, 36/115), свидетельствует о социальной обусловленности вирусных гепатитов в стране.

Преджелтушный период *коинфекции* острого гепатита В с дельта агентом у взрослых начинался с астеновегетативных симптомов, на 2-3-й дни присоединялись кратковременная фебрильная лихорадка и артралгии, а с 3-4 дня - диспепсические явления, в виде снижения аппетита вплоть до анорексии, тошноты, нечастой 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 и в связи с этим, более ранняя госпитализация. ОГД в сравнении с ОГВ протекает с коротким преджелтушным периодом, значительно чаще и со

статистически значимой разницей встречаются: лихорадочный, диспепсический и артралгический синдромы. Отмечаются поздние обращаемость и госпитализация (на 7-й день болезни), что свидетельствует о существовании больших проблем в раннем выявлении больных вирусными гепатитами в системе оказания ПМСП. Ни один больной не диагностирован в преджелтушном периоде.

Из 109 анализируемых больных с ОГД 55% больных имели коинфекцию, а 55% - суперинфекцию. Частота встречаемости тяжелого течения при последней форме, было в 2 раза больше чем у пациентов с коинфекцией и составил 43%. Наличие летальных случаев при суперинфекции как среди взрослых, так и среди детей, является подтверждением более тяжелого течения данной формы.

Желтушный период характеризовался нарастающими признаками интоксикации, нарушения функции центральной нервной системы, на фоне астеновегетативного и диспепсического синдромов. Фебрильная лихорадка, сопровождающаяся артралгией, встречалась в среднем у 30 больных ОГД. Геморрагический и отечно-асцитический синдромы, являющиеся проявлением снижения белково-синтетической функции печени, встречались в среднем у 20% и 10 % больных, соответственно.

Для *коинфекции* было характерно гладкое течение, чаще в средне-тяжелой форме, с умеренными признаками интоксикации, кратковременной лихорадки, желтухи, увеличения печени и реже селезёнки, без геморрагического и отёчно-асцитического синдромов.

Напротив, *суперинфекция* ОГД чаще протекала в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации, нарушениями функции ЦНС, высокой и более продолжительной лихорадкой, резко выраженной желтухой, часто уменьшенными размерами печени и увеличением селезёнки, наличием признаков геморрагического и отёчно-асцитического синдромов. У части 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.

Биохимические показатели функции печени характеризовались повышением билирубина, сывороточных трансфераз (АСТ и АЛТ), снижением коэффициента де Ритиса, меньше 1, повышением тимоловой пробы, удлинением протромбинового времени и снижением ПТИ. Указанные показатели при суперинфекции свидетельствовали о более выраженных изменениях по сравнению с коинфекцией.

Исследование лейкоцитарного индекса показало преобладание гранулоцитов (повышение ИСЛК), напряжение неспецифического звена иммунитета и нарастание факторов специфической защиты (повышение ИСНЛ), развитие не аутоиммунной, а инфекционной интоксикации (повышение ИЛГ), преобладание микрофагальной системы (повышение ИСНМ), напряжение эффекторного (повышение ИСНМ, ИСНЛ и ИСЛМ), клеточного звена иммунологического процесса (повышение ИСНМ, ИСЛМ, ИСНЛ) и преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ) на фоне повышенной тимоловой пробы.

Анализ клинических проявлений ОГД у детей показал, что во всех наблюдаемых случаях, заболевание протекало в тяжелой форме; у пяти из 6 детей имела место ко-инфекция, у ребенка с суперинфекцией на фоне хронической HBV-инфекции, отмечалась фульминантная форма гепатита с летальным исходом. Гепатит протекал с коротким преджелтушным периодом 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)

6.1. Демографические показатели пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом

Нами был проведен ретроспективный анализ данных 343 пациентов с диагнозом «Хронический гепатит В с дельта агентом» (ХГД). Из них 238 пациентов получили стационарное лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) в период 2000 и 2018 гг. и 105 пациентов – амбулаторное лечение в медицинском центре «ЦАДМИР» (2015-2019 гг.). В разработку были включены пациенты с длительностью болезни более 6 месяцев, с наличием HBsAg, антител к вирусу гепатита дельта (HDV), класса Ig G или суммарные, клинико-лабораторными и УЗ признаками хронического гепатита. Больные с циррозом печени по данным УЗИ: уменьшенными размерами печени с бугристой поверхностью, закругленными краями, размерами портальной вены свыше 14 мм, с порталлизацией кровотока, спленомегалией, с расширением селезеночной вены свыше 7 мм, были исключены из анализируемой группы.

В нашем исследовании распределение больных ХГД по возрастным группам, было проведено согласно рекомендациям ВОЗ, 2015 (рис.6.1.). Более половины анализируемых больных ХГД ($55,1\% \pm 2,7$, 189/343) были в возрасте от 25 до 44 лет, 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).

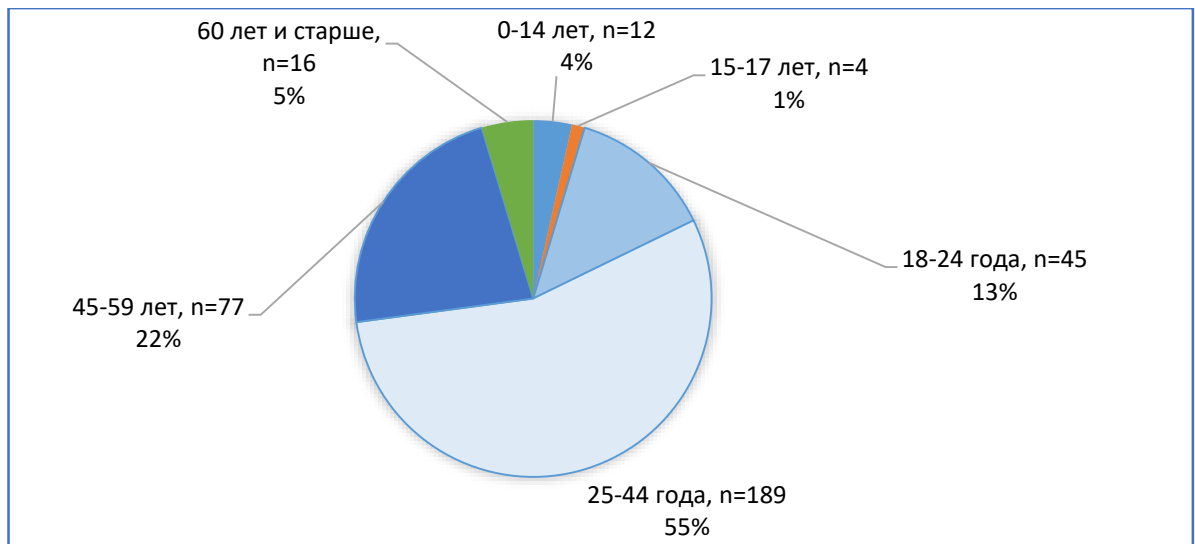


Рис. 6.1. Возрастная структура больных хроническим гепатитом В с дельта агентом, n=343, 2000-2018 гг.

Обращает на себя внимание то, что среди анализируемых больных были 12 детей ($3,5\% \pm 1,0$, средний возраст-М - $12,1 \pm 0,6$, min -8лет, max-14,1 лет) и четыре подростка ($1,2\% \pm 0,6$, средний возраст -М- $16 \pm 0,5$, min-15,4 лет max-17,4 лет). Ранее отечественными исследователями было описано, что среди наблюдаемых больных ХГВ в Кыргызской Республике, дети составили от 6,3% до 7,7% [177, 205], а при ХГД - 3,2% [177], что совпадает с результатами нашего исследования.

Сравнение больных ХГД по возрасту с таковым при ОГД выявило, что ОГД чаще болеют в молодом возрасте (18-24 лет), 29% а ХГД – в зрелом (25-44 года), 55,1% и среднем возрасте (45-59 лет), 22,4% (табл. 6.1.).

Встречаемость лиц других возрастных групп при сравниваемых формах гепатита не отличалась. Наличие более частой заболеваемости хроническим ГД в зрелом возрасте можно объяснить естественным течением болезни. То есть, больше вероятности, что лица перенесшие острый ГД в молодом возрасте, особенно в форме суперинфекции, обращаются с течением времени по поводу сформировавшегося хронического гепатита.

Таблица 6.1 – Сравнительные данные по возрастному распределению больных с острой и хронической формой гепатита В с дельта агентом, 2000-2018 гг.

№ пп	Возрастные группы	ОГД, n=115 (1)		ХГД, n=343 (2)		Р значение
		Р _{%±m}	95% ДИ	Р _{%±m}	95% ДИ	
1.	0-14 лет	5±2	1,0-9,0	3,5±1,0	1,6-5,4	1-2 > 0,05
2.	15-17 лет	3±1,6	0,1-6,1	1,2±0,6	0,05-2,4	1-2 > 0,05
3.	18-24 года	29±4,3	20,7-37,3	13,1±1,8	9,5-16,7	1-2 < 0,05
4.	25-44 года	53±4,7	43,9-62,1	55,1±2,7	49,8-60,4	1-2 > 0,05
5.	45-59 лет	7±2,4	2,3-11,7	22,4±2,3	18,0-26,8	1-2 < 0,05
6.	60 лет и старше	3±1,6	0,1-6,1	4,7±1,1	2,5-6,9	1-2 > 0,05

Результаты изучения гендерного распределения пациентов с ХГД в возрастном аспекте представленные на рис. 6.2., показали, что в общей структуре пациентов мужчины преобладали со статистической значимой разницей (42,3%±2,7, 95% ДИ 37,1-47,5 и 57,7%±2,7, 95% ДИ 52,5-62,9, P < 0,05, женщины и мужчины, соответственно).

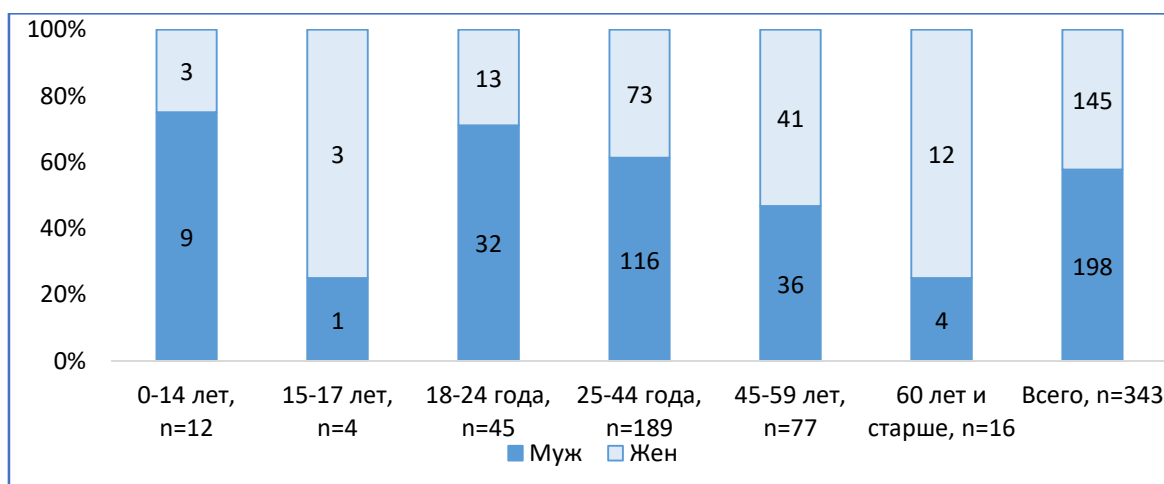


Рис. 6.2. Распределение по полу в разрезе возрастных групп, хронический гепатит В с дельта агентом, n=343, 2000-2018 гг.

Такая же тенденция отмечалась среди детей и лиц «молодого» возраста. Схожая характеристика гендерного распределения указывается отечественными исследователями как при ХГВ [177, 205], так и при ХГД [178]. Что отражает общую эпидемиологическую ситуацию по половой подверженности к вирусному гепатиту В с- и без дельта агента, которая была отражена в 4 главе настоящей работы, где представлена высокая заболеваемость мужчин, по сравнению с женщинами.

Таким образом, абсолютное большинство (77,5%), наблюдаемых нами больных хроническим гепатитом D были лица зрелого и среднего возраста (25-59 лет). При этом, обращает на себя внимание то, что за медицинской помощью обращались дети (3,5%±1,0) и подростки (1,2%±0,6). Полученные данные указывают на необходимость проведения эпидемиологического исследования по изучению факторов заражения детей на территории нашей страны с разработкой противоэпидемических мероприятий. Достоверно меньшую встречаемость лиц «18-24 лет» с ХГД, чем ОГД можно объяснить низкой заболеваемостью детей острым гепатитом В и D (в результате массовой вакцинации), а также коротким интервалом времени для развития активной хронической формы гепатита В с дельта агентом, после перенесенной острой формы, к этому возрасту. Пациенты «45-59 лет» встречались чаще в 3 раза при ХГД, что видимо, связано с тем, что к бессимптомно протекающему хроническому гепатиту В в течение 10-20 лет может присоединяться HDV с ранней и частой хронизацией, что характерно для естественного течения этого гепатита.

Также не исключается влияние фоновых состояний как токсическое воздействие на печень алкоголя, наркотических и лекарственных средств, сопутствующие хронические заболевания гепатобилиарной системы, а также снижение с возрастом компенсаторно-адаптивных функций организма и др.

Превалирование пациентов мужского пола (57,7±2,7%), особенно среди лиц «молодого» возраста (63,2±3,1%) диктует необходимость проведения

изучения факторов риска заражения и проведения эффективных профилактических и противоэпидемических мер среди них.

Анализ занятости пациентов, представленный на рис. 6.3. показал, что почти половина группы не имели постоянного места работы ($48\% \pm 2,7$, 162/343), каждый пятый являлся «рабочим» ($22\% \pm 2,2$, 76/343).

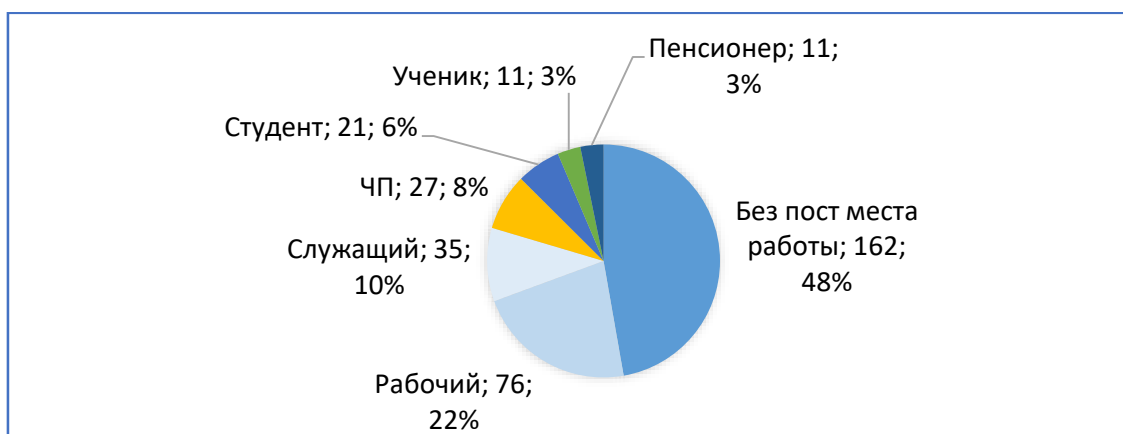


Рис. 6.3. Распределение больных по занятости, хронический гепатит В с дельта агентом (D), n=343, 2000-2018 гг.

Высокая доля лиц без определенного места работы и представителей рабочего класса ($70\% \pm 2,5$ и $85\% \pm 3,2$, ХГВ и ОГВ, соответственно) при гепатите В с дельта агентом, то что «...54,1% больных с ХГВ относились к числу неработающих, домохозяек или пенсионеров» [205], еще раз подтверждает, что гепатит В без- и с дельта агентом является актуальной проблемой социально незащищенных слоев населения КР.

Распределение больных по месту проживания показало, что среди анализируемых больных были уроженцы со всех областей республики. Это связано с тем, что РКИБ является единственным стационаром в столице, который принимает детей и взрослых, больных с инфекционной патологией со всех регионов страны, так и из г. Бишкек. Также оказывает медицинскую помощь, гражданам Республики Казахстан, проживающим в приграничных районах Кыргызстана (3 случая) (Рис. 6.4).

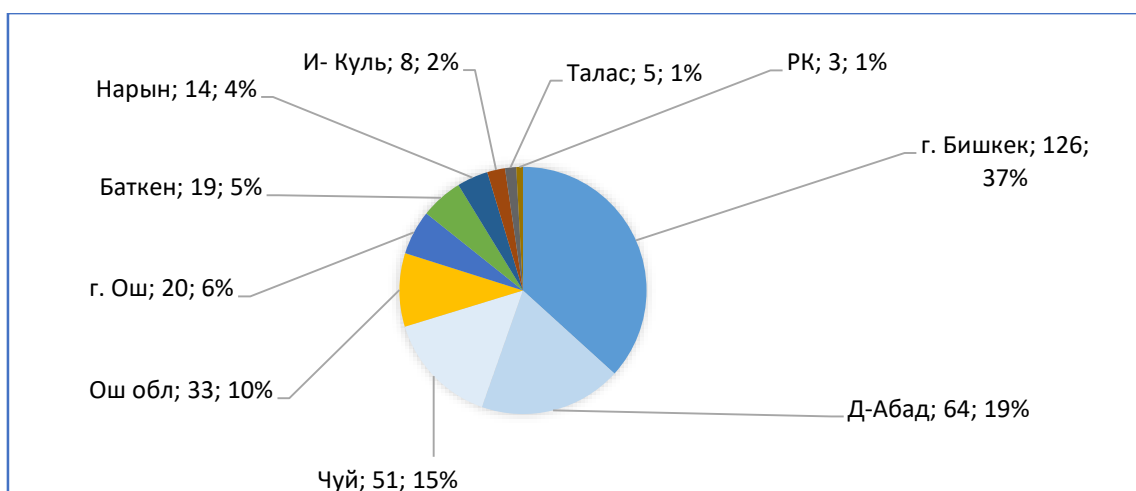


Рис. 6.4. Распределение больных хроническим гепатитом В с дельта агентом, по месту проживания, n=343, РКИБ, 2000-2018 гг.

При этом, почти 40% из числа пролеченных больных были жителями г. Бишкек, затем следовали 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 (табл. 6.2).

Таблица 6.2 – Распределение детей и подростков, больных хроническим гепатитом В с дельта агентом (D) по месту проживания, n=16, РКИБ, 2000-2018 гг.

Регион	≤ 14 лет	15-17 лет
Д-Абад	5	1
г. Бишкек	2	2
Чуй	2	
г. Ош	1	1
Ош обл	1	
Республика Казахстан	1	
Всего	12	4

Примечание - Учитывая малое число выборки, данные представлены в абсолютных цифрах [199].

Джалал-Абадская и Ошская области находятся на дальнем расстоянии от г. Бишкек (462 км и 619 км, соответственно) и обращение пациентов с хроническим ГД из указанных регионов, весьма вероятно было связано с тяжестью течения болезни, которая требовала более высоко квалифицированной специализированной помощи. В связи с чем, имеется необходимость систематического повышения квалификации медицинских работников из отдалённых областей страны, по актуальным вопросам вирусных гепатитов.

При изучении эпидемиологического анамнеза было выявлено, что свое заболевание связывали с получением медицинской помощи, примерно 58% больных ХГД. На бытовой контакт с пациентами HBV и/или HDV инфекцией указали около 31% больных; 12% - не могли связать свою болезнь с определённой причиной, при этом не исключали незащищенный половой контакт, но указать на связь с конкретным лицом из группы риска не смогли.

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 у них 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. Среди анализируемых случаев были по двое детей (брат и сестра) из одной семьи. 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 связывают, медицинские манипуляции отрицают. Дома никто ВГ не страдает». В семи случаях 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.

Проведен сравнительный анализ данных эпид анамнеза у больных с острой и хронической формой ГД (табл. 6.3).

Таблица 6.3 – Сравнительные данные по предполагаемым причинам болезни, острый и хронический гепатит В с дельта агентом (D), 2000-2018 гг.

№ пп	Пути передачи	ОГД, n=115 (1)		ХГД, n=343 (2)		P значение
		P _{%±m}	95 % ДИ	P _{%±m}	95 % ДИ	
1.	Связывали с получением медицинской помощи	61,7±4,5	52,8-70,6	57,7±2,7	52,5-62,9	1-2 > 0,05
2.	Бытовой контакт с пациентами HBV и/или HDV инфекцией	2,7±1,5	0,3-5,7	30,6±2,5	25,7-35,5	1-2 < 0,05
3.	Болезнь не связывали ни с чем	35,6±4,5	26,9-44,4	11,7±1,7	8,3-15,1	1-2 < 0,05

«Бытовой контакт с пациентами HBV и/или HDV инфекцией» со статистически значимой разницей больше указывали пациенты с ХГД (30,6%±2,5, 95% ДИ 25,7-35,5 и 2,7%±1,5, 95% ДИ 0,3-5,7, P<0,05, ХГД и ОГД, соответственно), а треть больных ОГД «болезнь не связывали ни с чем» (35,6%±4,5, 95% ДИ 26,9-44,4 и 11,7%±1,7, 95% ДИ 8,3-15,1, P<0,05, ОГД и ХГД, соответственно). Не исключается, что среди последних больных имеются случаи, имеющие бытовой контакт заражения. Так как при острых гепатитах в стационарных картах традиционно констатировался ответ на вопрос о «наличии мед вмешательства за 6 месяцев до болезни» и почти не было записей,

указывающих на наличие бытового контакта в семье с пациентами хроническим гепатитом В с- или без дельта агента, или на факт совместного использования колюще-режущих предметов личной гигиены. А в медицинских картах пациентов с хронической патологией печени, описывался более широкий диапазон путей передачи инфекции, с акцентом на естественные пути передачи. В историях болезни пациентов, очень редко встречалась информация о наличии или отсутствии незащищенного полового контакта. В нашем исследовании мы не стали анализировать возможность полового пути заражения, так как не было уверенности в валидности ответов на этот вопрос. Почти одинаковая доля больных – около 60%, свое заражение «Связывали с оказанием медицинской помощи» ($61,7\% \pm 4,5$ и $57,7 \pm 2,7$, ОГД и ХГД, соответственно) (табл. 6.4.).

Таблица 6.4 – Пути передачи у пациентов с острой и хронической формой гепатита В с дельта агентом (D), 2000-2018 гг.

№ пп	Медицинские вмешательства	ОГД, n=71 (1)		ХГД, n=198 (2)		Р значение
		$P_{\% \pm m}$	95 % ДИ	$P_{\% \pm m}$	95 % ДИ	
1.	Хирургические	$50,7 \pm 5,9$	39,1-62,3	$34,3 \pm 3,4$	27,7-40,9	$1-2 > 0,05$
2.	Стоматологические	$35,2 \pm 9,5$	16,5-54,0	$36,9 \pm 3,4$	30,2-43,6	$1-2 > 0,05$
3.	Гинекологические	$14,8 \pm 4,2$	6,4-23,1	$15,9 \pm 3,0$	10,0-21,9	$1-2 > 0,05$
4.	Гемотрансфузии	$2,8 \pm 1,9$	1,0-6,6	$12,1 \pm 2,3$	7,6-16,6	$1-2 < 0,05$
5.	Авария при работе с кровью	–	–	$5,1 \pm 1,6$	2,0-8,2	

При этом, часто указываемыми причинами искусственного заражения, оказались хирургическое и стоматологическое лечение ($34,3\% \pm 3,4$ и $36,9\% \pm 3,4$,

соответственно), на гинекологические вмешательства указали 15,9%±3,0 (23/145) женщин. Больные ХГД, работающие медицинскими сестрами (5,1%±1,6), указывали на профессиональное заражение при аварийной ситуации во время работы.

По сравнению с ОГД, со статистически значимой разницей, больные с ХГД чаще связывали заболевание с переливанием крови (2,8%±1,9, 95% ДИ 1,0-6,6 и 12,1%±2,3, 95% ДИ 7,6-16,6, $P < 0,05$, ОГД и ХГД, соответственно). Как было сказано ранее, румынские и российские исследователи, указывают, что HDV очень часто встречается среди ЛУИН [80,81,122], к сожалению, в историях болезни анализируемых больных, записей подтверждающих или отрицающих данный путь заражения найти не удалось.

Таким образом, своё заболевание с медицинскими манипуляциями связывали более половины пациентов как с ОГД, так и ХГД. При этом, чаще указывали на хирургические и стоматологические вмешательства. В отличие от ОГД, при хроническом течении болезни, не исключалась возможность профессионального заражения при аварийной ситуации во время работы, а также достоверно больше отмечали как причину болезни переливание крови. Так же при ХГД почти третья часть группы (30,6%±2,5) указывали на бытовой контакт с пациентами HBV и/или HDV инфекцией, тогда как при ОГД, о таком пути передачи упоминали лишь 2,7%±1,5. Полученные данные были созвучны с результатами изучения эпидемиологического анамнеза при ХГВ, где «контакт в семье» указывали 21,6% больных с ХГВ [177] и у 27,0% пациентов с ХГД [178]. Имеется описание 27 семейных очагов, где не исключается передача вируса как горизонтальным, так и вертикальными путями от матери ребенку [205]. В качестве подтверждения естественных путей заражения, можно использовать результаты молекулярно-генетического исследования, которые доказали передачу вируса гепатита В от матери дочери и в супружеской паре (см. Глава 3 настоящей работы).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что почти 60% анализированных больных ХГД, вероятно инфицировались через медицинские

вмешательства, 30% - через бытовой контакт. Наличие относительно высокой доли (35%) лиц с неуточненным путем заражения среди пациентов с острым ГД, требует обязательного уточнения при сборе эпидемиологического анамнеза наличия контакта с больными гепатитами или совместного использования гигиенических колюще-режущих принадлежностей в быту. Обязательное обследование всех членов семейного очага на гемоконтактные гепатиты, обеспечит раннее выявление больных вирусными гепатитами и иммунизации против ВГВ незараженных лиц. Лабораторное подтверждение наличия полового пути передачи, требует более детального изучения его распространенности в стране, с применением элементов молекулярной эпидемиологии.

Для изучения давности процесса, были проанализированы данные анамнеза болезни пациентов с хроническим гепатитом D. На ранее перенесенный острый гепатит отрицали 67,2% (220/327) больных (Табл. 6.5).

Таблица 6.5 – Доля пациентов, перенесших гепатиты в анамнезе, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Данные анамнеза болезни	n	P%±m	95 % ДИ
1.	Отрицают факт перенесенного острого гепатита	220	67,2±2,6	62,1-72,3
2.	Ранее перенесли острый гепатит	107	32,8±2,6	27,7-37,9
	из них:			
a.	ОГ	52	48,6±4,8	39,1-58,1
b.	ОГD	10	9,3±2,8	3,8-14,8
c.	ОГВ	45	42,1±1,7	32,7-51,5

Наличие ранее перенесенных гепатитов отметили 107 больных (32,8%), из них на острый гепатит без этиологического уточнения указали почти половина группы (48,6%, 52/107). Некоторые пациенты не помнили вид гепатита, многие указали что в тот период, когда они болели выставляли «сывороточный гепатит» без расшифровки. Указали на гепатит В 42,1% (45/107) пациентов, которые отмечали наличие стационарного лечения в инфекционных отделениях, то есть была достаточно выраженная клиника, вынуждающая больных госпитализироваться. Всего лишь 9,3% (10/107) отметили, что ранее им был выставлен диагноз «Острый гепатит В с дельта агентом» во время стационарного лечения. Низкая доля указанных больных, весьма вероятно связано с тем, что ИФА на антитела к вирусу гепатита D, повсеместно проводится в течение последних десять лет. Также играет роль, что лаборатории центров «СПИД», которые рутинно обследуют стационарных больных на маркеры вирусных гепатитов, исследование на anti HDV IgM/G не проводят. При этом, доля ОГ, ОГВ и ОГД была тождественна в сравниваемых группах, независимо от активности гепатита. Данный анализ показывает, что имеет место позднее выявление болезни-на стадии хронического процесса у более половины больных с гепатитом D. При этом, каждый второй пациент, указавший на ранее перенесенный острый гепатит, не имел информацию о виде гепатита. У 42,1% больным ранее был выставлен диагноз ОГВ, не исключается что они суперинфицировались дельта агентом в последующие годы, а также возможно была коинфекция ОГД, прошедшая под маской ОГВ.

Для изучения естественного течения болезни, был проведен анализ давности перенесенного острого гепатита у больных с циррозом печени в исходе ГД. Пациенты, которые получали противовирусную терапию, были исключены из данной группы, для исключения искажения картины влиянием этиотропной терапии.

У 28 больных с момента, перенесенного острого гепатита (без точной идентификации вида) до подтверждения наличия «ЦП» УЗИ исследованием печени прошло $18,6 \pm 1,7$ лет (Табл. 6.6). У больных, которые связывали свое

заболевание с установленным «ОГВ», длительность перехода болезни исход в виде «ЦП» не отличалось от вышеуказанной формы ($18,0 \pm 1,8$ лет).

Таблица 6.6 – Длительность развития цирроза печени в исходе гепатита В с дельта агентом, n=74, 2000-2018 гг.

№ пп	Варианты	n	M±m, лет
1.	Развитие цирроза печени с момента перенесенного ОГ	28	$18,6 \pm 1,7$
2.	Развитие цирроза печени с момента перенесенного ОГВ	18	$18,0 \pm 1,8$
3.	Развитие цирроза печени с момента выявления ХГД	28	$8,2 \pm 0,4$

При этом, у одной пациентки, которая получала противотуберкулезные препараты ЦП развился через 3 года. Учитывая данные, что при вирусном гепатите А, одним из основных факторов риска развития летальности выступили фтизиатрические препараты [23], неисключается влияние гепатотропных препаратов на ускорение исхода болезни. Также у троих пациентов с переходом в цирроз печени в течение 5 лет, была алкогольная зависимость, разной степени выраженности. У пациентов, которые были выявлены на стадии хронического гепатита D, в среднем через 8 лет был идентифицирован «ЦП». Таким образом, на ранее перенесенный острый гепатит указывали 33% случаев, у которых в среднем через $18,0 \pm 1,8$ лет наступало развитие цирроза печени. При этом, у пациентов, имеющих токсическое влияние на печень, был более ранний переход в продвинутую стадию гепатита В с дельта агентом. У лиц, с первично выявленным ХГД прогрессирование в цирроз печени отмечалось через $8,2 \pm 0,4$ лет.

6.2. Клинико-диагностическая семиотика и тактика лечения пациентов с хроническим гепатитом В с дельта агентом

Анализируемые пациенты с хроническим гепатитом В с дельта агентом (ХГД), были сгруппированы по активности процесса, согласно утвержденному стандарту в стране: «низкая» активность – при наличии повышения АЛТ более чем в 3 нормы, «умеренная» - в 4-10 норм –«выраженная» активность – более 11 норм [231]. Анализ показал, что у каждого третьего больного (35,4%, 122/343) трансаминазы были в норме, в связи с чем им был диагностирован неактивный ХГД (Рис 6.5.). У более половины пациентов отмечался цитолитически активный гепатит (64,6%, 221/343), из них, у каждого второго была низкая активность аминотрансфераз (53,8%, 119/221), почти у третьей части – умеренная (7%, 81/221), и у около 10% – выраженная активность АЛТ и АСТ (9,5%, 21/221).

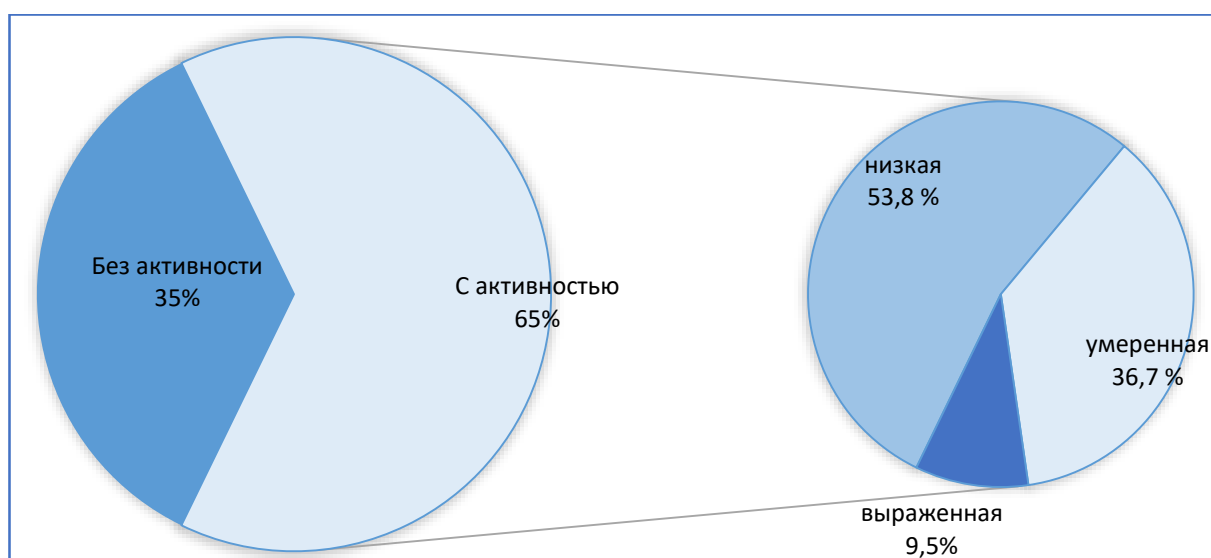


Рис. 6.5. Распределение по активности процесса, хронический гепатит В с дельта агентом, n=343, 2000-2018 гг,

У 63,9%±2,7 (209/327) пациентов с ХГД старше 18 лет заболевание протекало с цитолитической активностью (табл. 6.7).

Таблица 6.7 – Распределение пациентов по степени активности в разрезе возрастных групп, хронический гепатит В с дельта агентом (D), n=343, 2000-2018 гг.

№ пп	Возрастные группы	Всего	Без активности		С активностью		Из них					
			n	P%±m			Низкая		Умеренная		Выраженная	
							n	P%±m	n	P%±m	n	P%±m
1.	≤ 14 лет	12	2	–	10		2	–	8	–	-	–
2.	15-17 лет	4	2	–	3		1	–	1	–	–	–
3.	≥ 18 лет	327	118	36,1±2,7	209	63,9±2,7	116	55,6±3,6	72	34,4±3,3	21	10,0±2,1
a.	18-24 года	45	10	22,2±6,2	35	77,8±6,2	18	51,5±8,4	13	37,1±8,2	4	11,4±5,4
b.	25-44 года	189	71	37,6±3,5	118	62,4±3,5	64	54,2±4,6	40	33,9±4,4	14	11,9±3,0
c.	≥ 45 лет	93	37	39,8±5,1	56	60,2±5,1	31	55,4±6,6	19	33,9±6,3	6	10,7±4,1
	Всего	343	122	35,6±2,6	231	67,4±4,9	119	51,5±3,3	81	23,6±2,8	21	6,1±1,6

При этом, низкая активность встречалась у более половины больных из числа пациентов с активностью ($55,5\% \pm 4,6$, 116/209), умеренная - у трети пациентов ($34,4\% \pm 4,4$, 72/209). Повышение уровня трансаминаз более 10 норм – наблюдалось лишь у $10\% \pm 2,8$ (21/327). Распределение внутри возрастной группировки, показал отсутствие зависимости активности (цитоллиза) от возраста у лиц «18-24 года» и «25-44 года».

А у лиц « ≥ 45 лет», имеется тенденция более частой встречаемости «низкой активности» ($60,7\% \pm 6,5$) и низкой выявляемости «выраженной активности» ($5,4\% \pm 3,0$) по сравнению со сравниваемыми возрастными группами. У 64% анализируемых больных старше 18 лет ХГД – в цитолитически активной форме. Основное число которых, имели низкую (56%) и умеренную (34%) активности, а выраженная активность встречалась всего у 10% больных. При этом, достоверной разницы в распределении лиц старше 18 лет по активности гепатита в зависимости от внутри возрастной группировки не было.

6.2.1. Характеристика хронического гепатита В с дельта агентом у взрослых лиц

Для детальной характеристики семиотики болезни, проведен сравнительный анализ клинических проявлений ХГД, в зависимости от цитолитической активности гепатита (табл. 6.8). Несмотря на нормальные показатели АЛТ ($n=118$), больше половины пациентов без цитолитической активности, отмечали астению ($58,5\% \pm 4,5$, 69/118). 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 перепады настроения. так же имело место наличие боли в суставах ($12,7\% \pm 3,1$, 15/118) и мышцах ($7,6\% \pm 2,4$, 9/118), не связанных 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. Учитывая

общеизвестный факт, наличия зависимости выраженности клинических проявлений болезни от интенсивности цитолиза гепатоцитов, решено было анализ клинических проявлений в зависимости от цитолитической активности не проводить.

Таблица 6.8 – Частота симптомов интоксикационного синдрома, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	Без активности, n=118 (1)			С активностью, n=209 (2)			Р значение
		n	P%±m	95 % ДИ	n	P%±m	95 % ДИ	
1.	Астения	69	58,5±4,5	49,6-67,4	205	98,1±1,0	96,2-99,9	1-2 < 0,05
2.	Головная боль	24	20,3±3,7	13,1-27,6	154	73,7±3,0	67,7-79,7	1-2 < 0,05
3.	Плохой сон	21	17,8±3,5	10,9-24,7	130	62,2±3,4	55,6-68,8	1-2 < 0,05
4.	Артралгии	15	12,7±3,1	6,7-18,7	80	38,3±3,4	31,7-44,9	1-2 < 0,05
5.	Миалгии	9	7,6±2,4	2,8-12,4	85	40,7±3,4	34,0-47,3	1-2 < 0,05
6.	Эмоциональная лабильность	8	6,8±2,3	2,2-11,3	95	45,5±3,4	38,7-52,2	1-2 < 0,05

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.

Данные сравнения показывают, что почти все пациенты с цитолитической активностью (n=209) указывали на астению (98,1%±1,0), которая у пациентов с выраженной активностью гепатита имели интенсивный характер и были причиной адинамии (табл. 6. 9).

Таблица 6.9 – Частота симптомов диспепсического синдрома, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	Без активности, n=118 (1)			С активностью, n=209 (2)			Р значение
		n	P _% ±m	95 % ДИ	n	P _% ±m	95 % ДИ	
1.	Сниженный аппетит	17	14,4±3,2	8,1-20,7	191	91,4±1,9	87,6-95,2	1-2 < 0,05
2.	Боли/тяжесть в правом подреберье	34	28,8±4,2	20,6-37,0	153	73,2±3,1	67,2-79,2	1-2 < 0,05
3.	Тошнота	11	9,3±2,7	4,1-14,6	120	57,4±3,4	50,7-64,1	1-2 < 0,05
4.	Снижение толерантности к пище	20	16,9±3,5	10,2-23,7	117	56,0±3,4	49,3-62,7	1-2 < 0,05
5.	Рвота	-			48	23,0±2,9	17,3-28,7	
6.	Метеоризм	18	15,3±3,3	8,8-21,7	146	69,9±3,2	63,6-76,1	1-2 < 0,05
7.	Неустойчивость стула	15	12,7±3,1	6,7-18,7	118	56,5±3,4	49,7-63,2	1-2 < 0,05

Нарушение функции ЦНС в виде головной боли (73,7%±3,0), плохого сна (62,2%±3,4) отмечали треть, а эмоциональную лабильность – почти половина изучаемой группы (45,5%±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 гепатита указывали на сниженный аппетит (91,4%±1,9, 191/209), который у менее половины больных сопровождался тошнотой (57,4%±3,4, 120/209), чувством «не переваривания» пищи, «застоя» и тяжести в области желудка (56,0%±3,4, 117/209), а у каждого пятого – рвотой (23,0%±2,9, 48/209).

Одним из часто встречающихся жалоб, были «боли и/или тяжесть в области печени» (73,2%±3,1, 153/209). 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 Кера и симптом Ортнера редко были положительными и наблюдались лишь у пациентов с сопутствующей желчекаменной болезнью или обострением холецистита. Также имело место нарушение функции кишечника в виде метеоризма (69,9%±3,2, 146/209) и неустойчивости стула, со склонностью к запорам (56,5±3,4%, 118/209), обусловленными нарушением биоценоза кишечника и ферментативной недостаточности при длительной хронической патологии печени. Обращает на себя внимание то, что у пациентов без цитолитической активности гепатита, спектр клинических проявлений был тем же, за исключением рвоты. Частота встречаемости всех симптомов была значительно меньше, чем в сравниваемой группе.

Носовые кровотечения и кровоточивость дёсен, как признак нарушения синтеза факторов свертывания крови, значительно чаще ($p < 0.05$) встречались у больных с активным гепатитом (50,2%±3,5, 105/209 и 66,5%±3,3, 169/209 соответственно) и почти у каждого десятого – без активности (11,9%±3,0, 14/118 и 7,6±2,4%, 9/118, соответственно) (табл. 6.10). Нарушение пигментного обмена у основной части пациентов с активным ХГД проявлялось субиктеричностью склер (74,6%±3,0, 156/209), слабо насыщенным цветом мочи (70,8%±3,1, 148/209), особенно по утрам. Желтушность склер и кожи у больных активным гепатитом регистрировалась в 4-5 раз чаще, чем при неактивном ХГД, соответственно, средний уровень общего билирубина при активном гепатите превышал почти в 3 раза (41.4±4.8мкмоль/л) этот же показатель при неактивном гепатите (15.5±1,7мкмоль/л). Хотя лёгкая желтушность кожи отмечалась только в трети больных активным гепатитом (37,3%±3,3, 78/209), кожный зуд встречался значительно чаще (56,5%±3,4, 118/209). При этом, наличие зуда и его интенсивность часто не зависели от выраженности желтухи.

Обращает на себя внимание то, что пациенты даже с не резко выраженной желтухой с землисто-желтым цветом кожи («застойная желтуха»), часто жаловались на постоянный зуд по всему телу, особенно ночью.

Таблица 6.10 – Частота симптомов нарушения функции печени у больных хроническим гепатитом D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	Без активности, n=118 (1)			С активностью, n=209 (2)			Р значение
		n	P _% ±m	95 % ДИ	n	P _% ±m		
Геморрагический синдром								
1.	Носовые кровотечения	14	11,9±3,0	6,0-17,7	105	50,2±3,5	43,5-57,0	1-2 < 0,05
2.	Кровоточивость десен	9	7,6±2,4	2,8-12,4	169	66,5±3,3	60,1-72,9	1-2 < 0,05
Иктеричный синдром								
1.	Субиктеричность склер	23	19,5±3,6	12,3-26,6	156	74,6±3,0	68,7-80,5	1-2 < 0,05
2.	Субиктеричность кожи	8	6,8±2,3	2,2-11,3	78	37,3±3,3	30,8-43,9	1-2 < 0,05
3.	Кожный зуд	2	1,7±1,2	0,6-4,0	118	56,5±3,4	49,7-63,2	1-2 < 0,05
4.	Холурия	11	9,3±2,7	4,0-14,5	148	70,8±3,1	64,6-77,0	1-2 < 0,05

У больных с более ярким оттенком желтухи отмечался интенсивный зуд, со следами расчёсов по всему телу, с выраженной локализацией на коже живота и спины. У этих же больных при осмотре обнаруживался симптом «полированных» ногтей, характерный для хронической патологии печени.

Сравнительный анализ биохимических показателей функции печени, показал, что в 36,1 % (118/327) случаев уровень АЛТ был в пределах нормы, (табл. 6.11). Коэффициент де Ритиса, содержание общего билирубина, общего белка, альбуминов в крови и ПТИ были в пределах нормы.

Таблица 6.11 – Биохимические показатели функции печени, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели (ед. измерения)	Без активности, n=118 (1)		С активностью, n=209 (2)		Р значение
		M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ	
1.	АЛТ, выше N в раз, (мккат/л)	<u>0,7±0,02</u>	<u>0,7-0,8</u>	<u>5,3±0,4</u>	<u>4,6-6,1</u>	1-2 < 0,05
2.	АСТ, выше N в раз, (мккат/л)	<u>0,5±0,1</u>	<u>0,4-0,6</u>	<u>3,6±0,2</u>	<u>3,1-4,1</u>	1-2 < 0,05
3.	Коэффициент де Ритиса	<u>1,0±0,05</u>	<u>0,9-1,1</u>	<u>0,8±0,02</u>	<u>0,7-0,8</u>	1-2 < 0,05
4.	Общий билирубин (Мкмоль/л)	<u>15,5±1,7</u>	<u>12,2-18,9</u>	<u>41,4±4,8</u>	<u>32,1-50,8</u>	1-2 < 0,05
4.1.	прямой	<u>3,5±1,6</u>	<u>0,5-6,6</u>	<u>22,9±2,4</u>	<u>22,2-31,6</u>	1-2 < 0,05
4.2.	непрямой	<u>11,9±0,6</u>	<u>109-13,0</u>	<u>18,5±0,9</u>	<u>12,7-16,3</u>	1-2 < 0,05
5.	Общий белок, (г/л)	74,6±0,7	73,2-76,1	74,3±0,7	73,0-75,6	1-2 > 0,05
6.	Альбумины, (%)	39,2±0,5	38,3-40,1	39,4±0,5	38,4-40,3	1-2 > 0,05
7.	Протромбиновое время, (сек)	22,7±0,5	21,6-23,7	22,8±0,5	21,9-23,7	1-2 > 0,05
8.	Протромбиновый индекс, (%)	79,4±1,3	76,8-81,9	79,5±1,2	77,2-81,8	1-2 > 0,05
9.	Тимол проба, (Ед)	<u>7,0±0,4</u>	<u>6,3-7,7</u>	<u>10,3±0,5</u>	<u>9,4-11,3</u>	1-2 < 0,05

При этом, ПВ было несколько удлинено ($22.7 \pm 0,5$; и 12-15 сек, не активный ХГД и норма, соответственно), соответственно ПТИ выводимый из ПИ ($\text{ПТИ} = \text{ПВ}$ контрольной нормальной плазмы, в сек /ПВ пациента, в сек $\times 100$) [232] тоже был несколько снижен ($79,4 \pm 0,4$ и 90-105% не активный ХГД и норма, соответственно). Тимоловая проба была повышена на 40% ($7,0 \pm 0,4$; и 0-5, не активный ХГД и норма, соответственно).

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.

Для более детального изучения влияния разных уровней АЛТ на белково - синтетическую функцию и билирубиновый обмен, было решено проанализировать указанные лабораторные анализы в зависимости от активности гепатита. Из таблицы 6.12 видно, что коэффициент де Ритиса у пациентов с выраженной активностью был снижен со статистически значимой разницей по сравнению с больными с низкой активностью ($0,8 \pm 0,04$, и $0,6 \pm 0,04$, соответственно, $P < 0,05$). Это связано с тем, по мере усиления цитолиза гепатоцитов, уровень АЛТ повышается больше, чем АСТ, свидетельствуя о наличии апаптоза.

Нарушение пигментного обмена также было более значимо при наличии выраженного цитолиза гепатоцитов. При этом, общий билирубин был повышен до 3,5 раз и в основном был представлен прямой фракцией. Независимо от активности гепатита уровень общего белка оставался в пределах нормы. Содержание альбумина в сыворотке крови как при активной, так и неактивной форме ХГД было умеренно снижено -39,2-39,4% (норма до 55-60 %) ($40,1 \pm 0,5$, и $33,7 \pm 2,0$, низкая активность и выраженная активность, соответственно, $P < 0,05$).

Таблица 6.12 – Биохимические показатели функции печени у пациентов с активным хроническим гепатитом D, n=209, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели (ед. измерения)	Цитолитическая активность					
		низкая, n=116		умеренная, n=72		выраженная, n=21	
		M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ
1.	АЛТ, выше N в раз (мккат/л)	2,1±0,1	1,9-2,2	7,1±0,3	6,6-7,6	17,2±2,1	13,1-21,3
2.	АСТ, выше N в раз (мккат/л)	0,9±0,1	0,7-1,1	4,3±0,3	3,7-4,9	6,7±1,8	3,3-10,1
3.	<i>Коэффициент де Ритиса</i>	0,8±0,04	0,77-0,91	0,7±0,02	0,66-0,73	0,6±0,04	0,52-0,69
4.	<i>Общий билирубин (Мкмоль/л)</i>	25,9±3,2	19,6-32,2	55,1±11,5	32,7-77,8	70,3±12,7	45,4-95,3
4.1.	<i>прямой</i>	10,2±2,3	5,8-14,6	30,3±4,6	17,4-33,8	43,9±9,9	24,5-63,2
4.2.	<i>непрямой</i>	15,7±1,1	13,5-17,8	24,8±1,5	15,3-23,2	26,4±3,4	19,5-32,8
5.	<i>Общий белок (г/л)</i>	74,7±0,7	73,3-76,2	74,0±1,4	71,3-76,8	72,3±1,6	69,1-75,5
6.	<i>Альбумин (%)</i>	40,1±0,5	39,1-41,1	39,5±0,8	38,0-41,1	33,7±2,0	29,8-37,6
7.	<i>ПВ (сек)</i>	21,8±0,6	20,6-23,1	21,6±0,6	20,5-22,8	24,3±0,8	22,7-25,9
8.	<i>ПТИ (%)</i>	85,7±2,1	81,6-59,8	80,6±1,7	77,2-83,9	76,5±1,9	72,8-80,3
9.	<i>Тимол проба (Ед)</i>	9,7±1,0	7,8-11,6	9,6±0,6	8,5-10,8	11,5±1,0	9,6-13,5

ПТИ был достоверно снижены у больных с выраженной активностью (85,7±2,1 и 76,5±1,9 низкая активность и выраженная активность, соответственно, $P < 0,05$). Протромбиновое время было удлинённым (21,8-24,3 сек) и имела зависимость от активности гепатита. Тимоловая проба была повышена почти в два раза и имела более высокие показатели у пациентов с выраженной активностью (9,7-11,5 ед).

Таким образом, 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 свертывающей системы, что обуславливал геморрагический синдром, вплоть до развития ДВС.

Показатели коэффициента корреляции, свидетельствующие о силе и направлении связи указанных параметров представлены в табл. 6.13.

Таблица 6.13 – Коэффициент корреляции биохимических показателей функции печени у больных с активным хроническим гепатитом D, n=278, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	АЛТ, выше N в раз		АСТ, выше N в раз	
		Коэффициент корреляции Пирсона, r	Коэффициент детерминации, R^2 ($r^2 * 100, \%$)	Коэффициент корреляции Пирсона, r	Коэффициент детерминации, R^2 ($r^2 * 100, \%$)
1.	Альбумин, (%)	-0,34	0,11 (11)	-0,2	0,03 (3)
2.	Коэффициент де Ритиса	-0,3	0,09 (9)	-0,002	0,00(0)
3.	Общий билирубин (Мкмоль/л)	0,19	0,04 (4)	0,2	0,04 (4)

Показатели, имевшие статистическую разницу в зависимости от активности процесса, имели обратную умеренную связь показателя АЛТ с уровнем альбумина ($r = -0,3$, $R^2 = 0,11$) и с коэффициентом де Ритиса ($r = -0,30$, $R^2 = 0,09$), что указывает, на наличие влияния повышения АЛТ на снижение альбумина и коэффициента де Ритиса. Анализ показал, на слабое влияние

повышенной активности АЛТ на содержание билирубина в крови ($r=0,19$, $r^2=0,04$). Необходимо отметить, что повышение уровня АСТ имело более слабое влияние на указанные показатели, чем АЛТ, а коэффициент де Ритиса не имел взаимосвязи с повышением АСТ. Таким образом, у анализируемых больных ХГД в 36,1 % (118/327) случаев биохимические показатели функции печени были в норме. В то же время, повышение тимоловой пробы при отсутствии цитолиза гепатоцитов подтверждает наличие мезенхимального воспаления стромы печени. Удлинение ПВ и снижение ПТИ, свидетельствуют об активности факторов протромбинового комплекса (I, II, V, VII и X). У больных с активным ХГД, АЛТ была выше верхней границы нормы с размахом в 1,9-2,3 раза, с достоверным снижением коэффициента де Ритиса, за счет диссоциации увеличения АЛТ и АСТ. Имело место умеренное нарушение билирубинового обмена (19,6-95,3 ммоль/л) и снижение синтеза альбумина и факторов протромбинового комплекса. При этом, обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем АЛТ и альбумином и с коэффициентом де Ритиса и слабая прямая корреляционная связь между АЛТ и общим билирубином указывает на отсутствие тесной связи цитолиза гепатоцитов, белковобразовательной функцией печени и пигментным обменом у больных ХГД.

У всех 278 пациентов ХГД был подтверждён обнаружением HBsAg и a-HDV, была определена вирусная нагрузка (ВН) HBV и HDV, методом количественной ПЦР, у 39,6% (110/278) из них установлено неактивное течение ХГД. Учитывая большой размах вирусной нагрузки при гепатите D в ПЦР, пациенты разделены на три группы: 1-я группа – ВН менее 1000-10³, 10000-100000 – 2-я группа и более 10 миллионов – 3-я группа), по уровню количества вирусов гепатита В – на две группы (табл.6.14).

Анализ показал, в обеих группах более половины больных имели сочетание ВН HBV менее тысячу копий/мл и ВН HDV – 10000- 100000 копий/мл (68,2±4,4 % и 64,9±3,7%, без активности и с активностью, соответственно).

Таблица 6.14 – Сравнение вирусной нагрузки у больных с неактивным и активным хроническим гепатитом D, n=278, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Вирусная нагрузка, РНК HDV, копий/мл					
		Без активности, n=110 (1)			С активностью, n=168 (2)		
		$\leq 10^3$	10^4-10^6	$\geq 10^7$	$\leq 10^3$	10^4-10^6	$\geq 10^7$
1.	Вирусная нагрузка, ДНК HBV, копий/мл	$P_{\% \pm m}$	$P_{\% \pm m}$	$P_{\% \pm m}$	$P_{\% \pm m}$	$P_{\% \pm m}$	$P_{\% \pm m}$
2.	$\leq 10^3$	7,3±2,5	68,2±4,4	15,5±3,4	4,2±1,5	64,9±3,7	26,2±3,4
3.	10^4-10^6	3,6±1,8	5,5±2,1	-	-	4,8±1,6	-

Доля пациентов ВН HDV – более 10 миллионов достоверно увеличивался (15,5±3,4% и 26,2±3,4%) у больных с активностью, за счет уменьшения лиц с низким уровнем вируса дельта. Пациенты с ВН HBV в пределах 10^4-10^6 копий/мл встречались редко и в основном – у лиц молодого возраста. Учитывая, что по мере усиления репликации HDV, количество используемого для пенетрации в гепатоцит HBsAg уменьшается, соответственно ВН ВГВ снижалась по мере нарастания активности процесса.

Результаты нашего анализа вирусной нагрузки в динамике и особенности течения и тяжести ХГД в зависимости от уровня ВН согласуются с описанными и опубликованными данными к.м.н. Анарбаевой Ж.А., в связи с чем решено их в данной работе не приводить [178].

Количество тромбоцитов соответственно, тромбоцит (доля тромбоцитарной массы в объеме крови) был несколько снижен у пациентов с активным гепатитом D (табл. 6.15).

Таблица 6.15 – Показатели гемограммы, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Без активности, n=118 (1)		С активностью, n=209 (2)		Р значение
		M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ	
Красная кровь						
1.	Эритроциты	4,0±0,1	3,9-4,2	4,3±0,04	4,2-4,3	1-2 > 0,05
2.	Гемоглобин	134,5±2,2	130,3-138,8	143,3±1,5	140,4-146,3	1-2 > 0,05
3.	Цветовой показатель	1,0±0,01	0,9-1,0	1,0±0,02	1,0-1,0	1-2 > 0,05
4.	СОЭ	8,1±0,7	6,8-9,4	6,9±0,5	5,9-7,9	1-2 > 0,05
Гранулоциты						
1.	Лейкоциты	4,7±0,1	4,5-5,0	5,1±0,2	4,7-5,5	1-2 > 0,05
2.	Палочкоядерные нейтрофилы	2,7±0,2	2,4-3,1	3,1±0,3	2,6-3,6	1-2 > 0,05
3.	Сегментоядерные нейтрофилы	53,7±1,0	51,8-55,7	51,6±0,7	50,1-53,0	1-2 > 0,05
4.	Эозинофилы	1,9±0,1	1,6-2,1	2,5±0,2	2,2-2,8	1-2 > 0,05
5.	Базофилы	0,2±0,04	0,1-0,2	0,3±0,5	0,2-0,3	1-2 > 0,05
Агранулоциты						
1.	Лимфоциты	39,1±1,0	37,1-41,1	40,3±0,8	38,8-41,7	1-2 > 0,05
2.	Моноциты	4,1±0,3	3,6-4,6	4,3±0,2	3,9-4,6	1-2 > 0,05
Показатели гемостаза						
1.	Тромбоциты	220±5,4	209,9-231,2	160,8±6,3	148,4-173,2	1-2 < 0,05
2.	Средний объем тромбоцитов	9,2±0,2	8,8-9,5	9,1±0,2	8,8-4	1-2 > 0,05
3.	Тромбокрит	0,2±0,01	0,18-0,20	0,09±0,01	0,07-0,1	1-2 < 0,05

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. Показатели индекса интоксикации были в пределах нормы (табл.6.16).

Таблица 6.16 – Показатели интегральных лейкоцитарных индексов, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Без активности, n=118 (2)		С активностью, n=209 (3)	
		M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ	M±m	95 % ДИ
Индексы неспецифической реактивности							
1.	Лейкоцитарный индекс (ЛИ)	0,41±0,03	0,4-0,5	0,8±0,1	0,7-1,0	0,9±0,1	0,8-1,0
2.	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)	5,34±0,59	4,1-6,5	14,6±0,9	12,8-16,4	14,2±0,7	12,8-15,7
3.	Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ)	8,73±1,26.	6,2-11,2	27,3±1,3	24,7-30,0	23,6±1,1	21,5-25,6
4.	Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ)	11,83±1,31	9,2-14,4	20,7±1,4	17,9-23,5	19,0±1,0	17,0-21,0
Индексы активности воспаления							
1.	Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ)	1,87±0,76.	0,4-3,4	0,3±0,04	0,3-0,4	0,3±0,03	0,3-0,4
2.	Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)	4,56±0,37	3,9-5,3	8,1±0,6	6,9-9,3	8,6±0,6	7,3-9,9
Индексы интоксикации							
1.	Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа	0,62±0,09 – 1,6±0,5	0,6-2,6	1,0±0,1	0,9-1,2	0,9±0,04	0,8-0,9
2.	Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм), по В.К. Островскому и др.	1,0±0,5	0,6-2,6	1,5±0,1	1,3-1,7	1,4±0,1	1,2-1,6
3.	Ядерный индекс Даштаянца Г.Д. (ЯИ).	0,05±0,1		0,1±0,01	0,1-0,1	0,1±0,01	0,1-0,2
4.	Реактивный ответ нейтрофилов (РОН)	10,6±2,1	6,5-14,7	2,2±0,3	1,7-2,8	1,9±0,2	1,5-2,3
5.	Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	1,96±0,56	0,9-3,1	1,5±0,1	1,3-1,7	1,4±0,1	1,2-1,6

Таким образом, у взрослых больных, так же как при ОГД и ХГД у детей, имели место активация гранулоцитов (повышение ИСЛК), развитие инфекционной интоксикации (повышение ИЛГ), преобладание микрофагальной системы (повышение ИСНМ), напряжение эффекторного, клеточного звена иммунологического процесса (повышение ИСНМ, ИСНЛ и ИСЛМ) и преобладание гиперчувствительности замедленного типа (повышение ИСЛЭ).

Гепатомегалия УЗ методом была обнаружена почти у каждого второго больного ХГД, независимо от его активности ($55,0 \pm 3,4\%$, 115/209 и $55,9 \pm 4,6\%$, 66/118, с и без активности, соответственно) (табл. 6.17).

Таблица 6.17 – Частота встречаемости гепато – и спленомегалии, хронический гепатит D, n=327, 2000-2018 гг.

№ пп	Выявлено по УЗИ	Без активности, n=118			С активностью, n=209			Р значение
		n	$P \pm m$	95 % ДИ	n	$P \pm m$	95 % ДИ	
1.	Гепатомегалия	66	$55,9 \pm 4,6$	47,0-64,9	115	$55,0 \pm 3,4$	48,3-61,8	$1-2 > 0,05$
2.	Спленомегалия	30	$25,4 \pm 4,0$	17,6-33,3	149	$71,3 \pm 3,1$	65,2-77,4	$1-2 < 0,05$

Поверхность печени у всех была гладкая, края четкие, паренхима средне зернистая. Диаметр портальной вены в среднем составил $10,5 \pm 0,6$ мм. Увеличение селезенки значительно чаще ($p < 0,05$) регистрировалось у больных с активной формой ХГД ($71,3 \pm 3,1\%$; 95% ДИ 65,2-77,4 и $25,4 \pm 4,0\%$; 95% ДИ 17,6-33,3, $P < 0,05$, 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, свидетельствуя о его тяжести.

Динамическая фиброэластография печени аппаратом «Фиброскан» проведена 196 пациентам с ХГД, из них, у 40,3% (79/196) плотность печени была в пределах нормы. Анализ распределения степени фиброза (по METAVIR [233]), показал, что у пациентов с не активным ХГД отсутствие фиброза (F0, менее 5,8 кПа) установлено у 16,5±4,2%, тогда как у больных с активным гепатитом D таковых было всего 4,3±1,9%, т.е., в 3,8 раза меньше, чем в сравниваемой группе (P<0,05) (табл. 6.18).

Таблица 6.18 – Данные динамической фиброэластографии, хронический гепатит D, n=196, 2000-2018 гг.

№ пп	Стадии фиброза (кПа)	Без активности, n=79 (1)			С активностью, n=117 (2)			Р значение
		n	P _{%±m}	95% ДИ	n	P _{%±m}	95% ДИ	
1.	0 (до 5,8)	13	16,5±4,2	8,3-24,6	5	4,3±1,9	0,6-7,9	1-2 < 0,05
2.	1-4 (> 5,9)	66	83,5±4,2	75,4-91,7	112	95,7±1,9	92,1-99,4	1-2 < 0,05
3.	1 (5,9-7,2)	18	22,7±4,7	13,5-32,0	8	6,8±2,3	2,3-11,4	1-2 < 0,05
4.	2 (7,3-9,5)	19	24,1±4,8	14,6-33,5	29	24,7±4,0	17,0-32,6	1-2 > 0,05
5.	3 (9,6-13,5)	16	20,2±4,5	11,4-29,1	43	36,8±4,5	28,0-45,5	1-2 > 0,05
6.	4 (>13,6)	13	16,5±4,2	8,3-24,6	32	27,4±4,1	19,3-35,4	1-2 > 0,05

Почти у половины пациентов с не активным ХГД был выявлен фиброз «F1» и «F2» - (22,7±4,7% и 24,1±4,7%, соответственно). У больных с активным ХГД «F1» в печени встречался в 3,3 раза реже, а доля «F3» и «F4» была чаще, чем в сравниваемой группе.

Несмотря на то, что у определённой части больных с не активным (16,5±4,2%) и активным ХГД (27,4±4,1) была установлена «F4», клинико-лабораторного подтверждения цирроза печени у них не было. Напоминаем, что

изначально в разработку пациенты с УЗ картиной цирроза печени включены не были, так же сохранность белково- образовательной функции печени (общий белок, альбумин), которая косвенно подтверждает отсутствие клинических признаков цирроза.

Известна особенность патоморфологических изменений в печени при гепатите D, в виде «значительного преобладания некротических изменений над воспалительными» [224]. То есть, наличие некротически измененной ткани печени, обеспечивает ускоренное прохождение ультразвука при фиброэластографии и показывает высокий kPa, создавая впечатление развития фиброзной ткани. При этом, отсутствие изменения архитектоники «чудесной сети печени», сохранение гепатопетальности кровообращения объясняет отсутствие УЗ признаков цирротизации печени при высоких показателях фиброэластографии. Учитывая, что на показатели фиброэластографии оказывают влияние процессы воспаления-цитоллиза – высокие показатели аминотрансфераз и жировая болезнь печени, сопутствующие вирусному гепатиту, судить о наличии или отсутствии цирроза печени следует при наблюдении в динамике течения болезни. Для подтверждения полученных данных, решено было изучить дополнительные методы оценки фиброза, в виде не инвазивных тестов: APRI и FIB-4, полученных на основании лабораторных показателей функции печени (табл. 6. 19). Высокая вероятность фиброза была у $20,4 \pm 2,9\%$ пациентов по APRI и $32,1 \pm 3,3\%$ - по FIB-4. Согласно последнему тесту доля пациентов, которым было «необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени» была относительно меньше, чем при APRI ($56,1 \pm 3,5\%$ и $42,3 \pm 3,5\%$, APRI и FIB-4, $P < 0,05$). Данные сравниваемых тестов совпадают – у 25% пациентов «вероятность развития выраженного фиброза» – F2 и выше – была низкой ($23,5 \pm 3,0\%$ и $25,5 \pm 3,1\%$, APRI и FIB-4, $P > 0,05$). При этом коэффициент Каппы Коэна (каппа) составил 0,7 свидетельствуя о достаточно высокой степени «согласия – совпадения оценки» между APRI и FIB-4.

Таблица 6.19 – Данные неинвазивных тестов при хроническом гепатите В с дельта агентом, 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
3.	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
4.	≥2,1***	40	20,4±2,9	14,8- 26,1	≥3,26***	63	32,1±3,3	25,6- 38,7
5.		196				196		

Примечание * низкая вероятность выраженного фиброза печени (F2 и выше)

** необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени

*** высокая вероятность фиброза или цирроза печени.

Сравнительный анализ данных не инвазивных тестов показал, что по фиброэластографии доля случаев с F0 и F1 составили 22,4±3,0 % (95% ДИ 16,6-28,3, 44/196), что совпадает с данными обеих тестов не инвазивной оценки фиброза по группе «низкая вероятность выраженного фиброза печени (F2 и выше)» (то есть наличие «F1» не исключается) (см табл. 6.22.). Доля лиц с F2-F3 составила 54,6±3,6 % (95% ДИ 47,6-61,6, 107/196) и не имела статистически значимой разницы с группой кому «необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени», так как вероятность фиброза не исключается и требуется систематический мониторинг. А доля пациентов с F4 (45/196, 23,0±3,0%; 95% ДИ 17,1-28,8) так же совпадала с таковой группы с «высокой вероятностью фиброза или цирроза печени» при оценке неинвазивными тестами.

Статистические расчеты мер связи показали, что APRI имеет сильную корреляционную связь с АСТ ($r=0,7$, $R^2=44\%$), а коэффициент детерминации свидетельствовал, что уровень влияния указанного фермента на тест составил 44% (табл.6.20).

Таблица 6.20 – Коэффициент корреляции не инвазивных тестов, хронический гепатит D, n=196, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели (ед. измерения)	APRI		FIB4	
		Коэффициент корреляции Пирсона, r	Коэффициент детерминации, R^2 ($R^2 * 100, \%$)	Коэффициент корреляции Пирсона, r	Коэффициент детерминации, R^2 ($R^2 * 100, \%$)
1.	АСТ (мккат/л)	0,66	0,44 (44)	0,3	0,1 (1)
2.	Тромбоциты	- 0,6	0,34 (34)	-0,74	0,54 (54)
3.	АЛТ (мккат/л)	0,5	0,24 (24)	-0,0	0,00 (0)
4.	Тимоловая проба, ед	0,5	0,23 (23)	0,5	0,03 (3)
5.	Фиброскан (Кра)	0,3	0,08 (8)	0,3	0,09 (9)
6.	Возраст, лет	- 0,2	0,02 (2)	0,3	0,11 (11)

FIB4 имел сильную обратную корреляционную зависимость от уровня тромбоцитов ($r=- 0,7$, $R^2=54\%$), то есть, чем ниже количество тромбоцитов, тем выше, указанный тест (Рис 6.6). Полученные результаты были очевидны, так как основными составляющими формулы расчета не инвазивных тестов были показатель АСТ и число тромбоциты (соответственно).

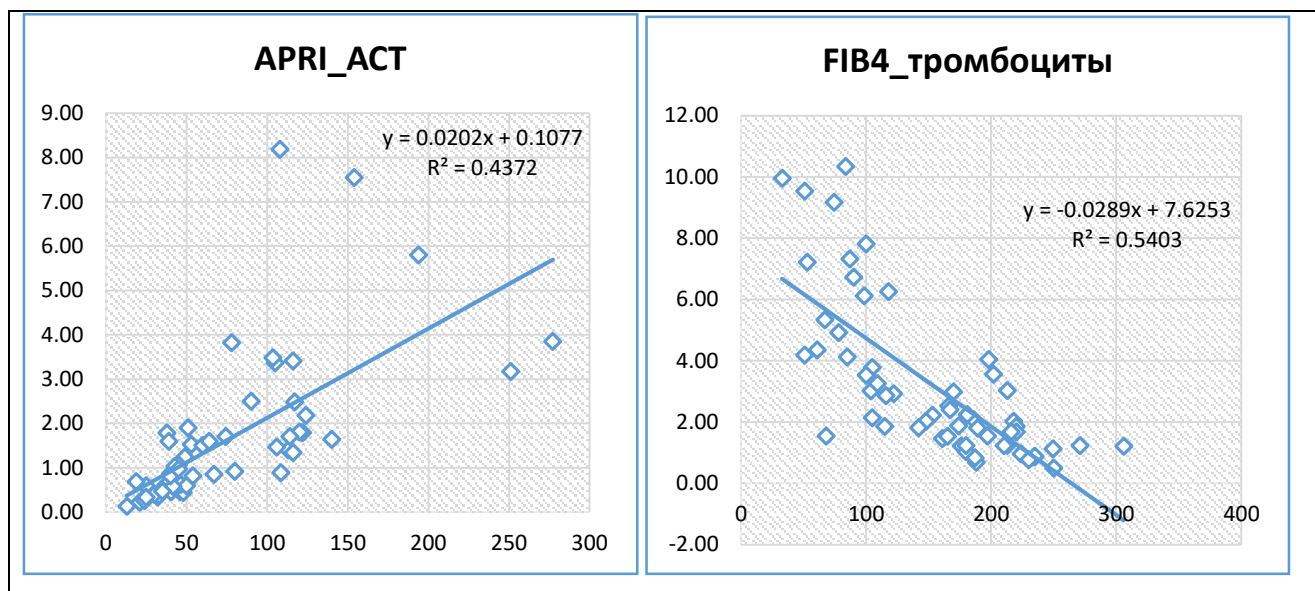


Рис. 6.6. Коэффициент корреляции неинвазивных тестов оценки фиброза, хронический гепатит В с дельта агентом, n=196, 2000-2018 гг.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с «высоким риском развития фиброза печени» по APRI и FIB-4 доля случаев с F4 по METAVIR, достоверно увеличивалась, а F0 и F1 уменьшалась по сравнению с группой больных с «низкой вероятностью выраженного фиброза печени» (Рис. 6.7.).

Таким образом, при оценке степени фиброза при ХГД с применением неинвазивных тестов (APRI и FIB-4) и динамической фиброэластографии полученные результаты совпали (METAVIR), что при отсутствии доступа к исследованию аппаратом Фиброскан, позволяет рекомендовать использование неинвазивных тестов для оценки фиброза печени. При этом, определено, что, у $90,8 \pm 2,1\%$ (178/196) плотность печени свыше 6,0 кПа (F1-4), $77,6 \pm 3\%$ (152/196) – F2-4; $53,1 \pm 3,6\%$ (104/196) - F3-4 при отсутствии УЗ признаков цирротизации печени, что является патоморфологической особенностью гепатита. Данный факт требует обязательной интерпретации результатов исследования Фиброскан в сочетании с УЗ исследованием печени (поверхность и края печени, размеры воротной и селезеночной вены, развитие коллатералей и гепатопетальности /гепатофугальности кровотока и т.д).

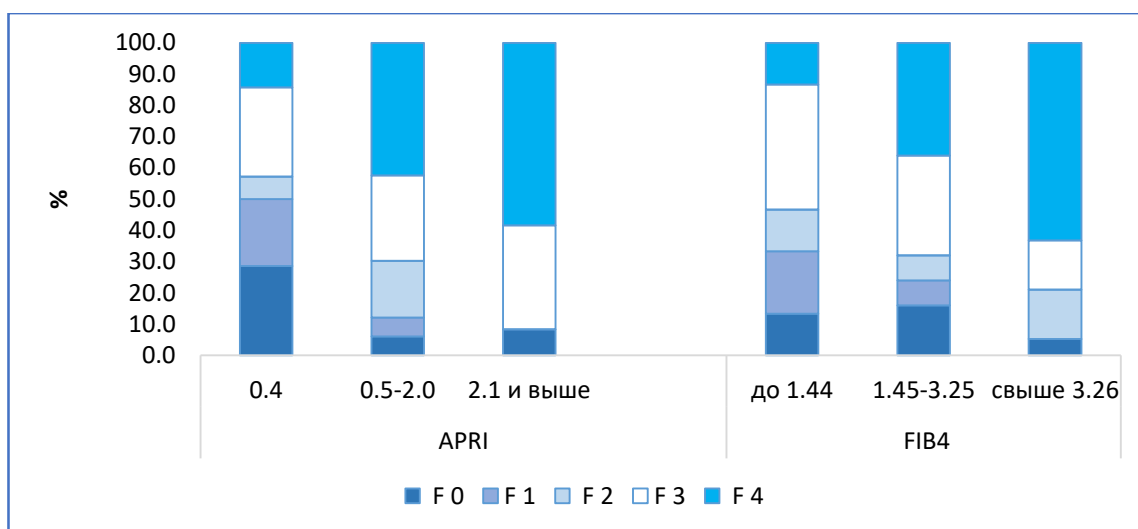


Рис. 6.7. Распределение стадии фиброза по METAVIR (kPa) по градациям неинвазивных тестов, хронический гепатит В с дельта агентом, n=196, 2000-2018 гг.

Из наблюдаемых 327 больных ХГД, противовирусную терапию (ПВТ) получили 105 (49,5%), из них женщин – 58,1% (61/105). Так как, основными препаратами лечения являлись интерфероны (ИФН), при подготовке к ПВТ, учитывали состояние больного, отсутствие противопоказаний к ИФН, приверженность к терапии, а также, платежеспособность пациента. Перед назначением препарата проводили психо-социальное консультирование по неизбежным нежелательным (побочным) явлениям интерферонотерапии, выработке приверженности и изменения поведенческого образа жизни во время лечения и после него. При выборе противовирусных препаратов, наряду с медицинскими показаниями, учитывались и потребности пациентов: совпадение времени получения уколов с рабочим временем, доступности услуг медицинской сестры и препаратов ИФН по цене, наличие условий для хранения препарата (холодильник и т.д).

Абсолютному большинству пациентов в качестве ПВТ были назначены пегилированные ИФН (94,3%, 99/105). Из них Пег ИФН α -2a (Пегасис), 180 мкг/неделю получили 12,1% (12/99), цепегилированный ИФН α -2b (Альгерон), в дозе 1,5 мкг/кг/нед. – 58,6% (58/99) и комбинацию последнего препарата с

аналогом нуклеозида гуанозина – Энтекавиром, 0,5 мг в день – получали пациенты с наличием ВН HBV и HDV (29,3%, 29/99) (Рис. 6.8.).

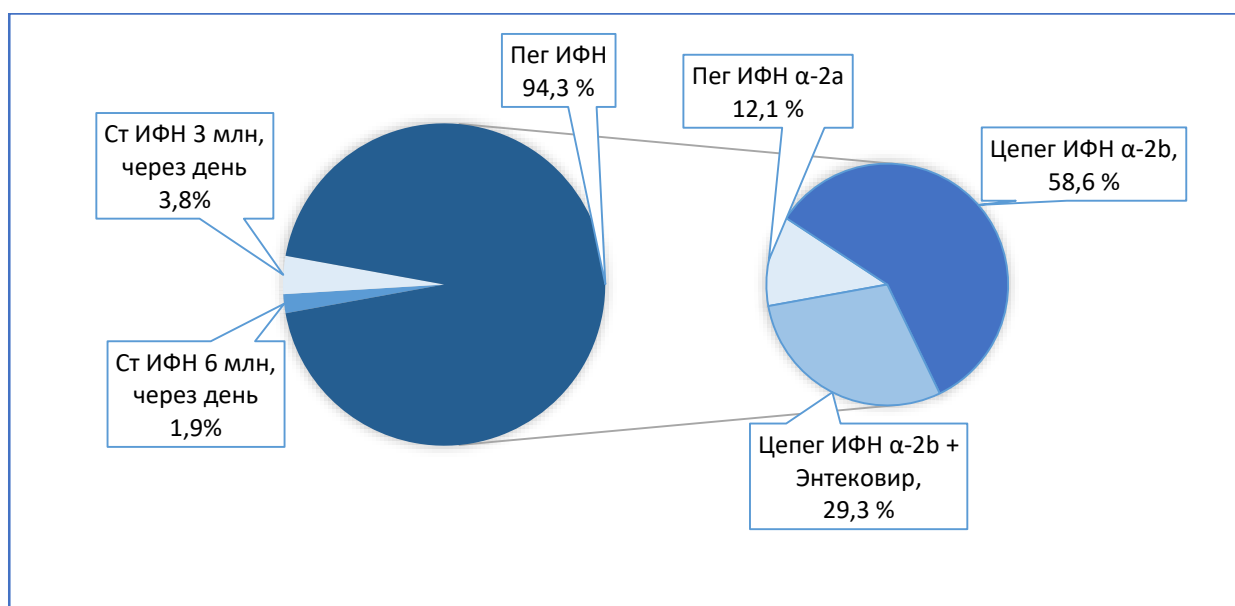


Рис. 6.8. Структура противовирусной терапии, хронический гепатит D, n=105, 2015-2019 гг.

Стандартный ИФН (Интерфераль) был назначен шестерым больным, из них двое получили в дозе 6 млн, через день, в/м, 5 уколов и перешли на 3 млн, из-за побочных явлений. Четверым пациентам изначально было назначено по 3 млн Интерфералья, в итоге, все шестеро получили лечение в течение 2-3 месяцев. В последующем, трое самостоятельно прервали ПВТ из-за выраженного астеновегетативного синдрома и психо-эмоциональной лабильности, влияющей на качество жизни. Остальные трое больных перешли на Цепегилированный ИФН α-2b (Альгерон), из-за удобства в применении - 1 раз в неделю.

Почти у всех пациентов в течение первого месяца терапии отмечался ранний 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). С второго-третьего месяца ПВТ отмечали похудение (95,2%, 100/105), выпадение и изменение качества волос, ломкость и тусклость ногтей (100%). При этом, лихорадка сохранялась в течение первого месяца у 19 пациентов (18,1 %), артралгии и краниалгии у 32 (30,5%), а плаксивость, раздражительность набирала интенсивность на фоне терапии почти у всех больных. Двое пациентов, получающих Пегасис отреагировали на первое введение препарата лихорадкой, артралгиями и миалгиями не выраженного характера, в последующем, указанные симптомы, не наблюдались, отмечали только выпадение волос и психоэмоциональную лабильность, на фоне раннего вирусологического ответа. Следует отметить, что в первые 2-3 мес ПВТ в общем анализе крови изменения не наблюдались.

Из-за выраженности лейкопении, тромбоцитопении ПВТ была отменена 18 (17,1%) пациентам в сроке от 12-36 недель лечения. Самостоятельно отменили препарат, из-за финансовых проблем – 13,3 % (14/105) и выехали в РФ для работы и продолжения лечения 12 (11,4 %) пациентов. Соответственно, получили ПВТ 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%) (Табл. 6.21).

Таблица 6.21 – Данные по мониторингу за вирусной нагрузкой на фоне лечения ПВТ, n=61, 2015-2019 гг.

Недели ПВТ	Получали ПВТ	Вирусологический ответ	
	n	n	%
Старт ПВТ	105	-	-
12 недель	86	85	98,8
24 недель	71	65	91,6
48 недель	61	53	86,9

При этом стартовая позиция составляла 7 и 6 \log_{10} , то есть 10^7 и 10^6 копий/мл (цепег ИФН α -2b и цепег ИФН α -2b+энтекавир, соответственно). На 12-й неделе ПВТ нагрузка HDV в среднем снизилась до $\approx 2 \log_{10}$ 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.

Почти у всех была потеря массы тела, выпадение волос, психоэмоциональная лабильность, плаксивость у женщин, анемия, лейкопения, тромбоцитопения. 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 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. (Табл. 6.22).

Таблица 6.22 – Данные по мониторингу за вирусной нагрузкой после отмены ПВТ

Недели после ПВТ	Под наблюдением	Вирусологический возврат		Вирусная нагрузка HDV, на копий/мл
	n	n	%	
12 недель	36	8	22,2	$<10^2$
24 недель	28	18	64,2	10^3
48 недель	16	15	93,8	10^{3-5}

Через 24 недели после отмены ПВТ, у 18 из 28 пациентов (64,3%), которые прошли лабораторный мониторинг были обнаружены вирусы гепатита D. У 10 из 18 были обнаружены вирусы гепатита В в пределах 2-3 \log_{10} . 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 15 больных, 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 астеновегетивный 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, в результате ПВТ больных ХГД препаратами пег ИФН в течение 48 недель вирусологический ответ был достигнут у 87% (53/61). Вирусологический возврат через 3 месяца отмечен у 22,2% (8/36) пациентов, прошедших мониторинг. При этом вирусная нагрузка была значительно ниже первоначальной – в среднем на уровне $3 \log_{10}$. Обострения клинических проявлений пациенты не отмечали, самочувствие оставалось удовлетворительным, признаки нежелательного явления ИФН регрессировали (восстанавливался рост волос, вес и тд). Через 48 недель после отмены ПВТ у 94% больных, которые прошли контрольное обследование, был вирусологический возврат с клиническими и лабораторными проявлениями активного гепатита. При этом отмечалось снижение плотности печени по данным фиброскан.

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 активным хроническим гепатитом все симптомы интоксикации, нарушения функции пищеварительного тракта, билирубинового

обмена и др. превышали аналогичные показатели неактивного ХГД. Поэтому, при определении активности гепатита необходимо ориентироваться не только на показатели цитолиза гепатоцитов, но еще и на клинические проявления болезни, нарушения функций печени.

У пациентов с цитолитической активностью, наиболее часто из симптомов интоксикации встречались: астения, краниалгия, эмоциональная лабильность, миалгия и артралгия; из признаков нарушения функций пищеварительного тракта: диспепсия, сниженная толерантность к пищевым нагрузкам, нарушение функции кишечника (метеоризм, неустойчивость стула со склонностью к запорам), из признаков нарушения свертывающей системы: носовые кровотечения и кровоточивость дёсен на фоне субиктеричности или редко, иктеричности склер и кожи, зуда кожи и холурии. Обследование на уровне ПМСП на маркеры вирусных гепатитов В и D всех пациентов, имеющих указанную клинику, которые часто получают лечение по поводу хронического холецистита, панкреатита и др. болезней органов гепатобилиарной системы, поможет ранней диагностике ХГД.

6.2.2. Клиническая характеристика хронического гепатита В с дельта агентом в зависимости от субтипов HBV и генотипов HDV

Молекулярно-генетическим методом исследования, путем ПЦР секвенирования, было обследовано в Федеральном бюджетном учреждении науки (ФБУН) «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» 64 образца крови больных с ХГД. Из них у двоих пациентов был выявлен 2-й генотип вируса гепатита D (HDV-2), у остальных 62 идентифицирован - HDV-1. Изучение вируса гепатита В, выявило три субтипа генотипа D, из них у пациентов с HDV-1 были выявлены HBV-D1 у 44 (68,8%), HBV-D2 у 13 (20,3%) и HBV-D1 у 7 (10,9%) случаев. А у обоих пациентов HDV-2, был 2-й субтип вируса гепатита В (HBV - D2) (Табл. 6.23)

Таблица 6.23 – Распределение больных по полу, в зависимости от субтипов вируса гепатита В и генотипов D, ХГД, n=64.

	Всего		муж		жен	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
HDV-1						
HBV - D1	44	71,0±5,8	19	65,5±8,8	25	75,8±7,5
HBV - D2	11	17,7±4,8	8	27,6±8,3	3	9,1±5,0
HBV - D3	7	11,3±4,0	2	6,9±4,7	5	15,2±6,2
	62		29		33	
HDV-2						
HBV - D2	2		1		1	
	64		30	46,9	34	53,1

В общей группе больных, гендерное распределение не имело статистически значимой разницы (46,9% и 53,1%, мужчины и женщины, соответственно). При этом, видно, что среди пациентов с субтипом D1 и D3 вируса гепатита В (ВГВ), чаще встречались женщины, тогда как ВГВ-D2 больше выявлен у мужчин.

Территориальное распределение, показало, что сочетание HDV-1 с HBV - D1 выявлен у жителей гг. Бишкек и Ош, Джалал – Абадской и Ошской областей, HBV - D1 - г. Бишкек, Джалал – Абадской и Таласской областей и HBV - D3 - гг. Бишкек и городе Кызыл Кыя Баткенской области, Джалал – Абадской и Ошской областей. Сочетание всех трёх субтипов HBV с HDV-1– выявлены в г. Бишкек и Джалал – Абадской области. У двоих жителей Джалал – Абадской области – выявлен субтип HDV-2/ HBV-D2 (Табл. 6.24). У 17 больных из 64 (26,5%) случаев выявлены «клинически значимые мутации, которые отвечают за развитие изменения некоторых характеристик болезни.

Таблица 6.24 – Распределение больных по областям, в зависимости от субтипов вируса гепатита В и генотипов D, ХГD, n=62.

Названия строк	Баткен (К-кия)	г. Бишкек	г. Ош	Джалал Абад	Ош обл	Талас	Всего
HDV-1							
HBV - D1		18	7	6	13		44
HBV - D2		2		8		1	11
HBV - D3	1	4		1	1		7
HDV-2							
HBV - D2				2			2
Всего	1	24	7	17	14	1	64

Примечание – учитывая малое число больных по некоторым регионам, данные представлены в абсолютных цифрах [198].

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 (Табл. 6.25). 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 двух женщин с HBV - D1, у двух мужчин с HBV – D2 и одной женщины HBV – D3. Мутация, отвечающая за «Ограничение возможности терапии- M133I» выявлена у двух женщин с HBV - D1 (11,8%). Обращает на себя внимание то, что из 12 больных HBV - D1, у шести - имела место мутация, отвечающая за развитие ГЦК, из них пятеро были мужчины (37,3%). Риск развития ГЦК на фоне цирроза печени определялся ещё у двоих пациентов (11,8%) из указанной группы.

Таблица 6.25 - Распределение по мутациям в зависимости от субтипов вируса гепатита В и генотипов D, ХГD, n=17.

	HBV - D1, n=44		HBV - D2, n=13	HBV - D3, n=7	Всего, n=64
	жен	муж	муж	жен	
134N, R122K,128V	2		3*	1	6
M133I	2				2
Протяженные делеции, отвечающие за развитие ГЦК	1	5*			6
Мутации, ассоциированные с развитием цирроза и ГЦК	1*	1			2
Сайты лекарственной устойчивости Р-области, связанные с развитием резистентности к адефовиру, тенофовиру, энтекавиру		1			1
Всего	6	7	3	1	17

Примечание: 1-* - имеется по одному летальному случаю

2- учитывая малое число больных по некоторым регионам, данные представлены в абсолютных цифрах [198].

В настоящее время, у троих пациентов из 17 случаев, имеющих мутации гепатит, завершился летально. Мужчина, 37 лет, из группы, имеющих 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 (ГЦК)» умер от первичного рака печени.

Учитывая, что у основного числа пациентов обнаружен HDV-1, решено изучить у них стадию болезни в настоящее время, в зависимости от субтипов HBV. Двое пациентов, имеющих HDV-1, были исключены из анализа, в связи с малым числом подобных случаев. Из 62 случаев, 9 больных были исключены, в связи с отсутствием достоверных данных по стадии болезни на сегодняшний день (в последние годы не обращаются). Данные таблицы 6.26 указывают, из анализированных 36 больных с HBV-D1 у 24 (66,7) больных клиника соответствует хронической стадии болезни.

Таблица 6.26 - Распределение больных по диагнозам, в зависимости от субтипов вируса гепатита В, ХГД, n=62.

	Нозологии	HBV-D1, n=36		HBV-2, n=10	HBV-D3, n=7	Всего, n=53	
		n	%±m	n	n	n	%±m
1.	Хронический гепатит без активности	10	27,8±7,5	4	4	17	32,1±6,4
2.	Хронический гепатит с активностью	14	38,8±8,1	5	3	24	45,2±6,8
3.	Цирроз печени	9	25,0±7,2	1		10	18,9±5,4
4.	Гепатоцеллюлярная карцинома	3	8,3±4,6			2	3,8±2,6

Цирроз печени, разной степени выявлен у девяти больных (25%), умерли от ГЦК -3 (8,3%). У 9 больных с HBV-D2 из 10, развилась хроническая форма

гепатита, а у одного-цирроз печени. В то же время, у пациентов с HBV-D3 заболевание протекало в хронической стадии, без перехода в цирроз печени. Учитывая, характеристику клинических проявлений болезни хронического гепатита В с дельта агентом, которая была представлена выше, решено семиотику симптомов повторно не описывать.

Таким образом, пациенты с первым генотипом вируса гепатит D (HDV), имели сочетание со всеми тремя субтипами D генотипа вируса гепатита В (HBV). У двух пациентов отмечалось сочетание второго генотипа HDV и второго субгенотипа HBV. У больных из г. Бишкек и Джалал-Абдаской области встречались все три субтипа HBV. У 26%, обследованных больных, выявлены «клинически значимые мутации HBV: отвечающие за «Возможность репликации вируса, несмотря на вакцинацию и препятствующие выявлению вируса (134N, R122K, 128V)» установлены у 6 больных, за «Ограничение возможности терапии- M133I» - у 2, за развитие ГЦК - у 6 и риск развития ЦП и ГЦК – у 2 пациентов. К настоящему времени имеются летальные случаи от ГЦК и ЦП в группах с указанными мутациями.

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 (25%) и ГЦК (8,3%), то есть имело 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 с вторым и третьим субгенотипом HBV, в основном развивалась хроническая форма гепатита В с дельта агентом. Для более углубленного изучения представленных данных, необходимо продолжить исследования в этом направлении, с включением в анализ большего числа больных с HBV – D2 и HBV – D3.

6.2.3. Клиническая характеристика хронического гепатита В с дельта агентом у детей и подростков

Несмотря на малочисленность больных младше 17 лет ($n=16$), решено изучить клинические проявления болезни отдельно от взрослых, в силу физиологических особенностей иммунно-опосредованного ответа организма на вирусы гепатитов [234]. Все дети ($n=12$, $(12,1\pm 0,7$ лет, $\text{min}-8,1$ лет, $\text{max}-14,1$ лет) и подростки ($n=4$) ($15,0\pm 0,6$ лет, $\text{min}-8,1$ лет, $\text{max}-17,4$ лет) получали лечение в РКИБ.

Распределение выраженности цитолиза в возрастных группах показало, что у двоих из 12 детей трансаминазы были в норме (см. табл. 6.5). Указанные дети были направлены на консультацию и госпитализацию по категорическому настаиванию родителей. Из 10 детей, имеющих активный гепатит, у двоих была низкая активность, у 8 – умеренная. У двоих из четырех подростков трансаминазы были в норме, получали плановое стационарное лечение. У одного – была низкая, у другого - умеренная активность гепатита.

Слабость, вялость наблюдалась у большинства больных, независимо от активности процесса ($3/4$ и $11/12$, без активности и с активностью, соответственно) (табл. 6.27). Нарушения функции пищеварения в виде сниженного аппетита, боли в животе, в правом подреберье и 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. Так же, 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.

Таблица 6.27 – Частота встречаемости симптомов у детей и подростков, в зависимости от активности хронического гепатита D, n=16, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	Без активности, n=4	С активностью, n=12	с активностью	
				Низкая, n=3	Умеренна я, n=9
Интоксикационный синдром					
1.	Слабость, вялость	3	11	2	9
2.	Лихорадка	-	2	2	
Диспепсический синдром					
1.	Сниженный аппетит	2	9	2	7
2.	Боли в животе		8	1	7
3.	Боли в правом подреберье	3	3	1	2
4.	Тошнота	2	2		2
5.	Метеоризм	1	2	1	1
6.	Гепатомегалия (УЗИ)	2	12	3	9
7.	Спленомегалия (УЗИ)		5	2	3
Геморрагический синдром					
1.	Носовые кровотечения	2	5	2	3
2.	Кровоточивость десен		1	1	
Иктеричный синдром					
1.	Иктеричность склер	1	7	1	6
2.	Иктеричность кожи		4		4
3.	Кожный зуд	1	1		1
4.	Холурия		5		5

Примечание - Учитывая малое число выборки, данные представлены в абсолютных цифрах [199].

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).

Некоторые дети и подростки находились на стационарном лечении несколько раз. Двое детей из одной семьи, брат, 13 лет, N4696 и сестра, 9 лет N4696, впервые обратились в РКИБ 21.07.2006 г. с ранее выставленными по месту жительства диагнозами «ХГД, умеренная активность». Девочка, А к Б. 9 лет, при поступлении жаловалась на слабость, сниженный аппетит, боли в эпигастрии. Из данных анамнеза болезни, девочка перенесла в один год жизни ОГ, форма гепатита не указана. Повторно заболела острым гепатитом в 2005 г., когда была идентифицирована ОГВ с дельта агентом. Получила лечение по месту жительства, но трансаминазы оставались повышенными, в связи с чем, была направлена на госпитализацию в РКИБ где были выявлены умеренно повышенные трансаминазы на фоне нормальных показателей общего билирубина. По УЗИ – Гепатоспленомегалия. ДЖВП. Хронический гепатит. На фоне базисной терапии получила Роферон А 1,5 млн МЕ, N5. В последующем получала лечение в РКИБ в 2007, 2011, 2012 и 2013 гг. В 2012 г. впервые по УЗИ определили Хронический гепатит с переходом в цирроз печени.

У ее брата, А у Ж, 13 лет, в 2005 г. впервые обнаружили «Хронический гепатит с В с дельта агентом», при обследовании как контактного своей сестры, у которой выявили «Острый гепатит с В с дельта агентом». Получал лечение по месту жительства в 2005,2006 гг., на базе РКИБ - в 2007 и 2009 гг. Впервые был констатирован «Хронический гепатит с переходом в цирроз печени» в июле 2009 г., а в марте 2010 г. - умер от печеночной недостаточности в возрасте 17 лет.

Больной Т. у Т., 14 лет, N1188, получал стационарное лечение 06.02.2006 г.-04.03.2006 г., с диагнозом первичной выявленный «Хронический гепатит с В с дельта агентом умеренной активности», получил Роферон А 1,5 млн МЕ. Выписан с улучшением и повторно обратился за стационарной помощью в РКИБ через 11 лет, 05.07.2017 г. N1650. Отмечал слабость, вялость, тяжесть в

правом подреберье, тошнота, редкие носовые кровотечения, иногда зуд кожи. Трансаминазы были повышены в 1,5-2 раза, тимоловая проба в 2 раза. Общий билирубин, белок и альбумин был в норме. УЗИ – Хронический гепатит. ДЖВП. На основании которых выставлен диагноз «Хронический гепатит с В с дельта агентом низкой активности».

Из лабораторных данных, картина общего анализа крови: показатели красной крови, гранулоциты, агранулоциты и СОЭ были в пределах нормы. Несмотря на это, некоторые показатели неспецифической реактивности организма, по сравнению с нормой были достоверно повышены (Табл. 6.28).

Таблица 6.28 – Показатели интегральных лейкоцитарных индексов неспецифической реактивности у детей и подростков, хронический гепатит D, n=16, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Всего, n=16 (2)		Р значение
		М±m	95% ДИ	М±m	95% ДИ	
1.	Лейкоцитарный индекс (ЛИ)	0,41±0,03	0,4-0,5	1,0±0,2	0,7-1,3	1-2< 0.05
2.	Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)	5,34±0,59	4,1-6,5	19,8±2,7	14,4-25,2	1-2< 0.05
3.	Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ)	8,73±1,26.	6,2-11,2	23,9±4,2	15,6-32,3	1-2< 0.05
4.	Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ)	11,83±1,31	9,2-14,4	23,2±3,9	15,5-30,8	1-2< 0.05

Так, лейкоцитарный индекс (ЛИ), ($1,0 \pm 0,2$ 95%ДИ 0,7-1,3 и $0,41 \pm 0,03$ 95 %ДИ 0,35-0,47, $P < 0,05$, соответственно), индексы соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) ($19,8 \pm 2,7$ 95%ДИ 14,4-25,2 и $5,34 \pm 0,59$ 95 % ДИ 4,14-6,54, $P < 0,05$, соответственно), лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) ($23,9 \pm 4,2$ 95%ДИ 15,6-32,3 и $8,73 \pm 1,26$ 95%ДИ 6,23-11,23, $P < 0,05$, соответственно) и нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) ($23,2 \pm 3,9$ 95%ДИ 15,5-30,8 и $11,83 \pm 1,31$ 95%ДИ 9,23-14,43, $P < 0,05$, соответственно). Следовательно, все индексы неспецифической реактивности организма были повышены по сравнению с нормой со статистически значимой разницей.

Из показателей активности воспаления, представленных в табл. 6.29, Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) были достоверно снижены ($0,3 \pm 0,1$ 95%ДИ 0,1-0,6 и $1,87 \pm 0,76$; 95 % ДИ 0,4-3,4, $P < 0,05$, соответственно), а лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) был повышен по сравнению с нормой ($9,0 \pm 1,5$ 95%ДИ 3,9-5,3 и $4,56 \pm 0,37$; 95%ДИ 3,86-5,26, $P < 0,05$, соответственно).

Таблица 6.29 – Показатели индексов активности воспаления у детей и подростков, хронический гепатит D, n=16, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Всего, n=16 (2)		Р значение
		M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
1.	Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ)	$1,87 \pm 0,76$.	0,4-3,4	$0,3 \pm 0,1$	0,1-0,6	$1-2 > 0.05$
2.	Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)	$4,56 \pm 0,37$	3,9-5,3	$9,0 \pm 1,5$	6,1-11,9	$1-2 < 0.05$

ЛИИ, Ядерный индекс Даштаянца Г.Д., Реактивный ответ нейтрофилов и Индекс сдвига лейкоцитов крови были в пределах нормы (Табл. 6.30).

Таблица 6.30 – Показатели индексов интоксикации у детей и подростков, хронический гепатит D, n=16, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Показатели	Норма (1)		Всего, n=16 (2)		Р значени е
		M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
1.	Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа	0,62±0,09 1,6±0,5	0,6-2,6	0,7±0,2	0,4-1,0	1-2>0.05
2.	Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм), по В.К. Островскому и др.	1,0±0,5 – 1,6±0,5.	0,6-2,6	1,1±0,1	0,8-1,3	1-2>0.05
3.	Ядерный индекс Даштаянца Г.Д. (ЯИ).	0,05–0,1		0,1±0,0 1	0,11-0,12	1-2>0.05
4.	Реактивный ответ нейтрофилов (РОН)	10,6±2,1	6,5-14,7	0,7±0,2	0,2-1,1	1-2<0.05
5.	Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	1,96±0,56	0,9-3,1	1,5±0,3	0,9-2,1	1-2>0.05

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, 65,9% которого был представлен прямой фракцией (17,4/26,4). При этом была выявлена сильная прямая корреляционная связь выраженности нарушения пигментного обмена с активностью процесса (коэффициент Пирсона $r=0,65$, $R^2=0.43$, $y=34.881x+1.9132$). 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.

Данные рис 6.9. показывают, что шесть случаев из 16 детей и подростков с ХГД получали только базисную терапию и 10 больных получали этиотропную терапию.

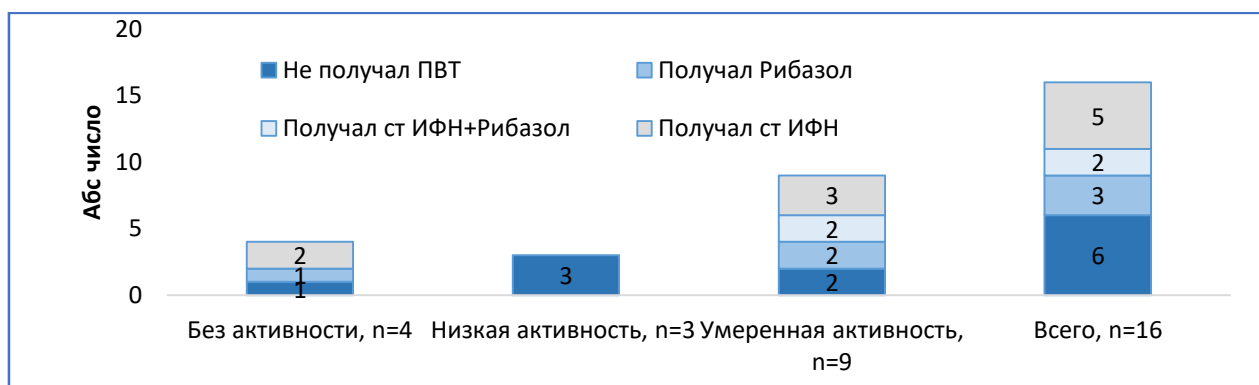


Рис. 6.9. Структура этиотропной терапии в зависимости от активности процесса у детей и подростков, хронический гепатит D, n=16, РКИБ, 2000-2018 гг.

Учитывая малое число пациентов, получивших ПВТ, решено углубленный сравнительный анализ данных не проводить. Для оценки эффективности терапии и течения болезни на фоне и после лечения, необходимо было организовать ретроспективное наблюдательное когортное исследование и изучить катамнестический анамнез. Но в силу давности

стационарного лечения и отдаленности мест проживания указанных пациентов, провести такое исследование не удалось.

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

Заключение. В наших исследованиях из 343 больных ХГД 5% (16/343) составили дети и подростки. Среди взрослых, хроническому гепатиту дельта наиболее часто были подвержены лица 18-44 лет ($88 \pm 1,8\%$). Абсолютное большинство из них не имели постоянной работы или были представителями рабочего класса ($85 \pm 3,2\%$), подтверждая социальную значимость ВГВ и ВГД. Основными путями заражения гепатитом В и D установлены медицинские манипуляции ($57,7 \pm 2,7\%$), полученные в разных медицинских организациях здравоохранения и бытовой контакт с членами семьи ($30,6 \pm 2,5\%$), больными ВГВ и/или ВГД.

Для 64 % взрослых больных ХГД были характерны низкая (55,6%) и умеренная (34,3%) активность гепатита. В то же время, клинические проявления интоксикационного, диспепсического, желтушного синдромов, свойственные активному гепатиту, отмечались и у больных с неактивным ХГД, хотя и в меньшей степени выраженности. Это может косвенно свидетельствовать о давности инфицирования, уменьшении и стабилизации цитолиза гепатоцитов, т.е. типичное течение хронического воспаления, что требует более пристального наблюдения за этими больными. Сравнительный анализ семиотики активных форм ХГВ и ХГД, показал более выраженную тяжесть болезни при ХГД.

Лабораторные признаки нарушения функции печени у пациентов с активным гепатитом характеризовались повышенными в разной степени показателями цитолиза гепатоцитов, умеренным нарушением билирубинового

обмена, повышением показателя тимоловой пробы и умеренным снижением количества тромбоцитов. При этом, белкообразовательная функция печени оставалась неизменной. Повышение вирусной нагрузки при вирусных гепатитах В и D, характеризовалось относительно низким уровнем HBV и высоким – HDV. При этом, у больных с активным гепатитом, указанная диссоциация становилась более выраженной.

Данные фиброэластографии и неинвазивных тестов фиброза (APRI и FIB 4) показали наличие фиброза у подавляющего числа пациентов (F0 -9,2%). При этом, выраженный фиброз (F3-4 по METAVIR) был выявлен у более половины, наблюдаемых нами больных ХГД ($53,1 \pm 3,6\%$), при отсутствии признаков цирроза печени по данным УЗ исследования. Это объясняется особенностью патоморфологических изменений в печени при гепатите D, в виде «значительного преобладания некротических изменений над воспалительными» [224], что вероятно обуславливает плотность печени, при отсутствии развития коллагеновой ткани в пространстве Диссе.

В результате ПВТ больных ХГД препаратами пег ИФН в течение 48 недель вирусологический ответ был достигнут у 87% (53/61), у остальных вирусная нагрузка HDV снизилась на $4-5 \log_{10}$ и находилась на минимальном уровне детекции (менее 750 копий/мл). Вирусологический возврат через 3 месяца отмечен у 22,2% (8/36) пациентов, получивших ПВТ. При этом вирусная нагрузка была значительно ниже первоначальной – в среднем на уровне $3 \log_{10}$. Обострения клинических проявлений пациенты не отмечали, самочувствие оставалось удовлетворительным, признаки нежелательного явления ИФН регрессировали (восстанавливался рост волос, вес и тд). Через 48 недель после отмены ПВТ у 94% больных, которые прошли контрольное обследование, был вирусологический возврат с клиническими и лабораторными проявлениями активного гепатита. При этом отмечалось снижение плотности печени по данным фиброскан.

По результатам проведенного анализа, больные имеющие сочетание первого генотипа HDV и первого субгенотипа HBV, имели полиморфную

картину болезни, от неактивного хронического гепатита до ГЦК, которая стала причиной летального исхода. Мутации, отвечающие за развитие ЦП и ГЦК, также встречаются в данной группе, определяя тяжесть течения болезни. У больных с сочетанием первого генотипа HDV с вторым и третьим субгенотипом HBV, в основном развивалась хроническая форма гепатита В с дельта агентом. Для более углубленного изучения представленных данных, необходимо продолжить исследования в этом направлении, с включением в анализ большего числа больных с HBV-D2 и HBV-D3.

У детей и подростков ХГД протекал с низкой и умеренной активностью, но были и случаи неактивного гепатита D. При наличии активности-цитоллиза – повышенного уровня АЛТ от 4 до 10 раз, заболевание протекало с более выраженными, яркими клиническими проявлениями: нарушениями пищеварительной функции, пигментного обмена и свертывающей системы крови. Симптомы интоксикации проявлялись лишь слабостью, вялостью.

ГЛАВА 7

БРЕМЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D (В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ) в КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

7.1. Социальное бремя гепатита В с дельта агентом

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 больных с летальным исходом [235]. Распределение умерших пациентов по этиологической структуре представлено на рис. 7.1.

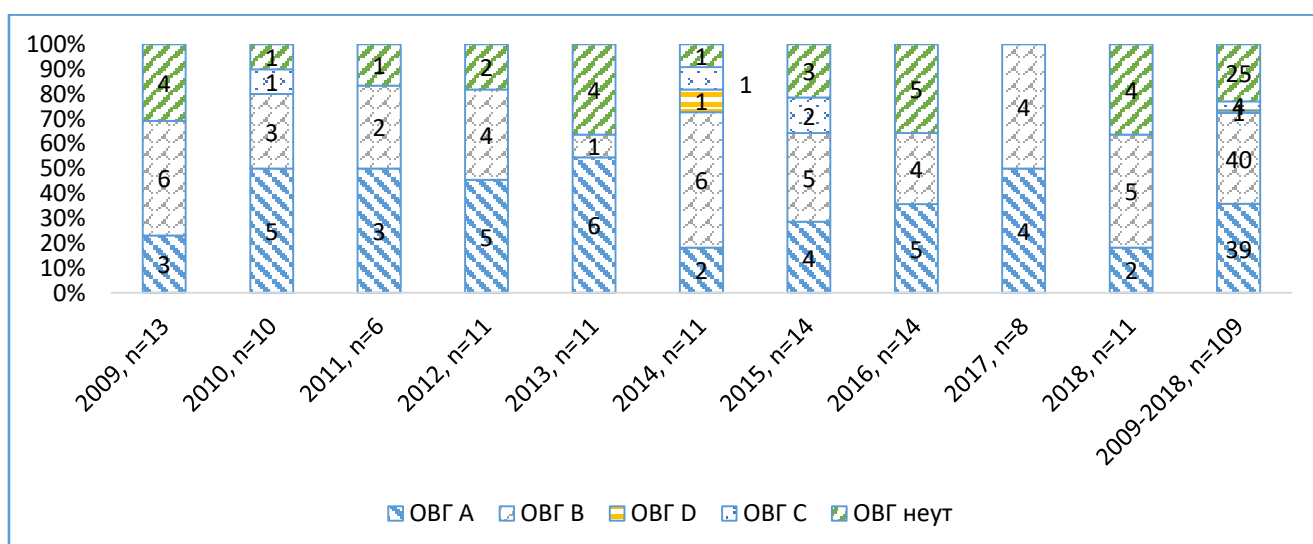


Рис. 7.1. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов с летальным исходом, государственная отчетная форма №1, Кыргызстан, 2009-2018 гг.

По данным рутинной системы эпид надзора, за анализируемые годы, в общей структуре летальных случаев основную долю составили больные с ОГВ (40/109, 36,7%) и ОГА (39/109, 35,7%), которые встречались с одинаковой частотой. Исследования проведенные в стране показали, что отягачающими факторами тяжелого течения ОГА с развитием острой печеночной недостаточности явились прием туберкулостатических препаратов и активация вируса простого герпеса [230,235].

Население страны было подвержено заболеваемости ОГВ в 31,3 раза меньше чем ОГ в целом, а смертность от HBV была ниже, всего лишь, в 2,7 раза, показатель летальности, был выше в 11,4 раза (8 и 90 на 10 000 заболевших, ОГ и ОГВ, соответственно). 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 ОГД (1 случай из 109), вероятнее всего объясняется патогенетическими особенностями развития болезни. Поздняя выработка антител к HDV, класса Ig M, на 3-4 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 диагностируется «ОГВ».

Вирус гепатита С (HCV) был причиной гибели 4 больных (3%). Несмотря на общепризнанность мнения об относительно легком течении ОГС, он стал причиной смерти у 3 % больных. Учитывая этиологические и эпидемиологические особенности HCV-инфекции, необходимо обратить внимание на усиление мер профилактики при оказании медицинских услуг и безопасности поведения среди ключевых групп. Вирус гепатита С, как причина смерти 4 больных с ОГ был установлен в 2010, 2014, 2015 гг. Доля не уточненного гепатита среди пациентов с неблагоприятным исходом доходила до 30% в 2009 г, n=13, 2013 г, n=11, 2016 г, n=14 и 2018 г, n=11.

Этиологию ОГ не удалось идентифицировать у каждого пятого, умершего от гепатита больного, в связи с чем, им был диагностирован «Неуточненный острый вирусный гепатит» (22,9%, 25/109). Относительно высокий уровень «не уточненных гепатитов» (22,9%) позволяют думать о возможности поражения печени ЦМВ и/или Вирусом простого герпеса и т.д. Так же не исключается течение оккультного гепатита В или острого токсического гепатита. Для подтверждения/исключения данных гипотез, необходимо проводить углубленные исследования на HBsAg, другие гепатотропные вирусы, более чувствительными методами и токсикологическое обследование пациентов с отрицательными маркерами на вирусные гепатиты. Так же, для исключения лабораторных погрешностей, необходимо использовать тесты с высокой чувствительностью и специфичностью. Среди умерших не было случаев с ОГЕ.

Смерть от ОГА наступила у 45-54% пациентов с 2010 по 2013 гг. В 2014 г. доля умерших лиц от ОГА снизилась до 18%, но в последующие годы наблюдалось повышение летальности, и в 2017 г. она вновь достигла предыдущего уровня (50%). Частая встречаемость летальных случаев (35,7%) среди больных ГА, несомненно, связана с многолетней неблагоприятной эпидемической ситуацией в стране. Как указывают многие ученые и организаторы здравоохранения страны, несмотря на то, что HAV-является энтеровирусом, улучшение обеспечения населения питьевой водой, соблюдение санитарно-гигиенических мер, которые должны были привести к снижению распространения инфекции, в течение нескольких десятилетий заболевание гепатитом А в Кыргызской Республике остается на высоком уровне [235]. Наличие смертности от него, на фоне высокой заболеваемости (154,3 ‰, 2018 г.), требует решения вопроса о включении вакцинации против HAV в НКП на фоне постоянного проведения социальной мобилизации населения на борьбу с ГА.

Анализ возрастного состава умерших пациентов показал, наличие среди них *детей* с ОГА, ОГВ, ОГС и «Не уточненным острым гепатитом». За анализируемый период, система эпид надзора выявила 5 детей ОГВ с

летальным исходом, при средней кумулятивной заболеваемости 1,2 ‰. Учитывая малочисленность этой группы, решено возрастное распределение представить в абсолютных числах: 0-12 месяцев жизни – 2 ребёнка (2009 г. и 2015 г.), 1-2 года – 1, в 2009 году и, в возрасте 5-14 лет – 2 ребёнка (2011 г. и 2012г.). От острого гепатита С (HCV) умер 1 ребенок, который входил в возрастную группу «5-14 лет». 9 из 25 пациентов, умерших с диагнозом «Не уточненный острый гепатит» были дети до 14 лет (до 12 месяцев – 1, 3-4 года – 2 и 5-14 – 6 детей).

Для более детального изучения эпидемиологической ситуации по смертности от ОГ, проведен сравнительный анализ динамики смертности (на 100 000 населения, ‰), летальности (на 10 000 заболевших, ‰) и заболеваемости (‰) за 10 лет (2009-2018 гг.) (Рис. 7.2).

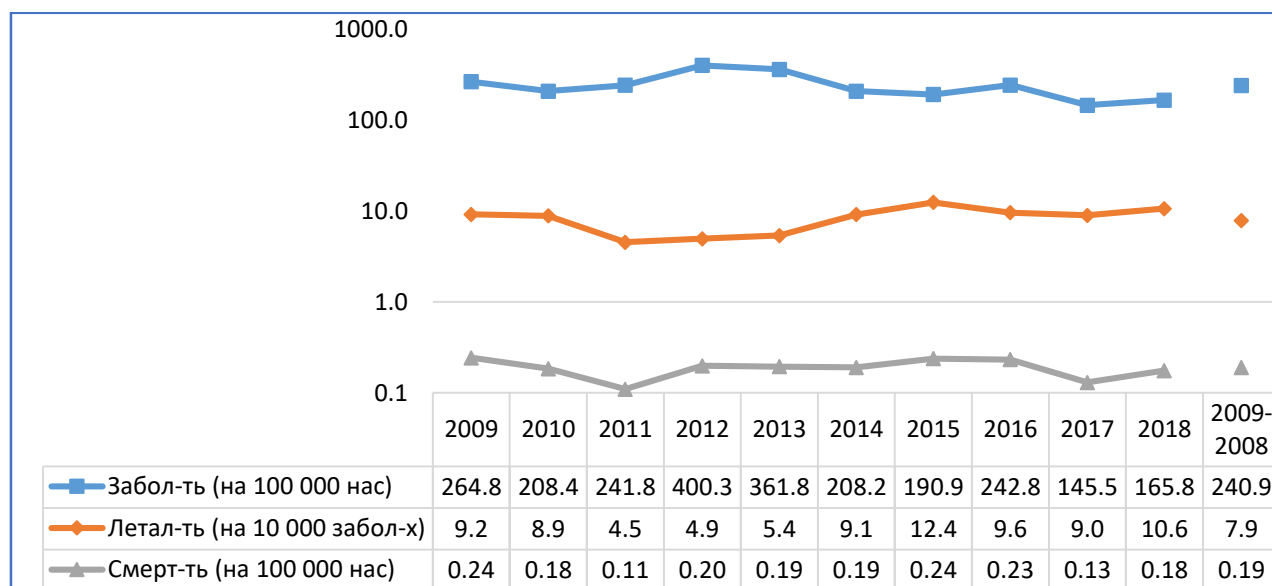


Рис. 7.2. Динамика заболеваемости, смертности и летальности от острого гепатита, государственная отчетная форма №1, Кыргызстан, 2009-2018 гг.

Средняя кумулятивная заболеваемость ОГ составила 240,9‰, со снижением в 1,6 раза или на 99,0‰ за анализируемые 10 лет (Табл. 7.1.).

Таблица 7.1 – Показатели интенсивности динамики заболеваемости, летальности и смертности при остром гепатите без этиологической расшифровки и острых формах гепатита D и B, Кыргызстан, 1999-2018 гг.

№ пп	Показатели	ОГ			ОГВ			ОГД		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
1.	Заболеваемость (на 100 000 населения)	-99,0	62,6%	- 37,4%	-5,7	47,8%	-52,2%	-0,1	-	
2.	Летальность (на 10 000 заболевших)	1,4	115,5%	15,5%	50,6	149,0%	49,0%	-	-	-
3.	Смертность (на 100 000 населения)	-0,1	72,3%	- 27,7%	- 0,03	71,2%	-28,8%	-	-	-

Примечание: 1- Абсолютный базисный рост/снижение
2- Базисный темп роста/снижения
3- Базисный темп прироста/понижения

Показатель заболеваемости ОГ 2018 г., составил 63% данных 2009 г. (базисный темп снижения), соответственно базисный темп понижения составил 37%. При этом, подъем заболеваемости наблюдался в период 2011-2013 гг., с пиком – в 2012 г. (400,3 ‰), в основном, за счёт гепатита А [235]. В последующем кривая инцидентности имела волнообразный характер, со снижением интенсивности процесса в 2015 г. почти в 2 раза (190,9 ‰), с подъемом в 2016 г. на 50 ‰ – в 1,3 раза (242,8 ‰), а в 2017 г. зарегистрировано снижение почти на 100 ‰, составив минимальный показатель (145,5 ‰) за весь анализируемый период. Кривая летальности от ОГ за аналогичный период времени имела обратную зависимость от заболеваемости, то есть, отмечалось снижение показателя летальности в годы повышения инцидентности (4,5, 5, 4, и 4,9 ‰, 2011 г., 2013 г., и 2012 г., соответственно) и повышение – в годы относительного эпидемического благополучия (12,4, 9,6, и 9,0 ‰, 2015 г., 2016 г., и 2017 г., соответственно). При этом, за период 2009-2018 гг. средняя кумулятивная летальность составила

8 человек на 10 000 заболевших с абсолютным базисным ростом на 1,4 ‰, базисным темпом прироста на 16 % (см. табл. 7.1.). Показатель *смертности* от ОГ в среднем составил 2 случая на 1 000 000 населения и снизился на 0,1 ‰ или на 28 % (базисный темп понижения) за 2009-2018 гг. В пик подъема заболеваемости было снижение данного показателя (0,11‰, 2011 г.) и подъем – до 2,4 ‰ в 2015 г., когда наблюдался самый низкий уровень заболеваемости за весь анализируемый период.

Следует отметить, что несмотря на то, что с 1999 г. в стране проводится вакцинация новорожденных против гепатита В в рамках Национального календаря прививок, до сих пор выявляются случаи смерти от ОГВ (Рис. 7.3.).

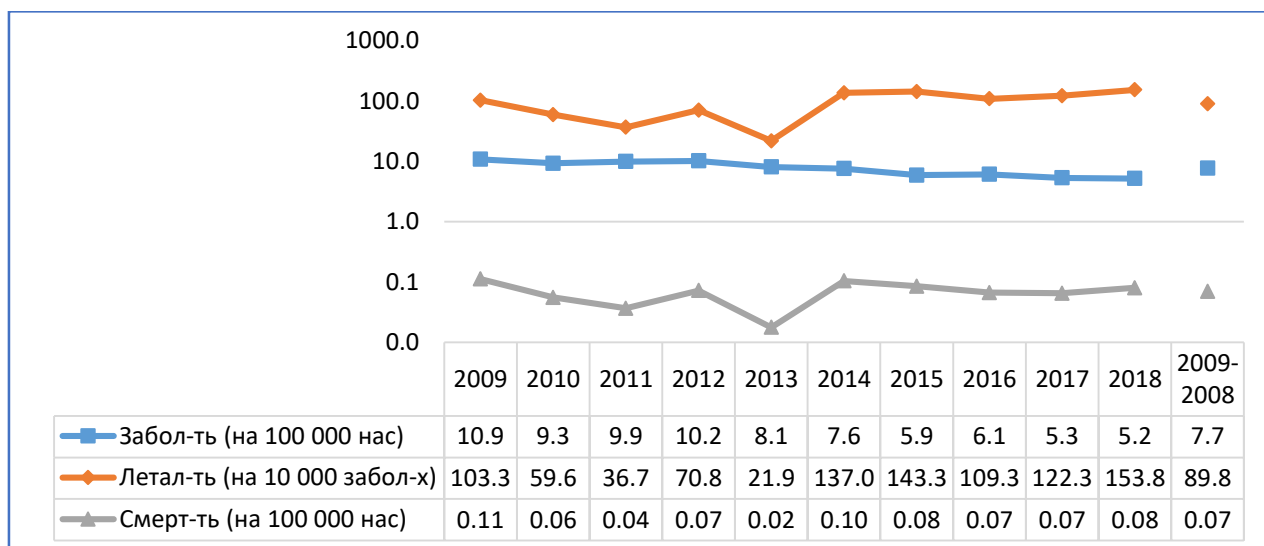


Рис. 7.3. Динамика заболеваемости, смертности и летальности от острого гепатита В, государственная отчетная форма №1, Кыргызстан, 2009-2018 гг.

Средняя кумулятивная *заболеваемость* ОГВ за наблюдаемые 10 лет составила 7,7‰, с прогрессивным снижением в 2,1 раза или на 5,7‰, при этом базисный темп понижения составил 52 % за изучаемый период (10,9‰ и 5,2‰, 2009 г. и 2018 г., соответственно) (см табл. 7.1.). Хотя, показатель *летальности* в течение первых пяти лет анализируемого периода, снизился в 4,7 раза – на 78,8% (103,3‰ и 21,9‰, 2009 г. и 2013 г., соответственно), в

последующем отмечался резкий подъем летальности – в 6,2 раза (21,9⁰/₀₀₀ и 137,0⁰/₀₀₀, 2013 г. и 2014 г., соответственно). В последующие годы эта тенденция сохранялась: 137,0⁰/₀₀₀ и 153,8⁰/₀₀₀, 2014 г. и 2018 г., соответственно. В итоге, средний кумулятивный показатель заболеваемости составил 89,8⁰/₀₀₀, с абсолютным базисным ростом на 50,6⁰/₀₀₀ и базисным темпом прироста на 49%. Уровень *смертности* подобно летальности снижался в течение первой пятилетки изучаемого периода (0,11⁰/₀₀₀₀ и 0,02⁰/₀₀₀₀, 2009 г. и 2013 г., соответственно) и повысился в 5 раз в 2014 г. (0,02⁰/₀₀₀₀ и 0,10⁰/₀₀₀₀, 2013 г. и 2014 г., соответственно). В период 2014-2018гг., несмотря на тенденцию к росту показателя летальности, смертность стабильно сохранялась на уровне 0,07-0,08⁰/₀₀₀₀, что указывало на сохраняющееся число смертных случаев на фоне снижения заболеваемости.

Таким образом, *анализ соотношения кумулятивных показателей* за 10 летний период показал, что заболеваемость ОГВ была ниже ОГ в 31,3 раза (240,9⁰/₀₀₀₀ и 7,7⁰/₀₀₀₀, ОГ и ОГВ, соответственно), смертность ниже – в 2,7 раза (0,19⁰/₀₀₀₀ и 0,07⁰/₀₀₀₀, ОГ и ОГВ, соответственно), а летальность была выше в 11,4 раза (7,9⁰/₀₀₀₀ и 89,8⁰/₀₀₀₀, ОГ и ОГВ, соответственно). Результаты изучения *динамических показателей* в 2009-2018 гг., свидетельствуют о понижении темпа заболеваемости как ОГ в целом (-37,4%), так и ОГВ (-52,2%), при этом, скорость снижения последней была выше. Динамика снижения смертности при указанных патологиях была одинаковой (-27,7% и -28,8% раза, ОГ и ОГВ, соответственно), а летальность повысилась при ОГ на 15,5%, при ОГВ – на 49,0%.

Как показано на рис. 7,4., в динамике заболеваемость детей ОГВ снизилась в 15,5 раза (3,1⁰/₀₀₀₀ и 0,2⁰/₀₀₀₀, 2009 г. и 2018 г., соответственно). Средняя летальность составила 166 человек на 10 000 заболевших детей, с минимальным показателем 256,4⁰/₀₀₀ в 2009 г., с максимальным – в 2015 г. – 1428,6⁰/₀₀₀. Смертность колебалась в пределах 5-12 случаев на 10 000 000 детей.

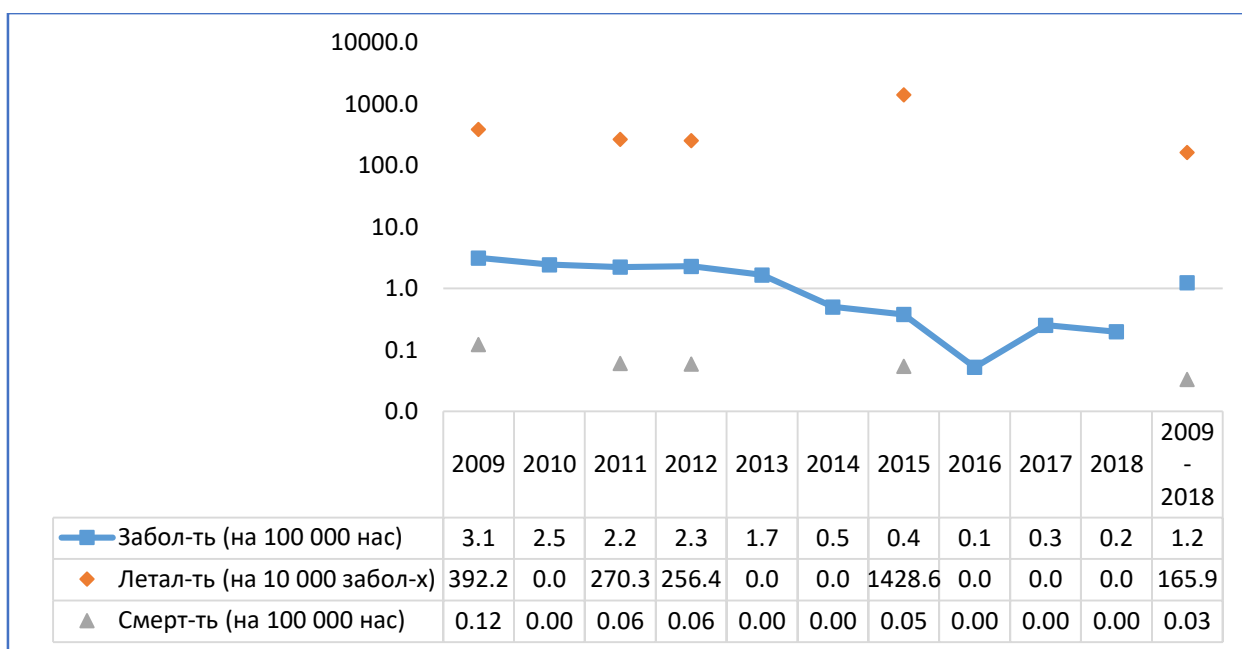


Рис. 7.4. Динамика заболеваемости, смертности и летальности детей от острого гепатита В, государственная отчетная форма №1, Кыргызстан, 2009-2018 гг.

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 ($7,7\text{‰}$ и $1,2\text{‰}$, всего и дети, соответственно), смертность также ниже в 2,3 раза ($0,07\text{‰}$ и $0,03\text{‰}$, всего и дети, соответственно); а летальность была выше в 1,8 раза ($89,8\text{‰}$ и $165,9\text{‰}$, 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 не уменьшился. 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. Создается острая необходимость повышения охвата

иммунопрофилактикой детей, путем проведения разъяснительных работ по снижению антивакцинальной настроенности родителей, ограничению медицинских отводов от введения вакцины.

Наличие заболеваемости и смертности взрослых и детей (включая грудной и младший детский возраст) от острых гепатитов, указывает на высокое социальное бремя для страны. Учитывая, высокий смертоносный потенциал ОГВ, требуется улучшение качества иммунизации детей и расширения охвата взрослых вакцинацией против HBV. Рост летальности от данного заболевания в десятки раз требует от представителей общественного здравоохранения усиления профилактических и противоэпидемических мер, а от врачей клиницистов обеспечения пациентов с указанной патологией качественной и своевременной медицинской помощью. Для снижения бремени острых вирусных гепатитов для Государства, необходимо поднять на национальном уровне вопрос о включении вакцинации детей от ВГА в НКП или заменить вакцину против ВГВ комбинированной вакциной против ГВ и А.

7.1.2. Сравнительный анализ смертности, летальности от хронической формы гепатита В без и с дельта агентом

По данным Государственной отчетной форма №12 «Отчет о деятельности ЦСМ (ГСВ, ФАП)», за анализируемые 2010-2018 гг., доля умерших пациентов от ХГД составила 2,6% (41/1610) или 9 умерших на 10 000 000 населения ($0,9^{0}_{00000}$), 26 летальных случаев на 1000 заболевших (255^{0}_{000}). Напоминаем, что в анализируемую группу летальные случаи с циррозом печени не включены (Рис. 7.5.). 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.

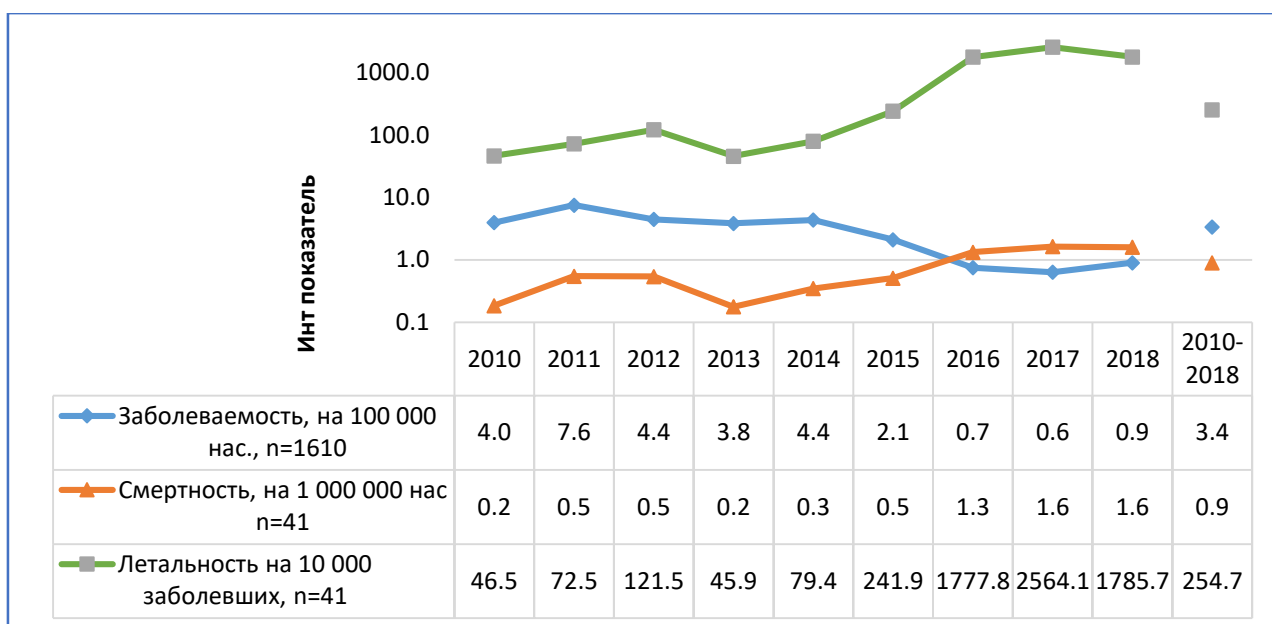


Рис. 7.5. Динамика заболеваемости, смертности, летальности от хронического гепатита D, Государственная отчетная форма №12, Кыргызстан, 2010-2017 гг.

А к 2018 г. по сравнению с 2014 г. отмечен рост смертности в 8 раз ($0,2\text{‰}$ и $1,6\text{‰}$, соответственно) и летальности – в 38 раза (47‰ и 1786‰ , соответственно) на фоне снижения заболеваемости в 4,4 раза ($4,0\text{‰}$ и $0,9\text{‰}$, 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 заболевания 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 ($1,6\text{‰}$ и $0,9\text{‰}$), а летальность в 1,4 раза (255‰ и 369‰) (Рис. 7.6.)

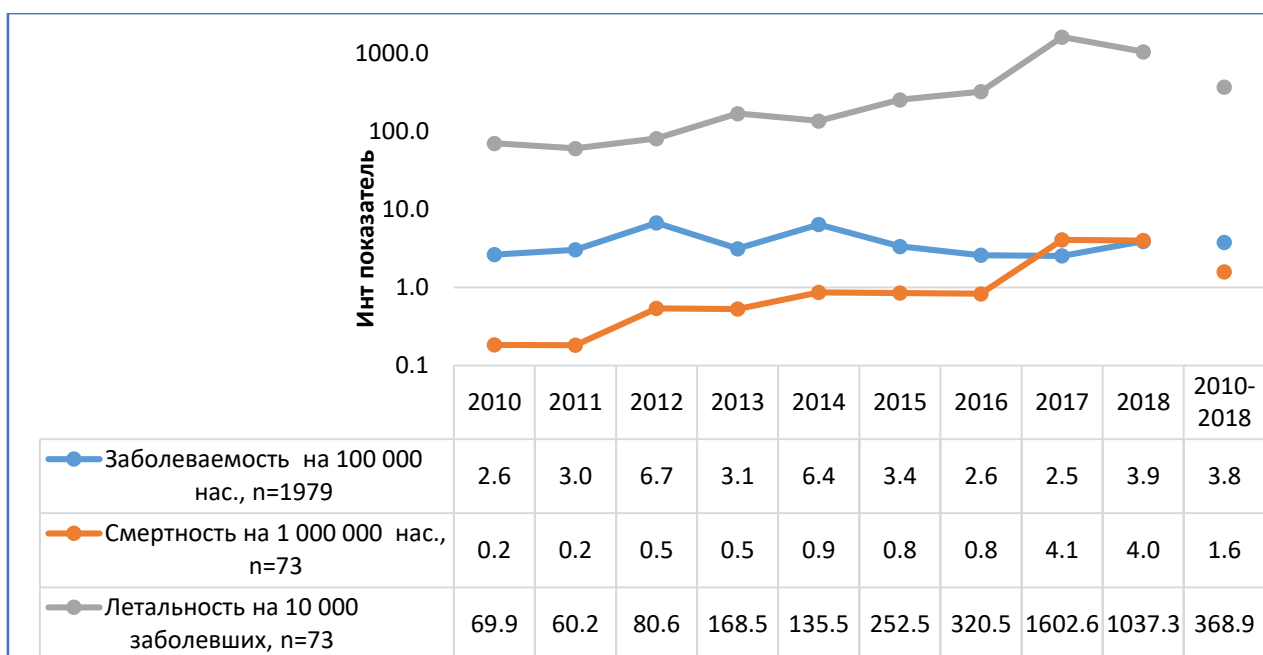


Рис. 7.6. Динамика заболеваемости, смертности, летальности от хронического гепатита В, государственная отчетная форма №12, Кыргызстан, 2010-2018 гг.

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.) их стало значительно больше (по 25 случаев, тогда как предыдущие 3 года регистрировались по 5 случаев) на фоне снижения динамики заболеваемости. 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, а регистрация смертных случаев проводится строго по нозологиям и отражает истинную ситуацию.

При описании эпидемиологической характеристики заболеваемости в четвертой главе, мы описывали об ошибках, допущенных на местах при сборе отчетной формы №12 за период 2010 -2014 гг. и рекомендации «использовать для анализа данные с 2015 г., с момента введения автоматизированного составления отчета». Если учесть данный факт, то рост смертности и летальности с 2015 г., с резким повышением в 2017 г. на фоне тенденции к снижению заболеваемости сравнимаемыми формами гепатитов, является основанием для проведения дальнейшего изучения порядка регистрации в форму №12 ХГД и ХГВ, техники освидетельствования смертных случаев на уровне первичного и вторичного уровня организаций здравоохранения и правил учета случаев с летальным исходом.

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 2013-2019гг.», представленный Медико социальной экспертной комиссией (МСЭК) Министерства труда и социального развития Кыргызской Республики [183]. 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.

Данные рис. 7.7., показывают, что за период 2013-2019 гг. всего было освидетельствовано 5237 случаев ЛОВЗ с заболеваниями печени, из них достоверно преобладали лица мужского пола ($44,8 \pm 0,7$; 95%ДИ (43,4-46,1) и $55,2 \pm 0,7$ 95% ДИ (53,9-56,6), женщины и мужчины, соответственно, $P < 0,05$).

Для изучения динамики выявления ЛОВЗ в Кыргызской Республике, проанализировано количество лиц, выявленных за период 2013-2019 гг. в половом распределении (Рис. 7.8.).

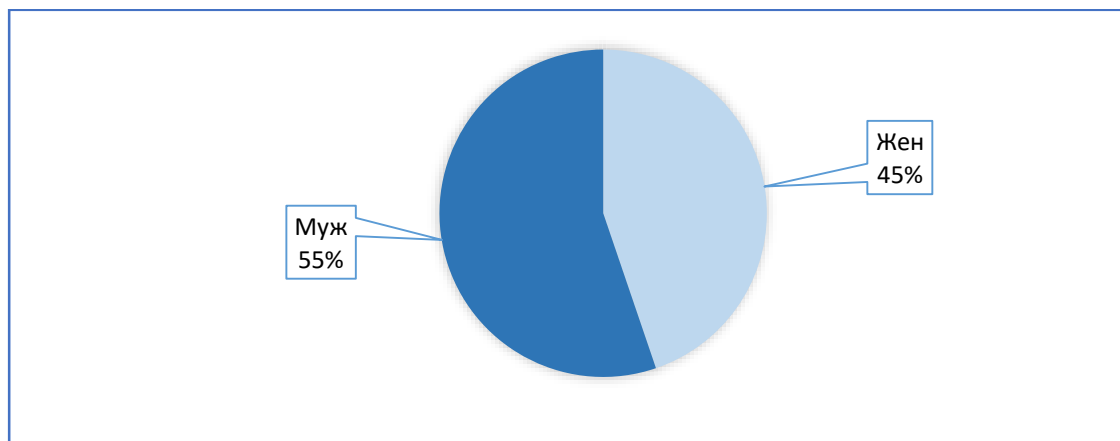


Рис. 7.7. Распределение ЛОВЗ с болезнями печени по полу, 2013-2019 гг., МСЭК, Кыргызстан

По сравнению с 2013 и 2014 гг., с 2015 года отмечается рост показателя инвалидности, с пиком в 2016 г. (15,8⁰/₀₀₀₀.) и последующей тенденцией к снижению к 2019 г. (13,0⁰/₀₀₀₀).

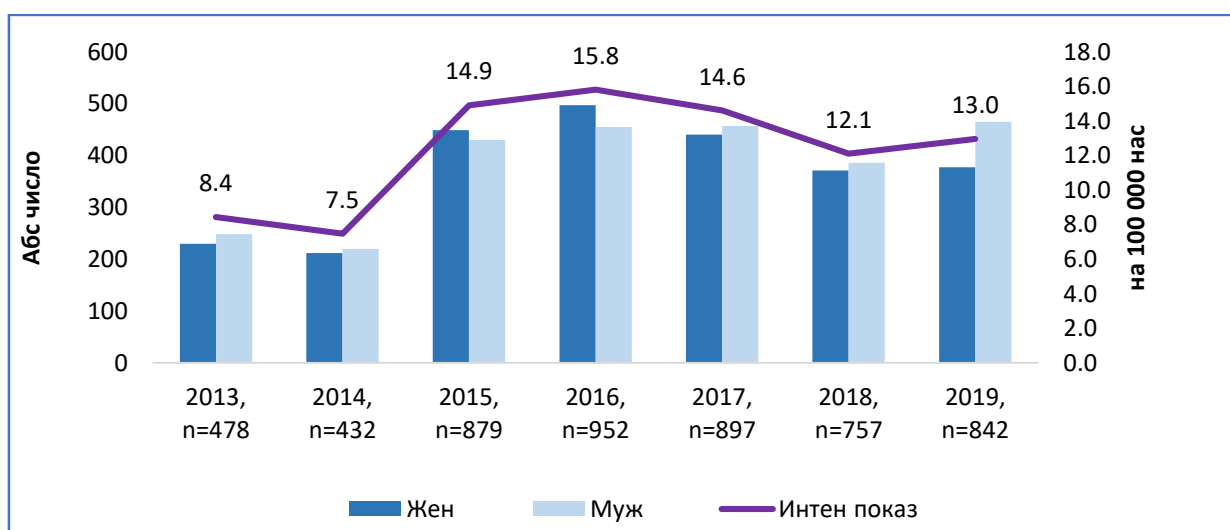


Рис. 7.8. Распределение ЛОВЗ старше 18 лет с болезнями печени по полу в динамике за период 2013-2019 гг., МСЭК, Кыргызстан.

При этом абсолютный базисный рост инвалидности составил $4,6 \text{ ‰}$, а базисный темп прироста – $54,7\%$. Гендерное распределение в динамике показывает, что превалирование мужчин отмечается в течение последних трех лет. Согласно положению Правительства [236], I группа инвалидности по болезни печени («значительное выраженное расстройство функции органа») определена почти у каждого пятого ЛОВЗ (18%), II (выраженное расстройство функции органа) – у трети (71%) и III группа (умеренно выраженное расстройство функции органа) – у десятой части анализируемых больных (11 %) (Рис 7.9.).

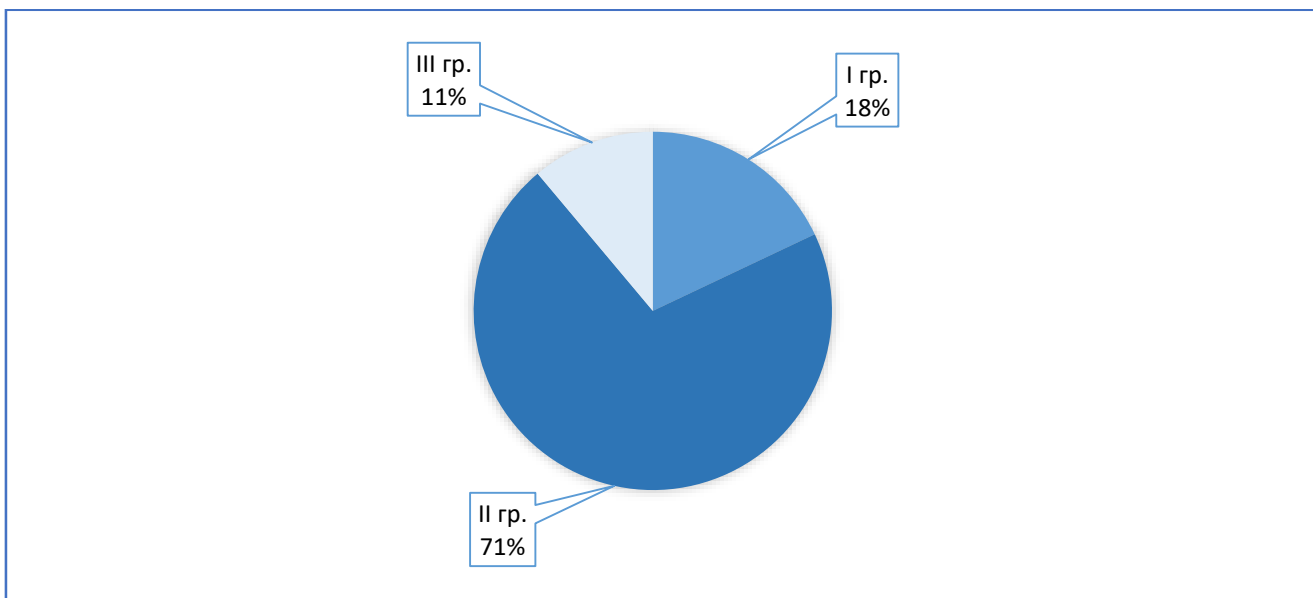


Рис. 7.9. Распределение ЛОВЗ с болезнями печени по группам инвалидности, 2013-2019 гг., МСЭК, Кыргызстан

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- 2018 гг., 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- 2018 гг., соответственно) (Рис. 7.10).

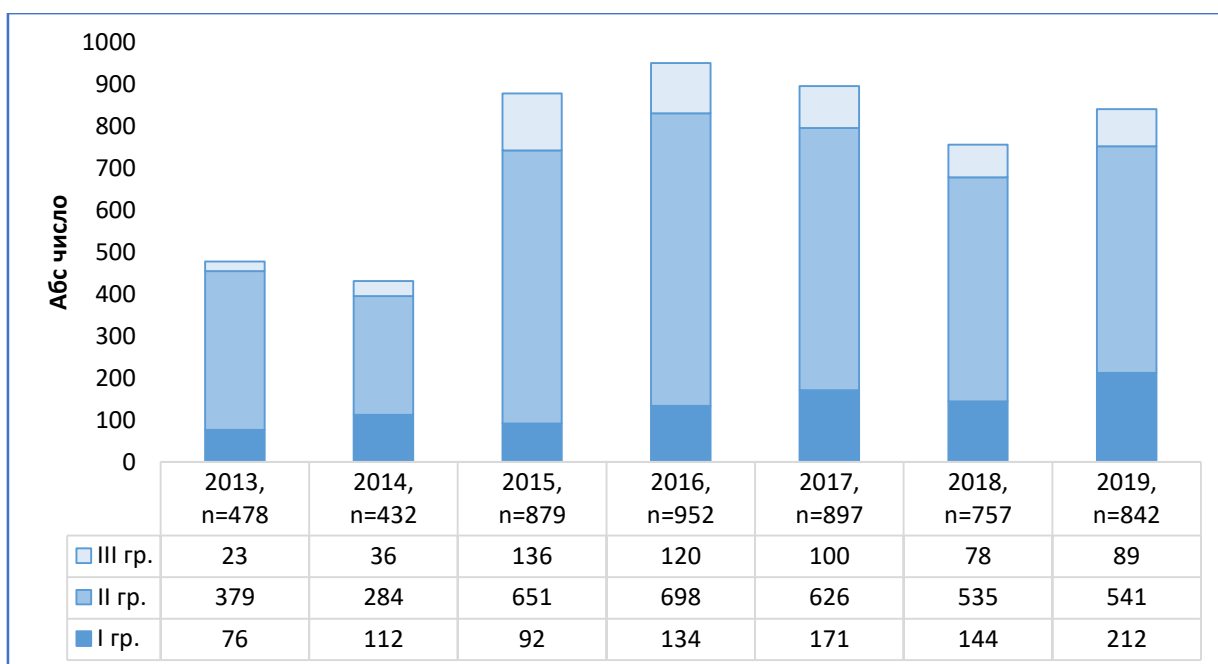


Рис. 7.10. Распределение ЛОВЗ с болезнями печени по группам инвалидности в динамике за период 2013-2019 гг., МСЭК, Кыргызстан.

Следовательно, удельный вес ЛОВЗ со II группой уменьшился с $79,3 \pm 1,9\%$ до $64,3 \pm 0,7\%$. Таким образом, данные МСЭК показали, что за последние пять лет отмечается достоверный рост ЛОВЗ с болезнями 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 зарегистрированными ЛОВЗ, которые в последующем войдут в долю пациентов с II и I степенью инвалидности.

На современном этапе для оценки бремени болезни, согласно рекомендациям исследования глобального бремени болезни (Global Burden of Disease, GBD), используют показатель «годы жизни с поправкой на инвалидность DALY – (Disability-Adjusted Life Years)» и QALY (год жизни с поправкой на качество) [237]. Для расчета указанного показателя, необходимы фактический возраст на момент наступления смерти и

освидетельствования инвалидности от изучаемого заболевания. Учитывая, что по данным МСЭК, в стране учет инвалидности от ХГД и ХГВ отдельно не ведется, нам не представилась возможности считать DALY и QALY. Вследствие чего, считаем целесообразным рекомендовать введение отдельного учета развития ограничения возможности здоровья от вакцино управляемых заболеваний, в частности от ХГВ и ХГД.

7.1.4. Потерянные годы потенциальной жизни вследствие гепатита В без и с дельта агентом

В связи отсутствием возможности анализа развития инвалидности от вакциноуправляемых форм гепатитов (ХГВ и ХГД) в отдельности и расчета DALY и QALY, решено было определить показатель «Потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ)», который в отличие от традиционно используемых показателей смертности, аккумулирует две характеристики потерь: число умерших и возраст, в котором наступила смерть, позволяющее оценить потерю здоровья населения [199]. Для получения возможности сравнения данных при остром и хроническом гепатите В и D, рассчитан коэффициент ППЖ на 100 000 населения. По данным отчетной формы НСК «С 51 – Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за период 2014-2018 гг., от ОГД умерли 19, а от ОГВ – 32 пациента [182]. Из них лиц старше возраста ожидаемой продолжительности жизни (70,4-71,3 года) было 2 и 4 человека (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 здоровья от ОГД было меньше в 1,8 раза ($4,2^{0/0000}$ и $2,4^{0/0000}$, ОГВ и ОГД, соответственно) (Табл. 7.2).

Табл. 7.2 – Смертность от острых форм гепатита В и D и показатели оценки потери здоровья, 2014-2018 гг., Кыргызстан

Показатели оценки потери здоровья							
		2014	2015	2016	2017	2018	2014-2018
Потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ)							
1.	ОГD, n=19	153,6	120,8	160,6	83,2	191,5	709,7
2.	ОГВ, n=32	365,6	246,6	248,4	308,7	88,6	1257,9
Всего, n=51		519,2	367,4	409	391,9	280,1	1967,6
Коэффициент ППЖ на 100 000 населения							
		2014	2015	2016	2017	2018	2014-2018
1.	ОГD, n=19	2,7	2,0	2,7	1,4	3,1	2,4
2.	ОГВ, n=32	6,3	4,2	4,1	5,0	1,4	4,2
Ожидаемая продолжительность жизни*		70,4	70,6	70,9	71,1	71,3	

Примечание - * по данным Центра электронного здравоохранения МЗ КР

За анализируемый период от ХГD умерли 30 человек, а от ХГВ почти в 2 раза больше (за исключением умерших больных с циррозом печени) (табл. 7.3). При этом, за анализируемый период (2014-2018 гг.) отмечается резкий рост ППЖ от ХГD, по сравнению с 2014 г. в 2017 г. потеря выросла почти в 10 раз. Необходимо подчеркнуть, что при ХГВ, отмечается рост ППЖ всего в 2-2,5 раза.

Табл. 7.3 – Смертность от хронических форм гепатит В и D и показатели оценки потери здоровья, 2014-2018 гг., Кыргызстан

Показатели оценки потери здоровья							
		2014	2015	2016	2017	2018	2014-2018
Потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ)							
1.	ХГD, n=30	26,8	90,8	162,3	241,9	168,7	690,5
2.	ХГВ, n=64	147	54,4	125	407	375	1108,4
Всего, n=94		173,8	145,2	287,3	648,9	543,7	1798,9
Коэффициент ППЖ							
		2014	2015	2016	2017	2018	2014-2018
1.	ХГD, n=30	0,5	1,5	2,7	3,9	2,7	2,3
2.	ХГВ, n=64	2,5	0,9	2,1	6,6	6,0	3,7
Ожидаемая продолжительность жизни*		70,4	70,6	70,9	71,1	71,3	

Примечание - * по данным Центра электронного здравоохранения МЗ КР

За указанные годы от ХГВ было потеряно в 1,6 раза больше потенциальных лет жизни (1108,4 и 690,5, ХГВ и ХГD, соответственно), что подтверждает и соотношение коэффициента потерянных лет на 100 000 населения ($3,7\text{‰}$ и $2,3\text{‰}$, ХГВ и ХГD, соответственно). Следовательно, в 2014-2018 гг. всего умерло 145 больных, имеющих HBsAg, ПППЖ в целом составили 3766 лет (Рис 7.11.)

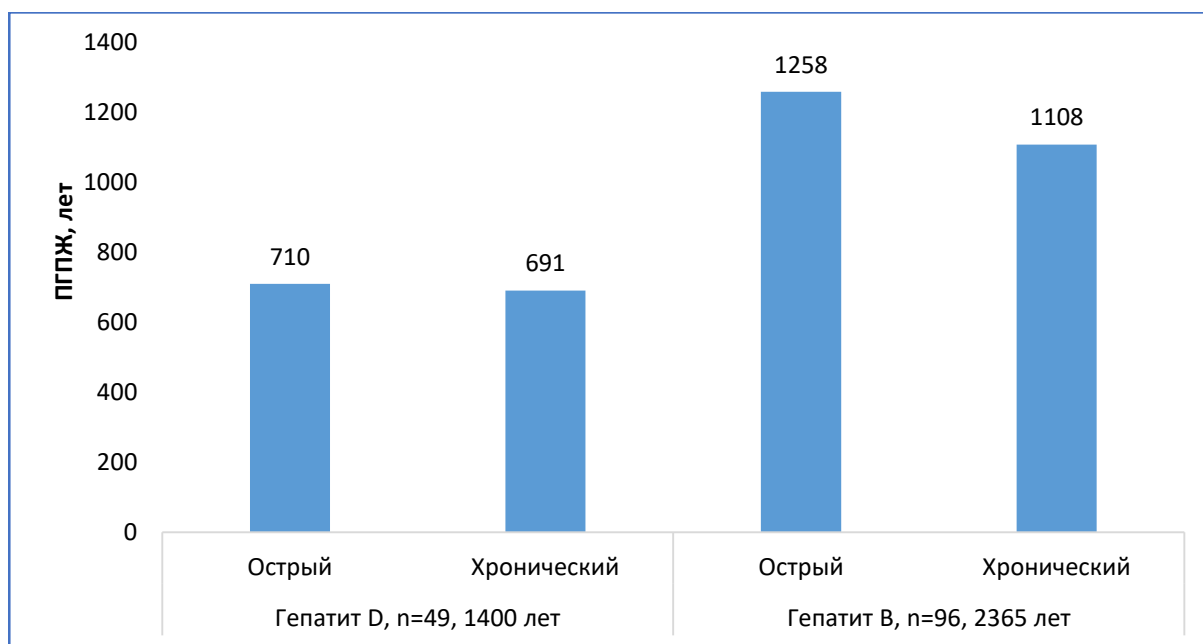


Рис. 7.11. ПППЖ за период 2014-2018 гг., Национальная отчетная форма НКС «С51 – Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», острые и хронические формы ВГВ и ВГD, Кыргызстан

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 обоих сравниваемых заболеваниях, доля потерянных лет от острых и хронических форм была почти одинаковая.

С 2016 года отмечается рост потери потенциальных лет жизни на 100 000 населения как от ХГD, так и от ХГВ, от ОГВ резко снизился в 2018 г, а от ОGD – вырос, что связано с тем, что в данном году умер ребенок из возрастной группы «5-9 лет» (239). Таким образом, за анализируемые пять лет (2014-2018

гг.) среди HBs Ag позитивных лиц, включающих и острые, хронические формы ГВ и ГД было потеряно 3767 лет потенциальных лет жизни, из них 34% за счет ВГД. То, что, острые и хронические формы имели одинаковое влияние на потерю здоровья населения, требует безотлагательных мер по усилению как первичной, так и вторичной профилактики.

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

Согласно Закону КР от 18 октября 1999 года №112 «О медицинском страховании граждан в Кыргызской Республике» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 17.02.2009 г.) ФОМС возмещает организациям здравоохранения финансовые расходы на каждый застрахованный пролеченный случай [238]. При этом, согласно Закону от 23 января 2019 года № 14 «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 [239]. 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 [184]. За указанный период в республике было пролечено 7391 HBs Ag позитивных случаев, из них 30 % (2213/7391) составили пациенты с острыми формами гепатита В и D (Рис 7.12.). Нозологическая группировка показала, что 70% получивших стационарное лечение больных были с острыми и хроническими формами гепатита В.

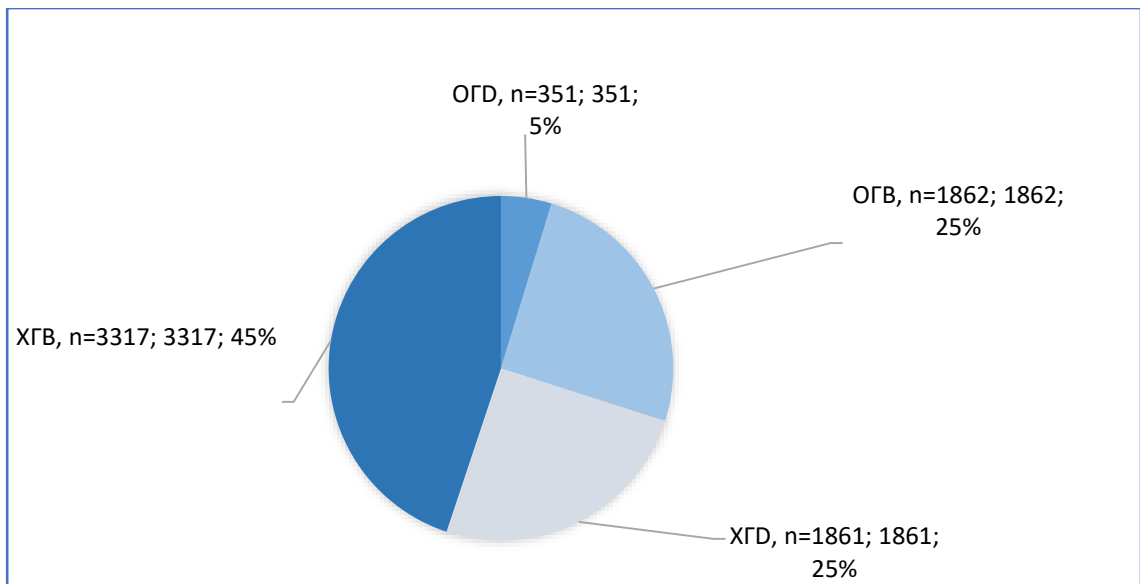


Рис. 7.12. Структура HBsAg позитивных случаев, пролеченных в стационарах страны, 2014-2019 гг., n=7391, ФОМС, Кыргызстан.

За анализируемые пять лет суммарная стоимость лечения 7391 пролеченных случаев составило 52,5 млн. сомов, при этом 43,6% были потрачены на лечение ХГВ, 26,3% - ХГD, 25,0 %– ОГВ и только лишь 5,1 % - на оказание медицинской помощи больным с ОГD (Рис 7.13.).

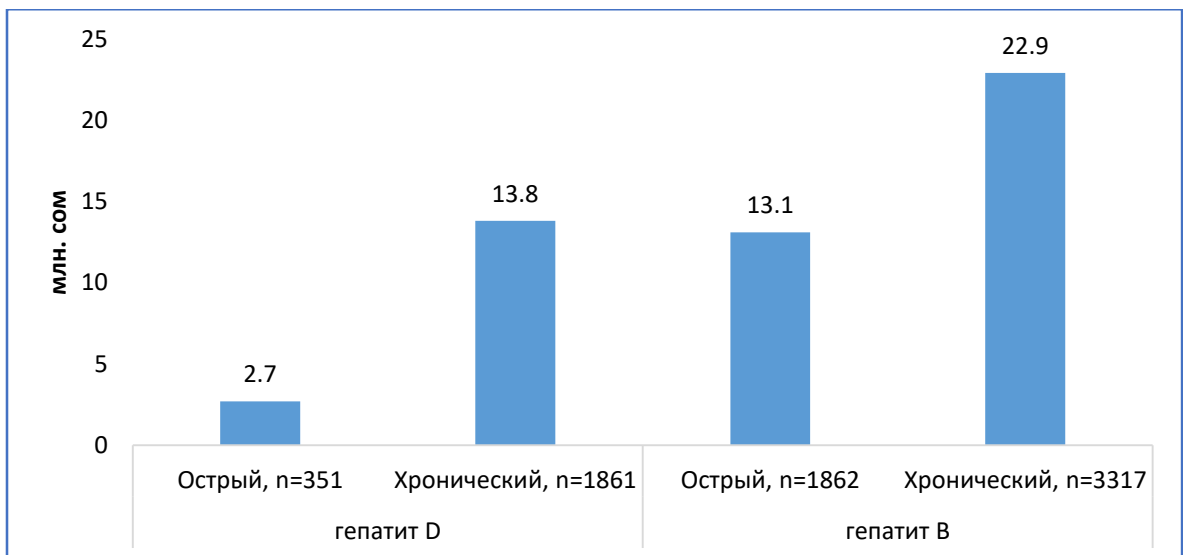


Рис. 7.13. Суммарная стоимость лечения острой, хронической формой гепатита B и D, 2014-2019 гг., ФОМС, Кыргызстан.

При этом, интересно отметить, что стоимость одного пролеченного случая с ОГД имел самую высокую стоимость, 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 гепатита D, были в 5,1 раз, а гепатита В в 1,7 раз больше стоимости лечения острой формы болезни (Рис 7.14.).

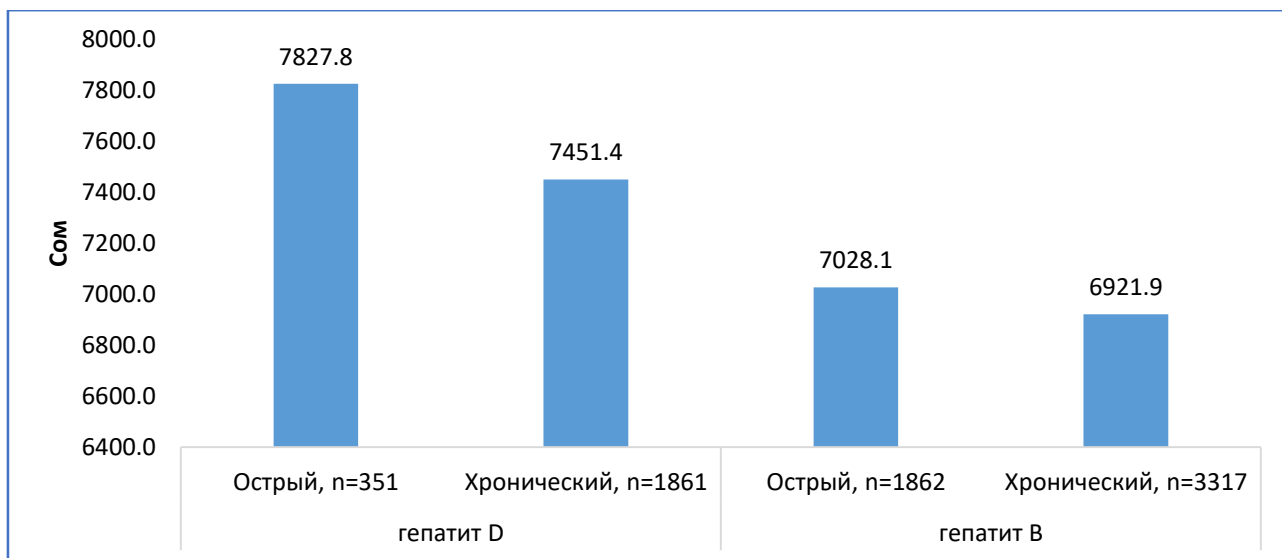


Рис. 7.14. Стоимость лечения одного пролеченного случая с острой, хронической формой гепатита В и D, 2014-2019 гг., ФОМС Кыргызстан.

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 (7.10.). 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%» [240]. Решено взять средний уровень 92,5 % эффективности вакцинации для населения в общем. С учетом прейскуранта цен частных клиник на апрель 2020 г., производящих вакцинацию против ВГВ на

территории г. Бишкек, среднюю стоимость на 3 инъекции прививки определили в сумме 1000 сом (Табл. 7.4.)

Табл. 7.4 – Математическое моделирование эффективности затрат на вакцинацию против ВГВ, в случае иммунизации больных пролеченных за период 2014-2019 гг. (по данным ФОМС), Кыргызстан,

№ ПП		ОГД, n=351	ХГД, n=1861	ОГВ, n=1862	ХГВ, n=3317	Всего n=7391
1.	Фактическая стоимость лечения за 2015-2019 гг., в млн. сом	2,7	13,8	13,1	22,9	52,5
2.	Затраты на вакцинацию (при стоимости на 3х кратную вакцинацию – 1000 сом), в млн. сом	0,4	1,9	1,8	3,3	7,4
3.	Число лиц, вероятно заболевших из числа вакцинированных (7.5%)	26	140	140	249	554
4.	Стоимость одного пролеченного случая, в тыс. сом	7827	7028	7451	6921	7307
5.	Общая стоимость лечения вероятно заболевших лиц, из числа вакцинированных (7.5%), в млн. сом	0,3	1,0	1,0	1,7	4,0
6.	Стоимость лечения предотвращенных случаев (92.5%), в млн. сом	2,0	10,9	10,3	17,9	41,1
7.	Стоимость одного предотвращенного случая, в сом	5698	5857	5531	5396	5560

По данным ФОМС за указанный период было потрачено 52,5 млн сом на лечение пациентов с острой, хронической формой вирусных гепатитов В и D. В случае вакцинации 7391 человека против ВГВ, при условии эффективности 92,5%, имели бы риск заболеть всего 554 человека и на их лечение 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, смогла бы сэкономить 41,1 млн сом, а население имело бы доступ к первичной профилактике вирусных гепатитов В и D и вторичной профилактике цирроза, и рака печени. Если учесть, что стоимость одного предотвращенного случая составил 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. Анализ этиологической структуры смертности от ОГ за период 2009-2018 гг. показал, что летальный исход был зарегистрирован при всех формах острого вирусного поражения печени (HBV, HAV, HCV, HDV), выявляемых в стране, за исключением ОГЕ. Несмотря на то, что в стране вакцинопрофилактика HBV инфекции проводится в течение последних 20 лет, доля смертных случаев от ОГВ остается довольно высокой (36,7%).

Наличие заболеваемости и смертности от ОГВ детей, указывает на недостаточный охват вакцинацией их против HBV, даже в рамках НКП. Неблагополучную ситуацию по гепатиту В среди взрослых можно объяснить тем, что финансовые расходы на иммунизацию против ВГВ лиц старше 15 лет несет население, которое на фоне слабой информационной и образовательной поддержки не оказывает достаточно серьезного внимания на данный вопрос. Вышесказанное требует изучения причин заболеваемости и смертности детей и взрослых от HBV-инфекции на фоне вакцинации детей в рамках НКП, для разработки ответных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

На фоне снижения регистрации ХГД, отмечается рост смертности и летальности с 2016 г., такая же тенденция отмечается и при ХГВ. Причиной того, что число летальных случаев не уменьшается на фоне общего снижения заболеваемости указанными гепатитами, может быть поздняя диагностика

указанных заболеваний и выявление пациентов при наличии жизнеугрожающих состояний болезни.

Число лиц с ограниченными возможностями здоровья из-за заболеваний печени возросло в течение последних пяти лет. При этом, имеет место более частая встречаемость II группы инвалидности (выраженное расстройство функции органа, 71%). Тревожным фактом является рост в динамике числа лиц с I группой инвалидности («значительное выраженное расстройство функции органа» (76 и 212, 2013 и 2019 г., соответственно). Для определения биологического бремени ХГВ и ХГД (DALY и QALY), необходимо рекомендовать нозологически отдельный учет ЛОВЗ от указанных заболеваний.

Расчет ПППЖ показал, что за анализируемые пять лет (2014-2018 гг.) среди HBs Ag позитивных лиц, включающих острые и хронические формы ГВ и ГД было потеряно около 3800 лет потенциальных лет жизни, из них 53% за счет ВГД. Около 70 % из них умерли от гепатита В (66%, 96/145), что определило 62,7 % от общих потерянных лет (2365/3766). Необходимо отметить, что при обоих сравниваемых заболеваниях, доля потерянных лет от острых и хронических форм была почти одинаковая.

По данным ФОМС за 2015-2019 гг. суммарная стоимость лечения 7391 пролеченных случаев составило 52,5 млн. сомов, при этом 31,4 % были потрачены на лечение острого и хронического гепатита D (184).

Математически моделирующий расчет показал, что в случае вакцинации 7391 человека против ВГВ, при условии эффективности 92,5%, имели бы риск заболеть всего 554 человека и на их лечение государство потратило бы 4 млн сом. При стоимости 1000 сом/3 инъекции вакцины, из бюджета понадобилось бы всего 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 вирусных гепатитов В и D и вторичной профилактике цирроза, и рака печени.

ВЫВОДЫ

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 и HDV (25%), 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 КР за 18 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-положительным статусом инфицированы вирусом гепатита D. У мужчин 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», «Гепатоцеллюлярной карциномой в исходе гепатита В, С и D», которые включены в алгоритм наблюдения больных вирусными гепатитами на уровне первичной медико- санитарной помощи (ПМСП).

3. В КР острый ГД у 55% взрослых больных встречается в виде коинфекции в средней степени тяжести, у 45% - суперинфекции с тяжелым течением, коротким преджелтушным периодом с фебрильной лихорадкой на фоне выраженных клинических симптомов и волнообразным течением. У детей заболевание протекало в форме коинфекции с тяжелыми проявлениями заболевания.

4. Преимущественная циркуляция сочетания HBV-D1 и HDV-1 (69%) характеризовалась тяжелым течением с частым развитием цирроза (25%) и рака печени (8,3%) и формированием мутации вируса. Редкая комбинация HDV-1 с HBV-D2 и HBV-D3 (30%) приводит к медленному прогрессированию болезни. Хронический ГД чаще встречается 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 признаков фиброза и цирроза печени.

5. В стране установлено высокое социальное бремя от острой и хронической форм ГВ и ГД, за счет увеличения смертности и летальности, что определило ≈ 3800 потерянных лет (годы) потенциальной жизни (ПППЖ) за период 2014-2018 гг., из них 34% обусловлено ГД. Отмечен рост общей инвалидности от заболеваний печени с $8,40/0000$ до $13,00/0000$ за последние 5 лет и превалирование доли лиц с выраженной степенью ограничения возможности (инвалидность 1 и 2 группы).

6. Согласно методу математического моделирования, при условии вакцинации против ВГВ (7391) пациентов, пролеченных в 2014-2019 гг. с ГВ и ГД, затраты составили бы всего 11,4 млн. сом и принесло бы государственному бюджету экономию средств в сумме 41,1 млн сом (8,2 млн. сом/год), так 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 и HDV 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 эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в КР», утвержденного приказом МЗ КР от 20 июля 2018

г. № 524 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 «Алгоритм ранней диагностики острого гепатита ГD на амбулаторном и стационарном уровне» (Приложение 1, 2), в нормативно технические документации, регулирующие оказание медицинской помощи больным с ГD в стране.
4. У больных с хроническим вирусным гепатитом ГD использовать сывороточные тесты определения фиброза печени (APRI и FIB-4) для оценки плотности печени при отсутствии доступа к фиброэластографии (Фиброскан).
5. Усилить вторичную и третичную профилактику гепатита ГВ и ГD на уровне первичной медико социальной помощи населению, для снижения социального и экономического бремени болезни для страны и сообщества.
6. Рассмотреть вопрос о возмещении затрат на вакцинацию против ВГВ взрослым лицам через систему Фонда обязательного медицинского страхования, для снижения затрат на лечение больных с ГВ, ГD, цирроза и рака печени в их исходе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Rizzetto, M.** Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HbsAg carriers [Text] / M. Rizzetto, M. G. Canese, S. Arico et al. // Gut.-1977.-Vol.18.-P.997–1003. Doi: 10.1136/gut.18.12.997.
2. **Rizzetto, M.** Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees [Text] / M. Rizzetto, M.G. Canese, J.L. Gerin et al. // J Infect Dis.-1980.-Vol.141.-P.590–602. Doi: 10.1093/infdis/141.5.590.
3. **Rizzetto, M.** Delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees [Text] / M. Rizzetto, B. Hoyer, M.G. Canese et al. // Proc Natl Acad Sci U S A.-1980.-Vol.77.-P.6124–8. Doi: 10.1073/pnas.77.10.6124.
4. **Benjamin, Y.** Determinants of hepatitis B and delta virus host tropism [Text] / Y. Benjamin, W. A. Ploss. // Curr Opin Virol.-2015 Aug.-Vol.13.-P.109–116. Doi: 10.1016/j.coviro.2015.06.004
5. **Summers, J.** A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks [Text] / J. Summers, J.M. Smolec, R. Snyder. // Proc Natl Acad Sci U S A.-1978.-Vol.75.-P.4533–4537.
6. **Ponzetto, A.** Transmission of the hepatitis B virus-associated delta agent to the eastern woodchuck [Text] / A. Ponzetto, P.J. Cote, H. et al. Proc Natl Acad Sci U S A.-1984.-Vol.81.-P.2208–2212.
7. **Jacob, J.R.** Suppression of lamivudine-resistant B-domain mutants by adefovir dipivoxil in the woodchuck hepatitis virus model [Text] / B.E. Korba, P.J. Cote, I. Toshkov et al. // Antiviral Res.-2004.-Vol.63.-P.115–121.
8. **Molnar-Kimber, K.L.** Protein covalently bound to minus-strand DNA intermediates of duck hepatitis B virus [Text] / J. Summers, J.M. Taylor, W.S. Mason. // J Virol.-1983.-Vol.45.-P.165–172.

9. **Kidd-Ljunggren, K.** Genetic variability in hepatitis B viruses [Text] / K. Kidd-Ljunggren, Y. Miyakawa, A.H. Kidd. // *J Gen Virol.*-2002.-Vol.83.-P.1267–1280.
10. **Cagliani, R.** Mode and tempo of human hepatitis virus evolution [Text] / R. Cagliani, D. Forni, M. Sironi // *Comput Struct Biotechnol J.*-2019.-Vol.17,-P.1384–1395. doi: 10.1016/j.csbj.2019.09.007
11. **Velkov, S.** The global hepatitis B virus genotype distribution approximated from available genotyping data [Text] / S. Velkov, J.J. Ott, U. Protzer et al. // *Genes (Basel)* -2018.-P.9.
12. **Guindon, S.** Estimating maximum likelihood phylogenies with PhyML [Text] / S. Guindon, F. Delsuc, J.F. Dufayard et al. // *Methods Mol Biol.*-2009.-Vol.537.-P.113–137.
13. **Kahila Bar-Gal, G.** Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy [Text] / G. Kahila Bar-Gal, M.J. Kim, A. Klein et al. // *Hepatology.* -2012.-Vol.56.-P.1671–1680.
14. **Krause-Kyora, B.** Neolithic and medieval virus genomes reveal complex evolution of hepatitis [Text] / B. Krause-Kyora, J. Susat, F.M. Key et al. // *BElife.*-2018.-P.7
15. **Botelho-Souza, L.F.** Hepatitis delta: Virological and clinical aspects [Text] / L.F. Botelho-Souza, M.P.A. Vasconcelos, A. Santos et al. // *Viol. J.*-2017.-Vol.14.-P.177. doi: 10.1186/s12985-017-0845-y.
16. **Kos, A.** The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA [Text] / A. Kos, R. Dijkema, A.C. Arnberg et al. // *Nature.* -1986.-Vol.323.-P.558–560. doi: 10.1038/323558a0.
17. **Chen, P.J.** Structure and replication of the genome of the hepatitis delta virus [Text] / P.J. Chen, G. Kalpana, J. Goldberg et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1986.-Vol.83.-P.8774–8778. doi: 10.1073/pnas.83.22.8774.
18. **Sureau, C.** The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis [Text] / C. Sureau, F. J. Negro. // *Hepatol.*-2016.-Vol.64.-P.102–116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.

19. **Lempp, F.A.** Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen [Text] / F.A. Lempp, S. Urban. // *Viruses*.-2017.-Vol.9.-P.7. doi: 10.3390/v9070172 PMID: PMC5537664 PMID: 28677645
20. **Perez-Vargas, J.** Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo [Text] / J. Perez-Vargas, F. Amirache, B. Boson et al. // *Nat Commun.* - 2019.-Vol.10.-P.2098–019-10117.
21. **Wille, M.** A divergent hepatitis D-like agent in birds [Text] / M. Wille, H.J. Netter, M. Littlejohn et al. // *Viruses*.-2018.-Vol.10.-P.10.
22. **Hetzel, U.** Identification of a novel deltavirus in boa constrictors [Text] / U. Hetzel, L. Szirovicza, T. Smura et al. // *MBio*.-2019.-P.10.
23. **Chang, W.** Novel hepatitis D-like agents in vertebrates and invertebrates [Text] / W. Chang, J.H. Pettersson, C. Le Lay et al. // *ve*.-2019.-P.5.
24. **Cunha, C.** Hepatitis delta virus: a fascinating and neglected pathogen [Text] / C. Cunha, J.P. Tavanez, S. Gudima. // *World J Virol*.-2015.-Vol.4.-P.313–322.
25. **Delfino, C.M.** A comprehensive bioinformatic analysis of hepatitis D virus full-length genomes [Text] / C.M. Delfino, C.S. Cerrudo, M. Biglione et al. // *J Viral Hepat*.-2018.-Vol.25.-P.860–869.
26. **Le Gal, F.** Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2,152 clinical strains [Text] / F. Le Gal, S. Brichtler, T. Drugan et al. // *Hepatology*.-2017.-Vol.66.-P.1826–1841.
27. **Rizzetto, M.** Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology [Text] / M. Rizzetto. // *Cold Spring Harb Perspect Med*.-2015.-Vol.5.-P.7 doi: 10.1101/cshperspect.a021576 PMID: PMC4484953 PMID: 26134842
28. **Alexander, J S.** Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis [Text] / J.S. Alexander, M. Chaponda, A. Beloukas et al. // *Lancet Glob Health*.-2017.-Vol.5.-P.10. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30298-X PMID: 28911765 PMID: PMC5599428

29. **Vincent, T.L.** Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D [Text] / T.L. Vincent, A. Saviano, C. Schuster et al. // *J Clin Med.*-2020.-Vol.-9.-P.1 doi: 10.3390/jcm9010222
30. **Ni, Y.** Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes [Text] / Y. Ni, F.A. Lempp, S. Mehrle et al. // *Gastroenterology.*-2014.-Vol.146.-P.1070–1083. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.024.
31. **Longarela, L.O.** Proteoglycans Act as Cellular Hepatitis Delta Virus Attachment Receptors [Text] / L.O. Longarela, T.T. Schmidt, K. Schöneweis et al. // *PLoS ONE.*-2013.-Vol.8.-P.58340. doi: 10.1371/journal.pone.0058340.
32. **Xia, Y.P.** Characterization of nuclear targeting signal of hepatitis delta antigen: Nuclear transport as a protein complex [Text] / Y.P. Xia, C.T. Yeh, J.H. Ou et al. // *J. Virol.*-1992.-Vol.66.-P.914–921. doi: 10.1128/JVI.66.2.914-921.1992.
33. **Modahl, L.E.** RNA-Dependent Replication and Transcription of Hepatitis Delta Virus RNA Involve Distinct Cellular RNA Polymerases [Text] / L.E. Modahl, T.B. Macnaughton, N. Zhu et al. // *Mol. Cell. Biol.*-2000.-Vol.20.-P.6030–6039. doi: 10.1128/MCB.20.16.6030-6039.2000.
34. **Chang, J.** Transcription of Hepatitis Delta Virus RNA by RNA Polymerase II [Text] / J. Chang, X. Nie, H.E. Chang et al. // *J. Virol.*-2008.-Vol.82.-P.1118–1127. Doi: 10.1128/JVI.01758-07.
35. **Huang, W.H.** Nucleolar targeting of hepatitis delta antigen abolishes its ability to initiate viral antigenomic RNA replication [Text] / W.H. Huang, Y.S. Chen, P.J. Chen et al. // *J. Virol.*-2008.-Vol.82.-P.692–699. Doi: 10.1128/JVI.01155-07.
36. **Verrier, E.R.** Combined small molecule and loss-of-function screen uncovers estrogen receptor alpha and CAD as host factors for HDV infection and antiviral targets [Text] / E.R. Verrier, A. Weiss, C. Bach et al. // *Gut.*-2020.-Vol.69.-P.158–167. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-317065.
37. **Hartwig, D.** The large form of ADAR 1 is responsible for enhanced hepatitis delta virus RNA editing in interferon-alpha-stimulated host cells [Text] / D.

- Hartwig, C. Schütte, J. Warnecke et al. // *J. Viral Hepat.*-2006.-Vol.13.-P.150–157. Doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00663.x.
38. **Otto, J.C.** The hepatitis delta virus large antigen is farnesylated both in vitro and in animal cells [Text] / J.C. Otto, P.J. Casey. // *J. Biol. Chem.*-1996.-Vol.271.-P.4569–4572.
39. **Hwang, S.B.** Isoprenylation masks a conformational epitope and enhances trans-dominant inhibitory function of the large hepatitis delta antigen [Text] / S.B. Hwang, M.M. Lai. // *J. Virol.*-1994.-Vol.68.-P.2958–2964. Doi: 10.1128/JVI.68.5.2958-2964.1994.
40. **Huang, H.C.** Cellular Nuclear Export Factors TAP and Aly Are Required for HDag-L-mediated Assembly of Hepatitis Delta Virus [Text] / H.C. Huang, C.P. Lee, H.K. Liuet al. // *J. Biol. Chem.*-2016.-Vol.291.-P.26226–26238. Doi: 10.1074/jbc.M116.754853.
41. **Lee, C.H.** A novel chromosome region maintenance 1-independent nuclear export signal of the large form of hepatitis delta antigen that is required for the viral assembly [Text] / C.H. Lee, S.C. Chang, C.H. Wuet al. // *J. Biol. Chem.*-2001.-Vol.276.-P.8142–8148. Doi: 10.1074/jbc.M004477200.
42. **Hwang, S.B.** Isoprenylation mediates direct protein-protein interactions between hepatitis large delta antigen and hepatitis B virus surface antigen [Text] / S.B. Hwang, M.M. Lai. // *J. Virol.*-1993.-Vol.67.-P.7659–7662. Doi: 10.1128/JVI.67.12.7659-7662.1993.
43. **Hadler, S.C.** Epidemiology of hepatitis delta virus infection in less developed countries [Text] / S.C. Hadler, G Bensabath, D.M. Martinez, et al. // *Prog Clin Biol Res.*-1991.-Vol.364.-P.21–31.
44. **Braga, W.S.** Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon—Far from a vanishing disease [Text] / W.S. Braga, M.C. Castilho, F.G. Borges et al. // *Rev Soc Bras Med Trop.*-2012.-Vol.45.-P.691–695.
45. **Flodgren, E.** Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: Molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains [Text] / E

- Flodgren, S Bengtsson, M Knutsson et al. // J Clin Microbiol.-2000.-Vol.38.-P.3311–3316.
46. **Børresen, M.L.** Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland [Text] / M.L. Børresen, O.R. Olsen, K Ladefoged et al. // J Viral Hepat.-2010.-Vol.17.-P.162–170.
 47. **Tsatsralt-Od, B.** Infection with hepatitis A, B, C, and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia [Text] / B. Tsatsralt-Od, M. Takahashi, K Endo et al. // J Med Virol.-2006.-Vol.78.-P.542–550.
 48. **Kim, H.S.** Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea [Text] / H.S. Kim, S.J. Kim, HW Park et al. // J Med Virol.-2011.Vol.83.-P.1172–1177.
 49. **Abbas, Z.** Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region [Text] / Z. Abbas, W. Jafri, S. Raza et al. // World J Gastroenterol/-2010.-Vol.16.-P.554–562.
 50. **Arakawa, Y.** Molecular analysis of hepatitis D virus infection in Miyako Island, a small Japanese island [Text] / Y. Arakawa, M. Moriyama, M. Taira et al. // J Viral Hepat.-2000.-Vol.7.-P.375–381.
 51. **Sagnelli, E.** The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy [Text] // E. Sagnelli, T. Stroffolini, A. Ascione et al. // J Hepatol.-1992.-Vol.-15.-P.211–215.
 52. **Rizzetto, M.** Epidemiology of hepatitis D [Text] / M Rizzetto, A Ciancio. // Semin Liver Dis.-2012.-Vol.32.-P.211–219.
 53. **Rizzetto, M.** Epidemiology of hepatitis delta virus: Overview [Text] / M Rizzetto, A Ponzetto, I Forzani. // Prog Clin Biol Res.-1991.-Vol.364.-P.1–20.
 54. **Stroffolini, T.** Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: A multicenter Italian study [Text] / T. Stroffolini, P.L. Almasio, E Sagnelli et al. // J Med Virol.-2009.-Vol.81.-P.1999–2006.
 55. **Brancaccio, G.** Epidemiological evolution of chronic hepatitis delta in Italy. An analysis of the master-B cohort [Text] / G. Brancaccio, T. Giuberti, G. Verucchi et al. // Dig Liv Dis.-2014.-Vol.46.-P.12–13.

56. **Wedemeyer, H.** Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead [Text] / H. Wedemeyer, M.P. Manns. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*-2010.-Vol.7.-P.31–40.
57. **Cross, T.J.** The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in south London [Text] / T.J. Cross, P. Rizzi, M. Horner et al. // *J Med Virol.*-2008.-Vol.80.-P.277–282.
58. **Servant-Delmas, A.** Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France [Text] / A. Servant-Delmas, F. Le Gal, P. Gallian et al. *J Clin Virol.*-2014.-Vol.59.-P.126–128.
59. **Benjamin, H.W.** Hepatitis D virus infection. Not a vanishing disease in Europe! [Text] / H.W. Benjamin, M. Heidrick, P.Manns. // *Hepatology.*-2007.-Vol.45.-P.1332–1333.
60. **Genné, D.** Hepatitis delta in Switzerland: A silent epidemic [Text] / D. Genné, D. Rossix. // *Swiss Med Wkly.*-2011.-Vol.141.-P.13176.
61. **Soriano, V.** Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe [Text] / V. Soriano, D. Grint, A. Horban A et al. // *AIDS.*-2011.-Vol.25.-P.1987–1992.
62. **Ionescu, B.** Hepatitis B, C and D coinfection in HIV-infected patients: Prevalence and progress [Text] / B. Ionescu, G. Mihăescu. // *Roum Arch Microbiol Immunol.*-2011.-Vol.70.-P.129–133.
63. **Popescu, G.A.** Epidemiology of hepatitis D in patients infected with hepatitis B virus in Bucharest: A cross-sectional study [Text] / G.A. Popescu, D. Otelea, L.C. Gavrilu et al. // *J Med Virol.*-2013.-Vol.85.-P.769–774.
64. **Quaglio, G.** Prevalence and risk factors for viral hepatitis in the Kosovarian population: Implications for health policy [Text] / G. Quaglio, N. Ramadani, C. Pattaro et al. // *J Med Virol.*-2008.-Vol.80.-P.833–840.
65. **Bayan, K.** Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: Leading role of HBV in 505 cases [Text] / K. Bayan, S Yilmaz, Y Tuzun. // *Hepatogastroenterology.*-2007.-Vol.54.-P.2198–2202

66. **Bahcecioglu, I.H.** Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: Still a serious problem to consider [Text] / I.H. Bahcecioglu, C. Aygun, N. Gozelet al. // J Viral Hepat.-2011.-Vol.18.-P.518–524.
67. **Kucirka, L.M.** Prevalence, correlates, and viral dynamics of hepatitis delta among injection drug users [Text] / L.M. Kucirka, H. Farzadegan, J.J. Feld et al. // J Infect Dis.-2010.-Vol.202.-P.845–852.
68. **Gish, R.G.** Coinfection with hepatitis B and D: Epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California [Text] / R.G. Gish, D.H. Yi, S. Kane et al. // J Gastroenterol Hepatol.-2013.-Vol.28.-P.1521–1525.
69. **Amini, N.** Prevalence of hepatitis D in the eastern Mediterranean region: Systematic review and meta analysis [Text] / N. Amini, S.M. Alavian, A. Kabir et al. // Hepat Mon.-2013.-Vol.13.-P.8210.
70. **Rizzetto, M.** Hepatitis delta: The rediscovery [Text] / M. Rizzetto, S.M. Alavian. // Clin Liver Dis.-2013.-Vol.17.-P.475–487.
71. **Gomaa, N.I.** Seroprevalence of HDV infection in HbsAg positive population in Ismailia, Egypt [Text] / N.I. Gomaa, L.A. Metwally, N. Nemr et al. // Egypt J Immunol.-2013.-Vol.20.-P.23–28.
72. **Shaikh, M.A.** Frequency of hepatitis D virus infection in hepatitis B surface antigen-positive liver diseases [Text] / M.A. Shaikh, W.M. Shaikh, G.A. Solangi et al. // J Coll Physicians Surg Pak.-2011.-Vol.21.-P.23–25.
73. **Zaidi, G.** Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan [Text] / G. Zaidi, M. Idrees, F.A. Malik et al. // Virol J.-2010.-Vol.26.-P.283.
74. **Moatter, T.** Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi [Text] / T. Moatter, Z. Abbas, S. Shabir et al. // World J Gastroenterol.-2007.-Vol.13.-P.2604–2607.
75. **Bakhshipour, A.** Seroprevalence and risk factors of hepatitis delta virus in chronic hepatitis B virus infection in Zahedan [Text] / A. Bakhshipour, M. Mashhadi, M. Mohammadi et al. // Acta Med Iran.-2013.-Vol.51.-P.260–264.

76. **Ziaee, M.** Prevalence of hepatitis D virus infection among patients with chronic hepatitis B attending birjand hepatitis clinic (East of Iran) in 2012 [Text] / M. Ziaee, G. Azarkar. // *Hepat Mon.*-2013.-Vol.13.-P.11168.
77. **Chakraborty, P.** Seroprevalence of hepatitis D virus in patients with hepatitis B virus-related liver diseases [Text] / P. Chakraborty, U. Kailash, A. Jain et al. // *Indian J Med Res.*-2005.-Vol.122.-P.254–257.
78. **Saravanan, S.** Seroprevalence of hepatitis delta virus infection among subjects with underlying hepatic diseases in Chennai, southern India [Text] / S. Saravanan, V. Velu, N. Kumarasamy et al. // *Trans R Soc Trop Med Hyg.*-2008.-Vol.102.-P.793–796.
79. **Murhekar, M.V.** Hepatitis delta virus infection among the tribes of the Andaman and Nicobar Islands, India [Text] / M.V. Murhekar, K.M. Murhekar, V.A. Arankalle et al. // *Trans R Soc Trop Med Hyg.*-2005.-Vol.99.-p.483–484.
80. **Duraisamy, G.** Hepatitis delta virus in intravenous drug users in Kuala Lumpur [Text] / G. Duraisamy, H. Zuridah, Y. Ariffin et al. // *Med J Malaysia.*-1994.-Vol.49.-P.212–216.
81. **Theamboonlers, A.** Hepatitis D virus infection in Thailand: HDV genotyping by RT-PCR, RFLP and direct sequencing [Text] / A. Theamboonlers, T. Hansurabhanon, V. Verachai et al. // *Infection.*-2002.-Vol.30.-P.140–144.
82. **Sy, B.T.** High prevalence and significance of hepatitis D virus infection among treatment-naïve HbsAg-positive patients in Northern Vietnam [Text] / B.T. Sy, B.A. Ratsch, N.L. Toan et al. // *PloS ONE.*-2013.-Vol.8.-P.78094.
83. **Ciancio, A.** Clinical patterns, epidemiology and disease burden of hepatitis D virus chronic liver disease [Text] / A. Ciancio, M. Rizzetto, H. Margolis et al. // *International Medical Press.*-2002.-P.271–275.
84. **Li, J.** Epidemiology of hepatitis B, C, D and G viruses and cytokine levels among intravenous drug users [Text] / J. Li, J. Wang, K. Tian et al. // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.*-2006.-Vol.26.-P.221–224.
85. **Makuwa, M.** Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in northern Gabon in central

- Africa [Text] / M. Makuwa, A. Mintsá-Ndong, S. Souquière et al. // J Clin Microbiol.-2009.-Vol.47.-P.2265–2268.
86. **Foupouapouognigni, Y.** High prevalence and predominance of hepatitis delta virus genotype 1 infection in Cameroon [Text] / Y. Foupouapouognigni, D.N. Noah, M.T. Sartre et al. // J Clin Microbiol.-2011.-Vol.49.-P.1162–1164.
87. **Nwokediuko, S.C.** Seroprevalence of antibody to HDV in Nigerians with hepatitis B virus-related liver diseases [Text] / S.C. Nwokediuko, U. Ijeoma. // Niger J Clin Pract.-2009.-Vol.12.-P.439–442.
88. **Mansour, W.** Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta virus in pregnant women and in patients in Mauritania [Text] / W. Mansour, F.Z. Malick, A. Sidiya et al. // J Med Virol.-2012.-Vol.84.-P.1186–1198.
89. **Khan, A.** Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan [Text] / A. Khan, F. Kurbanov, Y. Tanaka et al. // J Med Virol.-2008.-Vol.80.-P.268–276.
90. **Ходжаева, М.** Медицинское воздействие вирусной инфекции гепатита D в Узбекистане [Текст] / М. Ходжаева, Н. Ибадуллаева, А Хикматуллаева и др. // Liver Int.-2019.-Т.39(11).-С.2077-2081. Doi: 10.1111/liv.14243.
91. **Абжапарова, Б.С.** Факторы прогрессирования хронического вирусного гепатита В и хронического вирусного гепатита В с дельта агентом в цирроз печени [Текст] / Б.С. Абжапарова. // The collection reflects the results of the International scientific – practical conference of students and young researchers «Аpsatar readings: «New vectors in science of the 21st century: questions, hypotheses, answers». - Almaty. - 2020. – P.11
92. **Есмамбетов. К.И.** Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия) [Текст] / К.И. Есмамбетов, Д. Т. Абдурахманов, А.В. Одинцов. // Клиническая медицина.-2013.-Т.5.-С.22-26

93. **Ющук, Н.Д.** Бремя вирусных гепатитов в РФ и пути его снижения в долгосрочной перспективе [Текст] / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-1994/-Т.5.-С.26—32.
94. **Семенов, С.И.** Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия) [Текст]: автореф. дис. ... док. мед. наук. / С.И. Семенов. - Москва, 2007.-27 с.
95. **Семенов, С.И.** Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов в Республике Саха (Якутия) [Текст] /С.И. Семенов, С.С. Максимова, С.С. Слепцова и др. //Журнал инфектологии - 2017. -Т.9 -№3.- С.48.
96. **Семенов, С.И.** Структура вируса гепатита дельта в Республике Саха (Якутия) [Текст] /С.И. Семенов, М.М. Писарева, А.В. Фадеев и др. //Журнал инфектологии - 2020. -Т.12 -№2. Приложение 1. - С.112-113.
97. **Кожанова, Т.В.** Частота выявления серологических маркеров вирусных гепатитов В в Республике Тыва [Текст] / Л.Ю. Ильченко, Т.В. Кожанова, А.А. Сарыаглар и др. // В кн.: Сборник трудов Пятнадцатой Российской конф. «Гепатология сегодня» (Москва, 15—17 марта 2009 г.).-М.-2009.
98. **Абдурахманов, Д. Т.** Хронический гепатит D: современное состояние проблемы и перспективы лечения [Текст] / Д. Т. Абдурахманов, К.И. Есмембетов, Е.Н. Никулкина и др. // Клиническая гепатология.-2019.-Т.1.- С.26-34.
99. **Flodgren, E.** Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains [Text] / E. Flodgren, S. Bengtsson, M. Knutsson et al. // J. ClinKi Microbiol.-2000.- Vol.38.-P.3311—6.
100. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B virus infection, WHO, Geneva, 2015.- <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
101. **Albert, Do.** Chronic viral hepatitis: current management and future directions [Text] / Albert Do, Nancy S. Reo. // GeppatComm.-2020.-Vol.4.-P.329-341

102. **Patel, E.U.** Prevalence of hepatitis B and hepatitis D virus infections in the United States, 2011-2016 [Text] / E.U. Patel, C.L. Thio, D. Boon et al. // *Clin Infect Dis.*-2019.-Vol.69.-P.709-712.
103. **Farci, P.** Delta hepatitis: an update [Text] / P. Farci. // *J.Hepatol.*-2003.-Vol.39.-P.S212-S219.
104. **Terrault, N.A.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [Text] / N.A. Terrault. // *Hepatology.*-2018.-Vol.67.-P.1560-1599.
105. **Kuhla, A.** Role of the perforin/granzyme cell death pathway in D-Gal/LPS-induced inflammatory liver injury [Text] / A Kuhla, C Eipel, K Abshagen et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*-2009.-Vol.296.-P.G1069–G1076.
106. **Nisini, R.** Human CD4+ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles [Text] / R Nisini, M Paroli, D Accapezzato et al. // *J Virol.*-1997.-Vol.71.-P.2241–2251.
107. **Schaper, M.** Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D [Text] / M Schaper, F Rodriguez-Frias, R Jardi et al. // *J. Hepatol.*-2010.-Vol.52.-P.658–664. Doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.036.
108. **Lozano, J.L.** Correlation between hepatitis B viremia and the clinical and histological activity of chronic delta hepatitis [Text] / J.L Lozano, J. Crespo, F. Casafont et al. // *Microbiol. Immunol.*-1994.-Vol.183.-P.159–167. Doi: 10.1007/BF00196050.
109. **Giersch, K.** Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection [Text] / K. Giersch, L. Allweiss, T. Volz et al // *J. Hepatol.*-2015.-Vol.63.-P.346–353. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.011.
110. **Negro, F.** Hepatitis D virus coinfection and superinfection [Text] / F. Negro. // *Cold Spring Harb. Perspect Med.*-2014.-Vol.4.-P.a021550. Doi: 10.1101/cshperspect.a021550.

111. **Saracco, G.** Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwide epidemiologic and clinical survey [Text] / G. Saracco, S. Macagno, F. Rosina et al. // *Ann. Intern. Med.*-1988.-Vol.108.-P.380–383. Doi: 10.7326/0003-4819-108-3-380.
112. **Govindarajan, S.** Fulminant B viral hepatitis: Role of delta agent [Text] / S. Govindarajan, K.P. Chin, A.G. Redeker et al. // *Gastroenterology*.-1984.-Vol.86.-1417–1420.
113. **Farci, P.** Clinical features of hepatitis D [Text] / P. Farci, G.A. Niro // *Semin. Liver Dis.*-2012.-Vol.32.-P.228–236. Doi: 10.1055/s-0032-1323628.
114. **Bonino, F.** The natural history of chronic delta hepatitis [Text] / F. Bonino, F. Negro, M. Baldi et al. // *Prog. Clin. Biol. Res.*-1987.-Vol.234.-P.145–152.
115. **Flodgren, E.** Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains [Text] / E. Flodgren, S. Bengtsson, M. Knutsson et al. // *J. Clin Microbiol.*-2000.-Vol.38.-P.3311—6.
116. **Casey, J.L.** Hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F [Text] / J.L. Casey, G.A. Niro, R.E. Engle et al. // *J. Infect. Dis.*-1996.-Vol.174(5).-P.920—6.
117. **Smedile A.** Hepatitis D virus. [Text] / A. Smedile, G. Verme. // Washington DC: ASM Press.-2002.-Vol.1227.-P.40.
118. **Negro, F.** Hepatitis D Virus Coinfection and Superinfection [Text] F. Negro / Cold Spring Harbor.-2004.-Vol.4.
119. **Villeneuve, JP.** The natural history of chronic hepatitis B virus infection [Text] / J.P. Villeneuve // *J Clin Virol.*-2005.-Vol.34.-P.S139–S142.
120. **Romeo, R.** A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma [Text] / R. Romeo, E. Del Ninno, M. Rumi et al. // *Gastroenterology*.-2009.-Vol.136.-P.1629–1638. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.052.

121. **Wu, J.C.** Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction [Text] / J.C. Wu, T.Z. Chen, Y.S. Huang et al. // *Gastroenterology*.-1995.-Vol.108(3).-P.796—802.
122. **Абдурахманов, Д. Т.** Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз [Текст] / Д. Т. Абдурахманов, П.Е. Крель, Т.Н. Лопаткина и др. // *Клиническая гепатология*.-2009.-Т.1.-С.47-50.
123. **Beasley, R.P.** Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma [Text] / R.P. Beasley. // *Cancer*.-1988.-Vol.61.-P.1942—1956.
124. **Bruix, J.** Two decades of advances in hepatocellular carcinoma research [Text] / J Bruix, J.M. Llovet. // *Semin Liver Dis*.-2010.-Vol.30.-P.1-2.
125. **Choi, S.H.** Large hepatitis delta antigen modulates transforming growth factor-beta signaling cascades: implication of hepatitis delta virus-induced liver fibrosis [Text] / S.H. Choi, S.H. Jeongx, S.B. Hwang. // *Gastroenterology*.-2007.-Vol.132.-P.343—357.
126. **Brehm, A.** The E7 oncoprotein associates with Mi2 and histone deacetylase activity to promote cell growth [Text] / A. Brehm, S.J. Nielsen, E.A. Miska et al. // *EMBO J*.-1999.-Vol.18.-P.2449—2458.
127. **Beasley, R.P.** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan [Text] / R.P. Beasley, L.Y. Hwang, C.C. Lin et al. // *Lancet*.-1981.-Vol.2.-P.1129—1133.
128. **Surh, Y.J.** Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation [Text] / Y.J. Surh, K.S. Chun, H.H. Cha et al. // *Mutat Res*.-2001.-Vol.480-481.-P.243—268.
129. **Williams, V.** Large hepatitis delta antigen activates STAT-3 and NF-κB via oxidative stress [Text] / V. Williams, S. Brichtler, E. Khan et al. // *J Viral Hepat*.-2012.-Vol.19.-P.744—753.

130. **Valls, E.** The SV40 T antigen modulates CBP histone acetyltransferase activity [Text] / E. Valls, X. de la Cruz, M.A. Martínez-Balbás. // *Nucleic Acids Res.*-2003.-Vol.31.-P.3114–3122.
131. **Tang, J.R.** Discovery of a novel point mutation changing the HDAg expression of a hepatitis delta virus isolate from Central African Republic [Text] / J.R. Tang, O. Hantz, L. Vitvitski et al. // *J Gen Virol.*-1993.-Vol.74(Pt 9).-P.1827–1835.
132. **Wu, J.C.** Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D [Text] / J.C. Wu, K.B. Choo, C.M. Chen et al. // *Lancet.*-1995.-Vol.346.-P.939–941.
133. **Kiesslich, D.** Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus [Text] / D. Kiesslich, M.A. Crispim, C. Santos et al. // *J Infect Dis.*-2009.-Vol.199.-P.1608–1611.
134. **Smedile, A.** Influence of delta infection on severity of hepatitis B [Text] / A Smedile, P Farci, G Verme et al. // *Lancet.*-1982.-Vol.2.-P.945–947.
135. **Choi, S.H.** Large hepatitis delta antigen modulates transforming growth factor-beta signaling cascades: implication of hepatitis delta virus-induced liver fibrosis [Text] / S.H. Choi, S.H. Jeong, S.B. Hwang. // *Gastroenterology.*-2007.-Vol.132.-P.343–357.
136. **Su, C.W.** Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients [Text] / C.W. Su, Y.H. Huang, T.I. Huo et al. // *Gastroenterology.*-2006.-Vol.130.-P.1625–1635.
137. **Nakano, T.** Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela [Text] / T. Nakano, C.N. Shapiro, S.C. Hadler et al. // *J Gen Virol.*-2001.-Vol.82.-P.2183–2189.
138. **Wu, J.C.** Functional and clinical significance of hepatitis D virus genotype II infection [Text] / J.C. Wu. // *Curr Top Microbiol Immunol.*-2006.-Vol.307.-P.173–186.

139. **Weil, R.** Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha [Text] / R. Weil, H. Sirma, C. Giannini et al. // *Mol Cell Biol.*-1999.-Vol.19.-P.6345–6354.
140. **Amarapurkar, D.N.** Extrahepatic manifestations of viral hepatitis [Text] / D.N. Amarapurkar, A.D. Amarapurkar. // *Ann Hepatol.*-2002.-Vol.1.-P.192–195.
141. **Han, S.H.** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B [Text] / S.H. Han. // *Clin Liver Dis.*-2004.-Vol.8.-P.403–418.
142. **Vassilopoulos, D.** Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection [Text] / D. Vassilopoulos, L.H. Calabrese. // *AIDS.*-2012.-Vol.8.-P.348–357.
143. **Tsatsralt-Od, B.** High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia [Text] / B. Tsatsralt-Od, M. Takahashi, T. Nishizawa et al. // *Med. Virol.*-2005.-Vol.77.-P.491–499. Doi: 10.1002/jmv.20482.
144. **Jardi, R.** Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: Influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference [Text] / R. Jardi, F. Rodriguez, M. Buti et al. // *Hepatology.*-2001.-Vol.34.-P.404–410. Doi: 10.1053/jhep.2001.26511.
145. **Noureddin, M.** Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery [Text] / M. Noureddin, R. Gish. // *Curr Gastroenterol Rep.*-2014.-Vol.16(1).-P.365. Doi:10.1007/s11894-013-0365-x. PMID: 24293018
146. **Rizzetto, M.** Treatment of chronic delta hepatitis with α -2 recombinant interferon [Text] / M. Rizzetto, F. Rosina, G. Saracco et al. // *J. Hepatol.*-1986.-Vol.3.-P.S229–S233. Doi: 10.1016/S0168-8278(86)80125-8.
147. **Wedemeyer, H.** Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta [Text] / H. Wedemeyer, C. Yurdaydin, G.N. Dalekos et al. // *N. Engl. J. Med.*-2011.-Vol.364.-P.322–331. Doi: 10.1056/NEJMoa0912696.

148. **Wranke, A.** Current management of HBV/HDV coinfection and future perspectives [Text] / A. Wranke, B. Heidrich, S. Hardtke et al. // *Curr. Hepatol. Rep.*-2015.-Vol.14.-P.284–292. Doi: 10.1007/s11901-015-0280-8.
149. **Zoulim, F.** Quantification of HbsAg in nucleos(t)ide-naive patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the be-low study [Text] / F. Zoulim, G. Carosi, S. Greenbloom et al. // *J. Hepatol.*-2015.-Vol.62.-P.56–63. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.031.
150. **Lampertico, P.** EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [Text] / P. Lampertico, K. Agarwal, T. Berg et al. // *J. Hepatol.*-2017 doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
151. **Soriano, V.** Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients [Text] / V. Soriano, E. Vispo, R. Sierra-Enguita et al. // *AIDS.*-2014.-Vol.28.-P. 2389–2394. Doi: 10.1097/QAD.0000000000000417.
152. **Wedemeyer, H.** Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta [Text] / H. Wedemeyer, C. Yurdaydin, G.N. Dalekos et al. // *N. Engl. J. Med.*-2011.-Vol.364.-P.322–331. Doi: 10.1056
153. **Wedemeyer, H.** O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon- α -2A plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: The HIDIT-2 study [Text] / H. Wedemeyer, C. Yurdaydin, S. Ernst et al. // *J. Hepatol.*-2014.-Vol.60.-P.S2–S3. Doi: 10.1016/S0168-8278(14)60006-4
154. **Florian, A.** Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen [Text] / A.F. Lempp, S. Urban // *Viruses.*-2017.-Vol.9(7).-P.172. Doi: 10.3390/v9070172. PMID: 28677645
155. **Koh, C.** Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: A proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2a trial [Text] / C. Koh, L. Canini, H. Dahari et al. // *Lancet. Infect. Dis.*-2015.-Vol.15.-P.1167–1174. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.

156. **Rizzetto, M.** The prenylation inhibitor, lonafarnib: A new therapeutic strategy against hepatitis delta [Text] / M. Rizzetto, A. Ciancio // *Lancet Infect. Dis.*-2015.-Vol.15.-P.1119–1120. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)00155-3.
157. **Bordier, B.B.** In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus [Text] / B.B. Bordier, J. Ohkanda, P. Liu et al. // *J. Clin. Investig.*-2003.-Vol.112.-P.407–414. Doi: 10.1172/JCI17704.
158. **Mijimolle, N.** Protein farnesyltransferase in embryogenesis, adult homeostasis, and tumor development [Text] / N. Mijimolle, J. Velasco, P. Dubus et al // *Cancer Cell.*-2005.-Vol.7.-P.313–324. Doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.004.
159. **Palsuledesai, C.C.** Protein prenylation: Enzymes, therapeutics, and biotechnology applications [Text] / C.C. Palsuledesai, M.D. Distefano // *ACS Chem. Biol.*-2015.-Vol.10.-P.51–62. Doi: 10.1021/cb500791f.
160. **Yurdaydin, C.** Recent advances in managing hepatitis D. Version 1 [Text] / C. Yurdaydin. // *F1000Res.*-2017.-Vol.6.-P.1596. Doi: 10.12688/f1000research.11796.1. PMCID: PMC5580405. PMID: 28928961
161. **Bazinet, M.** Hdv2 o-09: Rep 2139 monotherapy and combination therapy with pegylated interferon: Safety and potent reduction of HbsAg and HDV RNA in patients with chronic HBV/HDV co-infection [Text] / M. Bazinet, V. Pantea, V. Ceboatarescu et al. // *J. Viral Hepat.* -2015.-Vol.22.-P.5–6.
162. **Noordeen, F.** Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer rep 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection [Text] / F. Noordeen, C.A. Scougall, A. Grosse et al. // *PloS ONE.*-2015.-Vol.10.-P.e0140909. Doi: 10.1371/journal.pone.0140909.
163. **Replicor.** [(accessed on 28 June 2017)]; Available online: <http://replicor.com/science/conference-presentations/>
164. **Schulze, A.** Fine mapping of pre-s sequence requirements for hepatitis B virus large envelope protein-mediated receptor interaction [Text] / A. Schulze, A. Schieck, Y. Ni et al. // *J. Virol.*-2010.-Vol.84.-P.1989–2000. Doi: 10.1128/JVI.01902-09.

165. **Meier, A.** Myristoylated PRES1-domain of the hepatitis B virus l-protein mediates specific binding to differentiated hepatocytes [Text] / A. Meier, S. Mehrle, T.S. Weiss et al. // *Hepatology*.-2013.-Vol.58.-P.31–42. Doi: 10.1002/hep.26181.
166. **Lempp, F.A.** Hepatitis delta virus: Insights into a peculiar pathogen and novel treatment options [Text] / Lempp F.A., Ni Y., Urban S. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*-2016.-Vol.13.-P.580–589. Doi: 10.1038/nrgastro.2016.126.
167. **Nkongolo, S.** Cyclosporin a inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor [Text] / S. Nkongolo, Y. Ni, F.A. Lempp et al. // *J. Hepatol.* -2014.-Vol.60.-P.723–731. Doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.022.
168. **Haag, M.** Quantitative bile acid profiling by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry: Monitoring hepatitis B therapy by a novel Na (+)-taurocholate cotransporting polypeptide inhibitor [Text] / M. Haag, U. Hofmann, T.E. Murdter et al. // *Anal. Bioanal. Chem.*-2015.-Vol.407.-P.6815-6825. Doi: 10.1007/s00216-015-8853-5.
169. **Slijepcevic, D.** Impaired uptake of conjugated bile acids and hepatitis B virus PRES1-binding in Na (+) –taurocholate cotransporting polypeptide knockout mice [Text] / D. Slijepcevic, C. Kaufman, C.G. Wichers et al. // *Hepatology*.-2015.-Vol.-62.-P.207–219. Doi: 10.1002/hep.27694.
170. **Lin, H.** Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: Conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype [Text] / H. Lin, C.C. Paulusma, H. Huidekoper et al. // *Hepatology*. -2015.-Vol.61.-P.260–267. Doi: 10.1002/hep.27240.
171. **Deng, M.** Clinical and molecular study of a pediatric patient with sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency [Text] / M. Deng, M. Mao, L. Guo et al. // *Exp. Ther. Med.*-2016.-Vol.12.-P.3294–3300. Doi: 10.3892/etm.2016.3752.

172. **Blank, A.** First-in-human application of the first-in-class hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B [Text] / A. Blank, C. Markert, N. Hohmann et al. // *J. Hepatol.*-2016.-Vol.65.-P.483–489. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.013.
173. **Bogomolov, P.** A proof-of-concept phase 2a clinical trial with HBV/HDV entry inhibitor myrcludex b [Text] / P. Bogomolov, N. Voronkova, L. Allweiss et al. // *Hepatology.*-2014.-Vol.60.-P.1279A–1280A.
174. **Bogomolov, P.** Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex b—First results of a phase Ib/Iia study [Text] / P. Bogomolov, A. Alexandrov, N. Voronkova et al. // *J. Hepatol.*-2016.-Vol.65.-P.490–498. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.016.
175. **Elazar, M.** Emerging concepts for the treatment of hepatitis delta [Text] / M. Elazar, J.S. Glenn // *Curr. Opin. Virol.*-2017.-Vol.24.-P.55–59. Doi: 10.1016/j.coviro.2017.04.004.
176. **Тобакалова, С.Т.** Острые гепатиты В и D у детей с сопутствующей патологией [Текст]: автореф. дисс...д-ра.мед.наук:14.00.09 / С.Т. Табакалова.- Москва, 2004.
177. **Суранбаева Г.С.** Хронические вирусные гепатиты В, С, D в Кыргызской Республике (клинические и терапевтические аспекты) [Текст]: дисс...д-ра.мед.наук:14.01.09 / Г.С. Суранбаева.-Бишкек, 2012.-212 с.
178. **Анарбаева Ж.А.** Клинико-эпидемиологические особенности хронического вирусного гепатита D в южном регионе Кыргызской Республики [Текст]: дисс...канд.мед.наук:14.01.09 / Ж.А. Анарбаева.- Бишкек, 2017.-120 с.
179. «Отчет об инфекционных, паразитарных и неинфекционных заболеваниях», Государственная отчетная форма №1 за период 2009-2018 гг [эл. Ресурс]/ ДПЗ и ГСЭН при МЗ КР// <https://dgsen.kg/>, <http://cez.med.kg/>
180. “Отчет о работе Центра госанэпиднадзора”, государственная отчетная форма №18 [эл. Ресурс]//ДПЗ и ГСЭН при МЗ КР// <https://dgsen.kg/>, <http://cez.med.kg/>

181. «Отчет о заболеваемости и профилактической работы (центра семейной медицины, диспансера)» Форма 12 [эл. Ресурс]/РЦЭЗ//<http://cez.med.kg/>
182. «Отчет о распределении умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», отчетная форма С 51 [эл. Ресурс]/Национальный статистический комитет КР//<http://www.stat.kg/ru/>
183. «Данные по числу ЛОВЗ от заболевания печени», информационное письмо МСЭК Министерства труда и социальной защиты МЗ КР.
184. «Данные по количеству пролеченных случаев и стоимости лечения с ВГ». Информационное письмо ФОМС при Правительстве КР.
185. «Отчет о численности постоянного населения по полу и возрастным группам», отчетная форма 5.01.00.01. [эл. Ресурс] /Национальный статистический комитет КР// <http://www.stat.kg/ru/>
186. Классификация ВОЗ [эл. Ресурс]/ ВОЗ//<https://agesecrets.ru/voznrast/voznrastnaya-klassifikatsiya-vsemirnoj-organizatsii-zdravoohraneniya>
187. **Абдикеримов, М.М.** Этиопатогенез, варианты течения и лечение больных гепатитом типа С Текст: дис. ...д-ра мед.наук: 14.01.09 / М. М. Абдикеримов.- Бишкек, 2015. -223с.
188. “Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D”, клинический протокол, утвержденный приказом МЗ КР №42 от 18.01.2017г.
189. **Chun-Tao, Wai.** A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C [Text] / Chun-Tao Wai, K.J. Greenson et al // *Hepatology*.-2003.-Vol.38.
190. **Стерлинг, Р.К.** Разработка простого неинвазивного индекса прогнозировать значительный фиброз у пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекция [Текст] / Р.К. Стерлинг, Э. Лиссен, Н. Клукмек // *Hepatology*.-2006.-Т.43, №6.-с.1175-1176.
191. **Сперанский, И.И.** Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и

- эффективности проводимого лечения [эл. Ресурс] / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева и др. // Острые и неотложные состояния в практике врача.-2009.-Т6, №19. <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-293#>
192. **Останкова, Ю. В.** Распространённость клинически значимых мутаций вируса у больных хроническим вирусным гепатитом В [Текст] / Ю. В. Останкова, А. В. Семёнов, Е.Б. Зуева и др. // Клиническая лабораторная диагностика.-2020.-Москва.-№1.
193. **Останкова, Ю.В.** 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, 2020. № 1. С124-132
194. **Rozanov, M.** A web-based genotyping resource for viral sequences [Text] / M. Rozanov, U. Plikat, C. Chappey et al. // Nucleic Acids Res.-2004.-Vol.32.-P.W654-9.
195. **Martin, D.P.** RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes [Text] / D.P. Martin, B. Murrell, M. Golden et al // Virus Evol.-2015.-Vol.1(1).-P.vev003.
196. **Бараз В.Р.** Выборочный метод статистического анализа [эл. Ресурс] / В.Р. Бараз. –Екатеринбург: Федеральное агентство по образованию, 2008.-67с.
197. **Потехина, Н.Н.** Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости [Текст] / Н.Н Потехина, О.В. Ковалишена, Ю.Г. Пискарев.-Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос.мед.академии, 2009.-160с.
198. **Ланг, Т.А.** Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов [Текст] / Т. А. Ланг, М. Сесик. –М.: Практическая медицина, 2016.-480с.
199. **Стародубов, В.И.** Методические рекомендации по использованию показателя «потерянные годы потенциальной жизни» (ППГЖ) [Текст] / В.И. Стародубов.-М:РИО ФГБУ «ЦНИИОИЗ», 2014.-28с.

200. **Байызбекова, Д.А.** Эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости. Методическое пособие [Текст] / Д.А. Байызбекова, В.С. Тойгомбаева, Д.А. Белеков и др.-Бишкек: Кыргызско- Российский Славянский университет, 2001.-32с.
201. «Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals» [el. Resource]// <http://statpages.info/confint.html>
202. **Останкова, Ю.В.** 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.
203. **Семенов, А. В.** 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.
204. **Brichler, S.** African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique [Text] / S. Brichler, G. Lagathu, M.A. Chekaraou et al. // J Gen Virol. - 2013.-Vol.94(10). -P. 2318-2329.
205. **Заирова, Г.М.** Клинико-эпидемиологические особенности хронического гепатита в у взрослых и оценка эффективности нуклеозидных препаратов в комплексной терапии [Текст]:дисс. ... канд. мед. наук:14.01.09 / Г.М. Заирова.-Бишкек, 2017.-140 с.
206. **Avazova, D.** Hepatitis B virus transmission pattern and vaccination efficiency in Uzbekistan [Text] / D. Avazova, F. Kurbanov, Y. Tanaka et al. // J Med Virol.-2008.-Vol.80(2).-P.217-224.
207. **Zehender, G.** Reconstruction of the epidemic history of hepatitis B virus genotype D in Albania [Text] / G. Zehender, R. Shkjezi, E. Ebranati et al. // Infect Genet Evol.-2012.-Vol.12.-P.291–298.
208. **François-Souquière, S.** Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central

- Africa [Text] / S. François-Souquière, M. Makuwa, U. Bisvigou et al. // *Infect Genet Evol.*-2015.-Vol.39.-P.12-21.
209. **Stanojević, B.** Molecular characterization and phylogenetic analysis of full-genome HBV subgenotype D3 sequences from Serbia [Text] / B. Stanojević, C. Osioy, S. Schaefer et al. // *Infect Genet Evol.*-2011.-Vol.11(6).-P.1475-1480.
210. **Zabransky, T.** Post-Soviet Central Asia: a summary of the drug situation [Text] / T. Zabransky, V. Mravcik, A. Talu et al. // *Int J Drug Policy.*-2014.-Vol.25(6).-P.1186-1194.
211. **Ababneh, N.A.** Patterns of hepatitis B virus S gene escape mutants and reverse transcriptase mutations among genotype D isolates in Jordan [Text] / N.A. Ababneh, M. Sallam, D. Kaddomi et al. // *Peer J.*-2019.-Vol.7.-P.6583.
212. **Moradi, A.** Mutations in the S gene region of hepatitis B virus genotype D in Golestan Province-Iran [Text] / A. Moradi, S. Zhand, A. Ghaemi et al. // *Virus Genes.*-2012.-Vol.44(3).-P.382-7.
213. **Zhang, A.Y.** Evolutionary Changes of Hepatitis B Virus Pre-S Mutations Prior to Development of Hepatocellular Carcinoma [Text] / A.Y. Zhang, C.L. Lai, F.Y. Huang et al. // *PloS One.*-2015.-Vol.10(9).-P.e0139478.
214. **Hong, S.** Phosphorylation of Serine 177 of the Small Hepatitis Delta Antigen Regulates Viral Antigenomic RNA Replication by Interacting with the Processive RNA Polymerase II [Text] / S. Hong, P. Chen. // *J Virol.*-2010.-Vol.84.-P.1430–1438. Doi: 10.1128/JVI.02083-09.
215. **Perveen, S.** Phylogenetic analysis of HDV isolates from HbsAg positive patients in Karachi, Pakistan [Text] / S. Perveen, M.I. Nasir, S.M. Shahid et al. // *Virol J.*-2012.-Vol.9.-P.162. Doi: 10.1186/1743-422X-9-162.
216. **Le Gal F.** Current hepatitis delta virus type 1 (HDV1) infections in central and eastern Turkey indicate a wide genetic diversity that is probably linked to different HDV1 origins. *Arch* [Text] / F. Le Gal, S. Badur, N.A. Hawajri et al. // *Virol.*-2012.-Vol.157.-P.647–659. 10.1007/s00705-011-1212-8
217. **Ivaniushina, V.** Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an

- endemic area of Yakutia, Russia [Text] / V. Ivaniushina, N. Radjef, M. Alexeeva et al. // J Gen Virol.-2001.-Vol.82.-P.2709–2718. Doi: 10.1099/0022-1317-82-11-2709.
218. **Ящечкин, Ю.И.** Создание базы данных по характеристикам нуклеотидных последовательностей геномов штаммов возбудителей бактериальных и вирусных инфекций I–II групп патогенности [Текст] / Ю.И. Ящечкин, Е.В. Найденова, Т.В. Бугоркова и др. // Проблемы особо опасных инфекций.-2013. № 1. С. 70-73.
219. **Джангазиева, А.А.** Клинико-лабораторная характеристика ВГА у взрослых в период эпидемиологического подъёма заболеваемости [Текст]: дисс. ... канд.экон.наук:14.01.09 / А.А. Джангазиева.-Бишкек, 2017.-121 с.
220. «Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике», утвержденное Приказом №524 МЗ КР от 20.07.2018.
221. **Суранбаев С.Т., Ногойбаева К.А., Тобокалова С.Т.** «Отчет по изучению случаев ХВГВ и ХВГД среди детей, зарегистрированных в отчетную форму №12 за период 2010-2014 гг.»//Неопубликованные данные Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.
222. **Иванова, Л.Ю.** Информированность трудовых мигрантов из разных регионов об опасных инфекционных заболеваниях: ВИЧ, ИППП, туберкулез, гепатит (на материалах опроса иностранных работников в Санкт-Петербурге [Текст] / Л.Ю. Иванова. // Социальные аспекты здоровья населения.-2015.
223. **Камчыбекова, А.А.** Тактика снижения ВГВ инфекции в КР Текст: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09/ А.А. Камчыбекова.– Б., 2013.-109с.

224. **Ющук, Н.Д.** Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение [Текст] / Н.Д. Ющук, Е.А.Климова, О.О. Знойко и др. /– М.:ГЭОТАР-Медиа/-2014. – 160 с.
225. **Ройтберг, Г.Е.** Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа [Текст] / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. // учебное пособие- М.: МЕДпресс-информ.-2013.-С.632.
226. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. РЖГГК, №3, 2014. С. 58-88
227. Клинический протокол «Острые вирусные гепатиты В, D и С». Республика Казахстан. 2015
228. **Волков, В.П.** Оценка интегральных лейкоцитарных индексов при их использовании в психиатрической практике [Текст]//Современная медицина:актуальные вопросы:Сб. ст. по матер XVI международно научно-практ. Конф. –Новосибирск: СибАК, 2013 – С.61-63.
229. **Мордык, А.В.** Клеточные тесты реактивности и эндогенной интоксикации впервые выявленных социально сохранных больных с инфильтративным туберкулезом легких [Текст]/ А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, Т.Л. Батищева.-Омск, 2015,-Т.5, №3.-с.2019-224.
230. **Кутманова А.З.** Факторы риска летальности при вирусном гепатите А у взрослых [Текст] / А.З. Кутманова, А.А. Буранчиева, А.А. Джангазиева. // Вестник Международного Университета Кыргызстана.-2018.-№2(35).- С.321-325.
231. Клинический протокол «Профилактика, диагностика и лечение вирусных гепатитов В, D и С», г Бишкек. 2017, 42 с
232. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник под редакцией академика РАМН, д.м.н., проф. В.И. Покровского. – М.: Издательство БИНОМ. 2014. - 648с.
233. **Ющук, Н.Д.** Эластометрия в комплексной оценке фиброза печени у ВИЧ инфицированных пациентов и больных с сочетанной инфекцией

- ВИЧ/ВГС [Текст] / Н.Д Ющук, О.О, Знойко, Н.Х Сафиуллина и др. // Инфекционные болезни. - 2014.-№2
234. **Учайкин, В.Ф.** Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему. [Текст] / В.Ф. Учайкин, С.Б. Чуелов. // Передовая статья-2006-№4.-С.4
235. **Джангазиева, А. А.** Случай летального исхода у взрослого пациента с ВГА в период эпидемического подъема заболеваемости в Кыргызской Республике [Текст] / А. А. Джангазиева // Молодой ученый.-2015.-№ 6 (86).-С. 259-261.- URL: <https://moluch.ru/archive/86/16271/>
236. Положение «О признании гражданина лицом с ограниченными возможностями здоровья», утвержденное постановлением Правительства КР от 8 мая 2013г.
237. **Скорнякова, Е.С.** Как оценить здоровье? [Текст] / Е.С. Скорнякова. // - М.Медицинские технологиию. -2015.-С.9-15.
238. «О медицинском страховании граждан в Кыргызской Республике» Закон Кыргызской Республики от 18 октября 1999 года №112 (с изменениями и дополнениями по состоянию на 17.02.2009 г.)
239. Закон Кыргызской Республики «О бюджете Фонда обязательного медицинского страхования при Правительстве Кыргызской Республики на 2019 год и прогнозе на 2020-2021 годы» от 23 января 2019 года № 14.
240. «Вакцины против гепатита В» / ВОЗ / Releve Epidemiologique Hebdomadaire/-2004/-Vol.28.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Алгоритм ранней диагностики острого гепатита В с дельта агентом на амбулаторном уровне (ПМСП)»:

1. Всех пациентов, **выписанных из стационара** с диагнозом острый гепатит В (В16.2, В16.9 по МКБ 10) или «неуточненный острый гепатит» (В17.9 по МКБ 10) без указания об исследовании на дельта агент, обследовать на anti HDV, Ig M и Ig G (антитела к вирусу гепатита D) иммуноферментным методом
 - a. При наличии «положительного» результата анализа на антитела к вирусу гепатита D –выставить диагноз острый гепатит В с дельта агентом (В16.0, В16.1, В17.0 по МКБ 10) и послать экстренное извещение (переизвещение) в ЦПЗиГСЭН
 - b. При наличии «отрицательного» результата анализа на антитела к вирусу гепатита D - указать в карточке дату и результат обследования.
2. Через 6 месяцев от начала болезни, пациентов, **выписанных из стационара** с диагнозом ОГВ (В16.2, В16.9 по МКБ 10) или «неуточненный острый гепатит» (В 17.9 по МКБ 10) обследовать на HBsAg.
 - a. При наличии «положительного» результата анализа на HBsAg, обследовать на антитела к вирусу гепатита D (anti HDV, Ig G).
 - ✓ При наличии «положительного» результата анализа на anti HDV, Ig, выставить диагноз хронический гепатит В с дельта агентом (В18.0 по МКБ 10) и послать экстренное извещение в ЦПЗиГСЭН
 - ✓ При наличии «отрицательного» результата анализа на anti HDV, Ig G, выставить диагноз хронический гепатит В без дельта агента (В18.1 по МКБ 10):
 - i. обследовать на ПЦР ВГВ, количественным методом, определить уровень АЛТ, тимоловую пробу, провести фиброэластографию.

- ii. Взять на диспансерный учет согласно «Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике», утвержденного приказом МЗ КР №524 от 20.07.2018 г.
 - iii. Решить вопрос о подключении противовирусной терапии согласно клинического протокола «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В, С и D», утвержденного приказом МЗ КР №42 от 17.01.2017 г.
3. Пациентов, состоящих на диспансерном учете в ПМСП с диагнозом Хронический вирусный гепатит В (В18.1 по МКБ 10) или «Хронический вирусный гепатит неуточненный» (В18.9 по МКБ 10) обследовать на антитела к вирусу гепатита D (anti HDV, Ig G) ИФ методом, через каждые 3 месяца при наличии факторов риска заражения (медицинские и немедицинские манипуляции с нарушением целостности покрова) и через каждые 12 месяцев без них.

**«Алгоритм ранней диагностики острого гепатита В с дельта агентом
на стационарном уровне»:**

1. Всех пациентов, **поступающих в стационар** с диагнозом острый гепатит В (В16.2, В16.9 по МКБ 10) или «неуточненный острый гепатит» (В17.9 по МКБ 10) перед выпиской из стационара обследовать на антитела к вирусу гепатита D (anti HDV, Ig M и Ig G) иммуноферментным (ИФ) методом
 - а. При наличии «положительного» результата анализа на антитела к вирусу гепатита D - выставить диагноз ОГД (В16.0, В16.1, В17.0 по МКБ 10) и послать экстренное извещение/переизвещение в ЦПЗиГСЭН
 - б. Назначить лечение согласно клинического протокола «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В, С и D», утвержденного приказом МЗ КР №42 от 17.01.2017 г.
 - с. При наличии «отрицательного» результата анализа на антитела к вирусу гепатита D - указать в выписке.
2. При **повторной госпитализации** пациентов в течение 15-45 дней после выписки из стационара с диагнозом острый гепатит В (В16.2, В16.9, В17.9 по МКБ 10) с клинико-ферментативным обострением обследовать на антитела к вирусу гепатита D (anti HDV, Ig M и Ig G) иммуноферментным методом, для исключения «второй волны» ОГД.

Алгоритм действия в зависимости от результата анализа такой же как в пункте 1.