



Клинико-эпидемиологическая характеристика острого гепатита В с дельта агентом в Кыргызстане в 1999–2018 гг.

Ногойбаева К. А., Тобокалова С. Т., Умарова С. Т.

Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С. Б. Даниярова, г. Бишкек, ул. Боконбаева 144а, Кыргызская Республика

Для цитирования: Ногойбаева К. А., Тобокалова С. Т., Умарова С. Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика острого гепатита В с дельта агентом в Кыргызстане в 1999–2018 гг. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 81–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-81-89

✉ Для переписки:

Ногойбаева

Калыс Асанбековна

k.nogobaeva2014

@gmail.com

Ногойбаева Калыс Асанбековна, д.м.н., исполняющая обязанности доцента кафедры общей и клинической эпидемиологии; исполняющая обязанности доцента профессорского курса инфекционных болезней

Тобокалова Сапарбу Тобокаловна, д.м.н., профессор, заведующая профессорским курсом инфекционных болезней

Умарова Светлана Ибрагимовна, к.м.н., доцент кафедры терапии № 1, медицинского факультета

Резюме

Целью данного исследования было определение клинико-эпидемиологических особенностей острого гепатита В с дельта агентом (ОГД) в Кыргызской Республике

Материалы и методы: Изучены Государственные отчетные формы № 1 «Отчет об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 1999–2018 гг. Проанализированы данные 115 пациентов с ОГД, находившихся на стационарном лечении в 2000–2018 гг., г. Бишкек. Обработка данных была проведена EpiInfo 3.8.1.

Результаты. В Кыргызстане за анализируемый период было выявлено всего 129 случаев (0,12‰) ОГД, что было в 97,7 раза меньше, чем заболеваемость острым гепатитом В без дельта агента (ОГВ). В динамике уровень заболеваемости ОГД снизился в 14,6 раза с базисным темпом снижения в 6,8%. Кумулятивная средняя заболеваемость ОГД мужчин была выше в 2,4 раза, чем женщин (0,17‰ и 0,07‰, мужчины и женщины, соответственно) и в 1,4 раза выше, чем в общей популяции.

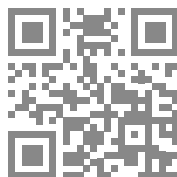
Анализ клинико-лабораторных данных 115 больных с ОГД показал: заболевание связывали с парентеральными медицинскими вмешательствами — 61,7%±4,5 пациентов (71/115). Из анализируемых 109 случаев старше 16 лет у 60 больных (55%) ОГД протекал в виде ко-инфекции, а у 49 (45%) — суперинфекции. У 30% больных (33/109) отмечалась тяжелая форма гепатита, которая встречалась в два раза чаще у пациентов с суперинфекцией ОГД (43%, 21/49).

Заключение: Низкая заболеваемость ОГД при ещё высокой распространённости гепатита В в стране, наличие у половины наблюдаемых пациентов с HBsAg-позитивным статусом «суперинфекции» ОГД не отражает истинную эпидемиологическую ситуацию и свидетельствует о необходимости обследования всех пациентов с ОГВ на гепатит дельта, для исключения гиподиагностики. Более тяжелое течение суперинфекции ОГД, по сравнению с ко-инфекцией требует усиления профилактики ГВ и клинического надзора за пациентами хроническим ГВ.

Ключевые слова: заболеваемость, острый гепатит В с дельта агентом, ко-инфекция, суперинфекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CWJSHC



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-81-89>

Clinical and Epidemiological Characteristics of Acute Hepatitis B with Delta agent in Kyrgyzstan, 1999–2018

K. A. Nogoibaeva, S. T. Tobokalova, S. T. Umarova

Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training, build.144a, Bokonbaev Street, Bishkek, Kyrgyz Republic

For citation: Nogoibaeva K. A., Tobokalova S. T., Umarova S. T. Clinical and Epidemiological Characteristics of Acute Hepatitis B with Delta agent in Kyrgyzstan, 1999–2018. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 81–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-81-89

✉ Corresponding author:

Kalys A. Nogoibaeva

k.nogoibaeva2014

@gmail.com

Kalys A. Nogoibaeva, Doctor of Medical Sciences, Acting Associate Professor, General and Clinical Epidemiology Chair; Acting Associate Professor of the Professorial Course of Infectious Diseases; *ORCID: 0000-0003-0673-872X*,

Scopus Author ID: 26640604900

Saparbu T. Tobokalova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Professorial Course of Infectious Diseases;

ORCID: 0000-0003-0650-1159

Svetlana I. Umarova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chair of Therapy No. 1, Faculty of Medicine

Summary

Purpose of the research: study of clinical and epidemiological characteristics of Acute Hepatitis B with Delta agent (AHD) in Kyrgyzstan.

Materials and Methods: State Reporting Forms No. 1 “Report on infectious and parasitic disease” for 1999–2018 were reviewed. The data of 115 patients with AHD were analyzed, who received inpatient treatment in 2000–2018, Bishkek. The data was processed by Epi Info 3.8.1.

Results. In Kyrgyzstan, only AHD 129 cases (0,12‰) were detected for the reviewed period, which was 97,7 times lower than the incidence of Delta free Acute Hepatitis B (AHB). Over the time, the AHD incidence rate has decreased by 14,6 times with a base rate of decline at the level of 6,8%. The cumulative average AHD incidence in men was 2,4 times higher compared to women (0,17‰ and 0,07‰, men and women, respectively) and 1,4 times higher compared to the general population level.

Analysis of clinical and laboratory data of 115 AHD patients indicated that the disease was associated with medical interventions in $61,7\% \pm 4,5$ patients (71/115). The most frequently reported causes of infection were surgical and dental interventions ($50,7\% \pm 5,9$ and $35,2\% \pm 9,5$, respectively). Of the analyzed 109 cases in the age group 16+, 60 patients (55%) had AHD as co-infection, and 49 (45%) — as superinfection. 30% of patients (33/109) had a severe course, which was twice as common in patients with superinfection (43%, 21/49).

Conclusion: The low incidence of AHD with the still high prevalence of hepatitis B in the country, the presence of AHD “superinfection” in half of the observed patients with HBsAg-positive status does not reflect the true epidemiological situation and indicates the need to examine all patients with AHV for hepatitis D in order to exclude underdiagnoses. The more severe course of AHD superinfection, compared with co-infection, requires increased prevention and clinical surveillance of patients with chronic HB.

Keywords: incidence, Acute Hepatitis B with Delta agent, co-infection, superinfection

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Исследования последних лет показали, что распространенность HDV среди HBV-инфицированных лиц достигла 33–47%, что можно расценить примерно в 120–160 миллионов больных гепатитом D [1]. В большинстве случаев у лиц, инфицированных вирусами гепатита В и дельта, заболевание длительное время протекает бессимптомно, в связи

с чем они обращаются за медицинской помощью в развернутой стадии гепатита, и являются скрытыми источниками инфекции [2]. У значительной части HDV инфицированных больных 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 [3]. Эпидемиологические особенности острых вирусных гепатитов В и D у детей [4], хронического гепатита D у взрослых в Кыргызской Республике изучали ряд исследователей [5, 6]. Улубленное изучение эпидемиологических особенностей и клинической характеристики острого гепатита В с дельта

агентом в Кыргызстане проводится нами впервые, хотя система эпид. надзора за гепатитами постоянно регистрирует обращение за медицинской помощью подобных больных [7].

Целью данного исследования было определение клинко-эпидемиологических особенностей острого гепатита В с дельта агентом (OGD) в Кыргызской Республике

Материалы и методы

Для анализа заболеваемости и смертности использованы данные системы эпид. надзора за OGD, включенные в государственную отчетную форму № 1 «Отчет об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (КР) за период 1999–2018 гг. [7]. Расчет интенсивного показателя производился на 100 000 населения. Для расчета показателя интенсивности динамики эпидемического процесса: базисного абсолютного понижения (прироста) применена формула – $\Delta I = I_n - I_0$, темпа снижения (роста) – $T_c = ((I_n/I_0) \times 100)$, темпа понижения (прироста) – $T_p = T_c - 100$ [8].

Для изучения клинической характеристики проведен ретроспективный анализ данных медицинской карты 115 пациентов с диагнозом «Острый гепатит В с дельта агентом», находившихся на

стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ), г. Бишкек в 2000–2018 гг. Диагноз был верифицирован на основании обнаружения HBsAg, антител к вирусу гепатита дельта (anti-HDV), класса IgM иммуноферментным методом, у больных с острым гепатитом с длительностью болезни до 3-х месяцев и повышенными показателями трансаминаз. Коинфекция OGD была идентифицирована при наличии anti-HBcorIgM, а суперинфекция – у пациентов, имеющих anti-HBcorIgG. Больные OGD с сочетанным течением с гепатитом А или С, аутоиммунным или токсическим поражением печени были исключены из исследования.

Сбор и обработка данных была проведена с использованием статистической программы EpiInfo 3.8.1.

В расчете стандартной ошибки относительных значений (М) использована формула:

$$m = \sqrt{\frac{P_x(1-P)}{n}}, \text{ абсолютных значений (P)} - m = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

95% доверительный интервал (ДИ) относительных и абсолютных значений определялся по формуле:

$$M/P \pm 1.96 \times m \text{ [8]}$$

Результаты

Анализ динамики заболеваемости OGD в стране показал, что в 1999–2002 гг. не было случаев OGD, а за 13 лет (2003–2017 гг.) было выявлено всего 129 случаев (0,12‰00) указанной формы гепатита, что в 97,7 раза меньше, чем заболеваемость острым гепатитом В без дельта агента (ОГВ) (n=12605, 11,7‰00). В динамике уровень заболеваемости OGD снизился с 0,44‰00 (n=22) до 0,03‰00 (n=2), (2003 г. и 2017 г., соответственно) – в 14,6 раза, при этом, базисное абсолютное понижение составило 0,41‰00, а темп снижения – 6,8%. Тогда как заболеваемость ОГВ снизилась в 4,6 раза (23,9‰00 и 5,2‰00, n=1147 и n=325, 1999 г. и 2018 г., соответственно) с базисным абсолютным понижением на 18,7‰00 и базисным темпом снижения на 21,8% (рисунок 1).

Анализ заболеваемости OGD по полу показал, что кумулятивная средняя заболеваемость мужчин за 13 лет (2003–2017 гг.) была выше в 2,4 раза, чем женщин (0,17‰00 и 0,07‰00, мужчины и женщины, соответственно) и в 1,4 раза больше чем общепопуляционный уровень.

В стране за 10 лет (2009–2018 гг.) было зарегистрировано 109 больных вирусными гепатитами с летальным исходом, из них, всего в одном случае – от OGD. Неблагоприятный исход установлен

примерно у одинакового числа больных ОГВ (40/109, 36,7%) и гепатитом А (39/109, 35,7%). Довольно часты были случаи летального исхода у больных с неуточненным острым вирусным гепатитом» (25/109, 22,9%), острый вирусный гепатит С (HCV) был причиной смерти 4 больных (3%) [9].

Анализ клинко-лабораторных данных 115 больных с OGD, пролеченных в РКИБ, г. Бишкек, показал, что за стационарной помощью обратились 6 детей (5%±2,0, M-10,2±4,1, min-3,4, max-14,1) и трое подростков (3%±1,6, M-17,1±0,3, min-16,7, max-17,2). Пациенты «молодого» возраста (18–44 лет), составили 82%±3,6 (95/115) случаев, из них, каждый третий пациент был в возрасте 18–24 лет (29,6%±4,3, 34/115, M-22,3±1,6, min-18,5, max-24,9), а каждый второй – 25–44 лет (53,0%±4,6, 61/115, M-32,4±5,6, min-25,2, max-43,9). Люди «среднего» возраста (45–59 лет, 7%±2,4, 8/115, M-50,9±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%±1,6, 3/115, M-64,8±3,9, min-62,3, max-69,2) (рисунок 2).

В общей структуре анализируемых пациентов с OGD распределение по полу не имело статисти-

Рисунок 1.
Динамика заболеваемости острым гепатитом В без (ОГВ) и с дельта агентом (ОГД), Кыргызская Республика, 1999–2018 гг.

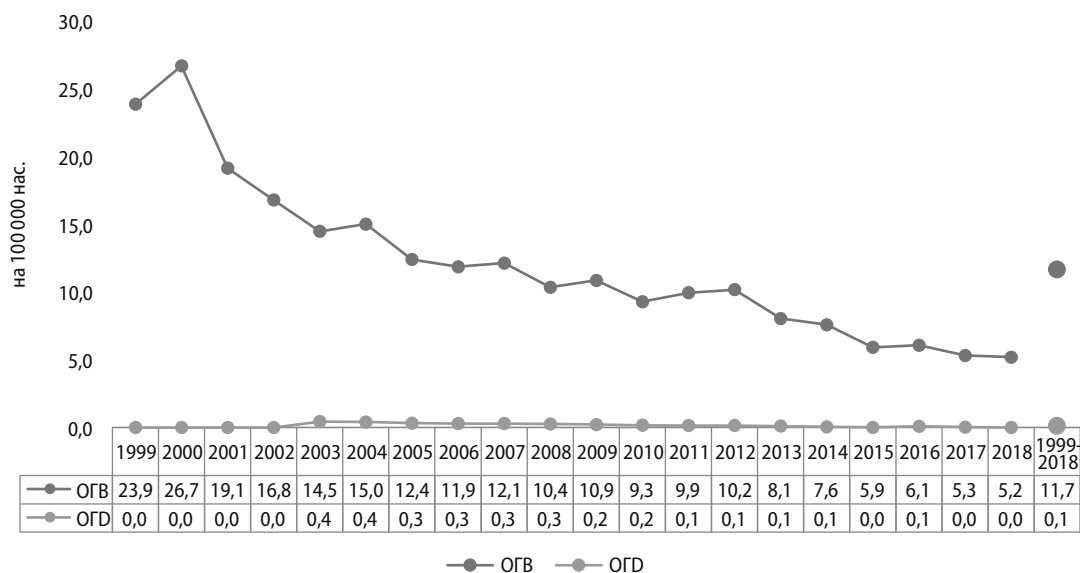


Рисунок 2.
Возрастная структура, острый гепатит В с дельта агентом, n=115, РКИБ, 2000–2018 г.

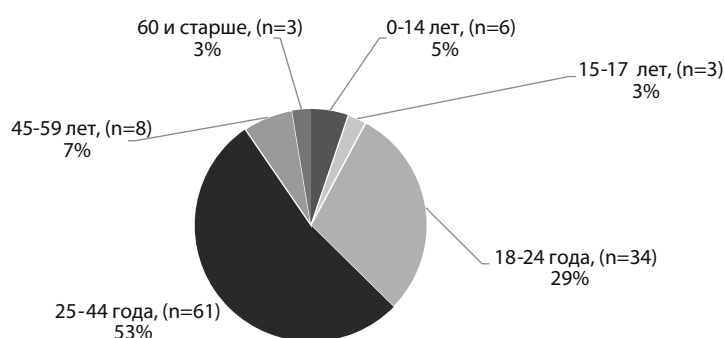


Таблица 1.
Распределение медицинских вмешательств, острый гепатит В с дельта агентом, n=71, РКИБ, 2000–2018 г.

№ пп	Медицинские вмешательства	n	%±m	95% ДИ	P
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

чески 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).

Из эпидемиологического анамнеза было выявлено, что $38,3\% \pm 4,4$ (44/115) больных своё заболевание не связывали ни с чем, то есть, «отрицали наличие каких-либо медицинских вмешательств в последние 6 месяцев». Данные табл. 1 показывают, что свое заболевание связывали с определенными видами медицинских вмешательств 71 пациент ($61,7\% \pm 4,5$).

Самыми часто указываемыми причинами заболевания ОГД оказались хирургические и стоматологические вмешательства ($50,7\% \pm 5,9$ и $35,2\% \pm 5,5$, соответственно).

Родители троих детей из 6-ти больных ОГД, связывали заболевание с медицинскими вмешательствами. Двое из них были оперированы по поводу хирургических патологий, одному ребенку лечили зубы в частном кабинете. У троих детей в карте указывается отсутствие медицинских манипуляций

в анамнезе. Вопрос передачи от матери ребенку остался невыясненным, так как статус матери по HBsAg в их истории болезни не указан. Четверо из 6 детей не были вакцинированы против ВГВ из-за наличия медицинских отводов, а двое – в связи с религиозными убеждениями родителей. Все трое подростков свое заболевание ни с чем не связывали, отрицатели наличие каких-либо медицинских вмешательств за последние 6 месяцев, также, в их медицинских картах не было отмечено наличия у матери вирусного гепатита В.

Анализ клинико-лабораторных показателей ОГД у детей не проведен, в виду малого их числа.

Из 109 больных старше 16 лет, у 60 (55%) ОГД протекал в виде коинфекции, а у 49 (45%) – суперинфекции. Данные таблицы 2 показывают, что у 30% (33/109) больных отмечалась тяжелая форма гепатита, которая в два раза чаще встречалась у пациентов с суперинфекцией (43%, 21/49), чем с коинфекцией (20%, 12/60).

Таблица 2.

Распределение по степени тяжести, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000–2018 г.

№ пп	Формы	Среднетяжелая		Тяжелая		Всего	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m
1.	Коинфекция	48	80,0±5,2	12	20,0±5,2	60	55,0±4,8
2.	Суперинфекция	28	57,1±7,1	21	42,9±7,1	49	45,0±4,8
	Всего	76	69,7	33	30,3	109	

Таблица 3.

Частота симптомов интоксикации в желтушном периоде острого гепатита В с дельта агентом, РКИБ, 2000–2018 г.

№ 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

Таблица 4.

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

№ 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.	Анорекия	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

Из 33 пациентов с тяжелой формой гепатита у 11 (33,3%) развились осложнения в виде острой печёночной энцефалопатии, ДВС синдрома и т.д. При этом у двоих больных была коинфекция, у девяти – суперинфекция, у троих из них, наступил летальный исход.

Длительность *преджелтушного периода* у больных с острым гепатитом D, составила около 5 дней (4,9±0,1); при коинфекции отмечалось незначительное удлинение указанного периода (5,8±0,3) по сравнению с суперинфекцией (4,5±0,2).

Начало ОГД у всех больных было острым с симптомов астеновегетативного синдрома (слабость, вялость, утомляемость). Отмечалось повышение температуры тела до 38–38,5°C в первые – вторые сутки у 95%±1,4 пациентов. Лихорадка сопровождалась болями в крупных суставах летучего характера и болями в животе, мышцах, особенно, в поясничной области, верхних и нижних конечностях. Через 3–4 дня от начала болезни у всех больных, независимо от ко- или суперинфекции ОГД, присоединялись диспепсические симптомы: тошнота, рвота, задержка стула, метеоризм и др. При артралгическом варианте преджелтушного периода ОГД, преобладали интенсивные боли в пояснице и крупных суставах, носили «летучий» характер, встречались в 65,2% случаев. У пациентов

с суперинфекцией артралгии встречались несколько чаще, чем у больных с коинфекцией (71,4±6,5 и 60,0±6,3, соответственно).

Желтушный период ОГД. С появлением желтухи слабость, вялость, снижение аппетита, тошнота, боли в животе и суставах не исчезали, сохранялись у всех больных как с ко- так и суперинфекцией, а у пациентов с тяжелой формой гепатита становились более интенсивными и выраженными (табл. 3).

Фебрильная лихорадка в желтушном периоде сохранялась у каждого третьего больного (29,4%±4,1). Высота подъема температуры тела доходила до 38,0–38,5 °C и имела постоянный характер. Длительность лихорадки в начале желтушного периода при ко- и супер-инфекции составила 5,4±0,3 и 6,2±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.

Из симптомов нарушения функции центральной нервной системы наблюдалась головная боль, которая встречалась у третьей части анализируемых больных ($31,2\pm4,4$), а сонливость у $24,8\pm4,6$ пациентов, при этом инверсия сна наблюдалась у $7(6,4\pm2,3)$ больных.

Спутанное сознание, нарушение ориентации во времени и эмоциональная лабильность наблюдались у $8(7,3\pm2,5)$ 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, спутанное сознание и инверсия сна наблюдались несколько чаще у пациентов с суперинфекцией острого гепатита D.

Данные табл. 4 показывают, что с момента появления желтухи, признаки нарушения функции пищеварения, в виде разной степени диспепсии, которые появлялись еще в преджелтушном периоде возрастали у всех пациентов и приобретали более выраженный характер, особенно у больных с суперинфекцией.

У всех пациентов отмечалось изменение аппетита: у трети имело место – снижение ($73,4\pm4,2$), а у больных с тяжелой формой ОГД отмечалась анорексия ($26,6\pm4,7$). Больные с суперинфекцией, чаще указывали на анорексию, нежели на сниженный аппетит. На тошноту разной степени выраженности жаловались абсолютное большинство, анализируемых больных ($86,2\pm3,3$), которые отмечали отсутствие связи тошноты с приемом пищи.

Рвота пищей или/и слизью, приносящая кратковременное улучшение состояния наблюдалась у всех больных с тяжелой формой гепатита ($29,4\pm4,4\%$), как при ко-, так и суперинфекции. В 9 случаях рвота была «кофейной гущей», что свидетельствовало о нарушении синтеза печеночных факторов свертывающей системы крови и развитии ДВС синдрома.

Интенсивные боли в животе отмечали $78\pm4,0$ больных, при этом, она больше локализовалась в верхнем квадранте и носила постоянный характер; у 20% из них, боли сопровождалась вздутием живота и плохим отхождением газов. Данный симптомокомплекс, видимо, обусловлен ограниченным поступлением желчи в кишечник, в связи с воспалительным процессом в печени, затрудняющим желчеотделение, а также, нарушением переваривания пищи и перистальтики кишечника. Задержка эвакуации содержимого кишечника,

несомненно, играет роль в усилении и сохранении интоксикационного синдрома.

На боли в области правого подреберья жаловались $81,7\pm3,7\%$ 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 ($87,8\pm4,7$), чем у больных с коинфекцией ОГД ($76,7\pm4,0$).

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: содержание общего билирубина в крови равнялось $124,3\pm9,04$ мкмоль/л и было представлено прямой фракцией ($86,6\pm6,32$ 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 $234\pm1,5$ 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 НВV-инфекции, а вторая обусловлена дельта-инфекцией, так как, к этому времени в организме уже достаточно молекул НВ_s-антигена, необходимого для репродукции HDV [92]. Длительность желтушного периода при суперинфекции ОГД составила $18\pm0,8$ дней.

Методом УЗИ гепатомегалия была констатирована у $89,9\pm2,9$ анализируемых больных, при этом, передне-задний размер был увеличен в среднем на $2,8\pm0,6$ см, а вертикальный – $2,3\pm0,4$ см.

Увеличенные размеры селезенки были установлены УЗИ у $31,2\pm4,4\%$ пациента и встречалась более часто, по мере прогрессирования тяжести гепатита. По данным исследования, в среднем, длина селезенки была увеличена на $2,1\pm0,6$ см, а ширина на $1,4\pm0,3$ см.

На носовые кровотечения указывал каждый пятый больной ($18,3\pm3,7$), при этом, встречаемость геморрагического синдрома при коинфекции и суперинфекции была одинаковая (табл 5).

Таблица 5.
Частота симптомов нарушения белково-образовательной функции печени в желтушном периоде, острый гепатит В с дельта-агентом, n=109, РКИБ, 2000–2018 г.

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

Таблица 6.
Биохимические показатели функции печени, острый гепатит В с дельта агентом, n=109, РКИБ, 2000–2018 г.

№ 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.	Тимоловая проба, ед	2,63±0,12	11,9±0,84
5.	Общий белок, г/л	64,0–84,0	68,1±0,74
6.	Альбумин, %	35,0–50,0	39,2±0,35
7.	Протромбиновое время, сек	10–14	27,1±0,82
8.	Протромбиновый индекс, %	99,1±0,6	71,2±1,75
9.	Общий билирубин, мкмоль/л	4–20,5	124,3±9,04
a.	прямой, мкмоль/л	-	86,6±6,32
b.	непрямой, мкмоль/л	8–20,5	41,3±2,94

Кровоточивость десен была выявлена у меньшего числа больных (10,1%±2,9), которая несколько чаще наблюдалась у пациентов с суперинфекцией. Кровоточивость из мест инъекций была установлена у троих тяжелых больных с суперинфекцией гепатита дельта (6,1%±3,4), у которых в последующем наступил летальный исход болезни.

Отеки на ногах были выявлены всего у 9 больных с ОГД (8,3%±2,6) и относительно больше встречались у пациентов с суперинфекцией

(14,3%±5,0). Асцит был выявлен клинически и подтвержден ультразвуковым исследованием всего в пяти случаях (4,6%±2,0), в четырех из них, отмечалась суперинфекция острого гепатита дельта (8,2%±3,9).

Лабораторные показатели цитолиза гепатоцитов: активность АЛТ была повышена от верхней границы нормы в 11,9±0,99 раз, АСТ – 8,3±0,6 раза, соответственно; коэффициент де Ритиса составил 0,7±0,01 (таблица 6).

Обсуждение

В Кыргызской Республике отмечается прогрессивное и значительное снижение заболеваемости как ОГД так и ОГВ. На наш взгляд, низкая заболеваемость ОГД при ещё довольно высокой распространённости острого гепатита В в стране, не отражает истинную ситуацию по заболеваемости ОГД и свидетельствует о необходимости обследования всех пациентов с ОГВ на 3–4 неделе болезни на маркеры гепатита дельта, для исключения гиподиагностики. В то же время, это, несомненно, является результатом вакцинации новорожденных против ВГВ в рамках национальной программы, реализуемой в стране с 2000 г. [10, 11]. Низкая регистрация ОГД по сравнению с ОГВ в 98 раз связана с тем, что пациенты госпитализируются на 1–2-й неделе болезни, когда антитела против HDV еще не достигают детектируемого уровня и многим пациентам диагностируется «ОГВ». Повторное обследование больных на anti-HDV на 4–5-й неделе болезни или перед выпиской из стационара, обеспечил бы своевременное выявление больных ОГД.

Соответственно, существующая практика повлияла и на этиологическую расшифровку диагноза острого гепатита дельта в летальных случаях. Подтверждением является то, что у 41 из 109 умерших больных (37,6%) был обнаружен HBsAg, из которых, только у одного был выявлен anti-HDV Ig M. Это позволяет рекомендовать раннее обследование тяжелых больных ОГВ, особенно, с неблагоприятным прогнозом, на определение РНК HDV методом полимеразной цепной реакции, для определения истинной летальности от ОГД.

Более высокая подверженность мужчин ОГД в стране, указывает на необходимость изучения распространенности HDV среди лиц, употребляющих

инъекционные наркотики (ЛУИН), так как зарубежные исследователи указывают на довольно высокую распространенность ЛУИН среди пациентов с гепатитом D: в Малайзии до 20–34% [80], в Таиланде – 21,8% [12].

Наличие в эпидемиологическом анамнезе почти у 30% пациентов ОГД стоматологических и гинекологических вмешательств, а также риска полового пути передачи объясняют доминирование лиц в возрасте 18–44 лет (82±3,6%) среди больных, получивших стационарную помощь в РКИБ, г. Бишкек.

У трети больных (n=33) отмечалась тяжелая форма ОГД, которая чаще встречалась при суперинфекции и у каждого третьего развивалась печёночная недостаточность, приведшая к смерти трёх больных.

Для коинфекции было характерно гладкое течение болезни, чаще в средне-тяжелой форме, с умеренными признаками интоксикации, кратковременной лихорадки, желтухи, увеличения печени и режеселезёнки, без геморрагического и отёчно-асцитического синдромов и напоминала классическое течение ОГВ.

Напротив, суперинфекция ОГД в более половине случаев протекала в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации, нарушениями функции ЦНС, высокой и более продолжительной лихорадкой, резко выраженной желтухой, часто, уже, при поступлении, 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.

Известно, что более выраженные клинические симптомы, обусловлены как прямым цитопатическим действием HDV на печень, так и иммуноопосредованным влиянием, по аналогии с HBV. 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 гепатоцитов в начальном периоде болезни [13]. Отсутствие лёгкой формы OGD у наблюдаемых больных, связано не только с патогенетической особенностью заболевания, обуславливающей тяжелую форму суперинфекции, а еще и с вероятностью того, что больные с лёгкой формой «ОВВ» при ко-инфекции не обследовались на маркер гепатита D или вовсе не госпитализировались, в силу не тяжелого состояния.

Из лабораторных данных 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 OGD указывают на сохранившуюся белково-образовательную функцию печени. Тимоловая проба, позиционируемая в последнее время, как проявление мезенхимального воспаления, нежели как признак белково-образовательной функции печени [14], была повышена в два раза. Учитывая, что при остром гепатите В, указанный показатель

мало реагирует, можно предположить, что при OGD, в отличие от предыдущего заболевания, имеет место вовлечение в патологический процесс не только паренхимы печени, но и межуточной ткани. В то же время замечено, что тимоловая проба повышается в несколько раз при гепатитах, вызванных РНК-содержащими вирусами (все, кроме HBV), не зависимо от тяжести гепатита.

Таким образом, в Кыргызстане вакцинация детей против ВГВ в рамках Национального календаря прививок в течение последних 20 лет дала эффективный результат, в виде прогрессивного и значительного снижения заболеваемости как ОГВ, так и OGD. Наблюдаемые пациенты в $\approx 60\%$ случаях, связывали свое заболевание с медицинскими манипуляциями, а в $\approx 30\%$ – причину установить не удалось. У 55% больных OGD протекал в форме ко-инфекции, а у 45% – суперинфекции; при последней форме тяжелое течение встречалось в 2 раза чаще, чем при ко-инфекции и составила 43%. Летальные случаи при суперинфекции патогенетически обусловлены и являются подтверждением более тяжелого течения данной формы болезни. Нарушение функции центральной нервной системы, на фоне астеновегетативного и диспепсического синдромов, фебрильная лихорадка, сопровождающаяся артралгией, геморрагический и отечно-асцитический синдромы, являющиеся проявлением нарушения белково-образовательной функции печени, встречались несколько чаще при суперинфекции, по сравнению с ко-инфекцией OGD.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам эпидемиологического отдела Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора МЗ КР, в лице Суранбаева С. Т. и РКИБ, в лице главного врача, д.м.н. Аалиева Г. К. за оказанную поддержку в проведении исследования и предоставленные государственные отчетные формы и стационарные карты пациентов для анализа.

Acknowledgments The authors of the article express their gratitude to the employees of the epidemiological department of the Department of Disease Prevention and State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, represented by Suranbaev S. T. and RCCH, represented by the chief physician, MD. Aaliev G. K. for providing support in conducting the study and providing government reporting forms and patient records for analysis.

Литература | References

- Patel E. U. Patel E. U., Thio C. L., et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis D virus infections in the United States, 2011-2016. *Clin. Infect. Dis.* 2019;69:709-712.
- Do A., Reo N. S. Chronic viral hepatitis: current management and future directions. *Geepat Comm.* 2020; 4:329-341.
- Vincent T. L., Saviano A., Schuster C., et al. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. *J. Clin. Med.* 2020;9:1.
- Tobokalova S. T. Acute hepatitis B and D in children with concomitant pathology. diss. Dr. medical Sciences: 14.00.09. Moscow, 2004. (in Russ.)
Тобокалова С. Т. Острые гепатиты В и D у детей с сопутствующей патологией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / – Москва, 2004.
- Suranbaeva G. S. Chronic viral hepatitis B, C, D in the Kyrgyz Republic (clinical and therapeutic aspects). diss. Dr. medical Sciences: 14.01.09. Bishkek. 2012. 212 p. (in Russ.)
Суранбаева Г. С. Хронические вирусные гепатиты В, С, D в Кыргызской Республике (клинические и терапевтические аспекты): дис. д-ра. мед. наук: 14.01.09 / – Бишкек, 2012. – 212 с.
- Anarbaeva Zh. A. Clinical and epidemiological features of chronic viral hepatitis D in the southern region of the Kyrgyz Republic: diss. cand. medical Sciences. 14.01.09. Bishkek. 2017. 120 p. (in Russ.)
Анарбаева Ж. А. Клинико-эпидемиологические особенности хронического вирусного гепатита D в южном регионе Кыргызской Республики: дис. канд. мед. наук: 14.01.09 / – Бишкек, 2017. – 120 с.
- “Report on the movement of infectious and parasitic diseases”, state reporting form No. 1 of the Department for Disease Prevention and State Sanitary and Epidemiological Surveillance under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. Available at: <https://dgsen.kg/>, <http://cez.med.kg/> Access: 05.05.2021.
«Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний», государственная отчетная форма

- № 1 Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Доступно по <https://dgsen.kg/>, <http://cez.med.kg/>
8. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. Atlanta, GA 30333, 1998. Available at: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/> Access: 05.05.2021.
Ричард Бикер. Принципы эпидемиологии. Введение в практическую эпидемиологию и биостатистику. Атланта: 1998. <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/>
 9. Nogoibaeva K. A., Tobokalova S. T. Etiological and Epidemiological Characteristics of Lethality from Acute Viral Hepatitis, Kyrgyzstan, 2009–2018. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal*. 2020; 97(1): 40–46. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-1-40.
Ногойбаева К. А., Тобокалова С. Т. Этиологическая и эпидемиологическая характеристика летальности от острого вирусного гепатита в Кыргызстане, 2009–2018 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – Москва. – 2020. – № 1. – С. 40–46. <http://elibrary.ru/item.asp?id=42457674>
 10. Zairova G. M., Tobokalova S. T., Nogoibaeva K. A., et al. Epidemiological features of familial foci of hepatitis B, C and D. *VESTNIK of KSMA named after I. K. AKHUNBAEV*. 2015;(4):135–139. (in Russ.)
 - Зайрова Г. М., Тобокалова С. Т., Ногойбаева К. А., и др. Эпидемиологические особенности семейных очагов гепатита В, С и D // Вестник КГМА. – 2015. – № 4. – С. 135–139.
 11. Nurmatov Z. Sh. Evaluation of the effectiveness of vaccination of newborns against hepatitis B in Bishkek and Jalalabat, Kyrgyzstan, 2005. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2007;(3):175–181. (in Russ.)
Нурматов З. Ш. Оценка эффективности вакцинопрофилактики новорожденных против гепатита В в г. Бишкек и г. Жалалабат, Кыргызстан, 2005 г. // Медицина Кыргызстана. – 2007. – № 3. – С. 175–181
 12. Theamboonlers A., Hansurabhanon T., Verachai V., et al. Hepatitis D virus infection in Thailand: HDV genotyping by RT – PCR, RFLP and direct sequencing. *Infection*. 2002;71:140–144.
 13. Nisini R., Nisini R., Paroli M., et al. Human CD4+ T-cell response to hepatitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. *J. Virol*. 1997;71: 2241–2251.
 14. Roitberg G. E., Strutyinsky A. B. Internal diseases. Liver, biliary tract, pancreas: textbook. Moscow. MEDpress-inform Publ., 2013. 632 P.
Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 632.