



საქართველოს უნივერსიტეტი

ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

სადოქტორო პროგრამა: საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

ხელნაწერის უფლებით

გიორგი ყანჩელაშვილი

C და B ჰეპატიტების კონფექციის ეპიდემიოლოგია საქართველოში

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი ნაშრომის

სადისერტაციო მაცნე

სპეციალობა- 0904 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

თბილისი

2024 წელი

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს უნივერსიტეტის
ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლაში.

სადისერტაციო საბჭოს შემადგენლობა:

თავმჯდომარე: ოთარ თოიძე, MD, PhD

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: გიორგი კამკამიძე, MD, MS, PhD

ექსპერტი: ნატა ყაზახაშვილი, MD, PhD

გარე ექსპერტი: მამუკა ზაკალაშვილი, MD, PhD

გარე ექსპერტი: ელენე პაჭკორია, MD, PhD

გარე ექსპერტი: ელზა ნიკოლეიშვილი, MD, PhD

დისერტაციის დაცვა შედგება 2024 წლის 16 აპრილს, 16:00 საათზე.

მისამართი: თბილისი, კოსტავას 77ა, #519 აუდიტორია.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება საქართველოს უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

სადისერტაციო მაცნე დაიგზავნა 2024 წლის 22 თებერვალს.

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი: ნათია მანჯიკაშვილი

შესავალი

B და C ჰეპატიტის ვირუსები საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმნიშვნელოვანეს პრობლემას წარმოადგენს მთელ მსოფლიოში. ეს ინფექციები ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების ყველაზე ხშირი მიზეზია (Nouroz et al., 2015). C ჰეპატიტის ვირუსი (HCV) Flaviviridae ოჯახის წევრია, რომელიც არის ერთჯაჭვიანი რნმ ვირუსი. HCV ვირუსი ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ აზიანებს ღვიძლის უჯრედებს, ჰეპატოციტებს. ასევე იგი ერთ-ერთი ხშირი გამომწვევია ქრონიკული ჰეპატიტის, ციროზის და ჰეპატოცელულარული კარცინომის, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის გლობალური ავადობისა და სიკვდილიანობის სტატისტიკას (Zumaeta Villena, 2006). ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემების მიხედვით, 2023 წელს მსოფლიოში დაახლოებით 58 მილიონ ადამიანს ჰქონდა ქრონიკული C ჰეპატიტის ვირუსი, ხოლო ყოველ წლიურად 1.5 მილიონი ახალი შემთხვევა ფიქსირდება. მსოფლიოში დაახლოებით 3.2 მილიონ მოზარდს და ბავშვს აქვს ქრონიკული C ჰეპატიტი. ჯანმოს 2019 წლის მონაცემების მიხედვით, დაახლოებით 290 000 ადამიანი არის გარდაცვლილი ქრონიკული C ჰეპატიტით, საიდანაც ძირითად შემთხვევაში გამომწვევი მიზეზი იყო ციროზი და ჰეპატოცელულარული კარცინომა (ღვიძლის კიბო) (World Health Organization, n.d.-b).

C ჰეპატიტის ვირუსი მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს საქართველოსთვისაც. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემების მიხედვით, საქართველოში 2021 წელს HCV ინფექციის 2727 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა (Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labour, 2022). 2021 წელს საქართველოში ჩატარებულ ნაციონალურ HBV და HCV სეროპრევალენტობის კვლევის შედეგების მიხედვით, სადაც 8710 ადამიანი მონაწილეობდა, anti-HCV პრევალენტობა იყო 6.8% (95% CI: 5.9 – 7.7), ხოლო HCV RNA დადებითობის მაჩვენებელმა 1.8% შეადგინა (95% CI: 1.3 – 2.4), რაც დაახლოებით ქრონიკული HCV ინფექციით დაავადებულ 48600 ადამიანს ნიშნავს. 2015 წლის კვლევის შედეგებთან შედარებით, anti-HCV-ის მაჩვენებლები შემცირებულია (2015 – anti-HCV პრევალენტობა - 7.7%). ასევე, საგრძნობლად არის შემცირებული HCV RNA პრევალენტობის მაჩვენებელი, რომელიც 2015 წელს იყო 5.4% (95% CI: 4.5 – 6.3, p<0.0001). ქრონიკული C ჰეპატიტის პრევალენტობა შემცირებულია ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, განსაკუთრებით 40-49 წლის (2015 წელს იყო 9.8% და 2021 წელს - 2.7%) და 50-59 წლის პირებში (2015 წელს იყო 8.7% და 2021 წელს 1.6%) (CDC et al., 2021).

B ჰეპატიტის ვირუსი მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს დღევანდელი მსოფლიოსთვის. B ჰეპატიტის ვირუსი ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ, აზიანებს ღვიძლის უჯრედებს და იწვევს როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული დაავადების ფორმას. ქრონიკული B ჰეპატიტი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გამომწვევია ღვიძლის ქრონიკული დაავადებებისა, როგორებიც არის ჰეპატოცელულარული კარცინომა და ციროზი (CDC, n.d.-c; Hepatitis B - FAQs, Statistics, Data, & Guidelines | CDC, n.d.; World Health Organization, n.d.-a). ზრდასრულ ასაკში შეძენილი B ჰეპატიტის ინფექცია იწვევს ქრონიკულ ჰეპატიტს შემთხვევების 5%-ზე ნაკლებში, ხოლო ჩვილობისა და ადრეული ასაკის ბავშვებში ინფექცია იწვევს ქრონიკულ ჰეპატიტს შემთხვევათა დაახლოებით 95%-ში. B ჰეპატიტის ვირუსს შეუძლია 7 დღის განმავლობაში გადაურჩეს გარემო პირობებს და მისი ორგანიზმში მოხვედრის შემდგომ, კვლავ გამოიწვიოს ინფექციის მწვავე ან/და ქრონიკული ფორმა. B ჰეპატიტის ვირუსის ინკუბაციური პერიოდი 30-დან 180 დღემდე მერყეობს. ვირუსი შეიძლება გამოვლინდეს დაინფიცირებიდან 30-60 დღის განმავლობაში და შეიძლება გაგრძელდეს და გადაიზარდოს ქრონიკულ B ჰეპატიტში, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ვირუსის გადაცემა ხდება დედიდან ბავშვზე ან ბავშვობის ასაკში. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემების მიხედვით, 2019 წელს მსოფლიოში B ჰეპატიტის ვირუსის ქრონიკული ფორმით დაავადებული იყო 296 მილიონი ადამიანი, ხოლო ახალი შემთხვევების რიცხვი 1.5 მილიონი იყო. 2019 წლის მონაცემების მიხედვით, B ჰეპატიტის ვირუსით გარდაიცვალა დაახლოებით 820 000 ადამიანი, საიდანაც ყველაზე ხშირი დიაგნოზები იყო ციროზი და ჰეპატოცელულარული კარცინომა (WHO, n.d.-a).

B ჰეპატიტის ვირუსი მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს საქართველოსთვისაც. 2021 წელს, საქართველოში ჩატარებული ნაციონალური B და C ჰეპატიტების სეროპრევალენტობის კვლევის შედეგების თანახმად, რომელიც იკვლევდა 18 წელს ზემოთ მყოფ მოსახლეობას, anti-HBc პრევალენტობა მოზრდილ მოსახლეობაში იყო 21.7% (95% CI: 20.4 – 23.2), ხოლო HBsAg აღმოაჩნდა 2.7%-ს (95% CI: 2.2 - 3.4), რაც ნიშნავს, რომ საქართველოში მოზრდილი მოსახლეობის 2.7%-ს აქვს ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსი. Anti-HBc-ის და HBsAg-ის პრევალენტობის მაჩვენებელი შემცირებულია წინა კვლევის შედეგებთან შედარებით, რომელიც ჩატარდა 2015 წელს, სადაც anti-HBc პრევალენტობა იყო 25.9% (95% CI: 24.1 – 27.6; $p < 0.001$), ხოლო HBsAg პრევალენტობა - 2.9% (95% CI: 2.4 – 3.5) (გრაფიკი 2) (Kasradze et al., 2020a).

B ჰეპატიტის ვირუსის პრევენციის საუკეთესო საშუალებას წარმოადგენს ვაქცინაცია, რომელიც ხემისაწვდომია 1982 წლიდან (Chang & Chen, 2015; WHO, n.d.-b). B ჰეპატიტის ვაქცინა შეიცავს B ჰეპატიტის ზედაპირულ ანტიგენს (HBsAg), მნიშვნელოვან ცილას, რომელიც გამოდის ვირუსის ზედაპირული გარსიდან. ვაქცინა ასტიმულირებს იმუნურ სისტემას, რომ წარმოქმნას HBsAg-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რაც უზრუნველყოფს დაცვას HBV ინფექციისგან (Venkatakrishnan & Zlotnick, 2016). როგორც წესი, HBV ვაქცინაცია ტარდება სამი დოზით ექვსი თვის განმავლობაში, ასევე შესაძლებელია ოთხი დოზის გამოყენებაც. პირველი დოზის გაკეთება შესაძლებელია ნებისმიერ ასაკში, რასაც მოჰყვება მეორე დოზა ერთი თვის შემდეგ და საბოლოო დოზა პირველი დოზის მიღებიდან მინიმუმ ექვსი თვის გასვლის შემდეგ (CDC, n.d.-a; H. Zhao et al., 2020). ქრონიკული B ჰეპატიტი, რომელიც ხასიათდება ორგანიზმში ვირუსის ხანგრძლივი არსებობით, ხშირ შემთხვევაში შესაძლოა არ გამოავლინოს შესამჩნევი სიმპტომები. თუმცა, მან შესაძლოა გამოიწვიოს ღვიძლის დაზიანება, ციროზი, ღვიძლის კიბო და სიკვდილიც კი. გარდა ამისა, ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე პირებს შეუძლიათ გაუცნობიერებლად გაავრცელონ ვირუსი, რაც კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს, რომ ვაქცინაცია აუცილებელია HBV ვირუსის პრევენციისათვის.

HBV ვაქცინის გაკეთება შესაძლებელია როგორც ცალკე, ასევე კომბინირებული სახით, სხვა ვაქცინასთან ერთად. ვაქცინა რეკომენდირებულია ყველა ადამიანისთვის. ორსულებს ან მეძუძურ დედებსაც კი, ისევე როგორც მათ, ვისაც სხვა ქრონიკული დაავადებები აქვთ, შეუძლიათ HBV ვაქცინით სარგებლობა. ვაქცინაციის შემდგომ პაციენტს შესაძლოა ჰქონდეს მსუბუქი გვერდითი მოვლენები, როგორცაა ტკივილი ნანემსრის არეში, ცხელება, თავის ტკივილი და დაღლილობა. ვაქცინაციის შემდგომ მძიმე ალერგიული რეაქციები ძალზე იშვიათია, რაც უფრო მეტად უსაფრთხოს და მნიშვნელოვანს ხდის ვაქცინას, რომელსაც ვიყენებთ B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირების პრევენციისათვის (Hepatitis B Vaccine Information Statement | CDC, n.d.; S. Jiang et al., 2023; Qiu et al., 2024). მეტა-ანალიზის შედეგების მიხედვით, რომელიც მოიცავდა სულ 11,090 მონაწილეს 22 კვლევიდან, რომლებიც იყვნენ 5-დან 20 წლამდე ასაკის პირები ვაქცინირებულნი B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინით, HBV ვაქცინას გააჩნია მაღალი დაცვის უნარი ვირუსისგან, რადგან მონაწილეებთან არ დაფიქსირებულა ქრონიკული HBV ინფექციის შემთხვევები (Poorolajal et al., 2010).

საქართველოში B ჰეპატიტის ვაქცინაცია 2002 წლიდან შეტანილია საქართველოს იმუნიზაციის ეროვნულ კალენდარში (Kasradze et al., 2020b). 2002 წლამდე დაბადებული მოსახლეობა წარმოადგენს ერთ-ერთ მთავარ რისკ ჯგუფს საქართველოში, რადგან მათ უმეტესობას არ აქვს ჩატარებული HBV ვაქცინაცია. აღნიშნული ფაქტის გამო, აუცილებელია იმ მოსახლეობის ვაქცინაცია, რომლებსაც არ აქვთ HBV ვაქცინაცია ჩატარებული ან HBV ინფექცია ქრონიკული ან მწვავე ფორმით.

2015 წლიდან, საქართველოში მოქმედებს C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამა, რაც მოიცავს საქართველოს მოქალაქეების უფასო სკრინინგს HCV ინფექციის ანტისხეულებზე და დადებითი შედეგის შემთხვევაში HCV RNA უფასო კვლევას, რათა აღმოჩენილ იქნას ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტები და მოხდეს მათი ჩართვა უფასო მკურნალობის პროგრამაში, რომელიც მიმდინარეობს პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული მედიკამენტების გამოყენებით (DAAs) („C

ჰეპატიტის მართვის სახელმწიფო პროგრამის დამტკიცების შესახებ“ საქართველოს მთავრობის 2015 წლის 20 აპრილის №169 დადგენილებაში ცვლილების შეტანის თაობაზე | სსიპ ”საქართველოს საკანონმდებლო მაცნე”, n.d.; საქართველოს მთავრობის 2016 წლის 18 აგვისტოს #1704 განკარგულება „საქართველოში C ჰეპატიტის ელიმინაციის 2016-2020 წლების ეროვნული სტრატეგიის დამტკიცების თაობაზე“ - Google Search, n.d.; Gamkrelidze et al., 2023; Mitruka et al., 2015). 2021 წლის დეკემბრის მონაცემების მიხედვით, HCV ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში, საქართველოში სულ სკრინინგ ტესტირება ჩატარდა 18 წლის ზემოთ მყოფ 2.2 მილიონ ადამიანს, საიდანაც 146,778-ს (6.8%) აღმოაჩნდა HCV ანტისხეულები. კაცებში, ყველაზე მაღალი anti-HCV დადებითობის მაჩვენებელი დაფიქსირდა 40-49 წლის ასაკის (20.8%) და 30-39 წლის ასაკის (11.4%) პირებში. ხოლო, ქალებში anti-HCV დადებითობის მაჩვენებელი ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით შემდეგდნაირად გადანაწილდა: 50-59 წელი - 4.6%, 60-69 წელი - 4.3% და 70 წელს ზემოთ მყოფი ქალები - 4.5%. რაც შეეხება ბავშვებს, 2015 წლიდან 2021 წლის დეკემბრამდე, სულ სკრინინგ ტესტირება ჩატარდა 18 წელს ქვემოთ მყოფ 355,905 ბავშვს, საიდანაც 971 (0.3%) იყო anti-HCV დადებითი (CDC et al., 2021). C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის მონაცემების მიხედვით, 2015 წლიდან 2021 წლის დეკემბრამდე სულ გამოვლინდა 123914 ადამიანი, რომელსაც ჰქონდა დადებითი anti-HCV ტესტის შედეგი, საიდანაც დადებითი HCV RNA ტესტის შედეგი ჰქონდა 79%-ს (n=97737). აღნიშნული 97737 ადამიანიდან მხოლოდ 79% (n=97737) ჩაერთო მკურნალობაში, საიდანაც მკურნალობა დაასრულა 95%-მა (n=74472). HCV ელიმინაციის პროგრამის განკურნების მაჩვენებელი 98.5%-ია, რაც სხვა ქვეყნებთან შედარებით ერთ-ერთი მაღალი მაჩვენებელია (CDC et al., 2021; Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labour, 2022). C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამაში ჩართულ პაციენტებს, რომელთაც არ აქვთ ქრონიკული B ჰეპატიტი და არასდროს ყოფილან ინფიცირებული ან ვაქცინირებული B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინით, სახელმწიფო სთავაზობს უფასო HBV ვაქცინაციას.

HCV და HBV ინფექციები ხშირ შემთხვევაში გადაეცემა სისხლის გზით. ძირითად შემთხვევაში HCV და HBV ინფექციების გადაცემის მექანიზმებს წარმოადგენს: ნარკოტიკების ინექციური გზით მოხმარება, საფრთხის შემცველი სამედიცინო პროცედურები, პერინატალური გადაცემა, დაუცველი სქესობრივი კონტაქტი, ჰემოდიალიზის პროცედურა, სტომატოლოგიური პროცედურები, სისხლის გადასხმა, ორგანოების გადანერგვა და სალონების მომსახურება (Koopse et al., 2023; Soza et al., 2010). 2021 წელს საქართველოში ჩატარებული C და B ჰეპატიტების სეროპრევალენტობის კვლევის შედეგების მიხედვით, C ჰეპატიტის მთავარ რისკ-ფაქტორებად გამოვლინდა ნარკოტიკების ინექციური გზით მოხმარება, სისხლის გადასხმა, ტატუს და პირსინგის პროცედურა, ხშირი სტომატოლოგიური მომსახურებები, სამედიცინო მანიპულაციები და დაუცველი სქესობრივი კონტაქტები (Baliashvili et al., 2022; Gamkrelidze et al., 2023; Hagan et al., 2019).

C ან B ჰეპატიტის მონივრულად შედარებით, HBV-HCV კონფექციას ღვიძლის დაავადების უფრო სწრაფი პროგრესირება და მძიმე მიმდინარეობა ახასიათებს, ანუ უფრო მაღალია ღვიძლის ციროზის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების რისკი და ღვიძლის გადანერგვის საჭიროება. ორივე ინფექციას გააჩნია საერთო გადაცემის მექანიზმები, როგორებიცაა: პარენტერალური გადაცემა, სამედიცინო და სტომატოლოგიური მკურნალობა არასტერილური ინსტრუმენტებით, სისხლის გადასხმა, ასევე ვერტიკალური ტრანსმისია და სქესობრივი გზა. რის გამოც, შესაძლოა ხშირად მოხდეს HCV/HBV კონფექცია (Anvari et al., 2023; Butt et al., 2020; Konstantinou & Deutsch, 2015; C.-J. Liu et al., 2014; C. J. Liu et al., 2019; W. T. Yang et al., 2016; Zeng et al., 2023; J. F. Zhao et al., 2023). მსოფლიოს მასშტაბით, კონფექციის შემთხვევათა პროცენტული მაჩვენებელი მერყეობს 1-15%-მდე. ავადობა განსხვავდება გეოგრაფიული მდებარეობის მიხედვით. ამ ვირუსების კონფექციის განსაკუთრებით მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი ფიქსირდება იმ ქვეყნებში, სადაც ორივე ინფექცია ფართოდ არის გავრცელებული (Konstantinou & Deutsch, 2015; Yu et al., 2015).

C ჰეპატიტის სამკურნალო ახალი თაობის პირდაპირი მოქმედების პრეპარატების გამოყენების დაწყებასთან ერთად გაჩნდა მოსაზრებები და სამეცნიერო მტკიცებულებები, რომ კონფიცირებულ პაციენტებში C ჰეპატიტის მკურნალობის პროცესში ან დასრულების შემდგომ შესაძლებელია მოხდეს B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაცია. ამიტომ ამ პაციენტებში B ჰეპატიტის მჭიდრო მონიტორინგი უნდა განხორციელდეს (Bersoff-Matcha et al., 2017; X. W. Jiang et al., 2018). ერთ-ერთი მეტა ანალიზის ჩატარების შემდეგ HBV რეაქტივაციის მაჩვენებელი HCV მკურნალობის დასრულების შემდეგ 14.1% იყო. HBV რეაქტივაციის მაჩვენებელი ყველაზე მაღალი იყო მკურნალობის პერიოდში, ხოლო მონაწილეების 12%-ს, ვისთანაც დაფიქსირდა HBV რეაქტივაცია, დასჭირდათ HBV საწინააღმდეგო მკურნალობა (Chen et al., 2017b). დღეისათვის, საერთაშორისო ასოციაციებისგან, როგორებიცაა EASL (European Association for the Study of the Liver) და AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), მოწოდებული რეკომენდაციები განსხვავდება ერთმანეთისგან (Cheng et al., 2020; Pawlotsky et al., 2020; Terrault et al., 2018).

საქართველოში არსებული HCV ელიმინაციის პროგრამა, რომელიც ფუნქციონირებს 2015 წლის აპრილიდან, პაციენტებს სთავაზობს უფასო დიაგნოსტიკას HCV-ზე და მკურნალობას პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული საშუალებებით. პროგრამა ასევე მოიცავს უფასო HBV სკრინინგს და HBV ვაქცინაციას ყველა იმ პაციენტისთვის, ვინც მკურნალობს C ჰეპატიტის ვირუსზე (Mitruka et al., 2015). ამ პროგრამაში ჩართულ პაციენტებში ჩატარებული კვლევის შედეგების თანახმად, საქართველოში HCV/HBV კონფექციის მაჩვენებელი ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე ადამიანებში 2.5%-ია. ამ კვლევაში მონაწილეობდა 52225 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობდნენ HCV ელიმინაციის პროგრამაში 2017 წლიდან 2022 წლამდე. შედეგების მიხედვით, 2019 - 2022 წლებში კონფიცირების მაჩვენებელი 2.2%-დან 2.9%-მდე მერყეობდა. კონფიცირების მაჩვენებელი უფრო ხშირად დაფიქსირდა 18-45 წლის მონაწილეებში, მამაკაცებში, ნარკოტიკების ინექციური გზით მომხმარებლებში და HCV მესამე გენოტიპის მქონე პაციენტებში (Senad Handanagic¹, Shaun Shadaker¹, Davit Baliashvili³, Irina Tskhomelidze³, 2023).

HCV/HBV კონფექციის დროს რომელიმე ვირუსის რეპლიკაცია შეიძლება შეჩერდეს. ასევე, ერთ-ერთი ვირუსი შეიძლება იყოს დომინანტი ან დომინანტობა ამ ორს შორის შეიძლება მონაცვლეობდეს. უფრო ხშირია შემთხვევები როდესაც HCV ინფექცია დომინანტია და HBV ინფექციის გამრავლება სრულად შეჩერებული ან შემცირებული. დომინანტობაზე ასევე გავლენა აქვს ინფიცირების ქრონოლოგიასაც, თუ პირველი რომელი ინფექციით მოხდა ადამიანის დაინფიცირება. დღეისათვის არსებული უახლესი ლაბორატორიული ტექნოლოგიების დახმარებით შეგვიძლია სრულად ვაკონტროლოთ ორივე ვირუსის გამრავლების მიმდინარეობა, რათა განვსაზღვროთ მათი დომინანტობა და დავადგინოთ რეაქტივაციის შემთხვევები.

კვლევის მიზნები და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამაში ჩართულ პაციენტებში B ჰეპატიტთან კონფექციის შესწავლა. კერძოდ, შეფასდა მონონფექციის და კონფექციის კლინიკურ-ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან ასოციაცია. ასევე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებლის შეფასება იმ პაციენტებში, ვისაც ჩაუტარდა HBV ვაქცინაცია. შეფასდა ასოციაცია HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებელსა და სხვადასხვა ფაქტორებს შორის (ალკოჰოლის მოხმარება, თამბაქოს მოხმარება, HCV ინფექცია, BMI, სქესი, ვაქცინაციის თარიღსა და anti-HBs ანალიზის ჩატარების თარიღს შორის არსებული პერიოდი).

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად განხორციელებული ამოცანები:

- HCV/HBV კონფექციის გავრცელების შეფასება

- პაციენტების კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების შეფასება
- HCV/HBV კონფექციის ასოციაციის შეფასება კლინიკურ და ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან და ანტივირუსული მკურნალობის გამოსავალთან
- B ჰეპატიტის დნმ-ის დინამიკის განსაზღვრა HCV/HBV კონფიცირებულ პაციენტებში
- HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებლის შეფასება

კვლევის მეთოდები

HCV/HBV კონფექციის ნაწილი

შერჩევის ზომის განსაზღვრა განხორციელდა აღწერილობითი კვლევებისთვის მოწოდებული მეთოდოლოგიით (წყარო: www.openepi.com), სადაც მოსალოდნელი პროპორცია განისაზღვრა, როგორც 0.50 (რაც ახდენს შერჩევის ზომის მაქსიმალიზაციას). კვლევის სიზუსტის ხარისხი (შეცდომის ზღვარი) +/- 0.05 მაჩვენებლით, სარწმუნობის დონე - 95%-ით და შესაბამისი პოპულაციის ზომა 2.5 მილიონით განისაზღვრა. დიზაინის ეფექტი განსაზღვრეთ 1.5 ტოლად. კვლევაში ჩასართავი სუბიექტების საერთო რაოდენობის გამოსათვლელად ასევე გავითვალისწინეთ დანაკარგის მაჩვენებელი, რომლის მაქსიმუმი 15%-ის ტოლად განსაზღვრეთ. მეთოდოლოგიის მიხედვით, შენარჩევის მინიმალური ზომა გამოვიდა 664 მონაწილე. საკვლევი პირების შერჩევა მოხდა HCV ელიმინაციის პროვაიდერი კლინიკის, “ნეოლაბის“ ბაზიდან, სადაც მიმდინარეობდა C ჰეპატიტის მქონე პაციენტების გამოკვლევა და მკურნალობა HCV ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში. HCV ელიმინაციის პროგრამაში ჩართვის უფლება აქვს საქართველოს ყველა მოქალაქეს, რომელსაც აქვს მიმდინარე HCV ინფექცია, რომელიც დადგინდა HCV RNA ან HCV core ანტიგენის ტესტირებით. მონაწილეების შერჩევა მიმდინარეობდა ეტაპობრივად 2021 წლის ივლისიდან 2023 წლის აპრილამდე. კვლევაში მონაწილეები იყვნენ ≥ 18 წლის ასაკის პაციენტები, რომელთაც ჰქონდათ ქრონიკული C ჰეპატიტი და ჩართულნი იყვნენ HCV ელიმინაციის პროგრამაში. საკვლევ კოჰორტაზე დაკვირვება მოხდა დიაგნოზის დასმიდან მკურნალობის გამოსავლის შეფასებამდე (SVR შესაფასებელი ტესტის ჩატარების ჩათვლით). HCV მკურნალობის დაწყებამდე პაციენტები შემდეგნაირად იყო კატეგორიზებული: HCV მონოინფიცირებულები, HCV-HBV კონფიცირებულები (HBsAg დადებითი) და HBV იმუნური, მაგრამ არა ინფიცირებული (ანტი-HBs ან ანტი-HBc დადებითი, HBsAg უარყოფითი). კლინიკის მონაცემთა ბაზიდან მოპოვებულ იქნა ყველა პაციენტის სოციო-დემოგრაფიული და ზოგადი მონაცემები (ასაკი, სქესი, წონა, სიმაღლე, ეთნიკურობა, ალკოჰოლის მოხმარება, IDU და თამბაქოს მოხმარება) და სხვადასხვა ლაბორატორიული ანალიზების შედეგები (HBsAg, anti-HBs, HBV PCR რაოდენობრივი, HCV PCR რაოდენობრივი, HCV გენოტიპირება, SVR შედეგები, ღვიძლის ფუნქციები, სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის ელასტოგრაფიის (ფიბროსკანი) შედეგები და FIB-4 ტესტი). პაციენტების ღვიძლის ფუნქციების და სისხლის საერთო ანალიზის შედეგები ღვიძლის ფიბროზის სტადია განისაზღვრა საწყის ეტაპზე, ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონე განისაზღვრა, როგორც ფიბროსკანის დონე $\geq F3$ ან FIB-4 ქულა >3.25 , ხოლო ღვიძლის დაზიანების დაბალი დონე განისაზღვრა, როგორც ფიბროსკანის დონე $<F3$ ან FIB-4 ქულა <1.45 . პრიორიტეტი მიენიჭა ფიბროსკანის შედეგებს ყველა განსაზღვრისთვის. მკურნალობის ფონზე ცვლილებების შესაფასებელ ცვლადებად ავირჩიეთ ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT - ნორმის მაჩვენებელი 7-დან 55-მდე U/L), ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST - ნორმის მაჩვენებელი 7-დან 50-მდე U/L), თრომბოციტების (PLT - ნორმის მაჩვენებელი ≤ 150 U/L), ჰემოგლობინის (ნორმის მაჩვენებელი - 11.7-დან 17-მდე g/L), პირდაპირი ბილირუბინის (ნორმის მაჩვენებელი - <0.25 mg/dl) და საერთო ბილირუბინის (ნორმის მაჩვენებელი - <1.1 mg/dl) დონეები, რომლებიც მოპოვებულ იქნა ოთხ ეტაპად: მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ. ასევე, მოპოვებულ იქნა მონაწილეების გამაგლუტამილტრანსფერაზას (GGT - ნორმის მაჩვენებელი 11-დან 50-მდე U/L) და ტუტე ფოსფატაზას

(ALP - ნორმის მაჩვენებელი 26-დან 117-მდე U/L) ანალიზის შედეგები, რომლებიც ჩატარდათ HCV მკურნალობის დაწყებამდე. ყველა პაციენტი მკურნალობდა პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული საშუალებებით (DAAs) 12 ან 24 კვირიანი სქემით.

საკვლევ კოჰორტაში მყოფ HCV/HBV კონფიციურულ პაციენტებს HCV მკურნალობის მანძილზე სამჯერადად (მკურნალობის დასაწყისში, შუაში და დასრულებისას) ჩატარდათ HBV PCR რაოდენობრივი ანალიზი, რათა შეგვეფასებინა HBV რეაქტივაციის შემთხვევები.

HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის შეფასების ნაწილი

პაციენტების იმ ნაწილს, რომლებიც HCV ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში აიცრნენ HBV საწინააღმდეგო ვაქცინით, ჩატარდათ anti-HBs ანალიზი, რათა შეგვეფასებინა HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებელი. აღნიშნული პაციენტების ჯგუფს, ასევე დაემატნენ სხვა პაციენტები (anti-HCV უარყოფითი პაციენტები), რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ HBV ვაქცინაცია, მაგრამ არ იყვნენ ჩართულნი HCV ელიმინაციის პროგრამაში. აღნიშნული პაციენტების ნაწილს HBV ვაქცინაცია ჩატარებული ჰქონდა კლინიკა „ნეოლაბში“. ხოლო მათ, ვისაც სხვა კლინიკაში ჰქონდათ ჩატარებული ვაქცინაცია, წარმოადგინეს დოკუმენტური მასალა, რითიც დადასტურდა მათი HBV ვაქცინაციის ისტორია. ჩართვის კრიტერიუმების დასაკმაყოფილებლად, ყველა მონაწილეს უნდა ჰქონოდა HBV-ის საწინააღმდეგო სამჯერადი აცრა კვლევამდე ჩატარებული. ქრონიკული HCV ვირუსით დაავადებულ პაციენტებს ვაქცინაცია ჩატარდათ სამჯერადად 0, 1 და 2 თვეებში. სხვა პაციენტებს, რომელთაც არ ჰქონდათ HCV ქრონიკული ინფექცია, ვაქცინაცია ჩატარდათ 3 ჯერადად 0, 1 და 6 თვეებში.

მონაწილეებს ჩატარდათ HBV ვაქცინაცია Euvax B ვაქცინის გამოყენებით (სერიული ნომერი: WVA22503, მწარმოებელი: LG Chem, კორეა) ან Engerix-B ვაქცინით (სერიული ნომერი: AHBVD044A0, მწარმოებელი: GlaxoSmithKline, თურქეთი). ორივე ვაქცინას აქვს WHO-ს წინასწარი კვალიფიკაცია და აქვს ერთმანეთის მსგავსი შემადგენლობა: 1 მლ ვაქცინა შეიცავს 20 მკგ HBsAg ადსორბირებულ 0,5 მგ ალუმინს ალუმინის ჰიდროქსიდის სახით.

კვლევის პირველადი შედეგი იყო სეროკონვერსია HBV ვაქცინის მესამე დოზის შემდეგ. მონაწილეები ემპირიულად დაიყო ორ ასაკობრივ ჯგუფად: ≤ 35 წელი და >35 წელი. მონაწილეებს ჩატარდათ ტესტირება anti-HBs ანტისხეულების არსებობაზე და დადებითი anti-HBs ტესტის შედეგი განისაზღვრა, როგორც ≥ 10 mIU/mL დონე, რომელიც შერჩეულ იქნა შეერთებული შტატების დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის (CDC) რეკომენდაციების მიხედვით ((CDC), n.d.-a). ანტი-HBs ტესტირება ჩატარდა ვაქცინის მესამე დოზის მიღებიდან მინიმუმ 1 თვის შემდეგ. HBV სეროლოგიური ტესტირება ჩატარდა სრულად ავტომატური chemiluminescence immunoassay-ის (CLIA) მიერ Abbott architect i1000SR-ით. სხეულის ნორმალური წონა განისაზღვრა, როგორც BMI 18,5-24,9 კგ/მ², ხოლო ჭარბი წონა და სიმსუქნე განისაზღვრა, როგორც BMI 25-29,9 კგ/მ² და ≥ 30 კგ/მ², შესაბამისად.

კვლევის ეთიკური მხარე

კვლევის ეთიკური კომისიის დასკვნა მოპოვებულ იქნა „ჯანმრთელობის კვლევის კავშირის“ (HRU) ეთიკის კომისიისგან (2021-09). მონაცემების მოპოვებისას და სტატისტიკური ანალიზის დროს დაცული იყო ანონიმურობის პრინციპი. მონაცემების მოპოვება მოხდა კლინიკის დეიდენტიფიცირებული ბაზიდან, შესაბამისად მონაცემთა ბაზაში მონაწილეთა ვინაობა არ ფიქსირდებოდა. თითოეულ პაციენტს მიენიჭა საიდენტიფიკაციო ნომერი, რის შემდეგაც მოხდა მონაცემების დამუშავება. პაციენტებისგან, რომელთაც ჩატარდათ HBV PCR რაოდენობრივი ანალიზი, მოპოვებულ იქნა ინფორმირებული თანხმობის ფორმა.

სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემების შეყვანა და სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS 23.0 პროგრამის საშუალებით (Chicago, IL). შედეგებში წარმოდგენილია აღწერილობითი სტატისტიკის და ბივარიაციული ანალიზის

შედეგები, რომელთა ჩასატარებლად გამოვიყენეთ Chi-square tests და T-tests. შედეგებში წარმოდგენილია odds ratio-ები (OR) თავისი 95% სარწმუნოების ინტერვალით (CI), რითიც შევფასეთ HCV-HBV კონფექციის და HCV მონონფექციის მიხედვით დემოგრაფიული მახასიათებლები, კლინიკური მაჩვენებლები, რისკ-ფაქტორები და მკურნალობის შედეგები.

შედეგებში გამოყენებული OR-ებით ასევე შევფასეთ HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებელი სქესის, თამბაქოს მოხმარების, ალკოჰოლის მოხმარების, HCV ინფექციის და BMI-ის მიხედვით. გარდა ამისა, HBV ვაქცინის დაბალი სეროკონვერსიის მაჩვენებლისთვის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორების აღმოსაჩენად გამოვიყენეთ ლოჯისტიკური რეგრესიის მოდელი. კოვარიატები, რომლებიც მნიშვნელოვანი იყო ბივარიაციულ ანალიზში, შეყვანილ იქნა მოდელში და მორგება შეფასდა Hosmer-Lemeshow ტესტის გამოყენებით.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

ნაშრომში წარმოდგენილია მნიშვნელოვანი შედეგები HCV/HBV კონფიცირებული პაციენტების შესახებ, რომლებიც მკურნალობენ C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვირუსული მედიკამენტებით. აღნიშნული ინფორმაციის საფუძველზე ექიმებს და ეპიდემიოლოგებს, რომლებიც მუშაობენ ვირუსული ჰეპატიტების განხრით, ექნებათ საჭირო ინფორმაცია კონფიცირებული პაციენტების მკურნალობის სწორი დაგეგმარებისთვის. რაც გულისხმობს, HCV/HBV კონფიცირებულ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ HCV ინფექციაზე, ჩატარდეს პროფილაქტიკური HBV საწინააღმდეგო თერაპია. ასევე, ნაშრომში წარმოდგენილი რეკომენდაციების მიხედვით, კონფიცირებულ პაციენტებში HBV რეაქტივაციის საშიშროების გამო, დაუშვებელია C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო მკურნალობაზე უარის თქმა. HCV/HBV კონფექციის შემთხვევების სრულად სამართავად, HCV ელიმინაციის პროგრამაში ჩართულ პაციენტებში აუცილებელია ჩატარდეს HBV DNA რაოდენობრივი ანალიზი პერიოდულად, რათა შეფასდეს B ჰეპატიტის რეაქტივაციის სტატუსი.

ჩვენი კვლევა მოიცავს მნიშვნელოვან შედეგებს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემისთვის. კერძოდ, კვლევის ფარგლებში გამოვლენილი HCV/HBV კონფექციის პრევალენტობით შეგვიძლია შევფასოთ აღნიშნული პრობლემის აქტუალურობა ჩვენს ქვეყანაში. ასევე, შედეგები მოიცავს ინფორმაციას HBV ვაქცინის სეროკონვერსიასთან დაკავშირებულ რისკ-ფაქტორებზე. კვლევის შედეგები BMI-ს წარმოაჩენს, როგორც დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს, რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებელზე. აღნიშნული შედეგები მნიშვნელოვან ინფორმაციას წარმოადგენს ვაქცინაციის სტრატეგიების შემუშავებისთვის, კერძოდ საჭიროა სხვადასხვა ინტერვენციების მორგება კონკრეტულ პოპულაციებზე, რომლებიც იმყოფებიან HBV ვაქცინის შემცირებული იმუნოგენურობის მაღალი რისკის ქვეშ.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულება

1. C ან B ჰეპატიტის მონონფექციასთან შედარებით, HBV-HCV კონფექციას ღვიძლის დაავადების უფრო სწრაფი პროგრესირება და მძიმე მიმდინარეობა ახასიათებს, რა დროსაც უფრო მაღალია ღვიძლის ციროზის, ჰეპატოცელულარული კარცინომის განვითარების რისკი და ღვიძლის გადანერგვის საჭიროება.

2. C ჰეპატიტის სამკურნალო ახალი თაობის პირდაპირი მოქმედების პრეპარატების გამოყენების დაწყებასთან ერთად გაჩნდა მოსაზრებები და სამეცნიერო მტკიცებულებები, რომ კონფიცირებულ პაციენტებში C ჰეპატიტის მკურნალობის პროცესში ან დასრულების შემდგომ შესაძლებელია მოხდეს B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაცია.

3. HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებელზე შესაძლოა მოქმედებდეს სხვადასხვა რისკ-ფაქტორები, როგორებიც არის: სქესი, ასაკი, ნარკოტიკების მოხმარება, ალკოჰოლის მოხმარება და ჭარბი წონა ან სიმსუქნე.

ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

დისერტაცია შედგება რამოდენიმე ნაწილისგან. კერძოდ, იგი მოიცავს: შესავალს, კვლევის მიზნებს და ამოცანებს, მეთოდებს, შედეგებს, დისკუსიის ნაწილს, დასკვნებს და რეკომენდაციებს და ბოლოს გამოყენებული ლიტერატურის ბიბლიოგრაფიას.

დისერტაციაში გამოყენებულია სხვადასხვა სამეცნიერო ნაშრომების ინფორმაცია, რომელიც დეტალურად არის წარმოდგენილი ბიბლიოგრაფიის ნაწილში. სულ გამოყენებულ იქნა 110 სამეცნიერო ნაშრომში არსებული ინფორმაცია.

დისერტაციაში კვლევის შედეგების ნაწილი წარმოდგენილია გრაფიკების და ცხრილების სახით. სულ გამოყენებულია 19 გრაფიკი და 19 ცხრილი. დისერტაცია მოიცავს 97 გვერდს, რეფერენსები წარმოდგენილია APA სტილის გამოყენებით.

აპრობაცია

კვლევის შედეგების შეფასება და დამუშავება მოხდა თემასთან ახლოს მყოფი დარგების სპეციალისტების მიერ. კვლევის შედეგების წარდგენა მოხდა საერთაშორისო კონფერენციებზე. პირველად შედეგებზე მოვამზადეთ აბსტრაქტი საერთაშორისო კონფერენციისთვის, რომელიც გამოქვეყნდა პოსტერ-პრეზენტაციის სახით - International viral hepatitis elimination meeting (IVHEM)-ზე, ამსტერდამში, ნიდერლანდებში. ასევე, კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით მომზადდა მეორე აბსტრაქტი საერთაშორისო კონფერენციისთვის და გამოქვეყნდა პოსტერ-პრეზენტაციის სახით - The 11th International Conference on Health and Hepatitis in Substance Users (INHSU) კონფერენციაზე, რომელიც მიმდინარეობდა ჟენევაში, შვეიცარიაში.

კვლევის ძირითადი შედეგების რეზიუმე

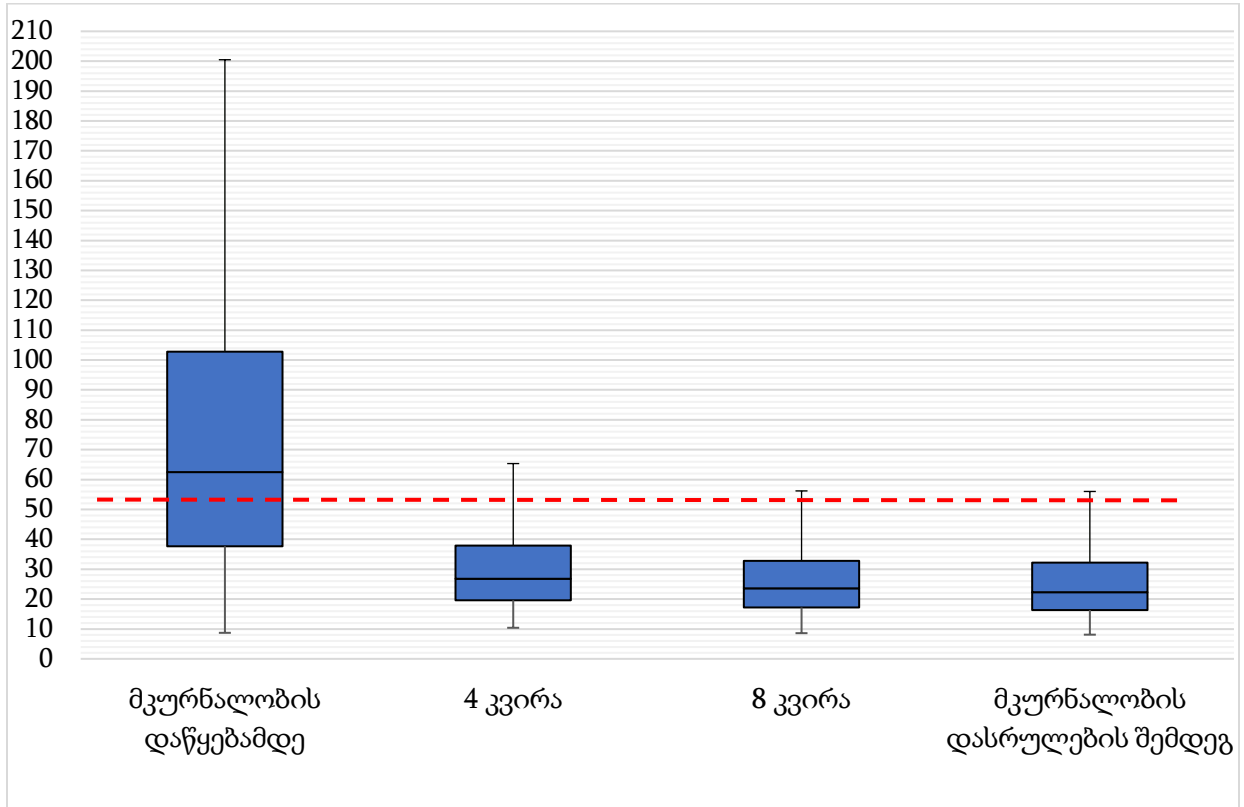
კვლევაში ჩართული იყო 1007 მონაწილე. მონაწილეთა უმრავლესობა (n=845, 83.9%) იყო მამაკაცი. რესპონდენტების 83.6% (n=842) იყო >35 წლის. მონაწილეთა უმრავლესობა (n=993, 98.6%) ეროვნებით იყო ქართველი. საცხოვრებელი ადგილის მიხედვით კვლევაში მონაწილეები შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: თბილისი - 78.5% (n=790) და რეგიონი - 21.5% (n=217). რესპონდენტების საშუალო სიმაღლე იყო 175.22 სმ (მინიმალური - 150 სმ და მაქსიმალური - 202 სმ), ხოლო საშუალო წონა - 85.92 კგ (მინიმალური - 41 კგ და მაქსიმალური - 180 კგ). კვლევაში მონაწილეების BMI მაჩვენებელი შემდეგნაირად გადანაწილდა: დაბალი წონა - 1.9% (n=15), ნორმალური წონა - 41.0% (n=317), ჭარბი წონა - 34.0% (n=263) და სიმსუქნე - 23.0% (n=178). რესპონდენტების 64.2% (n=586) მოიხმარდა ალკოჰოლს, ხოლო ალკოჰოლის წარსულში მოხმარება აღნიშნა მონაწილეთა 14.1%-მა (n=129). მათ შორის, ვინც მოიხმარდა ალკოჰოლს (n=586, 64.2%), ხშირი მოხმარება დააფიქსირა 26.4%-მა (n=154), საშუალო მოხმარება - 33.1%-მა (n=193), ხოლო იშვიათი მოხმარება - 40.5%-მა (n=236). კვლევაში

მონაწილეთა 2.3% (n=22) მოიხმარდა ნარკოტიკებს ინექციური გზით, ხოლო 50.8% (n=485) წარსულში მოიხმარდა. რესპონდენტების უმრავლესობა (n=634, 70.3%) იყო თამბაქოს მომხმარებელი, ხოლო 6.2% (n=56) წარსულში მოიხმარდა. კვლევაში მონაწილეების სექსუალური პარტნიორის HCV სტატუსი ცნობილი იყო მხოლოდ მონაწილეთა 64.0%-ში (n=644). საიდანაც, HCV დადებითი სტატუსი ჰქონდა 12.7%-ს (n=82). კვლევაში მონაწილეთა 4.7%-ს (n=45) ჰქონდა დიაბეტი. ჩანაცვლებით თერაპიაზე იმყოფებოდა რესპონდენტების 9.3% (n=82). კვლევაში მონაწილეთა 90.2%-ს (n=908) ჩაუტარდა SVR ანალიზი, საიდანაც 94.3% (n=856) განიკურნა HCV ინფექციისგან.

HCV გენოტიპების მიხედვით მონაწილეები შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: HCV გენოტიპი 1 – 28.7% (n=289), გენოტიპი 2 – 23.2% (n=234) და გენოტიპი 3 – 36.2% (n=365). მონაწილეთა 11.8%-ის (n=119) HCV გენოტიპის შესახებ ინფორმაცია ვერ მოიძებნა.

კვლევაში მონაწილეთა 32.9%-ს (n=327) ჰქონდა ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონე. მკურნალობის დაწყებამდე თრომბოციტების მომატებული რაოდენობა (>150 U/L) ჰქონდა რესპონდენტების 85.1%-ს (n=857). მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ თრომბოციტების მომატებული რაოდენობა დაფიქსირდა მონაწილეთა 53.9%-ში (n=141), 8 კვირის შემდეგ დაფიქსირდა 51.3%-ში (n=517), ხოლო მკურნალობის დასრულების შემდეგ - 52.0%-ში (n=524). მკურნალობის დაწყებამდე კვლევაში მონაწილეთა 37.2%-ს (n=375) მომატებული (>55 U/L) ჰქონდა ALT-ს მაჩვენებელი. მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ, ALT-ს მაჩვენებელი მომატებული ჰქონდა მონაწილეთა 3.2%-ს (n=32), 8 კვირის შემდეგ მომატებული ჰქონდა 2.7%-ს (n=27), ხოლო მკურნალობის დასრულების შემდეგ - 2.8%-ს (n=28).

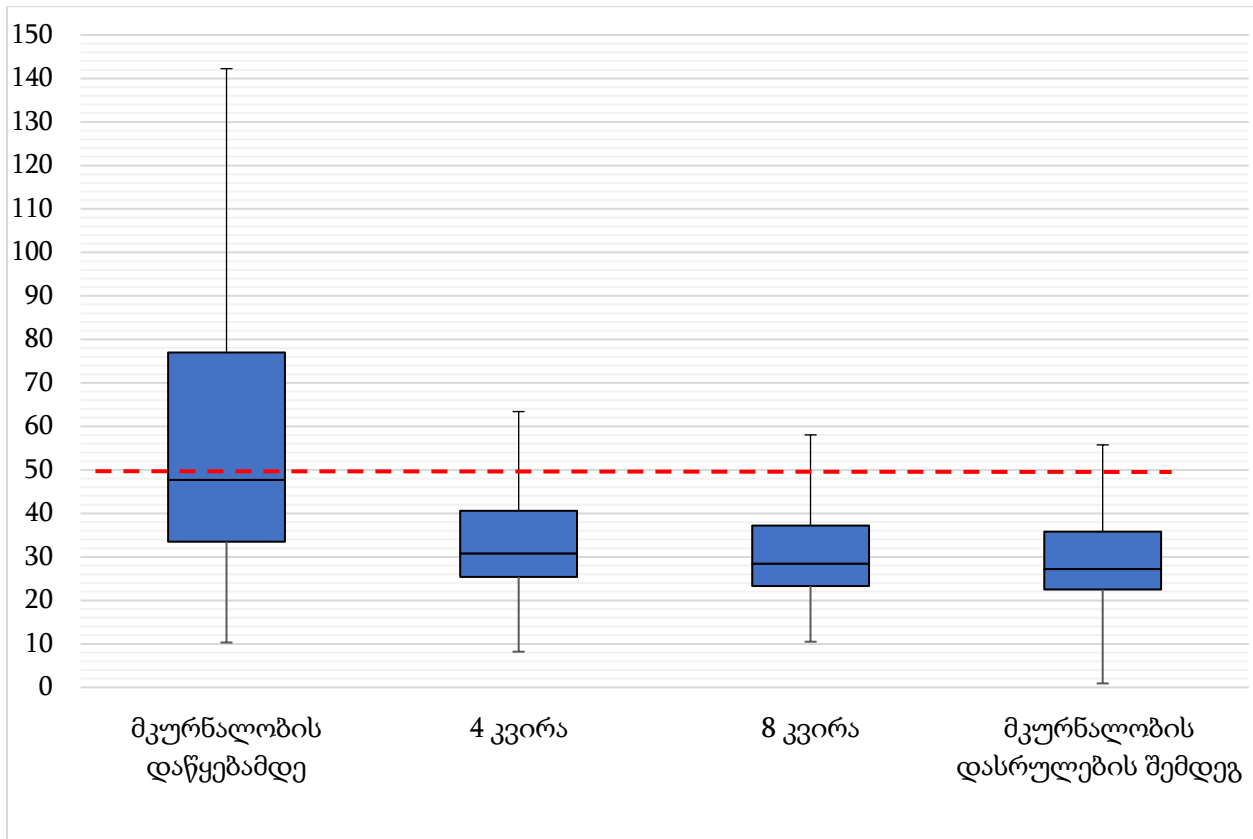
გრაფიკი 1. მონაწილეთა ALT-ს (U/L) რაოდენობრივი განაწილება მკურნალობის დაწყებამდე, დაწყებიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ



წითელი წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია ALT-ს ნორმის მაჩვენებელი (7-დან 55-მდე U/L).

მკურნალობის დაწყებამდე კვლევაში მონაწილეთა 23.9%-ს (n=241) მომატებული (>50 U/L) ჰქონდა AST-ს მაჩვენებელი. მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ, AST-ს მაჩვენებელი მომატებული ჰქონდა მონაწილეთა 2.7%-ს (n=27), 8 კვირის შემდეგ მომატებული ჰქონდა 2.6%-ს (n=26), ხოლო მკურნალობის დასრულების შემდეგ - 2.6%-ს (n=26).

გრაფიკი 2. მონაწილეთა AST-ს (U/L) რაოდენობრივი განაწილება მკურნალობის დაწყებამდე, დაწყებიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ



წითელი წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია AST-ს ნორმის მაჩვენებელი (7-დან 50-მდე U/L).

HCV/HBV კონფექცია

საერთო ჯამში, რესპონდენტების 97.4%-ს (n=981) ჰქონდა HCV მონონეგატიულობა, ხოლო დარჩენილ 2.6%-ს (n=26) - HCV/HBV კონფექცია. კონფიცირებული პაციენტების 92.3% მამაკაცი იყო (n=24).

ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, კონფიცირებული პაციენტების 69.2% (n=18) 35 წელს ზემოთ იყო.

საცხოვრებელი ადგილის მიხედვით კონფიცირებული პაციენტები შემდეგნაირად განაწილდა: თბილისი - 42.3% (n=11) და რეგიონი - 57.7% (n=15). HCV/HBV კონფიცირებულებში ნარკოტიკების ინტრავენური გზით მოხმარება არ დაფიქსირდა, მაგრამ დაფიქსირდა წარსულში მოხმარება (58.3%, n=14). ალკოჰოლის მოხმარება აღნიშნა 73.1%-მა (n=19), ხოლო წარსულში მოხმარდა 11.5% (n=3). თამბაქოს მოხმარდა HCV/HBV კონფიცირებული პაციენტების 68.0% (n=17), ხოლო წარსულში მოხმარდა 4.0% (n=1).

HCV მონონფიქციის მქონე პაციენტების 83.7% (n=821) მამაკაცი იყო. ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით HCV მონონფიქციურები შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: ≤35 წელი - 16.0% (n=157) და >35 წელი - 84.0% (n=824). აღნიშნული პაციენტების 79.0% (n=775) რეგიონიდან იყო. ნარკოტიკების ინტრავენური გზით მოხმარება დაფიქსირდა მონაწილეთა 2.4%-ში (n=22), ხოლო წარსულში მოხმარება - 50.6%-ში (n=471). ალკოჰოლის მოხმარება აღნიშნა მონაწილეთა 63.9%-მა (n=567), ხოლო წარსულში მოიხმარდა 14.2% (n=126). HCV მონონფიქციურები პაციენტების 70.4% (n=617) მოიხმარდა თამბაქოს, ხოლო 6.3%-მა (n=55) დააფიქსირა წარსულში მოხმარება.

კვლევაში მონაწილე HCV/HBV კონფიქციურები პაციენტების 23.1%-ს ჰქონდა ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონე (n=6). კონფიქციურები პაციენტები HCV გენოტიპის მიხედვით შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: გენოტიპი I – 25.0% (n=5), გენოტიპი II – 10.0% (n=2) და გენოტიპი III – 65.0% (n=13). SVR ტესტირების შედეგების მიხედვით, HCV/HBV კონფიქციურები პაციენტების 100% განიკურნა.

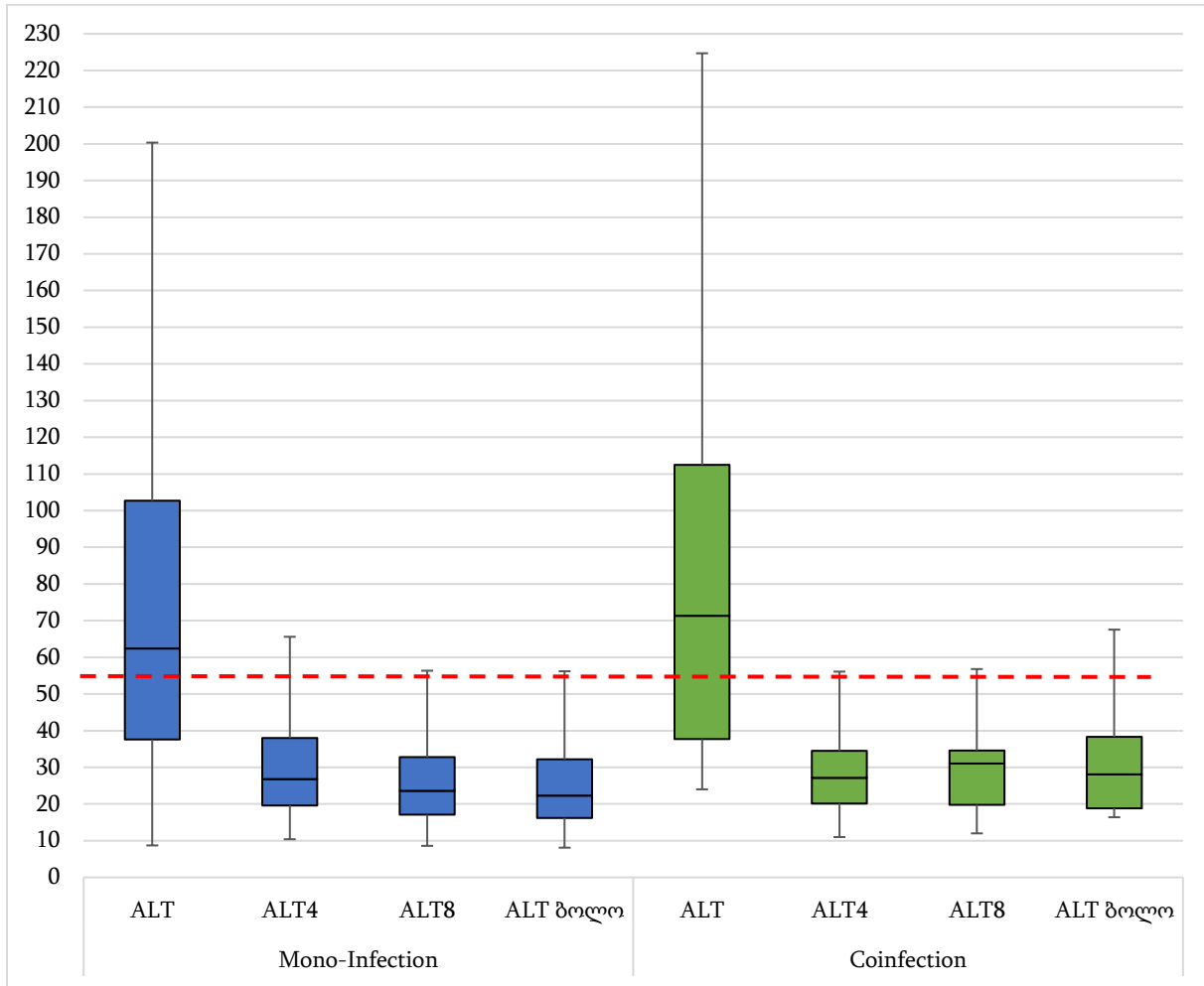
HCV მონონფიქციის მქონე პაციენტების 33.2%-ს (n=321) ჰქონდა ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონე. აღნიშნული პაციენტები HCV გენოტიპის მიხედვით შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: გენოტიპი I – 32.7% (n=284), გენოტიპი II – 26.7% (n=232) და გენოტიპი III – 40.6% (n=352). SVR ტესტირების შედეგების მიხედვით, HCV მონონფიქციურები პაციენტების 94.3% (n=836) განიკურნა ვირუსისგან.

ცხრილი 1. HCV მონონფიქციურები პაციენტების და HCV/HBV კონფიქციურები პაციენტების მონაცემები (აღწერილობითი სტატისტიკა)

მახასიათებლები	HCV მონონფიქცია	HCV/HBV კონფიქცია
ღვიძლის დაზიანების დონე		
მაღალი დაზიანება	647 (66.8%)	20 (76.9%)
მაღალი დაზიანება	321 (33.2%)	6 (23.1%)
HCV გენოტიპები		
გენოტიპი I	284 (32.7%)	5 (25.0%)
გენოტიპი II	232 (26.7%)	2 (10.0%)
გენოტიპი III	352 (40.6%)	13 (65.0%)
SVR შედეგი		
განიკურნა	836 (94.3%)	20 (100%)
არ განიკურნა	52 (5.9%)	0 (0.0%)

კვლევის განმავლობაში მონაწილეების უმრავლესობას ოთხჯერადად ჩაუტარდა ლაბორატორიულ მაჩვენებლებზე გამოკვლევა, კერძოდ: HCV ელიმინაციის პროგრამაში ჩართვამდე, მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ. შედეგების მიხედვით, მონაწილეების ALT მაჩვენებელი ოთხივე ტესტირების შემდეგ თითქმის მსგავსად განაწილდა HCV/HBV კონფიქციურულ და HCV მონონფიქციურულ პაციენტებში. კერძოდ, მკურნალობის დაწყებამდე ALT მედიანური მაჩვენებელი მომატებული (>55 U/L) იყო ორივე ჯგუფში, მაგრამ მკურნალობიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ აღნიშნული მაჩვენებელი ნორმის მაჩვენებელს საგრძნობლად ჩამოცდა.

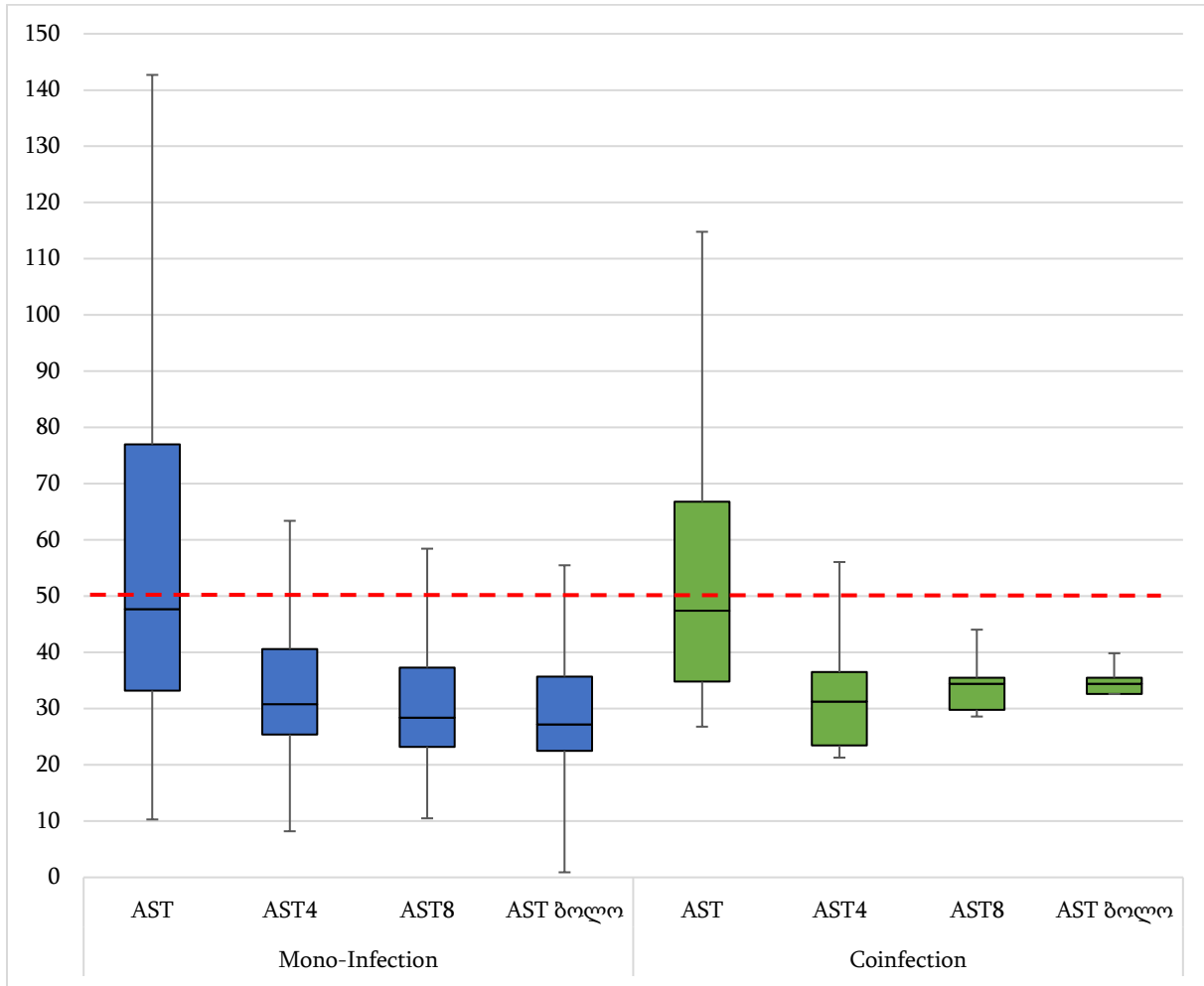
გრაფიკი 3. HCV მონონფიქციურები და HCV/HBV კონფიქციურები მონაწილეების ALT-ს (U/L) რაოდენობრივი განაწილება მკურნალობის დაწყებამდე, დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ, 8 კვირის შემდეგ და მკურნალობის დასრულების შემდეგ



*წითელი წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია ALT-ს ნორმის მაჩვენებელი (7-დან 55-მდე U/L).

მონაწილეების AST მაჩვენებელი ოთხივე ტესტირების შემდეგ თითქმის მსგავსად განაწილდა HCV/HBV კოინფიცირებულ და HCV მონონფიცირებულ პაციენტებში. კერძოდ, მკურნალობის დაწყებამდე AST მედიანური მაჩვენებელი მომატებული (>50 U/L) იყო ორივე ჯგუფში, მაგრამ მკურნალობიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ აღნიშნული მაჩვენებელი ნორმის მაჩვენებელს საგრძნობლად ჩამოცდა.

გრაფიკი 4. HCV მონონფიცირებული და HCV/HBV კოინფიცირებული მონაწილეების AST-ს (U/L) რაოდენობრივი განაწილება მკურნალობის დაწყებამდე, დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ, 8 კვირის შემდეგ და მკურნალობის დასრულების შემდეგ



*წითელი წყვეტილი ხაზით აღნიშნულია AST-ს ნორმის მაჩვენებელი (7-დან 50-მდე U/L).

HBV რეაქტივაცია

კვლევაში ჩართულ პაციენტებს, ვისაც აღმოაჩნდა HCV/HBV კოინფექცია (2.6%, n=26), HCV ელიმინაციის პროგრამით სარგებლობისას ჩაუტარდათ HBV DNA რაოდენობრივი განსაზღვრა PCR მეთოდის გამოყენებით. სამჯერადი (HCV ელიმინაციის პროგრამაში ჩართვამდე, მკურნალობის შუაში და მკურნალობის დასრულების შემდეგ) HBV PCR ტესტირება ჩაუტარდა 14 მონაწილეს (53.8%), ორჯერადი ტესტირება (მკურნალობის დაწყებამდე და დასრულების შემდეგ) ჩაუტარდა 10 მონაწილეს (38.5%), ხოლო HBV DNA ტესტირება ერთჯერადად ჩაუტარდა 2 მონაწილეს (7.7%). მათ შორის, ვისაც ჩაუტარდა HBV PCR ტესტირება, 2-მა პაციენტმა მხოლოდ ერთხელ ჩაიტარა ტესტირება, რის გამოც გამოეთიშნენ სტატისტიკურ ანალიზს. დარჩენილი 24 პაციენტის 50.0%-ში (n=12) დაფიქსირდა HBV ინფექციის რეაქტივაცია, საიდანაც 6 (50.0%) პაციენტს HCV ელიმინაციის პროგრამაში ჩართვამდე, HBV PCR ტესტირების შედეგი 0 ჰქონდა.

ცხრილი 2. პაციენტების HBV PCR ტესტირების შედეგები

N	1 PCR	2 PCR	3 PCR
მონაწილეები ვისთანაც დაფიქსირდა HBV რეაქტივაცია			
1.	0	-	152741

2.	0	-	4493
3.	0	-	70
4.	0	362	173240
5.	0	132	528
6.	0	0	165
7.	500	3250	2200
8.	466	70	2715
9.	638	2715	2638
10.	528	771	8982
11.	20365	24599	52369
12.	117	6556	14865
მონაწილეები, ვისთანაც არ დაფიქსირდა HBV რეაქტივაცია			
13.	440	250	180
14.	66	117	160
15.	1250	1400	1850
16.	0	0	0
17.	638	-	75
18.	411	-	1125
19.	362	-	563
20.	300	-	310
21.	160	-	0
22.	124	-	0
23.	91	-	141
24.	205800	0.0	0.0

ყველა კვლევაში მონაწილე პაციენტი (100%, n=12), ვისაც დაუდგინდა HBV რეაქტივაცია, მამაკაცი იყო. ასაკის ჯგუფების მიხედვით HBV რეაქტივაციის მქონე პაციენტები შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: ≤ 35 წელი - 50.0% (n=6) და >35 წელი - 50.0% (n=6). აღნიშნული მონაწილეების 50.0% (n=6) თბილისიდან იყო, ხოლო დარჩენილი 50.0% (n=6) - რეგიონიდან. ნარკოტიკების ინტრავენური გზით წარსულში მოხმარება აღნიშნა მონაწილეთა 45.5%-მა (n=5). ალკოჰოლს მოიხმარდა HBV რეაქტივაციის მქონე პაციენტების 66.7% (n=8), ხოლო წარსულში მოიხმარდა 16.7% (n=2). თამბაქოს მოიხმარდა აღნიშნული პაციენტების 66.7% (n=8). HBV რეაქტივაციის მქონე მონაწილეების 16.7%-ს (n=2) ჰქონდა ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონე. HCV გენოტიპების მიხედვით მონაწილეები შემდეგნაირად გადანაწილდნენ: გენოტიპი I – 18.2% (n=2), გენოტიპი II – 9.1% (n=1) და გენოტიპი III – 72.7% (n=8). SVR ტესტირების შედეგების მიხედვით, ყველა HBV რეაქტივაციის მქონე პაციენტი განიკურნა HCV ვირუსისგან.

ბივარიაციული ანალიზის შედეგები

HCV მონოინფიცირებული და HBV/HCV კოინფიცირებული პაციენტების მონაცემებს შორის ჩატარებული ბივარიაციული ანალიზის შედეგების მიხედვით, მამრობითი სქესის წარმომადგენლებში დაფიქსირდა უფრო მაღალი HCV/HBV კოინფექციის გავრცელების მაჩვენებელი (2.8%, n=24), შედარებით მდედრობითი სქესის მონაწილეებთან (1.2%, n=2), მაგრამ აღნიშნული განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (OR=2.3, 95% CI: 0.55-10.00). HCV/HBV კოინფექციის მაჩვენებელი უფრო ხშირად დაფიქსირდა ≤ 35 წლის მონაწილეებში (4.8%, n=8), შედარებით >35 წლის მონაწილეებთან (2.1%, n=18), აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა (OR=2.33, 95% CI: 1.00-5.50). ნარკოტიკების ინტრავენური გზით მომხმარებლებში/წარსულში მომხმარებლებში უფრო

მაღალი კონფიციენტების მაჩვენებელი დაფიქსირდა (2.8%), შედარებით მონაწილეებთან ვისაც არასოდეს მოუხმარია ნარკოტიკები ინტრავენური გზით (2.2%), მაგრამ აღნიშნული განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (OR=1.24, 95% CI: 0.55-2.83). კონფიციენტების შემთხვევები შედარებით ხშირად დაფიქსირდა თბილისში მცხოვრებ მონაწილეებში (5.1%), შედარებით რეგიონში მცხოვრებ მონაწილეებთან (1.9%). ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო იყო (OR=2.76, 95% CI: 1.25-6.10). ალკოჰოლის მომხმარებლებში/წარსულში მომხმარებლებში უფრო ხშირად დაფიქსირდა HCV/HBV კონფექციის შემთხვევები (3.1%), შედარებით მონაწილეებთან, ვინც საერთოდ არ მოიხმარდა ალკოჰოლს (2.0%), მაგრამ ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო (OR=1.54, 95% CI: 0.52-4.52). კონფექციის შემთხვევები უფრო ხშირად დაფიქსირდა იმ მონაწილეებში, ვინც არ მოიხმარდა თამბაქოს (3.3%), შედარებით თამბაქოს მომხმარებლებთან (2.6%), მაგრამ აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (OR=0.78, 95% CI: 0.32-1.90).

ცხრილი 3. HCV მონონფიცირებული პაციენტების და HCV/HBV კონფიცირებული პაციენტების სოციო-დემოგრაფიული მონაცემების შედარება

მახასიათებლები	HCV მონონფექცია	HCV/HBV კონფექცია	OR (95% CI)	p value
სქესი (N=1007)				
მამრობითი	821 (97.2%)	24 (2.8%)	2.3 (0.55-10.00)	0.24
მდედრობითი	160 (98.8%)	2 (1.2%)	1	
ასაკი (N=1007)				
≤35 წელი	157 (95.2%)	8 (4.8%)	2.33 (1.00-5.50)	0.04
>35 წელი	824 (97.9%)	18 (2.1%)	1	
საცხოვრებელი ადგილი (N=1007)				
რეგიონი	775 (98.1%)	15 (1.9%)	1	0.009
თბილისი	206 (94.9%)	11 (5.1%)	2.76 (1.25-6.10)	
IDU (N=955)				
მოიხმარს/ წარსულში მოიხმარდა	493 (97.2%)	14 (2.8%)	1.24 (0.55-2.83)	0.60
არა	438 (97.8%)	10 (2.2%)	1	
ალკოჰოლის მოხმარება (N=913)				
მოიხმარს/ წარსულში მოიხმარდა	693 (96.9%)	22 (3.1%)	1.54 (0.52-4.52)	0.43
არა	194 (98.0%)	4 (2.0%)	1	
თამბაქოს მოხმარება (N=902)				
მოიხმარს/ წარსულში მოიხმარდა	672 (97.4%)	18 (2.6%)	0.78 (0.32-1.90)	0.59
არა	205 (96.7%)	7 (3.3%)	1	

HCV/HBV კონფექციის შემთხვევები უფრო ხშირად დაფიქსირდა ღვიძლის დაზიანების დაბალი დონის მქონე მონაწილეებში (3.0%, n=20), შედარებით ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონის მქონე პაციენტებთან (1.8%, n=6), მაგრამ ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (OR=1.65, 95% CI: 0.66-4.16). HCV გენოტიპების მიხედვით, კონფიციენტების მაჩვენებლები შემდეგნაირად გადანაწილდა: გენოტიპი I – 1.7% (n=5), გენოტიპი II – 0.9% (n=2) და გენოტიპი III – 3.6% (n=11).

და მესამე გენოტიპებს შორის განსხვავება, HCV/HBV კონფიცირების მიხედვით, სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა ($p=0.04$). SVR შედეგების მიხედვით, ყველა კონფიცირებული პაციენტი სრულად განიკურნა ვირუსისგან.

ცხრილი 4. HCV მონონფიცირებული პაციენტების და HCV/HBV კონფიცირებული პაციენტების მონაცემების შედარება

მახასიათებლები	HCV მონონფიციცია	HCV/HBV კონფიციცია	OR (95% CI)	p value
ღვიძლის დაზიანების დონე (N=994)				
დაბალი დაზიანება	647 (97.0%)	20 (3.0%)	1.65 (0.66-4.16)	0.28
მაღალი დაზიანება	321 (98.2%)	6 (1.8%)	1	
HCV გენოტიპები (N=888)				
გენოტიპი I	284 (98.3%)	5 (1.7%)	2.04 (0.39-10.62)	0.39
გენოტიპი II	232 (99.1%)	2 (0.9%)	1	1
გენოტიპი III	352 (96.4%)	13 (3.6%)	4.28 (0.96-19.16)	0.04
SVR შედეგი (N=908)				
განიკურნა	836 (97.7%)	20 (2.3%)	-	0.27
არ განიკურნა	52 (100.0%)	0 (0.0%)	-	

HCV მკურნალობის დაწყებამდე, HCV/HBV კონფიციციის შემთხვევები უფრო ხშირად დაფიქსირდა მომატებული ALT-ს მქონე პაციენტებში (2.8%, $n=16$), შედარებით იმ პაციენტებთან, ვისაც ALT მაჩვენებელი ნორმაში ჰქონდა (2.3%, $n=10$), მაგრამ აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა ($OR=1.24$, 95% CI: 0.56-2.77). მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ, ALT-ს ანალიზი ჩატარდა კონფიცირებული პაციენტების მხოლოდ ნახევარს. მიღებული შედეგების მიხედვით, HCV/HBV კონფიცირებული პაციენტების პროცენტული განაწილება ჩატარებული ანალიზების მიხედვით შემდეგნაირად გადანაწილდა: ALT-ს ანალიზი მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის შემდეგ – ≤ 55 U/L მქონე პაციენტები – 1.6% ($n=10$) და >55 U/L მქონე პაციენტები – 1.3% ($n=1$). მკურნალობის დაწყებიდან 8 კვირის შემდეგ და მკურნალობის დასრულების შემდეგ, ყველა იმ კონფიცირებული პაციენტის ALT-ს მაჩვენებელი, რომელსაც ჩატარდა აღნიშნული ანალიზი, ნორმის ფარგლებში იყო (≤ 55 U/L). HCV მკურნალობის დაწყებამდე, HCV/HBV კონფიციციის შემთხვევები უფრო ხშირად დაფიქსირდა AST-ს ნორმის ფარგლებში მქონე პაციენტებში (2.8%, $n=15$), შედარებით იმ პაციენტებთან, ვისაც AST მაჩვენებელი მომატებული ჰქონდა (2.1%, $n=10$), მაგრამ აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა ($OR=1.32$, 95% CI: 0.59-2.97). მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ, AST-ს ანალიზი ჩატარდა კონფიცირებული პაციენტების მხოლოდ ნაწილს. მიღებული შედეგების მიხედვით, ყველა იმ კონფიცირებული პაციენტის AST-ს მაჩვენებელი, რომელსაც ჩატარდა აღნიშნული ანალიზები, ნორმის ფარგლებში იყო (≤ 50 U/L).

HBV რეაქტივაცია. ბივარიაციული ანალიზის შედეგები

HBV რეაქტივაციის შემთხვევები დაფიქსირდა მხოლოდ მამრობითი სქესის მქონე მონაწილეების 54.5%-ში ($n=12$), შედარებით მდედრობითი სქესის მონაწილეებთან, სადაც საერთოდ არ გამოვლენილა რეაქტივაციის შემთხვევა, შესაბამისად აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა ($p=0.14$). ასაკის ჯგუფების მიხედვით, HBV რეაქტივაცია უფრო მეტად დაფიქსირდა ≤ 35 წლის მონაწილეებში (85.7%, $n=6$), შედარებით >35 წლის ასაკის მონაწილეებთან

(35.3%, n=6). აღნიშნული განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა (OR=11.00, 95% CI: 1.06-114.08). რეგიონში მცხოვრები მონაწილეების 60.0%-ში (n=6) დაფიქსირდა HBV რეაქტივაცია, რაც შედარებით მაღალია თბილისში მცხოვრები მონაწილეების მაჩვენებელთან (40.0%, n=4), მაგრამ ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო (OR=2.00, 95% CI: 0.38-10.41). HBV რეაქტივაციის მაჩვენებელი ნარკოტიკების ინექციური გზით მოხმარების და ალკოჰოლის მოხმარების მიხედვით თანაბრად განაწილდა. მონაწილეების 57.1%-ში (n=4), რომლებიც არ მოიხმარდნენ თამბაქოს, დაფიქსირდა HBV რეაქტივაცია, რაც მაღალი მაჩვენებელია შედარებით თამბაქოს მოხმარებელ მონაწილეებთან (50.0%, n=8). შედეგების მიხედვით, ღვიძლის დაზიანების დაბალი დონის მქონე უფრო მეტ პაციენტს დაუდგინდა HBV რეაქტივაცია (55.6%, n=10), შედარებით ღვიძლის დაზიანების მაღალი დონის მქონე პაციენტებთან (33.3%, n=2), მაგრამ ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (OR=2.50, 95% CI: 0.36-17.31). HCV გენოტიპების მიხედვით, HBV რეაქტივაცია ყველაზე დიდი რაოდენობით დაფიქსირდა მესამე გენოტიპის მქონე პაციენტებში (61.5%, n=8), შემდეგ მეორე გენოტიპის მქონე პაციენტებში (50.0%, n=1) და ბოლოს პირველი გენოტიპის მქონე პაციენტებში (40.0%, n=2), მაგრამ აღნიშნული განსხვავებები სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (p=0.70).

HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის შედეგები

კვლევის აღნიშნულ ნაწილში სულ 431 მონაწილე იყო ჩართული. აქედან 62.2% (n=268) იყო მამაკაცი და 70.3% (n=303) >35 წლის. მონაწილეთა საშუალო ასაკი იყო 41,55. მონაწილეთა უმრავლესობა ქართველები იყვნენ (97.7%, n=421). მონაწილეთა 43.2%-ს (n=186) ჰქონდა ნორმალური წონა, 24.8%-ს (n=107) ჭარბი წონა და 17.6%-ს (n=76) ჰქონდა სიმსუქნე. მონაწილეთა 78.0% (n=336) მკურნალობდა HCV ელიმინაციის პროგრამით. მონაწილეთა 28.3%-მა (n=122) განაცხადა, რომ მოიხმარდა ნარკოტიკების ინექციური გზით, ხოლო 1.9% (n=8) იყო აქტიური მოხმარებელი. მონაწილეთა 41.8% (n=180) მოიხმარდა თამბაქოს, ხოლო 43.9% (n=189) - ალკოჰოლს. Anti-HBs ტესტირების შემდგომ, დადებითი შედეგი დაფიქსირდა მონაწილეთა 74.7%-ში (n=322).

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები დაფიქსირდა ანტი-HBs დადებით და უარყოფით მონაწილეებს შორის ქვემოთ მოყვანილ ცვლადებში. ვაქცინაციის შემდეგ ქალებს უფრო მეტად ჰქონდათ იმუნიტეტი (OR=1.85, 95% CI:1.15-2.98). რაც შეეხება BMI-ს, ნორმალური წონის მქონე მონაწილეებს მეტად ჰქონდათ დადებითი ტესტის შედეგი (83.9%), ჭარბი წონის (67.3%; OR=2.53, 95% CI:1.44-4.43) ან სიმსუქნის (63.2%; OR=3.03, 95% CI: 1.65-5.57) მქონე პაციენტებთან შედარებით. ვაქცინაციის (მესამე დოზა) და anti-HBs ტესტირების თარიღებს შორის დროის თვალსაზრისით, მონაწილეებს, რომლებიც აცრილი იყვნენ ≤ 12 თვით ადრე ჰქონდათ anti-HBs ტესტის დადებითი შედეგის უფრო მაღალი პრევალენტობა, ≥ 12 თვით ადრე ვაქცინირებულ მონაწილეებთან შედარებით (OR=1.88, 95% CI:1.09-3.25).

ცხრილი 51. პაციენტების მონაცემები და მათი შედარება anti-HBs შედეგების მიხედვით. *p<0.05

მახასიათებლები	Anti-HBs დადებითი	Anti-HBs უარყოფითი	p value	OR და 95% CI
სქესი				
ქალი	133 (81.6%)	30 (18.4%)	p=0.01*	1.85 (1.15-2.98)
კაცი	189 (70.5%)	79 (29.5%)		1
BMI				
ნორმალური წონა vs ჭარბი წონა	156 (83.9%)	30 (16.1%)	p=0.001*	2.53 (1.44-4.43)
	72 (67.3%)	35 (32.7%)		1
ნორმალური წონა vs სიმსუქნე	156 (83.9%)	30 (16.1%)	p<0.001*	3.03 (1.65-5.57)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)		1

ჰარბიწონა vs სიმსუქნე	72 (67.3%)	35 (32.7%)	p=0.56	1.20 (0.65-2.22)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)		1
ვაქცინაციის პირველ დოზას და anti-HBs ტესტირების თარიღს შორის არსებული დრო				
≤12 თვე	278 (76.8%)	84 (23.2%)	p=0.02*	1.88 (1.09-3.25)
>12 თვე	44 (63.8%)	25 (36.2%)		1

Anti-HBs შედეგების მიხედვით, ქვემოთ მოცემულ ცვლადებში სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები არ დაფიქსირდა. ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, anti-HBs დადებითობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო ≤35 წლის მონაწილეებში (80.5%, n=103), შედარებით >35 წლის მონაწილეებთან (72.3%, n=219). იმ პაციენტების უფრო მეტ ნაწილს გამოუმუშავდა B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რომელთაც არ ჰქონდათ HCV ინფექცია (76.8%, n=73), შედარებით C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებთან, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ HCV ელიმინაციის პროგრამაში (74.1%, n=249). Anti-HBs ანალიზის დადებითი შედეგი უფრო ხშირად დაფიქსირდა მონაწილეებში, რომლებიც არ მოიხმარდნენ თამბაქოს (77.6%, n=97), შედარებით თამბაქოს მომხმარებლებთან (72.6%, n=143). B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტისხეულები თითქმის თანაბარი რაოდენობით გამოუმუშავდა ნარკოტიკების ინტრავენური გზით მომხმარებლებში (75.0%, n=6) და დანარჩენ მონაწილეებში (74.0%, n=233). Anti-HBs ანალიზის დადებითი შედეგი უფრო ხშირად დაფიქსირდა მონაწილეებში, რომლებიც არ მოიხმარდნენ ალკოჰოლს (79.3%, n=92), შედარებით ალკოჰოლის მომხმარებლებთან (71.8%, n=148).

ლოჯისტიკური რეგრესიის ანალიზმა გამოავლინა მხოლოდ BMI, როგორც HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორი (ნორმალური წონა სიმსუქნის წინააღმდეგ: adjusted OR [aOR] = 2.97, 95% CI: 1.61-5.47; და ნორმალური წონა ჰარბი წონის წინააღმდეგ: aOR = 2.44, 95% CI: 1.38-4.32). შედეგების მიხედვით, ცვლადები: სქესი (aOR=1.50, 95% CI: 0.88-2.56) და ვაქცინაციის პირველ დოზას და anti-HBs ტესტირების თარიღს შორის არსებული დრო (aOR=1.34, 95% CI: 0.65-2.74), არ აღმოჩნდნენ HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორები

ცხრილი 6. პაციენტების მონაცემები და მათი შედარება anti-HBs შედეგების მიხედვით (ლოჯისტიკური რეგრესიის შედეგები)

მახასიათებლები	Anti-HBs დადებითი	Anti-HBs უარყოფითი	Adjusted OR და 95% CI
სქესი			
ქალი	133 (81.6%)	30 (18.4%)	1.50 (0.88-2.56)
კაცი	189 (70.5%)	79 (29.5%)	1
BMI			
ნორმალური წონა vs ჰარბი წონა	156 (83.9%)	30 (16.1%)	2.44 (1.38-4.32)
	72 (67.3%)	35 (32.7%)	1
ნორმალური წონა vs სიმსუქნე	156 (83.9%)	30 (16.1%)	2.97 (1.61-5.47)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)	1
ჰარბიწონა vs სიმსუქნე	72 (67.3%)	35 (32.7%)	1.20 (0.65-2.22)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)	1

ვაქცინაციის პირველ დოზას და anti-HBs ტესტირების თარიღს შორის არსებული დრო			
≤12 თვე	278 (76.8%)	84 (23.2%)	1.34 (0.65-2.74)
>12 თვე	44 (63.8%)	25 (36.2%)	1

დისკუსია

კვლევაში ჩართული 1007 მონაწილიდან, რომლებიც სარგებლობდნენ HCV ელიმინაციის პროგრამით, სადაც მათ ჩატარდათ HCV და HBV სკრინინგი, 2.6%-ს (n=26) ჰქონდა HCV/HBV კონფიციის მარკერების უფრო მაღალი იყო მამაკაცებში, ≤35 წლის მონაწილეებში, თბილისში მცხოვრებ მონაწილეებში და მესამე გენოტიპის მქონე პაციენტებში. მსგავსად ჩვენი კვლევის შედეგებისა, თითქმის მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა საქართველოში ჩატარებულ კვლევებშიც, სადაც მონაწილეობდა 52225 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობდნენ HCV ელიმინაციის პროგრამაში 2017 წლიდან 2022 წლამდე. აღნიშნულ კვლევაში HCV/HBV კონფიციის მარკერების 2.5% (n=1282) იყო, ხოლო 2019 - 2022 წლების მიხედვით ეს მარკერების 2.2%-დან 2.9%-მდე მერყეობდა. კონფიციის მარკერების უფრო ხშირად დაფიქსირდა 18-45 წლის მონაწილეებში, მამაკაცებში, ნარკოტიკების ინექციური გზით მომხმარებლებში და HCV მესამე გენოტიპის მქონე პაციენტებში (Senad Handanagic1, Shaun Shadaker1, Davit Baliashvili3, Irina Tskhomelidze3, 2023).

ALT-ს მედიანური მარკერების HCV მკურნალობის დაწყებამდე დაახლოებით 13%-ით მაღალი იყო კონფიციის მარკერების უფრო მაღალი იყო მამაკაცებში, შედარებით მონონიფიციურ პაციენტებთან (62 vs 71 U/L). ასევე, პაციენტების ორივე ჯგუფში საგრძნობლად შემცირდა ALT-ს მარკერების მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის გასვლის შემდეგ. აღნიშნული შედეგი გვიჩვენებს, რომ პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული საშუალებები დადებითად მოქმედებს ღვიძლის სტატუსზე მკურნალობის დაწყებიდან სულ რაღაც 4 კვირის გასვლის შემდეგ. მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის, 8 კვირის და მკურნალობის დასრულების შემდეგ გაკეთებული ანალიზების მიხედვით, ALT-ს და AST-ს მარკერების ნორმის ფარგლებში იყო როგორც კონფიციურ, ასევე მონონიფიციურ პაციენტებში.

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით, 24-დან 12 პაციენტში გამოვლინდა HBV რეაქტივაცია. ასევე, ALT-ს და AST-ს მედიანური მარკერები ოდნავ განსხვავდებოდა კონფიციურ და მონონიფიციურ პაციენტებში, კერძოდ აღნიშნული მარკერები უფრო მაღალი იყო კონფიციურ პაციენტებში, რაც შესაძლოა გამოწვეულია HBV ინფექციის რეაქტივაციით. სხვა კვლევების შედეგების მიხედვითაც, კონფიციურ პაციენტებში HCV ინფექციის DAA საშუალებებით ელიმინაციის შემდგომ, პაციენტების გარკვეულ ნაწილში შეიძლება განვითარდეს HBV რეაქტივაცია, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სერიოზული გართულებები (Bersoff-Matcha et al., 2017; C. J. Liu et al., 2009; Yeh et al., 2020). ასევე, აღსანიშნავია, რომ HBV რეაქტივაცია ხშირ შემთხვევაში მიმდინარეობს უსიმპტომოდ და მხოლოდ მცირე ნაწილი საჭროებს HBV მკურნალობას (Chen et al., 2017a; C. J. Liu et al., 2022). HCV ინფექციის მკურნალობა DAA-ით ან ინტერფერონისა და რიბავირინის გამოყენებით ამცირებს ღვიძლთან დაკავშირებულ ან ზოგად სიკვდილიანობას კონფიციურ პაციენტებში, რის გამოც HBV რეაქტივაციის რისკი დაუშვებელია, რომ მივიჩნიოთ HCV მკურნალობის გადადების მიზეზად (C.-J. Liu et al., 2014; Shih & Liu, 2020).

დასკვნები

ჩვენი კვლევა მოიცავს მნიშვნელოვან შედეგებს HCV/HBV კონფიციურ პაციენტების შესახებ, რომლებიც მკურნალობენ DAA-ით C ჰეპატიტის ვირუსზე. აღნიშნული შედეგების საფუძველზე

ექიმებს და ეპიდემიოლოგებს, რომლებიც მუშაობენ ვირუსული ჰეპატიტების განხრით, ექნებათ საჭირო ინფორმაცია კონფიცირებული პაციენტების მკურნალობის სწორი დაგეგმარებისთვის.

ჩვენი კვლევა გვაწვდის მნიშვნელოვან შედეგებს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემისთვის. კერძოდ, კვლევის ფარგლებში გამოვლენილი HCV/HBV კონფექციის პრევალენტობით შეგვიძლია შევავსოთ აღნიშნული პრობლემის აქტუალურობა ჩვენს ქვეყანაში.

ასევე, შედეგები მოიცავს ინფორმაციას HBV ვაქცინის სეროკონვერსიასთან დაკავშირებულ რისკ-ფაქტორებზე. კვლევის შედეგები BMI-ს წარმოაჩენს, როგორც დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს, რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს HBV ვაქცინის სეროკონვერსიის მაჩვენებელზე. აღნიშნული შედეგები მნიშვნელოვან ინფორმაციას წარმოადგენს ვაქცინაციის სტრატეგიების შემუშავებისთვის, კერძოდ საჭიროა სხვადასხვა ინტერვენციების მორგება კონკრეტულ პოპულაციებზე, რომლებიც იმყოფებიან HBV ვაქცინის შემცირებული იმუნოგენურობის მაღალი რისკის ქვეშ.

რეკომენდაციები

HCV/HBV კონფექციის შემთხვევების სრულად სამართავად, HCV ელიმინაციის პროგრამაში ჩართულ პაციენტებში აუცილებელია ჩატარდეს HBV DNA რაოდენობრივი ანალიზი პერიოდულად, რათა შეფასდეს B ჰეპატიტის რეაქტივაციის სტატუსი.

ასევე, მნიშვნელოვანია ყველა იმ პაციენტის ვაქცინაცია B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინით, რომელთაც არ ექნებათ ინფექცია გადატანილი ან ვაქცინაცია ჩატარებული.

HCV/HBV კონფექციის შემთხვევების შესამცირებლად, ჩვენი რეკომენდაციაა, რომ გაუმჯობესდეს სამედიცინო პერსონალის და პაციენტების ცოდნისა და ინფორმირებულობის დონე HBV ვაქცინაციის შესახებ,

ასევე გაუმჯობესდეს HBV ვაქცინის ხელმისაწვდომობა პაციენტებისათვის.

ასევე რეკომენდირებულია, ვაქცინაციის შემდგომ გამომუშავებული იმუნიტეტის ყოველწლიური მონიტორინგი, რათა გამოვლინდეს ისეთი შემთხვევები, სადაც არ გამომუშავდა იმუნიტეტი და მოხდეს მათი ვაქცინაცია დამატებითი დოზის გამოყენებით.

იმის გათვალისწინებით, რომ HCV/HBV კონფიცირებულ პაციენტებს აქვთ ღვიძლის დაავადებების პროგრესირების და HBV რეაქტივაციის მაღალი რისკი, HCV მკურნალობის პროცესში რეკომენდირებულია პროფილაქტიკური HBV საწინააღმდეგო თერაპია.

დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული პუბლიკაციების ნუსხა:

- 1.Giorgi Kanchelashvili, George Kamkamidze, Meri Davitadze, Nino Bzishvili, Tinatin Abzianidze, Lasha Gulbiani, Maia Butsashvili. Seroconversion of hepatitis B vaccine among patients from outpatient clinic in Georgia. *Vaccine X*. 2023 Dec; 15:100375. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100375.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259013622300116X>
- 2.Abzianidze T., Kajaia M., Gamezardashvili A., Kanchelashvili G., Abashidze G., Butsashvili M. Association of quality of life with liver fibrosis among patients treated for hepatitis C in Georgia. *Georgian Med News*. 2022 Jan;(322):32-37.
- 3.Gamezardashvili A., Kanchelashvili G., Gulbiani L., Chikovani N., Kajaia M, Kamkamidze G. Knowledge related to HIV/TB/HCV among primary health care workers about and the integrated screening in Kvemo Kartli Region. *Georgian Med News*. 2022 Jan;(322):38-43.



The University of Georgia

School of Health Sciences

PhD program: Public health

Manuscript right

Giorgi Kanchelashvili

Epidemiology of hepatitis C and B co-infection in Georgia

A Thesis Presented to Obtain the Academic Degree of Doctor of Public Health

Dissertation Herald

Specialty 0904 - Public Health

Tbilisi

2024

The dissertation is conducted under the auspices of the University of Georgia's School of Health Sciences.

Composition of the Dissertation Committee

Chair: Prof. Otar Toidze, MD, PhD

Scientific Supervisor: Prof. George Kamkamidze, MD, MS, PhD

Internal Expert: Prof. Nata Kazakhashvili, MD, PhD

External expert: Mamuka Zakalashvili, MD, PhD

External expert: Elene Pachkoria, MD, PhD

External expert: Prof. Elza Nikoleishvili, MD, PhD

The dissertation defense is scheduled for April 16, 2024, at 4:00 PM.

Address: Tbilisi, Kostava 77a, #519 auditorium.

The dissertation is available at the University of Georgia Library.

The dissertation herald was sent in February 22, 2024

Secretary of the Dissertation Council: Natia Manjikashvili

Introduction

Hepatitis B (HBV) and C viruses pose significant public health challenges globally. They are the leading cause of chronic liver diseases (Nouroz et al., 2015). Hepatitis C virus (HCV) belongs to the Flaviviridae family, characterized by a single-stranded RNA structure. Upon entry into the human body, HCV damages hepatocytes, liver cells, and is a major contributor to chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, significantly impacting global morbidity and mortality rates (Zumaeta Villena, 2006). According to the World Health Organization, approximately 58 million people worldwide suffered from chronic hepatitis C in 2023, with 1.5 million new cases reported annually. The global burden of chronic hepatitis C affects around 3.2 million adults and children, with 290,000 deaths attributed to it in 2019, primarily due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (World Health Organization, n.d.-b).

Hepatitis C virus remains a critical issue in Georgia as well. In 2021, the National Center for Disease Control and Public Health recorded 2,727 new cases of HCV infection in Georgia (Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labor, 2022). A national HBV and HCV seroprevalence survey conducted in 2021, involving 8,710 participants, revealed an anti-HCV prevalence of 6.8% (95% CI: 5.9 – 7.7) and an HCV RNA positivity rate of 1.8% (95% CI: 1.3 – 2.4), indicating approximately 48,600 individuals with chronic HCV infection. Compared to the 2015 study, anti-HCV rates have declined (2015 – anti-HCV prevalence - 7.7%). There is also a significant reduction in the HCV RNA prevalence rate, which was 5.4% in 2015 (95% CI: 4.5 – 6.3, $p < 0.0001$). The prevalence of chronic hepatitis C has decreased across all age groups, notably among those aged 40–49 (9.8% in 2015 and 2.7% in 2021) and 50–59 years (8.7% in 2015 and 1.6% in 2021) (CDC et al., 2021).

Similarly, Hepatitis B virus poses a significant challenge worldwide. Upon entering the human body, it damages liver cells, leading to both acute and chronic forms of the disease. Chronic hepatitis B is a major cause of chronic liver diseases such as hepatocellular carcinoma and cirrhosis (CDC, n.d.-c; Hepatitis B - FAQs, Statistics, Data, & Guidelines | CDC, n.d.; World Health Organization, n.d.-a). While adult-acquired hepatitis B infection results in chronic hepatitis in less than 5% of cases, infection during infancy and early childhood leads to chronic hepatitis in about 95% of cases. The hepatitis B virus can survive in the environment for up to 7 days and, upon re-entry into the body, can cause acute and/or chronic infection. The incubation period ranges from 30 to 180 days, with the virus detectable 30-60 days after infection, often progressing to chronic hepatitis B, especially when transmitted from mother to child or during childhood. According to the World Health Organization, approximately 296 million people worldwide were infected with the chronic form of hepatitis B virus in 2019, with 1.5 million new cases reported. In 2019, about 820,000 deaths were attributed to hepatitis B virus, with cirrhosis and hepatocellular carcinoma being the most frequent diagnoses (WHO, n.d.-a).

In Georgia, hepatitis B virus remains a significant concern. In 2021, a national hepatitis B and C seroprevalence survey conducted among individuals aged 18 and above revealed an anti-HBc prevalence of 21.7% (95% CI: 20.4 – 23.2) and an HBsAg prevalence of 2.7% (95% CI: 2.2 - 3.4), indicating that 2.7% of the adult population in Georgia has chronic hepatitis B virus. The prevalence rates of anti-HBc and HBsAg have decreased compared to the 2015 study, where the anti-HBc prevalence was 25.9% (95% CI: 24.1 – 27.6; $p < 0.001$) and HBsAg prevalence was 2.9% (95% CI: 2.4 – 3.5) (Graph 2) (Kasradze et al., 2020a).

Vaccination stands as the most effective means of preventing hepatitis B virus infection, a measure available since 1982 (Chang & Chen, 2015; WHO, n.d.-b). The hepatitis B vaccine contains the hepatitis B surface antigen (HBsAg), a crucial protein sourced from the virus's surface. By stimulating the immune system to produce antibodies against HBsAg, the vaccine confers protection against HBV infection (Venkatakrishnan &

Zlotnick, 2016). Typically, HBV vaccination entails three doses administered over six months, although four doses are also feasible. The initial dose can be administered at any age, followed by the second dose a month later and the final dose at least six months after the first (CDC, n.d.-a; H. Zhao et al., 2020). Chronic hepatitis B, characterized by the prolonged presence of the virus in the body, often manifests without noticeable symptoms. Nevertheless, it can lead to liver damage, cirrhosis, liver cancer, and even death. Moreover, individuals with chronic hepatitis B can unknowingly transmit the virus, underscoring the importance of vaccination in preventing HBV infection.

The HBV vaccine can be administered alone or in conjunction with other vaccines and is recommended for everyone, including pregnant or nursing mothers and those with chronic illnesses. Following vaccination, patients may experience mild side effects such as groin area pain, fever, headache, and fatigue. Severe allergic reactions post-vaccination are exceedingly rare, rendering the vaccine used to prevent hepatitis B virus infection even safer and more crucial (Hepatitis B Vaccine Information Statement | CDC, n.d.; S. Jiang et al., 2023; Qiu et al., 2024). A meta-analysis encompassing 11,090 participants aged 5 to 20 years, vaccinated with the hepatitis B vaccine across 22 studies, demonstrated the vaccine's high efficacy against the virus, with no instances of chronic HBV infection among participants (Poorolajal et al., 2010).

In Georgia, hepatitis B vaccination has been integrated into the national immunization calendar since 2002 (Kasradze et al., 2020b). The population born before 2002 constitutes a primary risk group as most remain unvaccinated against HBV. Thus, it is imperative to vaccinate individuals who have not received HBV vaccination or have chronic or acute HBV infection.

Since 2015, Georgia has implemented a hepatitis C elimination program, encompassing free screening of citizens for HCV infection antibodies and, upon positive results, free HCV RNA research to identify patients with chronic hepatitis C for inclusion in a free treatment program employing direct-acting antiviral drugs (DAAs) ("On Approval of the State Program for the Management of Hepatitis C" on Amendments to Resolution No. 169 of the Government of Georgia of April 20, 2015 | LSI "Legislative Bulletin of Georgia", n.d.; Decree of the Government of Georgia #1704 of August 18, 2016 "Elimination of Hepatitis C in Georgia on the approval of the national strategy for 2016-2020" - Google Search, n.d.; Gamkrelidze et al., 2023; Mitruka et al., 2015). According to December 2021 data, within this program, 2.2 million people aged over 18 were screened, revealing 146,778 (6.8%) with HCV antibodies. Among men, individuals aged 40-49 (20.8%) and 30-39 years (11.4%) exhibited the highest anti-HCV positivity rates. Conversely, women's anti-HCV positivity rates were distributed across age groups: 50-59 years - 4.6%, 60-69 years - 4.3%, and over 70 years old - 4.5%. Regarding children, 355,905 under-18s were screened from 2015 to December 2021, with 971 (0.3%) testing positive for anti-HCV (CDC et al., 2021). During this period, 123,914 people with positive anti-HCV results were identified, of which 79% (n=97,737) had a positive HCV RNA result. Among these, 79% (n=97,737) engaged in treatment, with 95% (n=74,472) completing it. The HCV elimination program boasts a cure rate of 98.5%, one of the highest globally (CDC et al., 2021; Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labor, 2022). Patients enrolled in this program, who lack chronic hepatitis B and have never been infected or vaccinated with the hepatitis B vaccine, receive free HBV vaccination from the program.

HCV and HBV infections primarily spread through blood contact. Common transmission mechanisms include injection drug use, risky medical procedures, perinatal transmission, unprotected sexual contact, hemodialysis, dental and salon services, blood transfusions, and organ transplants (Koopsen et al., 2023; Soza et al., 2010). A 2021 seroprevalence survey in Georgia highlighted injecting drug use, blood transfusions, tattoo and piercing procedures, frequent dental services, medical manipulations, and unprotected sexual contacts as primary risk factors for hepatitis C (Baliashvili et al., 2022; Gamkrelidze et al., 2023; Hagan et al., 2019).

HBV-HCV co-infection, compared to mono-infection, typically manifests with a swifter progression and severe liver disease, including a higher risk of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and the need for liver transplantation. Both infections share common transmission routes such as parenteral transmission, medical and dental treatment with non-sterile instruments, blood transfusions, vertical transmission, and sexual intercourse, thus predisposing individuals to HCV/HBV co-infection (Anvari et al., 2023; Butt et al., 2020; Konstantinou & Deutsch, 2015; C.-J. Liu et al., 2014; C. J. Liu et al., 2019; W. T. Yang et al., 2016; Zeng et al., 2023; J. F. Zhao et al., 2023). Globally, co-infection rates range from 1-15%, with variation by geographic location, notably higher rates observed in regions where both infections are prevalent (Konstantinou & Deutsch, 2015; Yu et al., 2015).

The introduction of direct-acting drugs for HCV treatment raised concerns regarding hepatitis B virus reactivation during or after hepatitis C treatment in co-infected patients. Close monitoring for hepatitis B reactivation is thus recommended, with one meta-analysis reporting a 14.1% rate of HBV reactivation post-HCV treatment, particularly during treatment, necessitating anti-HBV therapy in 12% of cases (Chen et al., 2017b; Bersoff-Matcha et al., 2017; X. W. Jiang et al., 2018). However, recommendations from international associations such as EASL and AASLD regarding HBV reactivation during HCV treatment diverge (Cheng et al., 2020; Pawlotsky et al., 2020; Terrault et al., 2018).

Georgia's HCV Elimination Program, initiated in April 2015, provides free HCV diagnostics and DAA treatment. It also offers free HBV screening and vaccination to all hepatitis C patients (Mitruka et al., 2015). A study among program participants revealed a 2.5% HCV/HBV co-infection rate in Georgia, with rates fluctuating between 2.2% and 2.9% from 2019 to 2022. The findings indicated that the co-infection rate between 2019 and 2022 fluctuated between 2.2% and 2.9%. Notably, co-infection rates were elevated among individuals aged 18-45 years, males, injecting drug users, and patients with HCV genotype III (Senad Handanagic¹, Shaun Shadaker¹, Davit Baliashvili³, Irina Tskhomelidze³, 2023).

During HCV/HBV co-infection, replication of either virus may be halted, with one virus often dominant or dominance alternating between the two. The chronology of infection, i.e., which virus was contracted first, also influences dominance. Advanced laboratory technologies enable comprehensive control of virus replication, determining dominance and identifying reactivation cases.

Research goals and objectives:

The primary objective of this study was to investigate hepatitis B co-infection among patients enrolled in the hepatitis C elimination program. The study aimed to assess the association between mono-infection and co-infection with clinical and laboratory indicators. Additionally, it sought to evaluate the seroconversion rate of the HBV vaccine among patients who received it. Furthermore, the study aimed to analyze the relationship between the HBV vaccine seroconversion rate and various factors, including alcohol consumption, tobacco use, HCV infection, BMI, sex, and the interval between vaccination and anti-HBs analysis.

Tasks implemented to achieve the stated goals:

- Assessing the prevalence of HCV/HBV co-infection
- Evaluating the clinical and laboratory indicators of patients
- Analyzing the association of HCV/HBV co-infection with clinical and laboratory parameters and the outcomes of antiviral treatment
- Determining the dynamics of hepatitis B DNA in HCV/HBV co-infected patients
- Assessing the HBV vaccine seroconversion rate

Research Methods

HCV/HBV coinfection

Sample size thresholding was done using the methodology provided for descriptive studies (source: www.openepi.com), where the expected proportion was set at 0.50 (which maximizes the sample size). The degree of precision (margin of error) of the study was set at ± 0.05 , the confidence level at 95%, and the corresponding population size at 2.5 million. We defined the design effect as equal to 1.5. To calculate the total number of subjects to be included in the study, we also took into account the loss rate, the maximum of which was determined to be 15%. According to the methodology, the minimum sample size was 664 participants. The study subjects were selected from the base of the HCV elimination provider clinic, "Neolab," where the examination and treatment of hepatitis C patients were carried out within the framework of the HCV elimination program. All citizens of Georgia who have current HCV infection, determined by HCV RNA or HCV core antigen testing, have the right to participate in the HCV elimination program. The selection of participants was carried out in stages from July 2021 to April 2023. Study participants were patients aged ≥ 18 years who had chronic hepatitis C and were enrolled in an HCV elimination program. The study cohort was followed from diagnosis to assessment of treatment response (including SVR assessment). Before starting HCV treatment, patients were categorized as follows: HCV monoinfected, HCV-HBV coinfecting (HBsAg positive), and HBV immune but not infected (anti-HBs or anti-HBc positive, HBsAg negative). Socio-demographic and general data of all patients (age, sex, weight, height, ethnicity, alcohol consumption, IDU, and tobacco use) and results of various laboratory analyses (HBsAg, anti-HBs, HBV PCR quantitative, HCV PCR quantitative, HCV genotyping, SVR results, liver functions, complete blood count, liver elastography (fibroscan) results, and FIB-4 test) were obtained from the clinic database. Liver function and blood count results of patients Liver fibrosis stage were defined at baseline; a high level of liver damage was defined as fibroscan level $\geq F3$ or FIB-4 score >3.25 , and a low level of liver damage was defined as fibroscan level $<F3$ or FIB-4 Score <1.45 . Fibroscan results were prioritized for all determinations. We chose alanine aminotransferase (ALT - normal value from 7 to 55 U/L), aspartataminotransferase (AST - normal value from 7 to 50 U/L), platelets (PLT - normal value ≤ 150 U/L), hemoglobin (normal range - 11.7 to 17 g/L), direct bilirubin (normal range - <0.25 mg/dl), and total bilirubin (normal range - <1.1 mg/dl) levels, obtained in four stages: before the start of treatment, 4 weeks after the start of treatment, 8 weeks, and after the end of treatment. Also, the results of participants' gammaglutamyltransferase (GGT - normal range 11 to 50 U/L) and alkaline phosphatase (ALP - normal range 26 to 117 U/L) test results, which were performed before starting HCV treatment, were obtained. All patients were treated with direct-acting antivirals (DAAs) in a 12- or 24-week regimen. HCV/HBV co-infected patients in the study cohort underwent quantitative HBV PCR analysis three times during HCV treatment (at the beginning, middle, and end of treatment) to assess the incidence of HBV reactivation.

Part of the HBV Vaccine Seroconversion Evaluation

A proportion of patients who received the anti-HBV vaccine as part of the HCV elimination program were tested for anti-HBs to assess the rate of HBV vaccine seroconversion. Other patients (anti-HCV negative patients) who had HBV vaccination but were not included in the HCV elimination program were also added to the group of mentioned patients. Some of the mentioned patients had HBV vaccination at the "Neolab" clinic. Those vaccinated at another clinic provided documentary material confirming their history of HBV vaccination. To meet the inclusion criteria, all participants had to have received a three-dose HBV vaccination before the study. Patients with chronic HCV virus were vaccinated three times at 0, 1, and 2 months. Other patients without chronic HCV infection were vaccinated three times at 0, 1, and 6 months. Participants received HBV vaccination using Euvax B vaccine (serial number: WVA22503, manufacturer: LG Chem, Korea)

or Engerix-B vaccine (serial number: AHBVD044A0, manufacturer: GlaxoSmithKline, Turkey). Both vaccines have been pre-qualified by the WHO and have a similar composition: 1 ml of vaccine contains 20 µg of HBsAg adsorbed to 0.5 mg of aluminum in the form of aluminum hydroxide.

The primary outcome measure of this study was seroconversion following the third dose of the HBV vaccine. Participants were empirically divided into two age groups: ≤35 years and >35 years. Participants were tested for the presence of anti-HBs antibodies and a positive anti-HBs test result was defined as a level of ≥10 mIU/mL as per the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommendations, indicating immunity to HBV infection. Anti-HBs testing was carried out minimum 1 month after the third dose of vaccine. HBV serological testing was done by a fully automated chemiluminescence immunoassay (CLIA) with Abbott architect i1000SR. Participants with a level of <10 mIU/mL or a negative anti-HBs test result were considered non-immune to HBV infection. Normal body weight was defined as BMI of 18.5-24.9 kg/m², and overweight and obese were defined as BMI 25-29.9 kg/m² and ≥30 kg/m², respectively.

Ethical Side of Research

A research ethics committee opinion was obtained from the Health Research Union (HRU) Ethics Committee (2021-09). The principle of anonymity was observed during data collection and statistical analysis. The data were obtained from the de-identified database of the clinic; therefore, the identity of the participants was not recorded in the database. Each patient was assigned an identification number, after which the data were processed. An informed consent form was obtained from patients who underwent HBV PCR quantitative analysis.

Statistical Analysis

Data entry and statistical analysis were performed using SPSS 23.0 software (Chicago, IL). The results present the results of descriptive statistics and bivariate analysis, for which we used Chi-square tests and T-tests. Results present odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (CIs) for HCV-HBV co-infection and HCV mono-infection by demographic characteristics, clinical parameters, risk factors, and treatment outcomes. With the ORs used in the results, we also estimated the HBV vaccine seroconversion rate by sex, tobacco use, alcohol use, HCV infection, and BMI. In addition, we used a logistic regression model to identify independent risk factors for low HBV vaccine seroconversion rates. Covariates that were significant in bivariate analysis were entered into the model, and fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow test.

Scientific novelty and practical value of the study

The findings presented in this paper offer crucial insights into HCV/HBV co-infected patients undergoing treatment with hepatitis C antiviral drugs. These results equip healthcare professionals and epidemiologists specializing in viral hepatitis with essential data for accurately planning the treatment of co-infected individuals. Specifically, the study underscores the importance of prophylactic anti-HBV therapy for HCV/HBV co-infected patients receiving treatment for HCV infection. Additionally, in accordance with the recommendations outlined in the paper, it emphasizes the imperative of not withholding anti-hepatitis C treatment due to the risk of HBV reactivation in co-infected patients. To comprehensively manage cases of HCV/HBV co-infection, periodic HBV DNA quantitative analysis is advocated to assess the status of hepatitis B reactivation among patients enrolled in an HCV elimination program.

Our research holds significant implications for the public health system. Notably, by identifying the prevalence of HCV/HBV co-infection, we can gauge the magnitude of this issue within our country. Furthermore, the study sheds light on the risk factors associated with HBV vaccine seroconversion, with BMI emerging as an

independent risk factor potentially influencing HBV vaccine seroconversion rates. These insights are instrumental in informing the development of vaccination strategies, particularly underscoring the necessity of tailoring interventions to specific populations at heightened risk of diminished immunogenicity of the HBV vaccine.

Highlights

1. Compared to hepatitis C or B mono-infection, HBV-HCV co-infection is associated with a more rapid progression and severe course of liver disease. This heightened severity increases the risk of developing liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and the necessity for liver transplantation.
2. The advent of new-generation direct-acting drugs for hepatitis C treatment has brought forth opinions and scientific evidence suggesting that reactivation of the hepatitis B virus may occur in co-infected patients during or after hepatitis C treatment. This underscores the importance of vigilant monitoring and proactive management of HBV reactivation in co-infected individuals undergoing hepatitis C therapy.
3. The seroconversion rate of the HBV vaccine can be influenced by various risk factors, including sex, age, drug use, alcohol consumption, and overweight or obesity. Recognizing these factors is crucial for optimizing vaccination strategies and ensuring adequate immune response to the HBV vaccine, particularly in high-risk populations.

The structure and volume of the thesis

The dissertation is structured into several sections, encompassing: an introduction, research goals and objectives, methods, results, discussion, conclusions and recommendations, and a bibliography of utilized literature.

A comprehensive array of scientific works contributes to the dissertation, meticulously detailed in the bibliography. A total of 110 scientific papers were consulted to enrich the research.

The presentation of research findings incorporates the use of graphs and tables, totaling 19 each, to enhance clarity and comprehension. The thesis spans 97 pages, adhering to APA referencing style for citations and bibliography.

Aprobation

The research outcomes underwent rigorous evaluation and analysis by specialists within relevant fields. Furthermore, the findings were disseminated at international conferences, underscoring their significance and impact. Abstracts detailing the initial research results were presented and published as poster presentations at prominent conferences such as the International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM) in Amsterdam, the Netherlands, and the 11th International Conference on Health and Hepatitis in Substance Users (INHSU) in Geneva, Switzerland.

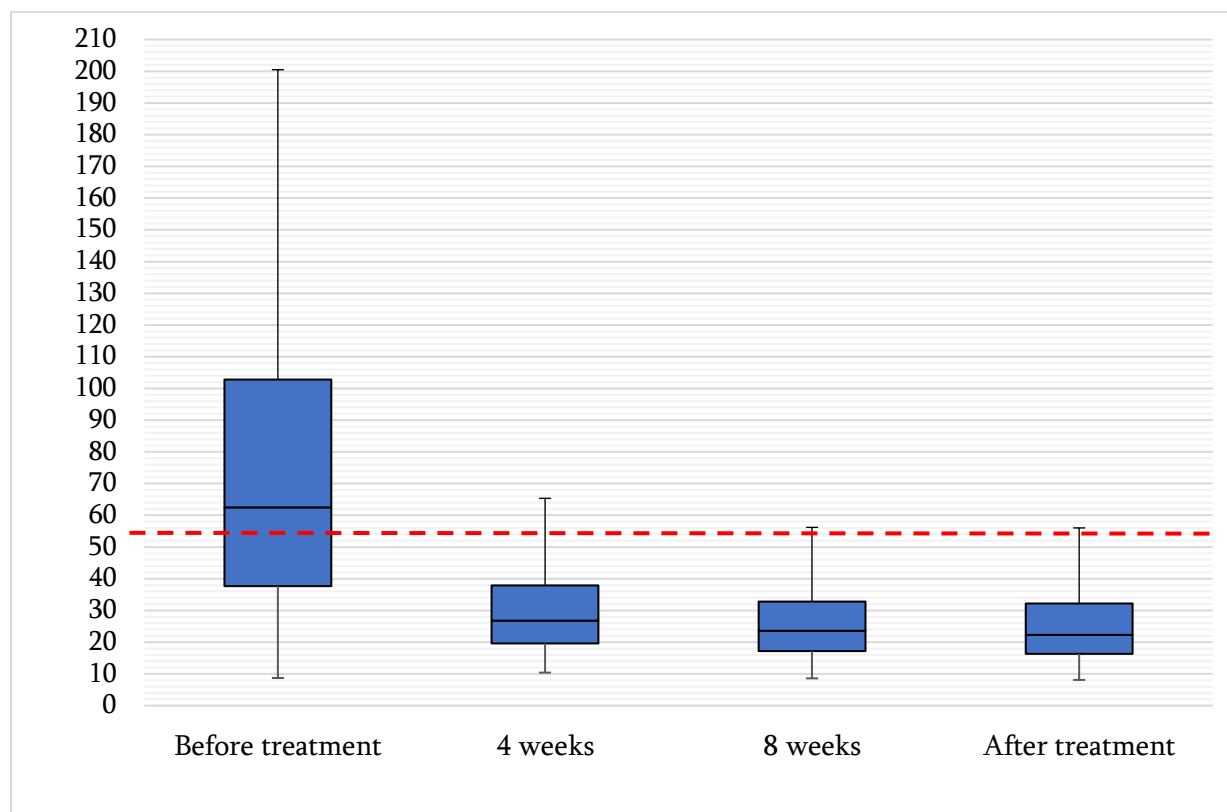
Summary of the key findings

The study included 1007 participants, the majority of whom were men (n=845, 83.9%), and most respondents were over 35 years old (n=842, 83.6%). Additionally, the vast majority of participants were Georgian by nationality (n=993, 98.6%), with 78.5% (n=790) residing in Tbilisi and 21.5% (n=217) in the region. The average height of respondents was 175.22 cm (ranging from 150 cm to 202 cm), and the average weight was 85.92 kg (ranging from 41 kg to 180 kg). Regarding BMI distribution, 1.9% (n=15) were underweight, 41.0% (n=317) had normal weight, 34.0% (n=263) were overweight, and 23.0% (n=178) were obese. In terms of lifestyle factors, 64.2% (n=586) of participants reported alcohol consumption, with 26.4% (n=154) reporting frequent consumption, 33.1% (n=193) moderate consumption, and 40.5% (n=236) rare consumption. Additionally, 2.3% (n=22) reported injection drug use, and 50.8% (n=485) had a history of drug use. Most respondents were tobacco users (n=634, 70.3%), while 6.2% (n=56) were former users. The HCV status of sexual partners was known for 64.0% (n=644) of participants, with 12.7% (n=82) having an HCV-positive partner. Diabetes was reported by 4.7% (n=45) of participants, and 9.3% (n=82) were on replacement therapy. Regarding treatment outcomes, 90.2% (n=908) of participants underwent SVR analysis, with 94.3% (n=856) achieving cure of HCV infection.

Participants were distributed across HCV genotypes as follows: genotype 1 (28.7%, n=289), genotype 2 (23.2%, n=234), genotype 3 (36.2%, n=365), with genotype information missing for 11.8% (n=119) of participants.

Advanced fibrosis was observed in 32.9% (n=327) of participants, and most had elevated platelet counts (>150 U/L) before treatment (85.1%, n=857). During treatment, the percentage of participants with elevated platelet counts fluctuated, with 53.9% (n=141) at 4 weeks, 51.3% (n=517) at 8 weeks, and 52.0% (n=524) at the end of treatment. Elevated ALT levels (>55 U/L) were present in 37.2% (n=375) of participants before treatment, decreasing to 3.2% (n=32) at 4 weeks, 2.7% (n=27) at 8 weeks, and 2.8% (n=28) at the end of treatment.

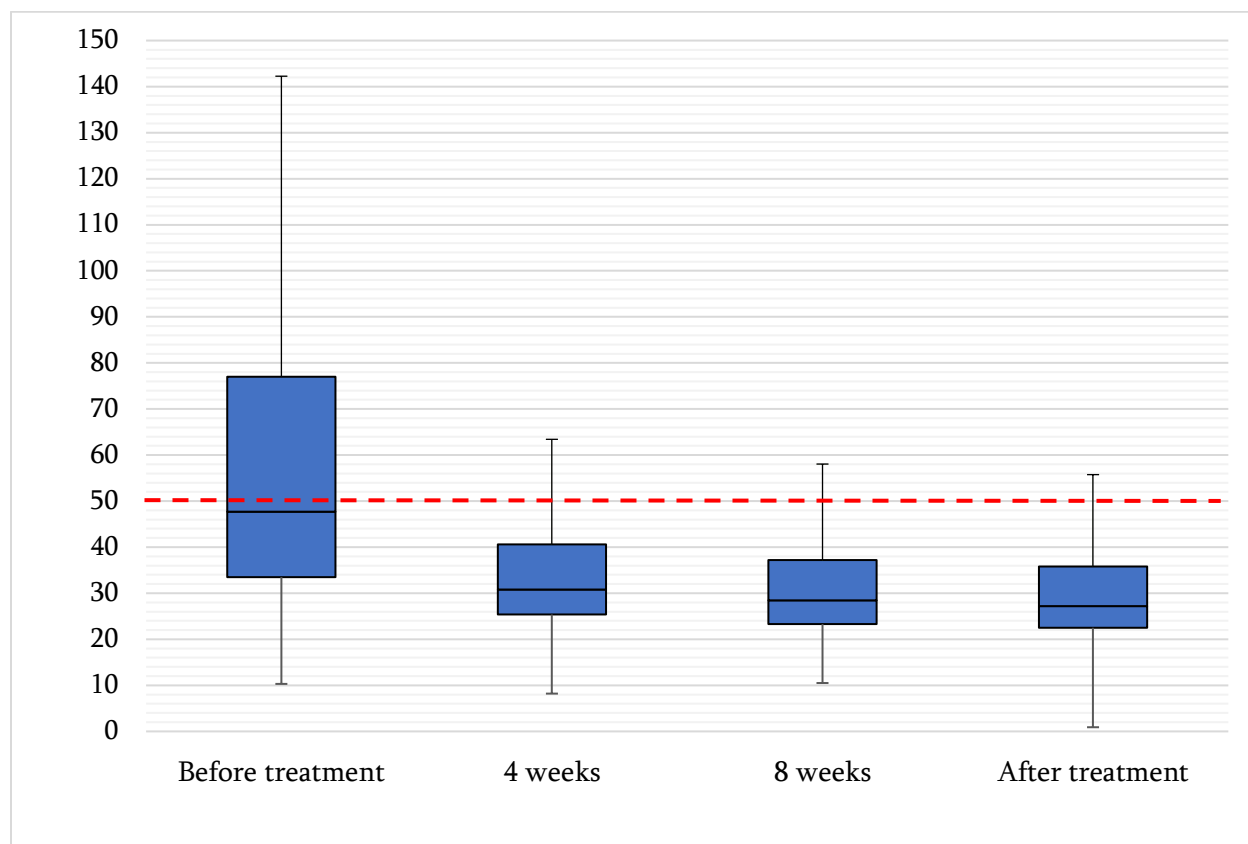
Graph 1. Quantitative distribution of ALT (U/L) among participants at baseline, 4 weeks, 8 weeks, and the end of treatment.



**The red dashed line in Graph represents the normal level of ALT, ranging from 7 to 55 U/L.*

Prior to treatment, 23.9% (n=241) of study participants exhibited elevated AST levels (>50 U/L). Following 4 weeks of treatment, AST elevation was observed in 2.7% of participants (n=27), with similar percentages observed at 8 weeks (2.6%, n=26), and at the conclusion of treatment (2.6%, n=26).

Graph 2. Quantitative distribution of participants' AST levels (U/L) before treatment, at 4 weeks, 8 weeks, and after treatment.



*The red dashed line indicates the normal level of AST (from 7 to 50 U/L).

HCV/HBV Co-infection

Out of the total respondents, 97.4% (n=981) had HCV mono-infection, while the remaining 2.6% (n=26) had HCV/HBV co-infection. Among co-infected patients, 92.3% were men (n=24), with 69.2% (n=18) being over 35 years old. Distribution by residence showed 42.3% (n=11) in Tbilisi and 57.7% (n=15) in the region.

Intravenous drug use was not observed in co-infected individuals, but past use was reported by 58.3% (n=14). Alcohol consumption was reported by 73.1% (n=19), with 11.5% (n=3) reporting past consumption. Tobacco use was prevalent among 68.0% (n=17) of HCV/HBV co-infected patients, with 4.0% (n=1) reporting past use.

For HCV mono-infected patients, 83.7% were men (n=821), with 84.0% (n=824) being over 35 years old. Most patients (79.0%, n=775) resided in the region. Intravenous drug use was observed in 2.4% (n=22), with past use reported by 50.6% (n=471). Alcohol consumption was reported by 63.9% (n=567), with 14.2% (n=126) reporting past consumption. Tobacco use was prevalent among 70.4% (n=617) of HCV mono-infected patients, with 6.3% (n=55) reporting past use.

Advanced fibrosis was observed in 23.1% of HCV/HBV co-infected patients (n=6), distributed by HCV genotype as follows: genotype I (25.0%, n=5), genotype II (10.0%, n=2), and genotype III (65.0%, n=13). SVR testing showed 100% cure rate among co-infected patients.

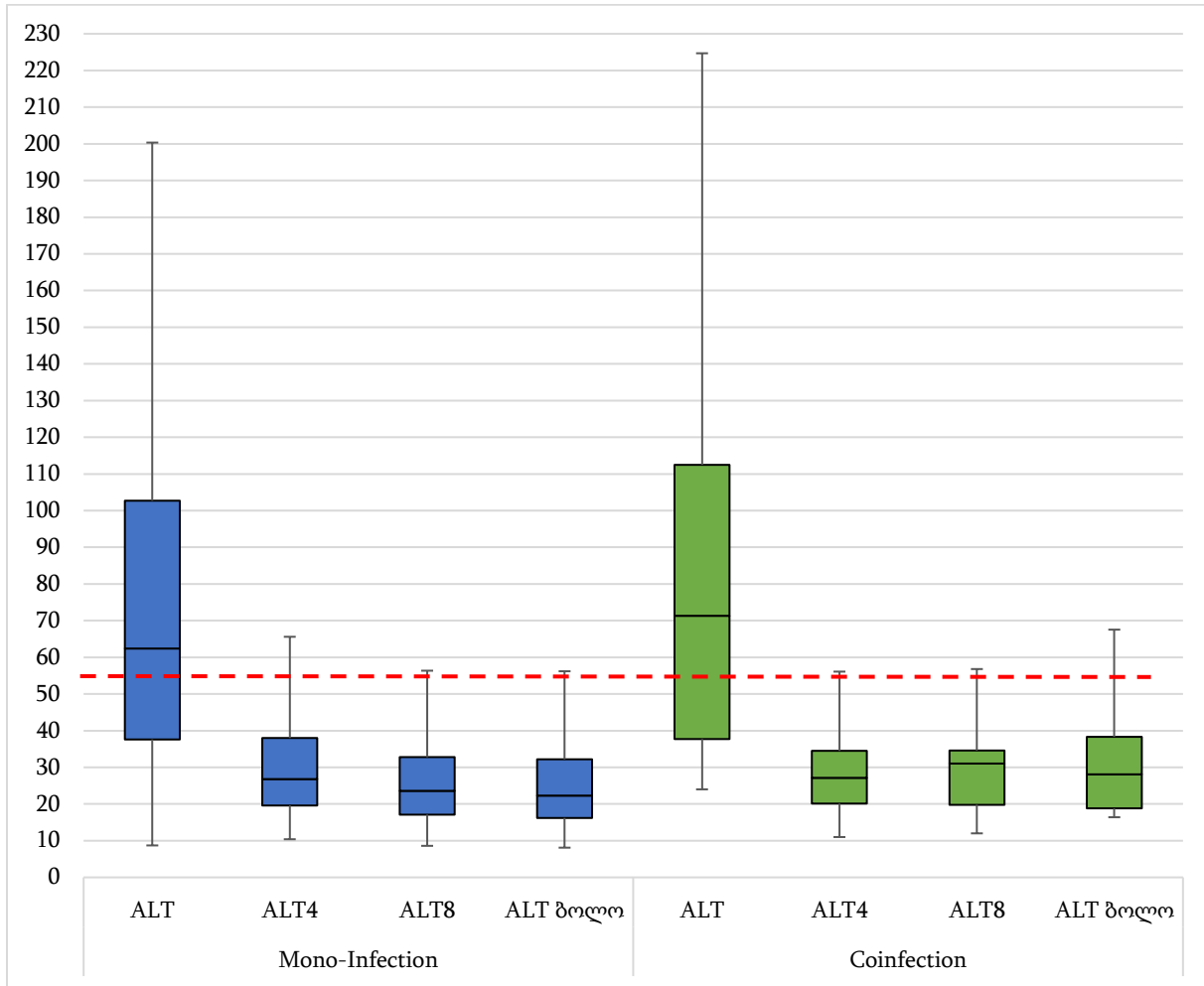
For HCV mono-infected patients, 33.2% (n=321) had advanced fibrosis, with genotype distribution as follows: genotype I (32.7%, n=284), genotype II (26.7%, n=232), and genotype III (40.6%, n=352). SVR testing showed a cure rate of 94.3% (n=836) among mono-infected patients.

Table 1. Descriptive statistics for HCV mono-infected and HCV/HBV co-infected patients.

Characteristics	HCV mono-infection	HCV/HBV co-infection
Liver fibrosis stage		
Not advanced fibrosis	647 (66.8%)	20 (76.9%)
Advanced fibrosis	321 (33.2%)	6 (23.1%)
HCV genotypes		
Genotype I	284 (32.7%)	5 (25.0%)
Genotype II	232 (26.7%)	2 (10.0%)
Genotype III	352 (40.6%)	13 (65.0%)
SVR result		
Cured	836 (94.3%)	20 (100%)
Not cured	52 (5.9%)	0 (0.0%)

During the study, participants underwent laboratory parameter examinations four times: before joining the HCV elimination program, 4 weeks after treatment initiation, 8 weeks into treatment, and after treatment completion. The results revealed that ALT levels among participants were similarly distributed across all four tests for both HCV/HBV co-infected and HCV mono-infected patients. Specifically, before treatment initiation, the median ALT value was elevated (>55 U/L) in both groups. However, after 4 weeks, 8 weeks, and after treatment completion, this value significantly decreased below the normal threshold.

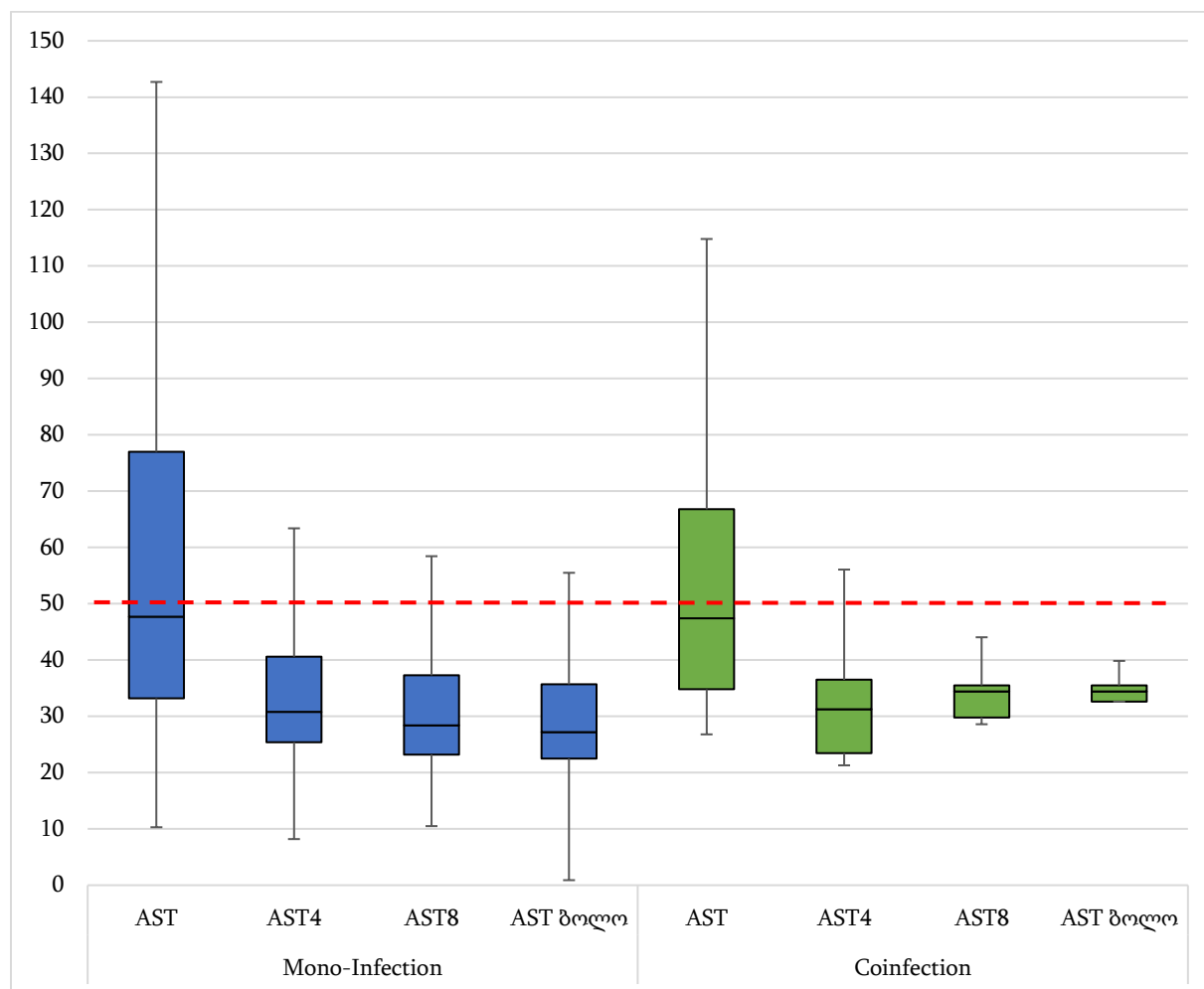
Graph 3. Quantitative distribution of ALT levels (U/L) among HCV mono-infected and HCV/HBV co-infected participants before treatment, at 4 weeks post-initiation, 8 weeks into treatment, and after treatment completion.



**The red dashed line in Graph 2 represents the normal level of ALT, ranging from 7 to 55 U/L.*

The ALT levels of participants were similarly distributed across all four tests for both HCV/HBV co-infected and HCV mono-infected patients. Specifically, before treatment, the median ALT value was elevated (>50 U/L) in both groups. However, after 4 weeks, 8 weeks, and after treatment completion, this value significantly decreased below the normal threshold.

Graph 4. Quantitative distribution of ALT levels (U/L) among HCV mono-infected and HCV/HBV co-infected participants before treatment, at 4 weeks post-initiation, 8 weeks into treatment, and after treatment completion.



*The red dashed line indicates the normal level of AST (from 7 to 50 U/L).

HBV reactivation

Patients enrolled in the study with confirmed HCV/HBV co-infection (2.6%, n=26) while participating in the HCV elimination program underwent HBV DNA quantification using the PCR method. HBV PCR testing was conducted in triplicate for 14 participants (53.8%)—before joining the HCV elimination program, midway through treatment, and after treatment. For 10 participants (38.5%), testing was conducted twice—before and after treatment. Additionally, HBV DNA testing was performed once for 2 participants (7.7%). Among those who underwent HBV PCR testing, 2 patients were tested only once and were subsequently excluded from statistical analysis. Of the remaining 24 patients, HBV infection reactivation was observed in 50.0% (n=12). Remarkably, 50.0% (n=6) of these patients had an HBV PCR test result of 0 before entering the HCV elimination program.

Table 2. Results of HBV PCR testing.

N	1 PCR	2 PCR	3 PCR
---	-------	-------	-------

Participants with HBV reactivation			
25.	0	-	152741
26.	0	-	4493
27.	0	-	70
28.	0	362	173240
29.	0	132	528
30.	0	0	165
31.	500	3250	2200
32.	466	70	2715
33.	638	2715	2638
34.	528	771	8982
35.	20365	24599	52369
36.	117	6556	14865
Participants without HBV reactivation			
37.	440	250	180
38.	66	117	160
39.	1250	1400	1850
40.	0	0	0
41.	638	-	75
42.	411	-	1125
43.	362	-	563
44.	300	-	310
45.	160	-	0
46.	124	-	0
47.	91	-	141
48.	205800	0.0	0.0

All study patients diagnosed with HBV reactivation were male (100%, n=12). Regarding age groups, patients with HBV reactivation were evenly distributed between those aged ≤ 35 years (50.0%, n=6) and those aged >35 years (50.0%, n=6). Additionally, half of the participants with HBV reactivation were from Tbilisi (50.0%, n=6), while the other half were from the region (50.0%, n=6). Past intravenous drug use was reported by 45.5% of participants with HBV reactivation (n=5). Alcohol consumption was reported by 66.7% of patients with HBV reactivation (n=8), while 16.7% had consumed it in the past (n=2). Moreover, 66.7% of these patients were tobacco users (n=8). Advanced fibrosis was observed in 16.7% of participants with HBV reactivation (n=2). According to HCV genotypes, the majority of participants with HBV reactivation were genotype III (72.7%, n=8). Importantly, all patients with HBV reactivation were cured of the HCV virus based on SVR testing.

Results of bivariate analysis

In the bivariate analysis comparing HCV mono-infected and HBV/HCV co-infected patients, a higher prevalence of HCV/HBV co-infection was observed in males (2.8%, n=24) compared to females (1.2%, n=2). However, this difference was not statistically significant (OR=2.3, 95% CI: 0.55-10.00). The rate of HCV/HBV co-infection was more frequent in participants aged ≤ 35 years (4.8%, n=8) compared to those aged >35 years (2.1%, n=18); this difference was statistically significant (OR=2.33, 95% CI: 1.00 -5.50). There was a higher rate of co-infection among IDU/former users (2.8%) compared to participants who had never injected drugs (2.2%), but this difference was not statistically significant (OR=1.24, 95% CI: 0.55-2.83). Cases of co-infection were

relatively frequent in participants living in Tbilisi (5.1%) compared to those living in the region (1.9%); this difference was statistically significant (OR=2.76, 95% CI: 1.25-6.10). Alcohol users/ex-users had a higher incidence of HCV/HBV co-infection (3.1%) compared to participants who never consumed alcohol (2.0%), but this difference was not statistically significant (OR=1.54, 95% CI: 0.52-4.52). Co-infections were more common in participants who did not use tobacco (3.3%) compared to tobacco users (2.6%), but again, this difference was not statistically significant (OR=0.78, 95% CI: 0.32-1.90).

Table 3. Comparison of socio-demographic data of HCV mono-infected patients and HCV/HBV co-infected patients

Characteristics	HCV mono-infection	HCV/HBV co-infection	OR (95% CI)	p value
Sex (N=1007)				
Male	821 (97.2%)	24 (2.8%)	2.3 (0.55-10.00)	0.24
Female	160 (98.8%)	2 (1.2%)	1	
Age (N=1007)				
≤35 years	157 (95.2%)	8 (4.8%)	2.33 (1.00-5.50)	0.04
>35 years	824 (97.9%)	18 (2.1%)	1	
Place of residence (N=1007)				
Region	775 (98.1%)	15 (1.9%)	1	0.009
Tbilisi (capital)	206 (94.9%)	11 (5.1%)	2.76 (1.25-6.10)	
IDU (N=955)				
Currently/ in the past	493 (97.2%)	14 (2.8%)	1.24 (0.55-2.83)	0.60
No	438 (97.8%)	10 (2.2%)	1	
Alcohol (N=913)				
Currently/ in the past	693 (96.9%)	22 (3.1%)	1.54 (0.52-4.52)	0.43
No	194 (98.0%)	4 (2.0%)	1	
Tobacco (N=902)				
Currently/ in the past	672 (97.4%)	18 (2.6%)	0.78 (0.32-1.90)	0.59
No	205 (96.7%)	7 (3.3%)	1	

HCV/HBV co-infection was more common in participants with not advanced fibrosis (3.0%, n=20) compared to those with advanced fibrosis (1.8%, n=6); however, this difference was not statistically significant (OR=1.65, 95% CI: 0.66-4.16). Regarding HCV genotypes, the co-infection rates were distributed as follows: genotype I – 1.7% (n=5), genotype II – 0.9% (n=2), and genotype III – 3.6%. The difference between the second and third genotypes in terms of HCV/HBV co-infection was statistically significant (p=0.04). According to the SVR results, all co-infected patients were completely cured of the virus.

Table 4: Comparison of data for HCV mono-infected and HCV/HBV co-infected patients.

Characteristics	HCV mono-infection	HCV/HBV co-infection	OR (95% CI)	p value
Liver fibrosis stage (N=994)				
Not advanced fibrosis	647 (97.0%)	20 (3.0%)	1.65 (0.66-4.16)	0.28
Advanced fibrosis	321 (98.2%)	6 (1.8%)	1	
HCV genotypes (N=888)				

Genotype I	284 (98.3%)	5 (1.7%)	2.04 (0.39-10.62)	0.39
Genotype II	232 (99.1%)	2 (0.9%)	1	1
Genotype III	352 (96.4%)	13 (3.6%)	4.28 (0.96-19.16)	0.04
SVR result (N=908)				
Cured	836 (97.7%)	20 (2.3%)	-	0.27
Not cured	52 (100.0%)	0 (0.0%)	-	

Before initiating HCV treatment, HCV/HBV co-infection was more prevalent among patients with elevated ALT (2.8%, n=16) compared to those with normal ALT (2.3%, n=10), though this disparity lacked statistical significance (OR=1.24, 95% CI: 0.56-2.77). At 4 weeks, 8 weeks, and post-treatment, only half of the co-infected patients underwent ALT assays. According to the findings, the percentage distribution of HCV/HBV co-infected patients based on the performed analyses was as follows: ALT analysis at 4 weeks post-treatment initiation - patients with ≤ 55 U/L: 1.6% (n=10) and patients with >55 U/L: 1.3% (n=1). At 8 weeks post-treatment initiation and at the conclusion of treatment, all co-infected patients who underwent this analysis exhibited ALT levels within the normal range (≤ 55 U/L). Prior to HCV treatment, HCV/HBV co-infection was more common among patients with normal AST (2.8%, n=15) than among those with elevated AST (2.1%, n=10), with this difference being statistically significant (OR=1.32, 95% CI: 0.59-2.97). However, reliability was not established. At 4 weeks, 8 weeks, and post-treatment, AST was analyzed in only a subset of co-infected patients. According to the results, the AST levels of all co-infected patients who underwent the mentioned analyses were within the normal range (≤ 50 U/L).

HBV reactivation. Bivariate analysis results

HBV reactivation cases were observed in only 54.5% of male participants (n=12), whereas no cases were detected among female participants, rendering the aforementioned explanation statistically unreliable (p=0.14). By age group, HBV reactivation was more prevalent among participants aged ≤ 35 years (85.7%, n=6) compared to those aged >35 years (35.3%, n=6), with this difference being statistically significant (OR=11.00, 95% CI: 1.06-114.08). HBV reactivation was observed in 60.0% (n=6) of participants residing in the region, relatively higher compared to participants living in Tbilisi (40.0%, n=4), though this difference was not statistically significant (OR=2.00, 95% CI: 0.38-10.41). HBV reactivation rates were equally distributed between injection drug use and alcohol use. Among participants who did not use tobacco, 57.1% (n=4) experienced HBV reactivation, a higher rate compared to participants who used tobacco (50.0%, n=8). According to the results, more patients with not advanced fibrosis were diagnosed with HBV reactivation (55.6%, n=10) compared to those with advanced fibrosis (33.3%, n=2), though this difference lacked statistical significance (OR=2.50, 95% CI: 0.36-17.31). Regarding HCV genotypes, the highest number of HBV reactivations was observed in patients with the third genotype (61.5%, n=8), followed by those with the second genotype (50.0%, n=1), and finally those with the first genotype (40.0%, n=2), but these differences were not statistically significant (p=0.70).

HBV vaccine seroconversion results

A total of 431 participants were included in the study. Of these, 62.2% (n=268) were males and 70.3% (n=303) were >35 years old. Participants' mean age was 41.55. Majority of the participants were Georgians (97.7%, n=421). 43.2% (n=186) of participants had normal weight, 24.8% (n=107) were overweight, and 17.6% (n=76) had obesity. 78.0% (n=336) of participants were treated through the HCV elimination program. 28.3% (n=122) of participants reported a history of IDU and 1.9% (n=8) reported current IDU. 41.8% (n=180) and 43.9% (n=189) reported current use of tobacco and alcohol, respectively. Overall, 74.7% (n=322) of participants were positive for anti-HBs.

Statistically significant differences were observed between anti-HBs positive and negative participants in the variables mentioned below. Females were more likely to have immunity after vaccination (odds ratio [OR]=1.85, 95% confidence interval [CI]:1.15-2.98). Regarding BMI, 83.9% of participants with normal weight tested positive for anti-HBs, compared with those with overweight (67.3%; OR=2.53, 95% CI:1.44-4.43) or obesity (63.2%; OR=3.03, 95% CI:1.65-5.57). In terms of the time between vaccination (third shot) and anti-HBs testing dates, participants who were vaccinated recently (≤ 12 months prior) had higher prevalence of anti-HBs positivity, compared with participants vaccinated ≥ 12 months prior (OR=1.88, 95% CI:1.09-3.25).

Table 5. Patient data and their comparison according to anti-HBs results. * $p < 0.05$

მახასიათებლები	Anti-HBs positive	Anti-HBs negative	p value	OR and 95% CI
Sex				
Female	133 (81.6%)	30 (18.4%)	p=0.01*	1.85 (1.15-2.98)
Male	189 (70.5%)	79 (29.5%)		1
BMI				
Normal weight vs overweight	156 (83.9%)	30 (16.1%)	p=0.001*	2.53 (1.44-4.43)
	72 (67.3%)	35 (32.7%)		1
Normal weight vs obesity	156 (83.9%)	30 (16.1%)	p<0.001*	3.03 (1.65-5.57)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)		1
Overweight vs obesity	72 (67.3%)	35 (32.7%)	p=0.56	1.20 (0.65-2.22)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)		1
Time between vaccination (First shot) and anti-HBs testing				
≤ 12 months	278 (76.8%)	84 (23.2%)	p=0.02*	1.88 (1.09-3.25)
>12 months	44 (63.8%)	25 (36.2%)		1

Based on the Anti-HBs results, no statistically significant differences were observed in the following variables. Among age groups, the rate of anti-HBs positivity was higher in participants aged ≤ 35 years (80.5%, n=103) compared to those aged >35 years (72.3%, n=219). A greater proportion of patients without HCV infection developed anti-hepatitis B antibodies (76.8%, n=73) compared to patients with hepatitis C enrolled in an HCV elimination program (74.1%, n=249). A positive result in the anti-HBs analysis was observed more frequently in participants who did not use tobacco (77.6%, n=97) compared to tobacco users (72.6%, n=143). Anti-hepatitis B antibodies were produced in almost equal numbers among intravenous drug users (75.0%, n=6) and the remaining participants (74.0%, n=233). Additionally, a positive result in the anti-HBs analysis was more common among participants who did not consume alcohol (79.3%, n=92) compared to those who did consume alcohol (71.8%, n=148).

Logistic regression analysis identified BMI as an independent predictor of HBV vaccine seroconversion (Normal weight vs obesity: adjusted OR [aOR]=2.97, 95% CI:1.61-5.47; and normal weight vs overweight: aOR=2.44, 95% CI:1.38-4.32). The results indicate that the variables of sex (aOR=1.50, 95% CI: 0.88-2.56) and the time elapsed between the first vaccination dose and the date of anti-HBs testing (aOR=1.34, 95% CI: 0.65-2.74) were not found to be associated with HBV vaccine seroconversion.

Table 6. Comparison of patient data according to anti-HBs results (logistic regression results)

Characteristics	Anti-HBs positive	Anti-HBs negative	Adjusted OR and 95% CI
Sex			
Female	133 (81.6%)	30 (18.4%)	1.50 (0.88-2.56)
Male	189 (70.5%)	79 (29.5%)	1
BMI			
Normal weight vs overweight	156 (83.9%)	30 (16.1%)	2.44 (1.38-4.32)
	72 (67.3%)	35 (32.7%)	1
Normal weight vs obesity	156 (83.9%)	30 (16.1%)	2.97 (1.61-5.47)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)	1
Overweight vs obesity	72 (67.3%)	35 (32.7%)	1.20 (0.65-2.22)
	48 (63.2%)	28 (36.8%)	1
Time between vaccination (First shot) and anti-HBs testing			
≤12 months	278 (76.8%)	84 (23.2%)	1.34 (0.65-2.74)
>12 months	44 (63.8%)	25 (36.2%)	1

Discussion

Out of the 1007 study participants who benefited from an HCV elimination program involving screening for both HCV and HBV, 2.6% (n=26) were found to have HCV/HBV co-infection. This co-infection rate was higher among men, participants aged ≤35 years, those residing in Tbilisi, and patients with the third genotype. Similar findings were observed in a study conducted in Georgia, encompassing 52,225 patients treated in the HCV elimination program from 2017 to 2022. In that study, the HCV/HBV co-infection rate was 2.5% (n=1282), with rates ranging from 2.2% to 2.9% between 2019 and 2022. Co-infection rates were elevated among participants aged 18-45 years, men, injecting drug users, and patients with HCV genotype III (Senad Handanagic¹, Shaun Shadaker¹, Davit Baliashvili³, Irina Tskhomelidze³, 2023).

The median ALT before initiating HCV treatment was approximately 13% higher in co-infected patients compared to mono-infected patients (62 vs. 71 U/L). Additionally, ALT levels significantly decreased after 4 weeks of treatment in both patient groups, indicating the positive impact of direct-acting antivirals on liver status within a short treatment duration. Subsequent analyses conducted after 4 weeks, 8 weeks, and post-treatment revealed that ALT and AST levels remained within the normal range for both co-infected and mono-infected patients.

According to our study results, HBV reactivation was detected in 12 out of 24 patients. Moreover, median ALT and AST values differed slightly between co-infected and mono-infected patients, with higher values observed in co-infected patients, potentially attributed to HBV reactivation. Previous studies have indicated that HBV reactivation may occur in some co-infected patients following the elimination of HCV infection with DAAs, potentially leading to serious complications (Bersoff-Matcha et al., 2017; C. J. Liu et al., 2009; Yeh et al., 2020). Notably, HBV reactivation is often asymptomatic, with only a small proportion of patients requiring HBV treatment (Chen et al., 2017a; C. J. Liu et al., 2022). However, treatment of HCV infection with DAAs or using interferon and ribavirin has been shown to reduce liver-related or overall mortality in co-infected patients, underscoring the importance of not delaying HCV treatment due to the risk of HBV reactivation (C.-J. Liu et al., 2014; Shih & Liu, 2020).

Conclusions

The findings of our study offer crucial insights into HCV/HBV co-infected patients undergoing DAA treatment for hepatitis C virus. This information equips healthcare professionals and epidemiologists working in the field of viral hepatitis with essential knowledge for accurately planning the treatment of co-infected patients.

Our research yields significant insights for the public health system. Specifically, by identifying the prevalence of HCV/HBV co-infection, we can gauge the relevance of this issue within our country.

Furthermore, our findings shed light on the risk factors associated with HBV vaccine seroconversion. Notably, our study implicates BMI as an independent risk factor that may influence HBV vaccine seroconversion rates. These findings offer crucial guidance for the formulation of vaccination strategies, emphasizing the importance of tailoring interventions to specific populations at high risk of reduced immunogenicity to the HBV vaccine.

Recommendations

To effectively manage cases of HCV/HBV co-infection, it is essential to periodically conduct HBV DNA quantitative analysis to monitor hepatitis B reactivation status in patients participating in an HCV elimination program.

Additionally, it is crucial to ensure that all patients who have not been infected or vaccinated against hepatitis B receive vaccination.

To mitigate the incidence of HCV/HBV co-infection, we recommend enhancing the level of knowledge and awareness regarding HBV vaccination among medical staff and patients, as well as improving the accessibility of HBV vaccine for patients.

Furthermore, we advocate for the routine monitoring of post-vaccination immunity on an annual basis to identify cases where immunity has not developed and to administer additional doses to those individuals.

Given the heightened risk of liver disease progression and HBV reactivation among HCV/HBV co-infected patients, prophylactic anti-HBV therapy is recommended during HCV treatment.

List of publications related to the dissertation:

1. Giorgi Kanchelashvili, George Kamkamidze, Meri Davitadze, Nino Bzishvili, Tinatin Abzianidze, Lasha Gulbiani, Maia Butsashvili. Seroconversion of hepatitis B vaccine among patients from outpatient clinic in Georgia. *Vaccine X*. 2023 Dec; 15:100375. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100375. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259013622300116X>
2. Abzianidze T., Kajaia M., Gamezardashvili A., Kanchelashvili G., Abashidze G., Butsashvili M. Association of quality of life with liver fibrosis among patients treated for hepatitis C in Georgia. *Georgian Med News*. 2022 Jan;(322):32-37.
3. Gamezardashvili A., Kanchelashvili G., Gulbiani L., Chikovani N., Kajaia M., Kamkamidze G. Knowledge related to HIV/TB/HCV among primary health care workers about and the integrated screening in Kvemo Kartli Region. *Georgian Med News*. 2022 Jan;(322):38-43.