

DOI: 10.34921/amj.2023.2.007

V.N.Cavadzadə

XRONİK B VİRUS HEPATİTİ OLAN XƏSTƏLƏRİN İMMUNOLOJİ GÖSTƏRİCİLƏRİNİN KORREKSİYASINA DAİR

Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrası, Bakı

Xülasə. Məqalədə xronik B virus hepatiti olan (BVH) xəstələrin immunoloji göstəricilərinin dəyişmələri və bu dəyişikliklərin immunomodulyator qrupuna daxil olan Kroven preparatı ilə korreksiyası haqqında məlumat verilmişdir. B virus hepatiti aşkar edilən 22 xəstənin immunoloji göstəriciləri müalicədən əvvəl və sonra öyrənilmişdir. Qanda T, B-limfositlər və immunoqlobulinlərin (İgA, İgM və İgG) qatılığı müalicədən əvvəl əhəmiyyətli səviyyədə aşağıda olmuşdur ki, bu da patoloji prosesin xronikləşməsinə yol açan ciddi səbəblərdən biri hesab edilir.

B virus hepatiti aşkar edilən xəstələrinin kompleks müalicəsində immunomodulyatorun tətbiqi (kroven 5%–50,0) zamanı immunoloji göstəricilərin bərpası ilə yanaşı, ikincili bakterial mikroflora ilə ağırlaşmaların qarşısının alındığı müşahidə edilmişdir. Yalnız 4 xəstədə (18,1%) virus yükü yuxarı səviyyədə ($>1,2 \times 10^8$ cop/ml) olduğu üçün antiviral preparatlar qrupuna daxil olan Vikure – 1 mq (Entecavir) preparatı təyin edilib. Digər xəstələrə antiviral preparat təyin edilməsə də, immunoloji göstəricilər müalicədən sonra normadan yüksək olmuşdur.

İmmunoloji göstəricilərin (T, B-limfositlər, İgA, İgM və İgG), norma daxilində olması xəstələrin klinik-laborator göstəricilərinin bərpasına kömək edir.

Açar sözlər: xronik hepatit, qaraciyər sirrozu, hepatosellulyar karsinoma

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma

Müasir dövrdə virus hepatitləri bütün dünyada geniş yayılmaqla səhiyyənin aktual problemlərdən birinə çevrilmişdir. Hətta inkişaf etmiş ölkələrdə də virus hepatitlərinin yayılması çox yüksək səviyyədədir. Hər il dünyada B virus hepatitindən 2-2,5 milyon insan dünyasını dəyişir [1].

Ümumdünya Səhiyyə Təşilatının məlumatına görə, dünya əhalisinin 5%-i B virus hepatitindən əziyyət çəkir. Dünyada 350 milyondan çox insanın B hepatit virus gəzdiricisi olduğu təsdiqini tapmışdır. ABŞ, Avropa və Mərkəzi Avropa əhalisinin 1%-i, Çin, Tayvan və Afrika ölkələri əhalisinin 20-50%-i B hepatit virusunun gəzdiricisidir. Müasir dövrdə B virus hepatitinin xronikləşmə riski 10%-dən yüksəkdir.

B virus hepatiti xronik hepatit, qaraciyər sirrozu, hepatosellulyar karsinoma və qaraciyər çatışmazlığı ilə ağırlaşan antropoz xəstəlikdir [2].

Xəstəliyin törədicisi *Hepadnaviridae* ailəsinə, *Orthohepadnavirus* cinsinə aid olan DNT-

tərkibli mürəkkəb quruluşlu virusdur. Virus sferik formalı olub, xarici qişasında səthi antigen-HBsAg (*pre S1*, *pre S2*), nukleokapsiddə isə HBcAg, HBeAg, HBpAg və HBxAg antigenləri vardır. HBsAg antigeninin *a*, *d*, *y*, *w* determinantları mövcuddur. Bu determinantlar öz aralarında birləşərək *ayw*, *aur*, *adw* və s. kimi subtipləri əmələ gətirirlər [3].

İnfeksiya mənbəyi kəskin və xronik B virus hepatiti olan xəstələr və sağlam virus gəzdiricilərdir. Xəstələr inkubasion dövrün ortalarından xəstəliyin sonunadək yoluxdurucu olurlar.

Virus müxtəlif bioloji mayelərlə tər, ağız suyu, qan və sperma vasitəsilə orqanizimdən xaric olur. B virusu daha çox parenteral yolla yoluxduğuna görə homoseksuallar, narkomanlar və əxlaqsız həyat təzi keçirən qadınlar arasında virusgəzdiricilik geniş yayılmışdır.

Qaraciyər toxumasında gedən patogenetik proseslər özünü sitolitik, xolestatik və mezenximal-iltihabi sindromlarla göstərir.

Xəstəliyin inkubasion, prodromal (sarı-

lıqönü), qızgın (sarılıqlı) və rekonvalessensiya dövrləri qeyd olunur [4].

İnkubasion dövr 40-180 gün, orta hesabla 60-90 gün davam edir. Bu dövrdə klinik əlamətlər özünü biruzə verməsə də, qan serumunda alaninaminotransferaza (ALT) aktivliyinin nisbətən artmasını aşkar etmək mümkündür.

Sarılıqönü dövr adətən tədricən başlayır və 4-8 həftə davam edir. Bu dövrdə artralgiya, astenovegetativ və dispeptik sindromlar müşahidə edilir.

Sarılıq əmələ gəldikdə xəstələrin çoxunda artralgiyalar itir və ya zəifliyin, lakin astenovegetativ və dispeptik sindromlar nisbətən artır. Sarılıq dövrü dəri və selikli qişaların saralması ilə təzahür edir. Sarılıq əvvəl dilin altında, damaqda, skleralarda, ardıcıl olaraq isə üzdə, gövdədə və ətraflarda müşahidə edilir. Əksər xəstələrdə qaraciyər böyüyür. 20-30% hallarda dalağın böyüməsi aşkar edilir. Qanda birləşmiş bilirubin səviyyəsi yüksəlir. Alaninaminotransferaza (ALT), asparataminotransferaza (AST), qamma-qlütamiltransferaza (QGT) və bəzi xəstələrdə qələvi fosfataza (QF) fermentlərinin aktivliyi artır. Hiperqammaqlobulinemiya olur. Ümumi zülal, albumin və xolesterin efrirlərinin sintezi azalır. Protrombinin və digər qan laxtalandırıcı faktorların sintezi pozulur. Timol və süleymani kimi kolloid sınaqlar müsbət olur [5,6].

Rekonvalessensiya dövründə sarılıq tədricən itir, qaraciyərin ölçüləri normal ölçülərinə qayıdır. Təxminən xəstələrin 15%-də hepatomeqaliya müşahidə edilir. Xəstəliyin residivi və kəskinləşməsi müşahidə edilir. Xronik hepatit bir çox xəstələrdə qaraciyər sirrozu ilə nəticələnir.

B virus hepatitinin qorxulu ağırlaşması kəskin qaraciyər ensefalopatiyasıdır. Hər 1000 xəstədən 8-10-da qaraciyər ensefalopatiyası inkişaf edir ki, bu da 90-95% hallarda ölümlə nəticələnir [7,8].

B virus hepatiti zamanı qanda T- və B limfositlərin sayının azalması virusun daha da sürətlə replikasiyasına səbəb olur ki, bu da qorxulu ağırlaşmalarla nəticələnir. Ümumiyyətlə T-limfositlər interleykin və limfokinlər sintez etməklə immun sistemin fəaliyyətin təmin edir. T-limfositlərin nisbi sayı periferik qanda 60-80%, döş limfa axarında isə 90%-ə çatır. B-limfositlər qandakı limfositlərin 30%-ni təşkil edir. B-limfositlərin 50%-i dalaqda, 10%-i

isə sümük iliyyində toplanır. T- və B limfositlər immun cavabın formalaşmasında aparıcı rol oynayırlar. Hüceyrə immunitetinin defekti bir çox viruslar kimi B hepatit virusunun persistensiyasına səbəb olur [9,10].

Orqanizmdə antivirus immunitetin formalaşmasında A, M və G immunoqlobulinlərin çox böyük rolu vardır. Orqanizdə virus antigeninin ilkin təsiri nəticəsində qanda İgM əmələ gəlir. Virusun orqanizmə daxil olmasından 24-48 saat sonra İgG aşkar edilir. B virusuna yoluxmadan 2-3 həftə sonra İgG əmələ gəlir. Bu da İgG-nin immunoqlobulinlərin digər növləri ilə müqayisədə daha böyük qoruyucu funksiyaya malik olduğunu göstərir. Lokal immunitet reaksiyalarında İgA sinifindən olan immunoqlobulinlərin böyük əhəmiyyəti vardır [11].

Tədqiqat işi xronik B virus hepatiti aşkar edilən xəstələrin qanında immunoloji göstəricilərin – T, B limfositlər, A, M və G immunoqlobulinlərinin öyrənilməsi və törənmiş dəyişikliklərin korreksiyası üsulunun araşdırılması məqsədilə aparılmışdır

Tədqiqatın material və metodları. Zəncirşəkilli polimeraza reaksiyası vastəsilə xronik B virus hepatiti aşkar edilən, ambulator müalicə edilən 18 yaşdan yuxarı 22 xəstə tədqiqata cəlb edilmişdir. Xəstələrdən 15-i kişi (68,18%), 7-si isə (31,8%) qadın olmuşdur. 10 xəstənin (45,45%) vəziyyəti yüngül, 12 xəstənin (54,54%) vəziyyəti isə orta ağır kimi qiymətləndirilmişdir. Kontrol qrupuna praktik sağlam hesab edilən 10 nəfər daxil edilmişdir.

Ultrasəs müayinəsi zamanı 11 xəstədə (50%) qaraciyərin ölçülərinin böyüməsi, exogenliyinin artması aşkar edilmişdir. Elastometriya müayinəsi zamanı 10 xəstədə (45,45%) orta dərəcəli fibroz (F2), 7 xəstədə (31,81%) isə fibrozun ilkin mərhələsi (F1) müəyyən edilmişdir. Xəstələrin immunoloji göstəriciləri (T, B-limfositlər, İgA, İgM və İgG) müalicədən əvvəl və sonra öyrənilmişdir.

Qanda T-limfositlərin sayı qoyun eritrositləri ilə, B-limfositlərin sayı isə siçovul eritrositləri ilə rozetka əmələgətirmə reaksiyasının tətbiqi ilə müəyyən edilmişdir. A, M və G immunoqlobulinlərin qatılığı aqarda radial immunodiffuziya metodundan istifadə edilməklə öyrənilmişdir.

Alınmış variasiya sıralarının təsvirində orta struktur göstəricilər (Me- median, Q_1 və Q_3 – 1-ci və 3-cü kvartillər) təqdim edilmiş, müalicə dinamikasında göstəricilər arasında fərqin statistik etibarlılığı qeyri-parametrik W-Wilcoxon üsulu ilə SPSS-26 proqramında aparılmışdır [5].

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Qanın biokimyəvi müayinəsinin nəticələrinə əsasən əksər xəstələrdə müalicədən əvvəl hiperbilirubinemiya, ALT, AST, QGT və QF fermentlərinin aktivliyinin artması, xolesterin,

ümumi zülal və albuminin qatılığının aşağı olduğu aşkar edilmişdir.

Xəstələrin kompleks müalicəsi hepatoprotektorlar (tad-600, heptral-400, novalex və s.), ödqovucular (allaxol, flamin və s.), polivitaminlər (multivita, milqamma 2,0, demoton T və s.), antihistamin preparatları (tavegil 10 mq, suprastin 2.0 ml, klaritin 10 mq və s.) prebiotiklər (hepotolak, dyufalak və s.), probiotiklər (bifidobakterin, simbioflor-II və s.) və zülal preparatları (albumin 10-20%) fərdi qaydada təyin edilmişdir.

ZPR müayinəsi zamanı virus yükü ($>1,2 \times 10^8$ cop/ml) yüksək olan 4 xəstəyə antiviral təsir göstərən *Vikure – 1 mq (Entecavir)* preparatı gündə 1 dəfə olmaqla 1 il müddətində təyin edilmişdir. Vikure preparatı virus DNT-sinin replikasiyasını ləngitmək yolu ilə onun sintezini dayandırır. Vikure preparatı ilə müalicədən 3 ay sonra təkrar ZPR müayinəsi aparılmış, virus $1,2 \times 10^8$ cop/ml-dən az olduğu təyin edilmişdir.

Tədqiqata cəlb edilmiş xəstələrə immunomodulyatorlar qrupuna daxil olan Kroven (5%-

50,0 ml) preparatı gündəlik olaraq vena daxilinə təyin edilmişdir. Preparatın tərkibində 0,05 qram təsiredici maddə olan immunoqlobulin G vardır. Müalicənin müddəti xəstənin ümumi vəziyyətindən, xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq 5-7 gün təşkil etmişdir. Kroven preparatı ilə immunoloji müalicə kursu bitdikdən 3 ay sonra qanda təkrar olaraq A, M və G immunoqlobulinləri öyrənilmişdir. İmmunomodulyatorun tətbiqi həmçinin biokimyəvi göstəricilərin (ALT, AST, QQT, QF və s.) bərpasına səbəb olmuşdur.

Müalicədən əvvəl T-limfositlər 52,3% (49,6-55,2), müalicədən sonra 59,7% (58,2-63,1), T-helper əvvəl 32,2%, sonra 37,2% (34,7-40,3), T-supressor müalicədən əvvəl 19,9% (19,1-20,6), sonra 19,9% (19,1-20,6), Th/Ts əvvəl 1,56 (1,54-1,78), sonra 1,83 (1,72-1,95), B-limfositlər müalicədən əvvəl 13,3% (11,7-15,2), sonra 15,3% (13,6-17,2), IgA əvvəl, 123,3 mq% (119-127), IgM əvvəl 92,5 mq% (84-98), sonra 98,8 mq% (92-104), IgG əvvəl 1251,0 mq% (1190-1327), sonra isə 1319,0 mq% (1261-1402) olmuşdur.

Cədvəl. B virus hepatitli xəstələrdə müalicədən əvvəl və sonra immunoloji göstəricilərin dinamikası
Me (Q₁ – Q₃)

İmmunoloji göstəricilər	Kontrol qrupu (n=10)	Müalicədən əvvəl (n = 22)	Müalicədən sonra (n = 22)	P _w
T- limfositlər, %	62,2 (61,1 – 63,4)	52,3 (49,6 – 55,2)	59,7 (58,2 – 63,1)	< 0,001*
T-helper,%	43,4 (41,0 – 45,2)	32,2 (29,4 – 35,6)	37,2 (34,7 – 40,3)	0,006*
T-supressor,%	19,5 (19,1 – 20,6)	19,9 (19,1 – 20,6)	21,0 (19,7 – 22,0)	0,087
Th/Ts	2,15 2,03 – 2,25	1,56 (1,54 – 1,78)	1,83 (1,72 – 1,95)	0,026*
B-limfositlər,%	17,8 (16,8 – 18,8)	13,3 (11,7 – 15,2)	15,3 (13,6 – 17,2)	0,042*
IgA, mq%	156,7 (151 – 162)	123,3 (119 – 127)	141,5 (135 – 147)	< 0,001*
IgM, mq%	120,2 (115 – 123)	92,5 (84 – 98)	98,8 (92 – 104)	0,059
IgG, mq%	1499,5 (1386 – 1572)	1251,0 (1190 – 1327)	1319,0 (1261 – 1402)	0,113

Qeyd: müalicədən əvvəlki göstəricilər ilə fərqi statistik etibarlılığı W-Wilcoxon meyarı ilə hesablanmışdır.

* - "0" hipotezinin inkar edildiyi məqamları göstərir.

Nəticələrdən çıxarış. 1. Xronik B virus hepatiti olan xəstələrin qanında T, B –limfositlərin sayı, qanda A, M və G immunoglobulinlərin qatılığı normal göstəricilərdən az olur;

2. Kroven preparatının tətbiqi qanda immun göstəricilərin miqdarının artmasına (T,

B- limfositlər, İgA, İgM və İgG), virus yükünün azalmasına ($<1,2 \times 10^8$ cop/ml), klinik əlamətlərin itməsinə, ümumi və biokimyəvi göstəricilərin (ALT, AST, QQT, QF) normallaşmasına səbəb olur.

ƏDƏBİYYAT

1. İsayev C.P. Düyünlü poliarteriitlə ağırlaşmış kəskin B virus hepatitli xəstələrdə endotelial hüceyrələrin tələfolma mexanizmləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı. 2019, № 3, səh. 24-29
2. İsayev C.P., İbrahimova G.X. Особенности клинического течения узелкового полиартериита при остром вирусном гепатите В //“Znanstve-na Misel Journal”, Slovenia. 2022, № 6 P. 21-26.
3. İsayev C.P. Kəskin B virus hepatiti mənşəli düyünlü poliarteriitlərin klinik xüsusiyyətləri, diaqnostika və müalicə məsələləri.// Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2018, № 3, səh.81-88.
4. İsayev C.P., Bəylərova R.R., Cavadzadə V.N. Xronik hepatit C-nin inkişafında metabolik və immunoloji pozulmaların rolu // Azərbaycan Tibb Jurnalı. 2022. № 2, səh. 37-44.
5. İsayev C.P., Muxtarov M.M., Orucova E.Q., Cavadzadə V.N. Xronik mikst virus hepatitlərinin progressivləşmə faktorları /. Azərbaycan Respublikasında “Şuşa İlinə” həsr olunmuş ”Təbabətin Aktual Problemləri - 2022” mövzusunda Beynəlxalq Elmi-praktik Konfransın materialları. 24-25 may 2022, Bakı, səh.160-161.
6. Ооржак Н.Д. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Республике Тыва // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 50. [Oorzhak.N.D. Epidemiological characteristics of parenteral viral hepatitis (Hepatitis B and C) in the Republic of Tyva, Infection and immunity. 2017 № 5. С. 50.]
7. Chen, T. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity // Liver Int. 2015;35(10):2285-2293.
8. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44(4):717-34.
9. Marcus M Mücke, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol Hepatol 2018 Mar;3(3):172-180.
10. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation // J Hepatol 2017;67:1168-1176.
11. Zohair Ahmed, Umair, et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease // Clin Exp Gastroenterol. 2018;11:301-307.

В.Н.Джавадзаде

О КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

*Кафедра инфекционных болезней Азербайджанского Медицинского Университета, Баку,
Азербайджан*

Резюме. В статье приведены сведения об иммунологических показателях больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ) и их коррекции препаратом Kroven, относящимся к группе иммуномодуляторов. Изучены иммунологические показатели 22 больных, у которых был обнаружен вирусный гепатит В, до и после лечения. Концентрация Т-, В-лимфоцитов и иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) в крови до лечения была значительно ниже, что считается одной из серьезных причин, приводящих к хронизации патологического процесса.

У 4 пациента (18,1%) принимавших препагам Kroven была обнаружена высокая вирусная нагрузка ($>1,2 \times 10^8$ cop/ml) и, поэтому им был назначен Vikure (Entecavir) – 1 мг, который входит в группу противовирусных препаратов. Хотя остальным больным противовирусный препарат не назначался, у них иммунологические показатели после лечения были выше нормы.

Наличие иммунологических показателей (Т, В-лимфоциты, IgA, IgM и IgG) в пределах нормы способствует восстановлению клинико-лабораторных показателей больных.

V.N.Javadzade

**CORRECTION OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS
WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B**

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

Summary. The article provides information on the immunological indicators of patients with chronic viral hepatitis B and their correction using Kroven medication, which belongs to the group of immunomodulators. Immunological indicators of 22 patients diagnosed with viral hepatitis B were studied before and after treatment. The concentration of T and B-lymphocytes, as well as immunoglobulins (IgA, IgM, and IgG) in the blood, was significantly lower before treatment, which is considered one of the major causes leading to the chronicity of the pathological process.

It was observed that the use of the immunomodulator Kroven 5%-50.0 in the complex treatment of patients diagnosed with viral hepatitis B, in addition to restoring immunological indicators, prevents complications with secondary bacterial microflora. Only 4 patients (18.1%) had a high viral load (greater than 1.2×10^8 copies/ml) and were prescribed Vikure (Entecavir) – 1 mg, which is included in the group of antiviral medications. Although the other patients were not prescribed antiviral medication, their immunological parameters after treatment were higher than normal. The presence of immunological indicators (T, B-lymphocytes, IgA, IgM, and IgG) within the norm helps to restore the clinical and laboratory indicators of patients.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Cavadzadə Vüqar Novruzəli oğlu, Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrası, Bakı

E-mail: vuqar353@yahoo.com