



საქართველოს უნივერსიტეტი
ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

ხელნაწერის უფლებით

მამუკა ზაკალაშვილი

საქართველოში ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსული ინფექციის მქონე პაციენტებში
ვირუსოლოგიური და კლინიკური მახასიათებლების შეფასება

(სპეციალობა- 0904 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვა)

დისერტაცია

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის

აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - მაია ბუწაშვილი
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი 2022

საავტორო უფლებები:

სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: საქართველოში ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსული ინფექციის მქონე პაციენტებში ვირუსოლოგიური და კლინიკური მახასიათებლების შეფასება

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
ავტორი - მამუკა ზაკალაშვილი

მამუკა ზაკალაშვილი © თბილისი, 2022 წელი

ანოტაცია

B ჰეპატიტის ვირუსით (HBV) გამოწვეული ინფექცია არის ერთერთი მნიშვნელოვანი საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პრობლემა მთელს მსოფლიოში და მათ შორის საქართველოში. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ შემოთავაზებული ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის გზაზე, გარდა ინფიცირებისგან პრევენციის ღონისძიებებისა, მნიშვნელოვანია უკვე ინფიცირებულ პირთა აბსოლუტური უმრავლესობის დროული გამოვლენა და მათი შესაბამისი მართვა. 1997 წლიდან საქართველოში ეტაპობრივად იწერებოდა სხვადასხვა პრევენციული ღონისძიებები B ჰეპატიტის ვირუსის გავრცელების, ავადობის და სიკვდილობის შესამცირებლად; კერძოდ: უსაფრთხო სისხლის პროგრამა, დედიდან ბავშვზე ვირუსის გადადების პრევენციისთვის საჭირო მიდგომები და ღონისძიებები - ახალშობილთა და წლამდე ასაკის ბავშვთა ვაქცინაცია, B ჰეპატიტის იმუნოგლობულინის (HBIG) გამოყენება ინფიცირებული დედისგან დაბადებულ ახალშობილებთან; სამედიცინო დაწესებულებებში ინფექციის პრევენციის შესაბამისი გაიდლაინების დანერგვა და უსაფრთხო ინექციები, ზიანის შემცირების პროგრამები და სხვა. თუმცა, სამწუხაროდ, დღესდღეობით ჯერ კიდევ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს და ბევრი ხარვეზია ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების გამოვლენის, მათი მართვის, მკურნალობის და მეთვალყურეობის მიმართულებით.

ქრონიკული HBV ინფექცია მულტიფაქტორული დაავადებაა, რომლის მიმდინარეობა და გართულებების განვითარება ძირითადად დამოკიდებულია ვირუსის მახასიათებლებსა და მასპინძლის იმუნურ პასუხზე. საქართველოში HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში ვირუსული და კლინიკური მახასიათებლების სრულფასოვანი შეფასება ამ დრომდე არ მომხდარა. კვლევის ფარგლებში პირველად იქნა შესწავლილი ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირებში კლინიკური და ვირუსოლოგიური მონაცემები. მიღებული შედეგებით განისაზღვრა ქრონიკული ინფექციის კლინიკური ფაზები, რაც მოიცავს ვირუსულ დატვირთვის, ღვიძლის ანთების და დაზიანების ხარისხის საფუძველზე დაავადების მიმდინარეობის შეფასებას. შედეგების ანალიზმა საშუალება მოგვცა გამოგვეთვალა ქრონიკული ინფექციის მქონე პირებში დაავადების აქტიური ფაზის მქონე პაციენტთა პროპორცია და შესაბამისად, აქამდე არსებული ეპიდემიოლოგიური კვლევების საფუძველზე, B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსული მკურნალობის საჭიროების მქონე პაციენტთა სავარაუდო რაოდენობა საქართველოში. მიღებული

შედეგების საფუძველზე შემუშავებულ იქნა რეკომენდაციები, რომელთა გათვალისწინება საშუალებას მისცემს საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე პასუხისმგებელ შესაბამის უწყებებს შეიმუშავონ და დასახონ უფრო ეფექტური გზები ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების მართვისთვის. საბოლოოდ, კვლევის შედეგი შესაძლოა გახდეს ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის პროცესის ხელშემწყობი ღონისძიებების დანერგვის პროცესში ერთ-ერთი საკვანძო ფაქტორი.

ავტობიოგრაფია

მე, მამუკა ზაკალაშვილი, დავიბადე ქალაქ თბილისში, მათემატიკოსის და ინჟინრის ოჯახში, 1987 წელს. 106-ე საჯარო სკოლის ცხრა კლასის დასრულების შემდეგ გადავედი აკადემიკოს ილია ვეკუას სახელობის ფიზიკა-მათემატიკის, ქალაქ თბილისის N42 საჯარო

სკოლაში, რომელიც 2005 წელს წარმატებით დავასრულე. იმავე წელს სახელმწიფო გრანტით, სრული დაფინანსებით, ჩავირიცხე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამკურნალო (მედიცინის) ფაკულტეტზე. თეორიული სწავლის პარალელურად აქტიურად ვიყავი ჩართული კლინიკური პრაქტიკის შეძენაში და მე-3 კურსიდან უწყვეტად ვმუშაობდი სხვადასხვა სამედიცინო დაწესებულებაში, შესაბამისი უფლებამოსილებიდან გამომდინარე დაბალი სამედიცინო პერსონალის პოზიციებზე. მე-5 კურსიდან სწავლის ბოლომდე ვიყავი პრეზიდენტის სახელობის სტიპენდიანტი. აქტიურად ვმონაწილეობდი სტუდენტურ კონფერენციებში. უნივერსიტეტში სწავლის მე-6 კურსიდან დავიწყე მუშაობა ექიმის ასისტენტად სამედიცინო ცენტრი „მრჩველის“ პედიატრიულ დეპარტამენტში. სწავლის დასრულებისთანავე, 2011-წელს, ჩავაბარე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეზიდენტურაში - ბავშვთა ინფექციური სნეულებების პროგრამაზე. 2012 წლის მაისიდან გადავედი კლინიკა „მრჩველის“ ჰეპატოლოგიურ-გასტროენტეროლოგიურ დეპარტამენტში ექიმის ასისტენტად. 2012 წლიდან განსაკუთრებით გამიტაცა ჰეპატოლოგიამ და კერძოდ ვირუსულმა ჰეპატიტებმა. ამავე წლიდან გავხდი საქართველოს ჰეპატოლოგთა ასოციაციის და ევროპის ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციის (EASL) წევრი. მას შემდეგ მუდმივად ვარ ჩართული უწყვეტი პოსტ-დიპლომური სამედიცინო განათლების პროცესში.

2015 წელს მოვიპოვე სამედიცინო საქმიანობის სერტიფიკატი ბავშვთა ინფექციურ სნეულებებში. 2016-2017 წლებში ასევე გავიარე რეზიდენტურა და ინფექციურ სნეულებებში და 2017 წლიდან, ვარ ექიმი ინფექციონისტი-ჰეპატოლოგი, მრჩველის თერაპიულ განყოფილებაში. ჩემი ძირითადი საქმიანობა მოიცავს ვირუსული ჰეპატიტების და ღვიძლის დაავადებების მქონე პაციენტების მართვა-მკურნალობა-მეთვალყურეობას.

2017 წლიდან ვარ მოწვეული ლექტორი თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ამერიკულ პროგრამაზე (USMD პროგრამა), სადაც ვკითხულობ ლექციებს ღვიძლის დაავადებების პათოლოგიებზე.

2020 წლიდან ასევე ვარ მოწვეული ლექტორი ბათუმის საერთაშორისო უნივერსიტეტში, სადაც ვკითხულობ ლექციებს ინფექციურ დაავადებებზე.

2021 წლიდან ვარ კონსულტანტი ინფექციონისტი პროექტში „ეპოტის პანდემიისგან თავდაცვის კოალიცია (APDC)“, რომელიც ტარდება დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრის ბაზაზე.

2013 წლიდან კვალიფიკაციის ამაღლების მიზნით მუდმივად ვმონაწილეობ ევროპის ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციის ეგიდით ჩატარებულ საერთაშორისო კონფერენციებში, კორკშოპებში, ტრენინგებსა და მასტერკლასებში, ევროპის სხვადასხვა ქვეყნის წამყვან საუნივერსიტეტო კლინიკებში:

11.2021 კლინიკური კურსი - პორტული ჰიპერტენზიის მართვა, ბარსელონა, ესპანეთი

12.2019 EASL/AASLD მასტერკლასი ჰეპატოლოგიაში, ამსტერდამი, ნიდერლანდები

11.2018 კლინიკური კურსი - ღვიძლის სისხლძარღვოვანი დაავადებების დიაგნოსტიკა და მართვა, ბერნი, შვეიცარია

09.2016 კლინიკური კურსი - ღვიძლის სიმსივნეები, ჟენევა, შვეიცარია

02.2015 ბაზისური კურსი - ვირუსული ჰეპატიტების მოლეკულური ბიოლოგია და პათოგენეზი, ლოზანა, შვეიცარია

05.2014 კლინიკური კურსი - ღვიძლის ქოლესტაზური დაავადებები, ამსტერდამი, ნიდერლანდები

06.2013 კლინიკური კურსი - ღვიძლის და სანაღვლე გზების მოცულობითი წარმონაქმნები, ლუვენი, ბელგია.

ვარ არაერთი პუბლიკაციის მთავარი ავტორი და თანაავტორი:

Zakalashvili M, Butsashvili M, Zarkua J, Abzianidze T, Kamkamidze G, Metreveli D. Clinical Phases of Chronic Hepatitis B among Georgian Patients. Georgian Med News. 2022 Jan;(322):26-29. PMID: 35134754.

Boeke CE, Hiebert L, Waked I, Zakalashvili M, et al. Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection: Real-World Regimens and Outcomes from National Treatment Programs in Three Low- and Middle-Income Countries. Clin Infect Dis. 2021 May 20;ciab461.

Zakalashvili M, Zarkua J, Gish RG et al. Assessment of treatment options for patients with hepatitis C virus recombinant form 2k/1b. Hepatol Res. 2021 Feb;51(2):156-165.

Butsashvili M, Zakalashvili M, Averhoff F. et al. Integration of hepatitis C treatment at harm reduction centers in Georgia-Findings from a patient satisfaction survey. Int J Drug Policy. 2020 Oct;84:102893.

Walker JG, Zakalashvili M, Vickerman P. et al. Interim effect evaluation of the hepatitis C elimination programme in Georgia: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e244-e253.

Zarkua J, Zakalashvili M, Gish RG, Metreveli D. Identification of recombinant strains in HCV genotype 1 and 3: Is it needed?; Liver Int. 2018 May;38(5):958.

Zakalashvili M, Zarkua J, Metreveli D. et al. Identification of hepatitis C virus 2k/1b intergenotypic recombinants in Georgia. Liver Int.2018; 38:451-457.

Zakalashvili M, Weizenegger M, Metreveli D. et al. “Emergence of hepatitis C virus genotype recombinant forms 2k/1b in Georgia”, journal of Clinical Laboratory, 2016 Jul 1;62(7):1347-1351.

2013 წლიდან ვარ საქართველოს ჰეპატოლოგთა ასოციაციის საბჭოს წევრი. ასოციაციის მიერ ორგანიზებულ ადგილობრივ და საერთაშორისო კონფერენციებში ვმონაწილეობდი როგორც მასპინძელი/ორგანიზატორი და მომხსენებელი:

2019 წ. მეორე ტრანსკავკასიური საერთაშორისო კონფერენცია HBV ინფექციაზე, თბილისი, საქართველო

2014 წ. - პირველი ტრანსკავკასიური საერთაშორისო კონფერენცია ღვიძლის დაავადებებზე, თბილისი, საქართველო

2012 წ. საერთაშორისო სიმპოზიუმი ღვიძლის დაავადებებზე 2012 (EASL Endorsed), თბილისი, საქართველო

მონაწილეობას ვიღებ სხვადასხვა კლინიკურ, ეპიდემიოლოგიურ და საგანმანათლებლო პროექტებში:

2021-2022 წწ - მთავარი მკვლევარი: „ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის ხელშეწყობა საქართველოში: B ჰეპატიტის შესახებ ცოდნის, დამოკიდებულების და პრაქტიკის შეფასება პირველადი ჯანდაცვის რგოლის ექიმებში“

2019 წ.-დან ტრენერი: „ინტეგრირებული სკრინინგის (HCV, HIV, TB) პროექტი პირველადი ჯანდაცვის რგოლის ექიმებში“

2017 წ.-დან მკვლევარი: „A Recurrent Multi Site, Longitudinal, Prospective Blood Collection Protocol in order to obtain Samples from D/Ps that have been Diagnosed or Suspected to

have HIV, HBV, HCV, Syphilis, CMV, Toxoplasma and/or Rubella, BioCollections Worldwide“.

2018-2019 წწ. მკვლევარი: „C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროექტის ფარგლებში მკურნალობამდე დიაგნოსტიკური გამოკვლევებისა და მკურნალობის დროს მონიტორინგის პროცედურების გამარტივება“.

2015-2019 წწ. C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის ფარგლებში, ECHO-პროექტის საშუალებით, რეგიონებში ცოდნის ამაღლება და C ჰეპატიტის რთული შემთხვევების მართვაში ხელშეწყობა.

2015 წ. კლინიკური სტაჟირება - „ღვიძლის ტრანსპლანტაციისთვის პაციენტის მომზადების და ტრანსპლანტირებული პაციენტის პოსტოპერაციული მართვის საკითხები“, ღვიძლის შემსწავლელი ინსტიტუტი, სამეფო კოლეჯის საავადმყოფო (King's College Hospital) ლონდონი, დიდ ბრიტანეთი

მადლიერების გამოხატვა

მადლობას ვუხდით საქართველოს უნივერსიტეტის ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლას, სამეცნიერო-საკონსულტაციო საბჭოს წევრებს, სამეცნიერო-საკონსულტაციო საბჭოს თავმჯდომარეს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ ვასილ ტყემელაშვილსა და შიდა ექსპერტს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ კოკა ფრუიძეს. განსაკუთრებული მადლობა პირადად ჩემს სამეცნიერო ხელმძღვანელს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ მაია ბუწაშვილს და კლინიკა „ნეოლაბის“ დირექტორს, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორს, პროფესორ გიორგი კამკამიძეს კვლევის ფარგლებში გაწეული უაღრესად მნიშვნელოვანი რეკომენდაციებისა და დახმარებისთვის. მადლობას ვუხდით ჩემს სამსახურს, სამედიცინო ცენტრ „მრჩეველს“, მის ხელმძღვანელობას და განსაკუთრებით გასტროენტეროლოგიურ-ჰეპატოლოგიური სამსახურის ხელმძღვანელ, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორ, ექიმ დავით მეტრეველს კლინიკის მონაცემთა ბაზის გამოყენების უფლებისთვის და ფასდაუდებელი ხელშეწყობისთვის.

შინაარსი

ანოტაცია	3
ავტობიოგრაფია.....	4
მადლიერების გამოხატვა.....	8
ნაშრომში მოყვანილი დიაგრამების ჩამონათვალი	11
ნაშრომში მოყვანილი ცხრილების ჩამონათვალი	12
ნაშრომში გამოყენებული ტერმინები და აბრევიატურები.....	14
1. შესავალი	17
1.1. B ჰეპატიტის პრობლემა მსოფლიოში.....	17
1.2. B ჰეპატიტის პრობლემა საქართველოში	21
1.3. კვლევის ჰიპოთეზა	39
1.4. კვლევის მიზნები.....	39
1.5. კვლევის ამოცანები	40
1.6. თემის აქტუალობა და სამეცნიერო სიახლე	40
თავი II	42
2. კვლევის მასალა და მეთოდები	42
2.1. პაციენტების შერჩევა	42
2.2. შესაფასებელი პარამეტრები.....	43
2.3. დიაგნოსტიკური კვლევების ჩატარების მეთოდოლოგია.....	46
2.4. ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების შედეგების ინტერპრეტაცია.....	46
2.5. პაციენტთა განაწილება ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზების მიხედვით	50
2.6. სტატისტიკური ანალიზი	53
თავი III	54
3. B ჰეპატიტი	54
3.1. B ჰეპატიტის ისტორიული მონაცემები	54
3.2. B ჰეპატიტის ვირუსოლოგია და სასიცოცხლო ციკლი	56
3.3. B ჰეპატიტის ვირუსის გენეტიკური თავისებურებები	57
3.4. B ჰეპატიტის ვირუსის ტრანსმისიის რისკი	58
3.5. პათოგენეზი.....	59
3.5.1. მწვავე B ჰეპატიტი.....	59
3.5.2. ქრონიკული B ჰეპატიტი.....	60
3.5.2.1. კლინიკური მიმდინარეობა	60

3.5.2.2. დიაგნოსტიკა (სეროლოგიური ტესტები).....	60
3.5.2.3. ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტის პირველადი შეფასება.....	67
3.5.2.4. HBV და HCC.....	70
3.5.2.4. ქრონიკული B ჰეპატიტის მკურნალობა	71
3.5.2.4. პასიური იმუნიტეტი და ვაქცინაცია	76
თავი IV	77
4. კვლევის შედეგები	77
4.1. დემოგრაფიული მონაცემები	77
4.2. ვირუსოლოგიური და კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები	80
4.3. ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზების შეფასება.....	85
თავი V	87
5.1. კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია	87
5.2. დასკვნები	95
5.3. პრაქტიკული რეკომენდაციები	96
დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული შესრულებული სამუშაო და სამეცნიერო შრომათა ნუსხა	99
გამოყენებული ლიტერატურა	101

ნაშრომში მოყვანილი დიაგრამების ჩამონათვალი

დიაგრამა 1: B და C ჰეპატიტების ელიმინაციის სამიზნე მაჩვენებლები, WHO

დიაგრამა 2: საქართველოში B ჰეპატიტის იმუნიზაციით მოცვა 2000-2021, WHO

დიაგრამა 3: B ჰეპატიტის ინციდენტობის ტენდენცია 100000 მოსახლეზე საქართველოში 2000-2018, NCDC

დიაგრამა 4: ორსულებში B ჰეპატიტის გავრცელება, მცხეთა, საქართველო

დიაგრამა 5: სამედიცინო პერსონალში B ჰეპატიტის გავრცელება

დიაგრამა 6: B ჰეპატიტის ვირუსის გენოტიპების განაწილება

დიაგრამა 7: B ჰეპატიტის გავრცელება ასაკობრივ ჯგუფებში

დიაგრამა 8: Anti-HBc-დადებითი პირების გეოგრაფიული განაწილება

დიაგრამა 9: HBsAg-დადებითი პირების გეოგრაფიული განაწილება

დიაგრამა 10: საკვლევი პაციენტების მონაცემების შერჩევის კასკადი

დიაგრამა 11: ღვიძლის ელასტოგრაფიის შედეგების ინტერპრეტაცია

დიაგრამა 12: ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზების მახასიათებლები

დიაგრამა 13: მწვავე HBV ინფექცია დასრულებული გამოჯანმრთელებით, ტიპიური სეროლოგიური პროფილი

დიაგრამა 14: მწვავე HBV ინფექციის ქრონიზაცია, ტიპიური სეროლოგიური პროფილი

დიაგრამა 15: ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების პირველადი შეფასება

დიაგრამა 16: ქრონიკული HBV ინფექციის მართვის გამარტივებული ალგორითმი

დიაგრამა 17: კვლევაში მონაწილე პაციენტების განაწილება სქესის მიხედვით

დიაგრამა 18: კვლევაში მონაწილე პაციენტების საშუალო ასაკი

დიაგრამა 19: კვლევაში მონაწილე პაციენტების საშუალო BMI და საშუალო ALT

დიაგრამა 20: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ALT-ის მაჩვენებლის განაწილება

დიაგრამა 21: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის განაწილება

დიაგრამა 22: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში HBeAg-ის სტატუსის განაწილება

დიაგრამა 23: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ვირუსული დატვირთვის განაწილება

დიაგრამა 24: კვლევაში მონაწილე პაციენტების განაწილება B ჰეპატიტის კლინიკური ფაზების მიხედვით

ნაშრომში მოყვანილი ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1: B და C ჰეპატიტის ვირუსების ელიმინაციის განმსაზღვრელი ინდიკატორები, ელიმინაციის პროცესისთვის საჭირო ინტერვენციები და მიზნები, WHO

ცხრილი 2: პროფილაქტიკური აცრების ეროვნული კალენდარი, NCDC

ცხრილი 3: ზოგიერთი შეტყობინებას დაქვემდებარებული ავადმყოფობები, ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე, საქართველო, 2018, NCDC

ცხრილი 4: მონაცემები ორსულთა მეთვალყურეობის შესახებ რეგიონების მიხედვით, საქართველო, 2018, NCDC

ცხრილი 5: B ჰეპატიტის გავრცელება საქართველოს 17 წლის ზემოთ ზოგად პოპულაციაში

ცხრილი 6: ექსპოზიციასთან და ქრონიკულ ინფექციასთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორები

ცხრილი 7: ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზები და მათი მახასიათებლები

ცხრილი 8: B ჰეპატიტის სეროლოგიური ტესტები და მათი ინტერპრეტაცია

ცხრილი 9: B ჰეპატიტის სეროლოგიური ტესტების და მათი დიაგნოსტიკური ღირებულება

ცხრილი 10: ქრონიკული HBV ინფექციის ანტივირუსული მკურნალობის სტრატეგიის და მედიკამენტების გამოყენების ძირითადი ასპექტები

ცხრილი 11: კვლევაში ჩართული პაციენტების დემოგრაფიული, კლინიკური და ვირუსოლოგიური მახასიათებლების განაწილება

ნაშრომში გამოყენებული ტერმინები და აბრევიატურები

HBV (Hepatitis B virus)– B ჰეპატიტის ვირუსი

WHO (World Health Organization)- ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

EASL (European Association for the Study of the Liver) - ევროპის ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაცია

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) - ამერიკის ღვიძლის დაავადებების შემსწავლელი ასოციაცია

HepB-BD - B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინის დაბადების დოზის

HBsAg (Hepatitis B surface antigen) - B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენი

PWID (Persons who inject drugs) - საინექციო ნარკოტიკების მომხმარებელი პირი

DTwP (Whole-cell DTP vaccine) - დიფტერიის საწინააღმდეგო მთელუჯრედული ვაქცინა

DTaP (Acellular DTP vaccine) - დიფტერიის საწინააღმდეგო აცელულური ვაქცინა

HiB - Haemophilus influenzae

IPV (Inactivated poliovirus vaccine) - ინაქტივირებული პოლიომიელიტის ვაქცინა

MMR (Measles, Mumps, and Rubella) - წითელა, წითურა, ყბაყურა

HPV (Human Papillomavirus) - ადამიანის პაპილომავირუსი

NCDC (National Center for Disease Control) - საქართველოს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრი

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ამერიკის შეერთებული შტატების დაავადება კონტროლის ცენტრი

Anti-HBc (Hepatitis B core antibody) – B ჰეპატიტის ვირუსის ბირთვის საწინააღმდეგო ანტისხეულები

HCV (Hepatitis C virus) – C ჰეპატიტის ვირუსი

DNA (Deoxyribonucleic acid) - დეოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ)

RNA (Ribonucleic acid) - რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ)

n/N (Number) - რაოდენობა

95% CI - სტანდარტიზებული მაჩვენებლის სარწმუნოების 95%-იანი ინტერვალი

OR (Odds Ratio) - შანსთა თანაფარდობის მაჩვენებელი

HDV (Hepatitis D [delta] virus) – D [დელტა] ჰეპატიტის ვირუსი

BMI (Body mass index) - სხეულის მასის ინდექსი

ALT (Alanine transaminase / Alanine aminotransferase) – ალანინ ტრანსამინაზა / ალანინ ამინოტრანსფერაზა

PCR (Polymerase chain reaction) - პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქცია

HBeAg (Hepatitis B envelope antigen) – B ჰეპატიტის ვირუსის გარსის ანტიგენი

ICD (International classification of diseases) - დაავადებების საერთაშორისო კლასიფიკაცია

INR (international normalized ratio) - საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა

PLT (Platelets) - თრომბოციტები

LSM (Liver stiffness measurement) - ღვიდლის სიხისტის განსაზღვრა

ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) - ლექტრო-ქემილუმინესცენციის იმუნოლოგიური ანალიზი

IU/ml (International units per milliliter) - საერთაშორისო ერთეული ერთ მილილიტრში

kPa (Kilopascal) - კილო პასკალი

ULN (Upper limit of normal) - ნორმის ზედა ზღვარი

cccDNA (Covalently closed circular DNA) - კოვალენტურად დაკავშირებული ცირკულარული დნმ

HCC (Hepatocellular carcinoma) - ჰეპატოცელულური კარცინომა

Anti-HBs (Hepatitis B surface antibody) – B ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირული ანტისხეულები

FDA (Food and Drug Administration) - ამერიკის შეერთებული შტატების საკვების და წამლის ადმინისტრაცია

GGT (Gamma-glutamyl transferase) - გამა-გლუტამილ ტრანსფერაზა

IFN (Interferon) - ინტერფერონი

Ig (immunoglobulin) - იმუნოგლობულინი

tot (Total) - საერთო

HIV (Human immunodeficiency virus) - ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აივ)

PegIFN (Pegylated-interferon- α) - პეგილირებული ინტერფერონიალფა

NUC (Nucleos(t)ide Analogs) - ნუკლეოზიდების და ნუკლეოტიდების ანალოგები

TDF (Tenofovir disoproxil fumarate) - ტენოფოვირ დისოპროქსილ ფუმარატი

TAF (Tenofovir alafenamide) - ტენოფოვირ ალაფენამიდი

ETV (Entecavir) - ენტეკავირი

eGFR (Estimated glomerular filtration rate) - მიახლოებითი გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე

HBIG (Hepatitis B Immune Globulin) – B ჰეპატიტის იმუნოგლობულინი

თავი I

1. შესავალი

1.1. B ჰეპატიტის პრობლემა მსოფლიოში

ვირუსული ჰეპატიტები ჯერ კიდევ ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია სიკვდილობის მსოფლიოში. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) 2019 წლის მონაცემებით 2 მილიარდზე მეტ ადამიანს გადატანილი აქვს B ჰეპატიტი და დაახლოებით 296 მილიონი ადამიანი ცხოვრობს B ჰეპატიტის ვირუსით (HBV) გამოწვეული ინფექციით (WHO, 2021). ყველა ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირი არის ღვიძლის ციროზის და კიბოს განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ, რომელთა განვითარებაც დამოკიდებულია ძირითადად ვირუსულ და მასპინძლის ფაქტორებზე (Lozano, R. et al, 2012 / ლოზანო რ. და სხვანი, 2012; Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J., 2015 / შვარცერი ა., ჰორნი ჯ., მიკოლაიჩიკ რ.თ., კრაუს გ. და ოტტ ჯ.ჯ., 2015). ქრონიკული HBV ინფექციის გავრცელება იცვლება გეოგრაფიული ლოკაციის მიხედვით. ძალიან დაბალი გავრცელება (0.1-2%) ძირითადად გვხვდება ამერიკის შეერთებული შტატებსა და აღმოსავლეთ ევროპაში, საშუალო გავრცელება (2-8%-მდე) ხმელთაშუაზღვისპირა ქვეყნებსა და იაპონიაში, მაღალი გავრცელება (>8%) სუბ-საჰარულ აფრიკასა და აზიის დიდ ნაწილზე. ამრიგად, ქრონიკული ინფექციის მქონე პირთა ნახევარზე მეტი მოდის მაღალი გავრცელების ქვეყნებში. საინტერესოა, რომ სწორედ მაღალი გავრცელების მქონე ქვეყნებში აღინიშნება B ჰეპატიტის ვირუსის გავრცელების მკვეთრი შემცირების ტენდენცია, რისი მიზეზიც ბოლო 30 წელიწადში სოციო-ეკონომიკური სტატუსის სწრაფი გაუმჯობესება და პრევენციული ღონისძიებების დანერგვის მზარდი დინამიკაა. თუმცა, მოსახლეობის მიგრაციამ, ლტოლვილთა და დევნილთა რაოდენობის ზრდამ კი პირიქით, შედარებით გაზარდა B ჰეპატიტის გავრცელება დაბალი გავრცელების მქონე ქვეყნებში, მაგალითად იტალიაში, გერმანიაში და სხვაგან (Coppola, N., et al., 2015 / კოპოლა ნ. & სხვანი, 2015; Hampel, A et al. 2016 / ჰამპელ ა & სხვანი, 2016).

უნივერსალური ვაქცინაციის პროგრამების ეფექტური მუშაობის პირობებშიც კი შეუძლებელია B ჰეპატიტის გადაცემის სრული პრევენცია და მწვავე ჰეპატიტის ინციდენტობის ნულამდე დაყვანა, განსაკუთრებით მაღალი რისკის მქონე პოპულაციაში (Iqbal, K. et al., 2015 / იქბალ კ. & და სხვანი, 2015; Ott, J. J., Horn, J., Krause, G., & Mikolajczyk,

R. T. 2017 / ოტტ ჯ.ჯ., ჰორნ ჯ., კრაუს გ., მიკოლაიჩიკ რ.თ., 2017). 1990-წლიდან 2013 წლამდე B ჰეპატიტით გამოწვეული ღვიძლის ციროზი და/ან ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC) გაიზარდა 33%-ით, 2013 წელს დაფიქსირდა 686,000 გარდაცვალება მსოფლიოში (Stanaway, J. D. et al., 2013 / სთენევეი & სხვანი, 2013; Lozano, R. et al, 2012 / ლოზანო რ. და სხვანი, 2012; Schweitzer A. et al., 2015 / შვაიცერი & სხვანი 2015).

2016 წელს ჯანმრთელობის მსოფლიო ასამბლეამ დაამტკიცა ჯანდაცვის გლობალური სექტორის სტრატეგია ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციაზე (WHO, Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021, 2016 / WHO, გლობალური ჯანმრთელობის სექტორის სტრატეგია 2016–2021, 2016), ხოლო 2021 წელს, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ გამოსცა ჩარჩო სამუშაო დოკუმენტი, რაც მოიცავს რეკომენდაციებს ქვეყნებისთვის, რომ შექმნან სამოქმედო გეგმა, მოახდინონ ვალიდაცია და მიჰყვენ მას, რათა მოახდინონ ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაცია (WHO, Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination, 2021 / WHO, შუალედური გზამკვლევი ქვეყნებისთვის ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის ვალიდაციისთვის, 2021). კონკრეტულად B ჰეპატიტისთვის სამიზნე მაჩვენებლებად მიჩნეული იქნა, რომ 2030 წლისთვის ახალი შემთხვევების გამოვლენა (ინციდენტობა) უნდა შემცირდეს 90%-ით, ხოლო სიკვდილობა 65%-ით 2020 წელთან შედარებით (დიაგრამა 1).

ახალი ინფექციის გავრცელებისგან პრევენციას ყველაზე დიდი როლი უჭირავს რეკომენდაციებში, სადაც განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა დედიდან ბავშვზე ვირუსის გადაცემის პრევენციას, ზიანის შემცირების ღონისძიებებს გატარებას და უსაფრთხო ინექციებს, როგორც სამედიცინო ის არასამედიცინო დაწესებულებებში (ცხრილი 1). კერძოდ, დედიდან ბავშვზე ინფექციის გადაცემის პრევენციაში მნიშვნელოვანი ინდიკატორებია:

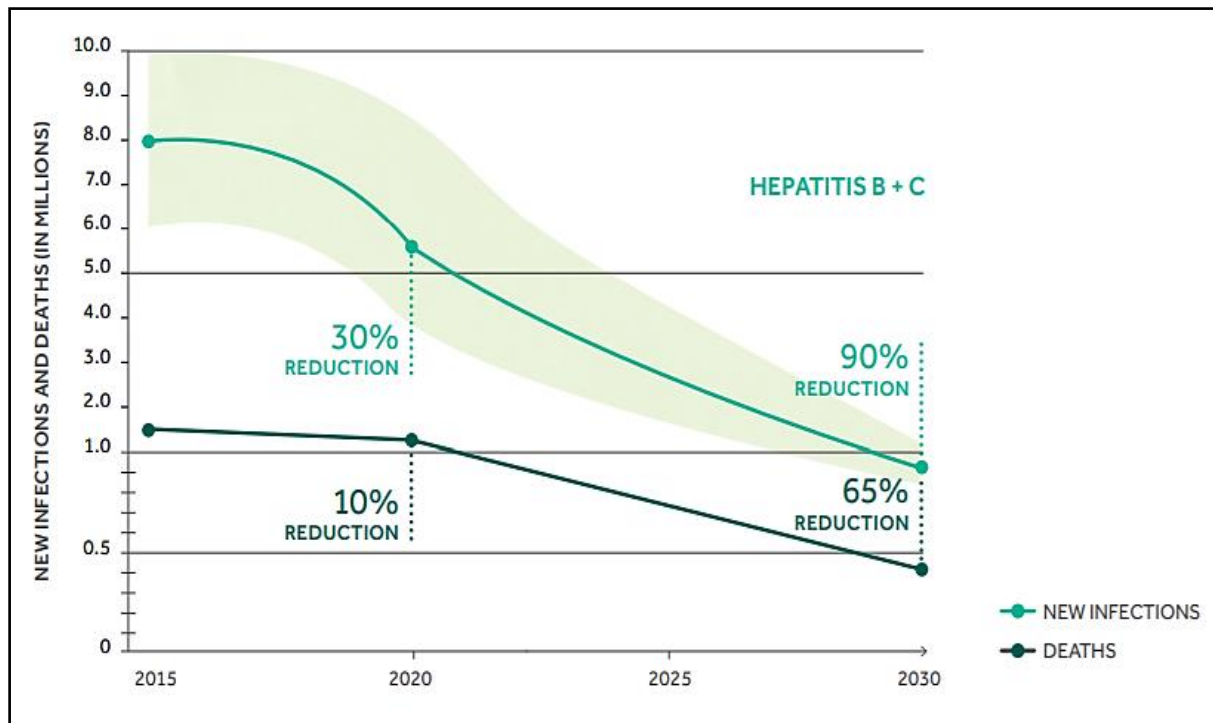
5 წლამდე ასაკის ბავშვებში ქრონიკული HBV ინფექციის პრევალენტობა ყველგან შემცირდეს არ აღემატებოდეს 0.1%-ს; დედიდან ბავშვზე გადაცემის სიხშირე არ აღემატებოდეს 2%;

ახალშობილებში B ჰეპატიტის დაბადების დოზის (HepB-BD) და წლამდე ასაკში ვაქცინის 3 დოზის (HepB3) მოცვა იყოს $\geq 90\%$ -ზე

ორსულთა სკინინგის მოცვა ასევე უნდა აღემატებოდეს 90%-ს

ყველა B ჰეპატიტის ზედაპირულ ანტიგენ (HBsAg) დადებით ორსულთან, სადაც ამის საჭიროება იქნება, 90%-ზე მეტთან უნდა იქნას ანტივირუსული თერაპია დანიშნული.

დიაგრამა 1: B და C ჰეპატიტების ელიმინაციის სამიზნე მაჩვენებლები, WHO



წყარო: WHO, Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination, 2021 /

WHO, შუალედური გზამკვლევი ქვეყნებისთვის ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის ვალიდაციისთვის, 2021.

გლობალურად, ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირთა მხოლოდ 10%-ზე ნაკლებია დიაგნოსტირებული და დიაგნოსტირებულთა მხოლოდ 8%-მდე იმყოფება ანტივირუსულ მკურნალობაზე.

გარდა პრევენციული ღონისძიებებისა B ჰეპატიტის ელიმინაციის პროცესში უმნიშვნელოვანესი ადგილი უკავია ქრონიკული ინფექციის მქონე პაციენტთა გამოვლენას და მათ შესაბამის მართვას. ეს კი პროგრამულ სამიზნეებში ასე გამოიხატება:

ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირთა 90%-ზე მეტი უნდა იქნას გამოვლენილი;

ქრონიკული ინფექციის და ანტივირუსული თერაპიის საჭიროების მქონე პირთა 80%-ზე მეტი ჩართული უნდა იყოს ანტივირუსული მკურნალობის პროგრამებში.

აღნიშნული მიზნების მიღწევისთვის და მისი გაზომვისთვის ასევე შემოთავაზებულია სპეციალური მეთოდოლოგიები თუ როგორ უნდა ხდებოდეს შედეგების შეფასება.

ცხრილი 1: B და C ჰეპატიტის ვირუსების ელიმინაციის განმსაზღვრელი ინდიკატორები, ელიმინაციის პროცესისთვის საჭირო ინტერვენციები და მიზნები, WHO

		2030 მიზნები
ელიმინაციის განმსაზღვრელი ინდიკატორები	A. ინციდენტობა	-90%
	B. სიკვდილობა	-65%
5 ძირითადი ინტერვენციები, რომლის შესრულებაც ზეგავლენას იქონიებს ელიმინაციის განმსაზღვრელ ინდიკატორების სამიზნე მაჩვენებლების მიღწევაზე	1. HBV ვაქცინის 3 დოზის მოცვა	90%
	2. დედიდან ბავშვზე HBV ტრანსმისიის შემცირება	90%
	3. უსაფრთხო სისხლი და უსაფრთხო ინექციების	სისხლის დონაციების 100%-ის სკრინინგი
		უსაფრთხო ინექციები 100%-ში
	4. ზიანის შემცირება	300 საინექციო სეტი თითოეულ PWID-ზე წელიწადში
	5. დიაგნოსტიკა და მკურნალობა	ინფიცირებულთა 90%-ის გამოვლენა

		დიაგნოსტირებულთა 80%-ის მკურნალობა
--	--	---------------------------------------

წყარო: WHO, 2016

C ჰეპატიტისგან განსხვავებით, შემოთავაზებული საზომი ინდიკატორების გამოყენება შედარებით რთულია B ჰეპატიტის შემთხვევაში, რადგან:

B ჰეპატიტი არ იკურნება;

ანტივირუსული თერაპია არ ინიშნება ლიმიტირებული დროის განმავლობაში და ხშირ შემთხვევაში მკურნალობის ხანგრძლივობა აღემატება 5 წელს;

ქრონიკული ინფექციის მქონე პირთა მხოლოდ გარკვეული ნაწილი (12-25%) წარმოადგენს ანტივირუსული თერაპიის დანიშვნის კანდიდატს, კლინიკური ჩვენებიდან გამომდინარე (Tan, M. et al., 2021 / თან მ. & და სხვანი, 2021)

სწორედ B ჰეპატიტის ვირუსის კომპლექსურებიდან გამომდინარე ელიმინაციისთვის საჭირო ინდიკატორები და მისი მიღწევისთვის საჭირო მეთოდოლოგიები და მეთოდები საჭიროებს რომ იყოს მეტად კომპლექსური და ყოვლისმომცველი, ვიდრე C ჰეპატიტის შემთხვევაში.

1.2. B ჰეპატიტის პრობლემა საქართველოში

ქრონიკული HBV ინფექცია საქართველოს ჯანდაცვის სისტემის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა. საქართველომ დამოუკიდებლობის მოპოვების შემდეგ, ბოლო 30 წელიწადში, ჯანდაცვის სექტორის შეუქცევადი განვითარების შედეგად, თავისდაუნებურად, უკვე მიაღწია გარკვეულ მიზნებს B ჰეპატიტის ელიმინაციის გზაზე. WHO-ს B ჰეპატიტის ელიმინაციის პროცესისთვის შემოთავაზებულ რეკომენდაციებში,

საქართველოში B ჰეპატიტის ვაქცინაცია დაწყებულ იქნა 2000 წლიდან, ხოლო 2001 წლიდან მოხდა მთელი საქართველოს დაფარვა. B ჰეპატიტის ვაქცინის დაბადების დოზის ადმინისტრირება გადამწყვეტი მნიშვნელობის არის ახალშობილთა ინფიცირების პრევენციაში, რომელიც საქართველოში 2003 წლიდან გახდა საყოველთაო. 2010 წლამდე დაბადების დოზასთან ერთად ეძლეოდათ დამატებით B ჰეპატიტის მონოვაქცინის ორი დოზა 2 და 3 თვის ასაკში, ხოლო 2010 წლიდან შემოტანილ იქნა 5-კომპონენტური ვაქცინა, სადაც დიფტერია, ყივანახველა, ტეტანუსი, *Haemophilus influenzae*-სთან ერთად დამატებული იყო B-ჰეპატიტი (DTwP-HiB-HepB). მისი ადმინისტრირება ხდებოდა 2, 3, და 4 თვეზე. 2015 წლიდან რუტინული ვაქცინაციის კალენდარში შეტანილი იქნა ექვსკომპონენტური ვაქცინა, სადაც აღნიშნულ 5 ვაქცინასთან ერთად დამატებული იყო ინაქტივირებული პოლიომიელიტის ვაქცინა (DTaP-HiB-HepB-IPV) (ცხრილი 2).

ცხრილი 2: პროფილაქტიკური აცრების ეროვნული კალენდარი, NCDC

საკვი ვაქცინა	0-12 საათი	0-5 დღე	2 თვე	3 თვე	4 თვე	12 თვე	18 თვე	5 წელი	14 წელი
B ჰეპატიტი (ჰეპB /Hep B)	X								
ბცქ (BCG)		X							
დფა+ B ჰეპ +ჰიბ+იპვ (ჰექსა/DPaT+HepB+Hib+IPV)			X	X	X				
პნევმოკოკური ინფექციის საწინააღმდეგო ვაქცინა (პნევმო/PCV)			X		X	X			
როტავირუსული ინფექციის საწინააღმდეგო ვაქცინა (როტა/Rota)			X	X					

წითელა, წითურა, ყბაყურა (წწყ/MMR)						X		X	
დიფთერია, ყივანახველა (არაუჯრედული), ტეტანუსი, პოლიომიელიტი (ინაქტივირებული) (DTaP/P)							X	X	
ტეტანუსი-დიფთერია (Td)*									X
ადამიანის პაპილომავირუსის საწინააღმდეგო ვაქცინა (აპვ (HPV))	გოგონების ასაკი		აგრის ჯერადობა		აგრებს შორის მინიმალური ინტერვალი				
	10 -11 - 12 წელი		2		6 თვე				

შენიშვნა: *14 წლის შემდეგ ტეტანუსი - დიფთერიის საწინააღმდეგო აგრ ტარდება ყოველ მე-10 წელს 55 წლის ასაკამდე.

წყარო: საქართველოს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრი (NCDC, ხელმისაწვდომია:

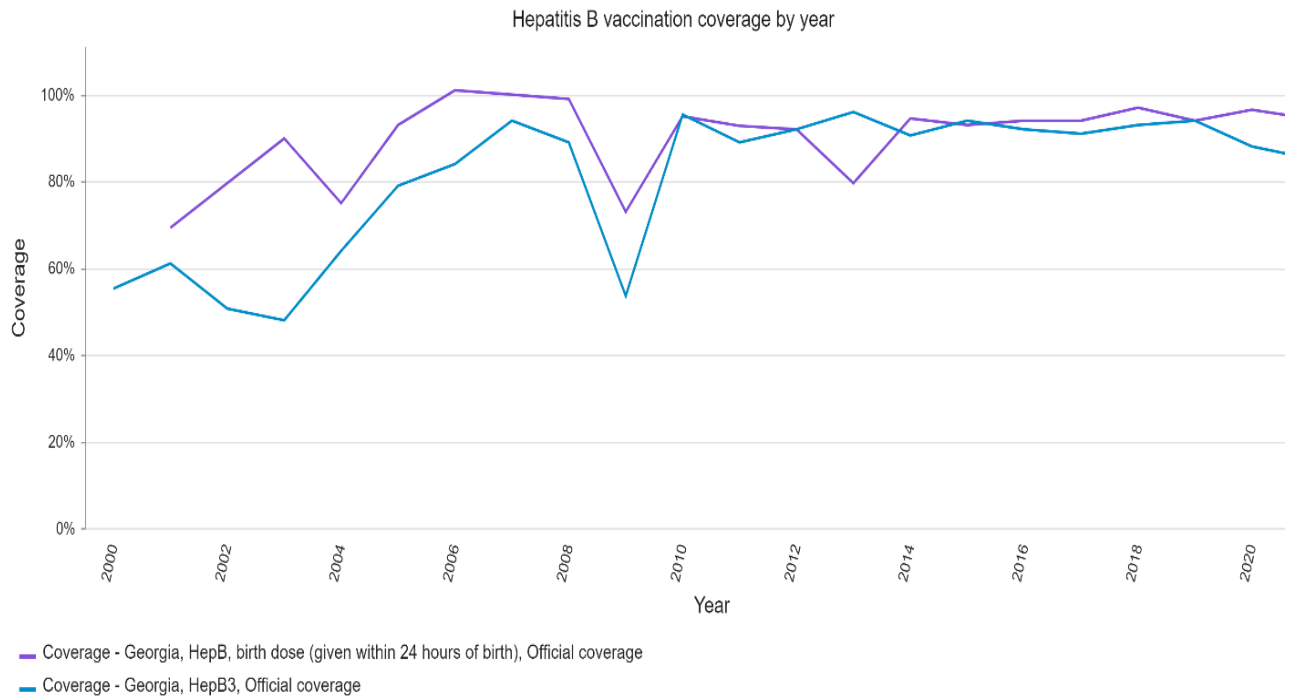
<https://test.ncdc.ge/Pages/User/News.aspx?ID=0db88686-5848-4205-9029-a5a7a79ee2c2>

WHO-ს ოფიციალური მონაცემებით საქართველოს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრის (NCDC) მონაცემებზე დაყრდნობით, B ჰეპატიტის ვირუსზე იმუნიზაციის მოცვა 2012 წლიდან მუდმივად ნარჩუნდება 90%-ზე მაღალი მაჩვენებელი (დიაგრამა 2).

ვაქცინაციის მიმართულებით პრობლემა რჩება 2001 წლამდე დაბადებულ პირებში და განსაკუთრებით მაღალი რისკის მქონე პირებში, მათ შორის ნარკოტიკების ინექციურ მომხმარებლებსა და ჯანდაცვის მუშაკებში.

2010 წელს ჩატარებული კვლევის შედეგად საქართველოში ჯანდაცვის სფეროში მომუშავე პერსონალის მხოლოდ 12% იყო ვაქცინირებული B ჰეპატიტზე (Topuridze, M., Butsashvili, M., Kamkamidze, G., Kajaia, M., Morse, D., & McNutt, L. A., 2010 / თოფურიძე მ., ბუჭაშვილი მ., კამკამიძე გ., ქაჯაია მ., მორს დ. & მაქნათ ლ.ა., 2010).

დიაგრამა 2: საქართველოში B ჰეპატიტის იმუნიზაციით მოცვა 2000-2021, WHO



წყარო: WHO, 2022, ხელმისაწვდომია:

<https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hepb.html?CODE=GEO&ANTIGEN=&YEAR=>

2018 წელს საქართველოში აღინიშნება ინფექციური ავადმყოფობებით ინციდენტობის და ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებლების ერთგვარი მატება, როგორც მთლიან პოპულაციაში, ასევე ბავშვებში (ცხრილი 3).

შესაბამისად, ვლინდება B ჰეპატიტის ინციდენტობის მომატებაც. 2000 წლიდან 2018 წლამდე 100000 მოსახლეზე B ჰეპატიტის ინციდენტობამ მოიმატა 10-დან 41-მდე (დიაგრამა 3).

ცხრილი 3: ზოგიერთი შეტყობინებას დაქვემდებარებული ავადმყოფობების ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე, საქართველო, 2018, NCDC

სულ	მ.შ. ბავშვები
-----	---------------

	შემთხვევათა რაოდენობა	ინციდენტობა	შემთხვევათა რაოდენობა	ინციდენტობა 100000 ბავშვზე
დიფთერია	0	0.0	0	0.0
ყივანახველა	558	15.0	485	64.7
ტეტანუსი	7	0.2	1	0.1
მწვავე დუნე დამბლა	7	0.2	7	0.9
წითელა	2199	59.0	828	110.4
წითურა	0	0.0	0	0.0
ყბაყურა	31	0.8	26	3.5
მწვავე ვირუსული ჰეპატიტი A	2	0.1	0	0.0
მწვავე ვირუსული ჰეპატიტი B	57	1.5	0	0.0
ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტი B	1546	41.5	0	0.0
ჰეპატიტი C	8571	230.0	17	2.3
სხვა ვირუსული ჰეპატიტები	48	1.3	2	0.3

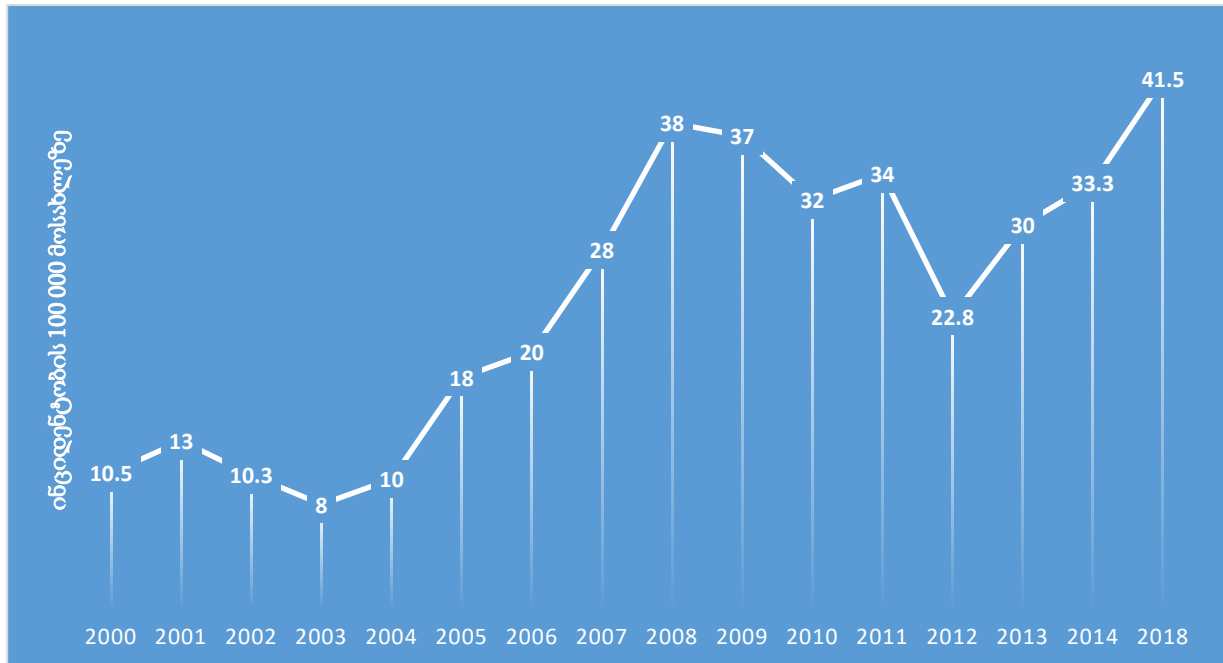
წყარო: *NCDC, Health care, Statistical yearbook 2018 / NCDC, სტატისტიკური ცნობარი, 2018;*
ბელმისაწვდომია: <https://test.ncdc.ge/Pages/User/Documents.aspx?ID=f10b3ffb-da47-4488-94df-2f03764cf365&language=ka-GE>

თუმცა, ამ ინფორმაციის პირდაპირი გადათარგმნა რეალობაში და იმის თქმა, რომ „ახალი შემთხვევების რაოდენობამ 4-ჯერ მოიმატა“ არ არის სწორი, რადგან ინციდენტობა ძირითადად ემყარება შემთხვევების აღრიცხვიანობას და მათ მიწოდებას დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრისთვის. ეს კი, დაკავშირებული იყო ისეთ მნიშვნელოვან ხარვეზებთან, როგორიცაა

- ყველა საექსპო შემთხვევის არასრულფასოვანი დიაგნოსტიკა
- სამედიცინო დაწესებულებების მხრიდან პაციენტის მონაცემების არ ან არაწორად მიწოდება
- ერთიდაიგივე მონაცემის რამდენჯერმე მიწოდება (მაგ.: თუ პაციენტი სხვადასხვა კლინიკაში მოხვდა ერთი და იგივე დიაგნოზით)

მზარდი დინამიკა ასევე შესაძლოა უკავშირდებოდეს ბოლო წლებში, განსაკუთრებით 2015 წლის შემდეგ (C ჰეპატიტის პროგრამის დაწყების შემდეგ), ვირუსულ ჰეპატიტებზე ეპიდემიოლოგიური ზედამხედველობის უკეთეს კონტროლს, მეტ გამოვლენილ პაციენტს და აღრიცხვიანობის სისტემის გაუმჯობესებას.

დიაგრამა 3: B ჰეპატიტის ინციდენტობის ტენდენცია 100000 მოსახლეზე საქართველოში 2000-2018, NCDC

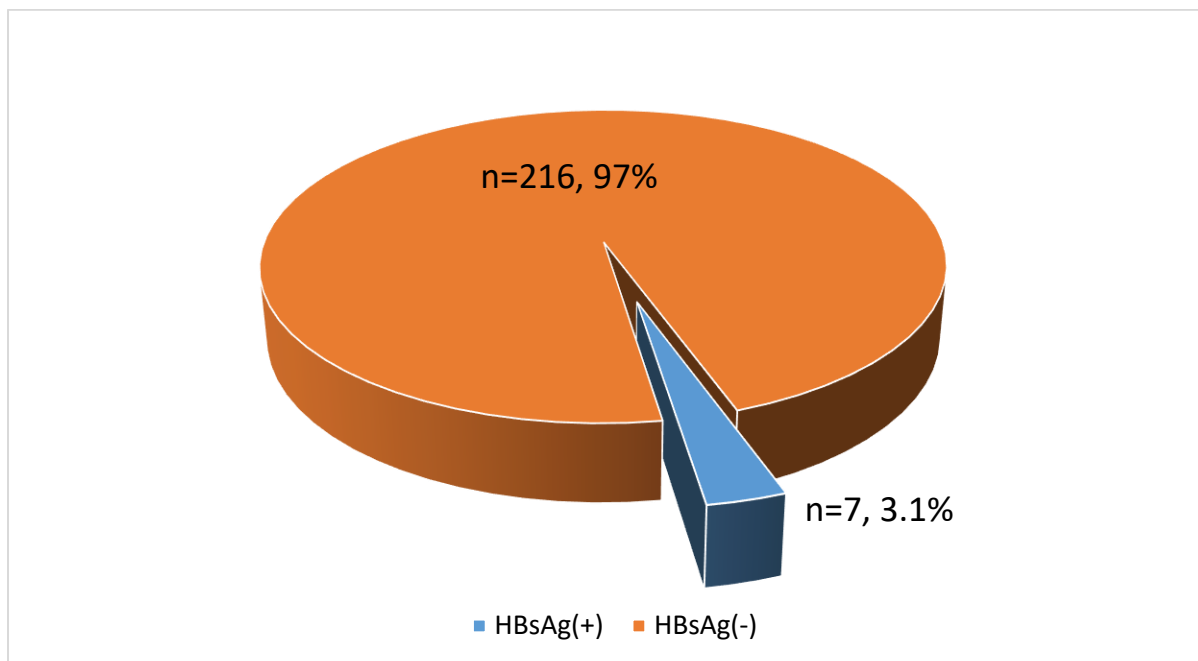


წყარო: NCDC, Health care, Statistical yearbook 2018 / NCDC, სტატისტიკური ცნობარი, 2018;
 ხელმისაწვდომია: <https://test.ncdc.ge/Pages/User/Documents.aspx?ID=f10b3ffb-da47-4488-94df-2f03764cf365&language=ka-GE>

B ჰეპატიტის მოსახლეობაში გავრცელებასთან (პრევალენტობა) დაკავშირებული ეპიდემიოლოგიური კვლევებიდან ერთ-ერთი პირველი მონაცემები მოდის 2003-2004 წელს ქალაქ მცხეთაში, ორსულებში ჩატარებული მცირე ზომის სეროპრევალენტობის კვლევიდან. კვლევამ აჩვენა, რომ ორსულებში HBsAg-ის პრევალენტობა (ქრონიკული HBV ინფექციის) იყო მაღალი და შეადგენდა 3.1% (Metreveli D., 2005 / მეტრეველი დ., 2005) (დიაგრამა 4).

2006 წელს ამერიკის შეერთებული შტატების დაავადება კონტროლის ცენტრის (CDC) მიერ გამოქვეყნებული მიახლოებითი მონაცემების მიხედვით ზრდასრულ მოსახლეობაში ქრონიკული B ჰეპატიტის გავრცელება სავარაუდოდ უნდა ყოფილიყო 5-დან 7 პროცენტამდე (CDC, 2006).

დიაგრამა 4: ორსულებში B ჰეპატიტის გავრცელება, მცხეთა, საქართველო



წყარო: Metreveli D., 2005 / მეტრეველი დ., 2005

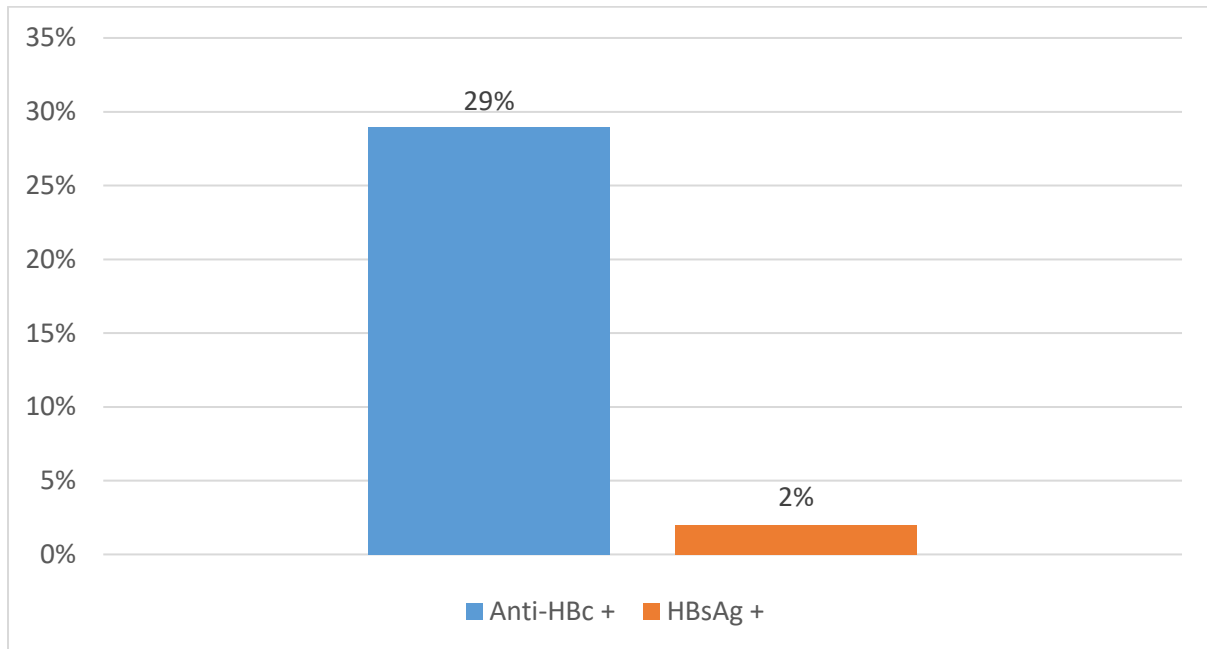
2010 წელს სამედიცინო მედ-პერსონალში ჩატარებული სეროლოგიური კვლევით HBsAg დადებითი ქონდა 2%-ს, ხოლო B ჰეპატიტის ბირთვის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (Anti-HBc) – 29%-ს (Butsashvili, M., Kamkamidze, G., Kajaia, M., Morse, D.L., Triner, W., Dehovitz, J. & McNutt, L. A., 2010 / ბუწაშვილი მ., კამკამიძე გ., ქაჯაია მ., მორსე დ.ლ., ტრაინერი ვ., დეჰოვიც ჯ. & მაქნათ ლ.ა., 2010) (დიაგრამა 5).

ინფექციის გავრცელების პრევენციის კუთხით, სკრინინგი დანერგილია და მიმდინარეობს შემდეგ ჯგუფებში:

- სისხლის და სისხლის პროდუქტების რუტინული სკრინინგი B ჰეპატიტზე 1997 წლიდან
- სამხედრო ახალწვეულების სკრინინგი - 2006 წლიდან
- ორსულთა რუტინული სკრინინგი - 2008 წლიდან
- C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამაში ჩართული პაციენტების - 2015 წლიდან.
- ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში 2016 წლიდან,

- 2019 წლიდან ყველა სამედიცინო დაწესებულებას დაევალა პერსონალის სკრინინგი და ვაქცინაცია.

დიაგრამა 5: სამედიცინო პერსონალში B ჰეპატიტის გავრცელება



წყარო: Butsashvili, M. et. al., 2010 / ბუჭაშვილი მ. & სხვანი, 2010

2018 წელს ანტენატალური სკრინინგის ფარგლებში, B ჰეპატიტზე გამოკვლეულ იქნა ორსულთა 88.2% (ცხრილი 4).

ცხრილი 4: მონაცემები ორსულთა მეთვალყურეობის შესახებ რეგიონების მიხედვით, საქართველო, 2018, NCDC

	საანგარიშო წელს შემოსულ	სიფილისზე ჩატარებულ	აივ ინფექციაზე ჩატარებული	ჰეპატიტ B-ზე ჩატარებულ	ჰეპატიტ C-ზე ჩატარებულ

	ორსულთა რაოდენობა	ი ტესტების რაოდენობა	ტესტების რაოდენობა	ტესტების რაოდენობა	ტესტების რაოდენობა
აჭარა	5964	5371	5335	5365	5361
თბილისი	21739	18851	18779	18835	18814
კახეთი	2669	2383	2375	2393	2384
იმერეთი	5662	5466	5444	5447	5447
სამეგრელო და ზემო სვანეთი	2629	2482	2431	2480	2479
შიდა ქართლი	2401	2246	2242	2248	2247
ქვემო ქართლი	4419	3973	3922	3991	3963
გურია	637	627	623	630	628
სამცხე – ჯავახეთი	1687	1659	1640	1660	1660
მცხეთა – მთიანეთი	199	196	188	195	196
რაჭა – ლეჩხუმი და ქვემო სვანეთი	74	71	71	71	72
საქართველო	48080	43325	43050	43315	43251

წყარო: NCDC, Health care, Statistical yearbook 2018 / NCDC, სტატისტიკური ცნობარი, 2018;

2015 წლის აპრილში დაიწყო მსოფლიოში პირველი C ჰეპატიტის ელიმინაციის ნაციონალური პროგრამა საქართველოში (Mitruka K. et al, 2015 / მითრუკა კ. & და სხვანი, 2015). პროგრამის ფარგლებში საქართველოს მოქალაქეებს მინიმალური თანადაფინანსებით და 2019 წლიდან უფასოდ უტარდებათ დიაგნოსტიკური კვლევები და ეძლევათ ძალიან მაღალეფექტური და უსაფრთხო ანტივირუსული მედიკამენტები - პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული წამლები. პროგრამის დაწყების შემდეგ ქრონიკული C ჰეპატიტის გავრცელება ქვეყანაში 2015-წლიდან 2021 წლამდე ზოგად პოპულაციაში შემცირდა 5.4%-დან 1.6%-მდე.

განახლებულ „ნაციონალურ სტრატეგიულ გეგმაში ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციაზე 2021-2025“ მოხდა B ჰეპატიტის ინკორპორაცია, რათა მოხდეს WHO-ს ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციასთან დაკავშირებულ რეკომენდაციებთან თავსებადობა (NCDC, Strategic Plan for the Elimination of Hepatitis in Georgia 2021-2025, 2021 / NCDC, *საქართველოში ჰეპატიტების ელიმინაციის სტრატეგიული გეგმა 2021-2025, 2021*). სტრატეგია დამატებით გვთავაზობს ისეთ მიდგომებს, რომელთა სრულფასოვანი შესრულება C ჰეპატიტის ელიმინაციის გზაზე ვერ მოხერხდა, რაც საჭიროებს გაუმჯობესებას, დახვეწას და ადაპტირებას B ჰეპატიტზე, კერძოდ:

- ადვოკატირება, ცნობადობის და ცოდნის ამაღლება, ურთიერთპარტნიორობის გაძლიერება HBV და C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) ინფექციების ელიმინაციისთვის საჭირო რესურსების მობილიზებისთვის
- HBV და HCV ინფექციების ტრანსმისიის შემცირება
- ვირუსული ჰეპატიტების მქონე პირთა აქტიური გამოვლენა და მათი მიმავრება მკურნალობასა და მართვაზე
- HBV და HCV ინფექციებზე ლაბორატორიული მეთოდების გაუმჯობესება
- HBV და HCV ინფექციებზე ზედამხედველობის გაუმჯობესება

სწორედ 2015 წელს, C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის დაწყების პარალელურად, ჩატარდა სერო-პრევალენტობის კვლევა, სადაც C ჰეპატიტთან ერთად B ჰეპატიტზეც მოხდა ინფორმაციის შეგროვება. ჩატარდა ჯვარედინი სექციური, მრავალ-კლასტერული დიზაინის, პოპულაციური კვლევა რანდომული შერჩევით, ქვეყნის მასშტაბით,

საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში, 17 წლის ზემოთ, 7 000 ადამიანში. კვლევამ აჩვენა, რომ ზრდასრული მოსახლეობის 2.9% B ჰეპატიტის ზედაპირულ ანტიგენზე (HBsAg) ტესტი დადებითი ჰქონდა, ხოლო 25.9%-თან B ჰეპატიტის ბირთვის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (Anti-HBc) აღმოჩნდა დადებითი (95% CI=2.38-3.51) (Kasradze, A., et al, 2020 / კასრადზე ა. & სხვანი, 2020) (ცხრილი 5). შესაბამისად, საქართველოს მოსახლეობის რაოდენობაზე გადათვლით, დაახლოებით 80 ათასამდე ადამიანი უნდა იყოს ქრონიკულად ინფიცირებული B ჰეპატიტის ვირუსით (HBsAg-დადებითები), რაც ნიშნავს, რომ დაახლოებით 15-დან 40 ათასამდე ადამიანი არის ღვიძლის ციროზის და/ან ღვიძლის კიბოს (ჰეპატოცელულური კარცინომის) განვითარების რისკის ქვეშ.

ამავე კვლევაში გამოვლინდა მნიშვნელოვანი მონაცემები: 125 HBsAg-დადებით პაციენტში ჩატარდა HBV-DNA-ის კვლევა, რომელთაგან 125 (91.2%) დაფიქსირდა დეტექტებალური HBV-DNA. HBV გენოტიპირება წარმატებით ჩატარდა 77 სინჯში; HBV გენოტიპი A გამოვლინდა 36.4% (n=28), ხოლო დანარჩენი იყო D გენოტიპი 63.6% (n=49) (დიაგრამა 6). დემოგრაფიული მონაცემებიდან აღნიშვნის ღირსია ის ფაქტი, რომ ექსპოზიცია (Anti-HBc-ს დადებითობა) სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა სქესის მიხედვით, ახალგაზრდებში 18-დან 29 წლამდე, გაცილებით ნაკლები იყო ვიდრე ასაკოვნებში, > 70 წელზე ($P < 0.0001$) (დიაგრამა 7). გეოგრაფიულად მინიმალური გავრცელება გამოვლინდა სამცხე-ჯავახეთში (18.8%), ხოლო მაქსიმალური აჭარის რეგიონში (33%) ($P < 0.0001$) (დიაგრამა 8).

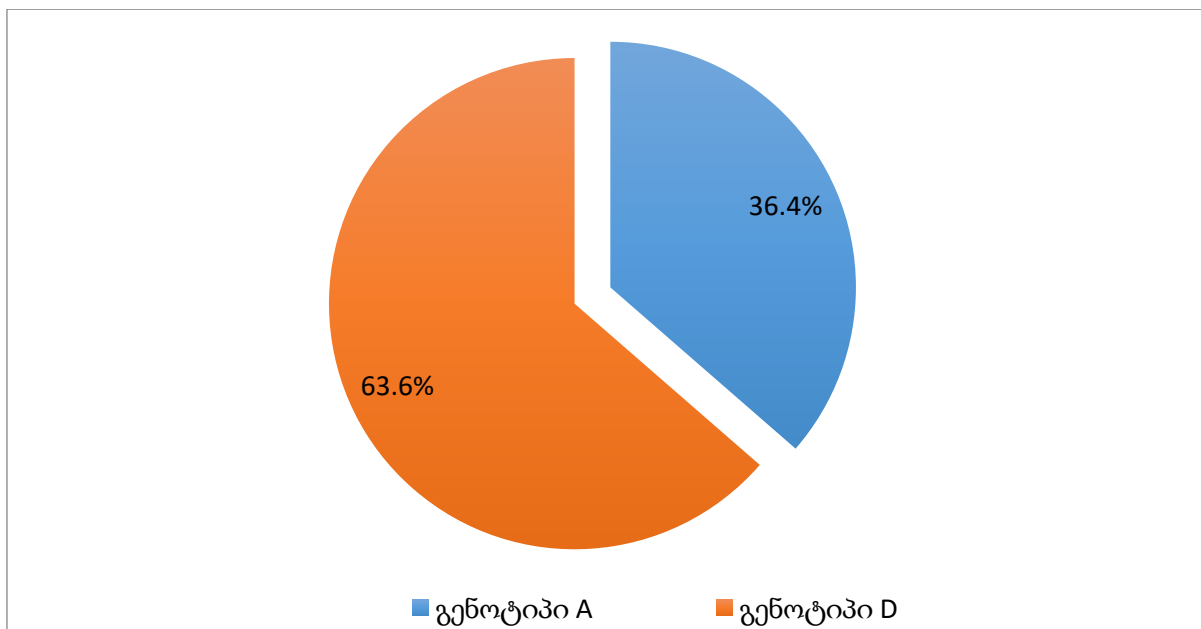
ბივარიაციული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა ექსპოზიციის ასოცირება ჩატარებულ სამედიცინო მანიპულაციებთან, სტომატოლოგიურ ჩარევებთან, ანამნეზში სისხლის გადასხმის ან ჰემოდიალიზის ჩატარებასთან, დაუცველი სქესობრივი კონტაქტის, სასჯელაღსრულების დაწესებულებაში ყოფნასთან, სქესობრივი პარტნიორების რაოდენობასთან, კომერციულ სექს-მუშაკების სერვისის გამოყენებასთან, საინექციო ნარკოტიკის მოხმარებასთან და ოჯახის წევრში B ჰეპატიტის არსებობასთან (ყველა მათგანის $p < 0.05$).

ცხრილი 5: B ჰეპატიტის გავრცელება საქართველოს 17 წლის ზემოთ ზოგად პოპულაციაში

ტესტი	%	N	95% CI
Anti-HBc+	25.9	1634	24.2 - 27.6
HBsAg+	2.9	188	2.4 - 3.5

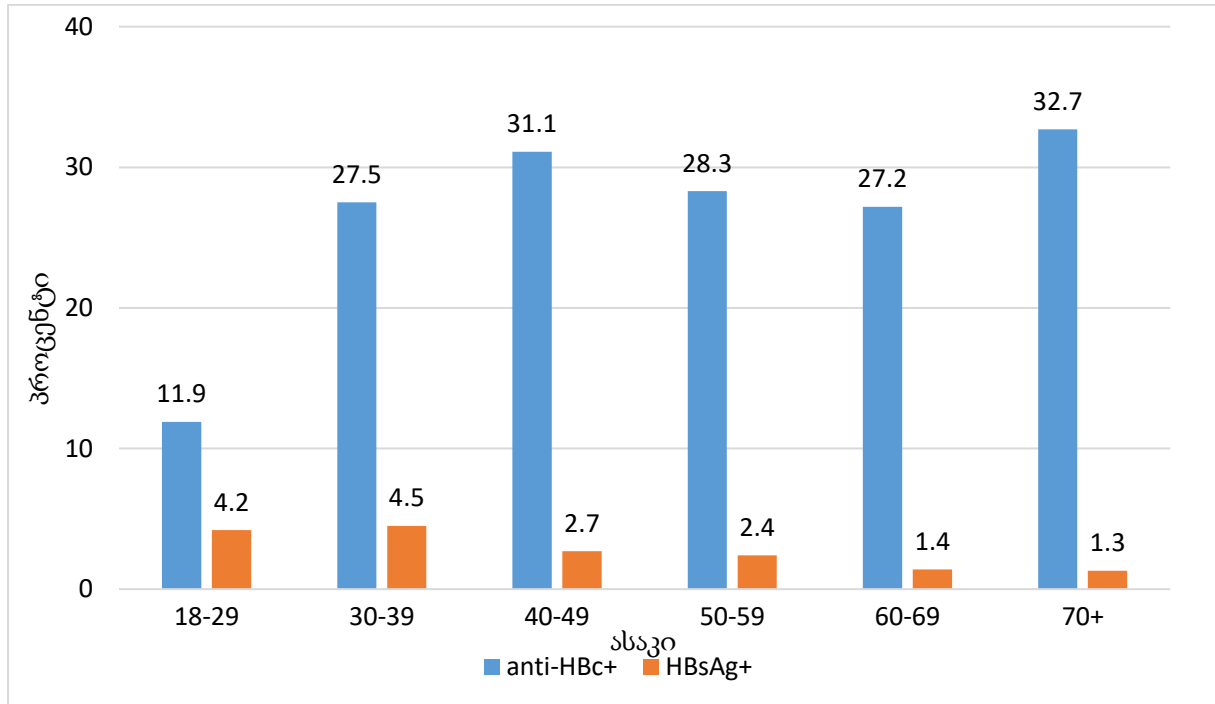
წყარო: Kasradze, A., et al, 2020 / კასრაძე ა. & სხვანი, 2020

დიაგრამა 6: B ჰეპატიტის ვირუსის გენოტიპების განაწილება



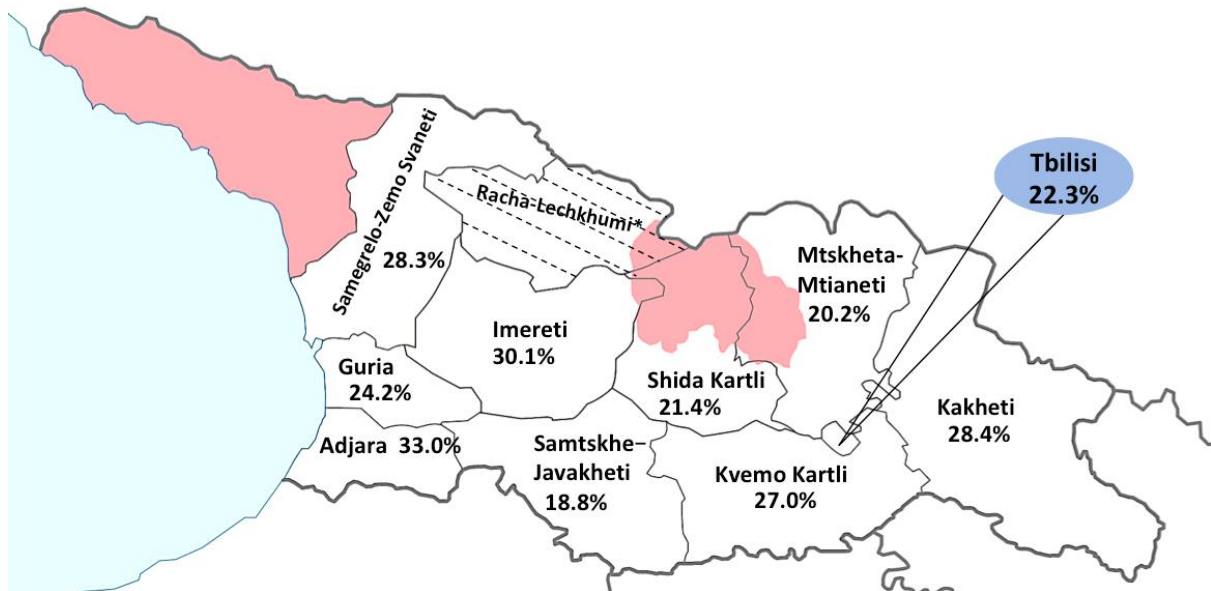
წყარო: Kasradze, A., et al, 2020 / კასრაძე ა. & სხვანი, 2020

დიაგრამა 7: B ჰეპატიტის გავრცელება ასაკობრივ ჯგუფებში



წყარო: Kasradze, A., et al, 2020 / კასრაძე ა. & სხვანი, 2020

დიაგრამა 8: Anti-HBc-დადებითი პაციენტების გეოგრაფიული განაწილება



წყარო: Kasradze, A., et al, 2020 / კასრაძე ა. & სხვანი, 2020

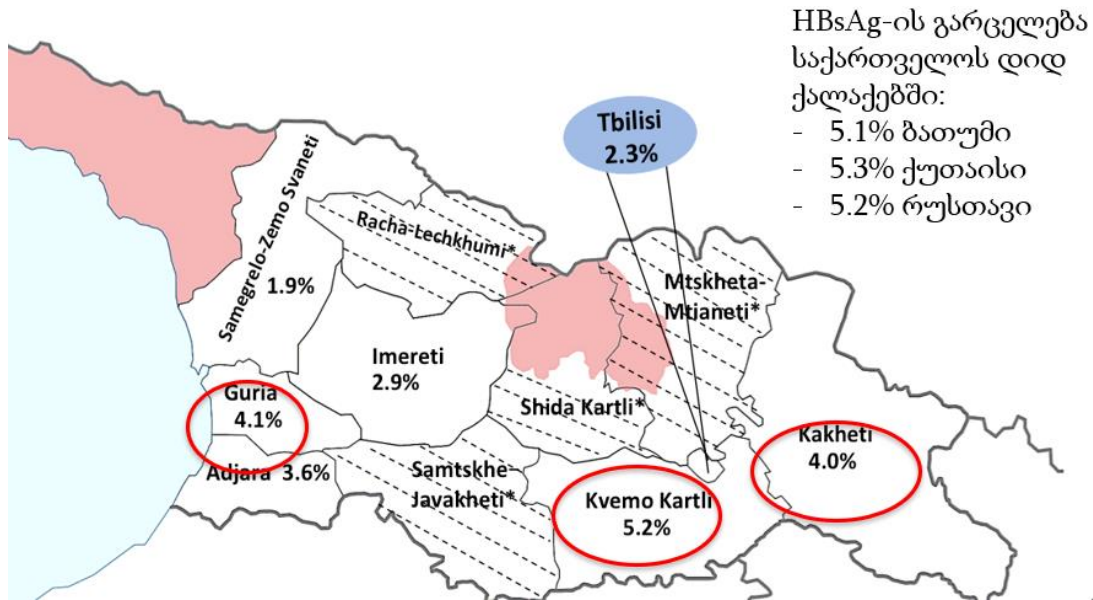
ქრონიკული HBV ინფექციის გავრცელება (დადებითი HBsAg) განსხვავდებოდა ასაკის მიხედვით და სამწუხაროდ, ის ხშირი იყო ახალგაზრდებში 18-29 (4.2%; 95% CI = 2.7-5.7) და 30-39 წლის (4.5%; 95% CI = 3.2-5.8) ასაკობრივ ჯგუფებში, მაშინ, როდესაც

მინიმალური გავრცელება იყო ნანახი 70 და მეტი ასაკის მქონე პირებში, (1.3%; 95% CI = 0.4-2.2) (დიაგრამა 7). გეოგრაფიულად ქრონიკული HBV ინფექცია ყველაზე მეტად გავრცელებული აღმოჩნდა ქვემო ქართლის, გურიის და კახეთის რეგიონებში, ხოლო ყველაზე მაღალი გავრცელება ქალაქების მიხედვით გამოვლინდა, ქუთაისში, რუსთავსა და ბათუმში (დიაგრამა 8). ბივარიაციული ანალიზის შედეგად ყველაზე მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორად გამოიხატა სისხლის გადასხმა ($P < 0.01$; OR 2.72; 95% CI = 1.54-4.80) და სასჯელაღსრულების დაწესებულებაში ყოფნა ($P < 0.01$; OR 2.72; 95% CI = 1.25-5.93) (ცხრილი 6). B ჰეპატიტის ვირუსით ექსპოზიცია ასოცირებული იყო C ჰეპატიტით ინფიცირებასთან. Anti-HBc-დადებით პირებში Anti-HCV-დადებითობის მაჩვენებელი იყო 12.9%, Anti-HBc-უარყოფით პაციენტებთან შედარებით - 3.9% ($p < 0.0001$). ქრონიკული C ჰეპატიტის დამადასტურებელი, კონფირმაციული ტესტი - PCR-HCV-RNA-დადებითი აღმოჩნდა 9.2% და 4.1%-ში ($p < 0.0001$), შესაბამისად. ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირებში 13.3% იყო Anti-HCV-პოზიტიური და 9.8% HCV-RNA პოზიტიური. თუმცა ეს არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად განსხვავებული HBsAg-უარყოფით პირებთან შედარებით, სადაც Anti-HCV-დადებითი ქონდა 7.5%, ხოლო HCV-RNA – 5.3% ($p > 0.05$).

HBsAg-დადებით პაციენტებში D (დელტა) ჰეპატიტის ვირუსის (HDV) გავრცელება, HDV-RNA-დადებითი პაციენტების რაოდენობა, შეადგენდა მხოლოდ 0.9%. ნანახი ოთხი HDV ინფიცირებული პირის სინჯის კვლევისას ოთხივე პაციენტთან აღმოჩნდა HDV გენოტიპი-1.

აღნიშნული პოპულაციური კვლევის ფარგლებში ჩატარებული გამოკითხვით ზრდასრული მოსახლეობის მხოლოდ და მხოლოდ 1.1%-მა აღნიშნა, რომ ვაქცინირებული იყო B ჰეპატიტის საწინააღმდეგოდ.

დიაგრამა 9: HBsAg-დადებითი პირების გეოგრაფიული განაწილება



წყარო: Kasradze, A., et al, 2020 / კასრაძე ა. & სხვანი, 2020

ცხრილი 6: ექსპოზიციასთან და ქრონიკულ ინფექციასთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორები

ექსპოზიცია (anti-HBc+)	OR	95%CI
ოდესმე გამოუყენებია საინექციო ნარკოტიკი	2.46	1.64 - 3.69

ოდესმე ჰეპონია სისხლის გადასხმა	1.67	1.32 - 2.11
ოდესმე ჰეპონია სქესობრივი კავშირი კომერციულ სექს- მუშაკთან	1.46	1.07 - 2.00
ქრონიკული ინფექცია (HBsAg+)	OR	95%CI
ოდესმე ჰეპონია სისხლის გადასხმა	2.72	1.54 - 4.80
ოდესმე ყოფილა დაპატიმრებული	2.72	1.25 - 5.93

წყარო: Kasradze, A., et al, 2020 / კასრადე ა. & სხვანი, 2020

2020 წელს, Daulet Amerzhanov-ის და კოლეგების მიერ ჟურნალ „Virusis“-ში გამოქვეყნებულ სტატიაში, „HBV პრევენცია და მკურნალობა ცენტრალური აზიის და კავკასიის ქვეყნებში“, მიმოხილულია ყოფილ საბჭოთა კავშირის ქვეყნებში და მათ შორის კავკასიის რეგიონის ქვეყნებში არსებული სიტუაცია. საქართველოში HBV ინფექციის გავრცელებასა და პრევენციაზე არსებული სიტუაცია დაფუძნებულია შედარებით ძველ მონაცემებზე. ამავე სტატიაში აღნიშნულია, რომ არ არსებობს ქრონიკული B ჰეპატიტის მკურნალობის და მართვის სპეციალური ნაციონალური გაიდლაინი (Amerzhanov, D., Suleimenova, I., Davlidova, S., Nugmanova, Z., & Ali, S. / არმეჯანოვი დ., სულეიმანოვა ი., დავლიდოვა ს., ნუგმანოვა ზ. & ალი ს., 2020). თუმცა საქართველოს შრომის ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2015 წლის 25 ივნისის N01-188/ ო ბრძანებით, „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების,

შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“ მიერ შემუშავებული და დამტკიცებულია ქრონიკული B ჰეპატიტის მართვის პროტოკოლი, რომელიც ხელმისაწვდომია ქართულ ენაზე. პროტოკოლი შემუშავებულია „საქართველოს ინფექციონისტთა, ჰეპატოლოგთა, პარაზიტოლოგთა, ეპიდემიოლოგთა და მიკრობიოლოგთა ასოციაციის“ მიერ (საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო, ქრონიკული B ჰეპატიტის მართვის პროტოკოლი, 2015).

გარკვეული წინსვლის მიუხედავად, განსაკუთრებით დედიდან ბავშვზე ვირუსის გადაცემის პრევენციის კუთხით, განსაკუთრებული პრობლემები წარჩუნდება შემდეგი მიმართულებებით:

- დაბალი ცნობიერება და ცოდნა B ჰეპატიტის ვირუსის არსებობაზე, გადაცემის გზებზე, პრევენციაზე, დიაგნოსტიკაზე, კლინიკურ მიმდინარეობაზე, გართულებებზე და მკურნალობაზე, არამართო ზოგადად მოსახლეობაში, არამედ რისკ-ჯგუფებსა და არასპეციალიზებულ სამედიცინო პერსონალშიც კი
- ფინანსური ბარიერების არსებობა ქრონიკული B ჰეპატიტის დიაგნოსტიკაში, მართვასა და მეთვალყურეობაში
- მკურნალობაზე/ მედიკამენტებზე ხელმისაწვდომობის პრობლემა
- ვაქცინაციის ძალიან დაბალი მოცვა ზრდასრულ მოსახლეობაში, მათ შორის მაღალი რისკის ჯგუფებში (C ჰეპატიტით ინფიცირებულებში, სამედიცინო პერსონალში, ჰემოდიალიზზე მყოფ პირებში, ნარკოტიკების ინექციურ მომხმარებლებში და ა.შ.)
- არსებული ნაციონალური გაიდლაინების, გზამკვლევების, ბრძანებების, რეკომენდაციების და მოთხოვნების შესრულებაზე არასაკმარისი ზედამხედველობა და კონტროლი შესაბამისი უწყებების მხრიდან
- არასაკმარისი ეპიდემიოლოგიური ზედამხედველობა B ჰეპატიტის ვირუსზე
- ვირუსის სირთულიდან გამომდინარე, საჭირო ღონისძიებების, სპეციფიური, დამიზნებითი (ტარგეტირებული) ტრეინინგების დეფიციტი სხვადასხვა მიმართულებებით:
 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვის წარმომადგენლების,

- პირველადი ჯანდაცვის რგოლის ექიმების,
- არასპეციალისტი ექიმების,
- უმცროსი სამედიცინო პერსონალის ცოდნის ამაღლებისთვის.

ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემა უშუალოდ ქრონიკული ინფექციის მქონე პაციენტებში დიაგნოსტიკა და მართვაა.

1.3. კვლევის ჰიპოთეზა

კვლევის ჰიპოთეზა განისაზღვრა შემდეგნაირად: საქართველოში ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულებში კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების შესწავლა და ანალიზი შესაძლებელს გახდის ქვეყანაში ინფიცირებულ პირებში დაავადების აქტიური ფაზის მქონე პირთა პროპორციის გამოთვლას. ეს ხელს შეუწყობს ამ დაავადებით მოსალოდნელი გართულებების და სიკვდილობის სავარაუდო პროგნოზის გაკეთებას და შესაბამისად, გამოიკვეთება დაავადების მკურნალობის საჭიროების აუცილებლობა. სამომავლოდ მიღებული შედეგები შესაძლებელს გახდის, B ჰეპატიტის ელიმინაციის გზების დასახვის პროცესში, მეტად ხარჯთეფექტური სტრატეგიის შემუშავებას.

1.4. კვლევის მიზნები

კვლევის მიზანია საქართველოში მცხოვრები ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვანი დემოგრაფიული, კლინიკური და ვირუსოლოგიური მონაცემების შესწავლა და B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსული მკურნალობის საჭიროების მქონე პაციენტების პროპორციის შეფასება.

1.5. კვლევის ამოცანები

1. ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული კვლევის შედეგების მიხედვით დაავადების კლინიკური ფაზების შეფასება.
2. აქტიური დაავადების და შესაბამისად, ანტივირუსული მკურნალობის საჭიროების მქონე პირთა პროპორციის გამოთვლა.
3. მიღებულ შედეგებზე დაფუძნებით ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების ეფექტური მართვისთვის საჭირო ღონისძიებების დაგეგმვისა და WHO-ს ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის მიზნების შესრულებისკენ ნაბიჯების გადადგმისთვის რეკომენდაციების შემუშავება.

1.6. თემის აქტუალობა და სამეცნიერო სიახლე

B ჰეპატიტის ვირუსული ინფექციის, როგორც საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ერთერთი მნიშვნელოვანი პრობლემის, სწორი და სრულფასოვანი შეფასება, მისი გავრცელების პრევენცია, დაავადებულების გამოვლენა/სკრინინგი და მათი მოვლა/მეთვალყურეობა წარმოადგენს ქვეყანაში მოსახლეობის ჯანმრთელობის უზრუნველყოფის ერთ-ერთ ქვაკუთხედს. მიუხედავად ქვეყნის მიერ მიღწეული გარკვეული წარმატებებისა B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირების პრევენციის კუთხით, არსებობს უამრავი ხარვეზი ქრონიკული B ჰეპატიტის დიაგნოსტიკასა და მართვაში, რომელთა მრავალი მიზეზიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია:

- შეზღუდული/დაბალი ინფორმირებულობა HBV ინფექციაზე, დაავადების მიმდინარეობაზე, გადაცემის გზებზე, პრევენციულ ღონისძიებებზე, დაავადების მართვასა და მკურნალობაზე არამართო ზოგადად საზოგადოებაში, არამედ, სამწუხაროდ, რისკის ჯგუფებში და მათ შორის არასპეციალიზებულ სამედიცინო პერსონალშიც კი.
- ფინანსური ბარიერების არსებობა HBV ინფექციის დიაგნოსტიკაზე, მართვა/მკურნალობასა და მეთვალყურეობაზე.
- შეზღუდული ხელმისაწვდომობა ანტივირუსულ მედიკამენტებზე

- პოლიფარმაციის პრობლემა, არამართო B ჰეპატიტზე, არამედ ზოგადად ღვიძლის დაავადებაზე
 - o ე.წ. „ჰეპატოპროტექტორული“ მედიკამენტების ხშირი გამოყენება, როგორც სპეციალისტების, ასევე არასპეციალისტების მიერ
- სპეციალისტების მხრიდან, სხვადასხვა მიზეზების და მათ შორის ზემოთ აღნიშნული მიზეზების გამო, საერთაშორისო გაიდლაინების მიერ მოწოდებული რეკომენდაციების არ მიყოლა და ლოკალური, ქართული, გაიდლაინების ნაკლებობა ან მათ არსებობაზე ინფორმაციის არ არსებობა ან ხელმისაწვდომობის პრობლემა
- არასამთავრობო და სამთავრობო ორგანიზაციების და სამეცნიერო საზოგადოებების პასიურობა მოსახლეობასა და სამედიცინო პერსონალში ცოდნის ამაღლების კუთხით

იმის გასარკვევად, თუ რამდენად საჭირო და აუცილებელია ზემოთ აღნიშნული პრობლემების გამოსწორების გზების დროული დასახვა და აქტიური მოქმედება, აუცილებელია, რომ ვიცოდეთ საქართველოში მცხოვრები ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე პაციენტთა თავისებურებები. კვლევის ფარგლებში პირველად მოგვეცა საშუალება გაგვეჩვენა HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში დაავადების კლინიკური ფაზები, მიგვეღო მეტი ინფორმაცია ინფიცირებულთა დემოგრაფიულ, ვირუსოლოგიურ მახასიათებლებსა და ღვიძლის დაზიანების ხარისხზე.

თავი II

2. კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. პაციენტების შერჩევა

HBV ინფექციის გამოვლენის შემთხვევაში საქართველოში ჯერ-ჯერობით არ არსებობს სპეციალიზებულ ცენტრში პაციენტთა პირდაპირი გადამისამართების სტრუქტურირებული სისტემა. სკრინინგის შედეგად HBsAg-ის ტესტზე დადებითი პასუხის შემთხვევაში პაციენტები თვითდინებით ან სხვა დარგის ექიმის რეკომენდაციით მიმართავენ მათთვის სასურველ ექიმ-ინფექციონისტს ან გასტროენტეროლოგს მათთვის სასურველ სამედიცინო დაწესებულებაში შემდგომი დიაგნოსტიკისა და საჭიროების შემთხვევაში, მკურნალობისთვის. აღნიშნულიდან გამომდინარე, იმ პაციენტების ტიპი, რომლებიც შესაძლოა სპეციალიზებულ ცენტრში მოხვდნენ, ძალზე ჰეტეროგენურია.

კვლევის ფარგლებში ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების დე-იდენტიფიცირებული მონაცემები ამოღებულ იქნა ქ. თბილისში მდებარე, ვირუსულ ჰეპატიტებზე მომუშავე ამბულატორიული კლინიკის, სამედიცინო ცენტრ „მრჩეველის“, ჰეპატოლოგიური და გასტროენტეროლოგიური დეპარტამენტის, პაციენტთა მონაცემთა ბაზიდან. 2018 წლის მარტიდან 2020 წლის დეკემბრის ჩათვლით 545 ინდივიდუალურმა პაციენტმა მიმართა კლინიკას B ჰეპატიტის მონო-ინფექციით (ICD-10 კოდით B18.2). მონაცემთა სანდოობის და გენერალიზებით მიზნით, ანალიზიდან გამორიცხა 353 პაციენტი სხვადასხვა მიზეზების გამო:

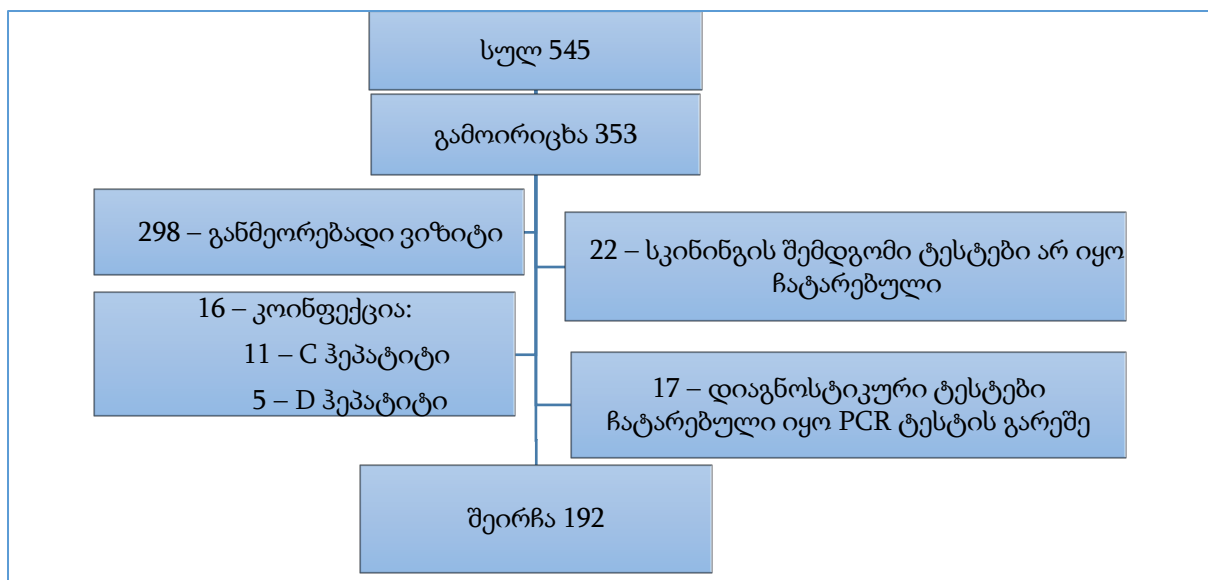
- 1) პაციენტები, რომლებიც მანამდე უკვე ნამყოფები იყვნენ ვიზიტზე - აღნიშნულ პაციენტებს წინა ვიზიტზე მიღებული ქონდათ ექიმის რეკომენდაციები ან უტარდებოდათ ანტივირუსული მკურნალობა, რის გამოც ისინი ეპიდემიოლოგიურად ახალ პაციენტებად ვერ იქნებოდნენ მიჩნეული და მათი მონაცემების შეფასება და განზოგადება არ იქნებოდა სანდო;
- 2) პაციენტები, რომელთაც დიაგნოსტიკური კვლევები ჩატარებული ქონდათ მინიმუმ 6 თვით ადრე ვიზიტამდე და იმყოფებოდნენ სხვა კლინიკაში ვიზიტზე (ზემოთ აღნიშნული მიზეზის გამო);
- 3) პაციენტები, რომლებსაც ქონდათ ღვიძლის სხვა პირველადი დაავადება ან ისეთი კო-მორბიდული მდგომარეობა (გარდა ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადებისა), რომელსაც შესაძლოა გავლენა მოეხდინა ღვიძლის მდგომარეობის ცვლილებაზე ან

ვირუსის რეპლიკაციაზე (მაგ.: კო-ინფექცია სხვა ჰეპატოტროპული ვირუსით - HCV, HDV - ღვიძლის ან სხვა ორგანოების ავთვისებიანი სიმსივნე)

- 4) სკრინინგის შემდგომი დიაგნოსტიკური ტესტები არ იყო ან ნაწილობრივ იყო ჩატარებული.

საბოლოოდ შეირჩა 192 პაციენტის სამედიცინო ჩანაწერი, ფორმა-200, რომლებიც დადებითი სკრინინგული ტესტის შემდგომ პირველად იყვნენ ვიზიტზე და რომელთა ისტორიაში ფიქსირდებოდა ინფორმაცია ვირუსულ დატვირთვაზე - PCR HBV-DNA რაოდენობრივი ტესტი (დიაგრამა 10). სწორედ ვირუსული დატვირთვა არის გადაწყვეტი მნიშვნელობის ანალიზი, რომლის გარეშე ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზის შეფასება შეუძლებელია. სხვა დამატებითი ინფორმაცია (პაციენტების დემოგრაფიული, ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური მონაცემები) ასევე ამოღებულ იქნა პაციენტების სამედიცინო ჩანაწერებიდან.

დიაგრამა 10: საკვლევი პაციენტების მონაცემების შერჩევის კასკადი



წყარო: კვლევის შედეგები

2.2. შესაფასებელი პარამეტრები

მსოფლიოს წამყვანი სამეცნიერო საზოგადოებების და ორგანიზაციების მიერ გამოქვეყნებული ყველა თანამედროვე კლინიკური გაიდლაინის ამ დროს არსებული საბოლოო განახლების (WHO, Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, 2015 / WHO, ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსული

ინფექციის პრევენციის, მოვლის და მკურნალობის გაიდლაინი, 2015; European Association For The Study Of The Liver [EASL], clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, 2017 / ევროპის ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაცია, კლინიკური პრაქტიკული გაიდლაინი: ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსული ინფექციის მართვა, 2017; Terrault, N. A. et al., American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD] 2018 hepatitis B guidance, 2018 / ტერო ნ.ა., & კოლეგები, ამერიკის ღვიძლის დაავადებების შემსწავლელი ასოციაცია, AASLD 2018, B ჰეპატიტის გზაკვლევი, 2018; Sarin, S. K. et al., Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B, 2016/ სარინ ს.კ. & კოლეგები, აზია-წყნარი ოკეანის კლინიკური პრაქტიკული გაიდლაინი B ჰეპატიტის მართვაზე, 2016) მიხედვით ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების სტანდარტული დიაგნოსტიკური კვლევები მოიცავს:

1) ვირუსული კომპონენტები:

1. ვირუსული დატვირთვა: B ჰეპატიტის ვირუსის DNA-ის რაოდენობა შეფასებული რეალურ დროში PCR მეთოდით (PCR HBV-DNA)
2. B ჰეპატიტის ვირუსის გარსის ანტიგენი: HBeAg - ვირუსის რეპლიკაციური აქტივობის და გადამდებლობის (ტრანსმისიულობის) მთავარი ტესტი, რომლის დადებითი მაჩვენებელი მიუთითებს ვირუსის ველური შტამით ინფიცირებას და ის ასოცირებულია:
 - a. მაღალ ვირუსულ დატვირთვასთან
 - b. მაღალ ტრანსმისიულობასთან, როგორც სისხლით, ასევე სქესობრივი კონტაქტით და ვერტიკალური გზით - დედიდან ბავშვზე გადაცემასთან
 - c. ღვიძლის დაზიანების განვითარების მომატებულ რისკთან

2) ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება:

1. ღვიძლის ბიოქიმიური ტესტების პანელი:
 - a. ალანინ-ამინოტრანსფერაზა (ALT) - საკვანძო მნიშვნელობის ტესტი - ტრანსამინაზა, რომელიც ყველაზე მეტად სპეციფიურია ღვიძლის ანთებით მიმდინარე დაავადებებისთვის
 - b. ბილირუბინი - B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში მატულობს ღვიძლის მძიმე დაზიანების დროს
 - c. პროთრომბინის დრო/INR (international normalized ratio) - მატულობს ღვიძლის მძიმე დაზიანების და ღვიძლის უკმარისობის შემთხვევაში

- d. ალბუმინი - ღვიძლის მიერ სინთეზირებული მრავალფუნქციური ცილა. მისი დონე იკლებს ღვიძლის მძიმე დაზიანების და ღვიძლის უკმარისობის დროს
- 2. სისხლის საერთო ანალიზი - უჯრედების დიფერენცირებით
 - a. თრომბოციტების რაოდენობა (PLT-platelets) - იკლებს ღვიძლის ციროზის ფონზე განვითარებული პორტული ჰიპერტენზიით გამოწვეული სპლენომეგალიის და ჰიპერსპლენიზმის შედეგად. ასევე B ჰეპატიტის ვირუსის პირდაპირი მიელოსუპრესიული ეფექტის გამო.
- 3) ღვიძლის ფიბროზის შეფასება არა ინვაზიური მეთოდით
 - 1. ღვიძლის ელასტოგრაფიით შეფასებული ღვიძლის სიხისტე (Liver Stiffness Measurment [LSM]) - ყველაზე მეტად აპრობირებული და ვალიდირებული კვლევა, რომელიც ხშირ შემთხვევაში, ღვიძლის ფიბროზის შესაფასებლად ანაცვლებს დღემდე ოქროს სტანდარტად მიჩნეულ ინვაზიურ კვლევას - ღვიძლის ბიოფსიას.
 - 2. მუცლის ღრუს (ჰეპატო-პანკრეატო-ბილიური სისტემის) ულტრასონოგრაფიული კვლევა კარის ვენის და ღვიძლის ვენების დოპლეროგრაფიით - მულტიფუნქციური გამოყენების, აუცილებელი კვლევის მეთოდი B ჰეპატიტის მქონე ყველა პაციენტთან, რომელიც გამოიყენება ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის და ციროზის გართულებების შესაფასებლად. მიზანი:
 - a. ღვიძლის ფიბროზის/ციროზის ნიშნების გამოვლენა - ღვიძლის კვანძოვანი და არაჰომოგენური სტრუქტურა, კუდიანი წილის ჰიპერტროფია და სხვა.
 - b. პორტული ჰიპერტენზიის ნიშნების შეფასება - კარის ვენაში სისხლის ნაკადის შეფასება, კარის ვენის დიამეტრის განსაზღვრა, ასციტის (თავისუფალი სითხე პერიტონიუმის ღრუში) არსებობის და რაოდენობის შეფასება;
 - c. ღვიძლის პარენქიმაში არსებული კეროვანი ჩანართების გამოვლენა და შეფასება (ქრონიკული B ჰეპატიტი ღვიძლის პირველადი კიბოს, ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარების ყველაზე ხშირი რისკ-ფაქტორია).

2.3. დიაგნოსტიკური კვლევების ჩატარების მეთოდოლოგია

კვლევის ფარგლებში ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევები ჩატარებულია საერთაშორისო სტანდარტების შესაბამის, აკრედიტირებულ ლაბორატორიაში, გამოცდილი და კვალიფიციური სამედიცინო პერსონალის მიერ. HBsAg და HBeAg ტესტები ტარდებოდა ელექტრო-ქემილუმინესცენციის იმუნოლოგიური მეთოდით (ECLA). ვირუსული დატვირთვის განსაზღვრა ხდებოდა HBV-DNA-ს რაოდენობის შეფასებით ვენურ სისხლში პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციით რეალურ დროში (real time PCR) Roche COBAS 6800 HBV Test - სისტემაზე, Aptima HBV Quantitative ნიმუშების გამოყენებით, რომლის მგრძნობელობა - ვირუსის დეტექციის ზღვარი - არის 10 საერთაშორისო ერთეული 1 მილილიტრში (IU/ml). ღვიძლის ფიბროზის დადგენა ხდებოდა ელასტოგრაფიის საშუალებით ღვიძლის სიხისტის (LSM) შეფასებით „ფიბროსკანის“ აპარატის გამოყენებით (FibroScan®, Echosens™).

2.4. ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების შედეგების ინტერპრეტაცია

კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია ხდებოდა მონაცემთა ანალიზის პერიოდში არსებული, ამ დარგის საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებების მიერ გამოცემულ კლინიკურ-პრაქტიკული გაიდლაინების მიერ მოწოდებული განახლებული/ბოლო რეკომენდაციების საფუძველზე (WHO, 2015; EASL, 2017; APASL, 2016; AASLD, 2018).

ვირუსული დატვირთვა, PCR HBV-DNA-ს რაოდენობა სისხლში, სავალდებულო კვლევაა ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე ყველა პაციენტისთვის. ვირუსის რეპლიკაციის ხარისხს, როგორც ვირუსული, ასევე მასპინძლის ბევრი კომპონენტი განსაზღვრავს:

- ვირუსული ფაქტორებიდან აღსანიშნავია ვირუსის უნარი აწარმოოს გარსის ანტიგენი (HBeAg), გარკვეული მუტაციები და კიდევ სხვა, ჯერ კიდევ უცნობი, ფაქტორები
- მასპინძლის ფაქტორებიდან ვირუსის რეპლიკაციაზე მოქმედებს პაციენტის იმუნური სისტემის თავისებურებები, მაგალითად:

- იმუნოკომპრომეტირებული მდგომარეობა სხვადასხვა მიზეზის გამო, მედიკამენტური ან იმუნური სისტემის დაავადება;
- გარემო ფაქტორები: ჭარბი ალკოჰოლის და თამბაქოს მოხმარება;
- ჯანმრთელობის სხვა ქრონიკული პრობლემები: სიმსუქნე, შაქრიანი დიაბეტი და სხვა;
- ოჯახური ანამნეზი: გარკვეული გენეტიკური თავისებურებები, რაც ჯერ კიდევ ბოლომდე შესწავლილი არ არის.

ოთხი ათწლეულის განმავლობაში დაგროვილი ცოდნის, გამოცდილების და უამრავი მაღალი სანდოობის კლინიკური კვლევების შეჯერების საფუძველზე ვირუსული დატვირთვის ზღვრულ მაჩვენებლად მიჩნეულია 2000 IU/ml, რომელზე მეტი რაოდენობით არსებობის შემთხვევაშიც მომატებულია ღვიძლის ციროზის და კიბოს განვითარების რისკი. როგორც წესი, HBeAg-დადებით პაციენტებში ვირუსული დატვირთვა გაცილებით მაღალ ციფრებს აღწევს. ამიტომ ამ ჯგუფში სხვადასხვა კლინიკური გაიდლაინი მოგვიწოდებს ზღვრულ მაჩვენებლად განისაზღვროს 20000 ერთეული (*Terrault, N. A. et al., AASLD, 2018 / ტერო ნ.ა., & კოლეგები, AASLD, 2018*). ამიტომ ვირუსული დატვირთვის მიხედვით პაციენტების განაწილება მოხდა შემდეგ კატეგორიებად:

- დაბალი ვირუსული დატვირთვის მქონე პაციენტები: HBV-DNA <2000 IU/ml
- მაღალი ვირუსული დატვირთვის მქონე პაციენტები: HBV-DNA 2000-20000 IU/ml
- ძალიან მაღალი ვირუსული დატვირთვის მქონე პაციენტები: HBV-DNA >20000 IU/ml;

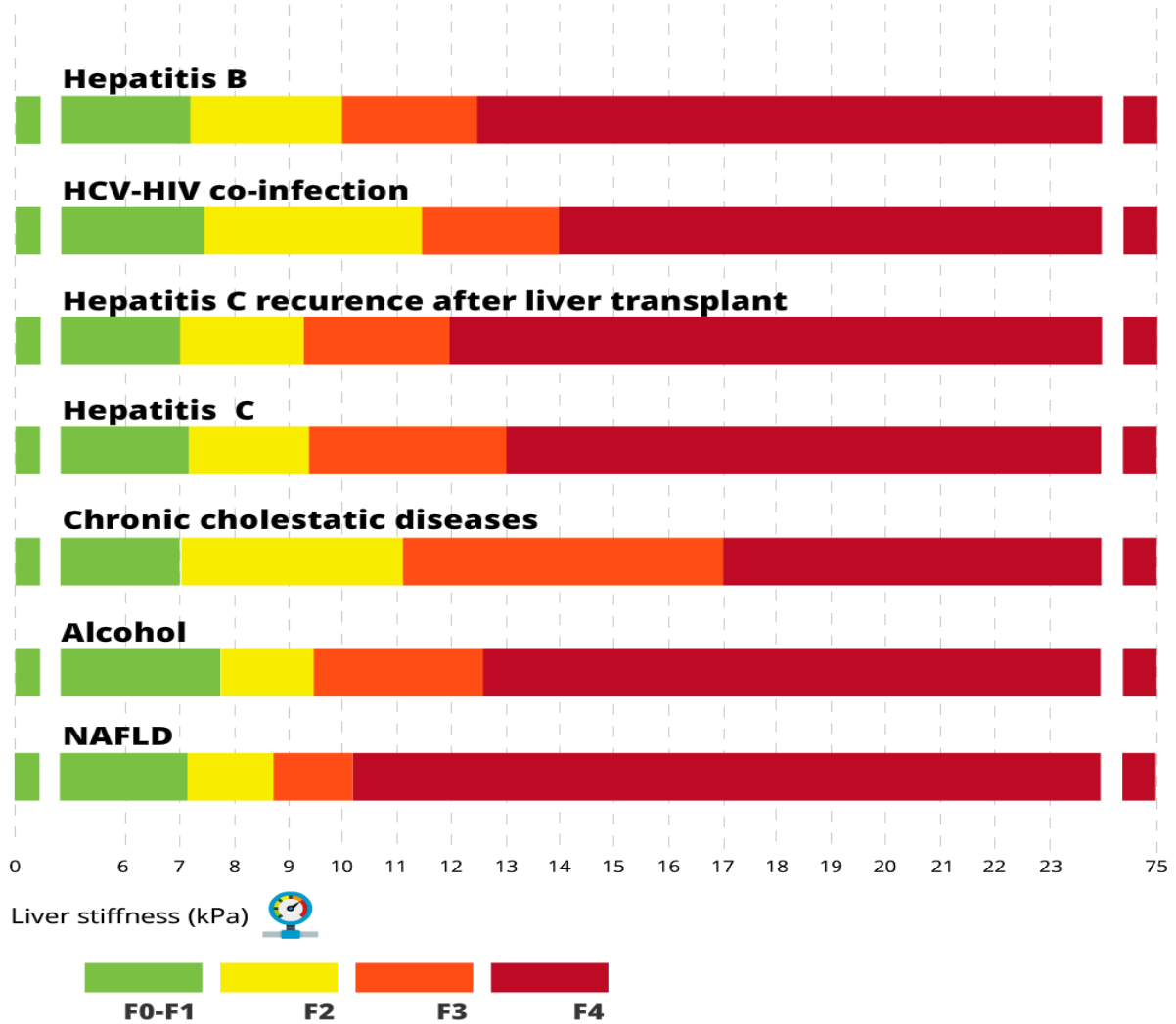
ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის შეფასების მიხედვით პაციენტების განაწილება ასევე მოხდა თანამედროვე საერთაშორისო ორგანიზაციებს რეკომენდაციების შეჯერების საფუძველზე (*European Association for the Study of the Liver & Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado, EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis., 2015 / EASL-ALEH კლინიკური პრაქტიკული გაიდლაინი: ღვიძლის დაზიანების ხარისხის და პროგნოზის განსაზღვრისთვის შეფასებული არა-ინვაზიური კვლევის მეთოდები., 2015*). ზოგადად მიჩნეულია, რომ ღვიძლის სიხისტის (LSM) ღვიძლის ფიბროზში პირდაპირი გადათარგმნა არ შეიძლება. ღვიძლის სიხისტეზე ძალიან ბევრმა რამემ შეიძლება

მოახდინოს ზეგავლენა. თუმცა მტკიცებულებებზე დაფუძნებული თანამედროვე კვლევების შედეგებით, სადაც ღვიძლის სხვადასხვა დაავადების დროს ერთმანეთს დარდებოდა ღვიძლის სიხისტე და ღვიძლი ფიბროზი - შეფასებული მორფოლოგიური კვლევით, შედგენილია შკალა, რომლის მიხედვითაც პაციენტებს ვისთანაც ღვიძლის სიხისტე 7 kPa-ზე ნაკლებია, არ უნდა ჰქონდეთ საყურადღებო ღვიძლის დაზიანება, მაშინ როდესაც 10 kPa-ზე მეტი მაჩვენებლის შემთხვევაში ხშირად დადასტურებულია ღვიძლის მძიმე ფიბროზი - ფიბროზის მე-3 სტადია Metavir-ის კლასიფიკაციის მიხედვით ან მე-4, ბოლო სტადია, რაც ღვიძლის ციროზს შეესაბამება (დიაგრამა 11).

ჩვენი კვლევის ფარგლებში, შესაბამისად ღვიძლის დაზიანება დაიყო შემდეგ ჯგუფებად:

- 1) LSM <7 kPa - პაციენტები ფიბროზის გარეშე ან მინიმალური ფიბროზით;
- 2) LSM 7-10 kPa - პაციენტები ზომიერი/საშუალო ფიბროზით;
- 3) LSM >10 kPa - პაციენტები მნიშვნელოვანი/მძიმე ფიბროზით - აღნიშნულ კატეგორიაში შედის ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებიც.

დიაგრამა 11: ღვიძლის ელასტოგრაფიის შედეგების ინტერპრეტაცია



წყარო: ხელმისაწვდომია: <https://cirrhosiscare.ca/cirrhosis-provider/make-a-diagnosis-of-cirrhosis/>

ღვიძლის ანთების ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა მხოლოდ ALT. სამივე საერთაშორისო ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციის (ევროპა - EASL, ამერიკა - AASLD, აზია - APASL) რეკომენდაციების შეჯერებით ALT-ს ნორმის ზედა ზღვად ჩაითვა (ULN) 35 IU/ml და მონაცემთა დაყოფა მოხდა შემდეგ კატეგორიებად:

- 1) ნორმა: <35 IU/ml
- 2) უმნიშვნელოდ მომატებული: 2-ჯერზე ნაკლებად მომატებული ULN, <70 IU/ml
- 3) მომატებული: 2-ჯერზე მეტად მომატებული ULN >70 IU/ml

2.5. პაციენტთა განაწილება ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზების მიხედვით ქრონიკული HBV ინფექცია დინამიური პროცესია, რომელიც არის B ჰეპატიტის ვირუსის რეპლიკაციასა და მასპინძლის იმუნურ პასუხს შორის ურთიერთქმედების შედეგი. HBV ინფექციის მქონე ყველა პაციენტს არ უვითარდება ჰეპატიტი (ღვიძლის ანთება). ინფექციის ბუნებრივი მიმდინარეობა პირობითად იყოფა 5 კლინიკურ ფაზად, რომელშიც მონაწილეობს HBeAg-ის არსებობა/არარსებობა, HBV DNA-ის დონე სისხლში, ALT-ს მაჩვენებელი (EASL, 2017). ახალი ნომენკლატურა გამოყოფს ორ მთავარ მახასიათებელს: ინფექციას და ჰეპატიტს (ცხრილი 7). თუმცა, მიუხედევად არსებული ნომენკლატურებისა, ხშირ შემთხვევაში მონაცემების ერთჯერადი შეფასებით შეუძლებელია ფაზის განსაზღვრა და საჭიროა ზემოთ აღნიშნული პარამეტრების სერიული მონიტორინგი (Tong, M. J., et al., 2011 / თონგ მ.ჯ. & სხვანი, 2011) (დიაგრამა 12).

ფაზა 1: HBeAg დადებითი ქრონიკული ინფექცია, წარსულში ცნობილი როგორც „იმუნოტოლერატობის ფაზა“ – კლასიკურ შემთხვევაში ხასიათდება HBeAg-ის არსებობით, HBV DNA-ის მაღალი რაოდენობით სისხლში და პერსისტენტულად ნორმალური ALT-ს მაჩვენებლით (EASL, 2012) ; აღნიშნული ფაზა, როგორც წესი, განსაკუთრებით ხანგრძლივდება პერინატალური გზით ინფიცირებულ პაციენტებში და ასოცირებულია HBV სპეციფიკური T ლიმფოციტების შენარჩუნებულ ფუნქციასთან, რომელიც გრძელდება ადრეულ ზრდასრულობამდე (Kennedy, P. et. al, 2012 / კენედი პ & სხვანი, 2012).

ფაზა 2: HBeAg-დადებითი ქრონიკული B ჰეპატიტი, ახასიათებს დადებითი HBeAg, მაღალი ვირუსული რეპლიკაცია და მომატებული ALT. აღნიშნული ფაზა ასოცირებულია ღვიძლის საშუალო ან მწვავე ანთებასთან/ნეკროზთან, რაც იწვევს ფიბროზის პროგრესირებას. ეს ფაზა, როგორც წესი, ვითარდება პირველი ფაზიდან რამდენიმე წლის შემდეგ ან მალევე ვითარდება ზრდასრულობაში ინფიცირებულ ადამიანებში. აღნიშნული ფაზიდან გამოსავალი განსხვავებული შეიძლება იყოს. პაციენტთა უმრავლესობასთან ვითარდება HBeAg-ის სეროკონვერსია და HBV DNA სუპრესია, შესაბამისად, გადადის HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული ინფექციის ფაზაში, პაციენტთა მცირე ნაწილთან კი შესაძლოა შენარჩუნდეს ვირუსის აქტიური რეპლიკაცია და დაავადების პროგრესირება და განვითარდეს HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული ჰეპატიტი.

ფაზა 3: HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული HBV ინფექცია, ძველი ტერმინოლოგიით“ არააქტიური მტარებელი“, ხასიათდება დადებითი ტესტით Anti-HBe-ზე, არადეტექტაბელური ან მცირე რაოდენობით (<2000 IU/ml) HBV-DNA-ს არსებობით სისხლში, ALT ნორმის ფარგლებში. ზოგიერთ პაციენტს ამ ფაზაში შესაძლოა პერიოდულად უფიქსირდებოდეს HBV DNA-ს მაღალი რაოდენობა, თუმცა თუ ამას არ მოყვება ALT-ს მომატება, ეს ფაქტი ციროზის და HCC-ის განსაკუთრებით მომატებულ რისკს არ აღნიშნავს. ამ დროს აუცილებელია ახლო მონიტორინგი, რათა დაავადება არ გადავიდეს HBeAg-უარყოფით ქრონიკული ჰეპატიტის ფაზაში;

ფაზა 4: HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული B ჰეპატიტი, ხასიათდება დეტექტაბელური Anti-HBe, ფლუქტუირებადი ან მუდმივად მაღალი HBV DNA (თუმცა შედარებით ნაკლები ვიდრე HBeAg-დადებით შემთხვევებში) და ასევე პერსისტენტულად მაღალი ან ფლუქტუირებადი ALT-ს დონე სისხლში. ხასიათდება ანთებით და ნეკროზით, რაც განაპირობებს ღვიძლის ფიბროზის განვითარებას. ქრონიკული ინფექციის სხვა ფაზებისგან განსხვავებით ეს ფაზა ხასიათდება იმით, რომ შესაძლოა მოხდეს (ძალიან იშვიათად) სპონტანური HBsAg-ის გაქრობა (HBsAg clearance).

ფაზა 5: HBsAg-უარყოფითი ფაზა - ე.წ. „ფარული HBV ინფექცია“, მდგომარეობა, როდესაც HBsAg-უარყოფითია, Anti-HBs-არ ფიქსირდება, პერიოდულად შესაძლოა იყოს დეტექტაბელური HBV-DNA, ძირითადად ALT ნორმის ფარგლებშია. აღნიშნული ფაზა განსაკუთრებით საყურადღებო შეიძლება იყოს იმუნოსუპრესიის დროს ვირუსის რეაქტივაციის თვალსაზრისით, რადგან სკინინგული ტესტირების შედეგად ადვილია აღნიშნული ფაზის გამორჩენა, რადგან HBsAg-უარყოფითია (*Terrault, N. A., Lok, A., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. 2018 / ტერო ნ.ა., ლოკ ა., მაქმონ ბ.ჯ., ჩანგ კ.მ., ჰვანგ ჯ.პ., ჯონას მ.მ., ბრაუნ რ.ს., ბზვეი ნ.პ. & წონგ ჯ.ბ. 2018*). ჩვენი კვლევის ფარგლებში ამ ფაზის შეფასება არ მომხდარა, რადგან მოხდა მხოლოდ HBsAg-დადებითი პაციენტების შერჩევა.

ცხრილი 7: ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზები და მათი მახასიათებლები

	HBeAg დადებითი		HBeAg უარყოფითი		
	ფაზა 1	ფაზა 2	ფაზა 3	ფაზა 4	ფაზა 5
	ქრონიკული HBV ინფექცია	ქრონიკული ჰეპატიტი B	ქრონიკული HBV ინფექცია	ქრონიკული ჰეპატიტი B	„ფუნქციური განკურნება“
HBsAg	მაღალი	მაღალი	დაბალი	საშუალო	უარყოფითი
HBeAg	დადებითი	დადებითი	უარყოფითი	უარყოფითი	უარყოფითი
HBV DNA	ძალიან მაღალი >10 ⁷ IU/mL	მაღალი 10 ⁴ –10 ⁷ IU/mL	დაბალი <2,000 IU/mL*	მაღალი >2,000 IU/mL	არაგანსაზღვრადი <10 IU/mL [‡]
ALT	ნორმა	მომატებული	ნორმა	მომატებული [†]	ნორმა
ღვიძლის დაზიანება	არა/მინიმალური	საშუალო/მძიმე	არა	საშუალო/მძიმე	არა [§]
ძველი ტერმინოლოგია	იმუნოტოლერანტობა	იმუნორეაქტრიული HBeAg დადებითი	არააქტიური ვირუსის მტარებელი	HBeAg უარყოფითი ქრონიკული ჰეპატიტი	HBsAg უარყოფითი / /anti-HBc დადებითი

*HBV DNA დონე შესაძლოა ვარიირებდეს 2,000 დან 20,000 IU/ml-მდე ქრონიკული

ჰეპატიტის ყოველგვარი გამოვლინების გარეშე;

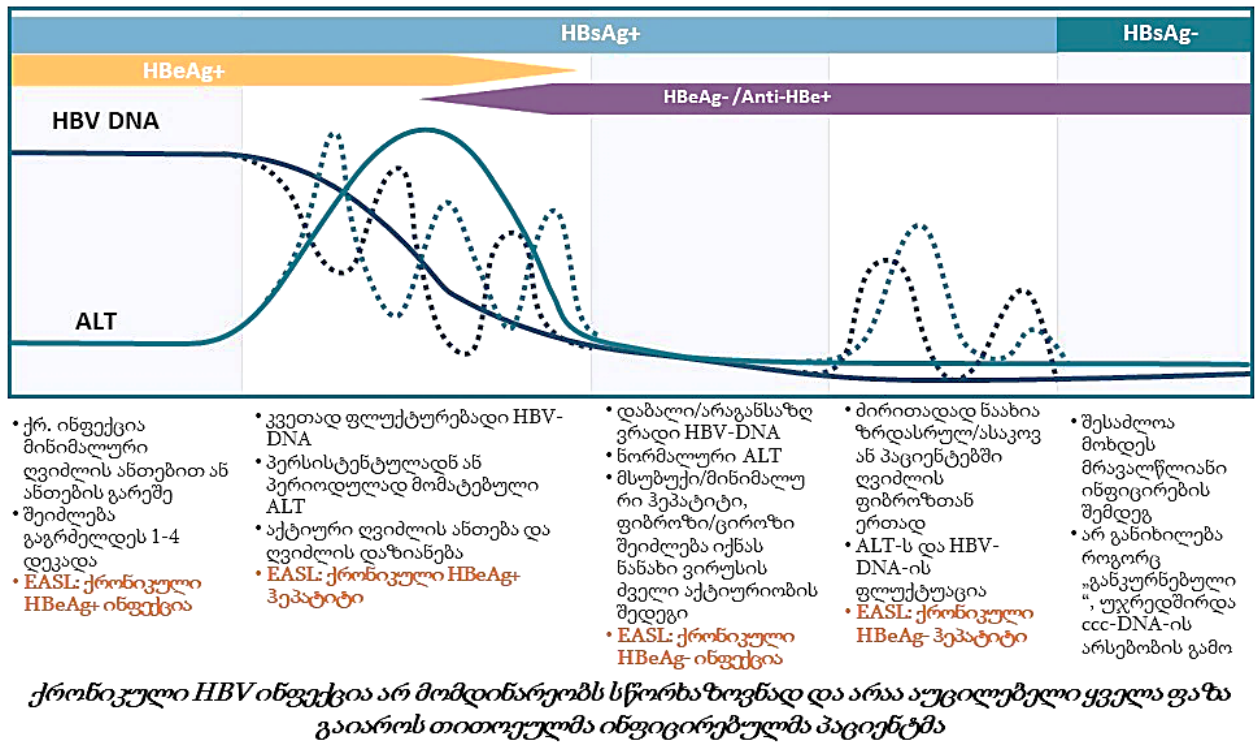
ჰერესისტენტულად ან პერიოდულად.

‡ Covalently closed circular DNA (cccDNA) დეტექტაბელურია ჰეპატოციტებში;

§ HCC-ს თეორიული რისკი არსებობს, თუ HBsAg-ის დაკარგვა მოხდა ციროზის განვითარების შემდეგ.

წყარო: EASL, 2017

დიაგრამა 12: ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზების მახასიათებლები



წყარო: Yim, H. J., & Lok, A. S., 2006 / იიმ ჰ.ჯ. & ლოკ ა.ს., 2006;

Tong, M. J., et al., 2011 / თონგ მ.ჯ. & სხვანი, 2011; EASL, 2017;

Slide credit: clinicaloptions.com

2.6. სტატისტიკური ანალიზი

ყველა რელევანტური მონაცემი თავდაპირველად შეტანილ იქნა ელექტრონულ მონაცემთა ბაზაში, რისთვისაც გამოყენებული იქნა Microsoft Excel. მონაცემების შემდგომი დამუშავების და ანალიზის მიზნით ბაზა გადატანილი იქნა სტატისტიკურ პროგრამაში IBM SPSS Statistics 23 (IBM; Armonk, New York, USA).

დესკრიპტიული სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა უნივარიაციული მეთოდით დემოგრაფიული, ვირუსოლოგიური და კლინიკური მახასიათებლების შესაფასებლად.

Chi-square test იქნა გამოყენებული ვირუსული დატვირთვის ასოციაციის შესაფასებლად HBV-DNA-ს დონესა და სხვა მახასიათებლებს შორის - HBeAg-სტატუსი, ALT და ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი.

თავი III

3. B ჰეპატიტი

3.1. B ჰეპატიტის ისტორიული მონაცემები

B ჰეპატიტი ადამიანის უძველესი ვირუსია, რასაც ადასტურებს პირველყოფილი ადამიანის ძვლებში HBV-DNA-ს აღმოჩენები (Kocher, A. Et al, 2021 / კოხერ ა., & კოლეგები, 2021). იგი მინიმუმ 10 ათასწლეულია ადამიანებს აინფიცირებს და აღმოჩენილია როგორც ევრაზიის ისე ამერიკის კონტინენტზე. B ჰეპატიტის ქვე-გენოტიპი C4, ექსკლუზიურად

ავსტრალიელ აბორიგენებშია გავრცელებულია და ითვლება რომ 50 000 წელზე მეტია რასის ცირკულარებს მოსახლეობაში (Gerlich W. H., 2013 / გეერლიჩ ვ.ჰ., 2013; Paraskevis, D. et al, 2013 / პარასკევის, დ. & სხვანი, 2013). ასევე აღმოჩენებმა ანახა, რომ ვირუსის ზოგიერთი ვარიანტი დღესაც აინფიცირებს ადამიანებს, ხოლო ზოგიერთი ადამიანის გენომის შემადგენელი ნაწილი გახდა (Mühlemann, B. et al., 2018 / მიულემანი ბ. & სხვანი, 2018).

უძველესი ჩანაწერების B ჰეპატიტზე გაკეთებული Lurman-ის მიერ 1885 წელს. როდესაც გერმანიაში, ბრემენში ყვავილის აფეთქების პერიოდში მოხდა გემთმშენებელი კომპანიის 1289 თანამშრომლის ვაქცინაცია ლიმფის საშუალებით (Lurman A. 1885 / ლურმანი ა. 1885). . საიდანაც რამდენიმე კვირიდან რამდენიმე თვის პერიოდში 191 ვაქცინირებული პირს განუვითარდა სიყვითლე და დაესვა „შრატის ჰეპატიტის“ დიაგნოზი. ყველა მათგანის იმუნიზაცია ერთი პარტია შრატისგან მოხდა, მაშინ როდესაც სხვა ვაქცინირებულებს, რომლებიც სხვა პარტია შრატით აიცრნენ, არ განუვითარდათ სიყვითლე. მას შემდეგ რამდენიმე მსგავსი აფეთქება მოხდა, რომელიც უკავშირდებოდა მრავალჯერადი ნემსების გამოყენებას. B ჰეპატიტის ყველაზე დიდი ცნობილი აფეთქება 330 00 ამერიკელ ჯარისკაცში მეორე მსოფლიო ომის დროს მოხდა. იმ დროს, აღნიშნულის მიზეზად ჩაითვალა ყვითელი ცხელების საწინააღმდეგო ვაქცინა. მათგან 50 000 ჯარისკაცს განუვითარდა სიყვითლე (Associated Press. Boston., 1987 / ასოშიაითიდ პერსა. ბოსტონი, 1987).

ვირუსის აღმოჩენა უკავშირდება ამერიკელ ექიმ Baruch Blumberg-ს, რომელიც მუშაობდა ამერიკის ნაციონალური ჯანდაცვის ინსტიტუტში. მან აღმოაჩინა „ავსტრალიური ანტიგენი“ ავსტრალიის აბორიგენ მოსახლეობაში. დღეს „ავსტრალიური ანტიგენი“ ცნობილია როგორც B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენი (HBsAg) (Alter, H. J., & Blumberg, B. S., 1966 / ალტერ ჰ.ჯ. & ბლუმბერგ ბ.ს., 1966). თუმცა ვირუსულ ინფექციაზე ეჭვი გამოთქვა Frederick MacCallum-მა ჯერ კიდევ 1947 წელს (MacCallum F.O., 1947 / მაქქალუმ ფ.ო., 1947). 1970 წელს ბრიტანელმა ექიმმა David Dane-მა და კოლეგებმა პირველად მოახდინეს ვირუსული ნაწილაკის ვიზუალიზაცია ელექტრონულ მიკროსკოპის საშუალებით (Dane, D. S., Cameron, C. H., & Briggs, M., 1970 / დეინ დ.ს., კამერონ სი. ჰ. & ბრიგგს მ., 1970). 1971 წლიდან ამერიკის შეერთებული შტატების საკვების და წამლის სააგენტომ (FDA) გამოსცა ბრძანება სისხლის ბანკებისთვის, რათა დაეწყოთ სისხლის და

სისხლის პროდუქტების კვლევა B ჰეპატიტზე. ადრეულ 1980-იან წლებში მოხდა ვირუსის გენომის სექვენსირება და პირველი ვაქცინების გამოცდა (Galibert, F., Mandart, E., Fitoussi, F., Tiollais, P., & Charnay, P., 1979) / გალიბერტ ფ., მანდარტ ე., ფიტოუსი ფ., ტიოლა პ., & ჩანრაი პ., 1979; Hepatitis B vaccine, Lancet, 1980 / B ჰეპატიტის ვაქცინა, ლანცეტი, 1980).

3.2. B ჰეპატიტის ვირუსოლოგია და სასიცოცხლო ციკლი

B ჰეპატიტის ვირუსი Hepadnaviridae-ს ოჯახში შემავალი ვირუსია. ინფექციური აგენტი, Dane-ის ნაწილაკი, არის სფეროსებრი ნუკლეოკაფსიდი, რომელიც შეიცავს ნაწილობრივ ორჯაჭვიან, ცირკულარ დნმ-ს შემცველ გენომს. ნუკლეოკაფსიდს გარედან შემორტყმული აქვს გარსი (envelope), რომელიც შედგება გარსის ანტიგენებით და მასზე ასევე განლაგებულია სამი დიდი (L), საშუალო (M) და პატარა (S) ზედაპირული პროტეინებს (Cohen, J., Powderly, W. G., & Opal, S. M., 2017 / კოენი ჯ., პოდერლი ვ.გ. & ოპალ ს.მ., 2017).

B ჰეპატიტის ვირუსი არის ყველაზე მცირე ზომის გენომის შემცველი ადამიანის ვირუსი, რომელიც შედგება მხოლოდ 3000 ნუკლეოტიდისგან. ვირუსის გენომი შეიცავს მინიმუმ 4 ერთმანეთზე გადაფარულ open reading frame-ებს, რომელიც აკოდირებს ვირუსის სტრუქტურულ და არასტრუქტურულ პროტეინებს. Pre-S/S გენი აკოდირებს ზედაპირულ პროტეინებს (S,M,L) რომელიც წარმოადგენს ვირუსის ზედაპირულ ანტიგენს (HBsAg). Pre-C/C გენი აკოდირებს პროტეინებს რომლებიც აკოდირებს B ჰეპატიტის ბირთვის ანტიგენის და გარსის ანტიგენის (HBeAg) შემადგენელ ცილებს. არასტრუქტურული პროტეინების ძირითად როლს წარმოადგენს ვირუსის რეპლიკაციის პროცესში იმუნური ტოლერანტობის განვითარებაში მონაწილეობა. P გენი აკოდირებს პოლიმერაზას, რომელიც ვირუსის რეპლიკაციისთვის აუცილებელია. და ბოლოს, X გენი აკოდირებს X ცილებს რომელთა ზუსტი ფუნქცია ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა არსებული კლინიკური კვლევებით აღნიშნული პროტეინები ონკოგენური პოტენციალის მატარებლები არიან.

HBV სასიცოცხლო ციკლი მოიცავს მრავალ საფეხურს. პირველი საფეხურია ფიქსაცია ჰეპატოციტებზე NTCP რეცეპტორების საშუალებით (Yan, H. et al, 2012 / იან ჰ., 2012). შემდეგი საფეხურია ინტერნალიზაცია, შეზრდა და ნუკლეოკაფსიდის გამოთავისუფლება, რომელიც თავის მხრივ, მიემართება უჯრედის ბირთვისკენ სადაც

უკვე ხდება დეკაფსიდიზაცია და ვირუსული დნმ-ი პოლიმერაზას საშუალებით გარდაიქმნება კოვალენტურად „ჩაკეტილ“ ცირკულარულ დნმ-ად (covalently closed circular DNA [cccDNA]). სწორედ ccc-DNA-დან გენერირდება მესენჯერული რნმ (mRNA), საიდანაც ხდება სწორედ ზემოდ აღწერილი ვირუსული პროტეინების ტრანსლაცია. გარდა mRNA-ებისა, ასევე წარმოიქმნება პრე-გენომური რნმ (pgRNA), რომელიც წამოადგენს მატრიცას რევერსიული ტრანსკრიპციის უშუალოდ ვირუსული დნმ-ის სინთეზისთვის. საბოლოოდ წარმოქმნილი პროტეინებისგან ხდება ვირუსული კაფსიდის აწყობა სადაც ინტეგრირდება ვირუსული დნმ-ი და ხდება ვირუსის აწყობა. აღნიშნული ციკლის გარდა, რეპლიკაციის პროცესში წარმოიქმნება უამრავი პროტეინები, რომელიც აქტიურად, თავისუფლად ცირკულირებენ სისხლის მიმოქცევაში. მათი ზუსტი როლი ბოლომდე ცნობილი არ არის. ერთ-ერთი ჰიპოთეზის თანახმად, ისინი ახდენენ აბსორბციას ვირუსის-მანეიტრალიზებელი ანტისხეულების, რითაც ხელს უწყობენ ვირუსის იმუნური სისტემისგან დასხლტომას და მასპინძლის ორგანიზმში კიდევ უფრო აქტიურ რეპლიკაციას (Bennett J.E., Dolin R, Blaser J.M, 2019 / ბენეტი ჯ.ე., დოლინი რ., ბლეისერი ჯ.მ., 2019).

3.3. B ჰეპატიტის ვირუსის გენეტიკური თავისებურებები

B ჰეპატიტის ვირუსის ათი გენოტიპია ცნობილი (A-დან J-მდე), რომელიც ერთმანეთისგან განსხვავდება გენომის შემადგენელი ნუკლეოტიდების დაახლოებით 8%-ში. გენოტიპების გავრცელება განსხვავდება გეოგრაფიული ლოკაციით და ისინი განსხვავებული კლინიკური მიმდინარეობით და გამოსავლით ხასიათდებიან (Cohen, J., Powderly, W. G., & Opal, S. M., 2017 / კოენი ჯ., პოდერლი ვ.გ. & ოპალ ს.მ., 2017). გენოტიპი A ძირითადად გავრცელებულია ჩრდილოეთ და დასავლეთ ევროპის ქვეყნებში, მაშინ როდესაც გენოტიპი-D ძირითადად გვხვდება ხმელთაშუაზღვისპირეთის ქვეყნებში და აღმოსავლეთ ევროპაში. ამერიკის შეერთებულ შტატებში A გენოტიპი უმეტესად გვხვდება მამაკაცთან სქესობრივი კონტაქტის მქონე მამაკაცებში (მსმ), ხოლო D გენოტიპი - ინტრავენური ნარკოტიკების მომხმარებლებში. აზიასა და აზიიდან იმიგრანტებში ძირითადად გავრცელებულია B და C გენოტიპები. C გენოტიპი ასოცირებულია ღვიძლის მძიმე დაავადების და ჰეპატოცელულური კიბოს განვითარების მაღალ რისკთან.

3.4. B ჰეპატიტის ვირუსის ტრანსმისიის რისკი

B ჰეპატიტის ვირუსით ერთი ადამიანის მიერ მეორე ადამიანის ინფიცირების რისკი დამოკიდებულია ვირუსის კონცენტრაციაზე ინფიცირებული ადამიანის სისხლში. მაღალი ვირუსული დატვირთვის მქონე პაციენტები განსაკუთრებით მაღალი გადამდებლობით გამოირჩევიან (Bennett J.E., Dolin R, Blaser J.M, 2019 / ბენეტი ჯ.ე., დოლინი რ., ბლეისერი ჯ.მ., 2019). მაღალი ენდემურობის მქონე ქვეყნებში გავრცელების მთავარი რისკს წარმოადგენს ვერტიკალური - დედიდან ბავშვზე გადაცემა. HBV ტრანსპლაციტურ ბარიერს არ გადის და ორსულობის პერიოდში ნაყოფი არ ინფიცირდება. გადაცემა ძირითადად ხდება მშობიარობის პროცესში ან ახალშობილობის პერიოდში დედის სისხლთან კონტაქტის შედეგად. დაბადების დროს ინფიცირების შედეგად ახალშობილთა დიდ უმრავლესობასთან (>90%) ვითარდება ქრონიკული ინფექცია.

სქესობრივი გზით გადადება ინფიცირების მთავარი გზაა დაბალი გავრცელების, განვითარებულ ქვეყნებში. სქესობრივი კონტაქტით ინფიცირების მომატებულ რისკის პირები არიან ადამიანები მრავლობითი სქესობრივი პარტნიორებით და მამაკაცთან სქესობრივი კონტაქტის მქონე მამაკაცები.

მესამე და ძირითად გზას წარმოადგენს პერკუტანური, კანის გავლით, სისხლის და სისხლის პროდუქტებთან კონტაქტით ინფიცირება, უსაფრთხოების წესების არასრულფასოვანი დაცვით წარმოებული სამედიცინო ან ქირურგიული პროცედურები და საინექციო ნარკოტიკების მოხმარება. მიუხედავად იმისა რომ სისხლის და სისხლის პროდუქტების სკრინინგმა მნიშვნელოვნად შეამცირა აღნიშნული გზით სამედიცინო დაწესებულებებში ინფიცირების ალბათობა, ჯერ კიდევ მნიშვნელოვან რისკს წარმოადგენს დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე, განვითარებად ქვეყნებში. სხვა, ხშირად შემთხვევითი ინფიცირების გზები შესაძლოა იყოს ნოზოკომიური ტრანსმისია, ნემსის ჩხვლეტა, ორგანოს გადანერგვა და სხვა.

3.5. პათოგენეზი

3.5.1. მწვავე B ჰეპატიტი

B ჰეპატიტის ინკუბაციური პერიოდი ძირითადად 30-დან 150-დღემდე. დაახლოებით 70% შემთხვევებში მწვავე ინფექცია სპეციფიკური სიმპტომების გარეშე მიმდინარეობს. პაციენტთა დაახლოებით 1/3-თან შესაძლოა გამოვლინდეს სიყვითლე. B ჰეპატიტის მწვავე მიმდინარეობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება სხვა მწვავე ჰეპატიტებისგან და შესაძლოა გამოვლინდეს ცხელება, გულისრევა, ღებინება, მუცლის ტკივილი, უმადობა, სისუსტე, ჰეპატომეგალია (Bennett J.E., Dolin R, Blaser J.M, 2019 / ბენეტი ჯ.ე., დოლინი რ., ბლეისერი ჯ.მ., 2019).

ვირუსის პირველი და მთავარი სამიზნე ჰეპატოციტებია, სადაც მრავლდება ვირუსი. თუმცა, HBV არ ხასიათდება პირდაპირი ციტოტოქსიური/ციტოპათიური ეფექტით. ძლიერი იმუნური პასუხია არის ის, რაც ძირითადად აზიანებს დიდი რაოდენობით ჰეპატოციტებს და იწვევს ჰეპატიტის. ეს ე.წ. „კომპენსატორული“ მექანიზმია, რის თეორიულ მიზანსაც წარმოადგენს ღვიძლის უჯრედში ვირუსის გამრავლების შეწყვეტა უჯრედის მოკვლის საშუალებით რათა მოხდეს ვირუსის სრული ერადიკაცია.

ზრდასრული, იმუნოკომპეტენტური მოსახლეობის 95%-ზე მეტი გაუმკლავდება მწვავე ინფექციას და დაავადება დასრულდება სპონტანური კლინიკური გამოჯანმრთელებით, ანტივირუსული მკურნალობის გარეშე. დანარჩენ 5% შემთხვევებში, ახალშობილთა დიდ უმრავლესობაში (90%-მდე) და 10 წლამდე ასაკის ბავშვთა არც თუ ისე მცირე პროცენტში ჰუმორული იმუნური პასუხის სისუსტის/ნაკლოვანების გამო დაავადება

გაქრონიკულდება. ციტოტოქსიური T უჯრედული პასუხის სისუსტე და მონო- ან ოლიგოსპეციფიურობა უნდა წარმოადგენდეს ინფექციის ქრონიზაციის სავარაუდო მიზეზს (Cohen, J., Powderly, W. G., & Opal, S. M., 2017 / კოენი ჯ., პოდერლი ვ.გ. & ოპალ ს.მ., 2017).

3.5.2. ქრონიკული B ჰეპატიტი

3.5.2.1. კლინიკური მიმდინარეობა

ქრონიკული HBV ინფექცია, როგორც წესი, ასიმტომურად მიმდინარეობს. თუ სიმპტომები გამოხატულია, ყველაზე ხშირი სიმპტომებია დაღლილობა, ძილის დარღვევები, კონცენტრაციის დაქვეითება, დისკომფორტი და ტკივილი მარჯვენა ფერდქვეშა მიდამოში. ქრონიკული B ჰეპატიტი ხასიათდება ამინოტრანსფერაზების დონის მომატებით, თუმცა ALT-ს დონე შესაძლოა მნიშვნელოვნად ფლუქტუირებდეს ქრონიკული ინფექციის სხვადასხვა ფაზაში. ზომიერი ქოლესტაზი და მსუბუქად მომატებული ტოტე ფოსფატაზა და γ -გლუტამილ ტრანსფერაზა (GGT) ასევე შესაძლოა იყოს მომატებული, განსაკუთრებით ციროზის მქონე პაციენტებში (Yim, H. J., & Lok, A. S., 2006 / იიმ ჰ.ჯ. & ლოკ ა.ს., 2006). ქრონიკული HBV ინფექცია ჰეტეროგენური დაავადებაა, რომელიც მიმდინარეობს მნიშვნელოვნად ცვალებადი ვირუსული რეპლიკაციით და ღვიძლის დაზიანებით.

3.5.2.2. დიაგნოსტიკა (სეროლოგიური ტესტები)

ინფიცირების შემდეგ რამდენიმე კვირის განმავლობაში ვირუსული მარკერების სისხლში არ ფიქსირდება. მწვავე ინფექციის დროს პირველად HBV DNA და B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენი (HBsAg) ხდება დეტექტაბელური სისხლში და მათი რაოდენობა ნელ-ნელა მატულობს (დიაგრამა 13; დიაგრამა 14). ორივეს რაოდენობა პიკს აღწევს კლინიკური სიმპტომების გამომჟღავნების პერიოდში. სიმპტომების განვითარების შემდეგ მათი რაოდენობა სწრაფად ქვეითდება, მცირე რაოდენობით შესაძლოა ხანგრძლივად ფიქსირდებოდეს. სიმპტომების დაწყებისას ასევე გამოჩნდა B ჰეპატიტის ბირთვის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (Anti-HBc). B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (Anti-HBs) წარმოიქმნება HBsAg-ის სეროკონვერსიის შემდეგ და ხანგრძლივი დროის განმავლობაში კვირები, თვეები, და ზოგჯერ წლები რჩება დეტექტაბელური (ცხრილი 8). HBsAg-ის გაქრობა და კლინიკური სიმპტომების ალაგება გულისხმობს დაავადებისგან კლინიკურ, „ფუნქციურ“ გამოჯანმრთელებას, თუმცა შესაძლოა ვირუსის რეპლიკაცია მაინც მიდიოდეს ლატენტურად, ისევე როგორც აღნიშნული პაციენტები არიან ვირუსის რეაქტივაციის

რისკის ქვეშ, მიზეზი კი არის cccDNA, რომელიც მთელი ცხოვრების განმავლობაში რჩება ერთხელ ინფიცირებული ადამიანის სისხლში (Weinbaum, C. M., et al., CDC, 2008 / ვეინბაუმი ს.მ & სხვანი, CDC, 2008).

HBsAg წარმოადგენს აქტიური ინფექციის მარკერს, რომელიც დეტექტაბელურია როგორც მწვავე პერიოდში, ასევე ქრონიკული ინფექციის დროს. Anti-HBs-ის გამოვლენა ხდება HBsAg-ის გაქრობის შემდეგ და ის იმუნიტეტის განვითარების მაჩვენებელია. სწორედ Anti-HBs-ი წარმოიქმნება და რჩება ვაქცინაციის შედეგად (ცხრილი 9).

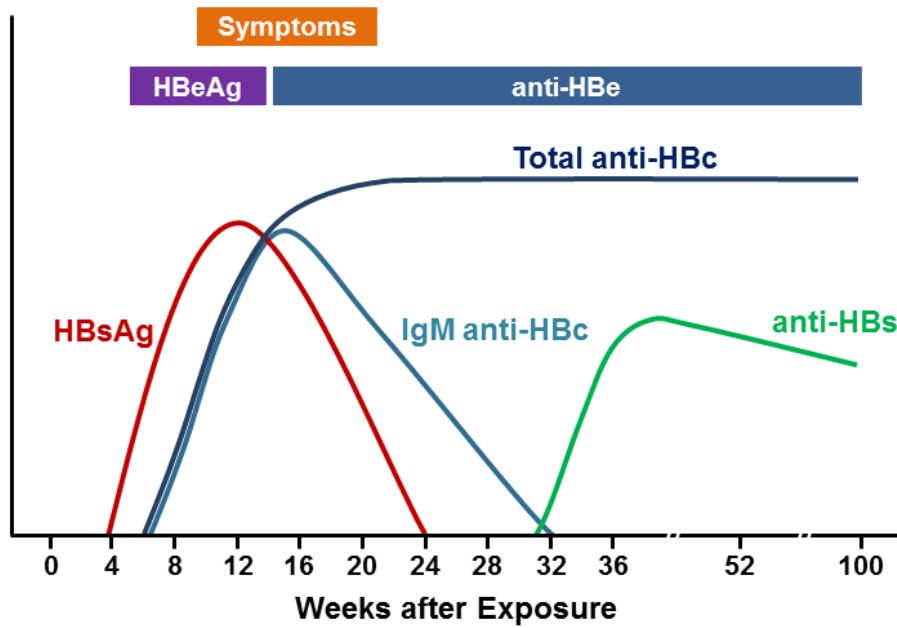
გადატანილი B ჰეპატიტის შემდეგ Anti-HBs-ის კონცენტრაცია სისხლში დროთა განმავლობაში შესაძლოა შემცირდეს და არადეტექტაბელური გახდეს. ე იგი ასევე ფიქსირდება ვაქცინაციის შემდეგად, ამიტომ დადებითი ტესტი Anti-HBs-ზე ყოველთვის არ ნიშნავს გადატანილ ინფექციას. ასევე უარყოფითი ტესტი HBsAg-ზე არ გამორიცხავს წარსულში გადატანილ ინფექციას. B ჰეპატიტის გადატანილი ან მიმდინარე ინფექციის პერიოდში ყოველთვის ფიქსირდება Anti-HBc, რომელიც სწორედ B ჰეპატიტის ვირუსთან კონტაქტის (exposure) მაჩვენებელია. Anti-HBc-ტესტის სპეციფიური იმუნოგლობულინის განსაზღვრით IgM შესაძლოა მოხდეს მწვავე და ქრონიკული ინფექციის დიფერენციული დიაგნოზის გატარება, თუმცა ის საკმაოდ მგრძნობიერე ტესტია და შესაძლოა ასევე დეტექტაბელური იყოს ქრონიკული აქტიური ინფექციის პერიოდშიც. ასევე Anti-HBc IgM ტესტი გამოყენება შესაძლებელია მწვავე ინფექციის დროს ე.წ. „ფანჯრის პერიოდში“, რა დროსაც შესაძლოა როგორც HBsAg ასევე Anti-HBs იყოს არა-დეტექტაბელური (ცხრილი 9).

კიდევ ერთი მარკერს წარმოადგენს B ჰეპატიტის ვირუსის გარსის ანტიგენი (HBeAg), რომელიც შვედმა ვირუსოლოგმა ლარს მაგნიუსმა 1972 წელს აღმოაჩინა. აღნიშნული ანტიგენი მაღალი ვირემიის (მაღალი HBV-DNA სისხლში) მაჩვენებელია და HBeAg-დადებითი ადამიანები გამოირჩევიან ვირუსის განსაკუთრებით მაღალი გადამდებლობით - ინფექტიურობით. HBeAg არის ბირთვის ანტიგენის მოციკულირე ფორმა, რომლის გამომუშავებაში მონაწილეობს სწორედ pre-core გენი. HBeAg არის ე.წ. „იმუნომოდულატორი“, რომელიც ბოჭავს ბირთვის ანტიგენის (HBcAg) მიმართ გამომუშავებულ ანტისხეულებს და ხელს უწყობს ვირუსის გამრავლებას, რაც განაპირობებს ვირუსის მაღალ რეპლიკაციას და HBsAg-ის დიდი რაოდენობით არსებობას სისხლში. თუმცა HBeAg-ის არსებობა არ არის აუცილებელი ვირუსის რეპლიკაციისთვის.

Pre-core მუტაციის მქონე ვირუსები არ გამოიმუშავენ HBeAg-ს, მაგრამ მაინც შესაძლოა გამრავლდნ და გამოიწვიონ, როგორც ქრონიკული აქტიური ჰეპატიტი, ასევე მწვავე ფულმინანტური ჰეპატიტი და ღვიძლის უკმარისობა. HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული ჰეპატიტი გვხვდება ხანგრძლივი ინფიცირების პირობებში, ხშირია მამაკაცებში და ასოცირებულია „ჩუმი“ მიმდინარეობით, რაც იწვევს გვიან დიაგნოსტიკას და ციროზის და HCC-ის განვითარების რისკის მომატებას. ასევე HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული ჰეპატიტი ასოცირებულია ინტერფერონით (IFN) მკურნალობის ძალიან დაბალ შედეგთან.

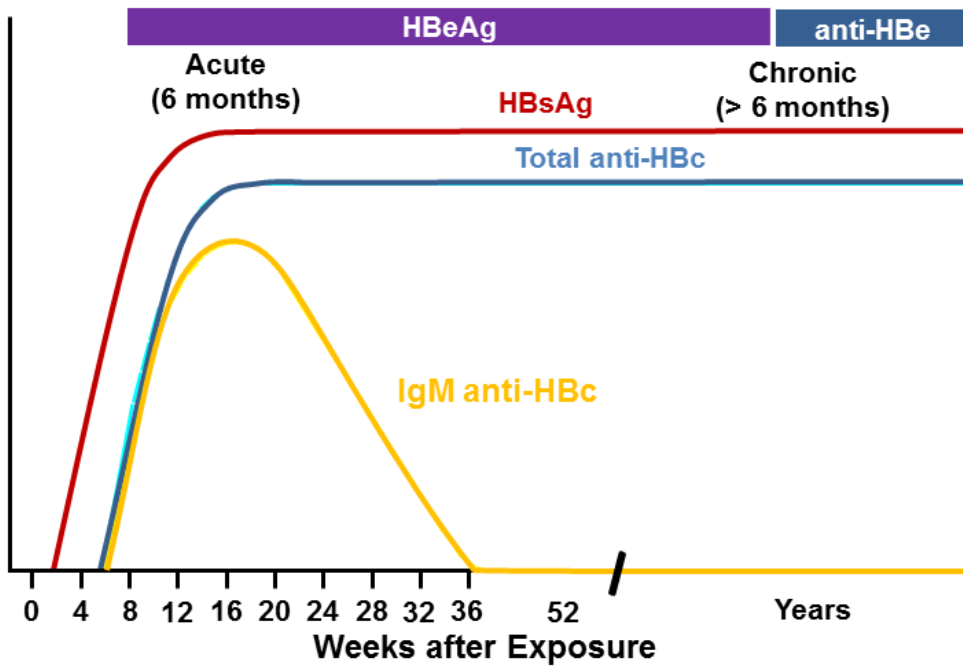
ქრონიკული ინფექციის მქონე პაციენტებში, არააქტიური ე.წ. ვირუსის მატარებელი ფაზის განვითარება, ეკვილიბრიუმი, შესაძლოა მიღწეულ იქნას ვირუსსა და იმუნურ სისტემას შორის, რა დროსაც HBsAg-ის რაოდენობა მცირეა და HBV DNA-ს რაოდენობა ცოტაა ან არადეტექტაბელურია სისხლში (Bennett J.E., Dolin R, Blaser J.M, 2019 / ბენეტი ჯ.ე., დოლინი რ., ბლასერი ჯ.მ., 2019). აღნიშნულ მდგომარეობაში HBeAg არადეტაბელურია, გვხვდება Anti-HBe და კლინიკურად ღვიძლის აქტიური დაავადების ნიშნები არ ვლინდება - ტრანსამინაზები ნორმის ფარგლებშია. არააქტიური ინფექცია შესაძლოა გადავიდეს აქტიურ დაავადებაში და თუ ასე მოხდა, როგორც წესი HBeAg-უარყოფითია, როგორც ზემოთ იყო აღწერილი. ამიტომ, ქრონიკული არააქტიური ინფექცია, ჰეპატიტის გარეშე, მუდმივად საჭიროებს მონიტორინგს რათა არ იქნას გამოტოვებული ვირუსის აქტიურ ფაზაში გადასვლის მომენტი.

დიაგრამა 13: მწვავე HBV ინფექცია დასრულებული გამოჯანმრთელებით, ტიპური სეროლოგიური პროფილი



წყარო: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002; American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2014

დიაგრამა 14: მწვავე HBV ინფექციის ქრონიზაცია. ტიპური სეროლოგიური პროფილი



წყარო: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002; American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2014

ცხრილი 8: B ჰეპატიტის სეროლოგიური ტესტები და მათი ინტერპრეტაცია

სისხლის ტესტები	აღწერილობა	დადებითი შედეგის ინტერპრეტაცია	
Anti-HBc IgM	IgM ანტისხეულები HBV ბირთვის (core)ანტიგენის მიმართ	მიუთითებს ახალ ინფექციას (<6 თვეზე)	ზოგჯერ დადებითი ხდება ქრონიკული ინფექციის რეაქტივაციის/გამწვავების შედეგად
HBsAg	HBV ზედაპირული (surface) ანტიგენი	მიუთითებს ინფიცირებას	დადებითი როგორც მწვავე ასევე ქრონიკული ინფექციის შემთხვევაში
Anti-HBs	ანტისხეულები HBV ზედაპირული (surface) ანტიგენის მიმართ	მიუთითებს გამოჯანმრთელებას და იმუნიტეტის ჩამოყალიბებას	ასევე ვითარდება ვაქცინაციის შედეგად (რადგან ვაქცინა შეიცავს რეკომბინანტურ HBsAg-ს)
Anti-HBc	ანტისხეულები HBV ბირთვის (core) ანტიგენის მიმართ	მიუთითებს ოდესღაც ინფიცირებას (წარსულში ან მიმდინარე)	გამოჩნდება მწვავე ინფექციის დროს სიმპტომების გამოვლენის შემდეგ და მთელი ცხოვრება რჩება სისხლში
HBeAg	HBV გარსის (envelope) ანტიგენი	მიუთითებს ვირუსის აქტიურ რეპლიკაციას, მაღალი HBV-DNA-ემის არსებობას სისხლში და მაღალ გადამდებლობას	დეტექტაბელურია მწვავე ინფექციის და მაღალი რეპლიკაციით მიმდინარე ქრონიკული ინფექციის დროს

Anti-HBe	ანტისხეულები HBV გარსის (envelope) ანტიგენის მიმართ	მწვავე ინფექციის დროს e ანტიგენის სეროკონვერსია, და ანტისხეულების განვითარება მიუთითებს pre-core ან core პრომოუტერი გენის მუტაციაზე და HBeAg- უარყოფითი ქრონიკული ინფექციის განვითარებაზე, რომელიც ხანგრძლივი ინფიცირების შემდეგ ანდ ანტივირუსული მკურნალობის ფონზე ხდება	დეტექტაბელურია ტრანზიტორულად მწვავე ინფექციის პერიოდში ან ქრონიკული ინფექციის დროს ვირუსული რეპლიკაციის გამწვავების შემდეგ e ანტიგენის სეროკონვერსიის შედეგად, ველური შტატის ინფიცირების პირობებში.
----------	---	--	---

წყარო: 1) CDC, 2015

ხელმისაწვდომია: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/SerologicChartv8.pdf>

2) Kamijo, N., Matsumoto, A., Umemura, T. et al, 2015 / კამიჯო ნ., მაცუმოტო ა., უმემურა თ., & სხვანი, 2015

ცხრილი 9: B ჰეპატიტის სეროლოგიური ტესტების და მათი დიაგნოსტიკური
ღირებულება

HBsAg	Anti-HBc tot	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	ინტერპრეტაცია
-	-	-	-	არასდროს ყოფილა ინფიცირებული და არც ვაქცინირებულია
+	+	+	-	მწვავე ინფექცია
+	+	-	-	ქრონიკული ინფექცია
-	+	-	-/+	“გამოჯანმრთელებული”/ გადატანილი ინფექცია
-	-	-	+	ვაქცინირებული

წყარო: Weinbaum, C. M., et al., Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008 /
ვეინბაუმი ს.მ & სხვანი, CDC, 2008

3.5.2.3. ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტის პირველადი შეფასება

ინფიცირებული პირის პირველადი შეფასება მოიცავს სრულფასოვანი სამედიცინო
ისტორიის შესწავლას, ფიზიკალურ გასინჯვას, ღვიძლის დაავადების აქტივობის

ლაბორატორიულ და ინსტრუმენტულ შეფასებას და B ჰეპატიტის ვირუსოლოგიური კვლევას (დიაგრამა 15). მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტის ყველა პირველი რიგის ნათესავი და სქესობრივი პარტნიორები იქნან გამოკვლეული HBV სეროლოგიური ტესტებით (HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs) და საჭიროების შემთხვევაში დროულად ჩაუტარდეთ ვაქცინაცია.

B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში აუცილებლად შესაფასებელია:

- 1) ღვიძლის დაზიანების ხარისხის შეფასება აუცილებელია, რათა გამოიჩინოს ის პაციენტები ვინც საჭიროებენ ანტივირუსულ მკურნალობას და HCC-ის მაღალის რისკის შემთხვევაში ჩაუტარდეთ აქტიური/ინტენსიური მეთვალყურეობა. შეფასება ეფუძნება ფიზიკალურ გასინჯვას და ბიოქიმიური პარამეტრების კვლევას: ALT, AST, ბილირუბინები, გამაგლუტამილ-ტრანსფერაზა (GGT), ტუტე ფოსფატაზა, შრატის ალბუმინი და გამა გლობულინი, სისხლის საერთო ანალიზი და პროთრომბინის დრო. მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი კვლევა რეკომენდებულია ყველასთვის. ღვიძლის ბიოფსია ან არაინვაზიური ფიბროზის შესაფასებელი კვლევები უნდა ჩატარდეს ღვიძლის სტრუქტურული დაზიანების ხარისხის შესაფასებლად, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში თუ ბიოქიმიური ანალიზის შედეგები დამაბნეველია და ზუსტი ინტერპრეტაციის საშუალებას არ იძლევა (Li, Y., Huang, Y. S., Wang, Z. Z. et al, 2016 / ლი ი., ჰუანგ ი.ს., ვანგ ზ.ზ. & სხვანი, 2016). არაინვაზიური მეთოდებიდან ყველაზე მეტი ვალიდურობით ხასიათდება ტრანზიენტული ელასტოგრაფიით ღვიძლის სიხისტის განსაზღვრა (LSM). არაინვაზიური მეთოდების სანდოობა განსაკუთრებით იზრდება ღვიძლის ციროზის დიაგნოსტიკისთვის, მსუბუქი და საშუალო ფიბროზის ინტერპრეტაცია არც ისე სრულფასოვანია (European Association for Study of Liver, & Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado, EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis., 2015 / EASL-ALEH CPG: ღვიძლის დაზიანების ხარისხის და პროგნოზის განსაზღვრისთვის შეფასებული არაინვაზიური კვლევის მეთოდები., 2015). ასევე ელასტოგრაფიის სანდოობა იკლებს ისეთი ფაქტორების ზეგავლენით, როგორიცაა მკვეთრი ტრანსამინაზემია (ALT-ს განსაკუთრებით მაღალი დონე სისხლში).

- 2) HBeAg და Anti-HBe დეტექცია აუცილებელია ქრონიკული B ჰეპატიტის ფაზის განსაზღვრისთვის;
- 3) HBV DNA-ის განსაზღვრაც ასევე აუცილებელია კლინიკური ფაზის შესაფასებლად და შესაბამისად ანტივირუსული მკურნალობის ჩატარების ან მონიტორინგის გეგმის შერჩევის მიზნით.
- 4) HBsAg-ის თვისობრივი ტესტი მხოლოდ დიაგნოზის დასასმელად გამოიყენება, თუმცა HBsAg რაოდენობრივი ტესტის გამოყენება ბოლო წლებში გაფართოვდა ანტივირუსული მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების მონიტორინგისთვის - განსაკუთრებით ინტერფერონოთერაპიის პროცესში ანტი-ვირუსული ეფექტის პროგნოზირებისთვის.
- 5) HBV გენოტიპის განსაზღვრა არ არის აუცილებელი საწყის დიაგნოსტიკაში. ზოგჯერ შესაძლოა ქონდეს პრაქტიკული მნიშვნელობა იმ შემთხვევაში თუ ინტერფერონით მკურნალობის გადაწყვეტილებაა მისაღები.
- 6) თანმხლები დაავადებების გამოვლენა ყოველთვის მნიშვნელოვანია, მაგ.: ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, აუტოიმუნური დაავადებები, ღვიძლის მეტაბოლიტი დაავადებები, კო-ინფექციები D და C ჰეპატიტთან, HIV-ინფექციასთან, კარდიოლოგიური, ნეფროლოგიური, ენდოკრინული დარღვევები და ა.შ.

დიაგრამა 15: ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების პირველადი შეფასება

HBV ინფექციის მქონე პაციენტის შეფასება

<u>HBV მარკერები</u> HBsAg HBeAg/Anti-Hbe HBV DNA	<u>ღვიძლის დაზიანების შეფასება</u> ბიოქიმიური პარამეტრები: ALT ფიბროზის განსაზღვრა: - ან არაინვაზიური მეთოდებით (ელასტოგრაფია ან ბიომარკერები) - ან ღვიძლის ბიოფსიით (შერჩეულ შემთხვევებში)
--	--

წყარო: EASL, 2017

3.5.2.4. HBV და HCC

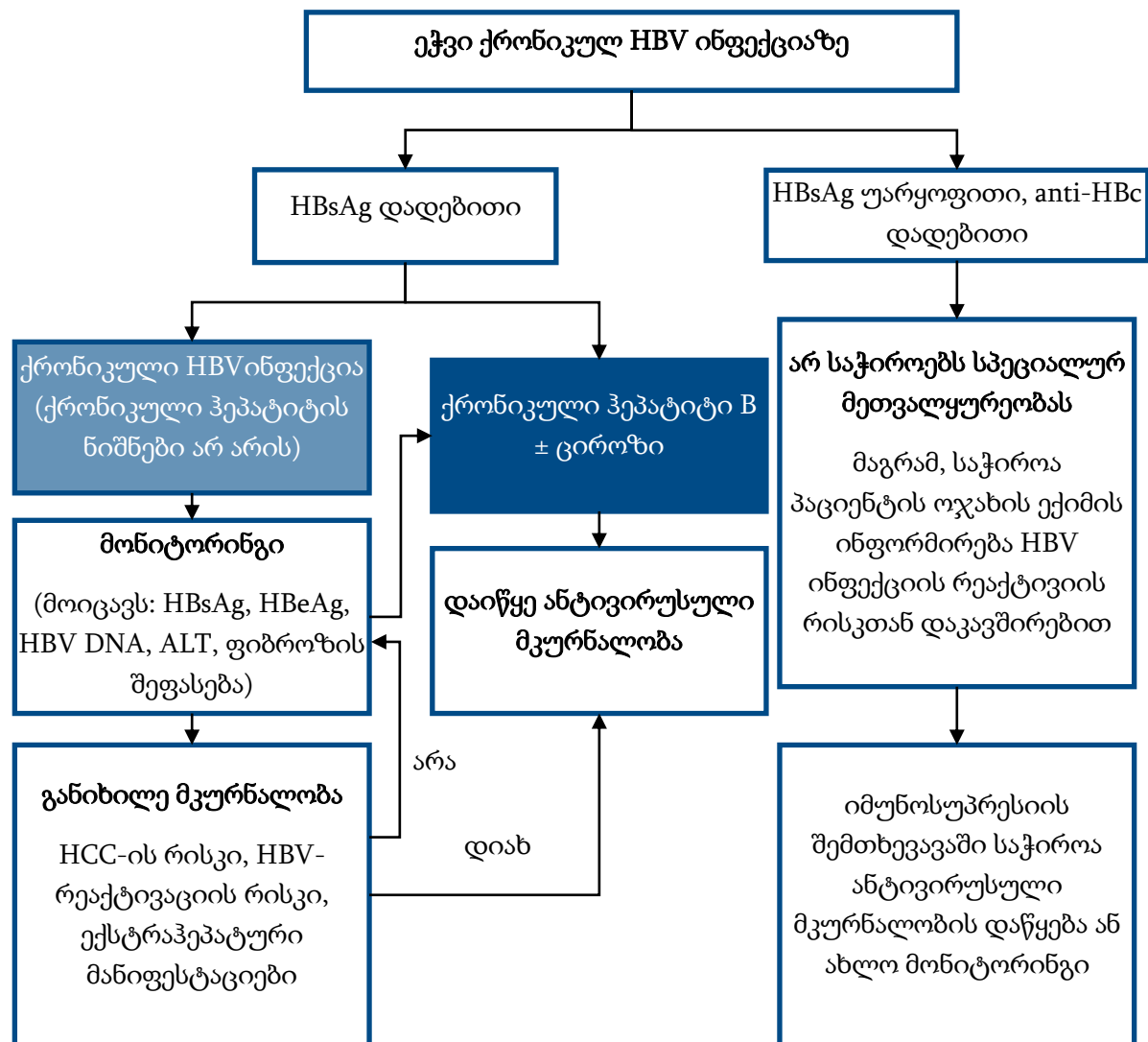
1970-იან წლებში Blumberg და Szmuness-მა პირველად შეამჩნიეს HCC-ის მომატებული რისკი B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში. მისი განვითარების მთავარი რისკ-ფაქტორი მაღალი ვირუსული რეპლიკაცია და სისხლში HBV-DNA-ის განსაკუთრებული მაღალი მაჩვენებელია (Szmuness W., 1978 / შმუნეს ვ., 1978). ასევე მაღალი ვირუსული დატვირთვა წარმოადგენს ღვიძლის ფიბროზის უფრო სწრაფი პროგრესირების მთავარ რისკ-ფაქტორს.. ტაივანში ჩატარებული კვლევით 11 893 პაციენტზე, რომელთაც აკვირდებოდნენ საშუალოდ 8.5 წლის განმავლობაში, აჩვენა რომ HCC-ის განვითარდები სიხშირე იყო 1169, ყოველ 100 000 მოსახლეზე-წელიწადში HBeAg-დადებით, 324/100000-ზე HBsAg-დადებით და HBeAg-უარყოფითებში, ხოლო 39/100000-ზე HBsAg-უარყოფით პირებში. B ჰეპატიტის ვირუსმა შესაძლოა გამოიწვიოს HCC ღვიძლის ფიბროზის განვითარების მიუხედავად, თუმცა HCC-ის უმრავლესობა 70-90% მაინც მოდის HBsAg-დადებით ღვიძლის ფიბროზის და ციროზის მქონე პაციენტებზე. დამატებითი ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებენ HCC-ის განვითარებას არის: მამაკაცთა სქესი, მაღალი ასაკი, აზიური ან აფრიკული ეთნიკურობა, HCC-ის ოჯახური ისტორიის არსებობა, მაღალი ვირუსული დატვირთვა, HBV გენოტიპი, ინფექციის ხანგრძლივობა, კო-ინფექცია HCV, HIV ან HDV-სთან, გარემო ფაქტორების გავლენა (აფლატოქსინი, ალკოჰოლი, თამბაქო). ვირუსის რეპლიკაციის შემცირება ანტივირუსული მედიკამენტებით ამცირებს, მაგრამა სრულიად არ აქრობს HCC-ს განვითარების რისკს (Liaw, Y. et al., 2004 / ლიაუ & კოლეგები, 2004).

HCC-ის განვითარების ზუსტი მიზეზები დღემდე უცნობია და მიმდინარეობს კვლევების მის დასადგენად. ზოგიერთი კვლევით მიზეზი შესაძლოა HCC-ის უჯრედების კლონური ექსპანსიაა, რომელსაც გაპირობებს HBV-DNA. ასევე, HBV პრომოუტერების ჩასმა ონკოგენური გენის წინ შესაძლოა იწვევდეს ონკოგენურ პლორიფერაციას.

3.5.2.4. ქრონიკული B ჰეპატიტის მკურნალობა

ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირებში ანტივირუსული მკურნალობა ნაჩვენებია ყველა აქტიური ინფექციის მქონე პაციენტებში, განსაკუთრებით მათთან ვისაც ALT-ს მაჩვენებელი აქვთ მომატებულია და სისხლში HBV-DNA დონე აღემატება 2000 IU/mL, ან აქვს ღვიძლის მძიმე ფიბროზი / ღვიძლის ციროზი (დიაგრამა 14) (EASL, 2017). პირველი ორი მახასიათებელი, ALT-ს და ვირუსული დატვირთვის შეფასება სტანდარტიზებული და ობიექტურია, ხოლო ღვიძლის ფიბროზის შეფასებისთვის ოქროს სტანდარტად კვლავ ღვიძლის ბიოფსია რჩება, რომელიც ინვაზიური მეთოდია მისი ხშირი და რუტინული გამოყენება არ არის რეკომენდებული, მისი განსაზღვრა კი აუცილებელია ანტივირუსული მკურნალობის დანიშვნასთან დაკავშირებით გადაწყვეტილების მისაღებად. ამ გადაწყვეტილების სიზუსტის აუცილებლობა გამომდინარეობს იქიდან, რომ ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსით გამოწვეული ინფექცია არ იკურნება და არსებული მედიკამენტებიდან ერთი ჯგუფის მედიკამენტები (პეგილირებული ალფა ინტერფერონი [PegIFN α]) გამოირჩევიან განსაკუთრებით ბევრი უკუჩვენებით და გვერდითი მოვლენით, ხოლო მეორეს ჯგუფის წამლების (ნუკლეოზ(ტ)იდის ანალოგები [NUC]), რომელიც მიიჩნევა შედარებით უსაფრთხოდ და ეფექტურად, პრობლემაა მკურნალობის შეწყვეტის მკაფიო კრიტერიუმების არ არსებობა, რაც ნიშნავს რომ მკურნალობა ინიშნება განუსაზღვრელი დროით, მინიმუმ 2-5 წელი და მეტი ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის შესაფასებლად ბიოფსიის ალტერნატიულად მიიჩნევა არა-ინვაზიური მეთოდები, მეთოდებიდან ყველაზე მეტად გავრცელებულია გამოყენება ღვიძლის სიხისტის შეფასება (EASL-ALEH, 2015). მკურნალობის დაწყების ჩვენება ასევე მოიცავს პაციენტის ასაკს, თანმხლებ დაავადებებს, HBV-ს გადაცემის რისკებს, HCC-ის და ღვიძლის ციროზის ოჯახურ ისტორიას და ღვიძლგარე გართულებებს (დიაგრამა 16).

დიაგრამა 16: ქრონიკული HBV ინფექციის მართვის ალგორითმი



წყარო: EASL, 2017

ნუკლეოზ(ტ)იდებზე მოქმედი მედიკამენტები არის გადამწყვეტი მკურნალობაში, მათი მაღალი ეფექტურობის და შესანიშნავი ხანგრძლივი უსაფრთხოების და მინიმალური გვერდითი მოვლენების გამო. ანტივირუსული მკურნალობის ეფექტის მიზანია სისხლში HBV-DNA გახდეს არადეტექტაბელური და ღვიძლის ფუნქციები ნორმალიზდეს.

დღესდღეობით ნუკლეოზ(ტ)იდებიდან ტენოფოვირის ორი ვარიანტი (tenofovir disoproxil fumarate [TDF] და tenofovir alafenamide [TAF]) და ენტეკავირი წარმოადგენს პირველი რიგის მედიკამენტებს, ვირუსის სუპრესიის ძალიან მაღალი პროცენტულობის (>90%), კარგი ამტანობის და ვირუსული რეზისტენტობის განვითარების ძალიან დაბალი ალბათობის გამო. ძველი ანტივირუსული მედიკამენტები - ლამივუდინი დიდი ხანია

აღარ განიხილება როგორც პირველი რიგის მკურნალობა მისი ანტივირუსული პოტენციალის შემცირების და რეზისტენტული შტამების განვითარების მაღალი რისკის გამო. ინტერფერონ-ალფა ასევე იშვიათად გამოიყენება მისი ცუდი ამტანობის, ბევრი გვერდითი მოვლენების და უკუჩვენების და ასევე დაბალი ეფექტურობის გამო; თუმცა ინტერფერონით მკურნალობის დადებით ასპექტებს წარმოადგენს მკურნალობის შეზღუდული დრო, მაღალი იმუნოგენობა და HBsAg-ის სეროკონვერსიის განვითარების არც თუ ისე ცუდი ალბათობა, რომელიც ხშირად ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ნარჩუნდება (ცხრილი 10). დამაკმაყოფილებელი ეფექტი ინტერფერონით მკურნალობაზე განსაკუთრებით მოსალოდნელია სპეციფიკურ ჯგუფებში ვისთანაც საწყისი ვირუსული დატვირთვა დაბალია, ALT-მნიშვნელოვნად მაღალია და აქვთ B ჰეპატიტის ვირუსის A ან B გენოტიპი.

ანტივირუსული მკურნალობის მიზანია სისხლში არადეტექტაბელური HBV-DNA-ს მიღწევა, HBeAg-ის სეროკონვერსია, HBsAg-ის გაქრობა სისხლში და საბოლოოდ Anti-HBs-ის გაჩენა. მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების მონიტორინგი გულისხმობს HBV-DNA-ს დონის პერიოდული მონიტორინგი, HBeAg/Anti-HBe-სტატუსის პერიოდული შემოწმება. ასევე ახალი მონაცემებით დაემატა HBsAg-ის რაოდენობის მონიტორინგი. მკურნალობის ხანგრძლივობა უცნობია და ხშირად უწყვეტად გრძელდება მანამ სანამ სისხლში HBsAg-ის გაქრობა არ იქნება მიღწეული, ხოლო HBeAg-დადებით პაციენტებში სხვადასხვა კვლევებით ზოგიერთი სამეცნიერო საზოგადოების გამოცემული გაიდლაინით, შესაძლებელია HBeAg-ის სეროკონვერსიიდან კიდევ 1-3 წელი მკურნალობის შემდეგ შეწყდეს მკურნალობა. თუმცა ეს საკითხი საკამათოა, რადგან შეწყვეტის შემდეგ ხშირია რეაქტივაცია. სამწუხაროდ, ანტივირუსული მკურნალობის შედეგად გამოწვეული ფუნქციური განკურნება (HBsAg-ის გაქრობა და Anti-HBs-ის გამოჩენა) ძალზე იშვიათია, თუმცა შესაძლებელია და უფრო ხშირად მოსალოდნელია ინტერფერონით მკურნალობაზე ვიდრე ნუკლეოზ(ტ)ის ანალოგებით მკურნალობაზე. ეფექტურ ანტივირუსულ მკურნალობას, თუნდაც მხოლოდ HBV-DNA-არადეტექტაბალობის მიღწევას, რამდენიმე მნიშვნელოვანი სარგებელი აქვს, ღვიძლის დაავადების პროგრესირების, HCC-ს განვითარების და ღვიძლთან დაკავშირებული სიკვდილობის რისკის დრამატული შემცირება. ასევე არაერთი კვლევით დადასტურებულია, რომ როგორც ღვიძლის ციროზის უკუგანვითარება შესაძლოა მოხდეს, ასევე ღვიძლის ბოლოს

სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებში გართულებების განვითარების რისკებიც მნიშვნელოვნად მცირდება.

ცხრილი 10: ქრონიკული HBV ინფექციის ანტივირუსული მკურნალობის სტრატეგიის და მედიკამენტების გამოყენების ძირითადი ასპექტები

მახასიათებლები	PegINF	NUC (ETV, TDF, TAF)
მედიკამენტის მიღების გზა	კანქვეშა ინექციები	ორალური
მკურნალობის ხანგრძლივობა	48 კვირა	განუსაზღვრელი დროით ან ხანგრძლივად HBsAg-ის გაქრობამდე (ამ შემთხვევაში მკურნალობის შეწყვეტა უნდა გადაწყდეს ინდივიდუალურად
ამტანობა	დაბალი	მაღალი
შორეული (მკურნალობის შემდგომი) უსაფრთხოება	მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ იშვიათად შესაძლოა გაგრძელდეს გვერდითი მოვლენები (ფსიქიატრიული, ნევროლოგიური, ენდოკრინოლოგიური)	სავარაუდოდ არაფერი (ძალიან დიდი ალბათობით თირკმლის და ძვლების პრობლემების ზოგიერთი NUC-ის შემთხვევაში
უკუჩვენებები	ბევრი (მაგ.: დეკომპენსირებული ციროზი, ბევრი თანმხლები დაავადებების და სხვა)	არაფერი (თირკმლის უკმარისობის დროს ზოგიერთ NUC-ზე დოზის მოდიფიკაცია eGFR-ის მიხედვით *

მკურნალობის სტრატეგია	შეზღუდული დროით მკურნალობა და მკურნალობის შემდგომ ხანგრძლივი იმუნური პასუხის მიღების შანსი	ღვიძლის ანთების/ჰეპატიტის შეწყვეტა და დაავადების პროგრესირების შეჩერება ვირუსული რეპლიკაციის ინჰიბირებით
ვირუსული სუპრესიის შესაძლებლობა	საშუალო (პასუხების მრავალფეროვანი და განსხვავებული პარტერნი)	უნივერსალურად მაღალი
HBeAg-ის გაქრობა/სეროკონვერსია	საშუალო, დამოკიდებულია მკურნალობამდე არსებულ მონაცემებზე	დაბალი პირველი წლის განმავლობაში, თუმცა მატულობს შემდეგ წლებში
HBsAg-ის გაქრობა/სეროკონვერსია	ცვალებადი, დამოკიდებულია მკურნალობამდე არსებულ მონაცემებზე (ზოგადად უფრო მაღალი ვიდე NUC- ებზე)	დაბალი: HBeAg-დადებით პაციენტებში, მატულობს დროთა განმავლობაში ** ძალიან დაბალი: HBeAg- უარყოფით პაციენტებში
მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ დაავადების გამწვავების რისკი	დაბალი, იმ შემთხვევაში თუ მიღწეული მყარი ანტივირუსული პასუხი მკურნალობის შეწყვეტიდან 6-12-თვის შემდეგ	დაბალი, იმ შემთხვევაში თუ მოხდა HBeAg-ის სეროკონვერსია მაღალი - HBeAg- უარყოფით პაციენტებში
მკურნალობის შეწყვეტის წესები	დიახ	არა

ვირუსული რეზისტენტობის განვითარება	არა	ძალიან დაბალი***
--	-----	------------------

* დოზის მოდიფიკაცია საჭიროა თუ პაციენტს აქვს GFR 50 მლ/წთ-ზე ნაკლები ნებისმიერი NUC-ით მკურნალობის შემთხვევაში, გარდა TAF-ისა

** სეროლოგიური პლატოს მიღწევა ნანახია მინიმუმ 4-წლიანი მკურნალობების შემდეგ

*** ამ დრომდე TDF-ზე და TAF-ზე ვირუსული რეზისტენტობა არ გამოვლენილა

წყარო: EASL, 2017

3.5.2.4. პასიური იმუნიტეტი და ვაქცინაცია

პასიური იმუნიზაცია სისხლის შრატში დიდი რაოდენობის Anti-HBs ანტისხეულების მქონე ადამიანიდან აღებული იმნოგლობულინით (HBIG) პირველად შესწავლილი იქნა ტაივანში Beasley-ს მიერ ადრეულ 1980-იან წლებში, რომელმაც აჩვენა, რომ დაბადებისას მისი გამოყენა 71%-ით ამცირებდა ახალშობილებში ვირუსის ვერტიკალური გზით ტრანსმისიას (Beasley, R. P., Hwang, L. Y., Lin, C. C., & Chien, C. S., 1981 / ბისლი რ.პ., ჰვანგ ლ.ი., ლინ ჩ.ჩ. & ჩიენ ჩ.ს., 1981).

აქტიური იმუნიზაცია ვაქცინის საშუალებით პირველად გამოყენებული იქნა ავსტრალიური ანტიგენის შემცველი განზავებული ხსნარის ინექცია სასჯელაღსრულების დაწესებულებაში მყოფი ბავშვებში, სადაც გამოვლინდა მნიშვნელოვანი დაცვა B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებისგან. ვაქცინის კვლევა აქტიურად გაგრძელდა შიმპანზეებში, რომელიც საბოლოოდ 1976 წელს დასრულდა ჰემოდიალიზის განყოფილებაში მომუშავე პერსონალში ჩატარებული კვლევით (Purcell, R. H., & Gerin, J. L., 1975 / პარსელ რ.პ. & გერინ ჯ.ლ., 1975; Maupas, P., Goudeau, A., Coursaget, P., Drucker, J., & Bagros, P., 1976 / მაუპას პ., გუდო ა., კურსაგე პ., დრუკერ ჯ. & ბაგროს პ., 1976). 1980 წელს, Smunes-მა და კოლეგებმა პირველად ჩაატარეს პლაცებო კონტროლირებადი კვლევა

1983 ჰომოსექსუალ მამაკაცებში ნიუ-იორკში და ნახეს, რომ ინფიცირებისგან დაცვის ეფექტი იყო 92% (Szmunn W., et al, 1980 / სზმუნეს ვ., & სხვანი, 1980).

მეორე თაობის რეკომბინანტური, საფუარის სოკოზე დამზადებული HBsAg-ის შემცველი ვაქცინა შეიქმნა ადრეულ 1980-იან წლებში. ვაქცინის 3 დოზის გამოყენების შედეგად 6-12 თვის განმავლობაში განაპირობებს ხანგრძლივ და მდგრად იმუნიტეტს და დაცვას. 1982 წლიდან WHO-მ გასცა ბავშვთა უნივერსალური ვაქცინაციის რეკომენდაცია. ტაივანი იყო პირველი ქვეყანა, რომელმაც მაღალი რისკის დედისგან დაბადებული ახალშობილთა უნივერსალური ვაქცინაცია და იმუნოგლობულინის გამოყენება დაიწყო და ქრონიკული B ჰეპატიტის გავრცელება ქვეყანაში 10%-დან 1.2%-მდე შემცირა (El-Serag H. B., 2012 / ელ სერაგ ჰ.ბ., 2012). ხოლო HCC ბავშვებში შემცირდა 65-74%-ით (Su, W. J., 2012 / სუ ვ.ჯ., 2012).

თავი IV

4. კვლევის შედეგები

4.1. დემოგრაფიული მონაცემები

კვლევის ფარგლებში შერჩეული 192 ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტთან შეფასდა დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები (ცხრილი 11).

ცხრილი 11: კვლევაში ჩართული პაციენტების დემოგრაფიული, კლინიკური და ვირუსოლოგიური მახასიათებლები

პაციენტების მახასიათებელი	საერთო რაოდენობა 192 n/N (%)
სქესი, n/N (%)	
კაცი	126/192 (66)
ქალი	66/192 (34)

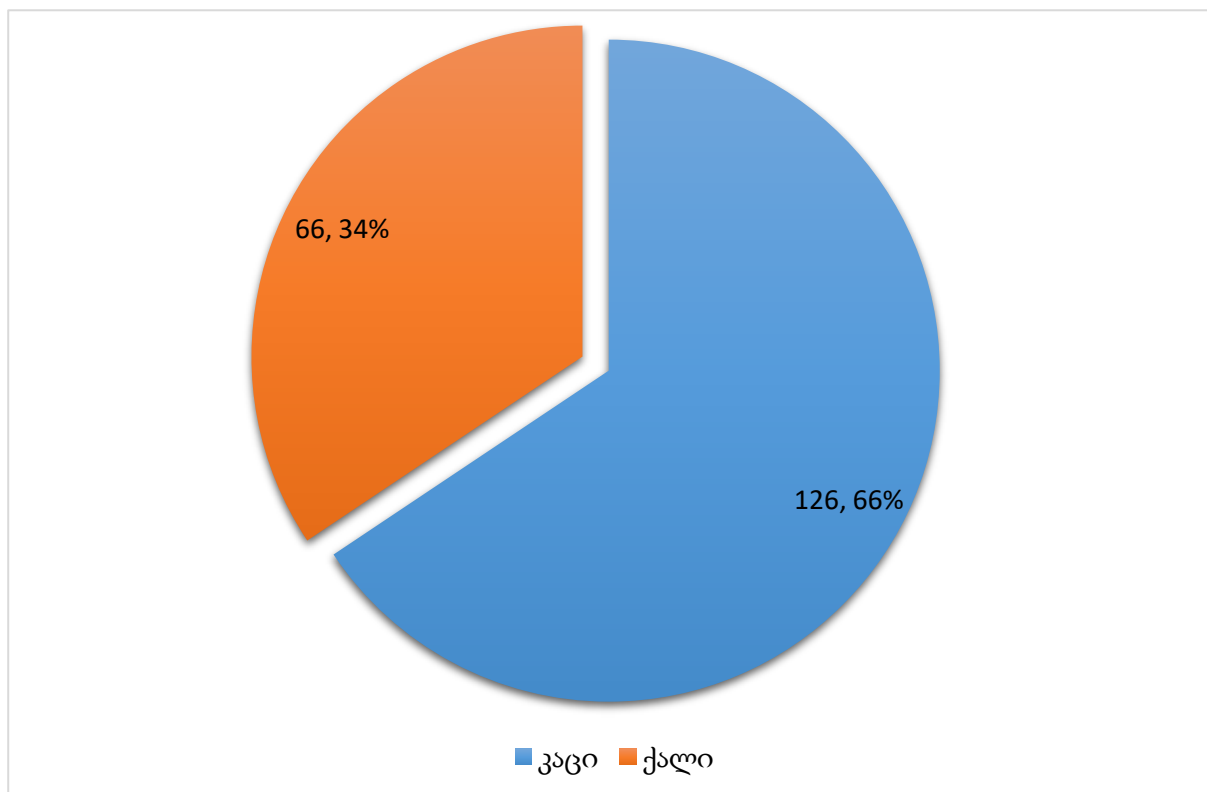
HBeAg, n/N (%)	129/192 (67)
დადებითი	5/129 (4)
უარყოფითი	124/129 (96)
HBV-DNA n/N (%)	186/192(97)
<2,000	130/186 (70)
2,000 – 20,000	46/186 (25)
>20,000	10/186 (5)
ALT-ს საშუალო, n (დიაპაზონი)	31 (10-179)
ALT დაჯგუფებული n/N (%)	
ნორმა (<35 IU/ml)	125/162 (77)
<2x ULN (35-70 IU/ml)	31/162 (19)
>2x ULN (>70 IU/ml)	6/162 (4)
ფიბროსკანის შედეგი n/N (%)	173/192 (90)
LSM-დაჯგუფებული	
<7 kPa	145/173 (84)
7-10 kPa	22/173 (13)
>10 kPa	6/173 (3)
ასაკი - საშუალო, n (დიაპაზონი)	35 (17-62)
BMI - საშუალო, n (დიაპაზონი)	26 (16-46)

ALT, ალანინ ამინოტრანსფერაზა; BMI, სხეულის მასის ინდექსი; HBeAg, B ჰეპატიტის გარსის ანტიგენი, HBV, B ჰეპატიტის ვირუსი; ULN, ნორმის ზედა ზღვარი, kPa, კილოპასკალი.

წყარო: კვლევის შედეგები

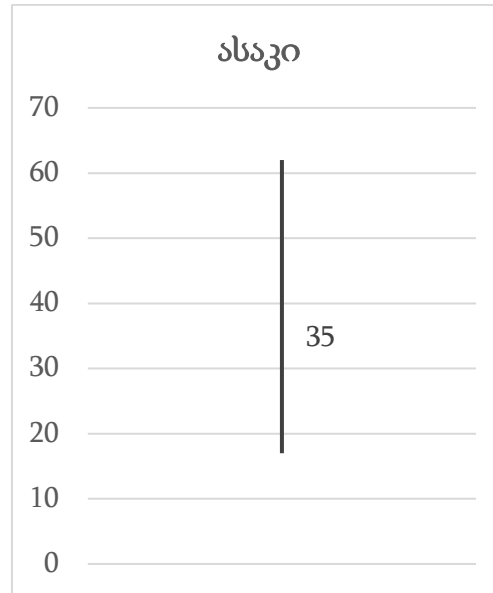
კვლევაში მონაწილე პაციენტებიდან 126 (66%) იყო მამაკაცი და 66 (24%) ქალი (დიაგრამა 17). საშუალო ასაკი 35 წელი (დიაპაზონი 17-62) (დიაგრამა 18).

დიაგრამა 17: კვლევაში მონაწილე პაციენტების განაწილება სქესის მიხედვით



წყარო: კვლევის შედეგები

დიაგრამა 18: კვლევაში მონაწილე პაციენტების საშუალო ასაკი



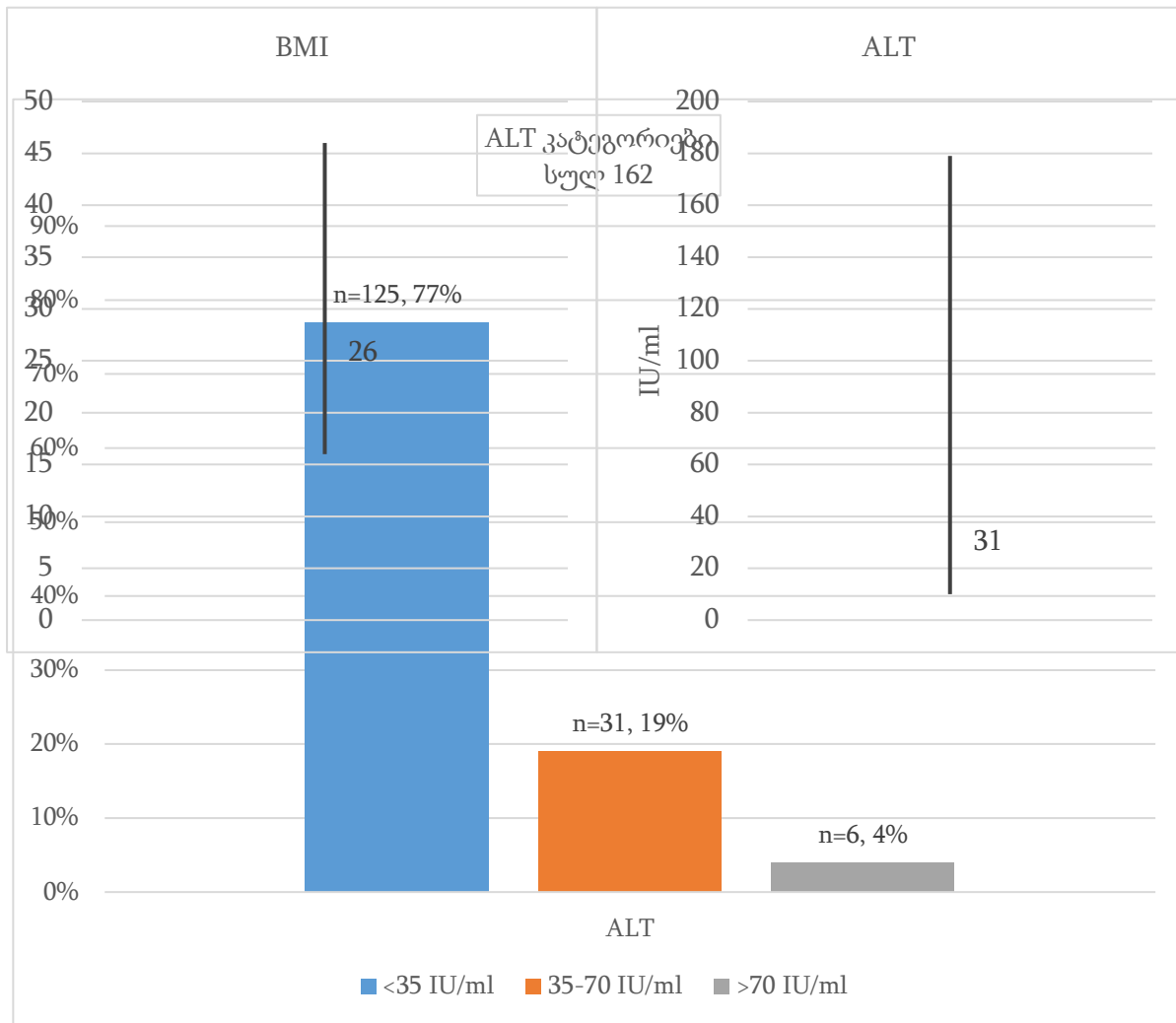
წყარო: კვლევის შედეგები

4.2. ვირუსოლოგიური და კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები

პაციენტთა საშუალო სხეულის მასის ინდექსი (BMI) იყო 26 (დიაპაზონი 16-46). ALT-ს საშუალო მაჩვენებელი იყო 31 (დიაპაზონი 10-179) (დიაგრამა 19).

162 პაციენტიდან, სადაც ALT-ს შედეგი იყო ხელმისაწვდომი, 125 (77%), ჰქონდა ნორმის ფარგლებში (<35 IU/ml), 31 (19%) შემთხვევაში იყო მცირედ მომატებული - 2-ჯერზე ნაკლებად მომატებული ნორმის ზედა ზღვრიდან (UNL) ($35-70$ IU/ml), ხოლო 6 (4%) პაციენტთან იყო მაღალი - 2-ჯერზე მეტად მომატებული ნორმის ზედა ზღვრიდან (>75 IU/ml) (დიაგრამა 20).

დიაგრამა 19: კვლევაში მონაწილე პაციენტების საშუალო BMI და ALT



წყარო: კვლევის შედეგები

დიაგრამა 20: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ALT-ს მაჩვენებლის განაწილება

წყარო: კვლევის შედეგები

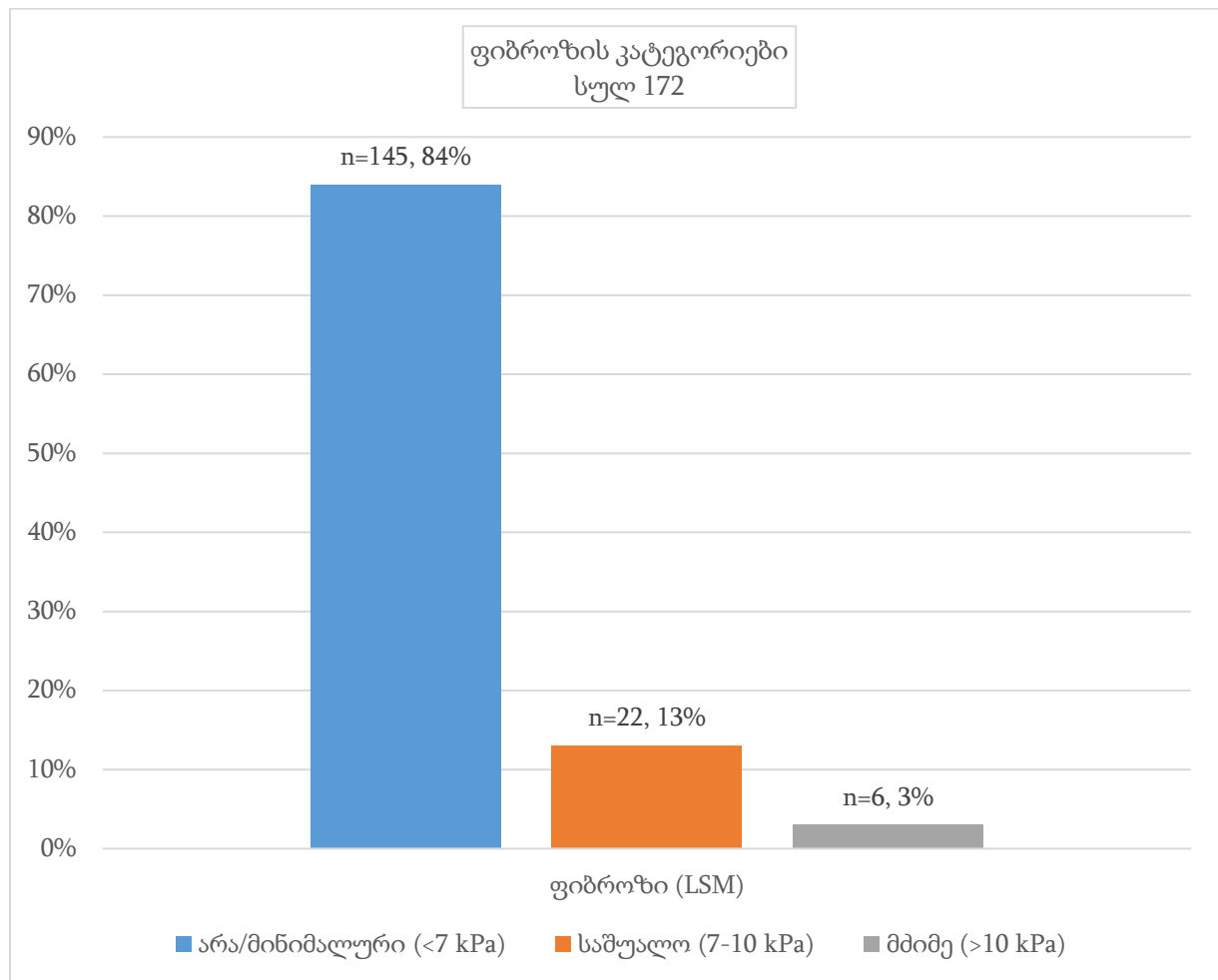
ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებელი (LSM), შეფასებული ელასტოგრაფიით (ფიბროსკანი) განსაზღვრული იყო 173 პაციენტთან. მათგან 145 (84%) ვლინდებოდა ნორმა ან

მინიმალური ფიბროზი - LSM <7 kPa, 22 (13%) პაციენტთან ფიქსირდებოდა მცირე

საშუალო ფიბროზის მაჩვენებლები - LSM 7-10 kPa და 6 შემთხვევაში (3%)

მნიშვნელოვანი/მძიმე ფიბროზი - LSM >10 kPa (დიაგრამა 21).

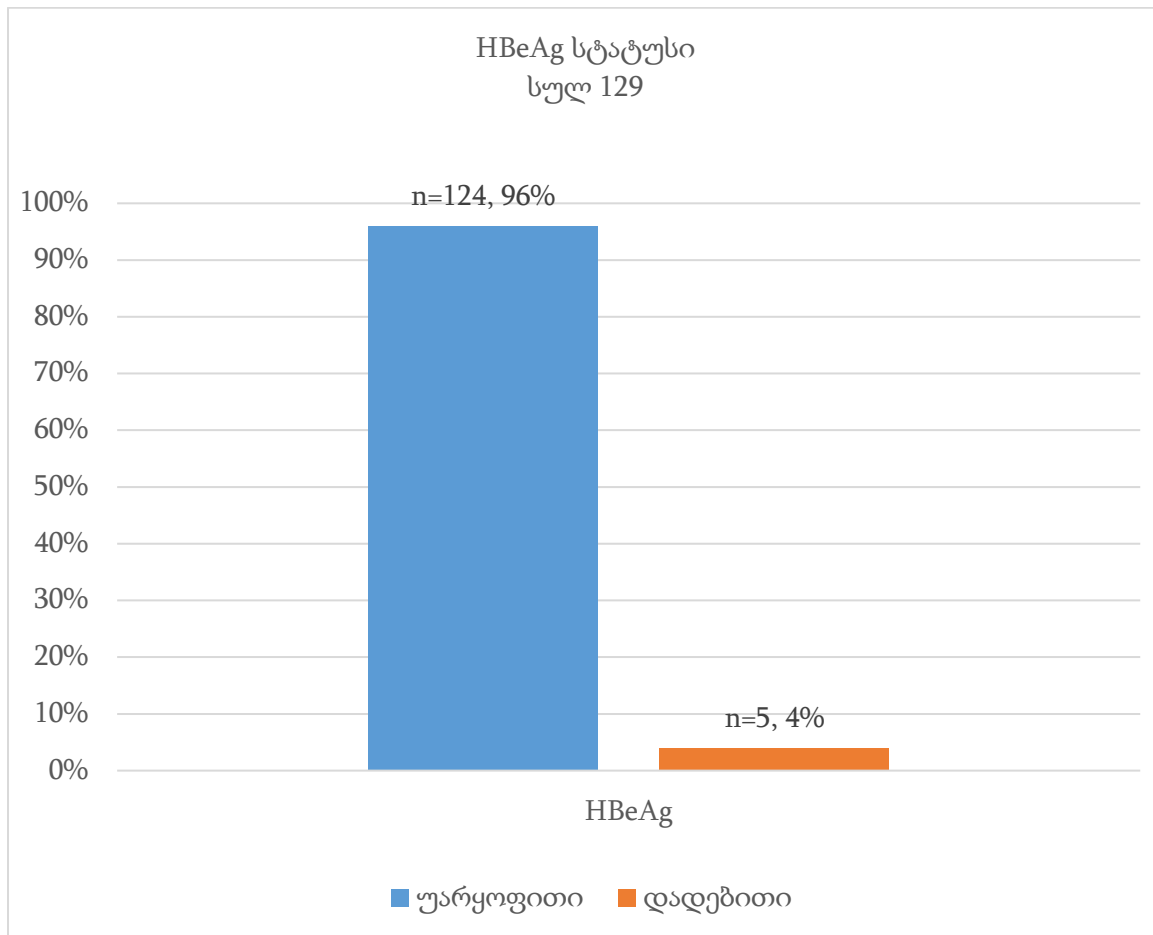
დიაგრამა 21: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის განაწილება



წყარო: კვლევის შედეგები

HBeAg-ის შედეგი განსაზღვრული იყო 129 (66%) პაციენტთან, საიდანაც 124 (96%) იყო უარყოფითი და 5 (4%) დადებითი (დიაგრამა 22).

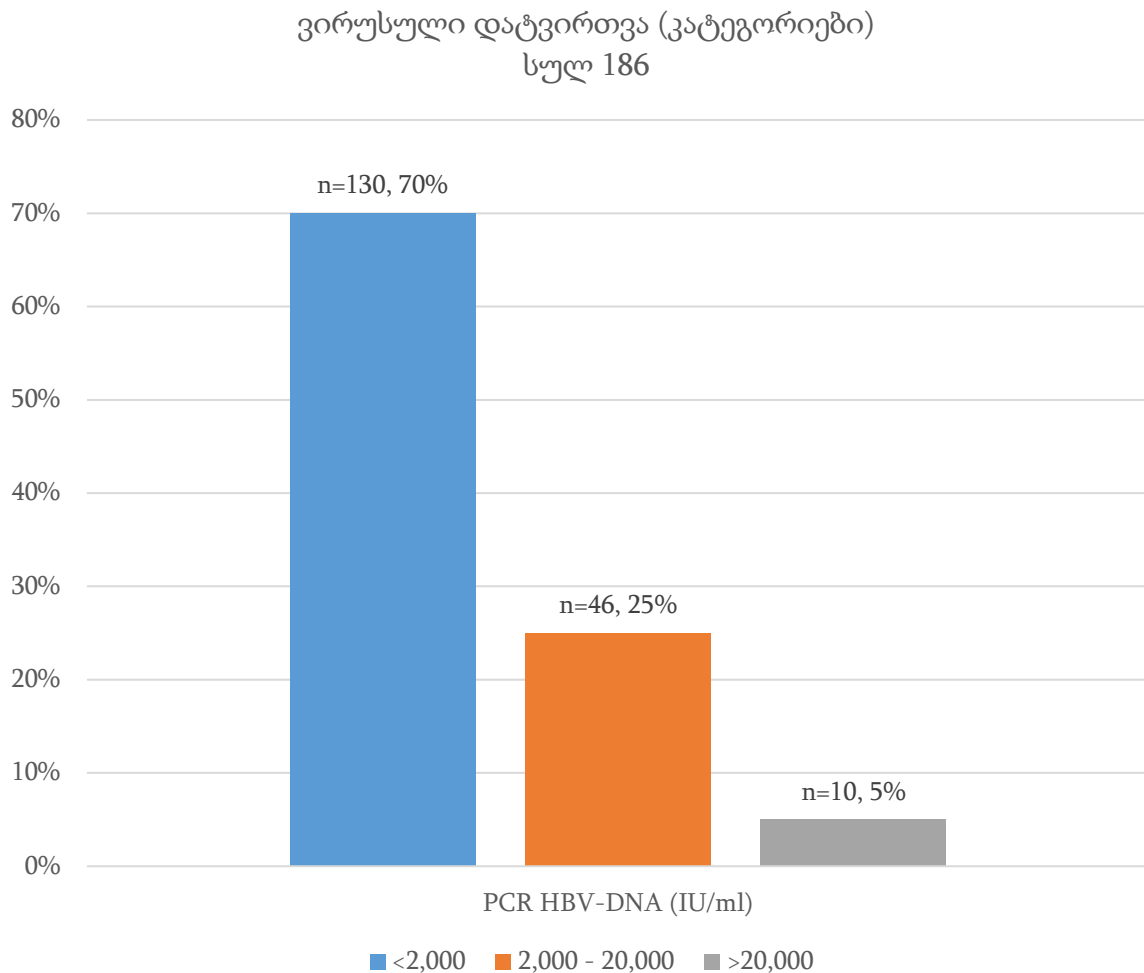
დიაგრამა 22: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში HBeAg-ის სტატუსის განაწილება



წყარო: კვლევის შედეგები

ვირუსული დატვირთვა, შეფასებული PCR მეთოდით (HBV-DNA-ს ტესტი) ჩატარებული იყო 192 პაციენტთან, თუმცა 6 შემთხვევაში ტესტის შედეგის მოძიება ან ინტერპრეტაცია ვერ მოხერხდა. 186 პაციენტიდან 130 (70%) HBV-DNA მაჩვენებელი სისხლში იყო 2000 IU/ml-ზე ნაკლები, 46 პაციენტთან (25%) მერყეობდა 2000-დან 20000-მდე და 10 შემთხვევაში (5%) PCR HBV-DNA-ს რაოდენობა აღემატებოდა 20000-ს (დიაგრამა 23).

დიაგრამა 23: კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ვირუსული დატვირთვის განაწილება



წყარო: კვლევის შედეგები

HBeAg-დადებით პაციენტებში ვირუსული დატვირთვა იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი HBeAg-უარყოფით პაციენტებთან შედარებით ($p=0.043$). ALT-ს მაღალი მაჩვენებელი ასოცირებული იყო ღვიძლის ფიბროზის მაღალ მაჩვენებელთან ($p=0.015$). სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაცია HBV-DNA-ს მაღალ მაჩვენებელსა და ღვიძლის ფიბროზს შორის არ გამოვლინდა ($p=0.916$).

4.3. ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზების შეფასება

ერთდროულად სრული მონაცემები ვირუსულ დატვირთვაზე, HBeAg-ის სტატუსზე, ALT-ს და ღვიძლის ფიბროზის მაჩვენებელზე ხელმისაწვდომი იყო 126 პაციენტთან. საიდანაც 52% (65/126) კლასიფიცირებული იქნა როგორც „HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული ინფექცია“, 1% (2/126) შეფასდა როგორც HBeAg-დადებითი ქრონიკული HBV ინფექცია. საერთო ჯამში დადასტურებულად ქრონიკული ინფექცია, ჰეპატიტის გარეშე, გამოვლინდა 53% (67/126). მხოლოდ ორ მათგანთან (2/67) გამოვლინდა ღვიძლის მნიშვნელოვანი/მძიმე ფიბროზი (LSM >10 kPa) (დიაგრამა 24).

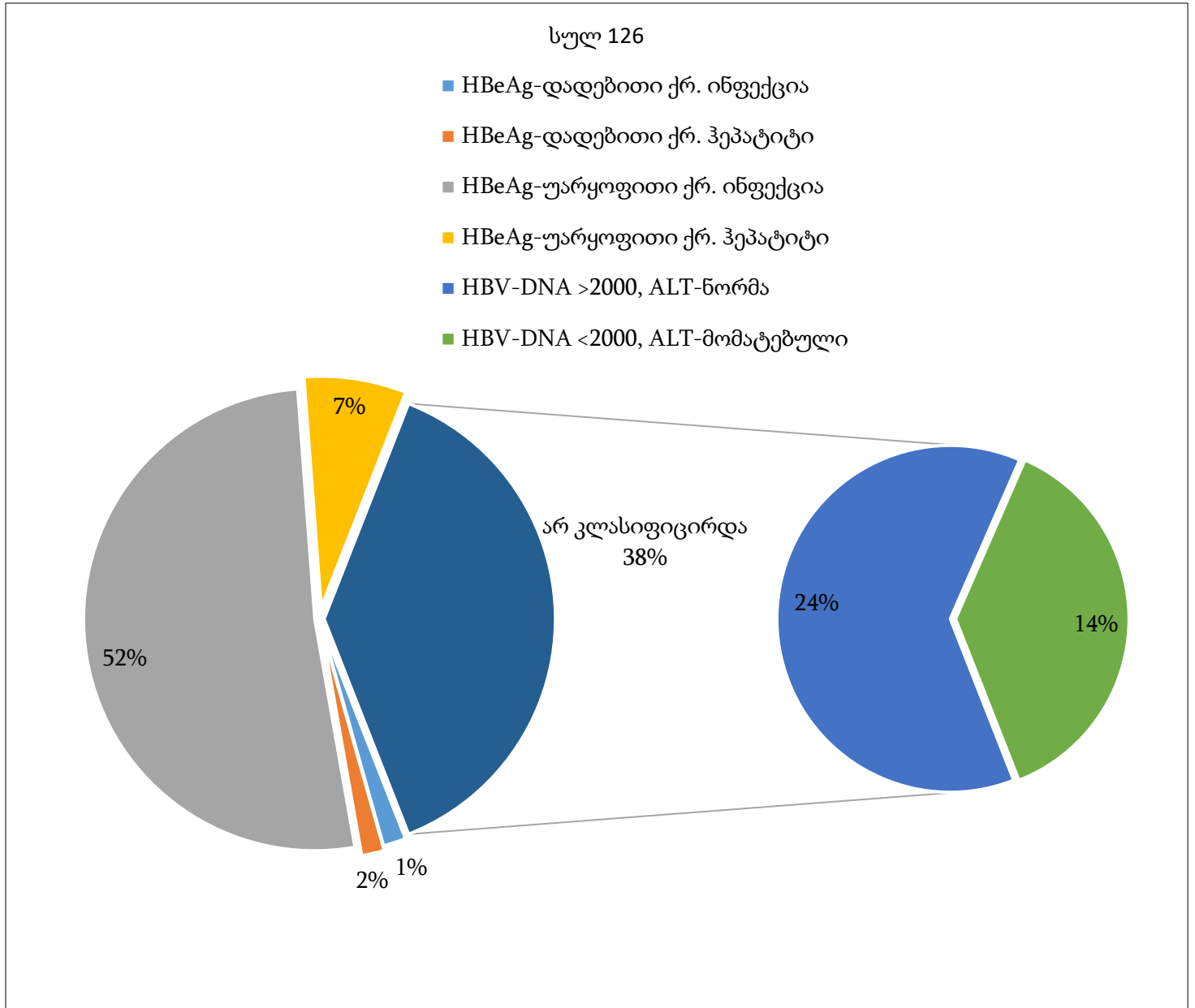
თერთმეტი პაციენტი (11/126, 9%) კლასიფიცირდა, როგორც HBeAg დადებითი (10/11) ან უარყოფითი (1/11) ქრონიკული ჰეპატიტის მქონე. მათ შორის 7 პაციენტში ღვიძლის მინიმალური ფიბროზი (LSM <7 kPa), 3 შემთხვევაში საშუალო ფიბროზი - LSM 7-10 kPa, ხოლო 1 შემთხვევაში ღვიძლის მნიშვნელოვანი/მძიმე ფიბროზი - LSM >10 kPa ფიქსირდებოდა.

38%-ში (48/126) პაციენტები ვერ კლასიფიცირდნენ ვერც ერთ ცნობილ, სტანდარტულ ფაზაში. აღნიშნული 48 პაციენტის სუბ-ანალიზმა გამოავლინა, რომ ყველა მათგანი იყო HBeAg-უარყოფითი.

18 მათგანს ქონდა დაბალი ვირუსული დატვირთვა (HBV-DNA <2,000 IU/ml), მაგრამ დარღვეული ALT. მეტად ჩადმავებული ანალიზით გამოვლინდა, რომ 16/18 (89%) ვლინდება ALT-ს მსუბუქი მომატება (<2-ჯერ ULN), 9/18 (50%) ულტრაბგერითი კვლევით აღენიშნებოდათ ღვიძლის გაცხიმოვნება, და 16/18 (89%) არ ქონდათ საშუალო ან საყურადღებო ღვიძლის ფიბროზის მონაცემები (LSM <7 kPa).

დარჩენილი 30 პაციენტი ასევე ვერ კლასიფიცირდა ვერც-ერთ ფაზაში, კერძოდ, პაციენტებს აღენიშნებოდათ ALT-ს ნორმალური მაჩვენებელი და მაღალი ვირუსული დატვირთვა (HBV-DNA >2,000 IU/ml-ზე). ქვე-ანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, რომ 25/30 (83%) HBV-DNA იყო ზომიერად მომატებული და მერყეობდა 2,000-დან 20,000-მდე. 28 შემთხვევაში (94%) ღვიძლის ფიბროზი არ ვლინდებოდა ან მინიმალური იყო (LSM <7 kPa).

დიაგრამა 24: კვლევაში მონაწილე პაციენტების განაწილება B ჰეპატიტის კლინიკური ფაზების მიხედვით



წყარო: კვლევის შედეგები

თავი V

5.1. კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია

B ჰეპატიტის, როგორც საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვანი პრობლემის აქტუალობის დანახვა და წინა პლანზე წამოწევა გამოიწვია C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის წარმატებულმა მიმდინარეობამ. სწორედ C ჰეპატიტის პროგრამის მოსამზადებელ პერიოდში ჩატარდა ყველაზე სრულყოფილი კვლევა B ჰეპატიტის გავრცელებაზე, რამაც აჩვენა ამ პრობლემის მასშტაბები საზოგადოებაში. ზრდასრული მოსახლეობის 2.9%-ში აღმოჩნდა, რომ ქრონიკულად ინფიცირებულია ჰეპატიტის B ვირუსით. ჩვენ თუ ამ მაჩვენებლებს შევადარებთ მაგალითად, ამერიკის შეერთებული შტატების და ევროკავშირის ქვეყნების მონაცემებს, მივხვდებით, რამდენად მაღალია ეს მაჩვენებელი (ამერიკის შეერთებული შტატები - 0.3%, ევროპის კავშირის ქვეყნები - 0.9%). ქრონიკული HBV ინფექცია დინამიური პროცესია და დაავადების მიმდინარეობა და სიმძიმე ძალიან ბევრ რამეზეა დამოკიდებული, კერძოდ ვირუსის და მასპინძლის, ანუ ადამიანის ორგანიზმზე. ვირუსის მახასიათებლებიდან პაციენტის კლინიკური შეფასების და მართვა/მკურნალობაზე გადაწყვეტილების მისაღებად განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია: ვირუსის რეპლიკაციის ხარისხი, ვირუსის რაოდენობა სისხლში, მისი მუტაციები, ანტიგენების წარმოქმნის უნარი და სხვა, ჯერ აქამდე უცნობი დეტალები; ხოლო მასპინძლის მახასიათებელია: იმუნური სისტემის პასუხის სიძლიერე და ანტიგენების საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნის უნარი, და ჯერ-ჯერობით სხვა აქამდე უცნობი ფაქტორები. აქედან გამომდინარეობს, რომ ყველა ინფიცირებული არ არის ღვიძლის ციროზის და კიბოს განვითარებით მნიშვნელოვნად მომატებული რისკის ქვეშ და ყველა არ საჭიროებს ანტივირუსული მკურნალობის ჩატარებას. დაავადების აქტიურობის და შესაბამისად ღვიძლი დაზიანების რისკის განმსაზღვრელი ფაქტორია ღვიძლის ანთების (ჰეპატიტის) არსებობა ან არ არსებობა, რასაც, თავისმხრივ, ზემოთ აღწერილი ვირუსული და მასპინძლის ფაქტორები განაპირობებენ (Seeger, C., & Mason, W. S., 2015 / სეეგერ ს & მეისონ ვ.ს., 2015). . დაავადების პროგრესირების რისკის და შესაბამისად ანტივირუსული მკურნალობის ჩატარების ტიპური ჩვენებაა: HBV-DNA-ის რაოდენობა >2000 IU/ml, მომატებული ALT და/ან როგორც მინიმუმ საშუალო ხარისხის ღვიძლის ფიბროზი. მკურნალობის დანიშვნის დამატებითი ინდიკატორია ღვიძლის ციროზის არსებობა და თუნდაც ძალიან მცირე რაოდენობით (დეტექტებადელი) ვირუსის

რაოდენობა. გარდა აღნიშნული სტანდარტული ინდიკატორებისა, ასევე მკურნალობის დაწყების გადაწყვეტილებასა და დაავადების პროგრესირების რისკის შეფასებაში მონაწილეობს ექიმის, დარგის ექსპერტი კლინიცისტის, კლინიკური განსჯის უნარი, რაც ეფუძნება ისეთ მაჩვენებლებს, როგორებიცაა პაციენტის ასაკი, ოჯახურის ისტორია ღვიძლის ციროზზე ან კიბოზე, სხვა ვირუსოლოგიური ფაქტორები (მაგ.: გენოტიპი, მუტაციები), კო-ინფექცია, სხვა თანდართული დაავადებები (განსაკუთრებით იმუნოსუპრესიული მდგომარეობები და მედიკამენტები) და ა.შ.

დღევანდელი მონაცემებით ოფიციალურად რეგისტრირებული 900-ზე მეტი უკვე დასრულებული და 300-მდე ამჟამად მიმდინარე კლინიკური კვლევა ქრონიკულ HBV ინფექციაზე (წყარო: <https://clinicaltrials.gov/>). ასეულებით სამეცნიერო ნაშრომია, რომელიც აღწერს B ჰეპატიტის ვირუსული დატვირთვის კორელაციას დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობასთან. მიუხედავად ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური შეფასების თითქმის სტანდარტიზებული კრიტერიუმებისა, რომელზეც თანხმდებიან მსოფლიოს წამყვანი საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებები, როგორც თვითონ კლინიკური მართვის გაიდლაინებშიცაა მითითებული, აღნიშნულ კლასიფიკაციებს აქვს სერიოზული ხარვეზები და კლინიკურ პრაქტიკაში, ამ კლასიფიკაციებზე მიდევნებით ხშირად ბევრი ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები ყოფილა მიღებული.

Papatheodoridis და კოლეგების მიერ საბერძნეთში ჩატარებულმა კვლევამ 399 პაციენტზე, აჩვენა რომ 35 (8.7%) პაციენტთან მიუხედავად პერსისტენტულად ნორმალური ALT-სი, HBV DNA მაჩვენებელი აღემატებოდა 2000 IU/ml (Papatheodoridis, G. V. et al., 2008 / პაპათეოდორისი გ.ვ. & კოლეგები, 2008). ამასთანავე, მიუხედავად ნორმალური ALT-ს მაჩვენებლისა, 17% (6/35)-ში, ღვიძლის დაზიანების ხარისხი, ბიოფსიის საფუძველზე, შეფასდა როგორც საყურადღებო/მძიმე ფიბროზი. საბოლოო ჯამში, ავტორებმა დასვეს რიტორიკული შეკითხვა. რომელზე პასუხის გაცემა დღესაც გამწელებულია: არსებობს კი ის გონივრული ზღვარი HBV-DNA-ის რაოდენობის, რომელიც მოგვეხმარება კლინიკური გადაწყვეტილების მიღებაში მკურნალობის დაწყება - არ დაწყებასთან დაკავშირებით?!

ინდოეთში Kumar M და კოლეგების 2008 წელს ჩატარებულ კვლევაში გამოვლინდა, HBeAg-ზე დადებითი ტესტის მიუხედედად (რაც გულისხმობს მაღალი რეპლიკაციით მიმდინარე ინფექციას), 7%-თან ვირუსული დატვირთვა არ აღემატებოდა 2000 IU/ml, ხოლო 14%-თან ის მერყეობდა მხოლოდ 2000-დან 20000-მდე. კიდევ უფრო გასაკვირი

მონაცემები იქნა მიღებული HBeAg-უარყოფით პაციენტებში, სადაც 35%-თან HBV-DNA დონე აღემატებოდა $\geq 5\text{-log copies/ml}$ ($\geq 20,000\text{ IU/ml}$). აღსანიშნავია სწორედ ამ ჯგუფში ჩატარებული ღვიძლის ბიოფსიის შედეგები, სადაც 13.8%-თან გამოვლინდა ღვიძლის ფიბროზი II-სტადია და მეტი (Metavir კლასიფიკაციით), რაც საშუალო/მძიმე ფიბროზის მაჩვენებელია (Kumar, M., Sarin, S. K., Hissar, S. et. al, 2008 / კუმარ მ., სარინ ს. კ., ჰისსარ ს. & კოლეგები, 2008).

სისტემური მიმოხილვის (systematic review) შედეგად შეისწავლეს 6 კვლევა, რომელიც ადგენდა B ჰეპატიტის ვირუსის კორელაციას კლინიკურ მონაცემებთან, საბოლოოდ შეირჩა 4 კვლევა, რომელიც იკვლევდა მაღალ ვირუსულ დატვირთვის ($2,000 - 20,000\text{ IU/ml}$) და პერსისტენტულად ნორმალური ALT-ს მქონე 246 პაციენტს, რომლის ანალიზმაც აჩვენა, რომ მხოლოდ 8%-ს აღენიშნებოდა ღვიძლის ფიბროზი (7%-საშუალო, 1%-მძიმე, 0%-ცირი). ამ სისტემური მიმოხილვის საფუძველზე ავტორებმა გამოიტანეს დასკვნა, რომ მსგავსი პაციენტები არ წარმოადგენენ მაღალი რისკის პაციენტებს, არ არის საჭირო ანტივირუსული მკურნალობა და მონიტორინგი საკმარისია (Papatheodoridis, G. V., Manolakopoulos, S., Liaw, Y. F., & Lok, A. 2012 / პაპათეოდორიდის გ. ვ., მანოლაკოპულოსი ს., ლიავ ი. ფ. & ლოკ ა., 2012). მაშინ როდესაც, Jin-De Chen-ის და კოლეგების მიერ გამოქვეყნებულ, REVEAL-HBV კვლევაში მონაწილე 1932 ქრონიკული არააქტიური HBV ინფექციის (HBV-DNA $< 2,000$; HBeAg-უარყოფითი, ნორმალური ALT) მქონე პაციენტები შედარდა 18,137 საკონტროლო ჯგუფს. საშუალო დაკვირვების პერიოდი იყო 13.1 წელი. ანალიზის შედეგად ჰეპატოცელულური კარცინომის ყოველწლიური ინციდენტობა შეადგენდა 0.06% HBV ჯგუფში და 0.04% საკონტროლო ჯგუფში. მულტივარიაციული ანალიზის შედეგად adjusted hazard ratio არააქტიური HBV ინფექციის მქონე პაციენტების საკონტროლო ჯგუფთან იყო 4.6 (95% confidence interval: 2.5-8.3) HCC-ის და 2.1 (95% confidence interval: 1.1-4.1) ღვიძლის დაავადებასთან დაკავშირებული სიკვდილობის შემთხვევაში. ავტორების მიერ აღნიშნული კორელაცია საკმარისად ჩაითვა დასკვნის გამოსატანად, რომ თუნდაც არააქტიური HBV ინფექცია HCC-ის და ღვიძლის დაავადებასთან დაკავშირებული სიკვდილობის საყურადღებო რისკის მატარებელია, არაინფიცირებულ ჯგუფთან შედარებით (Chen, J. D., Yang, H. I., Illoeje, U. H., et al, 2010 / ჩენგ ჯ.დ., იენგ ჰ. ჯ., ილოიე უ. ჰ. & სხვანი, 2010).

Gwang Hyeon Choi-ის და კოლეგების მიერ სამხრეთ კორეაში 5414 ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში ჩატარებულ კვლევაში, სადაც 3 წლის განმავლობაში ხდებოდა დაკვირვება. პაციენტებს, ვისაც ჰქონდა აქტიური დაავადება (ქრონიკული ჰეპატიტი) და დაეწყო ანტივირუსული მკურნალობა შედარდა მათთან, ვისაც არააქტიური დაავადება ჰქონდა (HBeAg-უარყოფითი, HBV-DNA <2000, ALT ნორმა). აქტიური დაავადების მქონე და ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტთა ჯგუფში ღვიძლის დაავადების პროგრესირების და კლინიკური გართულებების უფრო დაბალი რისკი გამოვლინდა არააქტიურ და არა ნამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით (Choi, G. H., Kim, G. A., Choi, J., Han, S., & Lim, Y. S., 2019 / ჩოი გ.ჰ., კიმ გ.ა., ჩოი ჯ., ჰან ს. & ლიმ ი. ს., 2019). ეს შედეგები ხომ არ იძლევა საფუძველს, რომ ყველა B ჰეპატიტის მქონე პაციენტს დაეწყოს მკურნალობა?!

Takashi Kumada-ს და კოლეგების მიერ იაპონიაში 381 ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსის მქონე პაციენტებში ჩატარებულმა კიდევ ერთმა კვლევამ დაამტკიცა, რომ მიუხედავად ნორმალური ALT-ს მაჩვენებლისა მინიმუმ 3 წელი და მეტი დაკვირვების შედეგად 4.5%-ს განუვითარდა HCC. გარდა აქამდე ცნობილი რისკ-ფაქტორებისა - მამაკაცთა სქესი და მაღალი ვირუსული დატვირთვა, ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარების დამოკიდებულ რისკ ფაქტორს წარმოადგენდა თრომბოციტების დაბალი რაოდენობა (PLT <150,000/მმ³). შესაბამისად, ავტორების მიერ გაიცა რეკომენდაცია რომ მიუხედავად ALT-ს ნორმალური დონისა სისხლში, თუ პაციენტს აქვს დაბალი თრომბოციტები, მათთან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რომ HBV-DNA სუპრესირებული იყოს (Kumada, T., et al, 2010 / კუმადა & კოლეგები, 2010).

ჟურნალ Gastroenterology-ში გამოქვეყნებული კიდევ ერთი კლინიკური კვლევა Chen CF-ის და კოლეგების მიერ, REVEAL-HBV კვლევაში 3160 ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში HBV-DNA-ს რაოდენობა და ALT-ს მაჩვენებლები პირდაპირ კორელაციაში იყო და დამოუკიდებლად წარმოადგენდნენ HCC-ის განვითარების რისკ-ფაქტორს (Chen, C. F., et al. & Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group, 2011 // ჩენ ს. ფ. & კოლეგები, 2011)

მსოფლიოს წამყვანი ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციები მუდმივად დღემდე აღწერენ, განიხილავენ და მსჯელობენ, რათა გაარკვიონ ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირებიდან ვინ წარმოადგენს განსაკუთრებით მაღალ რისკს, ვის უნდა შეეთავაზოს

ანტივირუსული მკურნალობა; შეიქმნა არაერთი პროგნოზის გამოსათვლელი სისტემა, ე.წ. კალკულატორი, ქრონიკული ინფექციის მქონე და ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში ღვიძლის კიბოს განვითარების რისკის შესაფასებლად - GAG-HCC, CU-HCC და REACH-B (Papatheodoridis, G. V., Chan, H. L., Hansen, B. E., Janssen, H. L., & Lampertico, P., 2015 / პაპათეოდორიდის გ. ვ., ჩან ჰ. ლ., ჰანსენ ბ. ე., იანსენ ჰ. ლ. & ლამპერტიკო პ., 2015). თუმცა, ბოლო წლებია, არაოფიციალურად და ოფიციალურად, განსაკუთრებით საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე პასუხისმგებელი საერთაშორისო ორგანიზაციების მიერ და ექსპერტთა წრეებში, თანხმდებიან, რომ B ჰეპატიტის დიაგნოსტიკა და მკურნალობის დაწყების კრიტერიუმები საჭიროებს რადიკალურ განახლებას და გამარტივებას.

სულ ახლახანს ჟურნალ Nature-ში გამოქვეყნებულ მიმოხილვით სტატიაში მითითებულია, რომ აუცილებელია შეიქმნას უფრო მგრძნობიარე, მარტივი და სწრაფი, ე.წ. point of care ტესტები (Hellard, M., & Howell, J., 2022 / ჰერალდ მ., ჰოველ ჯ., 2022). კიდევ უფრო მარტივი იქნებოდა მიდგომა „ვუმკურნალოთ ყველას“, რომელიც უკვე ძალიან ეფექტურად არის დანერგილი ორ სხვა დაავადებაზე - ადამიანის იმუნუდეფიციტური ვირუსზე (HIV) და ქრონიკულ C ჰეპატიტზე. ეს ძალიან გაამარტივებდა პაციენტების აღმოჩენას და შეამცირებდა იმ პაციენტთა რაოდენობას, ვისაც მკურნალობა სჭირდება და არ მკურნალობს. ასევე, ინფიცირებულთა ნაწილს აღარ დასჭირდებოდა ხშირი მონიტორინგი, იმის გამო რომ არ გამოვრჩეს ღვიძლის ანთების მომენტი. ამ გადაწყვეტილების მოწინააღმდეგეთა არგუმენტები არის მოძველებულიშიშები იმასთან დაკავშირებით, რომ არასწორად დანიშნულმა მედიკამენტმა შესაძლოა გამოიწვიოს ვირუსული რეზისტენტობის განვითარება, გაქარწყლებულია, რადგან თანამედროვე მედიკამენტებიდან ერთ-ერთზე, ტენოფოვირზე, არასოდეს დაფიქსირებულა რეზისტენტობის განვითარება. ხოლო მეორეზე, ენტეკავირზე, ამის რისკი ძალიან დაბალია. დღემდე არსებული მონაცემები იძლევა საშუალებას რომ დავასკვნათ, უნივერსალური ანტივირუსული მკურნალობა შეამცირებს HCC-ის შემთხვევის რაოდენობას და გავრცელებას (Kennedy, P., Litwin, S., Dolman, G. E., Bertolotti, A., & Mason, W. S., 2017 / კენედი პ., ლიტვინ ს., დოლმან გ. ე., ბერტოლეტი ა. & მეისონ წ. ს., 2017). გარდა ამისა, ვირუსული დატვირთვის შემცირება ყველა ინფიცირებულთან ასევე შეამცირებს ტრანსმისიის რისკს ნებისმიერი გზით - სქესობრივი, ვერტიკალური თუ პარენტერული. ასევე, ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე ორსულებში, ვირუსის რაოდენობის შემცირება ამცირებს დედიდან ბავშვზე ვირუსის

გადაცემას, განსაკუთრებით არავაქცინირებულს ახალშობილებში (Pan, C. Q., et al. 2016 / პენ ს. ქ. & კოლეგები, 2016). საბოლოოდ, „უმკურნალე ყველას“ მიდგომა ასევე ხარჯთეფექტურია, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პერსპექტივით (Kim, H. L., Kim, G. A., Park, J. A., Kang, H. R., Lee, E. K., & Lim, Y. S. , 2021 / კიმ ჰ. ლ., პარკ ჯ. ა., კანგ ჰ. რ, ლიი ე. კ & ლიმ ი. ს., 2021). მედიკამენტები მკვეთრად და სწრაფად იაფდება და ხელმისაწვდომი ხდება, მათ უსაფრთხოებაზე მეტი ინფორმაცია გროვდება. აღნიშნული მიდგომის უპირატესობები ასევე შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის კუთხით, გაიზრდება სამეცნიერო შრომები ვირუსზე მეტი ინფორმაციის მისაღებად, როგორც ვირუსოლოგიური, ასევე კლინიკური კუთხით.

თუმცა, როგორც ჩანს, ჯერ-ჯერობით არსებული არგუმენტები „უმკურნალე ყველას“ მიდგომაზე გადასასვლელად საკმარისი არ არის, რადგან საერთაშორისო რესპექტაბელური ორგანიზაციების გაიდლაინში ამაზე მოწოდებები არ არის. ალბათ იმიტომ, რომ არსებობს საფრთხე, რომ ამ მიდგომით პაციენტთა დიდ ნაწილს შესაძლოა მკურნალობა დაენიშნოს მნიშვნელოვანი სარგებლის გარეშე. მედიკამენტები უსაფრთხოა, მაგრამ მისი ხანგრძლივი მიღების შემთხვევაში და სხვადასხვა რისკის ჯგუფის პაციენტების მცირე ნაწილს შესაძლოა მაინც განუვითარდეს გვერდითი მოვლენები. ასევე გასათვალისწინებელია მედიკამენტის ღირებულებასთან დაკავშირებული არასაჭირო ფინანსური ხარჯი.

ჩვენი კვლევა არის პირველი კვლევა საქართველოში ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსული ინფექციის მქონე პაციენტებში ვირუსოლოგიური და კლინიკური მონაცემების შეფასებაზე. კვლევის ფარგლებში, პაციენტის სრულფასოვნად შესაფასებელი მონაცემები მოიპოვებოდა 126 პაციენტთან. მათ შორის 11 პაციენტი, რომელიც კლასიფიცირდა როგორც HBeAg უარყოფითი ან დადებითი ჰეპატიტი და 4 - ვისთანაც სტანდარტული კრიტერიუმებით ჰეპატიტი არ იყო, მაგრამ გამოვლინდა ღვიძლის საშუალო ან მძიმე დაზიანება (2 - HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული ინფექციის ჯგუფიდან და 2 – „დაბალი ვირუსული დატვირთვა და მომატებული ALT“-ს ჯგუფიდან) პირდაპირ შესაძლოა განხილულ იქნან, როგორც ანტივირუსული თერაპიის კანდიდატები (n= 15/126; 12%).

თუმცა, ყველაზე საყურადღებო აღმოჩნდა ის ფაქტი, რომ 48 პაციენტთან (38%), მონაცემთა ერთჯერადი შეფასება არ აღმოჩნდა საკმარისი იმისთვის, რომ მოგვეხდინა

მათი კლასიფიცირება რომელიმე ჯგუფში (დიაგრამა 22). მათი ქვე-ანალიზის შედეგად ეს ჯგუფი შეგვიძლია დავყოთ ორ ნაწილად:

1) პირველი, 18 პაციენტი 48-დან, სადაც დაბალი ვირუსული დატვირთვის ფონზე ღვიძლის ფერმენტები იყო ძირითადად მცირედ მომატებული (<70 IU/ml), თითქმის ყველაფერი გარკვეულია - მიზეზი შესაძლოა იყოს სხვა თანმხლები პრობლემები, მაგალითად, ალკოჰოლის მოხმარება, სტეატოჰეპატიტი.

2) ყველაზე საინტერესო და საყურადღებოა დანარჩენი 30 პაციენტი (საერთო რაოდენობის 24%; 30/126), ვისთანაც HBV-DNA-ის დონე აღემატება ზღვრულ მაჩვენებელს - 2000 IU/ml, მაგრამ ALT-ს ნორმალური დონე ფიქსირდება (<35 IU/ml). აღნიშნული ჯგუფი მიეკუთვნება ე.წ. „რუხ ზონას“, რაც ნიშნავს, რომ ერთჯერადად ჩატარებული კვლევებით იმის განსაზღვრა, თუ რამდენად მომატებულია ღვიძლის დაზიანების და დაავადების პროგრესირების რისკი, შეუძლებელია. თუმცა, რადგან ვირუსული კომპონენტია წამყვანი პრობლემა, რაშიც გარეშე ფაქტორების როლი თითქმის არ არსებობს, შესაძლოა ეს ჯგუფი თავისუფლად იქნას განხილული პოტენციურად ანტივირუსული თერაპიის კანდიდატებად. მაგრამ, საჭიროა დამატებითი ინფორმაცია, ახლო მონიტორინგი, ოჯახური ანამნეზის სრულფასოვანი შესწავლა, პაციენტის ასაკი და სხვა დეტალები, რომელიც უნდა შეფასდეს გამოცდილი სპეციალისტის, კლინიცისტის მიერ, რათა გადაწყდეს მკურნალობის საჭიროება.

HBV-DNA-ის ზღვრული მაჩვენებლები (2000 და 20000) არის დაახლოებითი მაჩვენებლები. ALT მსუბუქი მომატება ხშირად არის ნაწილი HBeAg-უარყოფით ქრონიკულ HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში, ვისთანაც ზოგჯერ შესაძლოა HBV-DNA დონე ტრანზიტორულად დაფიქსირდეს 2000-ის ზემოთ. ტრადიციულად ითვლებოდა, რომ HBeAg-უარყოფით პირებს, ვისთანაც ALT ნორმაშია, დაბალი ვირუსული დატვირთვა აქვთ და ღვიძლის დაზიანების პროგრესირების მომატებული რისკი არ აქვთ. თუმცა, ბოლო წლების კვლევებმა ეს ინფორმაცია ნაწილობრივ უარყო (Papatheodoridis, G. V. et al, 2008 / პაპათეოდორიდის გ. ვ. & კოლეგები, 2008; Kumar, M. et al, 2008 / კუმარ მ. & სხვანი, 2008; Papatheodoridis, G. V., Manolakopoulos, S., Liaw, Y. F., & Lok, A., 2012 / პაპათეოდორიდის გ.ვ., მანოლაკოპულოს ს., ლიაუ ი.ფ. & ლოკ. ა., 2012).“

არაერთი კვლევა ადასტურებს იმას, რომ შორეული კლინიკური გართულებების და ღვიძლის დაავადებით გამოწვეული სიკვდილობის რისკი, მაინც მომატებულია არააქტიურ ქრონიკული ინფექციის და მაღალი ვირუსული დატვირთვის მქონე პაციენტებში (Chen, J. D., Yang, H. I., Iloeje, U. H., et al, 2010 / ჩენგ ჯ.დ., იენგ ჰ. ჯ., ილოიე უ. ჰ. & სხვანი, 2010; Choi, G. H., Kim, G. A., Choi, J., Han, S., & Lim, Y. S., 2019 / ჩოი გ.ჰ., კიმ გ.ა., ჩოი ჯ., ჰან ს. & ლიმ ი. ს., 2019; Kumada, T., et al, 2010 / კუმადა & სხვანი 2010).

ჩვენს კვლევაში, მიუხედავად იმისა, რომ ღვიძლის დაზიანების შესაფასებლად ღვიძლის ბიოფსია არ გვქონდა გამოყენებული, და მხოლოდ „ფიბროსკანის“ მონაცემზე დაყრდნობით ვაფასებდით, ვნახეთ, რომ HBeAg-უარყოფით და მაღალი ვირუსული დატვირთვის მქონე პაციენტების 6%-ს ($n=2/30$) ღვიძლის საშუალო ან მძიმე ფიბროზი ქონდა ($LSM >7 \text{ kPa}$).

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულის გათვალისწინებით, ის 30 პაციენტი, სადაც ვირუსული დატვირთვა იყო მაღალი და ALT ქონდათ ნორმის ფარგლებში, შეგვიძლია განვიხილოთ როგორც ამჟამინდელი ან პოტენციური ანტივირუსული თერაპიის დანიშვნის კანდიდატები.

კვლევას მთელ რიგ უპირატესობებთან ერთად, რომელთაგან აღსანიშნავია, მაქსიმალურად ობიექტურად შერჩეული პაციენტები, რის გამოც პრაქტიკულად გამოირიცხა მიკერძოების ფაქტორი. კერძოდ, ანალიზიდან გამოირცხა:

- B ჰეპატიტის გარდა, ღვიძლის სხვა პირვალადი დაავადებების მქონე პაციენტები
- კო-ინფექციები სხვა ვირუსებთან
- წარსულში (6 თვით ადრე) ჩატარებული კვლევები და ვიზიტები სპეცილისტთან, რასაც შესაძლოა დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობაზე ჰქონოდა ზეგავლენა (მაგ.: ჩატარებული ანტივირუსული მკურნალობა, ცხოვრების წესის მოდიფიკაცია დაავადების პროგრესირების თავიდან აცილების მიზნით და სხვა)

კვლევას აქვს შემდეგი ნაკლოვანებები: კვლევა იყო ერთი ცენტრის პაციენტებში ჩატარებული, პაციენტთა მონაცემთა ბაზიდან ვერ იქნა ამოღებული ისეთი მონაცემები, როგორიცაა პაციენტების ოჯახური ისტორია ღვიძლის ციროზთან და კიბოსთან დაკავშირებით, თანმხლები დაავადებები (გარდა ღვიძლის და იმუნოდეფიციტით

მიმდინარე დაავადებებისა) და სხვა დაავადებების გამო დანიშნული მედიკამენტები (გარდა იმუნოსუპრესიული მედიკამენტებისა).

ქრონიკული B ჰეპატიტი დინამიური პროცესია და რეალურ დროში ერთჯერადი შეფასება შესაძლოა არ იყოს ინფორმაციული, ამიტომ მნიშვნელოვანია ყველა პარამეტრის (HBeAg-ის სტატუსი, ვირუსული დატვირთვა, ღვიძლის ანთება, ღვიძლის დაზიანების ხარისხი) დინამიკაში მონიტორინგი. თუმცა, დროში მონიტორინგის მიუხედავად, არც ისე იშვიათ შემთხვევებში, შესაძლოა პაციენტი მაინც მოხვდეს გაურკვეველ, ე.წ. „რუხ ზონაში“, რა დროსაც გადაწყვეტილების ინდივიდუალიზებაა ხოლმე საჭირო. ჩვენი მონაცემები მოიცავს ერთჯერად შეფასებას, თუმცა ეს კვლევა გზას ხსნის იმისთვის, რომ გაგრძელდეს დაკვირვება და მომავალში ჩატარდეს პროსპექტული კოჰორტული კვლევები.

5.2. დასკვნები

1. ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირების უდიდესი უმრავლესობა (96%) არის HBeAg-უარყოფითი.
2. პაციენტების უმრავლესობას (70%) აქვს დაბალი ვირუსული დატვირთვა (HBV DNA <2000 IU/ml)
3. პაციენტთა უმრავლესობას (84%) არ აქვს ღვიძლის საყურადღებო დაზიანება და მხოლოდ 3%-თან ვლინდება ღვიძლის მძიმე დაზიანების მონაცემები.
4. ქრონიკული B ჰეპატიტი (იმუნო-აქტიური დაავადება) გამოვლინდა 9%-ში, სადაც
 - 7% იყო HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული B ჰეპატიტი
 - 2% HBeAg-დადებითი ქრონიკული B ჰეპატიტი
5. ქრონიკული HBV ინფექცია, ჰეპატიტის გარეშე (არააქტიური დაავადება) გამოვლინდა 53%-ში, სადაც
 - 52% იყო HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული HBV ინფექცია
 - 1% HBeAg-დადებითი ქრონიკული HBV ინფექცია

6. ინფიცირებულთა 3%-ში, არააქტიური დაავადების მიუხედავად, გამოვლინდა ღვიძლის საშუალო-მძიმე (LSM >7 kPa) დაზიანება

7. ინფიცირებულთა 24%-ში გამოვლინდა, რომ ჰეპატიტის არ არსებობის მიუხედავად, ვირუსული დატვირთვა იყო მაღალი (HBV-DNA >2000 IU/ml)

საბოლოოდ, მონაცემთა ანალიზის, საერთაშორისო რეკომენდაციებისა და ლიტერატურაში არსებული უახლესი მონაცემების საფუძველზე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ საქართველოში B ჰეპატიტის ვირუსით ქრონიკულად ინფიცირებულებში: მინიმუმ 12% (ქრონიკული ჰეპატიტი - 9% + არააქტიური დაავადება და ღვიძლის მძიმე ფიბროზი - 3%) და მაქსიმუმ 36% (12% + არააქტიური დაავადება, თუმცა მაღალი ვირუსული დატვირთვა - 24%) საჭიროებს ანტივირუსულ მკურნალობას.

5.3. პრაქტიკული რეკომენდაციები

საქართველოში ზრდასრული მოსახლეობის 2.9%-ს აქვს ქრონიკული HBV ინფექცია. ეს დაახლოებით 80000-მდე ადამიანია (Kasradze A., et al, 2020 / კასრძე ა., & სხვანი, 2020). სეროპრევალენტობის კვლევის შედეგების და ასევე, ჩვენი კვლევის შედეგების მონაცემებით (დიაგრამა 7, დიაგრამა 16, ცხრილი 12), ამ ადამიანების უმრავლესობა სრულიად ახალგაზრდაა - 20-დან 40 წლამდე. ქრონიკული HBV ინფექციის რისკიდან გამომდინარე, ადექვატური მართვის/მკურნალობის გარეშე, ამ ადამიანების საშუალოდ 30%-ში შესაძლოა განუვითარდეს ღვიძლის ციროზი ან ღვიძლის კიბო და სწორედ ეს გახდეს მათი გარდაცვალების მიზეზი. საქართველოში წარმატებით მიმდინარე C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის ფონზე ქვეყანას აქვს მნიშვნელოვანი გამოწვევები ქრონიკული B ჰეპატიტის მართვაში, განსაკუთრებით არა პრევენციის, არამედ ინფიცირებულ პირთა მოვლა-მეთვალყურეობის მიმართულებით. საქართველოს აქვს შესაძლებლობა იფიქროს B ჰეპატიტის ელიმინაციაზე, მითუმეტეს იმ ფონზე, როდესაც მომავალ თაობაში B ჰეპატიტი პრაქტიკულად აღარ გვხვდება, ახალშობილთა და ბავშვთა ვაქცინაციის პროგრამის წარმატებული მიმდინარეობის გამო. WHO-ს რეკომენდაციის ერთ-ერთი პუნქტი ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის გზაზე არის მოსახლეობაში

1. ინფიცირებულთა აბსოლუტური უმრავლესობის გამოვლენა (90%)

2. მათი უმრავლესობის მკურნალობა/მართვა (80%)

ამ პუნქტების შესრულებისთვის, რეკომენდებულია:

- 1) დაიწყოს B ჰეპატიტზე მასობრივი სკრინინგის პროგრამა (C ჰეპატიტის ანალოგიურად)
- 2) პარალელურად გაძლიერდეს ძალისხმევა არასპეციალისტი სამედიცინო პერსონალის და განსაკუთრებით პირველადი ჯანდაცვის რგოლის სამედიცინო პერსონალის B ჰეპატიტზე ცოდნის და ცნობიერების ამაღლების მიმართულებით
- 3) დაიწყოს რისკის ჯგუფში შემავალი პირების საყოველთაო პროგრამული იმუნიზაცია
- 4) სკრინინგის შედეგად გამოვლენილ ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პირს მიეცეს შესაბამისი პირველადი, სრულფასოვანი, თანამედროვე საერთაშორისო პრაქტიკაზე დაფუძნებული რეკომენდაციები და საჭიროების შემთხვევაში სისტემურად და ორგანიზებულად გადამისამართდნენ შესაბამის სპეციალიზებულ დაწესებულებებში
- 5) შეიქმნას სრულფასოვანი, საერთო ელექტრონული ბაზა პაციენტების რეგისტრაციისა და უკეთესი ეპიდემიოლოგიური ზედამხედველობისთვის
- 6) საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე პასუხისმგებელმა სახელმწიფო უწყებებმა გაითვალისწინონ და ჯანდაცვის ბიუჯეტის დაგეგმვისას, გამოყონ ფინანსები ინფიცირებული პირებისთვის სკრინინგის შემდგომი დიაგნოსტიკური კვლევების დაფინანსებისთვის

ინფიცირებულთა მართვის პრობლემას წარმოადგენს არამართო მვირადღირებული დიაგნოსტიკური კვლევები, რომელიც არ ფინანსდება არც კერძო და არც სახელმწიფო დაზღვევიდან, არამედ კვლევების შემდგომ, ანტივირუსული მედიკამენტებით მკურნალობა. ანტივირუსული მკურნალობა (განსხვავებით C ჰეპატიტისგან) ინიშნება განუსაზღვრელი დროით და ასევე არ ფინანსდება პროგრამულად. ეს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვან ხარვეზს წარმოადგენს, რადგან გადამდები ინფექციური დაავადებით დაავადებულ ადამიანებს არ აქვთ შესაძლებლობა მიიღონ შესაბამისი დიაგნოსტიკა და საჭიროების შემთხვევაში ჩაუტარდეთ მკურნალობა, რაც ზრდის დაავადების კიდევ უფრო მეტად გავრცელების რისკს არავაქცინირებულ პოპულაციაში.

სწორედ ამიტომ, ჩვენი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვთქვათ, რომ საქართველოში საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე პასუხისმგებელი სამთავრობო (საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო, ჯანდაცვისა და დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი) და არასამთავრობო ორგანიზაციების (პროფესიული ორგანიზაციები, სპეციალისტები და სხვა) მიერ, B ჰეპატიტის ვირუსით ინფექციის ელიმინაციის დაგეგმვის შემთხვევაში უფრო ხარჯთეფექტურად დაიგეგმოს ის ღონისძიებები, რომლებიც საბოლოო ჯამში თანხვედრაში მოვა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის რეკომენდაციასთან ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციის სტრატეგიის შედგენაში. კერძოდ, B ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის სტრატეგიის შედგენის და ამ გზაზე საფეხურების გაწერის შემთხვევაში, რეკომენდებული იქნება:

1. მასობრივი სკრინინგის ფონზე, წელიწადში გამოვლენილი ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების სავარაუდო რაოდენობის გამოთვლა
2. ამ პაციენტებიდან ანტივირუსული მკურნალობის საჭიროების მქონე პაციენტების პროპორციის გამოთვლა (12-36%, ჩვენი კვლევის მონაცემები)
3. ანტივირუსული მედიკამენტების ხარჯის შეფასება ერთ პაციენტზე ერთი წლის განმავლობაში
4. საბოლოოდ, ანტივირუსული მედიკამენტის მუდმივი და უწყვეტი მიწოდების უზრუნველყოფა თითოეული პაციენტისთვის.

დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული შესრულებული სამუშაო და სამეცნიერო შრომათა ნუსხა

1. 2019 წლის ოქტომბერში, საქართველოში ჩატარებულ საერთაშორისო კონგრესზე „2nd Transcaucasus Symposium on HBV Infection” მოხდა მოხსენება საქართველოში ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში კლინიკური და ვირუსული მახასიათებლების შეფასების საჭიროებასთან დაკავშირებით;
2. 2020, 2021 და 2022 წლებში C ჰეპატიტის ელიმინაციის პროგრამის ტექნიკურ მრჩეველთა ჯგუფის (TAG) ყოველწლიურ კონფერენციებზე მოხსენდა B ჰეპატიტის პრობლემებზე და გამოწვევებზე საქართველოში, მათ შორის ქრონიკული ინფექციის მქონე პაციენტებში კლინიკური და ვირუსული მახასიათებლების შესწავლის აუცილებლობასა და B ჰეპატიტის ელიმინაციის პროცესის დაწყების საჭიროებასთან დაკავშირებით. შედეგად, მოხსენების და დისკუსიის შედეგად გაჟღერებული რეკომენდაციები ასახული იქნა დოკუმენტში „ნაციონალური სტრატეგიული გეგმა ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციაზე 2021-2025“.
3. კვლევის პირველი ეტაპის ფარგლებში შესრულებული სამუშაო გამოქვეყნდა ჟურნალ Gerogian Medical New-ში, სადაც აღწერილი იყო კვლევის წინასწარი შედეგები, შედარებით მცირე რაოდენობის მონაცემებზე დაყრდნობით.
Zakalashvili M, Butsashvili M, Zarkua J, Abzianidze T, Kamkamidze G, Metreveli D.
CLINICAL PHASES OF CHRONIC HEPATITIS B AMONG GEORGIAN PATIENTS.

Georgian Med News. 2022 Jan;(322):26-29. PMID: 35134754.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134754/>.

4. კვლევის საბოლოო შედეგებზე მომზადებული სტატია შეტანილია ჟურნალ Journal of Clinical and Experimental Hepatology-ში, სათაურით - Assessment of Viral and Clinical Characteristics among Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection in Georgia (Manuscript Number: JCEH-D-22-00267)
5. აღნიშნული კვლევის ფარგლებში, ასევე მოხდა B ჰეპატიტის გენოტიპების გამოკვლევა, რომელმაც ანახა საინტერესო შედეგები. კვლევამ აჩვენა, რომ საქართველოში, სავარაუდოდ, ძირითადად ორი გენოტიპი უნდა გავრცელდეს: HBV-გენოტიპი D (57.1%), და გენოტიპი A (42.9%). B ჰეპატიტის გენოტიპების გავრცელებასთან დაკავშირებით ასევე ამ მასშტაბის კვლევა აქამდე არ ყოფილა ჩატარებული. ამ კვლევის შედეგებზე:
 - a. აბსტრაქტი და პოსტერი წარდგენილი იყო 2020 წლის აზიის და წყნარი ოკეანის აუზის ქვეყნების ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციის ყოველწლიურ საერთაშორისო კონგრესზე, APASL International Liver Conference 2020.
 - b. სტატია გამოქვეყნდა ჟურნალ Georgian Medical New-ში.
Zarkua J, Zakalashvili M, Butsashvili M, Guevara-Garcia R, Zhamutashvili M, Kamkamidze G, Metreveli D. DISTRIBUTION OF HBV GENOTYPES AMONG GEORGIAN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS. Georgian Med News. 2022 Jan;(322):29-32. PMID: 35134755

გამოყენებული ლიტერატურა

1. "World War II Hepatitis Outbreak Was Biggest in History". Associated Press. Boston. 16 April 1987. Retrieved 8 November 2020.
2. Alter, H. J., & Blumberg, B. S. (1966). Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood*, 27(3), 297–309.
3. Amerzhanov, D., Suleimenova, I., Davlidova, S., Nugmanova, Z., & Ali, S. (2020). HBV Prevention and Treatment in Countries of Central Asia and the Caucasus. *Viruses*, 12(10), 1112. <https://doi.org/10.3390/v12101112>
4. Beasley, R. P., Hwang, L. Y., Lin, C. C., & Chien, C. S. (1981). Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* (London, England), 2(8256), 1129–1133. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)90585-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90585-7)
5. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*.
6. Butsashvili, M., Kamkamidze, G., Kajaia, M., Morse, D. L., Triner, W., Dehovitz, J., & McNutt, L. A. (2012). Occupational exposure to body fluids among health care workers in Georgia. *Occupational medicine* (Oxford, England), 62(8), 620–626. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqs121>
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) yellow book (2006), https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/hbv_figure3map_08-27-08.pdf
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) yellow book (2016), https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map_3-04.pdf
9. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH et al.; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1747-54.
10. Chen, C. F., Lee, W. C., Yang, H. I., Chang, H. C., Jen, C. L., Iloeje, U. H., Su, J., Hsiao, C. K., Wang, L. Y., You, S. L., Lu, S. N., Chen, C. J., & Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group (2011). Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 141(4), 1240–1248.e12482. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.036>

11. Chen, J. D., Yang, H. I., Iloeje, U. H., You, S. L., Lu, S. N., Wang, L. Y., Su, J., Sun, C. A., Liaw, Y. F., Chen, C. J., & Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group (2010). Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*, 138(5), 1747–1754. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.042>
12. Choi, G. H., Kim, G. A., Choi, J., Han, S., & Lim, Y. S. (2019). High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(2), 215–226. <https://doi.org/10.1111/apt.15311>
13. Cohen, J., Powderly, W. G., & Opal, S. M. (2017). Ninth edition, *Infectious diseases*.
14. Coppola, N., Alessio, L., Gualdieri, L., Pisaturo, M., Sagnelli, C., Caprio, N., Maffei, R., Starace, M., Angelillo, I. F., Pasquale, G., & Sagnelli, E. (2015). Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 20(35), 30009. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.35.30009>
15. Dane, D. S., Cameron, C. H., & Briggs, M. (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet (London, England)*, 1(7649), 695–698. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)90926-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)90926-8)
16. El-Serag H. B. (2012). Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 142(6), 1264–1273.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>
17. European Association for Study of Liver, & Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado (2015). EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*, 63(1), 237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
18. European Association for Study of Liver, & Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado (2015). EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*, 63(1), 237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
19. European Association For The Study Of The Liver (2012). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 57(1), 167–185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

20. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology, 67(2), 370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
21. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2016; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-hepatitis-b-and-c-prevalence-eueea>
22. Galibert, F., Mandart, E., Fitoussi, F., Tiollais, P., & Charnay, P. (1979). Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in E. coli. Nature, 281(5733), 646–650. <https://doi.org/10.1038/281646a0>
23. Gerlich W. H. (2013). Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. Virology journal, 10, 239. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-239>
24. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization (2015) (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1, 6 February 2017). [PubMed]
25. Hampel, A., Solbach, P., Cornberg, M., Schmidt, R. E., Behrens, G. M., & Jablonka, A. (2016). Aktuelle Seroprävalenz, Impfstatus und prädiktiver Wert der Leberenzyme für Hepatitis B bei Flüchtlingen in Deutschland [Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 59(5), 578–583. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2333-8>
26. Hellard, M., & Howell, J. (2022). Simplify access to hepatitis B care. Nature, 603(7903), S53. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00815-y>
27. Hepatitis B vaccine. (1980). Lancet (London, England), 2(8206), 1229–1230.
28. Iqbal, K., Kleven, R. M., Kainer, M. A., Baumgartner, J., Gerard, K., Poissant, T., Sweet, K., Vonderwahl, C., Knickerbocker, T., Khudyakov, Y., Xia, G. L., Roberts, H., & Teshale, E. (2015). Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006–2011. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 61(4), 584–592. <https://doi.org/10.1093/cid/civ332>
29. Kamijo, N., Matsumoto, A., Umemura, T., Shibata, S., Ichikawa, Y., Kimura, T., Komatsu, M., & Tanaka, E. (2015). Mutations of pre-core and basal core promoter before and after

- hepatitis B e antigen seroconversion. World journal of gastroenterology, 21(2), 541–548.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.541>
30. Kasradze, A., Shadaker, S., Kuchuloria, T., Gamkrelidze, A., Nasrullah, M., Gvinjilia, L., Baliashvili, D., Chitadze, N., Kodani, M., Tejada-Strop, A., Drobeniuc, J., Hagan, L., Morgan, J., Imnadze, P., & Averhoff, F. (2020). The burden and epidemiology of hepatitis B and hepatitis D in Georgia: findings from the national seroprevalence survey. Public health, 185, 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.024>
31. Kennedy, P., Litwin, S., Dolman, G. E., Bertolotti, A., & Mason, W. S. (2017). Immune Tolerant Chronic Hepatitis B: The Unrecognized Risks. Viruses, 9(5), 96.
<https://doi.org/10.3390/v9050096>
32. Kennedy, P., Sandalova, E., Jo, J., Gill, U., Ushiro-Lumb, I., Tan, A. T., Naik, S., Foster, G. R., & Bertolotti, A. (2012). Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. Gastroenterology, 143(3), 637–645.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.009>
33. Kim, H. L., Kim, G. A., Park, J. A., Kang, H. R., Lee, E. K., & Lim, Y. S. (2021). Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut, 70(11), 2172–2182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321309>
34. Kocher, A., Papac, L., Barquera, R., Key, F. M., Spyrou, M. A., Hübler, R., Rohrlach, A. B., Aron, F., Stahl, R., Wissgott, A., van Bömmel, F., Pfefferkorn, M., Mitnik, A., Villalba-Mouco, V., Neumann, G. U., Rivollat, M., van de Loosdrecht, M. S., Majander, K., Tukhbatova, R. I., Musralina, L., ... Kühnert, D. (2021). Ten millennia of hepatitis B virus evolution. Science (New York, N.Y.), 374(6564), 182–188.
<https://doi.org/10.1126/science.abi5658>
35. Kumada, T., Toyoda, H., Kiriya, S., Sone, Y., Tanikawa, M., Hisanaga, Y., Kanamori, A., Atsumi, H., Takagi, M., Arakawa, T., & Fujimori, M. (2010). Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. Journal of medical virology, 82(4), 539–545.
<https://doi.org/10.1002/jmv.21686>
36. Kumar, M., Sarin, S. K., Hissar, S., Pande, C., Sakhuja, P., Sharma, B. C., Chauhan, R., & Bose, S. (2008). Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology, 134(5), 1376–1384. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.075>

37. Li, Y., Huang, Y. S., Wang, Z. Z., Yang, Z. R., Sun, F., Zhan, S. Y., Liu, X. E., & Zhuang, H. (2016). Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(4), 458–469.
<https://doi.org/10.1111/apt.13488>
38. Liaw, Y. F., Sung, J. J., Chow, W. C., Farrell, G., Lee, C. Z., Yuen, H., Tanwandee, T., Tao, Q. M., Shue, K., Keene, O. N., Dixon, J. S., Gray, D. F., Sabbat, J., & Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group (2004). Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *The New England journal of medicine*, 351(15), 1521–1531. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033364>
39. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., Bell, M. L., Benjamin, E. J., ... Memish, Z. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 380(9859), 2095–2128.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
40. Lurman A (1885). "Eine icterus epidemic". *Berl Klin Wochenschr* (in German). 22: 20–3.
41. MacCallum FO (1947). "Homologous serum hepatitis". *Lancet*. 2 (6480): 691–692.
42. Maupas, P., Goudeau, A., Coursaget, P., Drucker, J., & Bagros, P. (1976). Immunisation against hepatitis B in man. *Lancet (London, England)*, 1(7974), 1367–1370.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)93023-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)93023-3)
43. Metreveli D. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, Istanbul, Turkey (2005) Poster 3-198.
44. Mitruka K, Tsertsvadze T, Butsashvili M, Gamkrelidze A, Sabelashvili P, Adamia E, et al. Launch of a Nationwide Hepatitis C Elimination Program-Georgia, April 2015 Morbidity and Mortality Weekly Report, 64 (28) (2015), pp. 753–757
45. Mühlemann, B., Jones, T. C., Damgaard, P. B., Allentoft, M. E., Shevnina, I., Logvin, A., Usmanova, E., Panyushkina, I. P., Boldgiv, B., Bazartseren, T., Tashbaeva, K., Merz, V., Lau, N., Smrčka, V., Voyakin, D., Kitov, E., Epimakhov, A., Pokutta, D., Vicze, M., Price, T. D., ... Willerslev, E. (2018). Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period. *Nature*, 557(7705), 418–423. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0097-z>

46. National Center for Disease Control and Public Health (NCDC), Strategic Plan for the Elimination of Hepatitis in Georgia 2021-2025 (2021);
<https://test.ncdc.ge/Handlers/GetFile.ashx?ID=b08a70c2-44a1-4279-9d3b-6145dd98ea51>
47. National Center for Disease Control and Public Health (NCDC), Health care, Statistical yearbook (2018) ხელმისაწვდომია:
<https://test.ncdc.ge/Pages/User/Documents.aspx?ID=f10b3ffb-da47-4488-94df-2f03764cf365&language=ka-GE>
48. Su, W. J., Liu, C. C., Liu, D. P., Chen, S. F., Huang, J. J., Chan, T. C., & Chang, M. H. (2012). Effect of age on the incidence of acute hepatitis B after 25 years of a universal newborn hepatitis B immunization program in Taiwan. The Journal of infectious diseases, 205(5), 757–762. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir852> Ott, J. J., Horn, J., Krause, G., & Mikolajczyk, R. T. (2017). Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. Journal of hepatology, 66(1), 48–54.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.013>
49. Pan, C. Q., Duan, Z., Dai, E., Zhang, S., Han, G., Wang, Y., Zhang, H., Zou, H., Zhu, B., Zhao, W., Jiang, H., & China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B (2016). Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. The New England journal of medicine, 374(24), 2324–2334.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660>
50. Papatheodoridis, G. V., Chan, H. L., Hansen, B. E., Janssen, H. L., & Lampertico, P. (2015). Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. Journal of hepatology, 62(4), 956–967.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.002>
51. Papatheodoridis, G. V., Manesis, E. K., Manolakopoulos, S., Elefsiniotis, I. S., Goulis, J., Giannousis, J., Bilalis, A., Kafiri, G., Tzourmakliotis, D., & Archimandritis, A. J. (2008). Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?. Hepatology (Baltimore, Md.), 48(5), 1451–1459. <https://doi.org/10.1002/hep.22518>
52. Papatheodoridis, G. V., Manolakopoulos, S., Liaw, Y. F., & Lok, A. (2012). Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. Journal of hepatology, 57(1), 196–202.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.030>

53. Paraskevis, D., Magiorkinis, G., Magiorkinis, E., Ho, S. Y., Belshaw, R., Allain, J. P., & Hatzakis, A. (2013). Dating the origin and dispersal of hepatitis B virus infection in humans and primates. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(3), 908–916.
<https://doi.org/10.1002/hep.26079>
54. Purcell, R. H., & Gerin, J. L. (1975). Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. *The American journal of the medical sciences*, 270(2), 395–399.
55. Roberts, H., Kruszon-Moran, D., Ly, K. N., Hughes, E., Iqbal, K., Jiles, R. B., & Holmberg, S. D. (2016). Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(2), 388–397. <https://doi.org/10.1002/hep.28109>
56. Sarin, S. K., Kumar, M., Lau, G. K., Abbas, Z., Chan, H. L., Chen, C. J., Chen, D. S., Chen, H. L., Chen, P. J., Chien, R. N., Dokmeci, A. K., Gane, E., Hou, J. L., Jafri, W., Jia, J., Kim, J. H., Lai, C. L., Lee, H. C., Lim, S. G., Liu, C. J., ... Kao, J. H. (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 10(1), 1–98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
57. Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet (London, England)*, 386(10003), 1546–1555.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
58. Seeger, C., & Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479-480, 672–686. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.031>
59. Stanaway, J. D., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Fitzmaurice, C., Vos, T., Abubakar, I., Abu-Raddad, L. J., Assadi, R., Bhala, N., Cowie, B., Forouzanfour, M. H., Groeger, J., Hanafiah, K. M., Jacobsen, K. H., James, S. L., MacLachlan, J., Malekzadeh, R., Martin, N. K., Mokdad, A. A., Mokdad, A. H., ... Cooke, G. S. (2016). The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 388(10049), 1081–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)
60. Su W.J., Liu C.C., Liu D.P., et al.: Effect of age on the incidence of acute hepatitis B after 25 years of a universal

61. Szmuness W. (1978). Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. Progress in medical virology. Fortschritte der medizinischen Virusforschung. Progres en virologie medicale, 24, 40–69.
62. Szmuness, W., Stevens, C. E., Harley, E. J., Zang, E. A., Oleszko, W. R., William, D. C., Sadovsky, R., Morrison, J. M., & Kellner, A. (1980). Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. The New England journal of medicine, 303(15), 833–841.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198010093031501>
63. Tan, M., Bhadoria, A. S., Cui, F., Tan, A., Van Holten, J., Easterbrook, P., Ford, N., Han, Q., Lu, Y., Bulterys, M., & Hutin, Y. (2021). Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis. The lancet. Gastroenterology & hepatology, 6(2), 106–119. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30307-1)
64. Terrault, N. A., Lok, A., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology (Baltimore, Md.), 67(4), 1560–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
65. Tong, M. J., Pan, C. Q., Hann, H. W., Kowdley, K. V., Han, S. H., Min, A. D., & Leduc, T. S. (2011). The management of chronic hepatitis B in Asian Americans. Digestive diseases and sciences, 56(11), 3143–3162. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1841-5>
66. Topuridze, M., Butsashvili, M., Kamkamidze, G., Kajaia, M., Morse, D., & McNutt, L. A. (2010). Barriers to hepatitis B vaccine coverage among healthcare workers in the Republic of Georgia: An international perspective. Infection control and hospital epidemiology, 31(2), 158–164. <https://doi.org/10.1086/649795>
67. Weinbaum, C. M., Williams, I., Mast, E. E., Wang, S. A., Finelli, L., Wasley, A., Neitzel, S. M., Ward, J. W., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, 57(RR-8), 1–20.
68. World Health Organization, Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 (2016), Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>

69. World Health Organization, Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination (2016), Available at: <file:///C:/Users/user/Downloads/9789240028395-eng.pdf>
70. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, (2021). Available at:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
71. Yan, H., Zhong, G., Xu, G., He, W., Jing, Z., Gao, Z., Huang, Y., Qi, Y., Peng, B., Wang, H., Fu, L., Song, M., Chen, P., Gao, W., Ren, B., Sun, Y., Cai, T., Feng, X., Sui, J., & Li, W. (2012). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*, 1, e00049. <https://doi.org/10.7554/eLife.00049>
72. Yim, H. J., & Lok, A. S. (2006). Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 43(2 Suppl 1), S173–S181. <https://doi.org/10.1002/hep.20956>
73. Zakalashvili, M., Butsashvili, M., Zarkua, J., Abzianidze, T., Kamkamidze, G., & Metreveli, D. (2022). CLINICAL PHASES OF CHRONIC HEPATITIS B AMONG GEORGIAN PATIENTS. *Georgian medical news*, (322), 26–29.
74. საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო, ქრონიკული B ჰეპატიტის მართვის პროტოკოლი (2015) ხელმისაწვდომია:
<https://www.moh.gov.ge/ka/guidelines/>