

Ногойбаева Калыс Асанбековна
и.о. доцента
курса инфекционных болезней
КГМИП и ПК им. С.Б. Даниярова
г Бишкек, ул. им. Боконбаева 144а
k.nogoibaeva2014@gmail.com

Тобокалова Сапарбу Тобокаловна
заведующая курса инфекционных болезней
КГМИП и ПК им. С.Б. Даниярова
г Бишкек, ул. им. Боконбаева 144а
stobokalova@mail.ru

Клиническая характеристика острого гепатита В с дельта агентом в Кыргызстане

Аннотация. Цель исследования - изучить клиническую характеристику острого гепатита В с дельта агентом в Кыргызстане.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 115 историй болезни пациентов с диагнозом «Острый гепатит В с дельта агентом», получивших лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице за период 2000 и 2018 гг.

Результаты. В Кыргызстане доля пациентов с тяжелой формой была выше при Остром гепатите В с дельта агентом (ОГД) по сравнению с Острым гепатитом В без дельта агента (ОГВ) ($25,7 \pm 4,2\%$; 95% ДИ 17,5-33,9 и $12,9 \pm 1,3\%$; 95% ДИ 10,3-15,5, соответственно, $P < 0,05$). Короткий начальный (преджелтушный) период ($4,9 \pm 0,1$ дня) с наличием высокой лихорадки, интенсивных болей в области печени, артралгий, рвоты, можно считать предикторами ОГД. После появления желтухи кожи лихорадка сохранялась на фоне выраженной интоксикации и диспепсического синдрома. У пациентов с тяжелой формой на фоне изнуряющей слабости, регистрировались отсутствие аппетита, изредка рвота «кофейной» гущей и угнетение функции ЦНС (спутанное сознание, эмоциональная лабильность). Размеры печени были увеличены у всех пациентов с легкой формой, сокращение ее размеров наблюдалось у 40% случаев из числа больных с тяжелой формой. Спленомегалия методом УЗИ больше обнаруживалась у пациентов со средне тяжелой и тяжелой формой болезни. Следовательно, учитывая более тяжелое течение ОГД с высокой вероятностью развития печеночной недостаточности, необходимо всем пациентам с указанными симптомами обеспечить раннюю госпитализацию с интенсивным лечением и обязательным обследованием на anti-HDV.

Ключевые слова: Острый гепатит дельта, клиника, Кыргызстан.

Ногойбаева Калыс Асанбековна,
Тобокалова Сапарбу Тобокаловна

Кыргызстандагы Дельта агенти менен коштолгон В курч гепатитинин клиникалык мүнөздөмөсү

Аннотация. Изилдөөнүн максаты Кыргызстандагы Дельта агенти менен коштолгон В курч гепатиттин (КГД) клиникалык мүнөздөмөлөрүн изилдөө.

Материалдар жана ыкмалар. Республикалык клиникалык жугуштуу оорулар ооруканасында 2000 жана 2018-жылдар аралыгында «Дельта агенти менен коштолгон курч

В гепатити» диагнозу коюлган 115 пациенттин оорусунун баяндамасына ретроспективдүү талдоо жүргүзүлдү.

Жыйынтыгы. Кыргызстанда Дельта агенти менен коштолбогон курч В гепатитине караганда (КВГ) Дельта агенти менен коштолгон курч В гепатитинде (КДГ) оор түрү менен жабыркаган оорулар көбүрөөк кездешээри тастыкталды ($25,7 \pm 4,2\%$; 95% ДИ 17,5-33,9 и $12,9 \pm 1,3\%$; 95% ДИ 10,3-15,5, соответственно, $P < 0.05$). Ысытма, боордун тушунун катуу ооруксунуусу, муундардын оорушу жана кусуу менен мүнөздөлгөн, кыска мөөнөтүү баштапкы (сарык алдындагы) мезгилди КДГнын алдын ала белгилери катары кабыл алса болот. Териге сары чыккандан кийин, интоксикация жана диспепсия синдромдорунун айкын белгилери менен катар ысытма сакталган. Алсыздык, табиттин жоктугу, кээде кою "кофе" сымал кусуу жана борбордук нерв тутумунун басмырланышы (сезимталдык жөндөмүн, эсин жоготуп коюу) оор ахыбалдагы бейтаптарда кездешкен. Жеңил формасы менен ооругандарда боордун көлөмү чоңойгон, ал эми анын көлөмүнүн кичирейиши гепатиттин оор түрү менен ооруган сыркоолордун 40% де байкалган. Оорунун орто жана оор формалары бар пациенттерде көк боордун чоңоюшу УЗИ менен аныкталган. Демек, КДГнын боор жетишсиздигинин орчушу менен мүнөздөлгөн, салыштырмалуу оор турундо отушуно байланыштуу, жогоруда айтылган симптомдору бар бейтаптарды ооруканага эрте жайгаштыруу менен, интенсивдүү дарылоону камсыз кылуу жана созсуз турдо anti-HDVге изилдоо абзел.

Негизги сөздөр: Курч дельта гепатити, клиника, Кыргызстан.

Nogoibaeva Kalys A.,
Tobokalova Saparbu T.

Clinical characteristics of acute hepatitis B with delta agent in Kyrgyzstan

Annotation. The aim of the study was to study the clinical characteristics of acute hepatitis B with a delta agent in Kyrgyzstan.

Materials and methods. A retrospective analysis of 115 case histories of patients diagnosed with Acute hepatitis delta (B with a delta agent) who received treatment at the Republican Clinical Infectious Disease Hospital for the period 2000 and 2018 was carried out.

Results. In Kyrgyzstan, the proportion of patients with severe forms was higher in Acute hepatitis B with a delta agent (AHD) compared to Acute hepatitis B without a delta agent (AHV) ($25.7 \pm 4.2\%$; 95% CI 17.5-33, 9 and $12.9 \pm 1.3\%$; 95% CI 10.3-15.5, respectively, $P < 0.05$). A short initial (preicteric) period (4.9 ± 0.1 days) with the presence of high fever, intense pain in the liver, arthralgia, and vomiting can be considered predictors of AHD. After the appearance of jaundice of the skin, the fever persisted against the background of severe intoxication and dyspeptic syndrome. In patients with a severe form against a background of debilitating weakness, a lack of appetite, occasionally vomiting of "coffee" grounds and depression of the central nervous system (confused consciousness, emotional lability) were recorded. The size of the liver was increased in all patients with a mild form, a decrease in its size was observed in 40% of cases from the number of patients with a severe form. Ultrasound splenomegaly was more detectable in patients with moderate to severe forms of the disease. Therefore, given the more severe course of AHD with a high likelihood of developing liver failure, it is necessary for all patients with these symptoms to ensure early hospitalization with intensive treatment and a mandatory examination for anti-HDV.

Keywords: Acute hepatitis Delta, clinic, Kyrgyzstan

Введение. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ) является актуальной проблемой для всего мира и особенно широко распространена в Азиатско-Тихоокеанском регионе [1]. Исследования последних лет указывают на то, что 33–47% инфицированных ВГВ имеют антитела к вирусу гепатит D (anti - HDV) [2]. Если учесть, что ранее этот показатель составлял всего 5%, что расценивалось примерно в 15-20 млн больных хроническим гепатитом D [3], то можно предположить, что общее число случаев выросло в среднем в 7-9 раз и достигло 120-160 миллионов. Прогрессирующее течение болезни [4]

и относительно быстрое развитие осложнений в виде рака и цирроза печени отличает этот гепатит от других вирусных поражений печени [5]. Следовательно, создается необходимость ранней диагностики острого гепатита D в острой стадии, для обеспечения качественной специализированной медицинской помощью. В связи с чем, решено было изучить клиническую характеристику острого гепатита В с дельта агентом в Кыргызстане.

Материалы и методы. Для изучения характеристики острого гепатита В с дельта агентом (ОГД) нами был проведен ретроспективный анализ 115 историй болезни пациентов с диагнозом «Острый гепатит В с дельта агентом» (ОГД), получивших лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице за период 2000 и 2018 гг. Диагноз был верифицирован на основании обнаружения HBsAg, суммарных антител к вирусу гепатита дельта (anti HDV) иммуноферментным (ИФ) методом, высокой активностью трансфераз (более 10 норм), с длительностью болезни до 3х месяцев и УЗ признаками острого гепатита.

Результаты и обсуждение.

Распределение больных по возрастным группам было проведено согласно рекомендациям ВОЗ, 2015 (Рис. 1.).

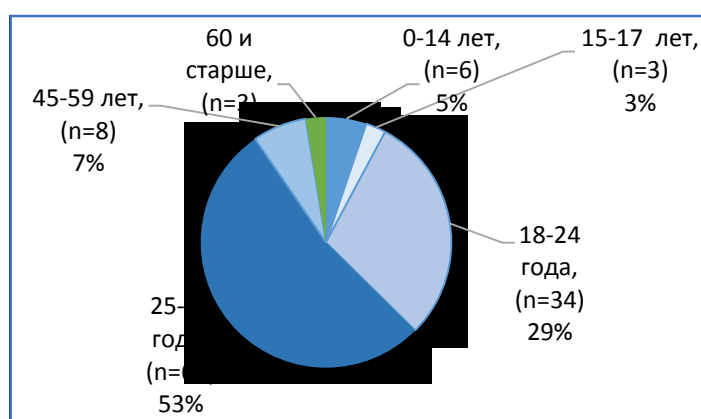


Рис. 1. Возрастная структура, острый гепатит D, n=115, РКИБ, 2000-2018 гг.

Пациенты «молодого» возраста (18-44 лет), составили 82±3,6% (95/115) случаев. Люди «среднего» (45-59 лет, 7±2,4%, 8/115, M-50.9±4.4, min-45.4, max-56) и «пожилого» возраста (старше 60 лет, 3±1,6%, 3/115, M-64.8±3.9, min-62.3, max-69.2) реже болели ОГД. Следует отметить, что гепатит дельта был идентифицирован также у 6 детей (5±2,0 %, M-10,2±4,1, min-3,4, max-14,1) и 3х подростков (3±1,6%, M-17,1±0.3, min-16,7, max-17,2).

В общей структуре анализируемых пациентов половое распределение не имело статистической значимой разницы (47±4,7%, 95% ДИ 37,9-56,1 и 53±4,7%, 95% ДИ 43,9-62,1, женщины и мужчины, соответственно), такая же тенденция отмечалась и во всех возрастных группах.

Из анализа клинических данных были исключены лица до 18 лет, так же больные переведенные из других стационаров в связи с ухудшением состояния. Соответственно, ниже представлены данные 89 больных, которые впервые обратились за медицинской помощью по поводу ОГД.

По нашим данным, доля пациентов ОГД со средней степенью тяжести (57,3±5,2%; 95% ДИ 47,0-67,6) превалировала над легким и тяжелым течением (13,4±3,6%; 95% ДИ 6,3-20,5 29,3±4,8%; 95% ДИ 19,8-38,3, соответственно, P<0.05) (Табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительные данные распределения пациентов ОГД и ОГВ по тяжести, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Течение	ОГВ с дельта агентом (ОГД)			ОГВ без дельта агента (ОГВ) [6]			Р значение
		n	% ± m	95% ДИ	n	% ± m	95% ДИ	
1.	Легкое	12	13,4±3,6	6,3-20,5	128	19,5±1,5	16,5-22,5	1-2 > 0.05
2.	Средне-тяжелое	51	57,3±5,2	47,0-67,6	441	67,4±1,8	63,8-71,0	1-2 > 0.05
3.	Тяжелое	26	29,3±4,8	19,8-38,3	85	12,9±1,3	10,3-15,5	1-2 < 0.05
	Всего	89	100		654			
Р значение		1-2 < 0.05			1-2 < 0.05			
		1-3 > 0.05			1-3 < 0.05			
		2-3 < 0.05			2-3 < 0.05			

При ОГВ (по данным Камчыбековой А.А., 2013 г.), достоверно доминировала среднетяжелая форма (67,4±1,8%; 95% ДИ 63,8-71,0), затем следовал легкий гепатит (19,5±1,5; 95% ДИ 16,5-22,5), а тяжелая форма встречалась значительно меньше (12,9±1,3%; 95% ДИ 10,3-15,5) [6]. Сравнительный анализ показал, что удельный вес тяжелой формы ОГД был в 2 раза больше, чем при ОГВ, со статистически значимой разницей (29,3±4,8%; 95% ДИ 19,8-38,3 и 12,9±1,3%; 95% ДИ 10,3-15,5, соответственно, P < 0.05).

У всех пациентов с острым гепатитом D, на 1-2 дни появлялось повышение температуры тела до 38-38,5 С. Через 3-4 дня от начала болезни у всех больных с ОГД присоединялись симптомы диспепсического синдрома. В среднем длительность преджелтушного периода составила около 5 дней (4,9±0,1), с достоверной разницей в зависимости от тяжести гепатита. Так, при тяжелой форме преджелтушный период был короче почти на 2 дня, по сравнению с легкой формой (4,0±0,2; 95% ДИ 3,6-4,5 и 6,4±0,3; 95% ДИ 5,9-7,0, P<0,05, соответственно) и на один день - со среднетяжелой формой (4,0±0,2; 95% ДИ 3,6-4,5 и 5,1±0,2, 95% ДИ 4,7-5,4, P<0,05, соответственно).

При тяжелой форме пациенты госпитализировались на 6-й день болезни, что статистически значимо было меньше, чем при средне тяжелой (6,0±0,3; 95% ДИ 5,3-6,6 и 7,6±0,3 95% ДИ 7,0-8,2, P<0,05, соответственно) и легкой форме (6,0±0,3; 95% ДИ 5,3-6,6 и 8,8±0,7 95% ДИ 7,4-10,1, P<0,05, соответственно). То есть, у пациентов с тяжелым течением болезни, был достоверно короткий преджелтушный период и ранняя госпитализация, по сравнению со сравнимыми формами.

Анализ семиотики желтушного периода показал, что слабость, вялость с появлением желтухи сохранялись у всех больных, а у пациентов с тяжелой формой гепатита D становились более интенсивными и выраженными (Табл. 2).

Таблица 2 – Семиотика интоксикационного синдрома, острый гепатит D, n=89, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	n	% ± m	95 % ДИ
1.	Слабость, вялость	89	100	
2.	Головная боль	28	31,5±4,9	21,8-41,1
3.	Лихорадка	26	29,2±4,8	19,8-38,7
4.	Сонливость	22	24,7±4,6	15,8-32,7
5.	Артралгии	9	10,1±3,2	3,8-16,4
6.	Спутанное сознание	7	7,9±2,8	2,3-13,5
7.	Инверсия сна	6	6,7±2,6	1,5-12
8.	Эмоциональная лабильность	3	3,4±1,9	0,4-7,1

9.	Миалгии	3	3,4±1,9	0,4-7,1
----	---------	---	---------	---------

Известно, что нарушение функции ЦНС при острых гепатитах является проявлением, как интоксикационного синдрома, так и токсического воздействия непрямого билирубина на головной мозг. Спутанное сознание, нарушение ориентации во времени наблюдалось у 7,9±2,8 (7/89) пациентов с тяжелой формой болезни, которые получали лечение в отделении реанимационной и интенсивной терапии (ОРИТ). Головная боль отмечалась в 31,5±4,9 % случаев, плохой сон встречался у 22 (24,7±4,6%), инверсия сна у – 6 больных (6,7±2,6%) со средне тяжелой и тяжелой формой болезни. У троих пациентов с тяжелой формой ОGD (11,5±6,3%) была эмоциональная лабильность и все они получили интенсивную помощь в отделении РИТ.

Лихорадка, которая появлялась у всех больных в преджелтушном периоде, в первые дни болезни, с момента появления желтухи сохранялась у 26 больных (29,2±4,8%). Высота подъема температуры тела доходила до 38,0 -38,5 С и имела постоянный характер. У 9 пациентов лихорадка сопровождалась артралгиями: беспокоили боли в крупных суставах, ноющего характера, без внешних признаков воспаления. Лихорадка и артралгия встречались с одинаковой частотой при всех формах тяжести острого гепатита D. Боли в мышцах верхних и нижних конечностей отмечали трое пациентов (3,4±1,9%) со средне тяжелым и тяжелым течением болезни. Следовательно, выраженные симптомы интоксикационного синдрома, характеризующиеся нарушением функции ЦНС, лихорадкой, сопровождающейся артралгиями и миалгиями определяли тяжесть течения заболевания.

Нарушение функции пищеварения, в виде разной степени диспепсии, появлялось еще в преджелтушном периоде. С момента появления желтухи, эти симптомы возрастали и приобретали более выраженный характер. У всех пациентов в указанной группе, отмечался сниженный аппетит, а у больных с тяжелой формой ОGD переходил в анорексию (29/89, 27,0±4,7%) (табл. 3).

На тошноту жаловались 77 из 89 исследуемых больных (86,5±3,6%), 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 (26/89, 29,2±4,8%). В 9 случаях рвота была «кофейной гущей», что было свидетельством нарушения синтеза печенью факторов свертывающей системы крови

Таблица 3 – Семиотика диспепсического синдрома, острый гепатит D, n=89, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	n	% ± m	95 % ДИ
1.	Тошнота	77	86,5±3,6	79,4-93,6
2.	Боли в животе	69	77,5±4,4	68,9-86,2
3.	Сниженный аппетит	65	73,0±4,7	63,8-82,3
4.	Рвота	26	29,2±4,8	19,8-38,7
5.	Отсутствие аппетита	24	27,0±4,7	17,7-36,2
6.	Боли в правом подреберье	19	21,3±4,3	12,8-29,9
7.	Метеоризм	14	15,7±3,9	8,2-23,3
8.	Гепатомегалия по УЗИ	80	89,9±3,2	83,6-96,2
9.	Спленомегалия по УЗИ	28	31,4± 4,9	21,8-41,1

. Боли в животе отмечали 69 больных (77,5±4,4%), при этом она больше локализовалась вокруг пупка. Указывали на вздутие живота и плохое отхождение газов, что весьма вероятно, обусловлен ограниченным поступлением желчи в кишечник, нарушением биомеханических процессов, с развитием замедления перистальтики кишечника. Задержка

эвакуации содержимого кишечника, несомненно, играет роль в сохранении интоксикационного синдрома. На боли в области правого подреберья жаловались 81,3±4,3% 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.

По записям врачей в истории болезни ретроспективно судить о размерах печени и селезенки, определяемых перкуссией и пальпацией, было тяжело, т.к. они зачастую были неточными или разноречивыми. В связи с чем, было решено определить размеры печени и селезенки согласно данным УЗИ органов брюшной полости, полагаясь на объективность инструментального исследования. При тяжелой форме ОГД печень была увеличена у 69,2±9,1% (18/26), что было достоверно меньше, чем при средне тяжелой (98±2,0%) и легкой формах (100%) болезни. При этом, передне-задний размер был увеличен в среднем на 2,8±0,6 см, а вертикальный – на 2,3±0,4 см. Увеличенные размеры селезенки были констатированы УЗИ у 31,4±4,9% (28/89) пациента, с увеличением встречаемости по мере прогрессирования тяжести заболевания. По данным исследования в среднем длина селезенки была увеличена на 2,1±0,6 см, а ширина на 1,4±0,3 см.

Известно, что в связи со сниженной выработкой факторов свертывания крови у пациентов с острым гепатитом наблюдается кровоточивость различной локализации (табл. 4).

На носовые кровотечения указывали 18±4,0% (16/89) больных, при этом, данный симптом наблюдался только у пациентов со средней тяжестью (17,6±5,3%) и тяжелой формой гепатита (26,9±8,7%). Кровоточивость десен была выявлена у меньшего числа больных (10,1±3,2%; 9/89), которая так же наблюдалась у более тяжелых пациентов. Кровоточивость из мест инъекций была установлена у троих тяжелых больных (3,4±1,9%), у которых в последующем наступил летальный исход.

Отеки на ногах были выявлены у одного пациента со средней тяжестью гепатита (1,9±8,2) и у 6 – с тяжелой формой ОГД (23,1±8,2). Асцит был выявлен клинически и подтвержден УЗ исследованием у 4-х пациентов с тяжелой формой ОГД (15,4±7,1).

Таблица 4. – Признаки нарушения функции печени, острый гепатит D, n=89, РКИБ, 2000-2018 гг.

№ пп	Симптомы	n	% ± m	95 % ДИ
Геморрагический синдром				
1.	Носовые кровотечения	16	18±4,1	10-26,0
2.	Кровоточивость десен	9	10,1±3,2	3,8-16,4
3.	Кровоточивость из мест инъекций	3	3,4±1,9	0,4-7,1
Отечно-асцитический синдром				
4.	Отечность нижних конечностей	7	7,9±2,9	2,3-13,5
5.	Асцит	4	4,5±2,2	0,2-8,8

Лабораторные показатели цитолиза гепатоцитов – трансферазы были повышены, в частности АЛТ в 11,9 ± 0,99 раз, АСТ в 8,3 ± 0,6 раза. Соответственно, коэффициент де Ритиса составил 0,7 ± 0,01, что является ниже нормы (0,9-1,1). Полученные нами данные не согласуются с результатами российских исследователей, которые описывают, что при ОГД, указанный показатель бывает выше единицы [7].

Общий билирубин в среднем был повышен в 7 раз у 69,4 % (86,8/124,3), который был представлен прямой фракцией. Нормальные показатели общего белка и альбуминов указывают на сохранившуюся белково образовательную функцию печени при ОГД.

Тимоловая проба, представляющаяся в последнее время, как проявление мезенхимального воспаления, нежели как признак белково-образовательной функции печени, была повышена в 2 раза, что является патогномичным симптомом для вирусного

гепатита D и имеет дифференциально-диагностическое значение [8]. Известно, что при ОГВ, указанный показатель мало реагирует, следовательно, при ОГД в отличие от предыдущего имеет место вовлечение не только паренхимы печени, но и межуточной ткани.

Уровни билирубина, АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса, общий билирубин, соотношение его фракций, общий белок, альбумины, тимоловая проба не имели зависимости от степени тяжести. А вот интенсивность нарушения синтеза факторов свертывания крови печенью имела статистическую значимую разницу в сравниваемых группах, с более выраженными изменениями у пациентов с тяжелым течением болезни. Так, протромбиновое время (ПВ) ($22,2 \pm 3,0$; и $27,4 \pm 1,2$ и $28,4 \pm 1,5$, $P < 0,05$, легкое, среднее тяжелое и тяжелое течение, соответственно) и протромбиновый индекс (ПТИ) ($82,5 \pm 3,0$; и $70,4 \pm 2,2$ и $68,3 \pm 3,5$, $P < 0,05$, легкое, среднее тяжелое и тяжелое течение, соответственно) у пациентов со среднее тяжелой и тяжелой патологией достоверно отличались от показателей при легкой форме.

Таким образом, в Кыргызстане доля пациентов с тяжелой формой была выше при ОГД по сравнению с ОГВ ($25,7 \pm 4,2\%$; 95% ДИ 17,5-33,9 и $12,9 \pm 1,3\%$; 95% ДИ 10,3-15,5, соответственно, $P < 0,05$). Короткий преджелтушный период ($4,9 \pm 0,1$ дня) с наличием высокой лихорадки, интенсивных болей в области печени, артралгий, рвоты, можно считать предикторами ОГД. С появлением желтухи лихорадка сохранялась на фоне выраженной интоксикации и диспепсического синдрома. У пациентов с тяжелой формой на фоне изнуряющей слабости, регистрировались отсутствие аппетита, изредка рвота «кофейной» гущей и угнетение функции ЦНС (спутанное сознание, эмоциональная лабильность). Размеры печени были увеличены у всех пациентов с легкой формой, сокращение ее размеров наблюдалось у 40% случаев из числа больных с тяжелой формой. Спленомегалия методом УЗИ обнаруживалась больше у пациентов со среднее тяжелой и тяжелой формой болезни. Биохимические показатели функции печени характеризовались повышением сывороточных ферментов (АСТ и АЛТ), снижением коэффициентом де Ритиса меньше 1, повышением тимоловой пробы, удлинением ПВ и снижением ПТИ.

Следовательно, учитывая более тяжелое течение ОГД с высокой вероятностью развития печеночной недостаточности [9], необходимо всем пациентам с указанными симптомами обеспечить раннюю госпитализацию с интенсивным лечением и обязательным обследованием на anti-HDV.

Список литературы:

1. 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/>
2. 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.
3. Farci, P. Delta hepatitis: an update [Text]/ P. Farci. // J.Hepatol. -2003. -Vol.39. -P.S212-S219.
4. 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.
5. 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.
6. Камчыбекова, А.А. Тактика снижения ВГВ инфекции в КР Текст: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09/ А.А. Камчыбекова. – Б., 2013. -109с.

7. 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
8. 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.
9. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и D [Текст] / Д. Т. Абдурахманова // - М.: ГОЭТАР - Медиа. -2010. -288 с.