



საქართველოს უნივერსიტეტი  
ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა  
სადოქტორო პროგრამა: საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

*ხელნაწერის უფლებით*

მამუკა ზაკალაშვილი

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

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებელი  
სადოქტორო დისერტაციის მაცნე

(სპეციალობა- 0904 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვა)

თბილისი

2022

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს უნივერსიტეტის  
ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლაში.

სადისერტაციო საბჭოს შემადგენლობა:

თავმჯდომარე: ვასილ ტყეშელაშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი  
სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მაია ბუწაშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

საბჭოს წევრი: ნიკოლოზ ფრუიძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

შიდა ექსპერტი: გიორგი კამკამიძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

გარე ექსპერტი: დავით მეტრეველი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი

გარე ექსპერტი: ელენე პაჭკორია, მედიცინის აკადემიური დოქტორი, პროფესორი

დისერტაციის დაცვა შედგება 2022 წლის „\_\_\_\_\_“ \_\_\_\_\_ საათზე

მისამართი:

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება საქართველოს უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში

სადისერტაციო მაცნე დაიგზავნა 2022 წლის 24 ოქტომბერს.

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი:

ნათია მანჯიკაშვილი

---

*თემის აქტუალობა, საკვლევი საკითხი*

*B ჰეპატიტის პრობლემა მსოფლიოში*

ვირუსული ჰეპატიტები მსოფლიოში ერთერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია ღვიძლის დაავადებით გამოწვეულ სიკვდილობებს შორის. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) 2019 წლის მონაცემებით 296 მილიონი ადამიანია დედამიწაზე ინფიცირებული B ჰეპატიტის ვირუსით (HBV). ყველა ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ადამიანი არის ღვიძლის ციროზის და ღვიძლის კიბოს (ჰეპაცელულური კარცინომის) განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ. დაავადების პროგრესირება და გართულებების გამოწვევა სრულად დამოკიდებულია მასპინძლის - ადამიანის ორგანიზმის და ვირუსის თავისებურებებზე.

2020 წელს, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ გამოსცა ჩარჩო სამუშაო დოკუმენტი და მოუწოდა თითოეულ ქვეყანას, რათა შეექმნათ სამოქმედო გეგმა, მოეხდინათ ამ გეგმის ვალიდაცია და შემდგომი იმპლემენტაცია, რათა საბოლოოდ მოახდინონ ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაცია. კონკრეტულად B ჰეპატიტისთვის სამიზნე მაჩვენებლებად მიჩნეული იქნა, რომ 2030 წლისთვის ახალი შემთხვევების გამოვლენა (ინციდენტობა) უნდა შემცირდესა 95%-ით, ხოლო სიკვდილობა 60%-ით 2020 წელთან შედარებით. რეკომენდაციებიდან ყველაზე დიდი ადგილი უჭირავს ახალი ინფექციის გავრცელების პრევენციის ღონისძიებებს, სადაც განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა დედიდან ბავშვზე გადაცემის პრევენციას, ზიანის შემცირების ღონისძიებებს რისკის ჯგუფებში (ინტრავენური ნარკოტიკების მომხმარებლებში) და უსაფრთხო ინექციებს როგორც სამედიცინო ისე არასამედიცინო დაწესებულებებში.

*B ჰეპატიტის პრობლემა საქართველოში*

HBV ინფექცია საქართველოს ჯანდაცვის სისტემის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გამოწვევაა. 2015 წელს ჩატარებულმა სერო-პრევალენტობის კვლევამ აჩვენა, რომ ზრდასრული მოსახლეობის (> 17 წელზე) 2.9% B ჰეპატიტის ზედაპირულ ანტიგენზე (HBsAg) ტესტი დადებითი ჰქონდა, რაც ქრონიკული ინფექციის მაჩვენებელია, ხოლო 25.9%-თან B ჰეპატიტის ბირთვის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (Anti-HBc) აღმოჩნდა დადებითი (95% CI=2.38-3.51), რაც გადატანილ ინფექციაზე, წარსულში ინფიცირებაზე, მიუთითებს. შესაბამისად, საქართველოს მოსახლეობის რაოდენობაზე გადათვლით, დაახლოებით 80 ათასამდე ზრდასრული ადამიანი უნდა იყოს ქრონიკულად ინფიცირებული B ჰეპატიტის ვირუსით (HBsAg-დადებითი), ეს კი საერთაშორისო მონაცემებზე დაყრდნობით ნიშნავს, რომ დაახლოებით 15-დან 40 ათასამდე ადამიანია

ღვიძლის ციროზის და/ან ღვიძლის კიბოს (ჰეპატოცელულური კარცინომის)  
განვითარების რისკის ქვეშ.

2015 წლის აპრილში დაიწყო მსოფლიოში პირველი C ჰეპატიტის ელიმინაციის  
ნაციონალური პროგრამა საქართველოში. პროგრამის ფარგლებში საქართველოს  
მოქალაქეებს უტარდებათ დიაგნოსტიკური კვლევები და ეძლევათ მაღალეფექტური და  
უსაფრთხო ანტივირუსული მედიკამენტები. განახლებულ დოკუმენტში, „ნაციონალურ  
სტრატეგიული გეგმა ვირუსული ჰეპატიტების ელიმინაციაზე 2021-2025“, მოხდა B  
ჰეპატიტის ინკორპორაცია. ამ დოკუმენტის მიზანია განხორციელდეს ისეთი  
საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ღონისძიებები, რითაც მოხდება WHO-ს ვირუსული  
ჰეპატიტების ელიმინაციასთან რეკომენდაციებთან თავსებადობა. WHO-ს გამოთვლით  
საქართველოს ოფიციალურ მონაცემებზე დაყრდნობით, იმუნოზაციის მოცვა 2012  
წლიდან მუდმივად ნარჩუნდება 90%-ზე მაღალი მაჩვენებელი. 1997 წლიდან სისხლის და  
სისხლის პროდუქტების სკრინინგი B ჰეპატიტის ვირუსზე დანერგილია და  
მიმდინარეობს ყველა სისხლის ბანკში.

კვლევის სამეცნიერო სიახლე

B ჰეპატიტის ვირუსული ინფექციის, როგორც საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ერთერთი  
მნიშვნელოვანი პრობლემის, სწორი და სრულფასოვანი პრევენცია, ინფიცირებულთა  
გამოვლენა (სკრინინგი) და შემდგომში მათი მოვლა-მეთვალყურეობა წარმოადგენს  
ქვეყანაში მოსახლეობის ჯანმრთელობის უზრუნველყოფის ერთ-ერთ ქვაკუთხედს.  
მიუხედავად ბოლო ოცი წლის განმავლობაში მიღწეული წარმატებებისა საქართველოში,  
განსაკუთრებით B ჰეპატიტის პრევენციის კუთხით, არსებობს ბევრი ხარვეზი  
ქრონიკული HBV ინფექციის დიაგნოსტიკასა და მართვაში, რომელთა მრავალი  
მიზეზიდან განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია:

- შეზღუდული/დაბალი ინფორმირებულობა HBV ინფექციაზე არამარტო ზოგადად  
საზოგადოებაში, არამედ რისკის ჯგუფებში და მათ შორის სამედიცინო პერსონალში.
- ფინანსური ბარიერების არსებობა HBV ინფექციის დიაგნოსტიკაზე,  
მართვა/მკურნალობასა და მეთვალყურეობაზე.
- შეზღუდული ხელმისაწვდომობა მედიკამენტებზე
- ზრდასრულ მოსახლეობაში (დაბადებულები 2003 წლამდე) ვაქცინაციის ძალიან  
დაბალი მოცვა, მათ-შორის მაღალი რისკის ჯგუფებში (C-ჰეპატიტით ინფიცირებულები,  
სამედიცინო პერსონალი, ჰემოდიალიზზე მყოფები და სხვა)
- ინფიცირებული პირებზე არასაკმარისი სისტემური ეპიდემიოლოგიური

ზედამხედველობა.

საქართველოში და არამართო საქართველოში, არამედ კავკასიის რეგიონში, ამ დრომდე არ მომხდარა ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტებში ვირუსოლოგიური და კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებების სრულფასოვანი შესწავლა.

კვლევის მიზნები და ამოცანები

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.

კვლევის ამოცანებია:

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.

*კვლევის მასალა და მეთოდები*

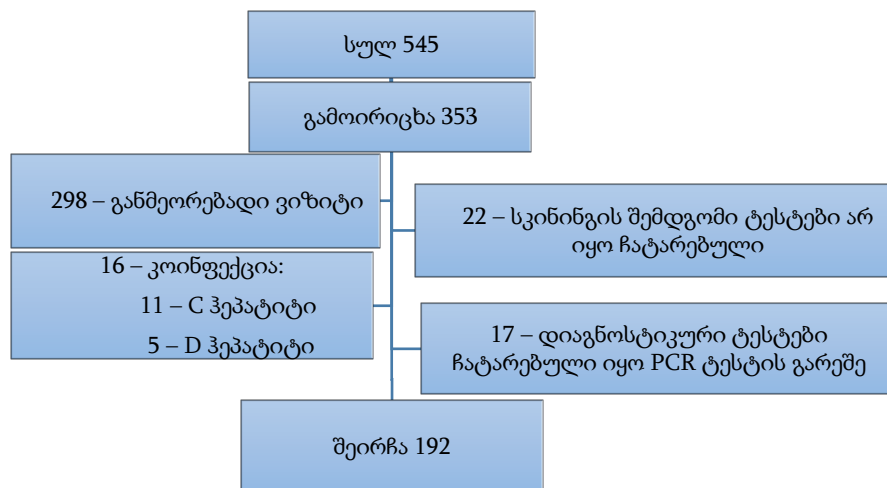
*პაციენტების შერჩევა*

ქრონიკული HBV ინფექცია, განისაზღვრება როგორც სისხლში დადებითი ტესტი B ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირული ანტიგენზე (HBsAg), მაშინ, როდესაც მწვავე ჰეპატიტის სინდრომი არ ვლინდება (ისეთები, როგორებიცაა: სიყვითლე, ცხელება, გულისრევა, ღებინება, მუცლის ტკივილი, შარდის გამუქება) და ღვიძლის ფუნქციები არ არის დარღვეული მწვავე ჰეპატიტისთვის დამახასიათებელი ტიპით. საქართველოში დიაგნოსტირებული ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტები თვითნებურად ან ოჯახის ექიმის რეკომენდაციით მიმართავენ მათთვის სასურველ სამედიცინო დაწესებულებას და/ან ექიმ-ინფექციონისტს შემდგომი დიაგნოსტიკისა და მართვისთვის. კვლევის პერიოდში ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტები განაგრძობდნენ ექიმებთან ამბულატორიულ ვიზიტებს. პაციენტების დე-იდენტიფიცირებული

მონაცემები ამოღებულ იქნა ვირუსულ ჰეპატიტებზე მომუშავე ამბულატორიული კლინიკა „მრჩველის“, 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 კოდი - B18.2). მონაცემთა სანდოობის და გენერალიზების მიზნით ანალიზიდან გამოირიცხა 353 პაციენტი:

- 1) პაციენტები, რომლებიც იყვნენ განმეორებად ვიზიტებზე - აღნიშნულ პაციენტებს წინა ვიზიტზე მიღებული ჰქონდათ ექიმის რეკომენდაციები ან უკვე უტარებოდათ ანტივირუსული მკურნალობა;
- 2) პაციენტები, რომელთაც დიაგნოსტიკური კვლევები ჩატარებული ჰქონდათ მინიმუმ 6 თვით ადრე ვიზიტამდე და იმყოფებოდნენ სხვა კლინიკაში;
- 3) პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ თანდართული, სხვა ცნობილი დაავადება, რომელსაც შესაძლოა გავლენა მოეხდინა ღვიძლის მდგომარეობის ცვლილებაზე ან ვირუსის რეპლიკაციაზე.

სურათი 1: საკვლევი პაციენტების შერჩევა



საბოლოოდ შეირჩა 192 პაციენტის სამედიცინო ჩანაწერი, რომელიც შეიცავდა ინფორმაციას პაციენტთა შესახებ, ვინც იყვნენ პირველად ვიზიტზე დადებითი სკრინინგული ტესტის შემდგომ და რომელთა ისტორიაში ფიქსირდებოდა ინფორმაცია ვირუსულ დატვირთვაზე (პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქციით B ჰეპატიტის ვირუსის DNA-ს რაოდენობის განსაზღვრა 1 მლ სისხლში; PCR HBV-DNA). სწორედ ვირუსული დატვირთვა არის გადამწყვეტი მნიშვნელობის ანალიზი, რომლის გარეშე ქრონიკული

HBV ინფექციის კლინიკური ფაზის შეფასება შეუძლებელია. სხვა დამატებითი საჭირო ინფორმაცია პაციენტების დემოგრაფიული, ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური მონაცემები ასევე ამოღებულ იქნა პაციენტების სამედიცინო ჩანაწერებიდან.

#### *შესაფასებელი პარამეტრები*

მსოფლიოს წამყვანი სამეცნიერო საზოგადოებების და ორგანიზაციების (ევროპის, აზიის, ამერიკის) მიერ გამოქვეყნებულ ყველა თანამედროვე კლინიკული კლინიკური პრაქტიკული გაიდლაინის მიხედვით ქრონიკული HBV ინფექციის მქონე პაციენტების სტანდარტული დიაგნოსტიკური კვლევები მოიცავს:

- 1) ვირუსული კომპონენტები:
  - a. ვირუსული დატვირთვა: PCR HBV-DNA
    - b. B ჰეპატიტის ვირუსის გარსის ანტიგენი: HBeAg - ვირუსის რეპლიკაციური აქტივობის და ტრანსმისიულობის მთავარი ტესტი
- 2) ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება
  - a. ღვიძლის ბიოქიმიური ტესტების პანელი: ალანინ-ამინოტრანსფერაზა (ALT), ბილირუბინები (BIL), პროთრომბინის დრო/INR, ალბუმინი
  - b. სისხლის საერთო ანალიზი
- 3) ღვიძლის ფიბროზის შეფასება არაინვაზიური მეთოდებით
  - a. ღვიძლის გარდამავალი (transianet) ელასტოგრაფიით (ფიბროსკანით) შეფასებული ღვიძლის სიხისტე (Liver Stiffness Measurement – LSM)
  - b. ჰეპატო-პანკრეატო-ბილიური სისტემის ულტრასონოგრაფიული კვლევა

#### *კვლევების ჩატარების მეთოდოლოგია*

ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევები დანიშნული იყო რუტინული სამედიცინო საჭიროებიდან გამომდინარე სპეციალისტის მიერ. კვლევები ჩატარებულია იყო საერთაშორისო სტანდარტების შესაბამის, აკრედიტირებულ ლაბორატორიაში, გამოცდილი და კვალიფიციური სამედიცინო პერსონალის მიერ. HBsAg და HBeAg ტესტები ტარდებოდა ელექტრო-ქემილუმინესცენციის იმუნოლოგიური მეთოდით (ECLIA). 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, რომლიც მგრძნობელობა - ვირუსის დეტექციის ზღვარი არის 10 საერთაშორისო ერთეული 1 მილილიტრში (IU/ml). ღვიძლის ფიბროზის განსაზღვა

ხდებოდა ღვიძლის სიხლის შეფასებით (LSM) „ფიბროსკანის“ აპარატის გამოყენებით (FibroScan<sup>®</sup>, Echosens<sup>™</sup>).

#### *ჩატარებული კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია*

კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია ხდებოდა მონაცემთა ანალიზის პროცესში არსებული, ამ დარგის საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებების მიერ გამოცემული კლინიკურ-პრაქტიკული გაიდლაინების მიერ მოწოდებული რეკომენდაციების საფუძველზე. ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის შეფასების მიხედვით პაციენტების განაწილება მოხდა 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.

ღვიძლის ანთების ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა ALT. სამივე საერთაშორისო ღვიძლის შემსწავლელი ასოციაციის (ევროპის-EASL, ამერიკის-AASLD, აზია-წყნარი ოკეანის აუზის-APASL) რეკომენდაციების საფუძველზე ALT-ს ნორმის ზედა ზღვად ჩაითვალა (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

#### *პაციენტთა განაწილება კლინიკურ ჯგუფებში*

ქრონიკული HBV ინფექცია დინამიური პროცესია, რომელიც არის შედეგი B ჰეპატიტის ვერუსის რეპლიკაციასა და მასპინძლის იმუნურ პასუხს შორის. ყველა HBV ინფექციის მქონე პაციენტს არ განუვითარდება ჰეპატიტი (ღვიძლის ანთება). ინფექციის ბუნებრივი მიმდინარეობა იყოფა კლინიკურ ფაზებად, რომელშიც მონაწილეობს HBeAg-ის არსებობა/არარსებობა, HBV-DNA-ის დონე სისხლში, ALT-ს მაჩვენებელი. ახალი ნომერკლატურა გამოყოფს ორ მთავარ მახასიათებელს: ქრონიკულ HBV „ინფექციას“ და ქრონიკული B “ჰეპატიტს”. თუმცა, მიუხედავად არსებული ნომენკლატურებისა, ზოგიერთ შემთხვევაში მონაცემების ერთჯერადი შეფასებით შეუძლებელია ხოლმე კლინიკური ფაზის განსაზღვრა და საჭირო ხდება ზემოთ აღნიშნული პარამეტრების სერიული მონიტორინგი.



ფაზა 1: HBeAg დადებითი ქრონიკული ინფექცია, ძველად ცნობილი როგორც „იმუნოტოლერატობის ფაზა“ – კლასიკურ შემთხვევაში ხასიათდება HBeAg-ის არსებობით, HBV DNA-ის მაღალი რაოდენობით (როგორც წესი >20,000 IU/ml) სისხლში და პერსისტენტულად ნორმალური ALT-ს მაჩვენებლით; აღნიშნული ფაზა განსაკუთრებით ხანგრძლივდება პერინატალური გზით ინფიცირებულ პაციენტებში და ასოცირებულია HBV სპეციფიკური T ლიმფოციტების შენარჩუნებულ ფუნქციასთან, რომელიც გრძელდება ადრეულ ზრდასრულობამდე.

ცხრილი 1: ქრონიკული HBV ინფექციის კლინიკური ფაზები

	HBeAg დადებითი		HBeAg უარყოფითი	
	ქრონიკული ინფექცია	ქრონიკული ჰეპატიტი	ქრონიკული ინფექცია	ქრონიკული ჰეპატიტი
HBeAg	დადებითი	დადებითი	უარყოფითი	უარყოფითი
HBV-DNA (IU/ml)	>2000	>2000	<2000	>2000
ALT	ნორმა	მომატებული	ნორმა	მომატებული

ფაზა 2: HBeAg-დადებითი ქრონიკული B ჰეპატიტი, ხასიათდება დადებითი ტესტით HBeAg-ზე, მაღალი ვირუსული რეპლიკაციით და მომატებული ALT-თ. აღნიშნული ფაზა ასოცირებულია ღვიძლის საშუალო ან მწვავე ანთებასთან/ნეკროზთან, რაც იწვევს ფიბროზის პროგრესირებას, რა დროსაც მნიშვნელოვნად მომატებულია ციროზის განვითარების რისკი. ეს ფაზა, როგორც წესი, ვითარდება პირველი ფაზიდან რამოდენიმე 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-უარყოფით 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 “ვირუსის მტარებელი“, იგივე „არააქტიური HBV ინფექცია“, ხასიათდება: 1) დადებითი

ტესტი Anti-HBe-ზე, 2) HBV-DNA არადეტექტაბელური ან <2,000 IU/ml სისხლში, 3) ALT ნორმის ფარგლებში. ზოგიერთ პაციენტს ამ ფაზაში შესაძლოა პერიოდულად უფიქსირდებოდეს HBV-DNA-ს მაღალი რაოდენობა, თუმცა თუ ამას არ მოყვება ALT-ს მომატება. ეს მდგომარობა ციროზის და HCC-ის განსაკუთრებით მომატებულ რისკს არ აღნიშნავს. თუმცა, ამ დროს აუცილებელია ახლო მონიტორინგი, რათა დაავადება არ გადავიდეს HBeAg-უარყოფით ქრონიკული ჰეპატიტის ფაზაში.

ფაზა 4: HBeAg-უარყოფითი ქრონიკული B ჰეპატიტი, ხასიათდება: 1) დეტექტაბელური Anti-HBe, 2) ფლუქტუირებადი ან პერსისტენტულად მაღალი HBV-DNA, თუმცა შედარებით ნაკლები ვიდრე HBVAg-დადებით შემთხვევებში (2000-20000 IU/ml) და 3) ასევე პერსისტენტულად მაღალი ან ფლუქტუირებადი ALT-ს დონე სისხლში. ხასიათდება ნათებით და ნეკროზით, რაც განაპირობებს ღვიძლის ფიბროზის განვითარებას. ეს ფაზა ასოცირებულია სპონტანური HBsAg-ის გაქრობის ძალიან დაბალი ალბათობით. ქრონიკული HBV ინფექციის ნებისმიერი (HBeAg-დადებითი თუ უარყოფითი) ჰეპატიტის ფაზა - ნიშნავს ღვიძლის დაზიანების მაღალი რისკის არსებობას და საჭიროებს ანტივირუსული მკურნალობის სასწრაფოდ დაწყებას. მაშინ როდესაც, HBV-ინფექციის ფაზა (HBeAg-დადებითი ან უარყოფითი), როგორც წესი, ავტომატურად ანტივირუსული მკურნალობას არ საჭიროებს და შესაძლოა მხოლოდ დაავადების მართვა მხოლოდ ზოგადი რეკომენდაციებით და პერიოდული მონიტორინგით შემოიფარგლოს.

### კვლევის შედეგები

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

126 (66%) იყო მამაკაცი და 66 (24%) ქალი. საშუალო ასაკი 35 წელი (დიაპაზონი 17-62).

საშუალო სხეულის მასის ინდექსი (BMI) იყო 26 (დიაპაზონი 16-46).

HBeAg-ის შედეგი იმზნებოდა 129 (66%) პაციენტთან, საიდანაც 124 (96%) იყო უარყოფითი და 5 (4%) დადებითი. ALT-ს საშუალო მაჩვენებელი იყო 31 (დიაპაზონი 10-179). 162

პაციენტიდან სადაც ALT-ს შედეგი იყო ხელმისაწვდომი 125 (77%) ქონდა 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%)

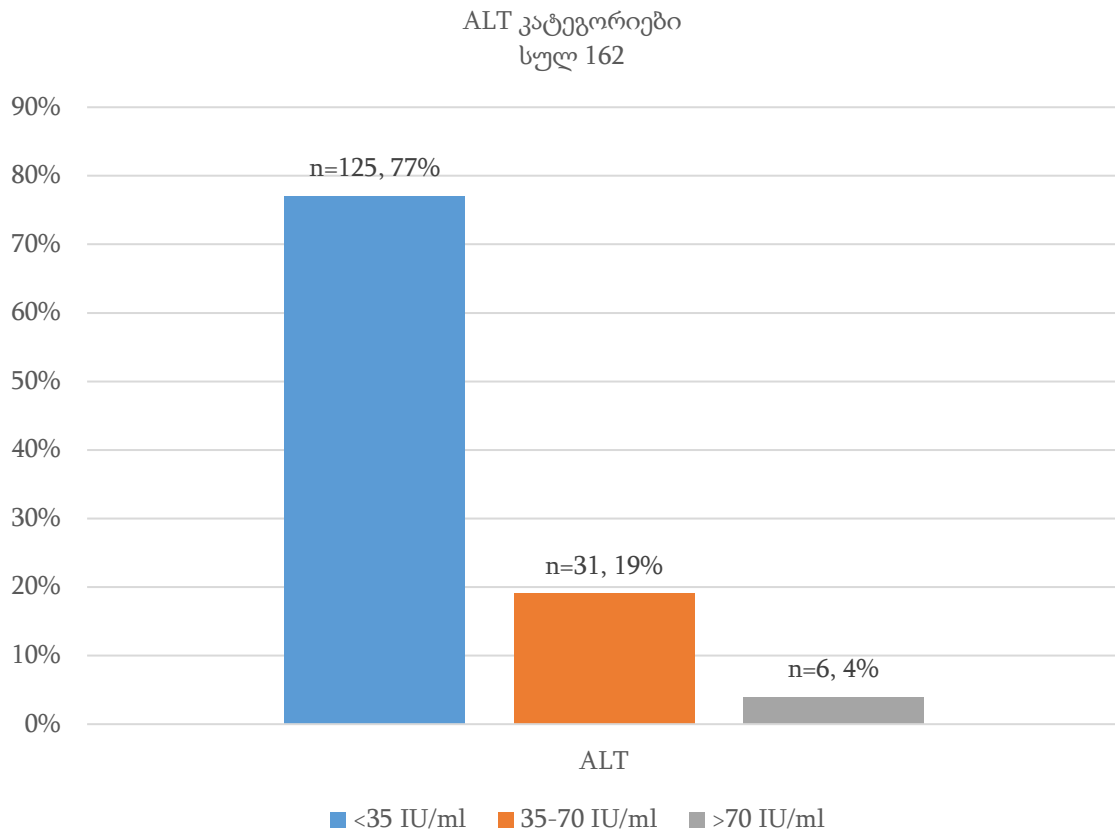
პაციენტთან იყო მაღალი - 2-ჯერზე მაღალი მომატებული ნორმის ზედა ზღვრიდან (>75 IU/ml).

ცხრილი 2: კვლევაში ჩართული პაციენტების დემოგრაფიული, კლინიკური და ვირუსოლოგიური მახასიათებლების განაწილება

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 მასისი ინდექსი; HBeAg, B ჰეპატიტის გარსის ანტიგენი, HBV, B ჰეპატიტის ვირუსი; ULN, ნორმის ზედა ზღვარი, KPa, კილოპასკალი.

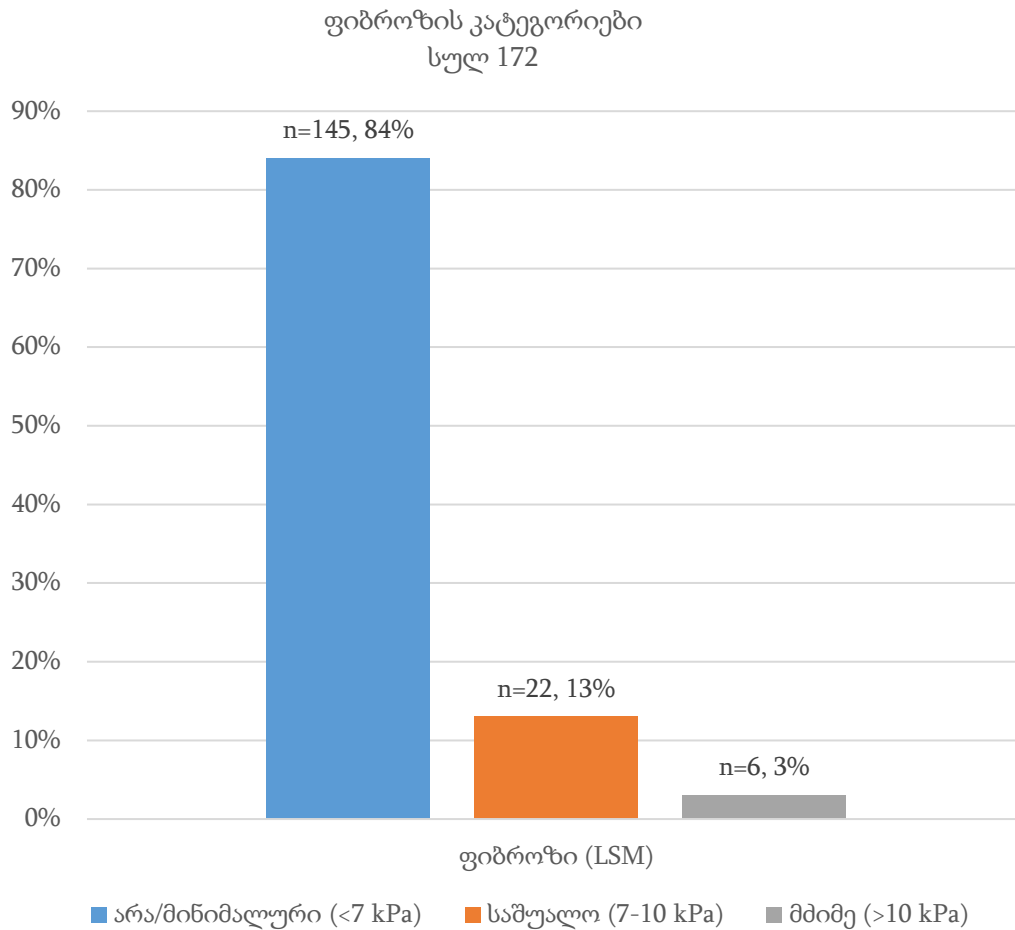
სურათი 2: HBV ინფექციის მქონე პირებში ALT-ის მაჩვენებლის განაწილება



ღვიძლის სიხისტის მაჩვენებელი (LSM), შეფასებული ელასტოგრაფიით (ფიბროსკანი)

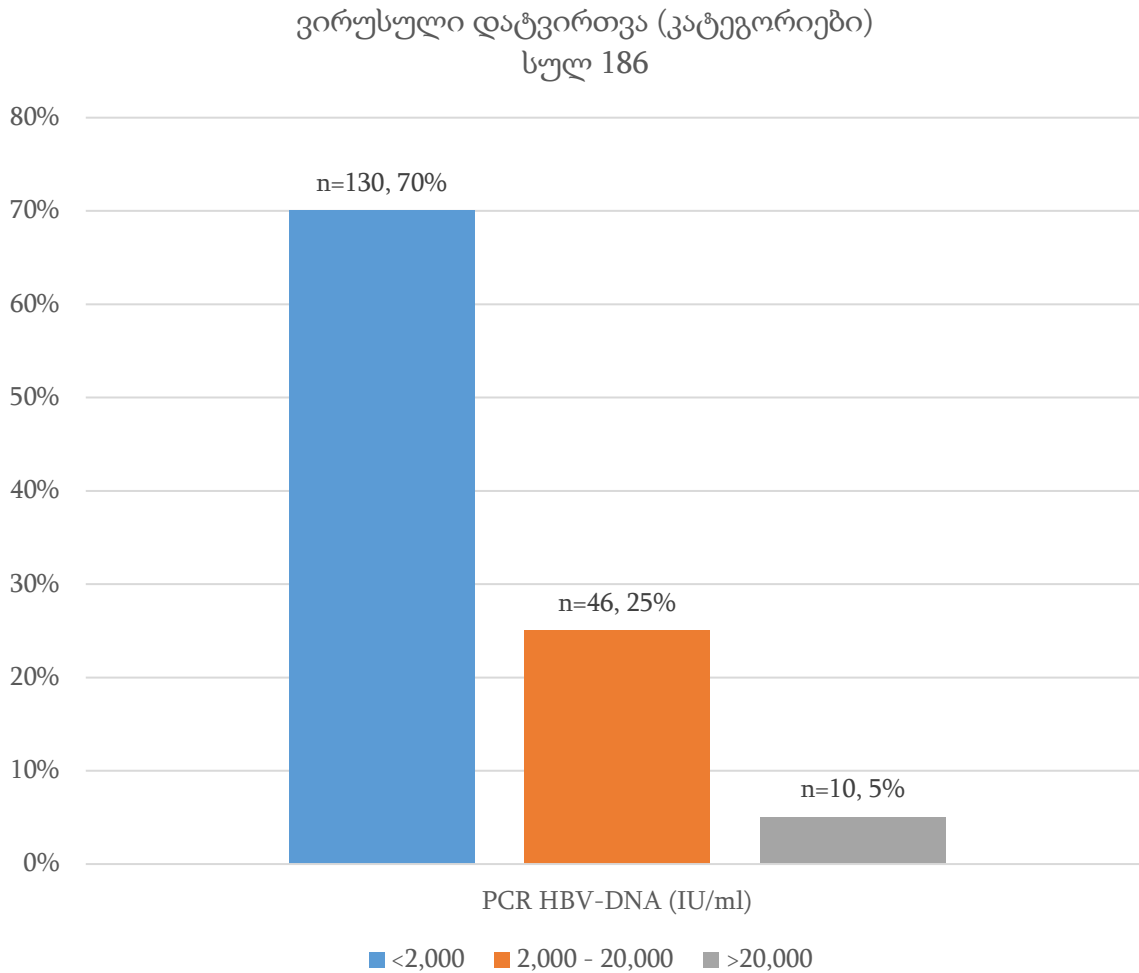
შესრულებული იყო 173 პაციენტთან. მათგან 145 (84%) ვლინდებოდა ნორმა ან მინიმალური ფიბროზი LSM <7 kPa, 22 (13%) ფიქსირდებოდა მცირე საშუალო ფიბროზის მაჩვენებლები LSM 7-10 kPa და 6 შემთხვევაში (3%) მნიშვნელოვანი/მძიმე ფიბროზი LSM >10 kPa.

სურათი 3: HBV ინფექციის მქონე პირებში ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის განაწილება



ვირუსული დატვირთვა, შეფასებული PCR მეთოდით რეალურ დროში, ჩატარებული იყო 192 პაციენტთან. თუმცა, 6 შემთხვევაში ტესტის შედეგის მოძიება ან ინტერპრეტაცია ვერ მოხერხდა. 186 პაციენტიდან 130 (70%) PCR 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.

სურათი 4: HBV ინფექციის მქონე პირებში ვირუსული დატვირთვის განაწილება

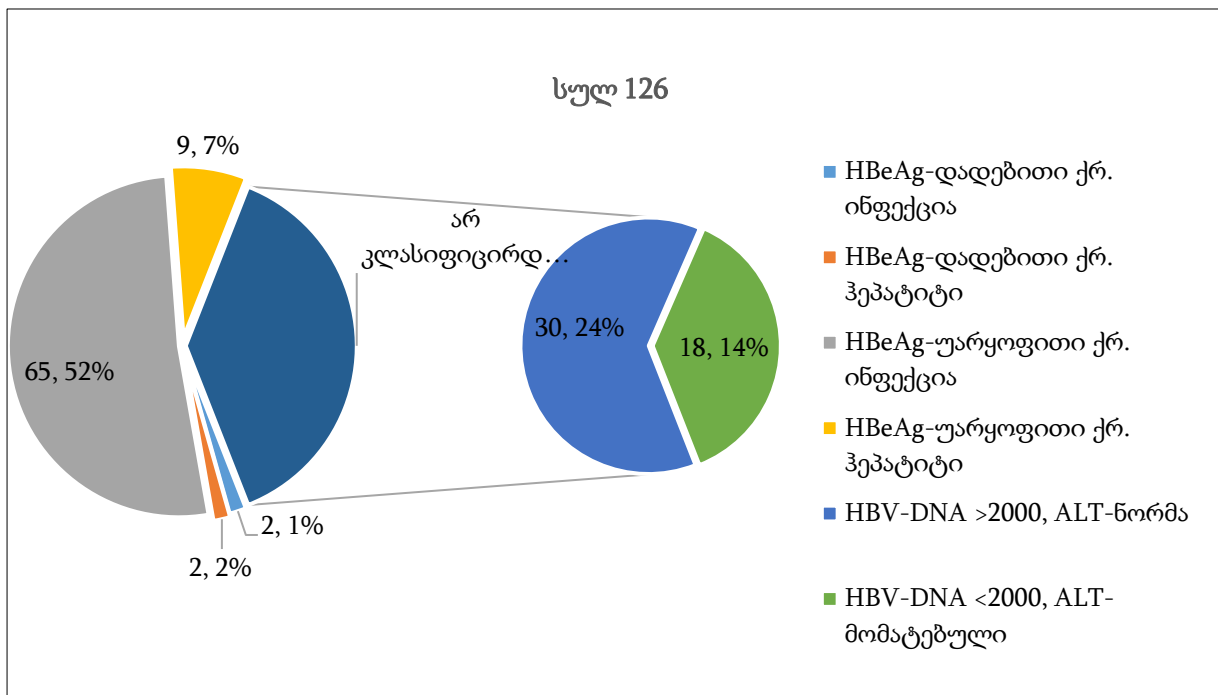


HBeAg-დადებით პაციენტებში ვირუსული დატვირთვა იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად მაღალი HBeAg-უარყოფით პაციენტებთან შედარებით ( $p=0.043$ ). ALT-ს მაღალი მაჩვენებელი ასოცირებული იყო ღვიძლის ფიბროზის მაღალ მაჩვენებელთან ( $p=0.015$ ). სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაცია HBV-DNA-ს მაღალ მაჩვენებელსა და ღვიძლის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

ერთდროულად სრული მონაცემები ვირუსულ დატვირთვაზე, HBeAg-ის სტატუსზე, ALT-ს და ღვიძლის ფიბროზის მაჩვენებლები 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 ჯანმში დადასტურებულად ქრონიკული ინფექცია, ჰეპატიტის გარეშე

გამოვლინდა 53% (67/126). მხოლოდ ორ მათგანთან (2/67) გამოვლინდა ღვიძლის მნიშვნელოვანი/მძიმე ფიბროზი (LSM >10 KPa).

სურათი 5: ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე პაციენტების განაწილება B ჰეპატიტის კლინიკური ფაზების მიხედვით



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

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

18 მათგანს ჰქონდა დაბალი ვირუსული დატვირთვა (HBV-DNA <2,000 IU/ml), მაგრამ დარღვეული ALT. მეტად ჩადვმავებული ანალიზით გამოვლინდა რომ 16/18 (89%) ვლინდება ALT-ს მსუბუქი მომატება (<2-ჯერ ULN), 9/18 (50%) ულტრაბგერითი კვლევით

აღნიშნებოდათ ღვიძლის გაცხიმოვნება, და 16/18 (89%) არ ქონდათ საშუალო ან მძიმე ღვიძლის ფიბროზის მონაცემები (LSM <7 kPa).

დარჩენილი 30 პაციენტი ასევე ვერ კლასიფიცირდა ვერც-ერთ ფაზაში, კერძოდ, პაციენტებს აღნიშნებოდათ ALT-ს ნორმალური მაჩვენებელი და მაღალი ვირუსული დარვირთა (HBV-DNA >2000 IU/ml-ზე). ქვეანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, რომ 25/30 (83%) HBV-DNA იყო ზომიერად მომატებული და მერყეობდა 2000-დან 20000-მდე. 28 შემთხვევაში (94%) ღვიძლის ფიბროზი არ ვლინდებოდა ან მინიმალური იყო (LSM <7 KPa).

დასკვნები

ქრონიკული HBV ინფექცია დინამიური პროცესია, რომელიც გამოიხატება ვირუსის რეპლიკაციის ხარისხის (HBV-DNA-ს რაოდენობის) და მასპინძლის იმუნური სტატუსის ინტერაქციაში. ყველას ინფიცირებულს არ განუვითარდება ღვიძლის ციროზი ან კიბო, ვირუსის რეპლიკაცა ყველასთან არ არის მაღალი, ინფიცირების მიუხედავად ყველას არ აქვს ჰეპატიტი - შესაბამისად ყველა ინფიცირებული არ საჭიროებს ანტივირუსულ მკურნალობას.

კვლევის შედეგების საფუძვლზე შეგვიძლია დავასკვნათ:

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 ინფიცირებულლებში: 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.

#### რეკომენდაციები

ინფიცირებულთა მართვის პრობლემას წარმოადგენს არამართო ძვირადღირებული 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 პუბლიკაციების ნუსხა

1. კვლევის პირველი ეტაპის ფარგლებში შესრულებული სამუშაო გამოქვეყნდა ჟურნალ Gerogian Medical New-ში, სადაც აღწერილი იყო კვლევის წინასაწარი 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/>.
2. 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)
3. აღნიშნული კვლევის ფარგლებში, ასევე მოხდა B ჰეპატიტის გენოტიპების გამოკვლევა, რომელმაც ანახა საინტერესო შედეგები. კვლევამ აჩვენა, რომ საქართველოში, სავარაუდოდ, ძირითადად ორი გენოტიპი უნდა ცირკულიდებდეს: 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 Gerogian 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:

*EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, Journal of Hepatology 2017;67:370–98*

*European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.*

*Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021, WHO*

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>

*Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination (who.int)*

*Kasradze A, Shadaker S, Kuchuloria T, et al. The burden and epidemiology of hepatitis B and hepatitis D in Georgia: findings from the national seroprevalence survey. Public Health. 2020 Aug;185:341-347.*

*Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiolumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. Gastroenterology 2012;143:637–645.*

*Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. 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 2012;380:2095–2128.*

*Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et. Al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98.*

*Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386:1546–1555.*

*Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance, Hepatology, Vol. 67, NO. 4, 2018*

*World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Available at:*

[https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077external icon.](https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077external icon)

*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*

*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*