

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ЗНАЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОГО
ГЕПАТИТА Б В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Специальность: 3205.01- Внутренние болезни

Область науки: Медицина

Сосискатель: **Севда Чингиз гызы Агаева**

АВТОРЕФЕРАТ

На соискание ученой степени доктора
философии по медицине

БАКУ-2024

Диссертационная работа выполнена на III кафедре внутренних болезней Азербайджанского Медицинского Университета.

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Гидаятов Алигусейн Алышан

Официальные оппоненты:



Доктор медицинских наук, профессор
Керимов Азер Алиджаббар

Доктор медицинских наук, профессор
Мустафаев Исхак Исманл

Кандидат медицинских наук, доцент
Салимов Таир Гусейнага

Диссертационный совет ED 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель диссертационного совета:

Доктор медицинских наук, профессор
Азизов Васадат Али

Ученый секретарь диссертационного совета:

Кандидат медицинских наук, доцент
Садыгова Тора Акиф

Руководство научного семинара:

Доктор медицинских наук
Гулиев Рафик Иман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гепатит Б (ГБ) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему здравоохранения. Считается, что ВГБ инфекцию перенесло более половины населения Земли, при этом, примерно 350 млн имеют хронический гепатит Б (ХГБ)¹. Каждый год в мире регистрируется более 4 млн случаев острого гепатита Б (ОГБ) и около 1 млн смертей в результате ВГБ-ассоциированной патологии печени². Около 50% хронически инфицированных лиц погибает от таких осложнений, как печеночная недостаточность, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома³. Данная проблема существует и на территории Азербайджана. Количество больных с ХГБ составляет примерно 280.000 человек.

Высокий уровень заболеваемости, частый переход в хроническую инфекцию, утрата больными трудоспособности, а также возможность летальных исходов влекут за собой огромный демографический и экономический ущерб для государства⁴. До недавнего времени считалось, что ВГБ-инфекция может протекать в одной из трех форм: острый гепатит Б, характеризующийся симптомами острого поражения печени и интоксикации (с желтухой и без нее); хронический гепатит Б характеризующийся длительным воспалительным поражением печени; длительное персистирование

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

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

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

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

поверхностного антигена ВГБ (HBsAg) в сыворотке при отсутствии клинически выраженного гепатита⁵.

Вирус гепатита В диагностируется при определении циркуляции антигена HBsAg в сыворотке крови в течение не менее 6 месяцев после инфицирования. Однако, в настоящее время доказано, что серо конверсия HBsAg при остром гепатите не является абсолютным признаком элиминации вируса из организма и его полного выздоровления⁶.

Еще в 1978 г. был зарегистрирован случай развития острого гепатита В у реципиента после переливания крови, содержащей антитела к капсидному белку ВГБ (anti-HBc) в отсутствие HBsAg и антител к нему (anti-HBs). В дальнейшем было показано, что ДНК вируса может определяться в сыворотке крови и ткани печени пациентов, у которых доступными методами не выявляется сывороточный HBsAg. Данное явление получило название “скрытая” или “латентная” ВГБ инфекция⁷.

Молекулярное свидетельство латентной ВГБ(ЛГБ) инфекции состоит из наличия ковалентной замкнутой кольцевой ДНК в ядрах гепатоцитов после заражения. Иммунокомпетентные лица имеют более низкий риск осложнений, чем пациенты с иммунодефицитом⁸. Тем не менее, при определенных обстоятельствах, ЛГБ приобретает клинические проявления, которые включают передачу инфекции через кровь или при трансплантации органов, приводит к прогрессированию хронического заболевания

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

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

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

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

печени, возникновению гепатоцеллюлярной карциномы, а также вирусной реактивации, развивающейся при иммуносупрессивных состояниях. ХГБ является динамически изменяющимся с течением времени заболеванием, что происходит за счет взаимодействий между вирусом и иммунной системой пациента.

Естественное течение хронического гепатита В можно разделить на 4 фазы: иммунотолерантная фаза, иммуноактивная фаза, фаза иммунного контроля и иммунный клиренс. Нередки случаи обратного сдвига фазы и реактивации болезни по сравнению с фазой иммунного клиренса. Следует отметить, что во многих странах мира, в том числе и в Азербайджане, HBsAg по-прежнему является основным, а порой единственным сывороточным маркером ВГБ, определяемым у доноров крови. В силу этого, ВГБ-инфекция является серьезной проблемой для центров гемотрансфузии тех стран, в которых, помимо отмытых форменных элементов крови, для переливания реципиентам используют плазму или даже цельную кровь, поскольку переливание крови от людей со скрытой ВГБ-инфекцией может приводить к развитию у реципиента остро манифестирующего гепатита или к развитию его хронической формы⁹.

В 2008 г. на конференции, организованной Европейской ассоциацией по изучению печени, понятие “скрытая” или латентная ВГБ инфекция было определено как присутствие ДНК ВГБ в печени (независимо от ее наличия в сыворотке крови) у пациентов, у которых в крови доступными методами не обнаруживается HBsAg¹⁰. В настоящее время, критериями латентной инфекции является отсутствие HBsAg, наличие HBcAg, а также определение ДНК ВГБ. Распространенность скрытой ВГБ-инфекции, по данным различных публикаций,

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

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

варьирует в разных исследуемых группах от 0 до 2.4% среди HBsAg-негативных, anti-HBc-позитивных (но anti-HBs +/-) доноров крови в западных странах до 6% в схожих группах доноров, проживающих на эндемичных территориях¹¹. Одной из причин, вызывающих интерес к изучению латентной инфекции гепатита Б, является ее возможность реактивации.

Другим важным фактором, диктующим необходимость углубленного исследования скрытой ВГБ- инфекции является возможность ее присутствия при ко-инфекции с другими вирусами¹². По данным литературы, у значительной части больных (30-45%), инфицированных вирусом гепатита С определяется латентная инфекция ВГБ. Известно, что ко-инфекция ВГБ у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГЦ) может в значительной мере сказываться на течении заболевания¹³. Отсутствие информации об особенностях течения ХГС при ко-инфекции с ВГБ, протекающей в скрытой форме, не позволяет разработать рекомендации по диагностике и ведению таких пациентов. Наличие ко-инфекции с другими, даже не гепатотропными вирусами, может отражаться не только на клинических проявлениях заболевания, но и на патогенетических механизмах развития патологии¹⁴. Данные литературы во многом противоречивы, что связано, прежде всего, с отсутствием динамических исследований и малым числом наблюдений. В Азербайджане нет сведений о частоте встречаемости латентной ВГБ инфекции, а также не изучены

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

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

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

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

роль и место ЛГБ у больных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии.

Объект и предмет исследования:

В исследование были включены 1014 лиц, среди которых было 512 доноров крови и 492 больных с различными нозологиями, имеющих хронические заболевания печени либо поражения печени с отсутствием поверхностного антигена HBsAg в сыворотке крови. Группу пациентов составили трансфузионнозависимые больные большой и промежуточной формы бета-талассемией, больные с ВИЧ, дооперационные больные и больные с онкологическими заболеваниями, в том числе и пациенты инфицированные вирусным гепатитом С.

Цель исследования:

Определить выявляемость и особенности клинического течения латентной ВГБ инфекции среди различных групп больных и доноров крови.

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту обнаружения латентной ВГБ инфекции у доноров крови и у группы больных с различными нозологиями, имеющих хронические заболевания либо поражения печени при отсутствии поверхностного антигена HBsAg.
2. Определить группы лиц с повышенным риском заражения латентной ВГБ инфекцией, а также определить факторы, влияющие на развитие ЛГБ.
3. Сопоставить клинические и морфологические проявления, а также серологические маркеры ВГБ в группе больных с хроническим гепатитом С с латентной ВГБ инфекцией и без нее.
4. Оценить риск реактивации сочетанной HBsAg-позитивной и латентной ВГБ инфекций при лечении гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, а также изучить влияние присутствия как латентной, так и явной инфекций на устойчивый вирусологический ответ.
5. Определить факторы, способствующие своевременному выявлению реактивации латентной ВГБ инфекции.

Методы исследования:

Все обследованные группы доноров и больных проверялись в соответствующих учреждениях согласно утвержденным МЗ Азербайджана протоколам посредством иммуноферментного анализа (ELISA) на наличие HBsAg и анти-HCV. Для выявления латентной инфекции в сыворотке доноров и больных проведено определение анти-HBs, анти-HBc IgM, анти-HbcIgG с использованием коммерчески доступных наборов методом ELISA. В обследуемых группах ни у одного больного не был выявлен поверхностный антиген HBsAg. У лиц с положительным показателем анти-HBcIgG, являющимся суррогатным маркером латентной инфекции, дополнительно определялось наличие ВГБ ДНК посредством метода ПЦР (Abbot в реальном времени; чувствительность 12 Вв/мл).

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Несмотря на отсутствие поверхностного антигена HbsAg в сыворотке крови у доноров и больных, у них с различной частотой встречается латентная ВГБ (ЛГБ) инфекция.
2. Наивысшая распространенность ЛГБ наблюдается у больных с хроническим гепатитом С и β-талассемией.
3. Гемотрансфузии являются важнейшим фактором, ассоциированным с ЛГБ. Возраст, а также перенесенные хирургические манипуляции в меньшей степени влияют на распространенность латентного ВГБ.
4. При применении препаратов химиотерапии, а также противовирусных препаратов прямого действия, существует риск клинической реактивации ЛГБ.
5. Присутствие ЛГБ инфекции у больных с хроническим гепатитом С негативно влияет на течение заболевания.

Научная новизна работы:

- В условиях Азербайджана впервые проводится изучение распространенности латентной ВГБ инфекции, ее значение в развитии с хронических заболеваний печени, а также риска реактивации в определенных группах больных.
- Теоретическая ценность результатов исследования: На основании полученных результатов, возможно

пересмотрение диагностического значения anti-HBc как маркера латентного гепатита В, так как при его отсутствии в организме вирус не только может присутствовать, но и активно реплицироваться, а также нести риск реактивации при иммунокомпетентных состояниях.

Практическая значимость:

Результаты проведенного исследования дали информацию о распространенности латентной ВГБ инфекции среди лиц, ранее считавшихся не контактировавшими с вирусом, ввиду отсутствия антигена HBsAg. Определение anti-HBcIgG и ДНК ВГБ в сыворотке позволило выявить присутствие низких концентраций вируса и, соответственно, выявить риск передачи вируса от этих лиц при переливании крови и трансплантации органов, а также определить возможность реактивации ЛГБ при иммуносупрессивных состояниях. Немаловажную роль в работе имеет выявление разницы в частоте встречаемости латентной ВГБ инфекции среди здоровых лиц и различных групп больных, предположение факторов риска заражения, а также влияние наличия ЛГБ на развитие и течение заболеваний печени.

Утверждение научно-исследовательской работы:

Первичное обсуждение работы проведено на межкафедральной конференции кафедр: «III Внутренние болезни», 16.02.2016 года. Апробация работы была проведена на научном Семинаре Диссертационного Совета 21.09.2023 года.

Обсуждение диссертационной работы: “The prevalence of occult hepatitis B infection in Azerbaijani population” на Международном Гепато-Гастроэнтерологическом Конгрессе (Анталия, Турция, 09.04.2017); “Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C and the risk of reactivation during DAA treatment” – на 27-ой Ежегодной конференции Азиатской и Тихо-океанской ассоциации по изучению печени (Бали, Индонезия 28.03.2018), “Reactivation of overt and occult hepatitis B in patients with chronic hepatitis C undergoing treatment with DAAs” на 27-ой Ежегодной конференции Азиатской и Тихо-океанской ассоциации по изучению печени (Бали, Индонезия 28.03.2018), на Азербайджанско-Турецкой научно-практической

конференции, посвященной проблеме гепатологии (Баку, 10.09.2022); на Монотематической Конференции Азиатской и Тихо-океанской ассоциации по изучению печени (Баку, 27.06.2019), на Первом Международном Медицинском Форуме (Нахичевань, Июнь 18-21, 2022).

Применение исследовательской работы.

Результаты исследования применяются в учебно-терапевтической практике на III кафедре внутренних болезней Азербайджанского Медицинского Университета.

Организации, в которой выполнялась диссертационная работа. Диссертационная работа выполнена на III кафедре внутренних болезней и Онкологической клинике Азербайджанского Медицинского Университета, в Центральном Банке Крови и Центре Талассемии Национального Центра Гематологии и Трансфузиологии, в Республиканском центре СПИДа МЗ Азербайджана, а также в клинике Баку Медикал Плаза.

Опубликованные научные работы. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей и 7 тезисов. Опубликованы 2 научные статьи как один автор, а 4 статьи в соавторстве со своим научным руководителем.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из 163 странице компьютерного текста (185 391 знаков), введения (12 939 знаков), обзора литературы (51 122 знака), главы «Материалы и методы» (20474 знаков), главы личного исследования (33 883 знаков), главы обсуждения полученных результатов (60 040), выводов (1 999 знаков), практические рекомендации (698 знаков) и библиографию, включающую 140 источник (из них 2 отечественных, 138 зарубежных). Работа иллюстрирована 19 таблицами, 3 схемами и 11 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы крови были собраны на III кафедре внутренних болезней и Онкологической клинике Азербайджанского

Медицинского Университета, в Центральном Банке Крови и Центре Талассемии Национального Центра Гематологии и Трансфузиологии, в Республиканском центре СПИДа МЗ Азербайджана, а также в клинике Баку Медикал Плаза. При изучении вопроса частоты встречаемости ЛГБ инфекции среди лиц с хроническими заболеваниями печени, основной категорией была группа больных с хроническим гепатитом С. Помимо оценки ни находились под наблюдением до и в период лечения противовирусными препаратами прямого действия и риск реактивации вируса тщательно отслеживался. Для сравнения частоты встречаемости ЛГБ среди общего населения, исследование также включало группу доноров крови, предоперационных больных, группу больных с ВИЧ, больных с β -талассемией, а также больных с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию в комбинации с другими методами лечения и без них. Оценка присутствия латентной инфекции ВГБ проводилась как у больных с сопутствующим хроническим гепатитом С, так и без него. Основным критерием отбора обследуемых было отсутствие поверхностного антигена HBsAg.

С целью качественного обнаружения анти-HBc в большинстве случаев использовался набор для анализа ARCHITECT Anti-HBc II (Abbott GmbH & Co. KG, Висбаден, Германия), который работал в той же системе, что описана выше, в соответствии с инструкциями производителя. Этот набор идентифицирует IgM и IgG одновременно. Также, тесты проводились с помощью аппаратов Acon, Сан-Диего, Калифорния, Bioelisa anti-HBs, Biokit, Барселона, Каталония, Испания); HBeAg и анти-HBe определялись при помощи Cobas e411, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) в соответствии с инструкциями каждого производителя. Сыворотки отправлялись в лаборатории Азербайджанского медицинского университета, частной клиники Баку Медикал Плаза, лабораторий Referans, Saglam Aile и Sunlab.

Биохимические ферменты печени, такие как аланинаминотрансфераза (АЛАТ), аспартатаминотрансфераза (АСАТ),

щелочная фосфатаза, общий, прямой и непрямой билирубин, и гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), используя коммерческий комплект (LabMax 560, LabTest, Lagoa Santa, Бразилия)

Ультразвуковое исследование у обследуемых больных с гепатитом С, проводили для определения состояния заболевания печени до лечения в клинике Баку Медикал Плаза, а обследование для определения степени поражения – фиброскан – аппаратом для неинвазивного определения степени фиброза печени FibroScan® 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком (М+), Echosens (Франция)- в клинике Avrasiya. Во время проведения обследования фиброскана печени получали цифровые значения жесткости в килопаскалях (кПа), по которым можно определить степень фиброза: 2,0-5,8кПа соответствует F0стадии фиброза (норма), 5,9-7,2кПа — F1ст, 7,3-9,2кПа — F2ст, 9,3-12,9кПа — F3ст, больше 13,0кПа — F4ст (цирроз).

Тестирование ДНК ВГБ проводилось с использованием оборудования Abbott (Abbott GmbH & Co. KG, Висбаден, Германия) в лаборатории Referans MMC и в лаборатории SUNLAB (экземпляры отсылались в Турецкие лаборатории). Вирусная нагрузка гепатита В, вирусная нагрузка гепатита С, а также генотип вируса гепатита С оценивали с помощью ПЦР Abbott в режиме реального времени (чувствительность 12 МЕ / мл). В исследуемую группу доноров включено 512 лиц, обратившихся в декабре 2018 года для сдачи донорской крови. У 14 (2,7%) доноров был обнаружен поверхностный антиген HBsAg. Оставшихся 498 доноров (365 мужчин (73,3%), 133 женщин (26.7%), средний возраст 41.2 ± 3.65) были обследованы на предмет наличия ЛГБ. Также были исследованы 144 пациента с запланированными хирургическими процедурами, помещенные на кафедру внутренних болезней педиатрического факультета Азербайджанского медицинского университета, а также в стационарное отделение центрального филиала частной клиники Баку Медикал Плаза и частной клиники Медэра. Больные были обследованы накануне проводимой операции (83 мужчин (57,6%), 61 женщин (42.4%), средний возраст $52.7 \pm$

14.73). На базе центра по борьбе со СПИДом Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики было обследовано 75 ВИЧ-инфицированных HBsAg- отрицательных больных. Из них, у 9 присутствовал положительный тест анти-НСV. Средний возраст больных составил 37.2 ± 6.8 ; 42 из них женщины, 33 мужчины. Нами была поставлена задача выявления ЛГБ у пациентов с β -талассемией. Исследование показателей ЛГБ у пациентов с β -талассемией в сыворотке крови которых отсутствовал повехностный антиген HBsAg были проведены у 68 трансфузионнозависимых больных β -талассемией. Из них – 36 (52.9%) пациента были с большой β -талассемией, а 32 (47.1%) с промежуточной формой β -талассемии. Возраст больных колебался от 18 до 53 лет, и в среднем составил 32.1 ± 6.0 лет. Были проведены повторные исследования сыворотки крови больных на вирусные гепатиты Б и С. В исследование были включены 51 пациентов, у которых были диагностированы различные желудочно-кишечные злокачественные новообразования в отделении эндоскопии на базе Онкологического Центра Азербайджанского медицинского университета и клиники Баку Медикал Плаза с января 2018 года по июль 2018 года (женщин N=22, возраст 65.34 ± 4.73 ; мужчин 29, возраст 68.59 ± 3.85).

Поскольку тест на анти-НВс не включен в рутинный скрининг на вирусный гепатит у онкологических больных в Азербайджане, целью нашего исследования является оценка распространенности латентной инфекции гепатита Б у HBsAg-негативных пациентов с гастроэнтерологическими злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию, которая сопровождается ранее нормальными печеночными пробами, но повышающимися во время приема противоопухолевых препаратов.

Основную группу обследуемых составили 164 больных с вирусным гепатитом С, разделенных на 2 подгруппы: I группа включала 72 (43%) пациентов с положительным анти-НВс-IgG (анти-НВс \pm) (49 мужчин и 23 женщины, средний возраст \pm SD $47,5 \pm 9,8$ года). Группа II включала 92 (56%) пациентов с

отрицательным анти-НВс-IgG (57 мужчин и 35 женщин, средний возраст \pm SD 43,6 \pm 12,5 года). В данной группе была проведена оценка риска реактивации ЛГБ при лечении антивирусными препаратами прямого действия.

Также исследовались 24 пациента с сочетанной ВГБ/ВГС ко-инфекцией с положительным НВsAg. Диапазон ДНК ВГБ составлял 147–12,580 МЕ/мл. Для мониторинга вирусологической / клинической реактивации ЛГБ при его наличии, РНК ВГС, ДНК ВГБ, АЛАТ и АСАТ проверяли перед началом лечения и перепроверяли на 2, 4, 12 неделе во время лечения, а также на 4, 12 и 24 неделе после окончания лечения. Клиническая реактивация ЛГБ определялась как более чем двукратное увеличение сывороточной аланинаминотрансферазы как минимум, в 2 раза. Вирусологическая реактивация была описана как увеличение ВГБ ДНК больше чем на 1 log при параллельном увеличении аминотрансфераз. Помимо риска реактивации, велась также оценка влияния ЛГБ на устойчивый вирусологический ответ (УВО) на протяжении и после окончания лечения ВГС противовирусными препаратами прямого действия (ПППД).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У обследованных нами доноров крови, в сыворотке крови которых отсутствовал поверхностный антиген НВsAg, выявляемость ДНК ВГБ составила 1,5% среди доноров с отрицательными вирусным гепатитом С и у 7,4% доноров с положительным ВГС. Характеристика вирусологических показателей доноров представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Вирусологические показатели группы доноров

Показатели	Пациенты N (%)
Общее количество доноров N (%)	512
HBsAg (+)	14 (2.7%)
Анти-НСV (+)	17 (3.3%)
HBsAg/анти-НСV ко-инфекция	0/512 (0%)
анти-НВсIgG (+) у анти-НСV (-)	43/481 (8.9%)
анти-НВсIgG (+) у анти-НСV (+)	10/17 (37%)
анти-НВs (+)у анти-НСV (-)	26/498 (5.2%)
анти-НВs (+)у анти-НСV (+)	8/17 (18.6%)

При исследовании ВГБ ДНК у лиц, с положительным показателем анти НВсIgG, вирусная нагрузка определялась у 7 из 43 (16.3%) анти-НСV отрицательных и у 2 из 10 (20%) анти-НСV положительных доноров, что изображено на рисунке 1.

При исследовании дооперационных больных, 11,6 % имели положительные анти-НВс IgG, 18,75% из них — минимальную вирусную нагрузку. Среднее значение ДНК ВГБ составило 254 МЕ/мл. Ни один из них не имеет положительного анти-НВs-статуса.

Среди 6 больных ВГС 50% имели анти-НВсIgG; 33,3% имел счетную ДНК ВГБ, которая составляла 114 МЕ/мл. Наше исследование показало, среди пациентов, прошедших скрининг перед операцией, 2% имели низкий уровень ДНК ВГБ.

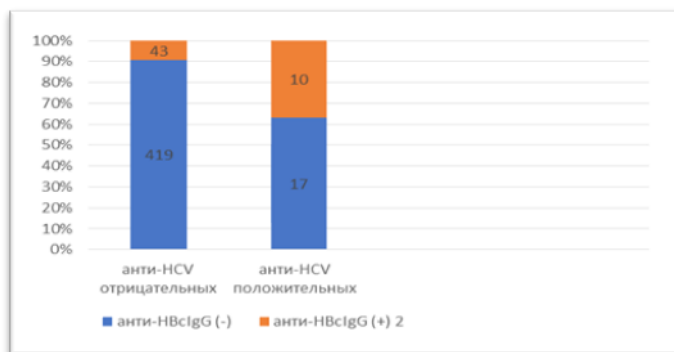


Рисунок 1. Частота встречаемости ОГБ у доноров с ВГС и без него

Среди пациентов, у которых был обнаружен ВГС, 16,6% имели ДНК ВГБ при тестировании с помощью ПЦР.

В группе лиц в возрасте 50 лет и старше чаще выявлялся анти-HBcIgG, чем в группе 40 лет и младше ($p < 0,05$).

У лиц с предшествующими операциями также была более высокая распространенность положительных анти-HBcIgG, чем у тех, кто никогда не оперировался (17,2% против 6,4%; $p > 0,01$), но распространенность обнаружения ДНК ВГБ была одинаковой в обеих группах ($p = 0,17$). Среди больных с ВИЧ, anti-HBcIgG был обнаружен у 18 из 42 женщин (42,8%) и у 23 из 33 мужчин (69,6%). Характеристика больных и вирусологический профиль указаны в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристика больных и выявляемость вирусных маркеров среди ВИЧ-инфицированных больных

	Женщины	Мужчины
Всего (N=75)	42 (56%)	33 (44%)
Средний возраст	32.1±3.59	39.6±4.64
Anti-HBcIgG	18 (42.8%)	23 (69.9%)
ДНК ВГБ	3 (42.8%)	4 (57.1%)

Из 41 пациента с антителами к HBcIgG (+) у 7 (17%) была обнаружена ДНК ВГБ. Значение ДНК ВГБ составило в среднем - 304 МЕ/мл, Анти-HBs не были обнаружены ни у одного из пациентов с положительной ДНК ВГБ.

Нами была поставлена задача выявления латентного гепатита В у пациентов с β -талассемией, в сыворотке крови которых отсутствовал повехностный антиген HBsAg. Исследования были проведены у 68 трансфузионнозависимых больных β -талассемией. Из них – 36 (52.9%) пациента были с большой β -талассемией, а 32 (47.1%) с промежуточной формой β -талассемии. Возраст больных колебался от 18 до 53 лет, и в среднем составил 32.1 ± 6.0 лет.

Посредством метода ПЦР (Abbot в реальном времени; чувствительность 12 Bv/мл) у всех HBsAg-негативных/анти-HBs-позитивных больных большой и промежуточной формами β -талассемии была исследована нагрузка ДНК ВГБ. Положительный результат теста на анти-HBcIgG был получен у 29 (63%) из 46 больных β -талассемией, у которых не определялся HBsAg и не было вируса гепатита С (анти-HCV). Из них у 8 (27,5%) пациентов с β -талассемией ДНК ВГВ была на низком, но определяемом уровне. ДНК ВГВ колебалась от 12 МЕ/мл до 303 МЕ/мл со средним значением 259 ± 18.6 МЕ/мл. Анти-HBs не были обнаружены ни у одного из пациентов β -талассемией, имеющих положительную вирусную нагрузку.

Из 22 больных β -талассемией с сопутствующей ВГС-инфекцией у 9 (40,9%) были положительные результаты на анти-HBcIgG, а у 4 (26,6%) обнаружена ДНК ВГВ. Среднее значение ДНК ВГВ составило 204 ± 11.4 МЕ/мл. Среди больных с положительным HBsAg и отрицательным ВГБ ДНК, у 17 был выявлен положительный показатель Anti-HBs. У одного пациента с вирусной нагрузкой ДНК ВГБ 13 МЕ/мл результат теста на анти-HBs был определен как положительный, хотя и на низком уровне (19 МЕ/мл).

В общей сложности, среди пациентов с β -талассемией без ВГС ДНК ВГБ определялась у 8 (17.3%), а среди больных β -талассемией с сопутствующим ВГС – 4 (18.1%). В группе с ВГС,

у одного больного с большой β -талассемией одновременно определялись анти-НВсIgG, ДНК ВГБ при низкой репликационной активности, а также анти-НВс.

При обследовании онкологических больных с увеличением аминотрансфераз, из 51 пациента пять (9,8%) пациентов были положительными на анти-НВсIgG; определяемая ДНК ВГБ наблюдалась в 2 (40%) образцах ($p < 0,5$). Уровни ДНК ВГБ составили 69 МЕ/мл и 312 МЕ/мл соответственно. Общий средний уровень уровней АСТ и АЛТ до лечения составил $30,2 \pm 43,5$ и $28,9 \pm 25,1$ соответственно.

Фтородезоксифуридин (5FUdR) для лечения колоректальных метастазов в печени был связан с более высоким повышением уровня ферментов печени, возможно, из-за вовлечения самой печеночной ткани ($p = 0,01$).

Наибольшее увеличение отмечено после четвертого цикла введения химиотерапии. С точки зрения Т-теста, разница была значимой ($P = 0,035$). Не наблюдалось существенной разницы между сочетанием химиотерапии с другими комбинированными методами лечения, такими как хирургия или лучевая терапия и риском реактивации ЛГБ ($p = 0,18$). На протяжении периода наблюдения 12 месяцев НВсAg оставался отрицательным у всех пациентов, как и анти-НВсIgM.

Больные с гепатитом С составляют основную группу исследуемых, так как отражают влияние присутствия ЛГБ на течение заболевания, тяжести степени поражения при первичном обнаружении, а также представляют группу риска клинической и вирусологической реактивации при лечении ВГС и устранения подавляющего репликацию ВГБ вируса С. Обследование больных с гепатитом С включает в себя 2 отдельные группы, которые наблюдались в разные промежутки времени. В первой группе определялась частота встречаемости ЛГБ и влияние его присутствия на показатели печени, а также на степень поражения печеночной ткани. Во втором исследовании отслеживались больные с ВГС, получающие лечение противовирусными препаратами прямого действия и определялся риск реактивации ЛГБ.

В нашем исследовании выявление HbcIgG наблюдалось у 43% пациентов с хроническим гепатитом С. Обнаруживаемая ДНК ВГВ наблюдается у 25% HbcIgG-положительных и у 10,9% всех пациентов с гепатитом С. Ни у одного из HbcIgG-негативных пациентов ДНК ВГБ не определялась.

Описание и характеристика больных описана в таблице 3.

Положительный результат HbcIgG связан с более высокими уровнями АЛТ и более высоким показателем фиброза, что изображено в таблице 4. Кроме этого статистически значимая также выявлена разница между разными генотипами вируса и наличием показателей HbcIgG ($p < 0.0001$), а также маркеров перенесенной инфекции (AntiHBS) ($p < 0.005$).

Исследование также включало 24 HBsAg-положительных пациента (19 мужчин и 5 женщин, средний возраст \pm SD 43,6 \pm 9,8 года). У всех обследуемых с коинфекцией была определяемая ДНК ВГБ.

Таблица 3.

Демографические и клинические показатели пациентов с ВГС.

Показатель	Число пациентов N (%)
Пол:	
Мужской	106 (64.6)
женский	58 (35.4)
всего	164(100)
HbcIgG:	
-	92(56.1)
+	72(43.9)
Лечение:	
Naive	137(83.5)
PEG + IFN	27(16.5)

Таблица 3. (продолжение)

Генотип:	
1	120(73)
2	9(5.5)
3	36(22)
Anti-HBS:	
Негатив	123(75)
позитив	41(25)
УВО на 24-ой недели	
-	2(1.2)
+	162(98.8)

Из этой группы 4 пациента имели вирусную нагрузку ДНК ВГБ до лечения <2000 копий/мл и считались неактивными носителями. Общий диапазон показателя ДНК ВГБ до лечения составлял 147–12,580 МЕ/мл. У 7 пациентов (29,2%) уровень ДНК ВГБ увеличился на 1–2 log во время лечения ($p>0.05$). Отмечено параллельное повышение уровня АЛТ (медиана 105 ± 12.3 МЕ/л, $p>0.05$). Все 7 пациентов были анти-HBs-отрицательными и исходная нагрузка ДНК ВГБ была >2000 МЕ/мл.

Таблица 4.
Взаимосвязь между степенью фиброза, АЛТ и наличия HBcIgG

Показатели	HBcIgG	N	Среднее значение (м)	P
АЛТ	-	92	70.8 ± 3.2	0.0001
	+	72	93.05 ± 5.6	
Степень фиброза	-	92	7.9 ± 0.43	0.0001
	+	72	11.6 ± 0.82	

Лечение ПППД не вызывало реактивации латентного ВГБ. Однако, при лечении 24 больных с ВГС и сочетанного

хронического ВГБ, у 7 (29,2%) уровень ДНК ВГБ увеличился на 1–2 log во время лечения ($p>0.05$), а также было отмечено параллельное повышение уровня АЛТ (медиана 105 ± 12.3 МЕ/л, $p>0.05$). Общий УВО не был связан с наличием явного или скрытого гепатита В. У двух пациентов (11.1%) был отмечен рецидив, но ни у кого не было дока-зательств реактивации ВГБ, таких как увеличение АЛТ или увеличение ДНК.

Среди обследуемых групп, наибольший средний возраст наблюдался у онкологической больные ($66,9\pm 3.13$), наименьший возраст среди больных с талассемией ($32,1\pm 12.8$), наивысшее количество женщин в группе в ВИЧ (56%), а наиболее высокие показатели выявления ВГС среди обследуемых групп наблюдались в группе больных β -талассемией (26,4%). Среди больных с ВГС, талассемией и ВИЧ было выявлено наивысшее количество ЛГБ, что объясняется возможными путями заражения вирусом.

Благодаря достижениям молекулярной биологии латентная вирусная инфекция привлекает все большее внимание клиницистов и вирусологов. Клинико-биологическое значение и механизмы формирования латентной ВГБ инфекции, а также трудности ее диагностики изучаются в настоящее время достаточно интенсивно, периодически пополняется новыми данными и являются предметом дискуссий.

Поскольку классический ЛГБ по определению является низкорепликативной формой инфекции, клинические формы инфекции являются маловероятными. Пациент чаще всего не знает о наличии у него инфекции и диагноз устанавливается случайно, при лабораторном исследовании. В настоящее время ЛГБ — это прежде всего проблема трансфузиологии и трансплантологии.

При инфекции ВГБ спектр и выраженность клинических проявлений зависят от взаимоотношений вируса и иммунной системы хозяина, варьируя от бессимптомного носительства вируса до тяжелого поражения различных органов и систем. При всех формах хронической ВГБ инфекции обязательным ее условием являлось наличие в сыворотке крови HBsAg.

Исчезновение HBsAg и появление антител к нему рассматривалось как признак освобождения организма от вируса, т. е. прекращения инфекции. Однако, клинико-морфологические исследования более ранних лет свидетельствовали об идентичности активности и стадии печеночного процесса у больных хроническими заболеваниями печени с наличием "изолированных" anti-HBc и у больных с HBsAg.

Механизмы развития низкоуровневой репликации ВГБ остаются неизученными. Известно, что алкоголь может вмешиваться в механизмы репликации вируса, и у лиц, злоупотребляющих алкоголем, часто единственным маркером хронической ВГБ инфекции являются anti-HBc. Также, суперинфекция вирусом гепатита D и/или C может оказывать ингибирующее влияние на репликацию ВГБ, что приводит к снижению уровня виремии и клиренсу HBeAg, а в случае с ВГС исчезает не только HBeAg, но и HBsAg.

Аналогичное влияние наблюдается при вирусе иммунодефицита человека. В отсутствие других факторов большое значение образования низкоуровневой репликации ВГБ играют мутации в различных участках генома вируса, прежде всего в области перекреста C и X генов, которые несут ответственность за репликацию вируса.

Определенные факторы взаимоотношения вируса и хозяина связаны с риском реактивации ВГБ у пациентов с ЛГБ. Факторы хозяина включают, к примеру, интенсивность иммуносупрессии, особенно при применении ритуксимаба в сочетании со стероидами и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Вирусные факторы включают отсутствие анти-HBs перед химиотерапией, снижение анти-HBs во время химиотерапии, определяемую ДНК ВГБ в сыворотке, генотип вируса и мутации в Pre-cog и Cor- промотерах.

Степень иммуносупрессии определяет частоту и тяжесть реактивации ЛГБ, таких как агрессивные формы химиотерапии или иммуносупрессии. В нескольких исследованиях подчеркивается растущая частота обратной серо-конверсии у

анти-НВs-положительных пациентов после курсов химиотерапии, содержащих анти-CD20 (ритуксимаб), и/или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при гематологических злокачественных новообразованиях.

Также, возможна субклиническая реактивация ЛГБ у НВsAg-отрицательных пациентов после трансплантации паренхиматозных органов без клинического гепатита. Существует малый риск скрытой передачи ВГБ от НВsAg-отрицательных и анти-НВs-положительных доноров после трансплантации почки, сердца или костного мозга, но выше этот риск увеличивается (17–90%) при ортотопической трансплантации печени, особенно если у реципиента отрицательный результат на все сывороточные маркеры ВГБ.

Чаще всего такой гепатит имеет доброкачественное течение, и он менее тяжелый по сравнению с гепатитом Б, который развивается в результате реактивации ВГБ у анти-НВs-положительного реципиента.

Так как персистенция сссДНК является показателем контакта с вирусом, возникает вопрос о роли латентной ВГБ инфекции в развитии хронических диффузных поражений печени.

Однако, клинический анализ сссDNA ограничена из-за инвазивности биопсии печени, более реалистичным является количественное измерение НВsAg сыворотки, которое хорошо коррелирует с внутрипеченочными уровнями сссDNA как у НВeAg-положительных, так и у НВeAg-отрицательных пациентов. сссDNA является основным шаблоном для транскрипции вирусных мРНК и, как было показано, сохраняется в гепатоцитах даже при успешном клеточном и гуморальном контроле инфекции, обозначенной сероконверсией НВsAg/anti-НВs.

С нарушением систем защиты организма хозяина сссDNA может уклониться от иммунитета хозяина и снова активно реплицироваться.

Стабильность, и долговременная персистенция молекул вирусной сссDNA вместе с длительным периодом жизни

гепатоцитов подразумевают, что инфекция ВГБ может продолжаться всю жизнь. Ряд авторов считают, что присутствие ЛГБ у больных хроническим гепатитом С связано с более тяжелым течением болезни и низким ответом на противовирусную терапию. Другие утверждают, что ЛГБ не влияет на получение устойчивого вирусологического ответа при лечении ВГС.

У лиц с алкогольным поражением печени наличие "изолированных" anti-HVc обуславливает неблагоприятный прогноз и создает повышенный риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Широко обсуждается роль латентной ВГБ инфекции в изолированном развитии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и лиц без предшествующих заболеваний печени. ЛГБ теоретически может поддерживать большинство про-онкогенных свойств явной ВГБ-инфекции, в том числе способность интегрироваться в геном хозяина, продуцировать белки с преобразующимися свойствами и вызывать легкое, но длительное некротическое воспаление с последующим перерождением тканей.

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы объясняют интеграцией генома вируса в геном клеток печени с последующей активацией про-онкогенов и подавлением супрессирующих опухоль генов, главным образом p53, что является одним из возможных механизмов развития рака печени. Патогенез повреждения печени при латентной вирусной инфекции остается неясным.

В ряде исследований у больных с поражением печени неизвестной этиологии, имеющих признаки высокой активности воспалительного процесса и фиброза в отсутствие серологических маркеров ВГБ, использование высокочувствительных методов ПЦР помогает определить наличие ЛГБ. Это также позволяет обсуждать роль оккультного гепатита в развитии криптогенных поражений печени, хотя не исключено этиологическое значение пока еще неизвестных гепатотропных вирусов.

Особое место в клинической практике занимает "HBsAg-мутантная" инфекция, при которой в крови циркулирует структурно-измененный поверхностный антиген. Этот тип ВГБ представляет серьезную опасность для населения, так как он является потенциальным источником заражения реципиентов крови и донорских органов, ввиду того, что во многих странах мира HBsAg является основным и единственным скрининговым маркером ВГБ.

"HBsAg-мутантный" штамм является также представляет собой серьезную проблему для программ вакцинации, так как индуцированные вакциной антитела не обеспечивают иммунитет, образуя "вакцина-ускользающий штамм".

Кроме того, данный штамм может привести к реинфицированию печени в пост-трансплантационном периоде, несмотря на профилактику специфичным иммуноглобулином, который представляет собой поликлональные антитела к основным эпитопам поверхностного антигена ВГБ. Из-за изменения структуры поверхностного антигена у HBsAg-мутантного штамма, антитела хозяина не способны нейтрализовать вирус и предотвратить развитие инфекции.

Анализ результатов исследований, посвященных проблеме латентного гепатита Б, позволяет охарактеризовать инфекцию как гепатит с наличием показателей репликации вируса при отсутствии серологических маркеров, указывающих на его персистенцию.

В настоящее время установлены факты, имеющие значение для клинической практики по отношению к ЛГБ.

- В связи с трудность выявления ЛГБ, роль HBsAg как единственного и главного скринингового маркера хронической ВГБ инфекции требует пересмотра.
- Присутствие в сыворотке крови anti-HBs не является абсолютным признаком освобождения организма от вируса.
- Больные с ЛГБ могут быть источниками вируса при посттрансфузионном гепатите и спровоцировать поражение печени у реципиентов донорских органов.

- Определение только маркера HBsAg при переливании крови и в трансплантологии не гарантирует полного исключения случаев гепатита Б у реципиентов.
- Применение тестов anti-HBc и высокочувствительного ВГБ ДНК являются целесообразными.
- Латентная ВГБ инфекция может ухудшать течение хронических диффузных заболеваний печени, вызванных другими причинами, в особенности с алкоголем и ВГС.
- Присутствие ЛГБ не связано УВО при применении противовирусной терапии у больных с ВГС.

Так как вирусный гепатит С успешно определяется и полностью излечивается за счет новых препаратов прямого действия, актуальной проблемой современной медицины являются исследования по усовершенствованию существующих вакцин для профилактики вирусного гепатита Б, и разработка доступных, воспроизводимых и чувствительных тестов на предмет определения скрытой ВГБ инфекции. Появление в широкой клинической практике эффективных диагностических препаратов, способных выявлять мутантные формы вируса гепатита и его антигены, способствовало бы более углубленному изучению патогенетических механизмов формирования ЛГБ и ее роли в развитии заболеваний печени.

Несмотря на низкую вирусную нагрузку, при иммунокомпетентных состояниях, наличие ДНК ВГБ может вызвать состояние острого гепатита Б., следовательно, рациональным считается расширение панели скрининговых маркеров вируса гепатита Б (ВГБ) с включением анти-HBcIgG, что позволит повысить выявляемость скрытой ВГБ-инфекции.

Таким образом, клинические последствия ЛГБ включают:

- потенциал передачи ВГБ
- возможное развитие криптогенного заболевания печени
- ухудшение клинического течения основного заболевания печени
- прогрессирование в ГЦК (у 40–75% криптогенных ГЦК выявляется ЛГБ).

ВЫВОДЫ

1. Установлено наличие ЛГБ инфекции у обследованных лиц в сыворотке крови которых не обнаружен HBsAg антиген. ЛГБ инфекция была обнаружена у 1.5 % доноров с отрицательными вирусными маркерами, у 2% пациентов, прошедших скрининг перед хирургическими манипуляциями, у 10,9% пациентов с хроническим гепатитом С, у 27,5% трансфузионнозависимых больных бета-талассемией, 9.3% у больных с ВИЧ и у 3.9% онкологических больных с увеличением аминотрансфераз в период приема химиотерапии (2,3,4,5,6, 8,9,10,11,12, 13,14).
2. В группах, где где были обследованы доноры и больные с ВГС и без, присутствие ВГС характеризовалось более высокой частотой обнаружения латентной вирусной инфекции гепатита Б, что объясняется общим путем заражения. Распространенность ЛГБ в связана с гемотрансфузиями, перенесенными операциями, а также наблюдается чаще в старшей возрастной группе. (1,5, 10,11,12,13,14)
3. При сопоставлении группы больных в ВГС с сопутствующим ЛГБ и без латентной ВГБ установлено, что наличие ЛГБ сопровождалось более высокими показателями АЛТ и фиброза печени (АЛТ – $70,8 \pm 3,2$ Ме/л против 93.0 ± 5.6 Ме/л, $p=0,001$; Фиброскан – $7,9 \pm 0,43$ кПа против $11,6 \pm 0,82$ кПа, $p=0,001$), что свидетельствует о негативном влиянии присутствия вируса на течение хронического заболевания печени (2,4,7,10).
4. При лечении противовирусными препаратами прямого действия группы больных с ЛГБ не отмечалось клинической или вирусологической реактивации, в то время как при лечении сочетаной ВГБ/ВГС инфекции, у 29,2% пациентов уровень ДНК ВГБ увеличился на 1–2 log во время лечения ($p<0.05$), а также отмечалось

параллельное повышение уровня АЛТ (медиана 105 ± 12.3 МЕ/л, $p < 0.05$). Общий показатель УВО лечения ВГС не был связан с наличием явного и латентного гепатита Б и составил 98,7%, что соответствует международным данным по лечению противовирусными препаратами прямого действия (2,4,7,8,9,13).

5. В результате проведенной работы было установлено, что учитывая риск возникновения клинической и вирусологической реактивации ВГБ при применении ПППД (софосбувир, даклатасвир, ледипасвир и т.д), а также при лечении онкологических больных, важную роль играет регулярное плановое наблюдение за функциональными показателями печени и оценка изменений вирусной нагрузки, а также адекватная коррекция в случае их увеличения (2,4,7,9).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Согласно полученным нами данным, диагностическое значение HBsAg как основного маркера гепатита Б, неоднозначно, так как согласно полученным нами сведениям даже при отсутствии поверхностного антигена HBsAg в сыворотке крови пациентов вирус может находиться латентно и даже активно реплицироваться.
2. При проведении пациентам химио- и иммунотерапии, перед началом лечения необходимо дополнительное обследование на наличие в сыворотке anti-HBS и анти-HBc антител. В случае положительного результата anti-HBc и отрицательного anti-HBS, рекомендуется периодическое наблюдение за повышением показателя АЛТ для своевременного выявления реактивации ЛГБ с дальнейшим тестированием высокочувствительными методами, таким как использование ПЦР для определения ДНК вируса.

**Опубликованные научные работы по теме
диссертации:**

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

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГБ	- вирусный гепатит Б
ОГБ	- острый Б гепатит
ХГБ	- хронический гепатит Б
ЛГБ	- латентный гепатит Б
ВГС	- вирусный гепатит С
ВГД	- вирусный гепатит Д
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
НАЖБП	- неалкогольная жировая болезнь печени
ХЗП	- хроническое заболевание печени
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
АЛАТ	- аланинтрансфераза
АСАТ	- аспартамтрансфераза
ГГТ	- гамма-глутаминовая кислота
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ОБ	- общий билирубин
ПЦР	- полимеразно-цепная реакция
ДНК	- Дезоксирибонуклеиновая кислота
сссДНК	- ковалентно замкнутая циркулярная ДНК
РНК	- Рибонуклеиновая кислота
мРНК	- микро-Рибонуклеиновая кислота
УЗИ	- ультразвуковое исследование
NAT	- тестирование нуклеиновых кислот
ИФ	- интерферон
ФНОα	- фактор некроза опухоли α
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
ППЦД	- противовирусные препараты прямого действия
5FU (5-FU)	- 5-фтородезоксифуридин
AASLD	- Американская ассоциация по изучению болезней печени
EASL	- Европейская ассоциация по изучению болезней печени
APASL	- Азиатская ассоциация по изучению болезней печени

Защита диссертации состоится 28 марта 2024 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета ED 2.27 действующего на базе Азербайджанского медицинского университета.

Адрес: AZ 1022, г.Баку, ул. А. Гасымзаде, 14 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского медицинского университета.

Автореферат разослан по соответствующим адресам
21 февраля 2024 года.

Подписано в печать:

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 35079

Тираж: 100