

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**XRONİKİ QARACİYƏR XƏSTƏLİKLƏRİNİN İNKİŞAFINDA
HEPATİT B VİRUSUNUN LATENT İNFEKSİYASININ
ƏHƏMİYYƏTİ**

İxtisas: 3205.01- Daxili xəstəliklər

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Sevda Çingiz qızı Ağayeva**

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin III daxili xəstəliklər kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: Əməkdar elm xadimi,
Tibb elmləri doktoru, professor
Hidayətov Əlihüseyn Əlişan oğlu

Rəsmi opponentlər: Tibb elmləri doktoru, professor
Kərimov Azər Əlicabbar oğlu

Tibb elmləri doktoru, professor
Mustafayev İsxak İsmayıl oğlu

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Səlimov Tahir Hüseynağa oğlu

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:

Tibb elmləri doktoru, professor
Əzizov Vəsadət Əli oğlu

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Sadıqova Törə Akif qızı

Elmi seminarın sədri:

Tibb elmləri doktoru
Quliyev Rafiq İman oğlu

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Hepatit B virusu (HBV) sağlamlığın əsas tibbi-sosial problemini əks etdirir. Hesab edilir ki, HBV infeksiyasına yer kürəsi əhalisinin yarısından çoxu yoluxmuşdur, bununla belə, təxminən 350 milyon xroniki hepatit B xəstəsi (XHB) vardır¹. Hər il dünyada 4 milyondan çox kəskin hepatit B (KHB) və XHB ilə əlaqəli qaraciyər patologiyası nəticəsində 1 milyona yaxın ölüm qeydə alınır². Xroniki hepatitdən əziyyət çəkən şəxslərin təxminən 50%-i qaraciyər çatışmazlığı, qaraciyər sirrozu və hepatosellülar karsinoma kimi fəsadlardan ölür³. Göstərilən problem Azərbaycan ərazisində də mövcuddur. XHB xəstələrinin sayı təxminən 280000 nəfərdir.

Xəstəliyə yoluxmanın yüksək səviyyəsi, çox hallarda xronikləşməsi, xəstələrin əmək qabiliyyətini itirməsi, həmçinin ölüm hallarının olması dövlətə böyük iqtisadi və demoqrafik zərər vurur⁴. Son zamanlara qədər hesab edilirdi ki, HBV infeksiyası üç formadan birində keçirilə bilər: qaraciyərin kəskin zədələnməsi və intoksikasiya (sarılıqla və sarılıqsız) ilə xarakterizə olunan kəskin hepatit B, qaraciyərin uzunmüddətli iltihabi zədələnməsi ilə xarakterizə olunan xronik hepatit B, hepatitin klinik əlamətləri olmadığı halda zərədbə HBV səthi antigeninin (HBsAg) uzunmüddətli persistensiyası⁵.

¹ WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis, and sexually transmitted infections. July 15, - 2021

² Raimondo, G. Occult HBV infection / G.Raimondo, G.Caccamo, R. Filomia Seminars in Immunopathology, - 2013. Vol. 35, №1, - p. 39–52.

³ European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J. Hepatol., - 2017. 67, - p. 370–398.

⁴ Weng, C. Occult hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / C.Weng, R.Kumar, R.Sultana [et al.] // Dig Med Res., - 2021. 4, - p. 46–46.

⁵ Torbenson, M., Thomas, D.L. Occult hepatitis B // Lancet Infectious Diseases, - 2002. Vol.2, №8, - p. 479–486.

Hepatit B virusuna yoluxmadan sonra ən azı 6 ay ərzində qan zərdabında HBsAg antigeninin dövrənini təyin etməklə diaqnoz qoyulur. Lakin hazırda sübut edilmişdir ki, kəskin hepatit zamanı HBsAg-nin zərdabda konversiyası virusun orqanizmindən çıxmasının və onun tam sağalmasının mütləq əlaməti deyil⁶.

Hələ 1978-ci ildə HBsAg və ona qarşı anticisimlər (anti-HBs) olmadığı halda HBV kapsid zülalına (anti-HBc) anticisimlər olan qanköçürmədən sonra resipiyentdə kəskin Hepatit B-nin inkişafı ilə bağlı bir hadisə qeydə alınmışdır. Sonradan məlum oldu ki, mövcud üsullarla zərdabda HBsAg aşkar olunmayan xəstələrin qan zərdabında və qaraciyər toxumasında virusun DNT-nu aşkarlamaq olar. Bu hal “gizli” və ya “latent” (LBH) infeksiyası adını almışdır⁷.

Gizli infeksiyanın molekulyar sübutu yoluxmadan sonra hepatositlərin nüvələrində kovalent qapalı dairəvi DNT-nin olmasından ibarətdir. İmmuniteti güclü olan insanların immun çatışmazlığı olan xəstələrə nisbətən daha az ağırlaşma riski var⁸. Bununla belə, müəyyən şəraitdə LHB qan və ya orqan transplantasiyası vasitəsilə infeksiyanın ötürülməsini əhatə edən klinik təzahürlər əldə edir ki, bu da xroniki qaraciyər xəstəliyinin irəliləməsinə, hepatosellulyar karsinomanın yaranmasına və immunosupressiv şəraitdə inkişaf edən viral reaktivləşməyə səbəb olur. XBH və xəstənin immun sistemi arasındakı qarşılıqlı təsir nəticəsində zamanla dinamik şəkildə dəyişən bir xəstəlikdir.

Xroniki hepatit B-nin təbii gedişini 4 mərhələyə bölmək olar: immunotolerant faza, immunoaktiv faza, immuna nəzarət fazası və immun klirens. İmmunitet klirensi mərhələsi ilə müqayisədə tez-tez tərs fazaya sürüşməsi və xəstəliyin yenidən aktivləşməsi halları var.

⁶ Br'echot, C. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely occult? / V.Thiers, D. Kremsdorf "Hepatology, - 2001. Vol. 34, №1, - p. 194–203.

⁷ Lledó, J.L. Management of occult hepatitis B virus infection: an update for the clinician / J.L.Lledó, C.Fernández, M.L.Gutiérrez World Journal of Gastroenterology, - 2011. Vol. 17, №12, - p. 1563–1568.

⁸ Yip, T.C., Wong, G.L. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications // Semin. Liver Dis., - 2019. 39, - p. 249–260.

Qeyd etmək lazımdır ki, dünyanın bir çox ölkələrində, o cümlədən Azərbaycanda HBsAg hələ də qan donorlarında müəyyən edilən HBV-nin əsas, bəzən isə yeganə zərərli markeridir. Buna görə də HBV infeksiyası resipiyentlərə köçürülmək üçün yuyulmuş qan hüceyrələrindən əlavə, plazma və ya hətta tam qan istifadə edilən ölkələrdə qanköçürmə mərkəzləri üçün ciddi problem sayılır, çünki gizli HBV infeksiyası olan insanlardan qan köçürmələr resipiyentdə HB-in kəskin manifestasiyası və ya xronik hala keçməsinə səbəb ola bilər⁹.

2008-ci ildə Avropa Qaraciyərin Tədqiqi Assosiasiyası tərəfindən təşkil edilən konfransda “latent” HBV infeksiyası anlayışı, mövcud üsullarla qanında HBsAg aşkar edilməyən xəstələrin qaraciyərində (qan zərərində olmasından asılı olmayaraq) HBV DNT-nin olması kimi müəyyən edilmişdir¹⁰. Hal-hazırda gizli infeksiyanın meyarları HBsAg-nin olmaması, HBcAg-nin olması, həmçinin HBV DNT-nin müəyyən edilməsidir. Gizli HBV infeksiyasının yayılması, müxtəlif mənbələrə görə, müxtəlif tədqiqat qruplarında Qərbi ölkələrində HBsAg mənfisi, endemik ərazilərdə yaşayan oxşar donor qrupları, anti-HBc müsbət (lakin anti HBs +/-) qan donorları arasında 0-dan 2.4%-ə qədər dəyişir¹¹. Gizli Hepatit B infeksiyasının öyrənilməsinə marağın səbəblərindən biri onun yenidən aktivləşmə ehtimalıdır.

Gizli HBV infeksiyasının dərinlən öyrənilməsi ehtiyacını vacib edən digər mühüm amil onun digər viruslarla komorbidliyi ehtimalıdır¹². Ədəbiyyata görə, hepatit C virusuna yoluxmuş xəstələrin əhəmiyyətli bir hissəsində (30-45%) latent HBV

⁹ Ji, D.Z.; Pang, X.Y.; Shen, D.T.; Liu, S.N.; Goyal, H.; Xu, H.G. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *J. Viral. Hepat.* 2022, 29, 317–329.

¹⁰ Raimondo, G. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection / G.Raimondo, J.P.Allain, M.R.Brunetto [et al.] // *J Hepatol.*, - 2008. 49, № 4, - p.652–657.

¹¹ Makvandi, M. Update on occult hepatitis B virus infection // *World J. Gastroenterol.*, - 2016. 22(39), - p. 8720–8734.

¹² Zoulim, F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA // *Journal of Hepatology*, - 2005. Vol. 42, № 3, - p. 302–308.

infeksiyası var. Məlumdur ki, xroniki hepatit C (CHC) olan xəstələrdə HBV ilə birgə yoluxma xəstəliyinin gedişatına, virus yükünün səviyyəsinə və müalicənin effektivliyinə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərə bilər¹³. Gizli formada baş verən HBV ilə birgə yoluxma zamanı CHC-nin gedişatının xüsusiyyətləri haqqında məlumatın olmaması belə xəstələrin diaqnostikası və idarə edilməsi üçün tövsiyələrin hazırlanmasına imkan vermir. Digər, hətta hepatotrop viruslarla birgə yoluxmanın olması yalnız xəstəliyinin klinik təzahürlərinə deyil, həm də patologiyasının inkişafının patogenetik mexanizmlərinə təsir göstərə bilər¹⁴. Ədəbiyyat məlumatları əsasən ziddiyyətlidir, bu da ilk növbədə dinamik tədqiqatların olmaması və müşahidələrin azlığı ilə əlaqədardır. Azərbaycanda latent HB infeksiyası ilə bağlı məlumat yoxdur, müxtəlif mənşəli qaraciyər xəstəlikləri olan xəstələrdə OBI-nin rolu və yeri öyrənilməmişdir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti:

Ümumilikdə tədqiqat donor qruplarına bölünmüş 1014 xəstəni əhatə etdi; əməliyyatdan əvvəl xəstələr; Azərbaycan Talassemiya Mərkəzində qeydiyyatda olan xəstələr; İİV xəstələri; hepatit C virusuna yoluxmuş xəstələr, həmçinin kimyaterapiya zamanı qaraciyər fermentlərinin artması müşahidə olunan xərçəng xəstələri.

Tədqiqatın məqsədi:

Müxtəlif qrup xəstələr və qan donorları arasında latent HBV infeksiyasının klinik gedişatının aşkar edilməsi və onun xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Qan donorlarında və səthi antigen HBsAg olmadıqda xroniki xəstəlikləri və ya qaraciyəri zədələnmiş müxtəlif nozologiyalı xəstələrdə gizli HBV infeksiyasının aşkarlanma tezliyini öyrənmək.

¹³ Schüttler, C.G. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein / C.G.Schüttler, N.Fiedler, K.Schmidt [et al.] // J Hepatol., - 2002. 37, - p.855-862.

¹⁴ Malagnino, V. Occult Hepatitis B Virus Infection: An Old Entity With Novel Clinical Involvements / V.Malagnino, D.B.Fofana, K.Lacombe [et al.] // Open Forum Infect Dis., - 2018. 5, - p.227

2. Gizli HBV infeksiyasına yoluxma riski yüksək olan insan qruplarını müəyyən etmək, həmçinin HBV-nin inkişafına təsir edən amilləri müəyyən etmək.
3. Gizli HBV infeksiyası olan və olmayan xroniki hepatit C olan bir qrup xəstələrdə HBV-nin klinik və morfoloji təzahürlərini, eləcə də seroloji markerlərini müqayisə etmək.
4. Hepatit C-nin birbaşa antiviral dərmanlarla müalicəsi zamanı HBsAg-müsbət və gizli HBV infeksiyalarının reaktivləşməsi riskini qiymətləndirmək və həm latent, həm də aşkar infeksiyaların mövcudluğunun davamlı virusoloji reaksiyaya təsirini öyrənmək.
5. Gizli HBV infeksiyasının reaktivləşməsinin vaxtında aşkar edilməsinə kömək edən amilləri müəyyənləşdirməkdir.

Tədqiqatın metodları:

Azərbaycan uyğun olaraq, sorğu edilən qrupların bütün qruplarında ELİSA metodundan istifadə etməklə müvafiq qurumlarda HbsAg və anti-HCV-nin olub-olmaması müntəzəm olaraq yoxlanılmışdır.

Latent infeksiyanın mövcudluğunu müəyyən etmək üçün zərdab nümunələri immunoferment üçün ticari əlçatan dəstlərdən istifadə etməklə anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc İgG-nin təyini üçün kommersiya immunoferment analizləri (ELİSA) aparılmışdır. Latent infeksiyanın surroqat markeri olan müsbət anti-HBc İgG olan uşaqlarda HBV DNT-nin olması əlavə olaraq müəyyən edilmişdir.

Müdafiyyə təqdim edilmiş dissertasiyanın müddəaları:

1. Qan zərdabında HBs Ag səthi antigeninin olmamasına baxmayaraq, latent HBV infeksiyasının tezliyi subyektlərin müxtəlif qruplarında dəyişir.
2. OBI-nin ən yüksək yayılması xroniki hepatit C və talassemiyalı xəstələrdə müşahidə olunur.
3. Qanköçürmə LHB ilə əlaqəli ən vacib amildir. Yaş, eləcə də əvvəlki cərrahi prosedurlar gizli LHB-nin yayılmasına daha az dərəcədə təsir göstərir.
4. Kimyaterapiya dərmanlarından, eləcə də birbaşa təsir göstərən antiviral preparatlardan istifadə edərəkən LHB-in klinik reaktivləşməsi riski var.

5. Xroniki hepatit C olan xəstələrdə latent HBV infeksiyasının olması xəstəliyin gedişatına mənfi təsir göstərir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- Azərbaycan şəraitində ilk dəfə olaraq latent HBV infeksiyasının yayılması, onun xroniki qaraciyər xəstəliklərinin inkişafındakı əhəmiyyəti, həmçinin müəyyən qrup xəstələrdə reaktivləşmə riski ilə bağlı araşdırma aparılır.
- Tədqiqat nəticələrinin nəzəri dəyəri: Alınan nəticələr əsasında anti-HBc-nin latent hepatit B-nin markeri kimi diaqnostik dəyərinə yenidən baxmaq mümkündür, çünki o olmadıqda orqanizmdə virus nəinki mövcud ola bilər, həm də aktiv şəkildə təkrarlanır və həmçinin immunokompetent şəraitdə reaktivləşmə riski daşıya bilər.

Praktiki əhəmiyyəti:

Tədqiqatın nəticələri HbsAg antigeninin olmaması səbəbindən əvvəllər virusla təmasda olmadığı hesab edilən şəxslər arasında gizli HBV infeksiyasının yayılması haqqında məlumat vermişdir. Zərdabda anti-HBc İgG və HBV DNT-nin müəyyən edilməsi virusun aşağı konsentrasiyasının mövcudluğunu müəyyən etməyə və müvafiq olaraq qanqöçürmə və orqan transplantasiyası zamanı bu şəxslərdən virusun ötürülmə riskini dəyərləndirməyə, habelə immunosupressiv şəraitdə HBV-nin yenidən aktivləşməsinin mümkünlüyünü təyin etməyə imkan verir. İşdə mühüm rol sağlam şəxslər və xəstə qruplar arasında latent HBV infeksiyasına yoluxma hallarının fərqi, infeksiya üçün risk amillərinin fərziyyəsini, habelə qaraciyər xəstələrində HBV-nin mövcudluğunun inkişafı və gedişatına təsirini müəyyən etməkdən ibarətdir.

Elmi-tədqiqat işinin təsdiqi:

İşin ilkin müzakirəsi kafedraların kafedralararası konfransında keçirilmişdir: “III Daxili xəstəliklər”, 16.02.2016. Əsər 21 sentyabr 2023-cü il tarixdə Dissertasiya Şurasının elmi seminarında sınaqdan keçirilmişdir. Dissertasiya işinin müzakirəsi: “Azərbaycan əhalisi arasında latent hepatit B infeksiyasının yayılması” Beynəlxalq Hepato-Qastroenteroloji Konqresdə (Antalya, Türkiyə, 04.09.2017); “Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C and the risk of reactivation during DAA treatment” – Qaraciyərin

öyrənilməsi üzrə Asiya və Sakit Okean Assosiasiyasının 27-ci İllik Konfransında (Bali, İndoneziya, 28.03.2018), “Reactivation of overt and occult hepatitis B in patients with chronic hepatitis C undergoing treatment with DAAs” Asiya və Sakit Okean hövzəsi Qaraciyərin Tədqiqi Assosiasiyasının 27-ci İllik Konfransında (Bali, İndoneziya, 28.03.2018), hepatologiya probleminə həsr edilmiş Azərbaycan-Türkiyə elmi-praktik konfransında (Bakı, 10.09.2022); Qaraciyərin öyrənilməsi üzrə Asiya və Sakit Okean Assosiasiyasının Monotematik Konfransında (Bakı, 27.06.2019), Birinci Beynəlxalq Tibb Forumunda (Naxçıvan, İyun 18-21, 2022).

Tədqiqat işinin tətbiqi:

Tədqiqatın nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin III Daxili Xəstəliklər kafedrasında tədris və terapevtik təcrübədə istifadə edilir.

Tədqiqat işinin tamamlandığı təşkilat. Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin III Daxili Xəstəliklər Kafedrasında, “Baku Medical Plaza” özəl klinikasında, Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında, Talassemiya Mərkəzində (Milli Hematologiya və Qanqöçürmə Mərkəzi), Mərkəzi Qan Bankında, habelə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi yanında Respublika QİÇS-lə Mübarizə Mərkəzində aparılmışdır.

Nəşr edilmiş elmi işlər. Dissertasiya mövzusu üzrə 13 elmi iş, onlardan 6 məqalə və 7 tezis nəşr edilmişdir. Bir müəllif kimi 2 elmi məqalə dərc edilmişdir. Öz elmi rəhbəri ilə birgə 4 məqalə dərc edilmişdir.

Dissertasiya işinin həcmi və quruluşu. Dissertasiya 163 səhifəlik kompüter mətni (185 391 simvol), giriş (12 939 simvol), ədəbiyyat icmalı (51 122 simvol), “Materiallar və metodlar” (204 74 simvol), şəxsi araşdırma (33 883 simvol), müzakirə bölməsindən ibarətdir. Tapıntıların nəticələri (60 040), nəticələr (1999 simvol), praktik tövsiyələr (698 simvol) və bibliografiya, o cümlədən 140 mənbə (onlardan 2 yerli, 138 xarici). Əsər 19 cədvəl, 3 diaqram və 11 rəsmlə təsvir edilmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIALLARI VƏ METODLARI

İş Azərbaycan Tibb Universitetinin III Daxili xəstəliklər kafedrasında və özəl Bakı Medical Plaza klinikasının mərkəzi filialında aparılmışdır. Qan nümunələri Azərbaycan Tibb Universitetinin III Daxili xəstəliklər kafedrasında, özəl Bakı Medical Plaza klinikasının mərkəzi filialında, Mərkəzi Qan Bankında, Talassemiya Mərkəzində, Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji xəstəxanasında, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin QİÇS-lə mübarizə Mərkəzində toplanmış, həmçinin Medera klinikası tərəfindən təqdim edilmişdir. Xroniki qaraciyər xəstəlikləri olan insanlar arasında latent HBV infeksiyasının tezliyi öyrənilərkən əsas kateqoriya xroniki hepatit C olan xəstələr qrupu idi. Qiymətləndirmədən əlavə, heç biri birbaşa təsir göstərməyən antiviral dərmanlarla müalicədən əvvəl və müalicə zamanı monitorinq aparılmış və virusun yenidən aktivləşməsi riski yaxından izlənmişdir.

Təyin edilmiş məqsədlərə uyğun olaraq, ümumi əhali arasında LHB-ə yoluxma hallarını müqayisə etmək üçün tədqiqata bir qrup qan donoru, əməliyyatdan əvvəl xəstələr, bir qrup İİV xəstələri, talassemiyalı xəstələr, habelə digər müalicə üsulları ilə birlikdə və ya onlarsız kimyoterapiya alan mədə-bağırsaq sisteminin onkoloji xəstəlikləri olan xəstələr daxil edilmişdir. Latent HBV infeksiyasının olması həm xroniki hepatit C olan, həm də olmayan xəstələrdə qiymətləndirilmişdir. Müayinə edilənlərin seçilməsi üçün əsas meyar HBsAg səthində antigenin olmaması idi.

Anti-HBc-nin keyfiyyətə aşkarlanması məqsədilə əksər hallarda yuxarıda təsvir edilən sistemdə işlədilmiş ARCHİTECT Anti-HBc II analiz dəsti (Abbott GmbH & Co. KG, Visbaden, Almaniya) istehsalçının təlimatlarına əsasən istifadə edilmişdir. Bu dəst eyni vaxtda IgM və IgG-ni müəyyən edir. Həmçinin sınaqlar Acon, San Diyeqo, Kaliforniya, Bioelisa anti-HBs, Biokit, Barselona, Kataloniya, İspaniya cihazları ilə aparılmışdır; HbeAg və anti-Hbe hər bir istehsalçının təlimatlarına uyğun olaraq Cobas e411, Roche Diagnostics Mannheim, Germany) istifadə edilməklə müəyyən edilmişdir. Serumlar Azərbaycan Tibb Universitetinin

laboratoriyalarına, Baku Medical Plaza özəl klinikasına, Referans, Sağlam Ailə və Sunlab laboratoriyalarına göndərilmişdir.

Ticari dəst (LabMax 560, LabTest, Lagoa Santa, Braziliya) istifadə edərək alaninaminotransferaza (ALAT), aspartatamino-transferaza (ASAT), qələvi fosfataza, ümumi, birbaşa və dolayı bilirubin və qamma-glutamiltransferaza (GGT) kimi qaraciyər biokimyəvi fermentləri təyin edilmişdir.

Baku Medical Plaza klinikasında müalicə olunmamışdan əvvəl qaraciyər xəstəliklərinin vəziyyətini müəyyən etmək üçün hepatit C olan xəstələrdə ultrasəs müayinəsi, qeyri-invaziv açkarlanma üçün aparatdan istifadə edilməklə zədənin miqyasını təyin etmək üçün müayinə - fibroscan müayinəsi qaraciyər fibrozu dərəcəsinin ultrasəs sensoru ilə FibroScan® 502 TOUCH (M+), Echosens (Fransa) Avrasiya klinikasında aparılmışdır. Qaraciyərin fibroscan müayinəsi zamanı fibrozlaşmanın dərəcəsini təyin etmək mümkün olan kilopaskallarda (kPa) rəqəmsal sərtlilik dəyərləri əldə edilmişdir: 2.0-5.8kPa fibrozun F0 mərhələsinə (normal), 5.9-7.2kPa uyğun gəlir. F1st, 7.3-9.2kPa – F2st, 9.3-12.9kPa – F3st, 13kPa dan çox – F4st (sirroz).

HBV DNT testi Abbott avadanlığından (Abbott GmbH & Co. KG, Visbaden, Almaniya) Referans MMC laboratoriyasında və SUNLAB laboratoriyasında aparılmışdır (nümunələr Türkiyə laboratoriyalarına göndərilmişdir). Hepatit B virus yükü, hepatit C virus yükü və hepatit C virusunun genotipi Abbott real-time PCR (həssaslıq 12 IU/ml) istifadə edilərək qiymətləndirilmişdir. Donor qrupunun tədqiqi Azərbaycan Hematologiya və Transfiziologiya İnstitutunun Mərkəzi Qan Bankının nəzdində aparılmışdır və 2018-ci ilin dekabr ayında qan vermək üçün müraciət etmiş 512 nəfəri (133 qadın (26.7%)), orta yaş 41.2 ± 3.65) əhatə etmişdir. Həmçinin Azərbaycan Tibb Universitetinin III Daxili xəstəliklər kafedrasına, özəl Baku Medical Plaza klinikasının mərkəzi filialının stasionar şöbəsinə yerləşdirilmiş 144 xəstə bir gün və ya əməliyyatın növbəsindən asılı olaraq əməliyyat günü müayinə edilmişdir (61 qadın (42.4%, orta yaş 52.7 ± 14.73)). Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin QIÇS-lə Mübarizə Mərkəzində İİV-ə yoluxmuş HBsAg mənfi olan 75 xəstə müəyyən edilmişdir. Onlardan 9 nəfərdə

anti HBc testi müsbət olmuşdur. Xəstələrin orta yaşı 37.2 ± 6.8 ; onlardan 42-si qadın, 33-ü kişidir. Biz β -talassemiyalı xəstələrdə LHB-nin müəyyən edilməsi vəzifəsini qoyduq. HBsAg səthi antigeni olmayan qan zərdabında β -talassemiyalı xəstələrdə LHB göstəricilərinin tədqiqi 68 transfuziyadan asılı β -talassemiya xəstəsində aparılmışdır. Bunlardan 36 (52,9%) xəstədə β -talassemiya major, 32-də (47,1%) isə β -talassemiya intermediası aşkar edilib. Xəstələrin yaşı 18-53 arasında, orta hesabla $32,1 \pm 6,0$ il olub. Tədqiqatda 2018-ci ilin yanvar-iyul aylarında Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya Mərkəzinin nəzdindəki endoskopiya şöbəsində mədə-bağırsaq sisteminin müxtəlif bədxassəli şişləri diaqnozu qoyulmuş 51 xəstə (qadınlar $N=22$, yaş 65.34 ± 4.73 ; 29 kişi, yaş 68.59 ± 3.85) qeydə alınmışdır. Anti-HBc testi Azərbaycanda xərçəng xəstələrində virus hepatitinin rutin skrinninginə daxil edilmədiyindən, tədqiqatımızın məqsədi əvvəllər kimyoterapiya ilə müşayiət edilən, lakin xərçəng əleyhinə dərmanlar qəbul edərkən artan, mədə-bağırsaq xəstəlikləri olan HBsAg mənfi xəstələrdə gizli Hepatit B infeksiyasının yayılmasının qiymətləndirilməsidir.

Əsas müayinə edilənlər qrupu 2 alt qrupa bölünmüş viral hepatit C olan 164 xəstədən ibarət idi: I qrupa müsbət anti-HBc-IgG (anti-HBs \pm) olan 72 (43%) xəstə (49 kişi və 23 qadın, orta yaş $\pm SD 47.5 \pm 9.8$ il). II qrupa 92 (56%) anti-HBc mənfi olan xəstə (57 kişi və 35 qadın, orta yaş $\pm SD 43,6 \pm 12,5$ il) daxildir. Bu qrupda birbaşa təsir göstərən antiviral preparatlarla müalicə zamanı LHB-nin yenidən aktivləşməsi riski qiymətləndirilmişdir. LHB-nin virusoloji/klinik aktivləşməsinə nəzarət etmək üçün əgər varsa HCV RNT, HBV DNT, ALAT və ASAT müalicədən əvvəl sınaqdan keçirilmiş və müalicə zamanı 2,4,12 həftədə və müalicədən sonra 4,12,24 həftədə təkrar yoxlanılmışdır. LHB-in klinik reaktivləşməsi serum alanin aminotransferazının ən azı 2 dəfə iki dəfədən çox artması kimi müəyyən edilmişdir. Yenidən aktivləşmə riskinə əlavə olaraq, LHB-in birbaşa təsirli antiviral dərmanlarla (DAA) müalicə zamanı və sonra qalıcı virusoloji cavab (QVC) təsiri və onun əsas qaraciyər toxuması ilə əlaqəsi də qiymətləndirilmişdir.

SƏXSİ TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ

Müayinə etdiyimiz qan zərdabında HBsAg səthi antigeni olmayan qan donorlarında hepatit C virusu mənfə olan donordarda HBV DNT-nin aşkarlanması 1,5%, HCV müsbət olan donordarda isə 7,4% təşkil etmişdir. Donorların virusoloji parametrlərinin xüsusiyyətləri Cədvəl 1-də təqdim olunur.

Cədvəl 1.

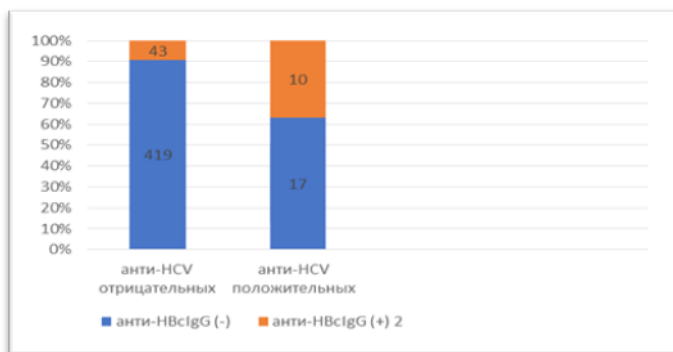
Donor qrupunun virusoloji göstəriciləri

Göstəricilər	Xəstələrin sayı (%)
Donorların ümumi sayı N (%)	512
HBsAg (+)	14 (2.7%)
Anti-HCV (+)	17 (3.3%)
HBsAg/anti-HCV ko-infeksiya	0/512 (0%)
anti-HBcIgG (+) anti-HCV (-) xəstələrdə	43/481 (8.9%)
anti-HBcIgG (+) anti-HCV (+) xəstələrdə	10/17 (37%)
anti-HBs (+) anti-HCV (-) xəstələrdə	26/498 (5.2%)
anti-HBs (+) anti-HCV (+) xəstələrdə	8/17 (18.6%)

Müsbət anti-HBcIgG göstəricisi olan şəxslərdə HBV DNT-ni öyrənərkən, virus yükü 43 (16,3%) anti-HCV mənfə və 10 (20%) anti-HCV müsbət donordan 2-də müəyyən edilmişdir. Şəkil 1.

Əməliyyatdan əvvəl xəstələr qrupunda 11,6% -də müsbət anti-HBc IgG, 18,75% -də minimal virus yükü müşahidə olunmuşdur. Orta HBV DNT dəyəri 254 IU/ml idi. Onların heç birinin müsbət anti-HBs statusu izlənmədi.

HCV olan 6 xəstənin 50%-də anti-HBcIgG müşahidə olunub; 33,3%-də 114 IU/ml olan HBV DNT sayı var idi. Tədqiqatımız göstərdi ki, əməliyyatdan əvvəl yoxlanılan xəstələrin 2%-də HBV DNT aşağı səviyyədə HBV DNT aşkar olunub.



Şəkil 1. HCV olan və olmayavn xəstələrdə LHB-in tezliyi

HCV diaqnozu qoyulmuş xəstələrin 16,6%-də PCR testi zamanı HCV DNT aşkar edilmişdir.

Anti-HBcIgG 50 yaş və yuxarı insanlar qrupunda 40 yaş və daha kiçik insanlar qrupuna nisbətən daha çox aşkar edilmişdir ($p < 0.05$).

Əvvəlki cərrahiyyə əməliyyatı keçirənlərdə heç vaxt əməliyyat keçirməyənlərə nisbətən anti-HBcIgG-nin pozitiv yayılması daha yüksək idi (17,2% -ə qarşı 6,4%; $p > 0,01$), lakin HBV DNT aşkarlanmasının yayılması hər iki qrupda oxşar idi ($p = 0,17$).

İİV-ə yoluxmuş xəstələr arasında 42 qadıdan 18-də (42,8%) və 33 kişidən 23-də (69,6%) anti-HBcIgG aşkar edilib. Xəstənin xüsusiyyətləri və virusoloji profili Cədvəl 2-də göstərilmişdir.

Cədvəl 2.

İİV-ə yoluxmuş xəstələr arasında viral markerlərin aşkarlanması və xəstələrin xüsusiyyətləri

	Qadınlar	Kişilər
Ümumi say (N=75)	42 (56%)	33 (44%)
Orta yaş	32.1±3.59	39.6±4.64
Anti-HBcIgG	18 (42.8%)	23 (69.9%)
HBV DNT	3 (42.8%)	4 (57.1%)

Anti-HBcIgG (+) antikorları olan 41 xəstədən 7-də (17%) HBV DNT aşkar edilmişdir. HBV DNT dəyəri orta hesabla 304 IU/ml

təşkil etmişdir; HBV DNT müsbət olan xəstələrin heç birində Anti-HB aşkar edilməmişdir.

Qan zərdbasında HBsAg səthi antigeni olmayan β -talassemiyalı xəstələrdə latent hepatit B-nin müəyyən edilməsi vəzifəsini qarşımıza qoymuşduq. Tədqiqatlar transfüziyandan asılı β -talassemiyalı 68 xəstədə aparılmışdır. Bunlardan 36 (52,9%) xəstədə β -talassemiya major, 32-də (47,1%) isə β -talassemiyanın ara forması aşkar edilib. Xəstələrin yaşı 18-53 arasında, orta hesabla $32,1 \pm 6,0$ il olub.

PCR metodundan (Abbot real time; həssaslıq 12 Bv/ml) istifadə edərək, β -talassemiya əsas və ara formaları olan bütün HBsAg-mənfi/anti-HBc-müsbət xəstələrdə HBV DNT yükü tədqiq edilmişdir. Anti-HBcIgG üçün müsbət test nəticəsi aşkar edilə bilən HBsAg olmayan və hepatit C virusu (anti-HCV) olmayan β -talassemiyalı 46 xəstənin 29-da (63%) əldə edilmişdir. Bunlardan 8 (27,5%) β -talassemiyalı xəstələrdə HBV DNT-si aşağı, lakin aşkar edilə bilən səviyyədə olmuşdur. HBV DNT orta dəyəri $259 \pm 18,6$ IU/ml olmaqla 12 IU/ml-dən 303 IU/ml arasında dəyişmişdir. Müsbət virus yükü olan β -talassemiyalı xəstələrin heç birində anti-HBs aşkar edilməmişdir.

Eyni zamanda HCV infeksiyası olan 22 β -talassemiya xəstəsindən 9-da (40.9%) anti-HBcIgG, 4-də (26.6%) isə HBV DNT-si müsbət olub. Orta HBV DNT dəyəri $204 \pm 11,4$ IU/ml təyin edilmişdir. Müsbət HBcAg və mənfi HBV DNT olan xəstələrin 17-də müsbət Anti-HBs göstəricisi aşkar olunmuşdu. HBV DNT virus yükü 13 IU/mL olan bir xəstə aşağı səviyyədə olsa da (19 IU/mL) anti-HBs testi müsbət idi.

Ümumilikdə, HCV olmayan β -talassemiyalı xəstələr arasında HBV DNT-si 8 (17,3%), β -talassemiyalı xəstələr arasında isə HCV ilə birlikdə 4 (18,1%) xəstədə aşkar edilmişdir. HCV olan qrupda β -talassemiya majorlu bir xəstədə anti-HBcIgG, aşağı replikasiya aktivliyi olan HBV DNT və anti-HBs eyni vaxtda müəyyən edilmişdir.

Artmış aminotransferazları olan xərçəng xəstələrini müayinə edərəkən, 51 xəstədən beş (9,8%) xəstədə anti-HBcIgG müsbət olmuşdur; aşkar edilə bilən HBV DNT 2 (40%) nümunədə müşahidə edilmişdir ($p < 0,5$). HBV DNT səviyyələri müvafiq olaraq 69 IU/ml

və 312 IU/ml olmuşdur. Ümumi orta müalicədən əvvəl AST və ALT səviyyələri müvafiq olaraq $30,2 \pm 43,5$ və $28,9 \pm 25,1$ olmuşdur.

Kolorektal qaraciyər metastazlarının müalicəsi üçün fluorodeoxyuridin (5FU) qaraciyər fermentlərinin yüksək artması ilə əlaqələndirildi, ola bilsin ki, qaraciyər toxumasının zədələnməsi nəticəsində ($p = 0.01$).

Ən böyük artım kimyaterapiyanın dördüncü dövründən sonra qeyd edildi. T-test baxımından fərq əhəmiyyətli idi ($P = 0.035$). Kimyaterapiyanın cərrahiyyə və ya radiasiya terapiyası kimi digər kombinasiya müalicələri ilə birləşdirilməsi və LHB reaktivasiyası riski arasında əhəmiyyətli fərq yox idi ($p=0,18$). 12 aylıq təqib dövründə HBsAg anti-HBcIgM kimi bütün xəstələrdə mənfi olaraq qaldı.

Hepatit C xəstələri əsas subyektlər qrupunu təşkil edir, çünki onlar HBV-nin mövcudluğunun xəstəliyin gedişatına təsirini, ilkin aşkarlanma zamanı zədələnmə dərəcəsinin şiddətini əks etdirir, həmçinin klinik və virusoloji risklər qrupunu təmsil edir. HCV-nin müalicəsi zamanı reaktivasiya və replikasiyanı yatan HBV C virusunun eliminasiyası. Hepatit C-li xəstələrin müayinəsinə müxtəlif intervallarda müşahidə edilən 2 ayrı qrup daxildir. Birinci qrupda LHB-nin tezliyi və onun mövcudluğunun qaraciyər parametrlərinə təsiri, həmçinin qaraciyər toxumasının zədələnmə dərəcəsi müəyyən edilmişdir. İkinci tədqiqat birbaşa təsirli antiviral dərmanlarla müalicə olunan HCV xəstələrini izlədi və LHB-nin yenidən aktivləşməsi riskini təyin etdi.

Tədqiqatımızda xroniki hepatit C olan xəstələrin 43%-də HBcIgG-nin aşkarlanması müşahidə edilmişdir. HBcIgG-müsbət xəstələrin 25%-də aşkar edilə bilən HBV DNT, C hepatiti olan xəstələrin isə 10,9%-də aşkar edilmişdir. Heç birində HBV DNT aşkar edilməmişdir. HBcIgG-mənfi xəstələr.

Cədvəl 3.**Xəstələrin təsviri və xüsusiyyətləri**

Göstərici	Xəstələrin sayı (%)
Cins:	
Kişi	106 (64.6)
Qadın	58 (35.4)
Ümumi	164(100)
HbcIgG:	
-	92(56.1)
+	72(43.9)
Müalicə:	
Naive	137(83.5)
PEG + IFN	27(16.5)
Genotip:	
1	120(73)
2	9(5.5)
3	36(22)
Anti-HBs:	
Mənfi	123(75)
Müsbət	41(25)
24cü həftədə qalıcı virusoloji cavab	
-	2(1.2)
+	162(98.8)

Bu qrupdan 4 xəstənin müalicədən əvvəl HBV DNT virus yükü <2000 nüsxə/ml olub və onlar qeyri-aktiv daşıyıcı hesab ediləblər. Müalicədən əvvəl HBV DNT-nin ümumi diapazonu 147-12,580 IU/mL olmuşdur. 7 xəstədə (29,2%) müalicə zamanı HBV DNT səviyyələri 1-2 log artıb ($p>0,05$). ALT səviyyələrində paralel artım qeyd edildi (medyan 105 ± 12.3 IU/l, $p>0.05$). 7 xəstənin hamısı anti-HBs mənfi idi və HBV DNT-nin əsas yükü >2000 IU/ml idi.

Müsbət HBcIgG nəticəsi Cədvəl 4-də göstərilədiyi kimi daha yüksək ALT səviyyələri və daha yüksək fibroz hesabı ilə əlaqələndirilir. Bundan əlavə, virusun müxtəlif genotipləri və HBcIgG göstəricilərinin mövcudluğu arasında da statistik

əhəmiyyətli fərq aşkar edilmişdir ($p < 0.0001$), həmçinin əvvəlki infeksiyanın markerləri (AntiHBS) ($p < 0,005$).

Cədvəl 4.

Fibroz dərəcəsi, ALT və HBcİgG varlığı arasında əlaqə

Göstərici	HBcİgG	N	Orta rəqəm (m)	P
ALT	-	92	70.8±3.2	0.0001
	+	72	93.05±5.6	
Fibroz dərəcəsi	-	92	7.9±0.43	0.0001
	+	72	11.6±0.82	

Tədqiqata həmçinin 24 HBsAg-müsbət xəstə (19 kişi və 5 qadın, orta yaş \pm SD 43,6 \pm 9,8 il) daxil edilmişdir. Koinfeksiyası olan bütün subyektlərdə aşkar edilə bilən HBV DNT-si izlənilmişdir.

DAA müalicəsi gizli HBV-nin yenidən aktivləşməsinə səbəb olmadı. Bununla belə, HCV və eyni zamanda xroniki HBV olan 24 xəstənin müalicəsində 7 (29,2%) xəstədə HBV DNT səviyyələri müalicə zamanı 1-2 log artıb ($p > 0,05$) və ALT səviyyələrində paralel artım qeyd olunub (orta 105). $\pm 12,3$ IU/l, $p > 0,05$). Ümumi virusoloji cavab aşkar və ya gizli hepatit B-nin olması ilə əlaqələndirilməmişdir. İki xəstədə (11,1%) residiv olmuşdur, lakin heç birində ALT və ya DNT-nin artması kimi HBV reaktivləşməsinə dair dəlillər yox idi.

Tədqiqat qrupları arasında ən yüksək orta yaş xərçəng xəstələrinə (66,9±3,13), ən aşağı yaş talassemialı xəstələrdə (32,1±12,8), İİV qrupunda ən çox qadın (56%) və ən yüksək yaş Tədqiqat qrupları arasında HCV-nin aşkarlanması β -talassemialı xəstələr qrupunda (26,4%) müşahidə edilmişdir. HCV, talassemiya və İİV-li xəstələr arasında ən çox LHB müəyyən edilmişdir ki, bu da virusa yoluxmanın mümkün yolları ilə izah olunur.

Məlum olduğu kimi, xroniki virus infeksiyası zamanı viruslar davam etmək üçün müxtəlif mexanizmlərdən istifadə edirlər ki, bunlardan ən vacibi ana orqanizmin hüceyrələrində təkrarlanma

üsulu və virusun immun nəzarətindən yayınmağa imkan verən gizli vəziyyətin formalaşması ehtimalıdır.

Molekulyar biologiyada irəliləyişlər sayəsində gizli virus infeksiyası həkimlərin və virusoloqların diqqətini artır. Gizli HBV infeksiyasının kliniki və bioloji əhəmiyyəti və formalaşma mexanizmləri, eləcə də onun diaqnozunun çətinlikləri hazırda kifayət qədər intensiv şəkildə öyrənilir, vaxtaşırı yeni məlumatlar ilə yenilənir və müzakirə mövzusu olaraq qalır.

Klassik LHB mənşəyinə görə infeksiyanın aşağı replikativ forması olduğundan, infeksiyanın klinik formalarının olması ehtimalı azdır. Xəstə çox vaxt infeksiya olduğunu bilmir və diaqnoz təsadüfən, laboratoriya müayinəsi zamanı qoyulur. Hazırda LHB ilk növbədə transfuziologiya və transplantologiyanın problemidir.

HBV infeksiyası zamanı klinik təzahürlərin spektri və şiddəti virusun asimptomatik daşınmasından tutmuş müxtəlif orqan və sistemlərin ciddi zədələnməsinə qədər virus və sahibinin immun sistemi arasındakı əlaqədən asılıdır. Xroniki HBV infeksiyasının bütün formaları üçün onun məcburi şərti qan serumunda HBsAg olması idi.

HBsAg-nin yoxa çıxması və ona qarşı anticisimlərin yaranması orqanizmin virusdan azad olmasının, yəni infeksiyanın dayandırılmasının əlaməti hesab olunurdu. Bununla belə, əvvəlki illərin klinik və morfoloji tədqiqatları “izolyasiya edilmiş” anti-HBc-nin mövcudluğu ilə xroniki qaraciyər xəstəlikləri olan xəstələrdə və HBsAg olan xəstələrdə qaraciyər prosesinin fəaliyyətinin və mərhələsinin şəxsiyyətini göstərdi.

Aşağı səviyyəli HBV replikasiyasının inkişaf mexanizmləri tədqiq edilməmiş qalır. Məlumdur ki, alkoqol viral replikasiya mexanizmlərinə müdaxilə edə bilər və alkoqoldan sui-istifadə edənlərdə anti-HBc çox vaxt xroniki HBV infeksiyasının yeganə markeridir. Həmçinin, hepatit D və/və ya C virusu ilə superinfeksiya HBV replikasiyasına inhibitor təsir göstərə bilər ki, bu da viremiya səviyyəsinin və HBeAg klirensinin azalmasına gətirib çıxarır, HCV halında isə təkcə HBeAg deyil, həm də HBsAg yox olur. .

Bənzər bir təsir insan immun çatışmazlığı virusu ilə müşahidə olunur. Başqa faktorlar olmadıqda, virus genomunun müxtəlif

hissələrində, ilk növbədə virusun təkrarlanmasına cavabdeh olan C və X genlərinin krossover bölgəsində mutasiyalar HBV-nin aşağı səviyyəli replikasiyasının formalaşmasında mühüm rol oynayır.

Virus və sahibi arasındakı qarşılıqlı əlaqənin müəyyən amilləri Sahib orqanizmin amillərinə məsələn, xüsusən də rituksimab steroidlər və hematopoetik kök hüceyrə transplantasiyası ilə birlikdə istifadə edildikdə immunosupressiyanın intensivliyi aiddir. Viral amillərə kimyaterapiyadan əvvəl anti-HB-lərin olmaması, kimyaterapiya zamanı anti-HB-lərin azalması, aşkar edilə bilən serum HBV DNT, viral genotip və Pre-kor və Kor promotorlarında mutasiyalar daxildir.

İmmunosupressiyanın dərəcəsi LHB-nin reaktivləşməsinin tezliyini və şiddətini, məsələn, kimyaterapiyanın və ya immunosupressiyanın aqressiv formalarını müəyyən edir. Bir sıra tədqiqatlar hematoloji bədxassəli şişlər üçün anti-CD20 tərkibli kimyaterapiya (rituximab) və/və ya otoloji hematopoetik kök hüceyrə transplantasiyası kurslarından sonra anti-HBs-müsbət xəstələrdə əks serokonversiya hallarının artması hallarını vurğulamışdır.

Həmçinin klinik hepatitsiz bərk orqan transplantasiyasından sonra HBsAg-mənfi xəstələrdə LHB-nin subklinik reaktivasiyası mümkündür. Böyrək, ürək və ya sümük iliği transplantasiyasından sonra HBsAg-mənfi və anti-HBc-müsbət donorlardan HBV-nin gizli ötürülməsi riski kiçikdir, lakin bu risk ortotopik qaraciyər transplantasiyası ilə artır (17-90%), xüsusən də alıcı HBV-nin bütün serum markerləri üçün mənfidir.

Çox vaxt belə hepatit xoşxassəli gedişə malikdir və anti-HBc-müsbət resipiyentdə HBV-nin yenidən aktivləşməsi nəticəsində inkişaf edən hepatit B ilə müqayisədə daha az ağırdır.

cccDNA-nın davamlılığı virusla əlaqənin göstəricisi olduğundan, qaraciyərin xroniki diffuz zədələnməsinin inkişafında gizli HBV infeksiyasının rolu haqqında sual yaranır.

Bununla belə, cccDNA-nın klinik təhlili qaraciyər biopsiyasının invazivliyinə görə məhduddur; həm HBsAg-müsbət, həm də HBsAg-mənfi xəstələrdə intrahepatik cccDNA səviyyələri ilə yaxşı əlaqəli olan serum HBsAg-nin kəmiyyət ölçülməsi daha realdır. cccDNA viral mRNT transkripsiyası üçün əsas şablondur və

HBsAg/anti-HBs serokonversiyasının təyin etdiyi infeksiyanın uğurlu hüceyrə və humoral nəzarəti zamanı belə hepatositlərdə davam etdiyi göstərilmişdir.

Sahib orqanizmin müdafiə sistemləri pozulduqda, cccDNA sahibin toxunulmazlığından yayına bilər və yenidən aktiv şəkildə təkrarlana bilər.

Viral cccDNA molekullarının sabitliyi və uzunmüddətli davamlılığı, hepatositlərin uzun ömrü ilə birlikdə, HBV infeksiyasının ömür boyu davam edə biləcəyini nəzərdə tutur. Bir sıra müəlliflər hesab edirlər ki, xroniki hepatit C olan xəstələrdə LHB-nin olması xəstəliyin daha ağır gedişi və antiviral terapiyaya aşağı reaksiya ilə əlaqələndirilir. Digərləri LHB-nin xroniki C hepatitinin müalicəsində davamlı virusoloji cavabın əldə edilməsinə təsir göstərmədiyini iddia edirlər.

Qaraciyərin alkoqol qəbulu nəticəsində zədələndiyi insanlarda "izolyasiya edilmiş" anti-HBc olması pis proqnoza səbəb olur və qaraciyər sirrozu və hepatosellulyar karsinoma inkişaf riskini artırır.

Qaraciyər sirrozu və hepatosellulyar karsinomanın təcrid olunmuş inkişafında və əvvəllər qaraciyər xəstəliyi olmayan şəxslərdə gizli HBV infeksiyasının rolu geniş müzakirə olunur. HBV nəzəri cəhətdən aşkar HBV infeksiyasının pro-onkogen xüsusiyyətlərinin əksəriyyətini, o cümlədən sahib orqanizmin genomuna inteqrasiya etmək, transformativ xüsusiyyətlərə malik zülallar istehsal etmək və toxumaların sonrakı degenerasiyası ilə yüngül, lakin uzunmüddətli nekrotik iltihaba səbəb olmaq qabiliyyətini dəstəkləyər bilər.

Hepatosellulyar karsinomanın inkişafı viral genomun qaraciyər hüceyrələrinin genomuna inteqrasiyası ilə izah olunur, sonradan pro-onkogenlərin aktivləşməsi və şişi ləngidən genlərin, əsasən p53, qaraciyər xərçənginin inkişafının mümkün mexanizmlərindən biridir. Gizli viral infeksiya zamanı qaraciyərin zədələnməsinin patogenezi qeyri-müəyyən olaraq qalır.

LHB-nin seroloji markerləri olmadıqda iltihab prosesinin yüksək aktivliyi və fibroz əlamətləri olan, naməlum etiologiyalı qaraciyər zədələnməmiş xəstələrdə aparılan bir sıra tədqiqatlarda yüksək həssas PZR metodlarından istifadə LHB-nin mövcudluğunu

müəyyən etməyə kömək edir. Bu, həmçinin qaraciyərin kriptogen zədələnmələrinin inkişafında gizli hepatitin rolunu müzakirə etməyə imkan verir, baxmayaraq ki, hələ naməlum hepatotrop virusların etioloji əhəmiyyətini istisna etmək olmaz.

Klinik praktikada xüsusi yer "HBsAg-mutant" infeksiyası tutur, burada strukturu dəyişdirilmiş səth antigeni qanda dövr edir. Dünyanın bir çox ölkələrində HBsAg-nin HBV-nin əsas və yeganə skrinning markeri olması ilə əlaqədar olaraq, bu tip HBV əhali üçün ciddi təhlükə yaradır.

"HBsAg-mutant" ştammi peyvənd proqramları üçün də ciddi problem yaradır, çünki peyvənd anticisimləri immunitet təmin etmir və "peyvənddən qaçan ştam" yaradır.

Bundan əlavə, HBV səthi antigeninin əsas epitoplarna poliklonal anticisim olan spesifik immunoqlobulinlə profilaktikaya baxmayaraq, bu ştam transplantasiyadan sonrakı dövrdə qaraciyərin təkrar infeksiyasına səbəb ola bilər. HBsAg mutant ştamında səth antigeninin strukturunda baş verən dəyişikliklərlə əlaqədar olaraq sahib anticisimlər virusu neytrallaşdırır və infeksiyanın inkişafının qarşısını ala bilmir.

Latent hepatit B problemi ilə bağlı tədqiqatların nəticələrinin təhlili, onun davamlılığını göstərən seroloji markerlər olmadıqda, gizli infeksiyanı hepatit kimi viral təkrarlanma göstəricilərinin olması ilə xarakterizə etməyə imkan verir.

LHB ilə bağlı klinik təcrübə üçün aktual olan faktlar artıq müəyyən edilmişdir.

- LHB-nin müəyyən edilməsinin çətinliyi ilə əlaqədar olaraq, HBsAg-nin xroniki LHB infeksiyasının yeganə və əsas skrinning markeri kimi rolu yenidən nəzərdən keçirilməsini tələb edir.
- Qan zərdabında anti-HB-nin olması orqanizmin virusdan azad olmasına mütləq işarə deyil.
- LHB olan xəstələr posttransfuzion hepatit zamanı virus mənbəyi ola bilər və donor orqanların resipiyentlərində qaraciyərin zədələnməsinə səbəb ola bilər.

- Qanköçürmə və transplantologiya zamanı yalnız HBsAg markerinin müəyyən edilməsi resipiyentlərdə hepatit B hallarının tam istisna edilməsinə zəmanət vermir.
- Anti-HBc və yüksək həssas HBV DNT testlərinin istifadəsi məqsədəuyğundur.
- Latent HBV infeksiyası digər səbəblərdən, xüsusən də spirtli içki və HCV-dən qaynaqlanan xroniki diffuz qaraciyər xəstəliklərinin gedişatını pisləşdirə bilər.
- LHB-nin mövcud olması HCV olan xəstələrdə antiviral terapiyaya daha zəif reaksiya ilə əlaqələndirilir.

Hepatit C virusu uğurla aşkar olunduğundan və yeni birbaşa təsir göstərən dərmanların köməyiylə tam sağaldığından, müasir tibbin aktual problemi hepatit B virusunun qarşısının alınması üçün mövcud vaksinlərin təkmilləşdirilməsi və latent HBV infeksiyası. aşkarlanması üçün əlçatan, təkrarlana bilən və həssas testlərin işlənib hazırlanmasıdır. Hepatit virusunun mutant formalarını və onun antigenlərini aşkar etməyə qadir olan effektiv diaqnostik preparatların geniş klinik praktikada peyda olması LHB-nin əmələ gəlməsinin patogenetik mexanizmlərinin və onun qaraciyər xəstəliklərinin inkişafındakı rolunun daha dərinədən öyrənilməsinə kömək edərdir.

Beləliklə, LHB-nin klinik nəticələrinə aşağıdakılar daxildir:

- HBV ötürülmə potensialı
- kriptogen qaraciyər xəstəliyinin mümkün inkişafı
- əsas qaraciyər xəstəliyinin klinik gedişatının pisləşməsi
- HCC-yə irəliləmə (kriptojenik HCC-nin 40-75%-də LHB var).

NƏTİCƏLƏR

1. Qan zərdabında HBsAg antigeni olmayan müayinə edilən şəxslərdə LHB infeksiyasının olması müəyyən edilmişdir. Mənfi viral markerləri olan donorların 1,5%-də, əməliyyatdan əvvəl skriningdən keçən xəstələrin 2%-də, xroniki hepatit C-li xəstələrin 10,9%-ində, transfuziyadan asılı beta talassemialı xəstələrin 27,5%-ində, İİV xəstələrin 9,3%-də və kimyaterapiya zamanı aminotransferazaların artması müşahidə olunan xərçəng xəstələrin 3,9% -ində LHB infeksiyası aşkar edilib. (2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14).

2. Donorların və HCV-si olan və olmayan xəstələrin müayinə olunduğu qruplarda HCV-nin olması latent hepatit B virus infeksiyasının aşkarlanmasının daha yüksək tezliyi ilə xarakterizə olunurdu ki, bu da ümumi yoluxma yolu ilə izah olunur. LHB-nin yayılması qanköçürmə, əvvəlki əməliyyatlarla bağlıdır və daha çox yaşlı yaş qrupunda müşahidə olunur. (1.5, 10,11,12,13,14)
3. HCV-li xəstələrin bir qrupunu müşayiət olunan LHB ilə və gizli HBV ilə müqayisə edərkən, LHB-nin mövcudluğunun daha yüksək ALT və qaraciyər fibrozunun (ALT – $70,8 \pm 3,2$ Me/l qarşı $93,0 \pm 5,6$ Me) göstəriciləri ilə müşayiət olunduğu aşkar edilmişdir ($p = 0,001$); Fibroscan – $7,9 \pm 0,43$ kPa qarşı $11,6 \pm 0,82$ kPa, ($p = 0,001$). Bu virusun mövcudluğunun xroniki qaraciyər xəstəliyinin gedişatına mənfi təsirini göstərir (2,4,7,10)).
4. LHB olan bir qrup xəstəni birbaşa təsir göstərən virus əleyhinə preparatlarla müalicə edərkən klinik və virusoloji reaktivləşmə müşahidə olunmayıb, halbuki, birləşmiş HBV/HCV infeksiyasının müalicəsi zamanı xəstələrin 29,2%-də HBV DNT-nin səviyyəsi 1-2 artıb ($p < 0,05$) və ALT səviyyələrində də paralel artım müşahidə olunmuşdur (median $105 \pm 12,3$ IU/l, $p < 0,05$). HCV müalicəsinin ümumi nəticəsi aşkar və gizli hepatit B-nin mövcudluğu ilə əlaqəli olmayıb və 98,7% təşkil etmişdir ki, bu da birbaşa təsir göstərən virus əleyhinə dərmanlarla müalicəyə dair beynəlxalq məlumatlara uyğundur (2,4,7,8,9,13) .
5. Aparılan işlərin nəticəsi olaraq müəyyən edilmişdir ki, birbaşa təsir göstərən virus əleyhinə dərmanlar (sofosbuvir, daklatasvir, ledipasvir və s.) istifadəsi zamanı HBV-nin klinik və virusoloji reaktivləşməsi riskini nəzərə alaraq, HCV olan, həmçinin xərçəng xəstələrinin müalicəsində müntəzəm olaraq planlaşdırılmış qaraciyərin funksional parametrlərinin monitorinqi mühüm rol oynayır. Göstəricilərin artması hallarında virus yükündəki dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi və adekvat yanaşması önəmlidir (2,4,7,9).

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. Əldə etdiyimiz məlumatlara görə, hepatit B-nin əsas markeri kimi HBsAg-nin diaqnostik dəyəri birmənalı deyil, çünki aldığımız məlumata görə, hətta xəstələrin qan zərdabında HBsAg səthi antigeni olmadıqda belə, virus qanda olub, replikasiya oluna bilər.
2. Xəstələr kimyaterapiya və immunoterapiya keçirdikdə, müalicəyə başlamazdan əvvəl zərdabda anti-HBs və anti-HBc anticisimlərinin olub-olmaması üçün əlavə müayinələr lazımdır. Müsbət anti-HBc və mənfi anti-HBs halında, virus DNT-ni aşkar etmək üçün PCR kimi yüksək həssaslığa malik olan üsullarla LHB-nin reaktivasiyasının vaxtında aşkar edilməsi üçün ALT artımının dövrü monitorinqi tövsiyə olunur.

Dissertasiya mövzusu üzrə dərc edilmiş elmi işlər:

1. Ağayeva S.Ç, Hidayatov A.A, Verdiyev A.A Okkult gizli B virus hepatiti Sağlamlıq 2018 №3 s 31-36
2. Ağayeva S.Ç, Hidayatov A.A, Verdiyev A.A B və C hepatit viruslarının müştərək yoluxması zamanı virusların qarışıqlı təsirləri, təbii gedişi, ağırlaşmaları, diaqnostika və müalicəsi – Azərbaycan Metabolizm jurnalı 2018, №1, cild 13, s 3-9
3. Агаева С.Ч, Гидаяттов А.А, Гаджиева П.Ш. Изучение распространенности оккультной инфекции вирусного гепатита В среди доноров. – Вестник проблем биологии и медицины 2019 – №1 (148), с 86-89
4. Ağayeva S.Ç Qan donorları və əməliyyat öncəsi müayinələrdən keçmiş xəstələrdə gizli B hepatiti rastgəlmə tezliyinin müqayisəsi -Azərbaycan Metabolizm jurnalı N1, cild 18 2021, s 103-107
5. Ağayeva S.Ç. Qan donorları və əməliyyat öncəsi müayinələrdən keçmiş xəstələrdə gizli B hepatiti rastgəlmə tezliyinin müqayisəsi -Azərbaycan Metabolizm jurnalı 2021 №1, cild 18, s 36-40
6. Ağayeva S.C, Hidayatov A.A. The impact of occult hepatitis B infection on the course of chronic hepatitis C treatment with direct acting antivirals – Актуальные проблемы современной медицины- 2022, №1, том 22 (77), с 4-7
7. Ağayeva S.Ç Occult hepatitis B in patients with hepatitis C (тезис)– 14th National Turkish Gastroenterology Congress, 5-8 april 2017
8. Агаева С.Ч, Гидаяттов А.А “Распространенность латентной инфекции вирусного гепатита В среди больных с вирусным гепатитом С” Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, приложение N50 23 Объединенная Российская Гастроэнтерологическая Неделя (Москва, Россия 2017)

9. Aghayeva S.C, Hidayatov A.A. “Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C” Turkish Gastroenterology Week – Antalya, Turkey 2017
10. Aghayeva S.C, Hidayatov A.A. Occult hepatitis B in various population groups – Ulusal GastroHepatoloji Kongress, Antalya, Turkey 2017
11. Aghayeva S.C, Hidayatov A.A. “Reactivation of overt and occult hepatitis B in patients with chronic hepatitis C undergoing treatment with DAAs”, Digestive Disease Week – Washington, USA 2018
12. Aghayeva S.C, Hidayatov A.A. “Occult hepatitis B infection in patients with elevation of liver enzymes during chemotherapy for gastrointestinal malignancies”, APASL Annual Meeting, Bali, Indonesia 2020
13. Aghayeva S.C, Hidayatov A.A. “Comparison of occult hepatitis B prevalence between blood donors and pre-surgery screened patients” APASL Annual Meeting, Bali, Indonesia 2020
14. Агаева С.Ч, Гидаятов А.А “Azərbaycanda talassemiya xəstələrinə okkult hepatitin yayılması” Международная научно-практическая конференция, посвященная «270-летию Шуши» на тему «Актуальные проблемы медицины-2022» (Баку, 2022)

İSTİFADƏ EDİLMİŞ QISALDILMALARIN SİYAHISI

HB	- hepatit B
KHB	- kəskin hepatit B
XHB	- xroniki hepatit B
LHB	- latent (okkult) hepatit B
VHC	- viral hepatit C
VHD	- viral hepatit D
QİÇS	- qazanılmış İmmun çatışmazlığı sindromu
İİV	-insan immünçatışmazlığı virusu
AYQV	- alkolsuz yağlı qaraciyər virusu
XQX	- xroniki qaraciyər xəstəliyi
HK	- hepatoselülar karsinoma
ALAT	- alanintransferaza
ASAT	- aspartamtransferaza
QQT	- qamma-qlutamik turşu
QF	- qələvi fosfotaza
ÜB	- ümumi bilirubin
PZR	- polimeraza zəncirvari reaksiya
DNT	- deoksiribonuklein turşusu
ccc DNT	- kovalent qapalı dairəvi DNT
RT	- ribonuklein turşusu
MRT	- mikro ribonuklein turşusu
USM	- ultrasəs müayinəsi
İF	- interferon
αTNF	- α şiş nekrozu faktoru
QVC	- qalıcı virusoloji cavab
SVC	- sürətli virusoloji cavab
DAA	- birbaşa təsir göstərən antiviral preparatlar
5FU (5-FU)	- 5-flyuorodeoksiyuridin
AASLD	- Amerika Qaraciyər Xəstəlikləri Tədqiqatı Assosiasiyası
EASL	- Avropa Qaraciyər Xəstəlikləri Tədqiqatı Assosiasiyası
APASL	- Asiya Qaraciyər Xəstəlikləri Tədqiqatı Assosiasiyası

Dissertasiyanın müdafiəsi 28 mart 2024-cü il tarixində saat 14:00 Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27, Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022,.Bakı ş., A. Qasımsadə küç., 14 (konfrans zal).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universiteti kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyası Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat ____ _____ 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanmışdır:

Kağızın formatı: 60 x 84 1/16

Həcm: 33901

Tiraj: 100