

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В БЕЗ И С ДЕЛЬТА-АГЕНТОМ В КЫРГЫЗСТАНЕ (ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ)

К.А. Ногойбаева¹, С.Т. Тобокалова¹, Д.С. Бекенова¹, Ж.Н. Назарбаева²

¹ Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызская Республика

² Медицинский центр «Цадмир», г. Ош, Кыргызская Республика

Резюме. Цель: изучение эпидемической, клинической и лабораторной характеристик хронических вирусных гепатитов В без дельта-агента (ХВГВ) и с дельта-агентом (ХВГВ+D) в сравнительном аспекте. *Материалы и методы.* Изучена государственная отчетная форма № 12 за период с 2010 по 2017 гг. Проанализированы 133 истории болезни больных ХВГВ и 130 — ХВГВ+D. Обработка материала была проведена в программе Microsoft Office Excel. *Результаты и обсуждение.* В период с 2010 по 2017 гг. уровень регистрации носительства HBV (60,4 ‰) был в 20 раз выше регистрации ХВГВ [3,8 ‰, 95% ДИ (2,4–4,0)] и ХВГВ+D [3,4 ‰, 95% ДИ (2,2–3,4)], так как абсолютное большинство пациентов после выявления HBsAg детально не обследовались, а в ПМСП им эмпирически диагностировали носительство HBV. В результате были пересмотрены стандартные определения случая указанных состояний и, в соответствии с рекомендациям ВОЗ, разработана усовершенствованная система эпиднадзора за вирусными гепатитами от 2016 г. и утвержденная приказом МЗ КР № 524 от 20.07.2018 г. Астения наблюдалась ≈ у 60% пациентов обеих групп. Артралгия встречалась у ≈ 5–10% больных, чаще при ХВГВ+D, тогда как на миалгию жаловались только по ≈ 3% пациентов. На нарушение функции ЦНС в виде головных болей и беспокойного сна одинаково часто жаловались ≈ до 10–15% больных, при этом не было статистически значимой разницы в сравниваемых группах. У больных с ХВГВ+D достоверно преобладали диспепсические проявления в виде плохого аппетита (72±3,9% и 20,6±3,5%, p < 0,05), тошноты (23,8±3,7% и 7,3±2,3%, p < 0,05), рвоты (12,3±2,6% и 3,3±1,5%, p < 0,05) и метеоризма (27±3,9% и 13±2,9%, p < 0,05). Боли в правом подреберье беспокоили 52–56% больных, без статистически значимой разницы в наблюдаемых группах. Желтушность склер и кожи в 2–3 раза, а кожный зуд в 8 раз чаще выявлялись у больных ХВГВ+D. Более выраженный цитолиз и признаки нарушения обмена билирубина также чаще встречались у больных HBV с дельта-агентом. Таким образом, более тяжелое течение ХВГВ+D требует обязательного обследования всех пациентов при первичном выявлении HBsAg и на антитела к HDV, для раннего выявления и своевременной организации вторичной и третичной профилактики в стране.

Ключевые слова: заболеваемость, клиника, лабораторные показатели, вирусная нагрузка, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом, Кыргызстан.

Адрес для переписки:

Ногойбаева Калысбубу Асанбековна
720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Боконбаева, 144а,
Кыргызский ГМИ переподготовки и повышения квалификации
им. С.Б. Даниярова.
Тел.: +996 (312) 65-26-48 (служебн.); +996 550-63-58-64 (моб.).
E-mail: k.nogoibaeva2014@gmail.com

Contacts:

Kalys A. Nogoibaeva
720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Bokonbaeva str., 144a,
Kyrgyz State Medical Institute for Advanced Training and Retraining.
Phone: +996 (312) 65-26-48 (office); +996 550-63-58-64 (mobile).
E-mail: k.nogoibaeva2014@gmail.com

Библиографическое описание:

Ногойбаева К.А., Тобокалова С.Т., Бекенова Д.С., Назарбаева Ж.Н.
Хронический гепатит В без и с дельта-агентом в Кыргызстане
(эпидемическая ситуация, клинические особенности) // Инфекция
и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 577–582. doi: 10.15789/2220-7619-
2019-3-4-577-582

Citation:

Nogoibaeva K.A., Tobokalova S.T., Bekenova D.S., Nazarbaeva J.N.
Chronic hepatitis B associated without/with a delta agent in Kyrgyzstan
(epidemiological situation, clinical features) // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 577–582.
doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-577-582

CHRONIC HEPATITIS B ASSOCIATED WITHOUT/WITH A DELTA AGENT IN KYRGYZSTAN (EPIDEMIOLOGICAL SITUATION, CLINICAL FEATURES)

Nогойбаева К.А.^a, Тобокалова С.Т.^a, Бекенова Д.С.^a, Назарбаева Ж.Н.^b

^a Kyrgyz State Medical Institute for Advanced Training and Retraining, Bishkek, Kyrgyz Republic

^b Medical Center "Tsadmir", Osh, Kyrgyz Republic

Abstract. *Objective.* To compare epidemiological, clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis B (ChHB) associated with/without delta agent (ChHB+DV) study. *Materials and methods.* The Kyrgyzstan State Reporting Form No. 12 covering 2010–2017 period was examined. For this, 133 and 130 case histories of ChHB and ChHB+DV patients, respectively, were analyzed. The data were statistically processed by using Microsoft Office Excel software. *Results and discussion.* Over the 2010–2017 period, prevalence of the "HBV Carrier" (60.4 ‰) was higher by 20-fold than that one for ChHB [3.8 ‰, 95% CI (2.4–4.0)] and CVHD [3.4 ‰, 95% CI (2.2–3.4)], as the vast majority of patients were not thoroughly examined after detecting HBsAg, and the HBV Carrier was empirically diagnosed at the primary health care units. As a result, routine case definitions for such conditions were revised and an improved system of epidemiological surveillance of viral hepatitis was developed, according to the 2016 WHO recommendations approved by the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Order No. 524, dated of July 20, 2018). Asthenia was observed in ~60% of patients in both groups, whereas arthralgia — in ~5–10% of patients, more often in those comorbid with ChHB+DV, and myalgia — in as low as ~3% of cases. Impaired central nervous system functions manifested as headache and restless sleep were evenly recorded in about 10–15% of patients, without significant difference between groups. In contrast, dominating dyspeptic manifestations such as poor appetite (72±3.9% vs. 20.6±3.5%, $p < 0,05$), nausea (23.8±3.7% vs. 7.3±2.3%, $p < 0,05$), vomiting (12.3±2.6% vs. 3.3±1.5%, $p < 0,05$) and flatulence (27±3.9% and 13±2.9%, $p < 0,05$) were revealed in ChHB+DV patients. Pain in the right hypochondrium was noted in 52–56% of patients, insignificantly differed between patient groups. Incidence of yellowness of the sclera and skin layers as well as skin itching were recorded by 2–3 and 8 times, respectively, more frequently in ChHB+DV patients. A more profound cytolysis and signs of altered bilirubin metabolism were also more common in HBV patients comorbid with the delta agent. Thus, a more severe ChHB+DV course requires that all patients with primary HBsAg detection were mandatorily examined for anti-HDV antibodies to ensure early diagnostics and timely organization of the secondary and tertiary preventive measures in the Kyrgyzstan.

Key words: morbidity, clinic, laboratory parameters, viral load, chronic hepatitis B, chronic hepatitis B with delta agent, Kyrgyzstan.

Введение

По утверждению Генерального директора ВОЗ Маргарет Чен: «Мир, на свою беду, давно оставляет проблему гепатита без внимания. Пришло время мобилизовать силы для глобальных ответных действий по борьбе с гепатитом в том же масштабе, в котором это было сделано в отношении других инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ/СПИД и туберкулез». Согласно оценкам ВОЗ, 2 млрд человек имеют признаки HBV-инфекции, 240 млн человек живут с хроническим гепатитом В (ХГВ), до 30% случаев которого завершаются развитием осложнений в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [9]. К более быстрому прогрессированию болезни до стадии цирроза и рака печени приводит суперинфекция дельта-агентом, которая встречается у 5% носителей HBsAg [12]. Неполный охват вакцинацией против гепатита В из-за отказа населения от прививок в силу разных причин обуславливает заболеваемость острыми вирусными гепатитами как среди взрослых, так и среди детей, особенно в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией [7, 10]. Возможность перинатальной передачи HBV на фоне неполного охвата вакцинацией новорожденных является основной причиной высокой распространенности хронических вирусных гепатитов В без (ХВГВ) и с дель-

та-агентом (ХВГВ+D) [12, 13, 14]. Увеличение летальных случаев от цирроза печени в исходе вирусных гепатитов требует выявления каждого пациента с ХВГВ и ХВГВ+D для обеспечения мер вторичной и третичной профилактики [4, 11].

В Кыргызской Республике (КР) вакцинация против гепатита В проводится в рамках Национального календаря прививок с 1999 г. Но, несмотря на успешную реализацию программы вакцинации детей, продолжается регистрация острых случаев болезни в связи с отказом родителей и медотводами от вакцинации [5]. Система эпиднадзора за ХВГВ и ХВГВ+D, внедренная в 2010 г., ежегодно выявляет случаи болезни во всех областях страны, независимо от возраста [2]. Число пациентов, нуждающихся в трансплантации печени из-за цирроза в исходе хронического вирусного гепатита, растет с каждым годом [6].

Целью исследования явилось изучение эпидемической ситуации ХВГВ и ХВГВ+D за последние 7 лет, клинической и лабораторной характеристик этих заболеваний в сравнительном аспекте.

Материалы и методы

Была изучена государственная отчетная форма № 12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, диспансера)», в которой регистрируются первично

выявленные на уровне организаций первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) пациенты с ХВГВ и ХВГВ+D (B18.0 и B18.1 по МКБ 10 соответственно). Был проведен анализ базы данных указанного отчета, аккумулированных в Центре электронного здравоохранения Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (ЦЭЗ МЗ КР) за период с 2010 по 2017 гг. Расчет показателя заболеваемости производился на 100 тыс. населения, для чего была использована база данных по численности населения Национального комитета статистики КР. Для определения его 95% доверительного интервала был использован онлайн-калькулятор “Binomial Confidence Intervals” [8]. В расчете стандартной ошибки пропорции (удельный вес изучаемого признака) использована формула:

$$\sqrt{p \frac{(1-p)}{n}}$$

Так как p выражался в процентах, то $(1-p)$ заменен на $(100-p)$. 95% доверительный интервал для пропорции оценивался по формуле:

$$\left(p - \left[1,96 \times \sqrt{p \frac{(1-p)}{n}} \right]; p + \left[1,96 \times \sqrt{p \frac{(1-p)}{n}} \right] \right),$$

а для средних значений по формуле:

$$\bar{x} - (1,96 \times SEM); \bar{x} + (1,96 \times SEM) \quad (SEM = m) \quad [1].$$

Вероятность безошибочного прогноза (p) определяется по t -критерию достоверности Стьюдента.

Проанализировано 133 и 130 историй болезни больных ХВГВ и ХВГВ+D соответственно. Пациенты наблюдались в гепатологических центрах городов Бишкек и Ош за период с 2013 по 2016 гг. Верификация диагноза проводилась на основании серологических (обнаружение

HBsAg, HBeAg, anti-HDV методом ИФА), молекулярных (ПЦР), биохимических (исследования общего состояния и функций печени) и клинических данных. Обработка материала была проведена с использованием статистического пакета компьютерной программы Microsoft Office Excel.

Результаты

В КР с 2010 по 2017 гг. в государственную отчетную форму № 12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, диспансера)» было включено 3292 больных хроническим вирусным гепатитом В. У 1738 пациентов имел место ХВГВ, а у 1554 — ХВГВ+D. При этом заболеваемость указанными формами не имела статистически значимой разницы (3,8 ‰, 95% ДИ (2,4–4,0) и 3,4 ‰, 95% ДИ (2,2–3,4), ХВГВ и ХВГВ+D соответственно) (рис.). В динамике уровень выявляемости ХВГВ стабильно держался в пределах 2,6–3,1 ‰, с периодическими подъемами до 6,7 ‰, а уровень заболеваемости ХВГВ+D достоверно снизился в 6,7 раза (с 4,0 ‰ [95% ДИ (2,4–4,0)] до 0,6 ‰ [95% ДИ (0,635–0,636)], 2010 и 2017 гг. соответственно). Данные, представленные на рисунке, показывают, что в КР выявляемость ХВГВ и ХВГВ+D в 20 раз ниже, чем носительства HBV (60,4 ‰).

Анализ половозрастной структуры наблюдаемых больных показал, что ХВГВ чаще наблюдался у женщин (60,9±4,2% [95% ДИ (52,6–69,2)]) и 39,1±4,2% [95% ДИ (30,8–47,4)], $p < 0,05$, женщины и мужчины соответственно), а ХВГВ+D — у мужчин (36,4±4,2% [95% ДИ (28,1–44,7)]) и 63,4±4,2% [95% ДИ (55,1–71,7)], $p < 0,05$, женщины и мужчины, соответственно). Среди пациентов с ХВГВ и ХВГВ+D преоблада-

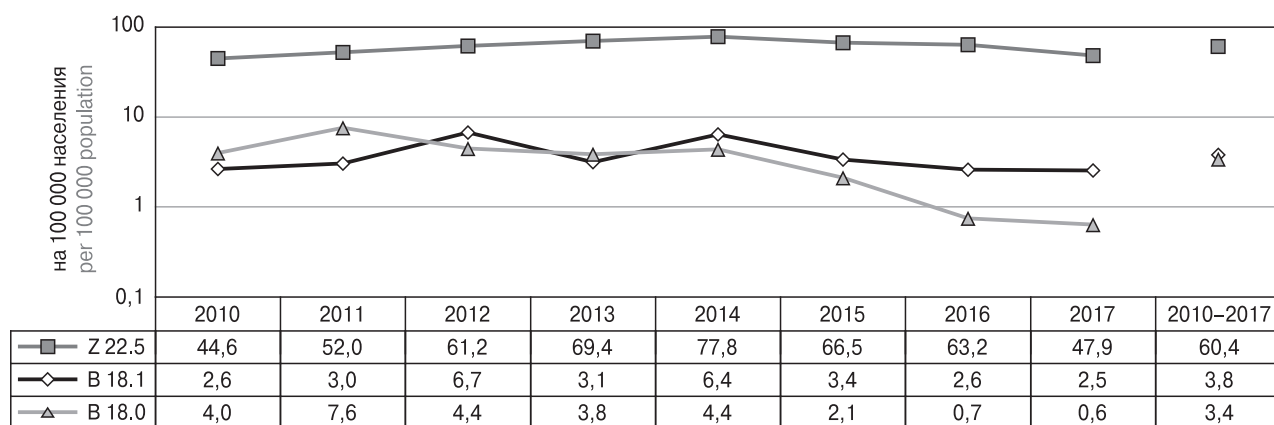


Рисунок. Динамика заболеваемости хронического вирусного гепатита В с (B18.0), без дельта-агента (B18.1) и носительства HBV (Z22.5) в возрастном аспекте, Кыргызстан, 2010–2017 гг. Государственная отчетная форма № 12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, диспансера)»

Figure. The dynamics of incidence of chronic viral hepatitis B associated with (B18.0), without the delta agent (B18.1) and carriage of HBV (Z22.5) in diverse age groups, Kyrgyzstan, 2010–2017. State Reporting Form No. 12 “Report on morbidity and preventive work (family medicine center, dispensary)”

дали лица молодого (18–29 лет) и среднего (30–45 лет) возраста — 80,5±3,4% пациентов с ХВГВ [95% ДИ (73,8–87,2)] и 73,9±3,6% — с ХВГВ+D [95% ДИ (66,4–81,4)]. Лица ≥ 46 лет обращались значительно реже (19,5±3,4% [95% ДИ (12,8–26,2)] и 26,1±3,9% [95% ДИ (18,6–33,7)], ХВГВ и ХВГВ+D соответственно).

Сравнительная клиническая характеристика изучаемых групп пациентов представлена в таблице 1. Из общеинтоксикационных проявлений гепатита астения встречалась приблизительно у 60% наблюдаемых пациентов обеих групп. Артралгия отмечена у ≈ 5–10% больных, чаще при ХВГВ+D (5,7±2,0% [95% ДИ (1,8–9,6)] и 11,9±2,8% [95% ДИ (6,3–17,5)], $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно), тогда как на миалгию жаловались только около 3% пациентов. На нарушения со стороны ЦНС в виде головных болей и беспокойного сна одинаково часто жаловалось около 10–15% больных, при этом не было статистически значимой разницы в сравниваемых группах. У больных с ХВГВ+D достоверно преобладали диспепсические проявления в виде плохого аппетита (20,6±3,5% и 72±3,9%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно), тошноты (7,3±2,3% и 23,8±3,7%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно), рвоты (3,3±1,5%

и 12,3±2,6%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно) и метеоризма (13±2,9% и 27±3,9%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно). Боли в правом подреберье беспокоили 52–56% больных, без статистически значимой разницы в наблюдаемых группах. Желтушность склер (13,8±3% и 47,6±4,4%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно) и кожи (13,8±3% и 30,1±4,0%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно) в 2–3 раза чаще выявлялись у больных ХВГВ+D, а кожный зуд — в 8 раз чаще (1,6±1,1% и 12,6±2,9%, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно). Лабораторные исследования функции печени показали наличие более выраженного цитолиза (АЛТ — 0,33±0,04 мккат/л и 0,63±0,06 мккат/л, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно) и признаков нарушения обмена билирубина (общий билирубин — 40,4±0,6 мкмоль/л и 69,8±0,4 мкмоль/л, $p < 0,05$, ХВГВ и ХВГВ+D соответственно) у больных ХВГВ+D (табл. 2). У каждого второго пациента уровень вирусной нагрузки достигал 10 000 копий/мл (49,2±4,3% [95% ДИ (40,7–57,7)]). Такой же уровень вирусной нагрузки зарегистрирован у 90% больных ХВГВ+D (91,2±2,5% [95% ДИ (86,4–96,0)]). Около 40% пациентов с ХВГВ имели вирусную нагрузку в пределах 10–100 млн копий/мл (38,6±4,2% [95% ДИ (30,3–46,9)]).

Таблица 1. Сравнительная характеристика семиотики больных ХВГВ и ХВГВ+D, Кыргызстан, 2013–2016 гг.

Table 1. Comparative semiotics characteristics of patients with chronic hepatitis B without (ChHB) and with the delta agent (ChHB+DV), 2013–2016, Kyrgyzstan

Симптомы Symptoms	ХВГВ, n = 133 ChHB, n = 133		ХВГВ+D, n = 130 ChHB+DV, n = 130		P
	%±m	95% ДИ, 95% CI	%±m	95% ДИ 95% CI	
Общеинтоксикационные проявления/Manifestations of general intoxication syndrome					
Астения/Asthenia	58,9±4,2	50,5–67,3	63,6±4,2	55,3–71,9	> 0,05
Артралгия/Arthralgia	5,7±2,0	1,8–9,6	11,9±2,8	6,3–17,5	< 0,05
Миалгия/Myalgia	3,3±1,5	0,6–2,9	3,4±1,6	0,3–6,5	> 0,05
Нарушение функции ЦНС/CNS dysfunction					
Головные боли/Headaches	9,3±2,5	4,4–14,2	15,6±3,1	9,4–21,8	> 0,05
Беспокойный сон/Restless sleep	2,7±1,4	0,1–5,4	10,5±2,6	5,2–15,8	> 0,05
Нарушение функции ЖКТ/Gastrointestinal dysfunction					
Плохой аппетит/Reduced appetite	20,6±3,5	13,7–27,5	72±3,9	64,3–79,7	< 0,05
Тошнота/Nausea	7,3±2,3	2,9–11,7	23,8±3,7	16,5–31,2	< 0,05
Рвота/Vomiting	3,3±1,5	0,3–6,3	12,3±2,6	6,7–18,0	< 0,05
Боли в правом подреберье Pain in the right hypochondrium	52,0±4,3	43,5–60,5	56,6±4,4	48,1–65,1	> 0,05
Метеоризм Flatulence	13±2,9	7,3–18,7	27±3,9	19,4–34,6	< 0,05
Нарушение пигментного обмена/Disruption of pigment metabolism					
Желтушность склер Icteric sclera	13,8±3	7,9–19,7	47,6±4,4	39,0–56,2	< 0,05
Желтушность кожи Skin jaundice	13,8±3	5,1–15,5	30,1±4,0	22,2–38,0	< 0,05
Кожный зуд Pruritus	1,6±1,1	0,5–3,7	12,6±2,9	6,9–18,3	< 0,05

Обсуждение

При длительном изучении на местах причины высокого уровня носительства HBV по сравнению с ХВГВ и ХВГВ+D, было установлено, что абсолютное большинство пациентов после выявления HBsAg не обращались к специалисту, не обследовались, а в ПМСП им эмпирически ставили диагноз «Носительство HBV». Выявленная ситуация потребовала пересмотра стандартов определения случаев указанных состояний и разработки усовершенствованной системы эпиднадзора за вирусными гепатитами согласно рекомендациям ВОЗ от 2016 г. Также Приказом МЗ КР № 524 от 20.07.2018 г. было утверждено «Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике» [3].

У больных ХВГВ+D клинико-лабораторные признаки нарушения пищеварительной функции и пигментного обмена были более выражены по сравнению с больными ХВГВ, что подтверждалось статистически. Это было свя-

зано с более глубоким поражением печени при ХВГВ+D. Большой размах показателей вирусной нагрузки объясняется тем, что 80,5±3,4% наблюдаемых больных являлись лицами молодого и среднего возраста, для которых характерна иммунная толерантная фаза гепатита. Наличие высокой вирусной нагрузки HDV на фоне относительно низкого уровня HBV является показателем подавления репликации вируса гепатита В дельта-агентом и косвенным критерием тяжести у наблюдаемых больных ХВГВ+D.

Таким образом, в КР ожидается, что усовершенствованная система эпиднадзора за ХВГВ и ХВГВ+D, позволит специалистам ПМСП своевременно выявлять пациентов с парентеральными вирусными гепатитами. Более тяжелое течение ХВГВ+D требует обязательного обследования всех пациентов с первично выявленным носительством HBsAg на антитела к HDV для раннего обнаружения ХВГВ+D и своевременной организации вторичной и третичной профилактики в стране.

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных ХВГВ и ХВГВ+D, Кыргызстан, 2013–2016 гг.

Table 2. Comparing laboratory parameters of patients with chronic hepatitis B without (ChHB) and with the delta agent (ChHB+DV), 2013–2016 Kyrgyzstan

Результаты Parameters	ХВГВ, n = 133 ChHB, n = 133		ХВГВ+D, n = 130 ChHB+DV, n = 130		P
	M±m	95% ДИ/95% CI	M±m	95% ДИ/95% CI	
Функция печени/Liver function					
АЛТ, мккат/л ALT, mkat/l	0,33±0,04	0,25–0,41	0,63±0,06	0,51–0,75	< 0,05
АСТ, мккат/л AST, mkat/l	0,44±0,05	0,34–0,54	0,52±0,09	0,34–0,70	> 0,05
Тимоловая проба, ед Thymol test, units	6,3±0,3	5,7–6,9	9,8±0,8	8,2–11,4	< 0,05
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mkmol/l	40,4±0,6	39,2–41,6	69,8±0,4	69,0–70,6	< 0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, mkmol/l	29,8±0,4	29,0–30,6	40,5±0,9	38,7–42,3	< 0,05
Общий белок, г/л Total protein, g/l	74,2±3,6	67,1–81,3	72,6±5,9	61,0–84,2	> 0,05
Альбумин, % Albumin, %	39,1±2,4	34,4–43,8	36,4±4,6	27,4–45,4	> 0,05
Вирусная нагрузка (ПЦР)/Viral load (PCR)					
	%±m	95% ДИ 95% CI	%±m	95% ДИ 95% CI	P
ДНК HBV, копий/мл DNA HBV, copies/ml					
< 10 ⁴	49,2±4,3	40,7–57,7	91,2±2,5	86,4–96,0	< 0,05
10 ⁵	6,5±2,1	2,3–10,7	8,8±2,5	4,0–13,6	> 0,05
10 ⁶ –10 ⁷	38,6±4,2	30,3–46,9			
10 ⁹ –10 ¹⁰	5,7±2,0	1,8–9,6			
РНК HDV, копий/мл RNA HBV, copies/ml					
10 ⁵ –10 ⁷	–		36,2±4,2	27,9–44,5	
10 ⁹ –10 ¹⁰	–		54±4,2	55,5–72,0	

Список литературы/References

1. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2003. 240 с. [Zaitsev V.M., Livlyandsky V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. SPb.: Foliant, 2003. 240 p. (In Russ.)]
2. Ногойбаева К.А., Тобокалова С.Т., Касымбекова К.Т., Заирова Г.М. Возрастная подверженность к хроническому вирусному гепатиту дельта по областям // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2015. № 5. С. 68–71. [Nogoibaeva K.A., Tobokalova S.T., Kasymbekova K.T., Zairova G.M. Age susceptibility to chronic viral hepatitis delta in regions of Kyrgyzstan. *Nauka, novye tehnologii i innovacii Kyrgyzstana = Science, New Technologies and Innovations in Kyrgyzstan*, 2015, no. 5, pp. 68–71. (In Russ.)]
3. Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в КР. Утв. Приказом МЗ КР № 524 от 20.07.18 г. [Guidelines on epidemiological surveillance of viral hepatitis in the Kyrgyz Republic. Approved by order of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic No. 524 dated 07.20.18]. Available at: <http://www.npopm.kg/uploads/media/default/0001/01/a25faf33d1eb741276df336fe629d9453b1ed32c.pdf> (26.08.19)
4. Силачева М.В., Грищенко Е.Г., Петрова М.М., Николаева Н.Н., Байкова О.А., Николаева Л.В. Цирроз печени и рак желудка: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 187. [Silacheva M.V., Grischenko E.G., Petrova M.M., Nikolaeva N.N., Baykova O.A., Nikolaeva L.V. Cirrhosis and gastric cancer: current state of problem. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 3, p. 187. (In Russ.)]
5. Тобокалова С.Т., Бекенова Д.С., Заирова Г.М., Нурматов З.Ш., Назарбаева Ж.Н., Айтиева Ж.Т. Эпидемиологические особенности острого и хронического гепатитов В в Кыргызской Республике за 20-летний период (1997–2017 гг.) // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, № 6. С. 986–993. [Tobokalova S.T., Bekenova D.S., Zairova G.M., Nurmatov Z.Sh., Nazarbaeva Zh.N., Aytieva Zh.T. Epidemiological features of acute and chronic hepatitis B in the Kyrgyz Republic over the 20-year period (1997–2017). *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2018, vol. 99, no. 6, pp. 986–993. doi: 10.17816/KMJ2018-986 (In Russ.)]
6. Тобокалова С.Т., Заирова Г.М., Бекенова Д.С., Ногойбаева К.А. Проблемы цирроза в исходе хронических вирусных гепатитов в Кыргызстане // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2016. Т. 16, № 3. С. 134–137. [Tobokalova S.T., Zairova G.M., Bekenova D.S., Nogoibaeva K.A. Problems of liver cirrhosis in the origin of chronic viral hepatitis in Kyrgyzstan. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo slavjanskogo universiteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 134–137. (In Russ.)]
7. Chien Y.C., Jan C.F., Chiang C.J., Kuo H.S., You S.L., Chen C.J. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: a 20-year cohort study of 3,8 million vaccines. *Hepatology*, 2014, vol. 60, no. 1, pp. 125–132. doi: 10.1002/hep.27048
8. Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals. URL: <http://statpages.info/confint.html> (26.08.19)
9. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B virus infection. Geneva: WHO, 2015.
10. Iqbal K., Klevens R.M., Kainer M.A., Baumgartner J., Gerard K., Poissant T., Sweet K., Vonderwahl C., Knickerbocker T., Khudyakov Y., Xia G.L., Roberts H., Teshale E. Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from population-based surveillance, 2006–2011. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 61, pp. 584–592. doi: 10.1093/cid/civ332
11. Lin J., Wu J.-F., Zhang Q. Virus-related liver cirrhosis: molecular basis and therapeutic option. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 7, no. 20 (21), pp. 6457–6469.
12. Nouredin M., Gish R. Hepatitis Delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2014, vol. 16: 365. doi: 10.1007/s11894-013-0365-x
13. Ott J.J., Horn J., Krause G., Mikolajczyk R.T. Time trends of chronic HBV infection over prior decades. A global analysis. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 66, pp. 48–54. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.013
14. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., Abu-Raddad L.J., Assadi R., Bhala N., Cowie B., Forouzanfar M.H., Groeger J., Hanafiah K.M., Jacobsen K.H., James S.L., MacLachlan J., Malekzadeh R., Martin N.K., Mokdad A.A., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Plass D., Rana S., Rein D.B., Richardus J.H., Sanabria J., Saylan M., Shahrz S., So S., Vlassov V.V., Weiderpass E., Wiersma S.T., Younis M., Yu C., El Sayed Zaki M., Cooke G.S. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet*, 2016, vol. 388, pp. 1081–1088. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7

Авторы:

Ногойбаева К.А., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, ВИЧ/СПИД и дерматовенерологии, КГМИ переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызская Республика;
Тобокалова С.Т., зав. кафедрой инфекционных болезней, ВИЧ/СПИД и дерматовенерологии КГМИ переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызская Республика;
Бекенова Д.С., доцент кафедры инфекционных болезней, ВИЧ/СПИД и дерматовенерологии, КГМИ переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Кыргызская Республика;
Назарбаева Ж.Н., врач-гепатолог Медицинского центра «ЦАДМИР», г. Ош, Кыргызская Республика.

Authors:

Nogoibaeva K.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, HIV/AIDS and Dermatovenerology, Kyrgyz State Medical Institute for Advanced Training and Retraining, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Tobokalova S.T., Head of the Department of Infectious Diseases, HIV/AIDS and Dermatovenerology, Kyrgyz State Medical Institute for Advanced Training and Retraining, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Bekenova D.S., Associate Professor, Department of Infectious Diseases, HIV/AIDS and Dermatovenerology, Kyrgyz State Medical Institute for Advanced Training and Retraining, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Nazarbaeva J.N., Hepatologist, Medical Center “Tsadmir”, Osh, Kyrgyz Republic.

Поступила в редакцию 02.11.2018
 Отправлена на доработку 13.03.2019
 Принята к печати 09.04.2019

Received 02.11.2018
 Revision received 13.03.2019
 Accepted 09.04.2019