

DOI: 10.34921/amj.2022.3.006

İsayev C.P¹., Bəylərova R.R¹., Cavadzadə V.N¹., Vəliyev B.Ə.²**XRONİK HEPATİT C-nin İNKİŞAFINDA METABOLİK VƏ
İMMUN POZULMALARIN ROLU***Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrası¹ və
İctimai sağlamlıq və səhiyyə təşkili kafedrası², Bakı*

Məqalədə xronik C (XCH) virus hepatitinin gediş xüsusiyyətlərinə metabolik və immunoloji pozumaların təsirinin öyrənilməsinə dair tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. XCH-li 126 xəstə üzərində müşahidələr aparılmışdır. Tədqiqat zamanı qaraciyərin progressivləşən piy distrofiyası – III dərəcəli steatoz əsasən fibrozun F3-4 mərhələsi qeyd edilmiş xəstələrdə, müvafiq olaraq 33,3% və 42,9% hallarda aşkar edilmişdir. Nəticələr metabolik pozulmaların XCH-nin gedişini əhəmiyyətli dərəcədə ağırlaşdırdığını, xəstələrdə steatozun dərəcəsi ilə fibrozun mərhələləri arasında birbaşa orta korrelyasiya olduğunu göstərmişdir. XCH-li xəstələrdə şəkərli diabetin aşkaredilmə tezliyi ilə fibrozun mərhələləri arasında düz korrelyasiya olduğu müəyyən edilmişdir; F3-4 mərhələsi olan xəstələrin 73,3%-də şəkərli diabet aşkar olunmuşdur. XCH-li xəstələrdə orqanizmin immun statusunun bəzi parametrləri ilə qaraciyərdə inkişaf edən fibroz prosesinin mərhələləri arasında müşahidə edilən qarşılıqlı əlaqənin araşdırılması zamanı CD118+ və CD119+ səviyyələrində baş verən dəyişikliklərin – onların sayının və fəallığının yüksəlməsi ağır qaraciyər fibrozunun proqnozlaşdırılması üçün immunoloji meyar kimi təklif edilə bilər.

Açar sözlər: xronik hepatit C, qaraciyər steatozu, qaraciyər fibrozu, qaraciyərin qeyri-alkohol mənşəli piy distrofiyası

Ключевые слова: хронический гепатит C, стеатоз печени, фиброз печени, неалкогольная жировая дистрофия печени

Keywords: chronic hepatitis C, hepatic steatosis, hepatic fibrosis, hepatic non-alcoholic fatty dystrophy

Xronik C virus hepatit (XCH) müasir dövrdə aktual tibbi və sosial problem olaraq qalmaqdadır. Aparılan profilaktik tədbirlərə, xəstəliyin müalicəsində uğurlu nəticələrin əldə edilməsinə baxmayaraq, xəstələnmə halları davamlı olaraq artmaqdadır. Qaraciyər sirrozu (QS), hepatosellulyar karsinoma (HSK) kimi ciddi, həyat üçün təhlükəli olan ağırlaşmaların inkişaf ehtimalı yüksək olaraq qalır. Hazırda dünyada xronik C hepatitinin (XCH) 185 milyondan çox insanı əhatə etdiyi göstərilir. XCH olan xəstələrin 20-30%-də QS törənir, onlardan ildə 2-5%-i dekompensasiya fazasına keçir və 1-4%-ə qədərində isə HSK inkişaf edir [1,2].

Xəstələrin antiviral müalicəsinin qaraciyər sirrozu və HSK-nın inkişaf ehtimalının dəfələrlə azalmasına səbəb olacağı göstərilir [3,4].

Adətən XCH-nin inkişafı metabolik pozulmalarla əlaqələndirilir və xəstəliyin progressivləşməsində əsas amillərdən biri hesab edilən qaraciyərin qeyri-alkohol steatozunun (QQAS)

inkişafında HCV-infeksiyanın əhəmiyyətli rolu olduğu göstərilir [4]. QQAS lipid mübadiləsinin pozulması və aşırı dərəcədə lipid yığılması ilə xarakterizə edilir [5,6]. Lipid mübadiləsinin pozulması iltihabi prosesə rəvac verərək hepatositlərin zədələnməsini başlada, QQAS-nin inkişafına və şiddətlənməsinə səbəb ola bilər [7,8]. Tədqiqatlar göstərir ki, həm lipid metabolizmi, həm də makrofaqal iltihab QQAS-ın inkişafını tənzimləməkdə mühüm rol oynayır [9,10]. Steatozun inkişaf mexanizminin törədici virusun strukturunda hepatositlərdə lipid mübadiləsinin pozulmasına cavabdeh olan “steatogen” zülalların olması ilə bağlılığı haqqında da məlumatlar vardır [11]. Qlükoza, lipid metabolizminin pozulması və qaraciyər stellat hüceyrələrinin fəallaşması kimi bir çox patogen mexanizmlərin QQAS-nun inkişafı zamanı progressiv qaraciyər zədələnməsini təşviq etdiyi göstərilir [12]. Aparılan müşahidələr nəticəsində məlum olmuşdur ki, tibbi yardım üçün müraciət

etmiş bütün xəstələr arasında QQAS-a 37,3% hallarda rast gəlinirsə də, XCH olanlarda bu 35-80% təşkil edir [13]. Göstərmək lazımdır ki, hələ də QQAS-la əlaqəli metabolik pozulmalara və immun-iltihabi reaksiyaya səbəb olan spesifik mexanizmlər dəqiqləşdirilməmiş və bu zaman meydana çıxan ağırlaşmaların effektiv müalicə üsulları işlənilib hazırlanmamışdır [14]. Aparılan araşdırmalar QQAS-nin qaraciyərin zədələnməsini proqressivləşdirməklə xəstələrin ölüm hallarının əsas səbəbkarından biri olduğunu göstərmişdir [15].

XCH zamanı qaraciyər fibrozunun inkişafında orqanizmdə meydana çıxan antiviral immun cavab reaksiyasının, xüsusən təbii killerlər (NK-hüceyrələr) və qaraciyərdə kullı miqdarda olan NK hüceyrə markerlərini daşıyan T-limfositlərin (NK-T hüceyrələri) mühüm rol oynadıqları göstərilir [16]. Limfositlər və təbii killerlərin yüksək sitotoksikliyi HCV infeksiyasının gedişi üçün xoş olmayan bir proqnoz kimi qiymətləndirilir. Belə ki, hepatositlərin davamlı olaraq qeyri-spesifik zədələnməsi qaraciyər fibrozunun proqressivləşməsi ilə nəticələnir [17,18]. Qeyd etmək lazımdır ki, IFN- α/β və IFN- γ (CD118⁺, CD119⁺) reseptor zəncirlərinin ekspressiyasını şərtləndirən limfositlərin XCH-nin immunopatogenezinə əhəmiyyəti və onların qaraciyər fibrozunun proqressivləşməsindəki rolu bu günə qədər də kifayət dərəcədə öyrənilməmişdir. Aparılmış bəzi tədqiqatlarda sağlam şəxslərlə müqayisədə, XCH-li xəstələrdə CD119⁺ səviyəsində əhəmiyyətli artım müşahidə edildiyi göstərilə də [18], bu istiqamətdə olan məlumatlar məhdud xarakter daşıyır.

Göründüyü kimi, aparılmış bir çox araşdırmalar XCH zamanı qaraciyərdə fibrozun inkişaf ehtimalının yüksək olduğunu göstərmişdir. Bu baxımdan fibroz prosesinin proqressivləşmə meyarlarının axtarışı bu günün ən aktual və vacib bir problemi kimi qalmaqdadır. Onun müəyyən edilməsinin xəstəni müalicə etmək üçün uyğun müşahidə və müalicə taktikası seçilməsi baxımından son dərəcə əhəmiyyətli olduğu xüsusi qeyd edilməlidir.

Tədqiqat işi xronik C virus hepatitinin gediş xüsusiyyətlərini metabolik və immunoloji pozumaların təsirini öyrənmək məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Müşahidələr yaş 18-dən yuxarı olan, əvvəllər C hepatiti əleyhinə antiviral müalicə almamış XCH-li 126 xəstə üzərində aparılmışdır.

Alkoholizmdən əziyyət çəkənlər, irsi-genetik xəstəlikləri, qaraciyərin digər patologiyaları, mikst-hepatit, koinfeksiya olanlar və hamılə qadınlar istisna edilmişdir. XCH diaqnozu xəstələrin şikayətlərinə, hərtərəfli klinik-epidemioloji məlumatlara, obyektiv və laborator müayinələrin nəticələrinə əsaslanaraq qoyulmuşdur.

Araşdırılan xəstələrin yaş xüsusiyyətləri, xəstəliyin müddəti, bədən kütləsi indeksi (BKİ) haqqında olan məlumatlar və periferik qanın ümumi və biokimyəvi müayinələri aparılmış, əldə edilən nəticələr təhlil edilərək, qiymətləndirilmişdir. Qanda HCV RNT-nin yüklənmə səviyyəsi və virus genotipinin təyini molekulyar-genetik müayinə üsulu olan – Zəncir şəkilli Polimeraza Reaksiyası üsuluna əsaslanaraq real vaxt rejimində hibridləşmə-fluoresensiya üsulu ilə müəyyən edilmişdir.

Periferik qan limfositlərinin subpopulyasiya tərkibinin öyrənilməsi EPICS XL sitometrində (Beckman Coulter, ABŞ) axın sitometriyası ilə aparılmışdır. Əsas limfosit subpopulyasiyalarının sayını təyin etmək üçün lazım gələn standart panellə yanaşı, IFN- α/β və IFN- γ reseptor zəncirlərini ekspressiya edən limfositlərin (CD118⁺, CD119⁺) sayını, həmçinin CD45+CD4+CD119⁺ hüceyrələrini populyasiyasını müəyyən etmək üçün əlavə boyama panelləri hazırlanmışdır. Limfosit subpopulyasiyalarının öyrənilməsi zamanı CD3-Fitc/HLA-DR-PE, CD8-Fitc/CD38-PE, CD3-Fitc/CD19-PE, CD3-Fitc/CD16-PE, CD45-Fitc/CD4-RD1/CD8-ECD /CD3-PC5, CD3-Fitc/CD56-PE, CD45-PC5, CD118-PE, CD4-Fitc (Beckman Coulter, ABŞ), CD119-PE (eBioscience) anticisim konyuqatları və BD FACS lizis məhlulu (Becton Dickinson ", ABŞ) işlədilmişdir.

Metabolik pozulmanı müəyyən etmək üçün qan serumunda triqliseridlərin qatılığı kolorimetrik üsula əsaslanaraq (TG) müəyyən edilmişdir: – <1,7mmol/l optimal səviyyə, 1,7-2,25 mmol/l sərhəd səviyyəsi, 2,2 mmol/l-dən artıq yüksək səviyyə;

BKİ-nin müəyyənləşdirilməsi zamanı: <18,5kq/m² – normadan aşağı, $\geq 18,5...<25$ kq/m² – normal, $\geq 25...<30$ kq/m² – artıq çəki, $\geq 30...<35$ kq/m² I dərəcəli piylənmə, $\geq 35...<40$ kq/m² II dərəcəli piylənmə, ≥ 40 kq/m² – III dərəcəli piylənmə kimi qəbul edilmişdir.

Qarın boşluğu orqanlarının ultrasəs müayinəsi aparılmışdır. Qaraciyərdə steatoz və fibrozun səviyyəsi fibroelastoqrafiya metodu ilə dəyərləndirilmişdir.

Xəstələrdə qaraciyərdə steatozun (QS) və qaraciyər fibrozununun (QF) dərəcəsi “Fibroskan FS-502” aparatı istifadə etməklə qeyri-invaziv keçid fibroelastoqrafiya (KF) metodu ilə təyin edilmişdir. QS-nun kəmiyyətə qiymətləndirilməsi əlavə nəzarət edilən zəifləmə parametri (NZPTM) (Controlled Attenuation Parameter - CAPTM) funksiyasından istifadə edilməklə aparılmışdır. Qaraciyər fibrozunun mövcudluğunu və onun mərhələlərini qiymətləndirməyə imkan verən KF ultrasəs ötürücü sensorlar (M⁺ probu və XL⁺ zəndu) tətbiq edilərək həyata keçirilib.

Tədqiqat zamanı əldə edilən məlumatların araşdırılması Studentin statistik testinə uyğun olaraq həyata keçirilmişdir. Bütün parametrlərin kritik əhəmiyyəti 5%-ə bərabər götürülüb, nominal (keyfiyyət) əlamətlərin tezliyi Pearson xi-kvadrat (χ^2) testi ilə şərti vəziyyət cədvəllərindən istifadə edilməklə müəyyən edilmişdir. Nəticələrin statistik işlənməsi standart statistik paket SPSS-20, IBM və Microsoft Excel proqramlarından

istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Müşahidə qrupunda kişilər 55,6% (70), qadınlar 44,4% (56) təşkil etmişdir. Kişilərin bədən kütləsi indeksi (BKİ) qadınlara nisbətən yüksək – müvafiq olaraq $28,6 \pm 0,4$ kq/m² – $26,4 \pm 0,5$ kq/m² olmuşdur ($p < 0,05$). Yaş göstəriciləri isə qadınlarda daha yüksək olmuşdur: $46,5 \pm 1,2$ qarşı $40,7 \pm 0,9$ il ($p < 0,042$). Qanın ümumi analizi zamanı kişi və qadınların göstəricilərində elə bir fərq aşkar edilməmişdir. Biokimyəvi müayinə kişilərdə qammaqlutamiltranspeptidazanın (QTP) səviyyəsinin qadınlardakından təxminən 2 dəfə yüksək olduğunu göstərmişdir: $82,4 \pm 6,2$ U/l – $44,2 \pm 4,8$ U/l ($p = 0,001$).

Fibroelastoqrafiya müayinəsi minimal fibrozlu xəstələrin üstünlük təşkil etdiyini göstərmişdir. Belə ki, F 0-1 fibroz xəstələrin 49,2% (62)-də, F2 - 25,4% (32), F3-14,3% (18) və F4-11,1% (14)-də müəyyən edilmişdir.

Xəstələrdə virusun 1-ci genotipi üstünlük təşkil etmişdir: əksəriyyət halda – 58,7% (74)-də 1-ci, 13,5% (17)-də 2-ci, 27,8% (35)-də 3-cü genotip müəyyən edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, 1-ci genotip aşkarlanmış 74 xəstənin əksəriyyətini – 59,5% (44)-ni kişilər, 40,5% (30)-ni qadınlar təşkil etmişdir. 3-cü genotip aşkarlanan xəstələrdə isə qadınlar üstünlük təşkil etmişlər – 57,1% (20), kişilər – 42,9% (15). Kişi və qadınlar arasında 1-ci genotipin aşkarlanma səviyyəsini müqayisə etdikdə daha çox qadınlarda təsadüf edildiyi məlum olmuşdur: müvafiq olaraq 62,8%(44) – 53,6%(30) hallarda rast gəlinmişdir ($p < 0,05$). Virusun yüklənmə səviyyəsinin təyini zamanı isə qadınlar və kişilər arasında elə bir ciddi əhəmiyyət kəsb edən fərq müəyyən edilməmişdir ($p > 0,1$).

Tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, BKİ göstəricisi F3-4 fibroz mərhələsində olan xəstələr arasında daha yüksəkdir və F0-1 mərhələsində olan xəstələrlə müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərqlənir ($p < 0,01$). Xəstələrin periferik qan göstəricilərinin müayinələri aparılarkən nəzərəcarpacaq dəyişikliklər müşahidə edilmişdir. Xüsusən trombositlərin sayında olan dəyişikliklərlə qaraciyər fibrozunun şiddəti arasında tərs korrelyasiyasion asılılıq müşahidə edilmişdir. Trombositlərin səviyyəsi F0-1 və F2 fibroz mərhələləri ilə müqayisədə F3-4 fibroz zamanı əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur ($p < 0,001$) (Cədvəl 1). XCH olan xəstələrdə trombositlərin səviyyəsi ilə qaraciyər fibrozunun dərəcəsi arasında aşkar edilmiş əks-istiqrəməli korrelyasiya digər müəlliflərin tədqiqatlarının nəticələrinə uyğundur [19].

Müayinələr zamanı qaraciyər fibrozunun inkişafı ilə bağlı lipid və karbohidrat mübadiləsində bir sıra dəyişikliklər də aşkar edilmişdir. Belə ki, xəstələrdə fibrozun səviyyəsi ilə paralel olaraq triqliseridlərin səviyyəsi də yüksək olmuşdur. F 0-1 fibroz mərhələsində qan triqliseridlərinin səviyyəsi minimal – $1,5 \pm 0,1$ mmol/l, F2 fibroz mərhələsində isə $1,9 \pm 0,1$ mmol/l ($p < 0,001$) olmuşdur. Maksimal göstərici F3-F4 mərhələsində qeyd edilmişdir – $2,7 \pm 0,2$ mmol/l ($p < 0,001$). Apardığımız müşahidələr göstərmişdir ki, qaraciyər steatozu virusun 1-ci genotipi aşkarlanmış XCH-li xəstələrlə müqayisədə 1-ci genotip olmayanlarda daha çox – 56,8% xəstədə qeyd edilir. Həmçinin qaraciyərdə müəyyən edilmiş steatozun dərəcəsi ilə qaraciyər fibrozunun mərhələləri arasında mütənəsiblik müəyyən olunmuşdur (Cədvəl 2). Cədvəldən də görüldüyü kimi, fibrozun mərhələsindən asılı olaraq qaraciyərin progressiv

Cədvəl 1. Xronik C hepatiti zamanı fibrozun mərhələlərinin xəstəliyin müddətindən, xəstələrin yaşından, bədən kütlə indeksindən, hematoloji müayinə göstəricilərindən asılılığı

Göstərici	F 01(n=62)	P ₁	F2(n=32)	P ₂	F3-F4(n=32)	P ₃
Yaş, il	$35,6 \pm 0,7$	0,006*	$38,9 \pm 0,9$	0,002*	$44,4 \pm 1,3$	<0,001*
BKİ kq/m ²	$27,0 \pm 0,4$	0,06	$28,5 \pm 0,5$	0,442	$29,5 \pm 0,6$	0,011*
Xəstəliyin müddəti, il	$3,8 \pm 0,3$	0,055	$4,8 \pm 0,4$	0,058	$6,3 \pm 0,7$	0,002*
Hemoqlobin	$146,7 \pm 1,5$	0,928	$149,5 \pm 1,8$	0,030*	$140,3 \pm 2,3$	0,049*
Trombosit	$213,3 \pm 5,4$	0,191	$201,4 \pm 6,9$	<0,001*	$148,4 \pm 6,9$	<0,001*

Qeyd: orta göstərici ± standart sapma, n=0,05 xəstələrin sayı;

*p₁<0,05 - fibroz F0-1 və F2 mərhələlərinin parametrləri arasındakı,

*p₂<0,05 - fibroz F0-1 və F2 mərhələlərinin parametrləri arasındakı,

*p₃<0,05 - fibroz F0-1 və F2 mərhələlərinin parametrləri arasındakı fərqlərin statistik əhəmiyyəti

Cədvəl 2. Xronik C virus hepatitli xəstələrdə qaraciyər steatozunun rastgəlmə tezliyinin fibrozun mərhələlərindən asılılığı

Steatozun dərəcəsi	F 0-1 n=62	P(F2-F0-1)	F2 n=32	P(F2-F3)	F3 n=18	P(F3-F4)	F4 n=14
I dərəcə	33,9% (22)	>0,05	34,4% (11)	>0,05	33,3% (6)	>0,05	28,6% (4)
II dərəcə	4,8% (3)	<0,05	12,5% (4)	<0,05	27,8% (5)	>0,05	28,6% (4)
III dərəcə	0	<0,05	3,1% (1)	<0,05	33,3% (6)	<0,05*	42,9% (6)

ləşmiş piy distrofiyası – III dərəcəli steatoz əsasən fibrozun F3 və F4 mərhələsində olan xəstələrdə müşahidə edilmişdir. F 0-1 və F2 mərhələsindən olan xəstələrdə isə daha çox – 33,9% (22) və 34,4% (11)-də I dərəcəli steatoz müəyyən edilmişdir. II dərəcəli steatoz xəstələrin az bir qisminə – müvafiq olaraq 4,8% (3) və 12,5% (4)-də, – III dərəcəli steatoz isə F 0-1 mərhələli fibrozu olan xəstələrdə aşkarlanmamış, F2 olanlarda cəmi 3,1% (1) halda qeyd olunmuşdur. F3 və F4 fibroz mərhələlərində müvafiq olaraq xəstələrin 33,3% (6) və 42,9% (6)-də qaraciyərin steatozu aşkar edilmişdir. Beləliklə, alınan nəticələr qaraciyərin fibrozlaşması ilə piy distrofiyasının inkişafı arasında paralellik olduğunu göstərmişdir. XCH-li xəstələrdə qaraciyər fibrozunun progressivləşməsi piy degenerasiyanın daha tez-tez aşkarlanması ilə müşayiət edilmişdir.

Bir sıra tədqiqatçılar triqliseridlər, xolesterol və LDL kimi göstəricilərin səviyyələrində olan artımın XCH-li xəstələrdə steatozun olması haqqında fikirləşməyə əvac verdiyini göstərmişlər [20]. Bizim müşahidələrimizin nəticələrinin təhlili zamanı steatozu olmayan və I dərəcəli steatozlu xəstələrin biokimyəvi göstəricilərində elə bir ciddi dəyişikliklər olmadığı məlum olmuşdur. Eyni zamanda II və III dərəcəli piy distrofiyası qeyd edilən xəstələrdə biokimyəvi dəyişikliklərin – ALT, AST, GGT kimi fermentlərinin aktivliyinin piy distrofiyası aşkar olunmayan xəstələrdəkinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğu müəyyən edilmişdir. Bu dəyişikliklər qaraciyərin piy distrofiyası olan xəstələrdə progressivləşən iltihabi prosesdə piy distrofiyası olmayanlara nisbətən daha asanlıqla törəndiyini göstərir [21].

Qeyd etmək lazımdır ki, XCH-li xəstələrdə

laboratoriya parametrlərinə görə I dərəcəli qaraciyər steatozu diaqnozu qoymaq olduqca çətindir, əhəmiyyətli fərqlər yalnız triqliseridlərin səviyyəsində aşkar edilir. Bizim müşahidələrimizdə I dərəcəli steatoz müəyyən edilmiş xəstələrin qanında triqliseridlərin səviyyəsi kontrol qrupundakından nəzərəcarpacaq dərəcədə fərqli olunmuşdur: $1,14 \pm 0,06$ mmol/l və $1,7 \pm 0,1$ mmol/l ($p < 0,001$). Xəstələrdə steatozun dərəcəsi ilə fibrozun mərhələsi arasında orta dərəcəli müsbət korrelyasiya olmuşdur. Göstərmək lazımdır ki, XCH-li xəstələrdə progressivləşən fibroz prosesi yalnız lipid mübadiləsi pozulmaları ilə deyil, həm də karbohidrat mübadiləsi pozulmaları ilə müşayiət olunur. Belə ki, bizim müşahidələrimiz altında olan xəstələrin 17,5%(22)-də 2-ci tip şəkərli diabet xəstəliyi aşkar edilmişdir. Fibroz dərəcəsi aşağı olan F0-1 və F2 xəstələrlə müqayisədə F3-4 fibrozu olanlarda şəkərli diabet xəstəliyi əhəmiyyətli dərəcədə çox olmuşdur – 77,3%(17) ($p < 0,01$).

XCH-li xəstələrdə olan metabolik pozulmalar xəstəliyin gedişini əhəmiyyətli dərəcədə ağırlaşdırır. Belə bir əlverişsiz komorbid fonu olan xəstələrə fərdi yanaşılmalıdır. Həyat tərzi, qidalanması nəzərə alınmalı, ətraflı laborator müayinədən keçirilməli və etiotrop müalicə təyin edərəkən birbaşa təsir göstərən antiviral preparatlara üstünlük verilməlidir.

Steatozun dərəcəsi ilə qaraciyər fibrozunun mərhələləri arasında aşkar edilmiş korrelyasiyanın XCH-nin gedişinə əhəmiyyətli təsiri olduğunu nəzərə alaraq, normal BKİ olan və qeyri-alkohol mənşəli qaraciyər lipidozu olmayan xəstələrdə immunoloji parametrlərdə baş verən dəyişikliklərin fibrozun mərhələlərindən asılılığı tədqiq edilmişdir (cədvəl 3).

Cədvəl 3. XCH-li xəstələrdə immun göstəricilərin qaraciyər fibrozunun mərhələlərindən asılılığı

Göstəricilər (%-lə)	Sağlam (n=30)	F0-1 (n=62)	F2 (n=32)	F3 (n=18)	F4 (n=14)
CD3	67,4±6,7	71,1±5,8	70,2±7,8	71,7±6,8	73,8±8,1
CD4	37,7±8,2	43,4±7,6	41,7±7,1	40,4±8,2*; P ₁ =0,04	44,7±7,6
CD8	25,7±5,8	21,6±7,5	26,2±5,8	27,1±6,6	26,4±9,2
CD19	15,2±5,4	13,7±4,4	13,2±4,7	12,6±5,2	12,8±5,6
CD16(NK)	14,3±6,5	11,8±5,4	13,0±6,0	14,8±5,4	12,4±6,2
CD56(MKT)	6,7±4,1	4,8±4,4	5,7±3,4	6,4±3,2*; P ₁ =0,02	9,2±4,8
Akt CD45	10,1±4,6	6,2±3,5 ^N ; P=0,04	6,8±4,8	7,1±3,5	8,6±6,8
CD38	35,0±14,2	22,8±9,5 ^N ; P=0,02	24,5±13,6	23,8±11,8	31,4±18,4
Akt CD56	11,8±5,4	11,4±4,8	12,4±6,8	12,7±5,1	9,2±5,6
CD118	75,6±9,4	87,2±9,6*; P ₂ =0,048	90,6±5,5	91,7±7,2* ^N ₁ ; P ₁ ^N =0,043	89,2±5,4* ^N ₂ ; P ₂ =0,02
CD119	81,2±7,6	85,4±8,3*; P ₂ =0,023	84,7±8,1	82,4±12,6*; P=0,035	87,4±7,8

Qeyd: n – xəstələrin sayı, N – normal ilə müqayisədə dürüstlüyü ($p < 0,05$)

*P₁ – F3 və F4 mərhələlərinin göstəriciləri arasındakı fərqin əhəmiyyəti,

*P₂ – F1 və F4 mərhələlərinin göstəriciləri arasındakı fərqin əhəmiyyəti (Manni-Uitni meyarı)

XCH-li xəstələrdə immun göstəricilərin qaraciyər fibrozunun mərhələlərindən asılılığının araşdırılması məqsədilə əldə edilmiş nəticələrin təhlili göstərdi ki, sitotoksik limfositlərin faiz və mütləq göstəriciləri F1-F2 fibroz mərhələsi ilə müqayisədə F3-F4-də əhəmiyyətli dərəcədə azalır ($p < 0,05$). Meydana çıxan bu dəyişikliklərlə əlaqədar olaraq F3-F4 mərhələli fibroz zamanı immunorequlyasiya indeksində də nəzərəçarpan artım aşkar edilmişdir ($p < 0,05$). Fibrozun F3 və F4 mərhələsində sitotoksik T-limfositlərin azalması nəticəsində immunorequlyasiya indeksinin artması fibroz prosesini stimullaşdırma bilən sitotoksik T-limfositlərin çatışmazlığının göstəricisi kimi qəbul edilə bilər. Xəstəlik müddəti uzandıqca CD8+ faizinin azalması və XCH-nin 10 ildən çox davam etməsi ilə CD19+ faizinin yüksəlməsinin qeyd edilməsi Th2 tipli immun cavab reaksiyası formalaşdığını göstərir. Fibrozun müxtəlif mərhələlərinə uyğun olaraq XCH-li xəstələrinin immun göstəricilərinin müqayisələri zamanı CD16+/CD56+ hüceyrələrinin (NKT) subpopulyasiyasında fərqlər aşkar edilmişdir. Onların nisbi sayının fibrozun şiddəti ilə birlikdə arması müşahidə edilmişdir ($p < 0,01$). F0-1 olan xəstələrlə müqayisədə F4 fibrozu olan xəstələrdə bu göstəricinin əhəmiyyətli dərəcədə artıqlığı müəyyən edilmişdir ($p = 0,02$, Mann-Whitney testi).

F0-1 fibroz mərhələsində olan XCH-li xəstələrinin immun göstəricilərinin təhlili sitotoksik limfositlərin ümumi sayının azalması fonunda T-limfositlərin və T-helperlərin ümumi sayının bir qədər artması ilə xarakterizə olunur. NK hüceyrələrin və NK hüceyrə markeri olan aktivləşdirilmiş T-limfositlərin (NKT) səviyyəsi kontrol qrupuna – sağlamlara nisbətən daha aşağı olmuşdur. F4 fibrozu olan xəstələrlə müqayisədə 2-ci IFN- α/β reseptor zəncirini (CD118+) və IFN- γ reseptor α -zəncirini (CD119+) ekspressiya edən limfositlərin səviyyələrində statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmişdir ($p < 0,05$). F2 mərhələsində CD45+ daşıyıcıları arasında, CD4+/CD119+ limfositlərinin səviyyəsində, IFN- γ reseptorunun α -zəncirlərini (CD45+/CD4+;CD119+) və γ -IFN (CD4+/C119) əmələ gətirən limfositlərin nisbətində əhəmiyyətli artım qeyd edilmişdir ($p < 0,05$). F3 ($p < 0,05$), ağır fibrozda (F4) maksimum CD4+/CD119+ dəyərləri aşkar olunmuşdur, bu sağlam və F2 olan xəstələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə fərqlidir ($p < 0,05$).

Qaraciyər fibrozunun F3 mərhələsində olan xəstələrdə T-limfositlərin səviyyəsinin artması müəyyən edilmişdir. Sitotoksik T-hüceyrələrinin sayı və immunorequlyasiya indeksi tədricən artmaqda davam etmiş və bu mərhələdə normal dəyərlərədək yüksəlmişdir. NK- və

NKT-hüceyrələrinin miqdarında, həmçinin CD4+, CD56+ və CD38+ səviyyəsində artım müşahidə edilmişdir. 2-ci IFN- α/β reseptor zəncirini (CD118+) ekspressiya edən limfositlərin səviyyəsi sağlamlara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ($p<0,05$).

Qaraciyər fibrozunun F4 mərhələsi immunoloji cəhətdən F3 mərhələsi ilə müqayisədə T-helperlərin sayının əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi ilə müşayiət edilmişdir ($p<0,05$). NKT hüceyrələrinin səviyyəsi isə F3-dən əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur ($p=0,02$). F1 və F3 olan xəstələr ilə müqayisədə IFN- γ reseptorunun (CD119+) α -zəncirlərini ekspressiya edən limfositlərin sayı nəzərəcarpacaq dərəcədə artmışdır ($p<0,05$). Eyni zamanda F3 ilə müqayisədə CD45+/CD4+/CD119+ sayında əhəmiyyətli artım baş vermişdir ($p<0,05$). IFN- γ (CD4+CD119+) sintez edən T-limfositlərin səviyyəsi sağlam insanlarla ($p<0,05$), həmçinin F1 və F3 fibroz mərhələləri olan XCH xəstələrinin göstəriciləri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ($p<0,05$).

Aparığımız təhlillər zamanı IFN- α və IFN- γ səviyyələri arasında aşkar edilmiş birbaşa korrelyasiyanın gözlənilən olduğu qeyd edilmişdir. Belə ki, bir sıra tədqiqatçılar tərəfindən aparılmış araşdırmalarda IFN- α IL-12 və IL-18 ilə birlikdə IFN- γ sintezində aparıcı rolunu CD4+ limfositlərinin I tip T-helperlərin diferensiasiyasını yönəltməsi [22] və həmçinin NK hüceyrələri və CD8+ limfositlər tərəfindən bu sitokinin ifrazını gücləndirməsinin müəyyən edilməsi göstərilir [23]. Fibrozun mərhələsindən asılı olaraq XCH-li xəstələrdə immun vəziyyətin bəzi göstəricilərinin – CD16+/CD56+,

CD3+/CD118+, CD3/CD119+, CD4+/CD119+ hüceyrələrinin subpopulyasiyasında əhəmiyyətli dəyişikliklər olmuş, onların sayı və fəallığın artmışdır. İnkişaf edən fibrozun ağırlıq dərəcəsi və immun göstəricilərdə qeyd edilən dəyişikliklər xəstəliyin gedişatının proqnostik meyarları kimi qəbul edilə bilər.

Beləliklə, aparılmış tədqiqatın nəticələri metabolik pozulmaların XCH-nin gedişini əhəmiyyətli dərəcədə ağırlaşdırdığını, qaraciyərdə baş verən fibrozlaşma mərhələləri ilə piy distrofiyasının inkişafı arasında müəyyən paralellik olduğunu göstərmişdir. Əldə edilən nəticələr xəstələrdə steatozun dərəcəsi ilə fibrozun mərhələsi arasında birbaşa orta korrelyasiya müəyyən edilməsinə imkan vermişdir. XCH-li xəstələrdə şəkərli diabetin aşkaredilmə tezliyi ilə fibrozun mərhələləri arasında düz korrelyasiya olduğu müəyyən edilmişdir – F3-4 mərhələsi olan xəstələrin 73,3%-də şəkərli diabet müəyyən edilmişdir. Bu baxımdan xəstələrin idarə edilməsi taktikasını, eyni zamanda fibrozun inkişaf mərhələsini müəyyən etmək üçün fərdi yanaşmaya, hərtərəfli və dərin müayinə aparılmasına xüsusi diqqət yetirilmək vacibdir.

Xronik C hepatitli xəstələrdə orqanizmin immun statusunun bəzi parametrləri ilə qaraciyərdə inkişaf edən fibroz prosesinin mərhələləri arasında müşahidə edilən qarşılıqlı əlaqənin araşdırılması zamanı əldə edilən nəticələr CD118+ və CD119+ səviyyələrində baş verən dəyişikliklərin ağır qaraciyər fibrozunun proqnozlaşdırılması üçün əlavə immunoloji meyarlar kimi istifadə etməyə əsas verir.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCE

1. Toshikuni N. Therapy with direct-acting antiviral agents for hepatitis C-related liver cirrhosis // *Gut and Liver*. 2017;11(3):335–48. DOI: 10.5009/gnl15458
2. İsayev C.P. Kəskin B virus hepatiti mənsəli düyünlü poliarteriit // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2018, N 1, səh. 114-119 [Isayev J.P. Nodular polyarthritis of acute hepatitis B virus // *Azerbaijan Medical Journal*, 2018, N 1, p. 114-119]
3. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В. и др. Промежуточные результаты международного проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического гепатита С. // *Инфекционные болезни*. 2018;16(1):5–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14. [Chulanov V.P., Isakov V.A., Zhdanov K.V. et al. Intermediate results of the international multicenter prospective observational study MOSAIC on the assessment of epidemiology, subjective and economic outcomes of treatment of chronic hepatitis C // *Infectious diseases*. 2018;16(1):5-14 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14.
4. Soriano V., Young B., Reau N. AIDS reviews. Report from the International Conference on Viral Hepatitis - 2017 // *AIDS Rev*. 2018;20(1):58-70. DOI:10.24875/AIDSRev. M17000012.
5. Obara N., Fukushima K., Ueno Y., Wakui Y., Kimura O., Tamai K. et al. Possible involvement and the

- mechanisms of excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice // J. Hepatol. 2010; 53: 326-334
6. Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 259-269
 7. Schuster S., Cabrera D., Arrese M., Feldstein A.E. Triggering and resolution of inflammation in NASH // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 349-364
 8. Fuchs M., Sanyal A.J. Lipotoxicity in NASH // *J. Hepatol.* 2012; 56: 291-293
 9. Da Silva Lima N., Fondevila M.F., Nóvoa E., Buqué X., Mercado-Gómez M., Gallet S. et al. Inhibition of ATG3 ameliorates liver steatosis by increasing mitochondrial function. // *J. Hepatol.* 2022; 76: 11-24
 10. Cai B., Dongiovanni P., Corey K.E., Wang X., Shmarakov I.O., Zheng Z. et al. Macrophage MerTK Promotes Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis // *Cell Metab.* 2020; 31 (e407): 406-421
 11. Aghemo A., Dore G.J., Hatzakis A. et al. Estimating HCV disease burden. // *J. Vir. Hepatitis.* 2015;3(22):1–3.
 12. Loomba R., Friedman S.L., Shulman G.I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease // *Cell.* 2021; 184: 2537-2564
 13. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;6(ТХХV):31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., May I.V. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients outpatient practice in the Russian Federation: the results of the research DIREG 2 // *Russian Journal of Gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2015;6(ТХХV): 31–41(in Russ.).]
 14. Villanueva M.T. Liver disease: Conscious uncoupling in NASH // *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 238-239
 15. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe // *Hepatology.* 2016;64(5):1577-1586.
 16. Van der Meer A.J. Veldt B.J., Feld J.J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // *JAMA.* 2012;308(24):2584–2593.
 17. Bonorino P., Ramzan M., Camous X. et al. Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C // *J. Hepatol.* 2009;51(3): 458–467.
 18. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза печени // *Терапевтический архив.* 2017;89(11):14–20. [Kalyuzhin O.V., Ponezheva Zh.B., Semenova I.V. Subpopulations of lymphocytes, interferon level and expression of their receptors in patients with chronic hepatitis B and C: dependence on the type of viruses and the degree of liver fibrosis // *Therapeutic archive: Scientific and practical journal.* 2017;89(11):14–20 (in Russ.).]
 19. Karasu Z., Tekin F., Ersoz G., Gunsar F., Batur Y., Iler T., Akarca U.S. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C // *Dig Dis Sci.* 2007;52(6):1535-1539. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9144-y>
 20. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *Lancet.* 2021; 397: 2212-2224
 21. Патлусов Е.П., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С // *Русский Медицинский Журнал.* 2019, №10, стр.7-11. [Patlusov E.P., Ponezheva Zh.B., Mannanova I.V. The role of metabolic and immunological disorders in the progression of chronic hepatitis C // *Russian Medical Journal.* 2019, №10, pp.7-11(in Russ.)]
 22. Nguyen K.B., Watford W.T., Salomon R., Hofmann S.R., Pien G.C., Morinobu A., Gadina M., O’Shea J.J., Biron C.A. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon-gamma response to viral infection // *Science.* 2002;297:2063-2066. <https://doi.org/10.1126/science.1074900>
 23. Pien G.C., Nguyen K.B., Malmgaard L., Satoskar A.R., Biron C.A. A unique mechanism for innate cytokine promotion of T cell responses to viral infections // *J. Immunol.* 2002;169:5827-5837. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5827>

Исаев Дж.П., Бекларова Р.Р., Джавадзаде В.Н., Велиев Б.А.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Кафедра инфекционных болезней¹ и Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения² Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

В статье рассматривается влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического вирусного гепатита С (ХГС). Под наблюдением находились 126 больных с ХГС. В ходе исследования прогрессирующая жировая дистрофия печени – стеатоз III степени выявлена преимущественно у больных с F3-4 стадией фиброза, в 33,3% и 42,9% случаев соответственно. Результаты показали, что метаболические нарушения значительно отягощали течение ХГС, а между степенью

стеатоза и стадиями фиброза у больных наблюдалась прямая средняя корреляция. Выявлена прямая корреляция между частотой сахарного диабета у больных ХГС и стадиями фиброза – у 73,3% больных со стадией F3-4 был диагностирован сахарный диабет. Изменения уровней CD118+ и CD119+ – увеличение их количества и активности, выявленные при изучении взаимосвязей некоторых параметров иммунного статуса организма со стадиями фиброза печени у пациентов с ХГС, могут быть предложены в качестве иммунологического критерия прогноза выраженного фиброза печени.

Isayev J.P.¹, Baylarova R.R.¹, Javadzade V.N.¹, Valiyev B.A.²

**THE ROLE OF METABOLIC AND IMMUNOLOGICAL DISORDERS
IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEPATITIS C**

¹*Azerbaijan Medical University, Department of Infectious Diseases, Baku*

²*Azerbaijan Medical University, Department of Public Health and Health Organization, Baku*

Summary. The article provides information about the study of the impact of metabolic and immunological disorders on chronic viral hepatitis C (CHC). 126 patients with CHC were under observation. Progressive fatty degeneration of the liver – grade III steatosis – was detected mainly in patients with F3 and F4 stages of fibrosis, in 33.3% and 42.9% of cases, respectively. The results showed that metabolic disorders significantly aggravated the course of CHC, and a correlation was observed between the degree of steatosis and the stages of fibrosis. The direct correlation was found between the frequency of diabetes mellitus in CHC patients and the stages of fibrosis; Diabetes mellitus was diagnosed in 73.3% of patients with stages F3-4. Changes in the levels of CD118+ and CD119+ - an increasing number and activity, can be proposed as the immunological criterion for predicting severe liver fibrosis.

Müəlliflə əlaqə üçün:

İsayev Cəlal Paşa oğlu – Azərbaycan Tibb Universitetinin İnfeksiyon xəstəliklər kafedrası

E-mail: celalpasa@mail.ru

For correspondence:

Isayev Jalal Pasha – Department of Infectious Diseases of Azerbaijan Medical University

E-mail: celalpasa@mail.ru

https: // orcid. org / 0000-0002-273-1412