

**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ЈЗУ УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ
И ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ – СКОПЈЕ**



Ас. д-р Марија Димзова

**ПРОГНОСТИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА КВАНТИТАТИВНИОТ ХБс-АНТИГЕН И
КВАНТИТАТИВНАТА ХБВ ДНК И НИВНАТА КОРЕЛАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ
СО ХРОНИЧНА ХЕПАТИТИС Б-ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА**

- докторска дисертација –

Ментор: проф. д-р Ирена Кондова-Топузовска

Скопје, јуни 2018

СОДРЖИНА

| | |
|---|----|
| РЕЗИМЕ..... | 4 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| Листа на употребувани кратенки | 8 |
| ВОВЕД..... | 9 |
| Структура на вирусот на хепатитис Б..... | 10 |
| Геном на вирусот на хепатитис Б..... | 10 |
| Протеини на вирусот на хепатитис Б..... | 12 |
| Репликација на ХБВ..... | 14 |
| Патогенеза на ХБВ..... | 17 |
| Хепатитис Б-вирусни варијанти..... | 18 |
| Дијагноза на ХБВ-инфекцијата..... | 21 |
| Природна историја на хепатитис Б-вирусната инфекција..... | 23 |
| Природна историја на хроничната хепатитис Б-вирусна инфекција | 24 |
| Квантитативен ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ)..... | 29 |
| Клиничкото значење на квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ)..... | 30 |
| Секвели и прогноза на хроничната ХБВ-инфекција..... | 33 |
| Терапија на хроничната ХБВ-инфекција..... | 36 |
| МОТИВ..... | 40 |
| ЦЕЛИ..... | 41 |
| ХИПОТЕЗИ..... | 41 |
| МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ..... | 42 |
| Пациенти..... | 42 |
| Критериуми за вклучување во студијата..... | 43 |
| Критериуми за исклучување од студијата..... | 43 |
| Методи..... | 43 |
| Анализа на податоци..... | 47 |
| СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ..... | 48 |
| РЕЗУЛТАТИ..... | 49 |
| Дескриптивни резултати кај групата на пациенти со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН)..... | 49 |
| Корелациони анализи кај групата на пациенти со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители- ИН)..... | 54 |
| Дескриптивни резултати кај групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)..... | 57 |
| Корелациони анализи кај групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)..... | 62 |
| Споредба во групите..... | 65 |
| Прогностички фактори за определување на фазите на хроничната ХБВ-инфекција..... | 72 |

| | |
|---|-----|
| Униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН).... | 72 |
| Нумеричка дијагностичка вредност на квантитативниот ХБсАг кај пациенти со хроничен хепатитис Б..... | 88 |
| Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН).... | 90 |
| Униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)..... | 93 |
| Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг- негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)..... | 109 |
| ДИСКУСИЈА..... | 112 |
| ЗАКЛУЧОЦИ..... | 134 |
| БИБЛИОГРАФИЈА..... | 136 |
| ПРИЛОГ..... | 146 |
| Објавени трудови..... | 146 |
| Формулар за информирана согласност..... | 147 |

Резиме

Вовед. Хепатитис Б-вирусната (ХБВ) инфекција претставува глобален здравствен проблем. Се смета дека приближно 350 милиони лица се хронично инфицирани со вирусот на хепатитис Б. Хроничните носители на ХБВ имаат зголемен ризик од појава на сериозни компликации, како што се: цироза, хепатална декомпензација и хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ).

Природната историја на хроничниот хепатитис Б е комплексна и инфицираните пациенти можат да поминат низ неколку фази, кои се разликуваат како по однос на степенот на хепаталното оштетување и количината на циркулирачката ХБВ ДНК, така и по брзината на прогресија на хепаталното оштетување кон фиброза, кое може да биде постепено, брзо или спорадично. Особен проблем претставува разликувањето на фазата на состојба на инактивно носителство и ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг(-) ХХБ). Пациентите со ХБеАг(-) ХХБ имаат активна хепатална некроинфламација и перзистентна виремија, со повисока стапка на компликации во споредба со пациентите кои се инактивни носители. И двете фази на ХБе-антиген негативниот ХХБ имаат слични лабораториски и серолошки карактеристики и не секогаш се лесни за меѓусебно разликување. Се наметнува и потребата од усвојување на неинвазивни процедури кои ќе го овозможат диференцирањето помеѓу овие два стадиума, а истовремено ќе бидат и одраз на хепаталната хистологија. Еден од овие неинвазивни маркери претставува серумското ниво на ХБсАг; квантитативен ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ).

Цели:

1. да се определи корелацијата помеѓу квантитативниот ХБсАг со ХБВ ДНК, АЛТ и хепаталното оштетување кај пациенти со хепатитис Бе-антиген негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители) и пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг- ХХБ);
2. да се определи нумеричката дијагностичка вредност на квантитативниот ХБсАг кај пациенти со ХХБ;
3. да се определи дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг во диференцирањето на пациенти со хепатитис Бе-антиген негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители) и пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг- ХХБ).

Материјал и методи. Спроведена е проспективна, нерандомизирана студија на пациенти со ХХБ кои се проследуваат и лекуваат на Универзитетската клиника за инфективни болести и фебрилни состојби преку консултативната хепатолошка амбуланта при Клиниката. Во студијата беа вклучени 109 пациенти со серолошки потврдена хронична хепатитис Б-вирусна инфекција, пациенти кои потпишале информирана согласност, пациенти со потврден ХБсАг-позитивитет во период од најмалку 6 месеци, пациенти кои се негативни за хепатитис Бе антигенот во серумот, пациенти кои се јавиле на Клиниката најмалку во два наврата, со минимум период на следење од шест месеци, и кај кои

серолошки е утврдено отсуство на коинфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ), хепатитис А (ХАВ) и хепатитис Ц (ХЦВ). Пациентите беа поделени во две групи: група на пациенти со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители), во која беа вклучени 56 пациенти, и група на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ), во која беа вклучени 53 пациенти.

Статистичката обработка на податоците беше изведена во статистичките програми: Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 17.0.

Резултати. По направената анализа на податоците од нашите пациенти се увиде дека нема значајна разлика во однос на полот на пациентите, додека пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис се значајно повозрасни во однос на пациентите инактивни носители. Пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ имаат значајно повисоки вредности на qХБсАг ($p=0,000$) и значајно повисоки вредности на ХБВ ДНК ($p=0,000$). Вредноста на qХБсАг варира во интервалот $2753,73\pm 4701,29$ ИУ/мл, на ХБВ ДНК варира во интервалот $727,95\pm 584,24$ ИУ/мл кај пациентите инактивни носители. Кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, qХБсАг варира во интервалот $12556,06\pm 27188,85$ ИУ/мл, додека ХБВ ДНК варира во интервалот $7237363,98\pm 46513427,91$ ИУ/мл. Постои умерено слаба позитивна корелација ($R=0,18; p>0,05$) помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК кај пациентите ИН, додека таа корелација е умерено силно позитивна кај пациентите со ХБеАг-ХХБ ($R=0,25, p>0,05$). Нумеричката дијагностичка вредност на qХБсАг варира во интервалот $332,03\pm 259,45$ ИУ/мл, со оптимална дијагностичка cut off вредност од 0,501. Пациентите со qХБсАг >1000 ИУ/мл за 0,12 пати имаат помал изглед дека се ИН, а за 8,41 пати поголем изглед дека имаат ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, во однос на пациентите кои имаат qХБсАг <1000 ИУ/мл. Предиктивна способност на квантитативниот ХБсАг изнесува 13,37; пациентите со qХБсАг >1000 ИУ/мл имаат за 0,113 пати помала веројатност за состојба на инактивно носителство и за 8,83 пати поголема веројатност за состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б во однос на пациентите кои имаат qХБсАг <1000 ИУ/мл ($p<0,001$). За Fisher's Exact Test постои значајна разлика во ехо-наодот ($p=0,004$), како и степенот на фиброза ($p=0,006$) помеѓу пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ и пациентите инактивни носители.

Заклучок. Постои позитивна корелација помеѓу квантитативниот хепатитис Б-антиген и квантитативната ХБВ ДНК и кај двете групи на пациенти. Квантитативниот ХБсАг има поголема предиктивна моќ за определување на фазите на ХХБ во однос на ХБВ ДНК. Фиброзата како хепатално оштетување е позастепена кај пациентите кои имаат qХБсАг над 1000 ИУ/мл. Квантитативниот ХБсАг, сам по себе, може да се употреби за евалуација и мониторирање на пациентите со хроничен хепатитис Б. Квантитативниот ХБсАг може да се употреби како независен алтернативен биомаркер за дискриминација на пациентите ИН од пациентите со ХБеАг-ХХБ.

Клучни зборови: хепатитис Б, инактивен носител, хепатитис Бе-антиген негативен хроничен хепатитис, квантитативен ХБсАг, ХБВ ДНК, хепатитис Бе-антиген, антиХБе-антиген.

Abstract

Introduction: Chronic infection with hepatitis B virus (HBV) is a global health problem, with over 350 million people worldwide affected by it, remaining the predominant cause of chronic liver disease and liver-related morbidity worldwide. This clinical condition is considered to be the major risk factor for cirrhosis, end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC).

The natural history of chronic hepatitis B (CHB) is complex and consists of several phases. The infected patients can go through different phases during their disease. These phases differ between each other in terms of HBV DNA serum levels, the extent of liver diseases and disease progression towards liver fibrosis, which can be gradual, accelerated and sporadic.

The phases in the natural history of chronic hepatitis B are of great significance, not only in the clinical approach to the patient, but also in decision making for liver biopsy and starting antiviral therapy in order to prevent the development of CHB caused complications. It is not always easy to distinguish between these clinical phases. This is especially true for HBeAg-negative CHB patients with active hepatic necrotic inflammation and persistent viraemia, with higher rates of complications in contrast to patients with CHB who are inactive carriers. Both forms of HBeAg negative CHB have similar laboratory and serologic characteristics and are not always easy to distinguish. This imposes the need for establishing non-invasive procedures which will help to differentiate between these two phases, and at the same time will reflect the liver histology. One of these non-invasive markers is the serum level of HBs antigen, quantitative HBsAg (qHBsAg, HBsAgQ).

Aims:

1. To determine the correlation between quantitative HBsAg and HBV DNA, quantitative HBsAg and ALT, quantitative HBsAg and liver injury in patients with HBeAg negative chronic HBV infection (inactive carriers) and patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (HBeAg (-) CHB).
2. To determine the diagnostic numeric value of quantitative HBsAg in patients with chronic hepatitis B.
3. To determine the diagnostic significance of quantitative HBsAg in the differentiation of the patients with HBeAg negative chronic HBV infection (inactive carriers) and patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (HBeAg (-) CHB).

Material and methods: The study was conducted at the University Clinic for infectious diseases and febrile conditions, Skopje as a prospective, non-randomized study of treatment naïve patients with serologically confirmed chronic hepatitis B viral infection. The study included 109 patients over 18 years of age, patients with signed informed consent, and patients with serologically confirmed hepatitis B surface antigen (HBsAg) in a period of at least six months, patients who were HBeAg negative, patients who have been observed in at least two occasions, with a minimum period of follow-up of at least 6 months. The exclusion criteria were co-infection with human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis A (HAV) and hepatitis C (HCV). The patients

were divided in two groups: 56 patients with HBeAg negative chronic HBV infection (inactive carriers-IC) and 53 patients with HBeAg negative chronic hepatitis (HBeAg - CHB).

All data were processed using a statistical computer program Statistica 7.1 for Windows and SPSS Statistics 17.0.

Results: there are no significant differences in terms of gender but patients with HBeAg (-) CHB are significantly older than patients who are inactive carriers. The serum level of quantitative HBsAg in patients with HBeAg (-) CHB is significantly higher than in inactive carriers (IC) patients ($p=0,000$), as well as the level of HBV DNA ($p=0,000$). The value of qHBsAg varies in the interval $2753,73\pm 4701,29$ IU/ml, and of HBV DNA in the interval $727,95\pm 584,24$ IU/ml for IC. In patients with HBeAg (-) CHB qHBsAg varies in the interval $2556,06\pm 27188,85$ IU/ml, and HBV DNA varies in the interval $7237363,98\pm 46513427,91$ IU/ml. There is moderately weak positive correlation ($R=0,18$; $p>0,05$) between qHBsAg and HBV DNA in IC group, while in patients with HBeAg (-) CHB this correlation is moderately strong ($R=0,25$, $p>0,05$). The numeric diagnostic value for qHBsAg varies in the interval $332,03\pm 259,45$ IU/ml; with optimal cut off value for qHBsAg of 0,501. Patients with qHBsAg above 1000 IU/ml have 0,12 times lower chance to be inactive hepatitis B carriers and 8,41 times higher chance to have HBeAg (-) CHB in contrast to patients whose qHBsAg level is lower than 1000 IU/ml. The predictive probability of quantitative HBsAg is 13,37; patients with quantitative HBsAg above 1000 IU/ml have 0,113 times lower chance for inactive carrier state; and 8,83 times higher chance for HBeAg negative chronic hepatitis state in contrast to patients with qHBsAg below 1000 IU/ml ($p<0,001$). For Fisher's Exact Test, there is significant differences in the ultrasonography of the liver ($p=0,004$), and the severity of fibrosis ($p=0,006$) between the patients with HBeAg negative CHB and inactive carriers.

Conclusion: there is positive correlation between quantitative HBsAg and HBV DNA in both groups of patients. Quantitative HBsAg has greater predictive power in discrimination of the disease phases in patients with CHB compared to that of HBV DNA. Fibrosis as a form of liver injury is greater in patients with qHBsAg > 1000 IU/ml. Quantitative HBsAg can be used by itself for evaluation and monitoring of patients with CHB. Quantitative HBsAg can be used as an alternative independent biomarker for discrimination of patients who are inactive carriers from patients with HBeAg (-) CHB.

Key words: hepatitis B, inactive carrier, HBeAg negative chronic hepatitis, quantitative HBsAg, HBV DNA, hepatitis Be antigen, anti HBe antigen

Листа на употребувани кратенки:

| | |
|------------------------------------|---|
| АФП | алфа-фетопротеин |
| АЛТ | аланин аминотрансфераза |
| АП | алкална фосфатаза |
| антиХБц | антитела кон хепатитис Б кор антиген |
| антиХБе | антитела кон хепатитис Б-антиген |
| антиХБс | антитела кон површинскиот антиген |
| АСТ | аспартат аминотрансфераза |
| Гама-ГТ | гама-глутамил трансфераза |
| сссДНК | ковалентно затворена циркуларна ДНК |
| ИН | инактивни носители |
| IFN | интерферон |
| IFN-α | интерферон алфа |
| НА | нуклеоз(т)идни аналози |
| ХАВ | хепатитис А-вирус |
| ХБВ | хепатитис Б-вирус |
| ХБВ ДНК | хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина |
| ХБеАг (-)ХХБ | хепатитис Бе-антиген негативен хроничен хепатитис Б |
| ХБеАг | хепатитис Бе-антиген |
| ХБсАг | хепатитис Бс-антиген |
| qХБс Аг | квантитативен хепатитис Бс-антиген |
| ХЦЦ | хепатоцелуларен карцином |
| ХЦВ | хепатитис Ц-вирус |
| ХИВ | вирус на хумана имунодефициенција |
| ХХБ | хроничен хепатитис Б |
| peg-IFN | пегилиран интерферон |
| peg-IFN-α | пегилиран интерферон алфа |
| ТЕ | транзентна еластографија |
| Ехо | ехосонографија |

ВОВЕД

Хепатитис Б-вирусната инфекција претставува водечка причина за хепатална болест, и воедно е еден од водечките здравствени проблеми на глобално ниво. Камен-темелник во откривањето на вирусот на хепатитис Б и негово поврзување со појавата на посттрансфузискиот хепатитис^{1,2} претставувало револуционерното откритие на Аустралија антигенот од страна на Baruch Blumberg и неговите колеги, подоцна именуван како површинскиот антиген на хепатитис Б-вирусот (ХБВ). Се смета дека приближно 30 % од светската популација имаат серолошки доказ за тековна или помината ХБВ-инфекција^{3,4,5}. Начинот на трансмисија на ХБВ е повеќекратен, и тоа: перинатално, перкутано, по пат на сексуална експозиција, како и преку близок, човек на човек контакт, посебно кај децата во хиперендемските области⁶. Хепатитис Б-вирусот не е цитопатоген, така што и хепаталното оштетување и вирусолошката контрола, односно клиничкиот исход на болеста зависат од сложениот меѓусооднос помеѓу вирусната репликација и имунолошкиот систем на домаќинот, и може да се манифестира како акутна или хронична црнодробна инфламација⁷. Приближно од 248 до 257 милиони луѓе на светско ниво се хронични носители на ХБВ, при што врз основа на преваленцата на површинскиот хепатитис Б антиген (ХБсАг), земјите можат да бидат поделени на земји со ниска (2 %), интермедијерна (2-8 %) и висока (над 8 %) преваленца^{5,8} (фигура 1). Ризикот за развој на хронична ХБВ-инфекција, по акутна експозиција, зависи и од возраста во времето на стекнување на инфекцијата и изнесува од 90 % кај новородените до 25-30 % кај доенчиња и деца до 5-годишна возраст, и помалку од 5 % кај возрасни лица⁹. Колку порано е настанато инфицирањето со ХБВ, толку е поголема веројатноста за доживотна инфекција. Возрасните имунокомпромитирани лица имаат зголемен ризик од развој на хронична ХБВ-инфекција по акутната фаза на болеста¹⁰.

Хроничните носители на ХБВ имаат зголемен ризик од појава на сериозни компликации, како што се: цироза, хепатална декомпензација и хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ). Се смета дека секвелите асоцирани со хроничната ХБВ-инфекција ќе се манифестираат кај 40 % од инфицираните мажи и кај 15 % од инфицираните жени¹¹.

Врз основа на геномската разноликост која може да покажува дивергенција од 8 % во геномската секвенца на ХБВ, идентификувани се десет генотипови на хепатитис Б-вирусот, од А до Ј. Застапеноста на овие генотипови е различна во различни региони на светот и пред сè зависи од географскиот регион и етничката припадност на народите (фигура 1)¹². Генотиповите А и Д се преобладаваат во Европа, Африка и Америка, при што генотипот А е најчест во северозападна Европа и Северна Америка, додека генотипот Д е застапен во медитеранските земји и Блискиот Исток. Генотиповите Б и Ц се застапени во Азија и САД, генотипот Е е откриен во Африка, додека генотипот Ф е преобладаваат кај автохтоните народи на Централна и Јужна Америка. Генотипот Г е изолиран од пациенти во Јапонија, Германија, Франција и САД, најредок е во однос на

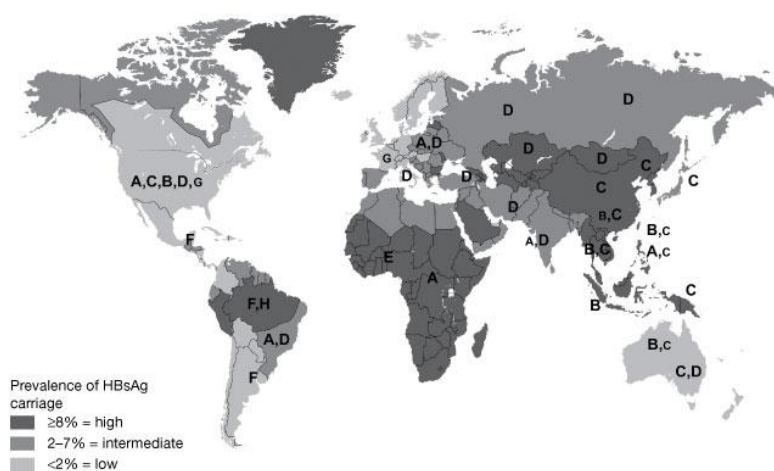
другите генотипови и најчесто се наоѓа кај лица коинфицирани со друг ХБВ-генотип. Генотипот Х е изолиран од пациенти во Централна Америка, Мексико, Калифорнија и Јапонија и најверојатно има еволуирано од генотипот Ф^{12, 13}. Генотипот И е откриен во Виетнам и е многу сличен во геномската секвенца со генотипот Ц, додека генотипот Ј е нова варијанта филогенетски многу слична со ХБВ-варијантата изолирана од примати^{14,15,16}. Значењето на овие ХБВ-варијанти е во однос на нивното имунолошко препознавање од страна на домаќинот, разликата во вируленцијата, степенот на репликација на ХБВ, природниот тек, прогнозата и клиничкиот исход на ХБВ-инфекцијата, ризикот од развој на ХЦЦ, како и развојот на резистенција кон ординираната антивирусна терапија^{17,18}. Се покажало дека генотиповите А и Д се асоцирани со поголема прогресија од акутна кон хронична инфекција во однос на другите генотипови. Генотипот Ц, исто така, е асоциран со зголемен ризик од хепатална инфламација и фиброза, како и развој на цироза. Пациентите со генотип А и Б имаат поголема шанса за ХБс антиген негативизација во однос на пациентите со генотип Ц и Д. Генотипот Д е асоциран со зголемена стапка на пре-кор мутации и ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б^{19,20}. ХБВ-генотиповите може понатаму да бидат поделени на субгенотипови доколку постои дивергенција во нуклеотидната секвенца > 4 %, но помала од 7,5 %. Опишани се преку 40 субгенотипови помеѓу генотиповите А-Д и генотипот Ф. Се смета дека и субгенотиповите имаат одраз на природната историја на ХБВ-инфекцијата, но определување на точното клиничко значење е тешко со оглед на постоењето дополнителни фактори одговорни за текот и исход на ХБВ-инфекцијата¹².

Структура на вирусот на хепатитис Б

Геном на вирусот на хепатитис Б

Вирусот на хепатитис Б спаѓа во групата на хепаднавириде фамилија на вируси и преку механизмот на реверзна транскрипција, слична на таа на ретовирусите, има способност за интеграција во геномот на домаќинот^{21,22}. Инфективните ХБВ-вириони, Дејнови партикли, имаат сферичен облик и се со големина од 40 до 42 нм. Липидната обвивка се состои од три површински гликопротеини (површински антигени) кои го опкружуваат нуклокапсидот кој има икосаедрална структура, кој, всушност, го содржи геномот на хепатитис Б-вирусот и полимераза, која делува како реверзна транскриптаза, неопходна за синтеза на вирусната ДНК во инфицираните клетки. Геномот на ХБВ е мал, има приближно 3 200 базни парови и претставува делумно двојно хеликсна циркуларна деоксирибонуклеинска киселина (ДНК). Геномот се состои од два, различни по должина синцира, долг минус “-” ДНК-синцир, и пократок, плус “+” ДНК-синцир. И обата синцира имаат 5’ и 3’ крај, при што минус синцирот го содржи комплетниот геном, со 3 200 базни парови, додека плус синцирот е некомплетен и опфаќа приближно две третини од геномската должина и има варијабилен 3’ крај. 5’ крајот на минус синцирот е ковалентно поврзан со Н-терминалниот дел на вирусната полимераза. Оваа структура се одржува во

циркуларен облик преку спарување на бази од плус и минус синцирот, при што плус синцирот го „премостува“ зјапот помеѓу 5' и 3' краевите на минус ДНК-синцирот. И на обата краја, и на 5' и на 3' крајот, минус ДНК-синцирот содржи 8-9 нуклеотиди долг крај, означен како “r”, кој е нопходен за синтеза на релаксираната циркуларна ДНК (rcDNA). На 5' терминалниот крај плус синцирот е поврзан со РНК-синцир, во должина од 18 нуклеотиди, а е деривиран од 5' крајот на РНК прегеномот и претставува матрица за синтеза на вториот ДНК-синцир. 3' крајот на плус синцирот е варијабилен, оставајќи зјап од еден синцир помеѓу 600 и 2,100-от нуклеотид кај зрелите капсиди и ослободените вируси^{22,23}.



Фигура 1. Преваленца и географска дистрибуција на хроничната ХБВ-инфекција¹²

ХБВ-геномот кодира четири, делумно препокривачки отворени рамки на читање (open reading frame - ОРФ) (фигура 2). Според аналогијата на протеините што ги кодираат, ОРФ се означени со П (P-полимераза), С (S-surface), Ц (C-core) и Х (X-НВх протеин). Најголемиот ОРФ ја кодира вирусната полимераза, која има и активност на реверзна транскриптаза. Вториот по големина ОРФ ги кодира трите вирусни протеини на обвивката: големиот (Large), средниот (Middle) и малиот (Small) површински антиген (ХБсАг). Третиот ОРФ ги кодира прекор (pre-core), односно ХБ Е антиген (НВеАг) и кор (cor) протеинот кои заедно го сочинуваат вирусниот капсид. Најмалиот ОРФ го кодира ХБВ Х протеин (НВх), регулаторен протеин одговорен за вирусната репликација. Кор и сурфаце ОРФ содржат и преЦ (preC) и преС (preS) региони. ПреS-регионот може да се подели на преS1 и преS2-домен. Транслацијата на овие „пре“ региони доведува до синтеза на протеини со различна функција. Транслацијата на полипептидниот синцир, кој содржи преС и С-протеин, доведува до создавање на секреторен протеин означен како хепатитис Бе антиген (ХБеАг), кој функционално и структурно се разликува од јадрениот протеин, кор антиген(ХБцАг). Транслацијата на преS1, преS2 и S ORF доведува до експресија на

голем хепатитис Б површински протеин (LHBs); транслацијата на преS2 и S-домените е одговорна за синтеза на средниот хепатитис Б површински протеин (MHBs), додека експресијата само на S-доменот ќе доведе до синтеза на малиот хепатитис Б површински антиген (HBsAg). Два енхансери и четири промотори ги препокриваат овие ОРФ. Во зависност од гените кои се експримираат под нивната контрола, промоторите се означени со преC/C, преS1, S и X-промотори. Тие иницираат транскрипција на најмалку пет различни месинџер РНК (mRNA) со различна должина (3,5; 2,4; 2,1 и 0,9 kb), што овозможува експресија на седум различни протеини преку употреба на различни старт кодони^{24,25,26}. Главни производи на реверзната транскрипција се две различни по должина РНК (3,5 и 2,1 kb). Подолгата РНК има хетерогени 5' краеве: прекор месинџер РНК (мРНК) настанува од пре-кор старт кодонот, и понатаму се транслатира во пре-кор полипептид (ХБеАг), и прегеномска РНК (пРНК) која настанува во рамките на прекор регионот и делува како репликативен интермедијер за реверзно да се транскриптира во ХБВ ДНК. Оваа прегеномска РНК понатаму функционира како мРНК со цел транслација на протеините на нуклеокапсидот и полимеразата. Помалата РНК настанува од преС1-регионот и се транслатира во М и С-протеини. Од двата минорни транскрипта настанува транслација во големиот, С-протеин и помала РНК, која се транслатира во протеин Х²⁷.

Во серумот на инфицираните лица циркулираат три типа на вирусни партикли, инфективни, Дејнови вириони, и субвирусни партикли (SVPs), кои можат да имаат филаментозен или сферичен облик, а се состојат од површинските протеини на обвивката (ХБсАг) и липидите на клетката домаќин. Овие субвирусни партикли се секретираат во голема количина во серумот на инфицираните лица, не содржат ХБВ-геномска структура, и како такви не се инфективни. Нивната улога во патогенезата на ХБВ-инфекцијата не е комплетно разјаснета, но се смета дека можат да имаат способност во апсорпција на неутрализирачките антитела произведени од страна на домаќинот, и на тој начин да влијаат на абортивниот имунолошки одговор^{21,25,28}.

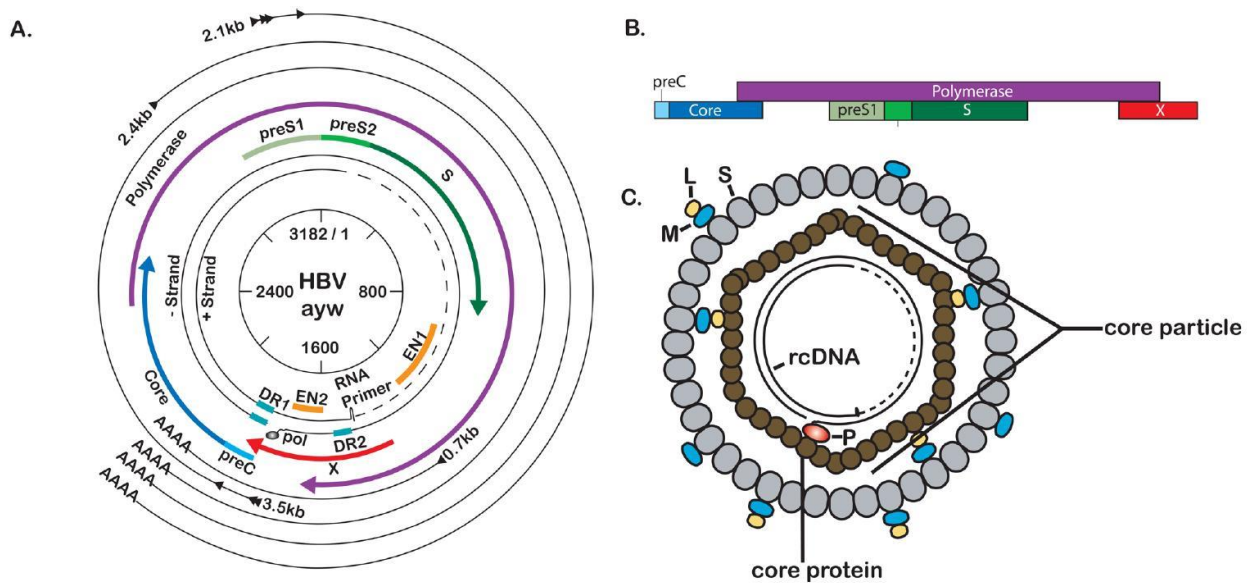
Протеини на хепатитис Б-вирусот

Како што рековме, геномот на ХБВ, преку своите четири отворени, делумно препокривачки рамки на читање (ОРФ), кодира седум протеини: ХБх (НВх), кор (core), полимераза, Л, М и С-ХБсАг и прекор/ХБеАг (precore/НВеАг).

Вирусна полимераза

Најголемиот ОРФ ја кодира синтезата на вирусната полимераза (reverse transcriptase/RT/Pol/P), која има активност на реверзна транскриптаза и која ја започнува првата етапа на создавање на ХБВ ДНК-геномот преку интермедијерна РНК. Содржи три функционални и еден варијабилен регион, протеин прајмер, спејсер, реверзна транскриптаза/ДНК-полимераза и РНК-аза Х-домен. ОРФ на полимеразата ги препокрива отворените рамки на читање на јадрото, обвивката и Х ОРФ. На Х-крајот се наоѓа протеин кој ја иницира геномската репликација и има улога во П-поврзувањето со прегеномската РНК (пРНК), пакувањето на РНК и подготовката на протеините на репликација²⁹. Преку

реверзна транскрипција на пгРНК се формира минус сицирот на ДНК-геномот, кој служи како матрица за синтеза на плус синцирот на ХБВ-геномот. П-доменот е одговорен за деградација на пгРНК за време на синтезата на минус синцирот на ХБВ ДНК-геномот. Значењето на реверзната транскриптаза е што претставува цел на дејствување на лековите наменети за лекување на ХБВ, базирани на способноста на нуклеозидните аналози да ја инхибираат реверзната транскрипција³⁰.



Фигура 2. А. Организација на ХБВ-геномот со главните регулаторни елементи. Б. ХБВ ДНК-транскрипти и нивните протеини. Структурните компоненти на ХБВ и отворените рамки на читање (ORF) кои ги кодираат протеините на ковалентно затворената циркуларна ХБВ ДНК. Јадрото на ХБВ, освен што го содржи геномот на ХБВ, се состои и од ХБВ-полимераза со домен на примаза и домен на реверзна транскриптаза (RT). Во preC/core ORF има два старт кодони, додека во HBs ORF се локализирани три старт кодони²¹.

Протеин X

ХБх-протеинот е единствениот регулаторен протеин на хепатитис Б-вирусот и е најмал од четирите ОРФ. Има различни сигнални и трансактивирачки функции и се смета дека има улога во хепатокарциногенезата³¹. Иако порано се сметало дека ХБх-протеинот не е есенцијален за вирусната репликација, поновите сознанија укажуваат на спротивното, имено тој е врзан за сссДНК, неопходен е за транскрипција од сссДНК и има улога во надолна регулација неопходна за ХБВ-репликацијата. ХБх, исто така, е одговорен за „поправката“ на ХБВ ДНК и ја инхибира деградацијата на вирусните протеини^{32, 33}.

Јадрени протеини

Јадрениот протеин, односно хепатитис Б кор антигенот (HBcAg), е одговорен за создавање на нуклеокапсидот и настанува со транслација на прегеномската РНК, од вториот старт кодон на прекор/кор ОРФ³⁴. Игра значајна улога во иницирањето на реверзната транскрипција и во формирањето на зрел нуклеокапсид. Неговото значење се

огледува и во поврзаноста со ковалентно циркуларно затворената ДНК (сссДНК) и формирањето на микрохромозом на сссДНК, кој, всушност, претставува интермедијерна репликативна форма сместена во јадрото на инфицираните хепатоцити³⁵.

ХБ Е-антиген

Хепатитис Б е антигенот (ХБеАг) се секретира од страна на инфицираните со ХБВ-клетки, кодиран е од геномскиот транскрипт и е крајниот производ на постраницискиот процес кој настанува со транслација на прекор ОРФ. Улогата на ХБеАг е комплексна и некомплетно разјаснета, но се смета дека може да има способност за имунолошка евазија, преку супресија на имунолошкиот одговор насочен кон ХБВ кор протеин³⁶.

Од клиничка и дијагностичка гледна точка, ХБеАг е важен маркер на репликација на ХБВ и се смета дека нивото на серумскиот ХБеАг корелира со нивото на ХБВ-вирусот во крвта. Моментот на ХБеАг-сероконверзија и појава на антитела насочени кон ХБеАг (антиХБеАб) е круцијален момент и означува состојба на инактивно носителство во тек на природната историја на хепатитис Б-вирусната инфекција³⁷.

Површински антигени

Хепатитис Б-вирусот кодира три протеини, односно три површински антигени кои ја сочинуваат обвивката на вирусот; големиот (L), средниот (M) и малиот (S) површински антиген²⁴. Најмалиот, S-протеин го сочинува заедничкиот Ц-терминален регион и на двата поголеми протеина на обвивката и е најмногу изразен од сите три протеини на обвивката и го сочинува нејзиниот најголем дел. Сите три протеини имаат различен, Н-терминален домен. Средниот, М-протеин содржи S-секвенца означена како преS2, додека големиот, L-протеин содржи S, преS2 и преS1. Експресијата на М и С-месинџер РНК (мРНК) е кодирана од S-промоторот, додека експресијата на Л-протеинот се врши преку неговата сопствена мРНК која е кодирана од страна на преS1-промоторот. Улогата на Л-протеинот е во поврзувањето на нуклеокаписите и формирање на ХБВ-вирионот, додека S-регионот го кодира S-протеинот, кој го содржи рецептор-поврзувачкиот регион на ХБВ за клетката домаќин, и е круцијален за вирусното поврзување и инфективноста. Значењето на овој домен се огледува и во тоа што претставува место на интерес од тераписки аспект за лекување на ХБВ-инфекцијата^{33,38}.

Репликација на ХБВ

Вирусот на хепатитис Б, како член на хепаднавирусите, има посебен, хепатотропен афинитет за инфицирање на хепатоцитите, но мала, незначителна количина на ХБВ ДНК може да се најде во бубрезите, панкреасот, како и во перферните моноклеарни клетки на крвта. Како што е познато, репликацијата на ХБВ се одвива преку процесот на реверзна транскрипција преку интермедијерна РНК, наречена прегеномска РНК (пгРНК). Интеграцијата на вирусната геномска ДНК во хромозомите на инфицираните клетки не е процес кој е неопходен за репликацијата на хепатитис Б-вирусот.

Репликацијата на ХБВ започнува преку поврзување на ХБВ со клеточен рецептор кој се наоѓа на површината на хепатоцитите и се интернализира преку процес на макропиноцитоза. Сите три домени на ХБсАг (преS1, преS2 и S) се наоѓаат изразени на површината на вирусот, така што секој од нив поединечно, или сите три заедно, може да делуваат како лиганди за рецепторот на клетката домаќин²². Различни целуларни и солубилни протеини се предложени како рецептори. Така, на пример, ИгА, ИЛ-6, хепатоцитниот мембрански протеин ХБВ-БФ, асијалогликопротеинскиот рецептор, карбоксипептидаза, се поврзуваат со преS1; фибронектин, трансферин фактори, полимеризирани серумски албумини се сметаат како место на врзување со преS2, анексин Б и аполипопротеини Х се можни рецептори за целата ХБВ-партикла³⁹. Денес се смета дека преS1-доменот на Л-површинскиот протеин е главен фактор за поврзувањето со рецепторот на клетката домаќин, кој е идентификуван како натриум таурохолат ко-транспортирачки полипептид (NTCP). Навлегувањето на вирусот е главната цел на неутрализирачките антитела од страна на домаќинот, одговорни за развој на протективен имунитет, како и за развој на вакцини против ХБВ⁴⁰. По поврзувањето на вирусот со површинскиот рецептор на клетката домаќин, протеините на обвивката се спојуваат со ендозомалната мембрана каде што го ослободуваат нуклеокапсидот во цитоплазмата, додека геномската ДНК (релаксираната циркуларна, делумно двојно хеликсна ДНК-рцДНК) се депротеинизира и се транспортира до јадрото на клетката домаќин, каде што се преобразува во ковалентно затворена циркуларна ДНК (сccДНК)⁴¹. Дел од сccДНК останува во јадрото на инфицираните хепатоцити во непреликативна форма, како епизомален минихромозом (заштитен геном) и како таква е отпорна на дејството на антивирусните лекови. Оваа сccДНК истовремено делува и како инфективен резервоар и како матрица за транскрипција на вирусната РНК. сccДНК ги користи сите целуларни транскрипциски механизми потребни за продукцијата на протеини неопходни за синтеза на сите вирусни РНК⁴². ХБс Аг игра улога во транспортот на ХБВ-прегеномската РНК (пгРНК) во цитоплазмата, каде што таа се транслатира со цел продукција на јадрениот протеин и на ДНК-полимеразата, додека регулатроните Х-протеин, Л, М и С-површинските протеини се формираат со translација на субгеномската РНК³³. ДНК-полимеразата се врзува за епсилон секвенцата во рамката на 5' доменот на прегеномската РНК, со цел да ја иницира синтезата на вирусната ДНК и да се започне создавањето на нуклеокапсидот. пгРНК е матрица за создавање на нови ДНК-геноми преку реверзна транскрипција, при што инкапсулираната пгРНК е реверзно транскриптирана во минус синцирот на вирусната ДНК, која понатаму служи како матрица за супсеквентна синтеза на плус синцирот на ХБВ ДНК преку вирусната полимеразата⁴³.

Со создавањето на релаксираната циркуларна ДНК (рцДНК) настанува созревање на нуклеокапсидот и може или да се опкружи со површинска обвивка и да биде секретирани надвор од клетката како инфективна вирусна, Дејнова партикла, или како неинфективни филаментозни и сферични партикли, или, пак, може да остане во јадрото и на тој начин да го амплифицира јадрениот пул на сccДНК. Обвивањето на зрелиот

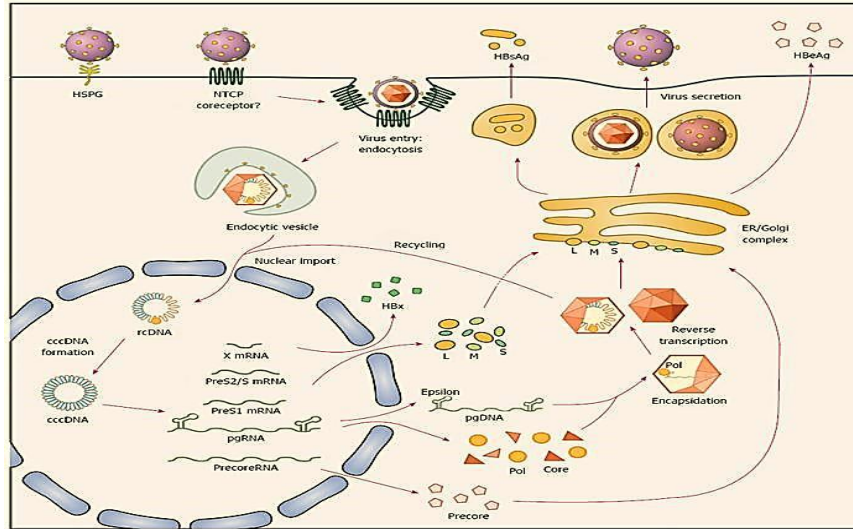
нуклеокапсид зависи од присуството на вирусните површински протеини, посебно Л-протеинот. Во негово отсуство настанува вирусна геномска амплификација која го потенцира јадрениот пул на сссДНК (фигура 3)^{24,42}.

Формирање на “pool” на сссДНК во инфицираните клетки

сссДНК претставува циркуларна, ковалентно затворена форма на ХБВ ДНК, која е присутна во јадрото на инфицираните клетки и е одговорна за животниот циклус и перзистенција на ХБВ. сссДНК претставува транскрипциска матрица и е присутна како вирусен мини-хромозом во јадрото на инфицираните хепатоцити. Епизомалната ДНК е перзистентна и не е интегрирана во геномот на клетката домаќин. Поголемиот дел на сссДНК настанува од новосинтетизираните нуклеокапсиди. Повеќе фактори играат улога во регулацијата на големината на пулот на сссДНК: имунолошки, вирусолошки, транскрипциски и епигенетски фактори, како и фактори од страна на самиот ХБВ и фактори на клетката домаќин⁴⁴.

Циркуларната, ковалентно затворена форма на ХБВ ДНК (сссДНК) ги кодира четирите препокривачки ОРФ и е матрица за синтеза на сите вирусни месинџер РНК (мРНК) транскрипции во тек на репликацијата на ХБВ. Прегеномската РНК, која настанува од сссДНК, е матрица за синтеза на ХБВ ДНК преку реверзна транскрипција. Количината на интрануклеарната сссДНК е регулирана преку балансирање на интрацелуларниот транспорт, формирањето на вирусната обвивка и ослободувањето на нуклеокапсидот. Л-протеинот има надолна регулаторна улога, односно продукцијата на Л-протеинот ја намалува количината на сссДНК која, доколку е акумулирана во поголема количина, делува цитотоксично на самиот хепатоцит³³. Причина за терапискиот неуспех на ординираната антивирусна терапија за лекување на ХБВ-инфекцијата лежи токму во стабилноста на оваа сссДНК, која делувајќи како матрица за синтеза на вирусните мРНК претставува секогаш присутен извор за генерација на нови вируси⁴⁵. Ковалентно затворената циркуларна ДНК (сссДНК) претставува главната причина за терапискиот неуспех, реактивација на ХБВ-инфекцијата по состојба на имуносупресија, трансплантација, како и појава на резистенција кон лековите. Се смета дека квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) претставува сурогат-маркер и е одраз на количината на транскрипциската активност на сссДНК.

Сè до ден-денес, ниту еден лек не овозможува комплетна елиминација на сссДНК. ХБВ-инхибиторите на полимераза преку инхибиција на синтезата на вирусната ДНК ја намалуваат количината на новоформирани нуклеокапсиди и на тој начин индиректно ја намалуваат количината на сссДНК⁴².



Фигура 3. Репликативниот циклус на ХБВ - по поврзувањето со површинскиот рецептор на клетката, ХБВ навлегува и го ослободува нуклеокапсидот во цитоплазмата на хепатоцитот. Вирусниот капсид мигрира кон јадрото и навлегува преку јадрените фактори на транспорт, импортини α и β . Во самото јадро на хепатоцитот се ослободува нуклеусниот геном. Ковалентно затворената циркуларна ДНК (cccDNA) се формира во поголема количина од релаксираната циркуларна ДНК (rcDNA), но во помала и од двојно хеликсната ДНК. cccДНК ги формира четирите мРНК кои се транслатираат во вирусни протеини по нејзиното експортирање во цитоплазмата. Протеините на јадрото ја формираат вирусната полимеразата и прегеномската РНК (pgRNA) од која и, всушност, се транслатирани овие протеини. Во самиот капсид, pgRNA е реверзно транскриптирана од полимеразата и ги создава (-) и (+) ДНК-нишките. Зрелиот нуклеокапсид или се рециклира во јадрото или се секретира. Површинските протеини се формираат на мембраните на ендоплазматичниот ретикулум (ER) и можат преку механизмите на клетката домаќин да го овозможат пупењето на вирусот пред нивното ослободување од клетката⁴².

Патогенеза на ХБВ

ХБ-вирусот и неговиот репликативен процес не се директно цитотоксични за клетките домаќин. Во прилог на ова оди тоа што кај голем број на лица болеста протекнува асимптоматски или со минимално хепатално оштетување, и покрај очигледната изразена интахепатална репликација на вирусот⁴⁶. Главна улога во настанувањето на хепаталното оштетување игра внатрешниот, имунолошкиот одговор на домаќинот, кој е насочен кон вирусните антигени кои се експримирани на инфицираните хепатоцити, при што е потенцирана улогата на Т-клеточниот одговор. Кај самолитимитирачките, акутни ХБВ-инфекции настанува силен, поликлонален мултиспецифичен цитотоксичен ЦД4+ и ЦД8+ одговор⁴⁷, додека кај хроничната ХБВ-инфекција, овој одговор е слаб и е неспецифичен⁴⁸. Антивирусните цитотоксични Т-лимфоци се насочени кон мултипли епитопи на ХБВ; кор, полимеразата и површинските протеини.

Најголемо хепатално оштетување настанува како резултат на цитотоксичните колатерални продукти настанати од Т-клеточно индуцираниот инфламаторен одговор. Меѓу овие цитотоксични производи се наведуваат тумор-некротизирачкиот фактор (ТНФ), слободните радикали и протезите. Од друга страна, елиминацијата на ХБВ ДНК е исто

така иницирана од антивирусните цитокини, посебно ТНФ, интерферон γ и интерферон α/β , кои имаат улога во тригерирање на последователни сигнални патеки кои доведуваат до инхибиција на вирусната репликација, но без да настане деструкција на клетката⁴⁹. Во патогенезата на ХБВ-инфекција учествуваат и останатите имунолошки клеточни лози, посебно Т-клетките природни убици (natural killer T cells)⁵⁰.

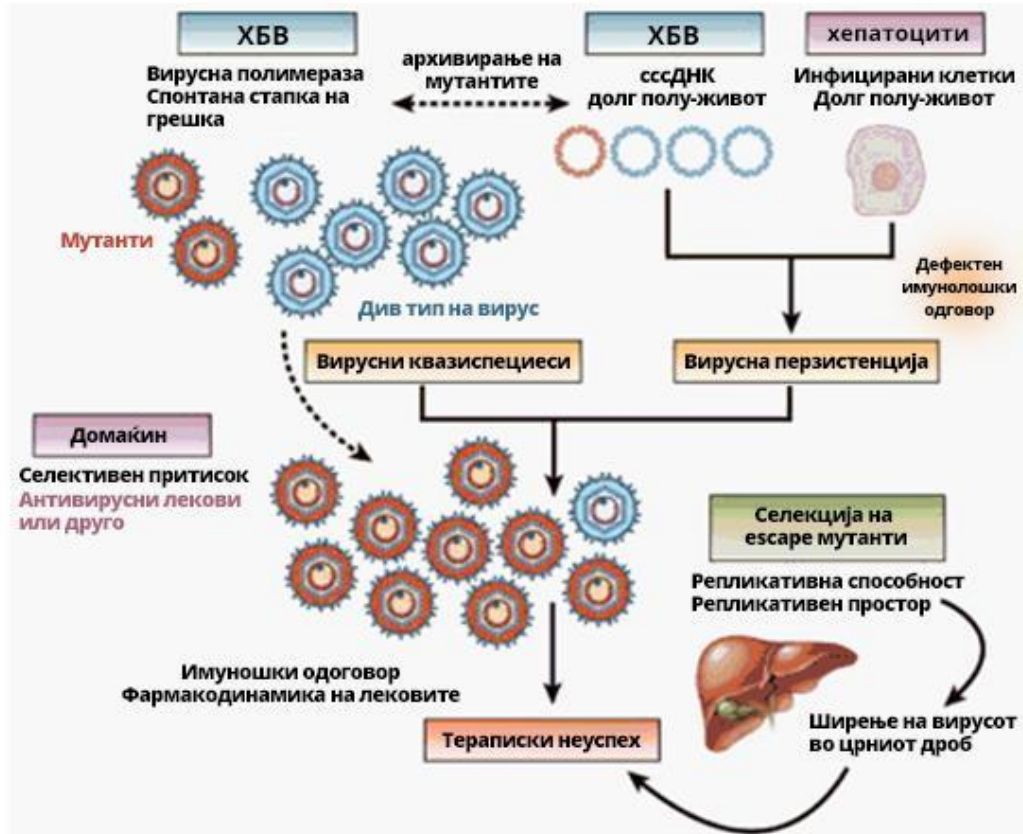
Улогата на хуморалниот имунолошки одговор се огледува во елиминацијата на ХБВ и постигнување на одржлива заштита против ХБВ-инфекцијата. Активираниот Т-хелпер ЦД4+ клетки ја индуцираат Б-клеточно посредуваната продукција на антитела против површинскиот, јадрениот и Е-антигенот на ХБВ (ХБсАг-НВсАг, ХБцАб- НВсАб и ХБеАб-НВеАб). Антителата насочени кон ХБсАг имаат заштитен, протективен имунитет кој спречува ново инфицирање со вирусот на хепатитис Б. Патогенетската улога на антителата кон останатите протеини сè уште е предмет на дебатирање. Универзално е прифатено дека антителата против јадрениот протеин (анти ХБц антитела-antiНВсАб) немаат неутрализирачка улога против ХБВ, но во студии спроведени на примати по пасивна администрација на antiНВс/antiНВе антитела е нотирана појава на заштитен имунитет, што може да укажува на нивната потенцијална заштитна имуногена улога⁵¹. Кај хроничната ХБВ-инфекција изостанува адекватен имунолошки одговор, кој е слаб и неспецифичен. Цитотоксичните ЦД8+ Т-лимфоцити потфрлуваат во својата улога, што може да се должи на нивно исцрпување или појава на вирусно избегнување. Исцрпените ЦД8+ лимфоцити имаат намалена ефекторна функција и нарушена транскрипција, што може да настане како резултат на континуирана антигена стимулација⁵². Појавата на имунолошки варијанти на ХБВ, посебно појавата на вирусно избегнување со цел да не биде препознаен од страна на ЦД8+ Т-лимфоцитите, е друг можен механизам за појава на перзистентна, односно хронична ХБВ-инфекција⁵³.

Хепатитис Б-вирусни варијанти

Геномот на хепатитис Б-вирусот има многу поголем степен на мутации кои се резултат на самиот начин на вирусна репликација, кој се одвива преку механизмот на реверзна транскрипција. Како дел од нивната функција, реверзната транскриптаза на ХБВ нема способност за читање од претходен модел, така што грешките кои настануваат за време на транскрипцијата на ДНК од РНК не се коригираат. Директен прозивод на оваа грешка во читањето се вирусните мутации на ХБВ кои во дневниот вирусен пул се јавуваат со стапка од 10^{10} . Бројот на новонастанатите мутации е делумно ограничен поради рестриktivната улога која ја имаат препокривачките ОРФ на ХБВ. Настанатите ХБВ-варијанти се означени како квазиспециеси и тие коегзистираат заедно со примарниот, див тип (wild type) на вирус. Во присуство на селективниот притисок на околината може да се случи квазиспециесите да преобладаат над дивиот, wild type на ХБВ⁵⁴. Клиничкото значење на ХБВ-варијантите е во корелација со прогресијата на хепаталното оштетување, појавата на ХЦЦ, точноста на дијагностичките есеи, отсуството

на имунолошки одговор кај вакцинирани лица, како и отсуството на одговор кон ординираната антивирусна терапија⁵⁵.

Најчести мутации се имунолошкото избегнување и вакцина escape мутации на ХБс-антиген, pre core и кор промотор мутации кои го спречуваат излучувањето на ХБеАг⁵⁶ (фигура 4).



Фигура 4. Механизми на селекција и појава на ХБ-вирусни мутации. Главни фактори за појава на ескејп мутации се: 1. долгиот полуживот на хепатоцитите и вирусната сссДНК; 2. варијабилност на ХБВ-геномот, кој овозможува спонтани мутации и појава на вирусни квазиспециеси кои се архивираат во сссДНК. Самите квазиспециеси еволуираат со тек на времето во зависност од постојниот притисок на околината, вклучително и притисок под дејство на антивирусните лекови, како и имунолошкиот одговор на домаќинот. Ескејп ХБ- вирусните варијанти може да станат и преобладајќиот вирус во однос на дивниот “wild” тип на ХБВ. Нивната појава и присуство е причина за неуспех на антивирусната терапија⁵⁶.

Главен епитоп на хепатитис Б-површинскиот антиген (ХБсАг-НВсАг) е хидрофилниот регион, кој е неопходен за поврзување со Б-клеточно индуцирани неутрализирачки, заштитни антитела насочени кон сите ХБВ-суптипови, како и појава на заштитни антитела кои се вакцина индуцирани. Мутациите кои настануваат на овој епитоп, означен како “а” детерминантен регион, локализиран на аминокиселинските позиции од 124 до 149, доведуваат до појава на вакцина escape мутации на ХБсАг, кои истовремено се одговорни за појавата на ХБВ-избегнување од хуморалниот одговор, како и отсуство на имунолошки одговор по спроведена вакцинација. Клиничкото значење на

ваквите мутации се огледа во појавата на реактивација на ХБВ-инфекцијата при состојба на имunosупресија на домаќинот.

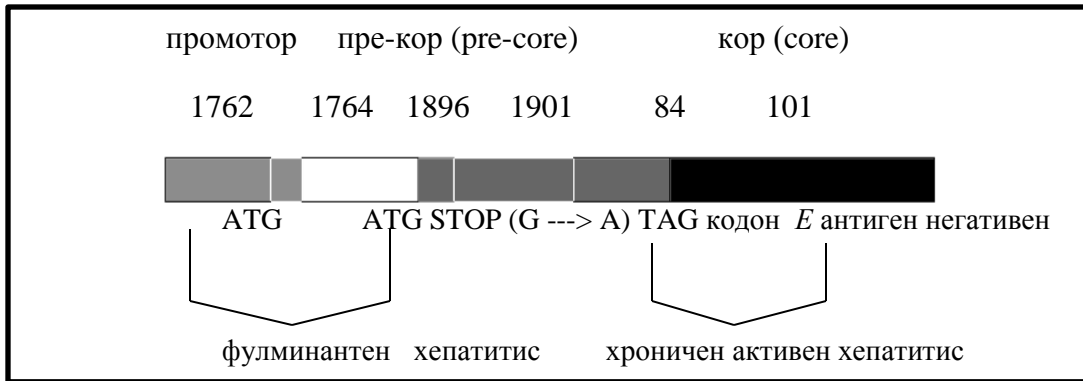
Освен оваа мутација, ХБсАг може да содржи и стоп кодон, кој ја одредува продукцијата на ХБсАг и кој доколку остане неизлачен од хепатоцитот, може да биде тригер на метаболички промени кои се асоцирани со онкогена трансформација, односно има улога во хепатокарциногенезата⁵⁷. Присуството на вакви ХБВ-варијанти со ХБсАг стоп кодон, дури и кај лица со серолошка потврда за помината ХБВ-инфекција, го зголемува ризикот од појава на ХЦЦ за 3-4 пати. Од друга страна, ХБВ-вирусните варијанти со стоп кодон може да имаат и недектибилен ХБсАг во серумот и да се причина за појава на ХБВ-окултна инфекција (ХБсАг-негативни, но ХБВ ДНК-позитивни). Значењето на окултната ХБВ-инфекција е посебно изразено при трансфузиите на крв, трансплантацијата на органи, дијагностицирањето на криптогените хепатални заболувања, како и развојот на ХЦЦ⁵⁸.

Присуството на ХБВ прекор мутација на нуклеотидот 1896, како и мутација која настанува во основниот кор промотор (basal core promotor-BCP) A1762T/G1764A варијанта, се одговорни за континуирана репликација на ХБВ ДНК, дури и по појава на ХБеАг-сероконверзија⁵⁹. Најчестата мутација на позиција 1896 е стоп кодон мутација (ТАГ), која ја оневозможува синтезата на ХБеАг. Како резултат на тоа настанува пролонгирана хронична хепатална инфламација која како последица има прогресивно хепатално оштетување, што во одредени случаи може да доведе и до појава на фулминантен хепатитис. Оваа мутација е најчесто асоцирана со ХБВ-генотиповите Б, Ц и Д. Дистрибуцијата на ХБВ-генотиповите би требало да ја одреди честотата на настанување на ХБеАг-негативни варијанти во различни географски региони (фигура 5)⁶⁰.

ХБцАг е структурален протеин на ХБВ, кој е транслатиран од кор ОРФ и претставува главна компонентата на нуклеокапсидот. Тој претставува важна цел за цитотоксичните Т-клетки на домаќинот, така што настанувањето на мутација во кор промоторот доведува до појава на ХБВ-варијанти кои имаат способност за имунолошко избегнување и можат да се сретнат кај пациенти асимптоматски носители, пациенти со фулминантен хепатитис, пациенти со хроничен хепатитис и ХЦЦ, како и кај пациенти со серолошки негативна ХБВ-инфекција⁶¹.

Се покажало дека пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ кои имаат пре-кор/кор промотор варијанти имаат повисоко серумско ниво на ХБВ ДНК во однос на дивниот, wild тип на вирус, најверојатно како резултат на опишаната способност за имунолошко избегнување⁶².

Мутациите кои настануваат во полимераза генот се асоцирани со резистенција кон спроведената антивирусна терапија, посебно оралните нуклозидни и нуклеотидни аналози, додека мутации во Х-генот се пронајдени кај лица со ХЦЦ⁶³.



Фигура 5: Шематски приказ на поинт мутации на ХБВ-јадрениот и регулаторниот промотор регион. Пронајдени се мутации на нуклеотидот 1762 и 1764 во доменот на кор промоторот и мутација на нуклеотидите 1896 и 1902 на пре-кор регионот кои се асоцирани со фулминантен хепатитис. Постои мутациски жежок регион во кор геномот, кој ги опфаќа кодоните 84-101. Поинт мутации во овој регион најчесто се асоцирани со хроничен активен хепатитис. Овој регион најверојатно претставува таргет-место за целуларниот цитотоксичен Т-имунолошки одговор на домаќинот⁶⁰.

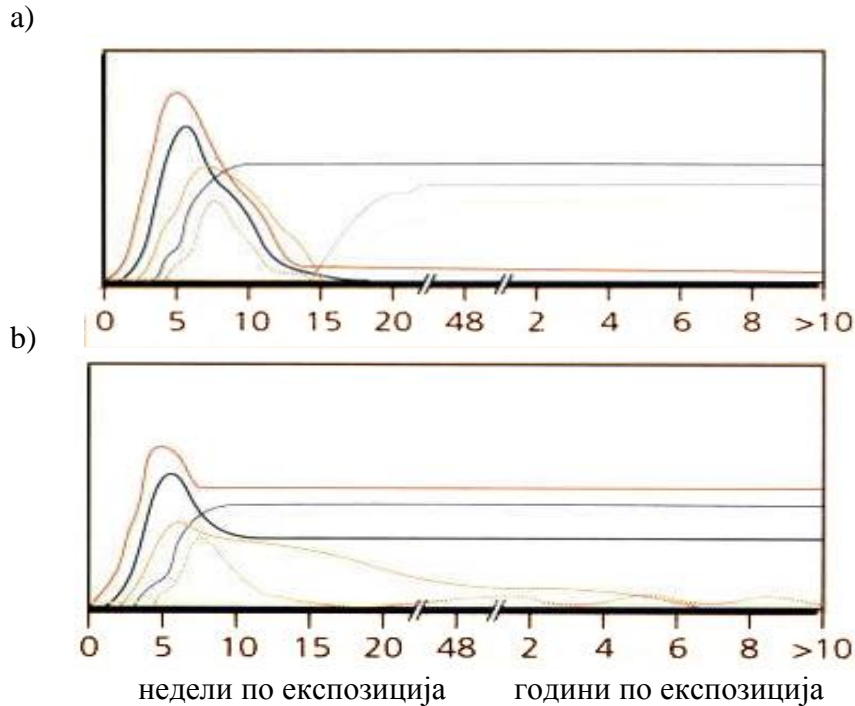
Дијагноза на ХБВ-инфекцијата

За дефинитивна дијагноза на ХБВ-инфекција се користат серолошки и молекуларни тестови. Определувањето на хепаталната некроинфламација се врши преку лабораториско-биохемиски тестови, инвазивни или неинвазивни методи за определување на фиброзата, како и имиџинг-техники.

Серолошки тестови

Вирусни маркери за хепатитис Б ги вклучуваат ХБсАг, ХБцАг и ХБеАг. ХБсАг е првиот вирусен маркер и се детектира во крвните тестови од 6 недели до 6 месеци по настанатата експозиција на ХБВ.

Имунолошки маркери на домаќинот се: антиХБц, антиХБе и антиХБс. Анти ХБц ИгМ е првото антитело што се појавува и детектира во висок титар при акутна инфекција, обично една до две недели од појавата на ХБсАг, исчезнува во тек на 6 месеци, но можно е да перзистира кај пациенти кои имаат хронична ХБВ-инфекција. АнтиХБе се појавува во серумот на инфицираните лица по појавата на антиХБц и неговото присуство корелира со намалена инфективност и резолуција на инфекцијата кај ХБеАг-позитивните пациенти. Како што е опишано погоре, пациентите кои имаат pre core мутации се исто така ХБеАг-негативни. АнтиХБс се јавува по резолуција на акутната ХБВ-инфекција и кај 80 % од лицата се детектира во серумот доживотно, заедно со антиХБц тотал, за сметка на присуство на антиХБц ИгГ. Присуството на антиХБс во титар од >10 ИУ/мл означува протективен имунитет против ХБВ (фигура 6)⁶⁴.



| | | | |
|----------|---|----------|-------|
| HBV DNA | — | anti HBc | — |
| HBeAg | — | anti HBe | — |
| Anti HBs | — | ALT | |
| HBsAg | — | | |

Фигура 6. Прикажани се типичните нивоа на ХБсАг, ХБеАг, АЛТ, ХБВ ДНК, како и антиХБс, антиХБе и антиХБс-антитела кај пациенти со: а) акутна ХБВ-инфекција и б) хронична ХБВ-инфекција⁶⁴.

Молекуларни дијагностички методи

Серумското ниво на ХБВ ДНК може да се определува преку хибридизациски методи, таргет-амплификациски методи (транскрипциски посредувана амплификација, секвенционирање на нуклеински киселини и ПЦР). Во поново време, најчесто употребувана метода е реал тајм полимераза верижна реакција (РТ-ПЦР) со долен лимит на детекција на ХБВ ДНК од 10 ИУ/мл⁶⁴.

Биохемиски маркери

Степенот на некроинфламација се определува преку биохемиските анализи кои вклучуваат одредување на хепаталните ензими: аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспарат аминотрансфераза (АСТ), алкална фосфатаза (АП), гама-глутамил трансфераза (гама-ГТ), билирубинемия (вкупен, директен и индиректен), електрофореза на белковини, комплетна крвна слика, алфа-фетопротеини (АФП)⁶⁴.

Имиџинг-техники

Дијагностичките техники за детекција на хепаталното оштетување вклучуваат: абдоминална ехосонографија, компјутеризирана томографија, магнетна резонанца,

магнетна резонанца еластографија (MRE), форсиран импулс акустичка радијација (ARFI), реал тајм (RT) еластографија, шеар вејв (shear wave) еластографија (SWE), како и транзиентна еластографија (TE)^{65, 66,67}.

Хепатална биопсија

Хепаталната биопсија до скоро претставувала златен стандард за процена на стадиумот на хепаталната болест⁶⁸, меѓутоа таа претставува инвазивна процедура, поврзана со болка и компликации, при што точноста на резултатот не зависи само од големината и квалитетот на примерокот од хепаталното ткаење, туку и од искуството на патологот, што дава можност за интер- и интраобезерваторски грешки, така што хепаталната биопсија во секојдневната клиничка практика сè повеќе се заменува со неинвазивните дијагностички методи⁶⁹.

Природна историја на хепатитис Б-вирусната инфекција

Хепатитис Б-вирусната инфекција има широк дијапазон на клинички манифестации, почнувајќи од асимптоматска инфекција преку типична клиничка слика на акутна манифестна болест со жолтица, која може спонтано да се излекува или да прогредира во различни форми на хронична инфекција, вклучувајќи инактивно ХБсАг-носителство, хроничен хепатитис, цироза и хепатоцелуларен карцином. Познавањето на природната еволуција на хепатитис Б-вирусната инфекција и ризик-факторите за прогресија на болеста е од огромно значење со цел развивање на стратегија за менаџирање и лекување на пациентите. Природната историја и исходот на хепатитис Б-вирусната инфекција е комплексен процес кој зависи од повеќе меѓусебно поврзани фактори, како што се вирусолошките фактори, факторите на домаќинот и факторите на средината^{70,71}.

По однос на вирусолошките фактори, докажано е дека различни генотипови на ХБВ имаат различен клинички исход. Добро познат факт е дека генотиповите Ц и Д на ХБВ предизвикуваат поагресивно хепатално заболување во споредба со генотиповите Д и А. Инфекција со генотип Б е асоцирана со зголемен ризик од развој на ХЦЦ⁷². Вирусните мутации, како што веќе опишавме, се исто така асоцирани со потежок облик и прогресија на хепаталното заболување, а претставуваат и независен ризик-фактор за развој на ХЦЦ⁷³. Нивото на ХБВ ДНК е силен прогностички фактор за развој на цироза и ХЦЦ⁷⁴. Факторите на околината манифестирани како коинфекција со други примарни хепатотропни вируси (ХАВ, ХДВ, ХЦВ) или коинфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ), како и постоење на други, етиолошки различни заболувања на црниот дроб во облик на алкохолно или метаболичко хепатално заболување, исто така играат улога во прогресијата и текот на ХБВ-индуцираната хепатална болест⁷⁵. Улогата на домаќинот, односно имунолошкиот одговор на домаќинот по однос на природниот тек на ХБВ-инфекцијата, е од огромно значење како за спонтаното оздравување во тек на акутната ХБВ-инфекција, така и за прогресијата на болеста кај пациентите со хронична ХБВ-инфекција каде што имунолошкиот одговор на домаќинот е примарниот фактор за хепаталното оштетување.

Возраста во моментот на инфицирање е важен фактор за исходот на ХБВ-инфекцијата; приближно 90 % од лицата кои перинатално ја активираат инфекцијата стекнуваат хронична ХБВ-инфекција, а доколку инфицирањето настане во тек на првите пет години од животот, тој процент изнесува 20 % и се намалува на помалку од 5 % доколку инфекцијата со ХБВ настане кај возрасни лица^{9,71}.

Природна историја на хроничната ХБВ-инфекција

Природната историја на хроничниот хепатитис Б (ХХБ) е комплексна и инфицираните пациенти може да поминат низ неколку фази, кои се разликуваат како по однос на степенот на хепатално оштетување, количината на циркуирачка ХБВ ДНК, така и по брзината на прогресија на хепаталното оштетување кон фиброза, кое може да биде постепено, брзо или спорадично. Хроничниот хепатитис Б е динамичен процес и е тешко да се предвиди каков исход на болеста во тек на времето ќе имаат лицата заболени со оваа хронична инфекција. Познавањето на природната историја на ХХБ е неопходно со цел успешно мониторирање на пациентите и навремено започнување на специфично, каузално, антивирусно лекување⁷⁶.

Во регионите со висока преваленца на ХБВ, инфекцијата најчесто настанува перинатално или во тек на доенечкиот период, односно раното детство. Во земјите со интермедијерно носителство, хроничниот хепатитис Б најчесто настанува со трансмисија во тек на раното детство, најчесто како резултат на блиски домашни контакти. Во земјите со ниска преваленца, ХХБ е болест на младите возрасни лица кои ја стекнуваат инфекцијата како резултат на ризично однесување, сексуални контакти или преку контаминирани игли за инјектирање⁷⁷.

Шематскиот приказ на природната историја на хроничниот хепатитис Б е поделен во пет фази, при што предвид се земени нивоата на аланин аминотрансфераза (АЛТ), нивото на ХБВ ДНК, присуството на ХБеАг, како и присуството, односно отсуството на хепатално оштетување. Не сите пациенти со хронична ХБВ-инфекција имаат и хроничен хепатитис Б (ХХБ). Новата номенклатура е променета врз основа на двете основни карактеристики на хроничитет: инфекција и хепатитис (фигура 7)^{76,78,79}.

Според препораките на ЕАСЛ и ААСЛД, овие фази се именувани како:

ХБеАг-позитивна хронична ХБВ-инфекција - фаза 1: претходно означена како имунотолерантна фаза (ИТ), се карактеризира со присуство на ХБеАг, високи нивоа на ХБВ ДНК и АЛТ која е постојано во референтна граница, согласно со традиционално усвоените *кат оф* (cut off) вредности на АЛТ, која изнесува 40 У/Л. Постои или воопшто нема хепатална некроинфламација или фиброза. Високото ниво на ХБВ ДНК укажува на постоење на можна иницијација на процесот на хепатокарциногенеза уште во оваа фаза⁸⁰. Кај лица кои се инфицирани перинатално, оваа фаза е почеста, пролонгирана, и обично трае 10-30 години. Стапката на спонтанa сероконверзија, односно губење на ХБсАг и

појава на антиХБс антитела е многу ниска и изнесува 2 % за време на првите три години и само 15 % по 20 години од инфицирањето⁸¹. Пациентите во оваа фаза се многу инфективни како резултат на високото серумско ниво на ХБВ ДНК.

ХБеАг-позитивен хроничен хепатитис Б - фаза 2: претходно означена како имуноактивна фаза, се карактеризира со присуство на ХБеАг во серумот, високо ниво на ХБВ ДНК и покачено ниво на АЛТ. Постои умерена, а можна е и изразена хепатална некроинфламација, како и забрзана прогресија кон фиброза. Оваа фаза може да настане по неколку години од првата фаза и вообичаено настанува побрзо кај лица кои се инфицирани како возрасни. Исходот на болеста во оваа фаза е различен – кај дел од пациентите може да настане ХБеАг-сероконверзија со појава на антиХБе-антитела, а истовремено настанува супресија на ХБВ ДНК, при што овие пациенти преминуваат во ХБеАг-негативна фаза на инфекција.

Дел од пациентите во оваа фаза можат да имаат неуспешна имунолошка контрола и да прогредираат кон фазата на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис и долготрајно да останат во оваа фаза. Вообичаено, преминот од имунотолерантната фаза кон фазата на имунолошко чистење настанува во тек на втората, односно третата декада од животот кај пациенти со перинатално активирана ХБВ-инфекција. За време на фазата на имунолошко чистење, стапката на спонтанa ХБеАг-сероконверзија изнесува 10-20 % на годишно ниво⁸².

ХБеАг-сероконверзијата може, но не мора да биде проследена со елевација на серумското ниво на АЛТ. Се смета дека ова биохемиско влошување настанува како резултат на имунолошки посредувана цитоллиза на инфицираните хепатоцити. Зголемувањето на нивото на АЛТ најчесто е претходено со зголемување на серумското ниво на ХБВ ДНК⁸³, што ја поставува хипотезата дека имунолошкото чистење е иницирано или од зголеменото ниво на ХБВ ДНК или од промена на вирусната антигенска презентација (ХБцАг преминува од јадрото во цитоплазмата на инфицираните хепатоцити)⁸⁴. Најголем дел од овие егзацербации на болеста се асимптоматски и се случаен наод при рутинско следење на пациентите со ХХБ. Одреден дел од пациентите пројавуваат симптоми компатибилни за акутен хепатитис и во овој случај можна е грешката од погрешно поставена дијагоза на акутен хепатитис, посебно кај пациенти за кои не постои историја дека имале хронична ХБВ-инфекција⁸⁵. Ваквите егзацербации на АЛТ можат да бидат проследени со зголемување на титарот на антиХБц ИгМ-антитела, што уште повеќе придонесува за погрешно поставување на дијагнозата на акутен хепатитис, како и нивото на алфа-фетопротеин (АФП), поставувајќи сомнение за ХЦЦ^{86,87}.

Кај дел од пациентите, ваквите егзацербации можат да резултираат со појава на хепатална декомпензација, фулминантен хепатитис и хепатална инсуфициенција⁸⁸. Кај мажите е нотирана поголема стапка на егзацербации во однос на жените, без да се знае точната причина за ова, но ваквата зголемена стапка на егзацербации може да е асоцирана

со зголемената инциденца на ХБВ-индуцирана цироза која е нотирана кај мажите^{89,90}. И во оваа фаза, стапката на спонтанa ХБеАг-серконверзија е мала – 10-20 % на годишно ниво^{82,91,92,93}.

ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција - фаза 3: претходно означена како фаза на инактивно носителство, тоа се пациентите кои се ХБе-антиген негативни и имаат присутни антиХБе-антитела во серумот. Најголем дел од пациентите имаат ниско, дури и недектибилно ниво на ХБВ ДНК (<2 000 ИУ/мл), нормално ниво на АЛТ (<40 У/Л) и намалено присуство на хепатална некроинфламација во споредба со пациентите од имуноактивната фаза, доколку се направи хепатална биопсија. Меѓутоа, кај одреден дел од пациентите во оваа фаза може да се сретне и серумско ниво на ХБВ ДНК над 2000 ИУ/мл, но помалку од 20 000 ИУ/мл, и кај оваа група на пациенти, и покрај континуираното нормално ниво на АЛТ, можно е присуство на минимална хепатална некроинфламација или фиброза од низок степен^{94,95}.

Во оваа група на пациенти постои мал ризик за прогресија на болеста кон цироза или ХЦЦ доколку останат во оваа фаза на болеста, но можна е и прогресија на болеста кон ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б⁹⁵. Кај овие пациенти е можна појава на спонтанa сероконверзија на ХБсАг и појава на антиХБс-антитела, но е мала и изнесува од 1 до 3 % на годишно ниво. Најчесто настанува кај пациенти кои имаат ниско ниво на ХБсАг (под 1000 ИУ/мл)⁹⁶.

Поради флукуирачката природа на хроничната ХБВ-инфекција, со цел пациентите да се категоризираат како инактивни носители, потребно е нивно редовно следење, во минимум период од 12 месеци, при што се потребни редовни контроли на серумското ниво на АЛТ на секои три месеци, како и одредување на серумското ниво на ХБВ ДНК барем во два наврата во тек на овој период на следење⁷⁶.

Истовремено, со цел да се олесни овој процес на категоризација на ваквите пациенти, направени се повеќе студии кои укажуваат на прогностичкото значење на квантификацијата на серумското ниво на ХБсАг во комбинација со нивото на ХБВ ДНК во една точка од времето. Определувањето на овие два неивазивни маркера може да помогне во диференцијација на фазата на инактивно носителство во однос на фазата на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис. Се смета дека нивото на ХБсАг <1000 ИУ/мл и серумското ниво на ХБВ ДНК <2000ИУ/мл можат да направат диференцијација на инактивните носители со 94 % дијагностичка точност^{97,98,99}.

ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б - фаза 4: порано означена како имуноактивна ХБеАг-негативна фаза, се карактеризира со отсуство на ХБеАг во серумот и присуство на антиХБеАг-антитела, како и зголемено серумско ниво на АЛТ и ХБВ ДНК. Вообичаено, серумското ниво на ХБВ ДНК кај овие пациенти е пониско во однос на она кај ХБеАг-позитивните пациенти.

Значајна карактеристика на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е тоа што тие се повозрасни, имаат понапредното хепатално оштетување (изразена некроинфламција и хепатална фиброза), и се карактеризираат со флукуирачки вредности на ХБВ ДНК и АЛТ^{76,100}. Кај поголем дел од пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, детектирани се ХБВ-вирусни варијанти во пре-кор и во основниот кор протомор (ВСП) регион кои се причина за нарушена, односно стопирана експресија на ХБеАг^{101,102}.

Кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис можни се повремени сигнификантни покачувања на аминотрансферазната активност и ваквата појава е асоцирана со возраст постара од 30 години, машки пол, како и присуство на пре-кор мутации. Исто така, и во оваа група на пациенти се советуваат редовни контроли на секои три месеци, со цел да се фатат ваквите осцилации на аминотрансферазната активност⁷⁶.

Во оваа фаза на хроничната ХБВ-инфекција многу ретко настанува спонтана ремисија на болеста.

ХБсАг-негативна фаза - фаза 5: резолуција на хроничната ХБВ-инфекција. Дел од пациентите со хронична ХБВ-инфекција стануваат ХБсАг-негативни. Годишната стапка на одложената ХБсАг-елиминација изнесува од 0,5 до 2 %, но кај пациентите од азиските земји е помала и изнесува 0,1 до 0,8 %^{103,104}.

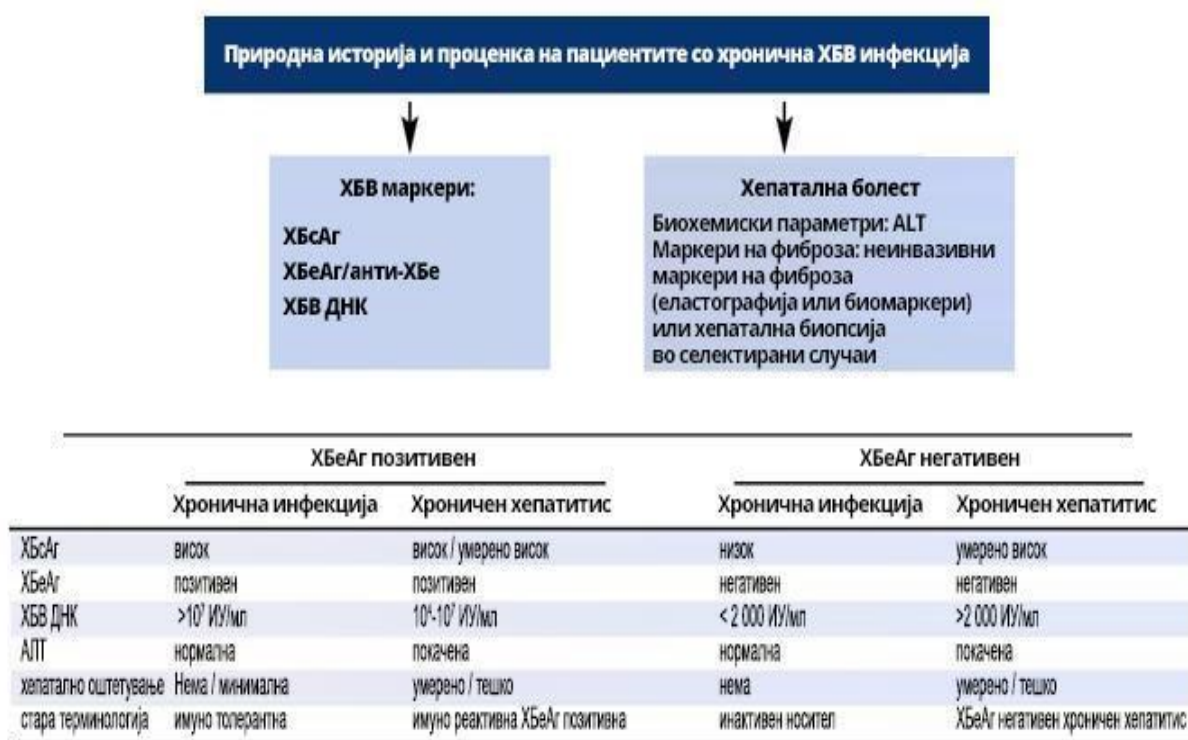
Пациентите во оваа фаза се карактеризираат со отсуство на ХБсАг во серумот и појава на антитела кон ХБцАг (антиХБц-антитела), додека присуството на антитела кон ХБсАг (антиХБс-антитела) е можна, но не и неминовна појава, што се означува како веќе претходно опишаната окултна ХБВ-инфекција. Не треба да се заборави дека кај дел од пациентите, нотираното отсуство на ХБсАг во серумот може да биде резултат на сензитивноста на есејот кој се употребува за детекција, како и дека одреден процент на пациенти може да биде инфицирани со мешавина на дивниот “wild” тип на вирус и ХБВ-варијанти со делеција во преС1-регионот која е асоцирана со намалено производство на ХБсАг¹⁰⁵.

Пациентите во оваа фаза имаат нормално ниво на АЛТ и во најголем број на случаите, но не и секогаш, недетектибилно ниво на ХБВ ДНК. Кај најголем број од пациентите во оваа фаза е детектирана ХБВ ДНК (свДНК) во хепатоцитите. Прогнозата на пациентите во ХБсАг-негативната фаза е добра, ризикот од појава на цироза, хепатална декомпензација или ХЦЦ е минимален и имаат висока стапка на преживување^{106,107}. Сепак, се потенцира дека доколку кај овие пациенти има од претходно настаната цироза, пред појава на елиминација на ХБсАг, ризикот од појава на ХЦЦ постои, посебно кај пациентите кои имале над 50 години возраст во моментот на ХБсАг-негативизацијата¹⁰⁷.

Во услови на имуносупресија, можна е повторна реактивација на ХБВ-репликацијата со повторна појава на ХБеАг и ХБВ ДНК, следено со рекрудесценција на хепаталната болест. Ваквата реактивација може да се презентира со различна по тежина

клиничка слика, од блага и асимптоматска, до тешка со можна појава на фулминантен хепатитис и хепатална инсуфициенција¹⁰⁵.

По ХБсАг-негативизација, можна е појава на фаза на *окултна ХБВ-инфекција*, која, всушност, означува состојба на отсуство на ХБсАг од серумот на пациентот и присуство на мало, едвај детектибилно ниво на ХБВ ДНК во црниот дроб, или комплетно отсуство на ХБВ ДНК во серумот (<20ИУ/мл)¹⁰⁸. Како што веќе напомниме, клиничкото значење на оваа фаза се огледа кај пациенти кои се имунокомпромитирани или кои примаат цитотоксична терапија.



Фигура 7. Шематски приказ на природната историја и проценката на пациентите со хронична ХБВ-инфекција, базирана врз основа на ХБВ ДНК и маркерите на хепаталното заболување⁷⁸

Фазите во тек на природната историја на хроничната ХБВ-инфекција се од големо значење по однос на клиничкиот пристап, потребата од изведување на хепатална биопсија и носење на одлука за започнување на антивирусна терапија, и покрај тоа што не секогаш е лесно да се направи диференцирање помеѓу овие клинички фази. Особен проблем претставува разликувањето на фазата на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б и состојба на инактивно носителство. Се наметнува и потребата од усвојување на неинвазивни процедури кои ќе го овозможат диференцирањето помеѓу овие два стадиума, а истовремено ќе се и одраз на хепаталната хистологија. Еден од овие неинвазивни маркери претставува серумското ниво на ХБсАг; квантитативен ХБсАг(qХБсАг, ХБсАгQ).

Квантитативен ХБс-антиген

Постојат поголем број на студии кои укажуваат на прогностичкото значење на квантификацијата на серумското ниво на ХБсАг во комбинација со нивото на ХБВ ДНК во една точка од времето, која може да помогне во диференцијација на фазата на инактивно носителство во однос на фазата на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис^{97,109,110,111}.

Количината на квантитативниот ХБсАг варира во тек на различните фази на хроничната ХБВ-инфекција заедно со серумското ниво на ХБВ ДНК. Се смета дека квантитативниот ХБсАг претставува сурогат-маркер и е одраз на количината на транскрипциската активност на ковалентно затворената циркуларна ДНК во хепатоцитите (сссДНК), која е перзистентната интрахепатална форма на ХБВ ДНК. Истовремено, определувањето на корелацијата помеѓу ХБВ ДНК и нивото на квантитативниот ХБсАг го олеснува разбирањето и следењето на природната историја на хроничната ХБВ-инфекција и ја потенцира улогата на qХБсАг како важен биомаркер во следењето на одговорот на ординираната антивирусна терапија. Квантификацијата на ХБсАг ни овозможува различна, но комплементарна информација која може да ни помогне во поединечна оценка на фазата на хроничната ХБВ-инфекција, следење и евалуација на прогресијата на хепаталната болест^{98,111,112, 113}.

За полесно разбирање на улогата на квантитативниот ХБсАг во патогенезата и природната историја на хроничната ХБВ-инфекција ќе направиме едно кратко сумирање на неговата функција. Имено, примарна улога на ХБсАг е да ја обвие површината на вирусот на ХБ. Со помош на ХБсАг, ХБВ се атхерира на клеточната мембрана со цел да го започне процесот на инфилтрирање. ХБВ навлегува во јадрото на хепатоцитот, ја произведува сссДНК и ја започнува вирусната репликација. ХБсАг настанува од ХБВ ДНК и се интегрира во геномот на клетката домаќин, или преку ензимите на домаќинот, или преку транслација на транскрипциски активната сссДНК. Како што е добро познато, сссДНК претставува микрохромозом кој има улога на вирусна матрица и учествува во постојаното обновување на количеството на ХБсАг неопходно за постигнување на одржлива хронична ХБВ-инфекција. Неопходно е да се потенцира дека сссДНК го синтезира ХБсАг независно од тоа дали има или нема репликација на вирусот. Вака производниот ХБсАг понатаму се секретира во циркулацијата на домаќинот (фигура 8)¹¹⁴.

Пациентите со ХХБ кои се ХБеАг-позитивни имаат повисоко ниво на qХБсАг во однос на пациентите кои се ХБеАг-негативни, што кореспондира со сознанието дека нивото на сссДНК кај пациентите со ХХБ кои се ХБеАг-позитивни е повисоко во однос на пациентите кои се ХБеАг-негативни^{115,116}. Определувањето на количеството на сссДНК е тешко и непрактично со оглед на тоа што е изводливо само на материјал добиен со хепатална биопсија, така што квантификацијата на сссДНК се изведува индиректно, со определување на нивото на сурогат-маркерот, односно определување на нивото на квантитативниот ХБсАг. Определувањето на серумското ниво на ХБсАг во поново време е

стандардизирано, што овозможува негово полесно квантифицирање и употреба во секојдневната клиничка практика¹¹⁷.

Намалувањето на серумската ХБВ ДНК е директен одраз на намалувањето на вирусната репликација, додека намалувањето на серумскиот ХБсАг ја означува намалената транскрипциска активност на интрануклеарната ссДНК и интегрираните јадрени ДНК-секвенци (фигура 8)^{112,114}.

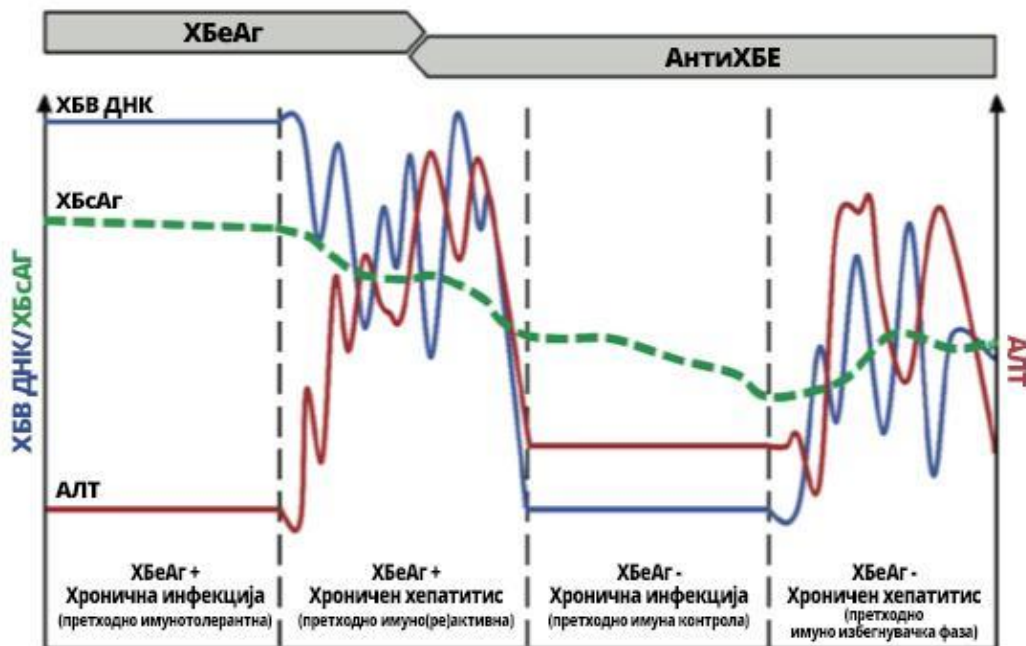


Фигура 8. Шематски приказ на корелацијата помеѓу ХБсАг, ХБВ ДНК и ссДНК¹¹⁴.

Клиничкото значење на квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ)

Определување на фазите на болеста на ХБВ-инфекцијата

Нивото на квантитативниот ХБсАг варира во тек на природната историја на ХБВ (фигура 9)^{118, 119}. Познато е дека нивото на qХБсАг е различно за време на различните фази на ХБВ-инфекција, при што нивото на qХБсАг прогресивно се намалува одејќи од имунотолерантната фаза кон фазата на инактивно носителство. Диференцирањето на пациентите инактивни носители (ИН) и пациентите со ХБе-антиген негативен ХХБ е особено тешко поради сличниот лабораториско-биохемиски и серолошки профил. Нивото на qХБсАг е значително пониско кај пациентите кои се инактивни носители на ХХБ. Веќе истакнавме дека квантификација на ХБсАг и ХБВ ДНК во една точка од времето (ХБсАг <1000 ИУ/мл и серумско ниво на ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл) овозможува идентификација на пациентите инактивни носители со дијагностичка точност од 94 %, сензитивност од 91 %, специфичност од 95 %, 87,9 % позитивна предиктивна вредност и 69,7 % негативна предиктивна вредност^{98, 99, 120}.



Фигура 9. Шематски приказ на флукуациите на серумската ХБВ ДНК (сина линија), АЛТ (црвена линија) и нивоата на qХБсАг (испрекината зелена линија) во тек на различните фази на болеста на ХХБ¹¹⁸.

Квантитативен ХБсАг и ХБВ-генотип

Покажано е дека има разлика во титарот на qХБсАг во зависност од ХБВ-генотипот. Така, пациентите инфицирани со ХБВ-генотип А и Д имаат значително повисок титар во однос на пациентите инфицирани со други генотипови. Ова е особено карактеристично за земјите од Медитеранскиот Регион и Европа, каде што спаѓа и Р Македонија. За време на интерферонска терапија, нивото на qХБсАг е различно кај различни генотипови, и за секој генотип посебно е определена различна кат-оф вредност со цел определување на позитивната предиктивна вредност за поволен исход од спроведената терапија^{98,118}.

Квантитативен ХБсАг и ниво на ХБВ ДНК

Поголем број на студии укажуваат дека постои значајна корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК. Квантификацијата на ХБВ ДНК со полимеразата верижна реакција (PCR) е стандардизиран процес, кој е дел од рутинската дијагностика на пациентите со ХХБ. Редукцијата на нивото на ХБВ ДНК е одраз на намалена вирусна репликација. Намалувањето на нивото на ХБсАг е одраз на намалена транслација на мРНК, која е формирана со транскрипциската активност на сссДНК или интегрираните секвенци⁹⁷. Се смета дека постои значителна корелација помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК кај пациентите со ХБсАг-позитивен ХХБ, за разлика од пациентите со ХБсАг-негативен ХХБ во различните фази од природната историја на ХХБ. Од друга страна, установена е значајна корелација помеѓу qХБсАг и нивото на ХБВ ДНК кај пациенти со ХБсАг-негативен хроничен хепатитис Б кои се во имунотолерантна фаза на болеста и се

посочува дека qХБсАг и ХБВ ДНК треба да се употребат како предиктори за исходот на болеста кај пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ доколку се употребат заедно, посебно ако се измерат во една точка од времето^{98,121}.

Квантитативен ХБсАг и ХБсАг-негативизација

Квантитативниот ХБсАг е добар предиктор за ХБсАг-негативизација. Намалувањето на нивото на ХБсАг за 1 лог ИУ/мл (10 ИУ/мл) укажува на подобрена имунолошка контрола на домаќинот во однос на ХБВ-инфекцијата. Се смета дека ниското ниво на qХБсАг, само по себе, или во комбинација со нивото на ХБВ ДНК може да ја предвиди ХБсАг-негативизацијата кај пациенти со ХХБ-генотип Б или Ц. Пациентите кои имаат пониско базално ниво на qХБсАг, имаат многу поголема шанса за ХБсАг-негативизација во однос на пациентите кои имаат повисоко ниво на qХБсАг. Најдено е дека при 5-годишен период на следење на пациентите со ХХБ, можна е предикција и на ХБс-сероконверзија (појава на антиХБс-антитела) и до 10 %, а се зголемува на 23 % во тек на 8-годишен период на следење^{115,122}.

Квантитативен ХБсАг, степен на хепатално оштетување и ХЦЦ

Одредени студии укажуваат дека пониското ниво на qХБсАг е асоцирано со понапредната фиброза кај пациенти со ХБеАг-позитивен ХХБ кои се нелекувани. Ваквата негативна корелација се објаснува со постоење на намалена хепатална маса кај пациентите со понапредната фиброза и, следствено, намалена продукција на ХБсАг¹²³. Кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ не е пронајдена значајна корелација помеѓу qХБсАг и степенот на фиброза, но е установено дека пациентите со цироза, исто така, имаат помало ниво на qХБсАг. Се смета дека ова делумно се должи и на постоењето на ХБВ-вирусни варијанти со мутации во преС/С регионот кои спонтано се јавуваат како резултат на подолготрајното траење на инфекцијата, а не само како резултат на намалена црнодробна маса⁹⁸.

Квантитативниот ХБсАг може да се употреби и за евалуација на ризикот од појава на ХЦЦ. Со зголемувањето на нивото на qХБсАг, се зголемува ризикот од појава на ХЦЦ. Кај пациенти со ниско ниво на ХБВ ДНК, зголемувањето на qХБсАг е независен ризик-фактор за појава на ХЦЦ¹²⁴. Согласно со тековните сознанија, ризикот од ХЦЦ е асоциран со машки пол, возраст над 50 години, постоење на мутации во пре-кор и базал кор промотор регионот, ХБ преС вирусни варијанти, високо ниво на АЛТ, ХБВ ДНК ≥ 2000 ИУ/мл и qХБсАг >1000 ИУ/мл кај пациенти со ниска ХБВ ДНК-виремија¹²⁵.

Квантитативен ХБсАг и антивирусна терапија

Мониторирањето на одговорот од ординираната антивирусна терапија кај пациенти со ХХБ може да се спроведува и со определување на серумското ниво на qХБсАг. Цел на интерферонската терапија е уништување на инфицираните хепатоцити што доведува до намалување на нивото на сссДНК, а согласно со тоа се намалува и нивото на qХБсАг. Со намалување на нивото на qХБсАг за повеќе од 1 лог ИУ/мл (10 ИУ/мл), се зголемува

шансата за ХБсАг-негативизација за цели 30 %, што посочува на поволен тераписки одговор и кај ХБеАг-позитивните и кај ХБеАг-егативните пациенти со ХХБ^{115,126}.

Мониторирањето на нивото на qХБсАг може да се употреби за следење на терапискиот одговор кај пациенти кои примаат интерферонска терапија и нејзино индивидуализирање, посебно кај пациентите кои се инфицирани со ХБВ-генотип Д. Се смета дека ниво на qХБсАг <10 ИУ/мл, на крајот од спроведена терапија со пегилиран интерферон, укажува на 52 % веројатност за ХБсАг-негативизација⁹⁸. Намалување на нивото на qХБсАг е обсервирано и кај пациентите со ХХБ кои примаат орална нуклеоз(т)идна терапија, но регресијата на серумското ниво на qХБсАг е во помала мера и се одвива со побавна динамика во однос на пациентите кои се лекувани со интерферонска терапија. Ниското ниво на qХБсАг пред започнување на антивирусната терапија, следено со брзо намалување на нивото на qХБсАг по третиот месец од започнувањето на терапијата, е добар предиктор за поволен тераписки одговор^{115,127}. Кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, нивото на qХБсАг може да се употреби како момент на одлука за прекин на антивирусната терапија⁹⁸.

Квантитативен ХБсАг и проценка на пациенти со ХХБ

Кај пациентите со ХБеАг-позитивен хроничен хепатитис Б, нивоата на qХБсАг и ХБВ ДНК се високи. Иако пониското ниво на qХБсАг е асоцирано со состојба на имунолошко чистење и понапредната хепатална фиброза, клиничкото значење на qХБсАг во вакви случаи е ограничено, така што проценката за ризикот од ХЦЦ и носењето на одлука за започнување на антивирусна терапија мора да се базира и врз основа на биохемиските анализи и резултатот од хепаталната фиброза. Кај пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ, ниво на qХБсАг над 1000 ИУ/мл е асоцирано со зголемен ризик од прогресија на болеста, развој на ХЦЦ, како и зголемен ризик од појава на биохемиска егзацербација на болеста и прогресија кон цироза. Одлуката за започнување на антивирусна терапија може да биде базирана врз основа на нивото на qХБсАг, но и овде мора да се земат предвид резултатите од биохемиските анализи и хепаталната фиброза. Улогата на qХБсАг е јасно дефинирана кај пациенти со ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл и без хепатална фиброза и qХБсАг <1000 ИУ/мл, со што јасно се дискриминираат пациентите инактивни носители кои имаат низок ризик од ХЦЦ. Ниво на qХБсАг <100 ИУ/мл е асоцирано со зголемена шанса од спонтаната ХБсАг-негативизација⁹⁸.

Секвели и прогноза на хроничната ХБВ-инфекција

Секвелите на ХХБ варираат од состојба на хронично инактивно носителство до развој на цироза, хепатална декомпензација, хепатоцелуларен карцином, појава на екстрахепатални манифестации и смртен исход. Полоша прогноза имаат пациентите кои потекнуваат од ендемските географски региони. Евалуација на прогресија на болеста во тек на 5-годишен период укажува дека кај 12-20 % од пациентите има појава на цироза, кај 20-23 % се јавува развој на компензирана цироза и хепатална декомпензација, а кај 6-15 %

– појава на ХЦЦ. Кумулативната стапка на преживување изнесува 85 % во тек на 5-годишен период на следење кај пациенти со компензирана цироза, додека кај пациенти со декомпензирана цироза изнесува од 55 до 70 % во тек на првата година на следење и се намалува на 14 до 35 % на крајот од петтата година. Кај нелекуваните пациенти со ХХБ, изнесува до 1 % кумулативно во тек на 5-годишен период кај пациенти без цироза, додека кај пациенти со компензирана цироза изнесува 14-20 %, при што главна причина за морталитет се хепаталната декомензација и појавата на ХЦЦ (фигура 10)¹²⁸.

Прогностичките фактори кои имаат удел во прогресијата на болеста се поделени на: фактори на домаќинот, вирусолошки фактори и фактори на околината^{128,129}. Хепатитис Б-вирусно асоцирани фактори се: ХБеАг, нивото на ХБсАг и ХБВ, како и хепатитис Б-вирусниот генотип. Присуство на кор промотор и преС хепатитис Б-вирусни варијанти е, исто така, асоцирано со понапредната хепатална болест и зголемен ризик од ХЦЦ.

Влијанието на ХБеАг

Пациенти кои имаат пролонгирана фаза на репликација, односно ХБеАг-позитивните пациенти, имаат полоша прогноза во поглед на развој на цироза и ХЦЦ^{128,130}. Во оваа фаза на ХХБ чести се рекурентни егзацербации на болеста, при што или директно или индиректно, преку имунолошки посредуваното хепатално оштетување се зголемува ризикот од фиброза, цироза и ХЦЦ. Администрација на антивирусни лекови со последователна супресија на ХБВ-репликацијата, како и можна ХБсАг-елиминација е следено со подобрување на црнодробното заболување дури и кај пациенти со декомпензирана цироза¹³¹.

Влијанието на ХБВ ДНК

Пациентите со ХХБ кои имаат високо серумско ниво на ХБВ ДНК имаат зголемена инциденца на цироза, ХЦЦ и морталитет¹³². Кај пациенти со високо вирусно оптоварување (>2000 ИУ/мл), нивото на ХБВ ДНК е најважен вирусолошки предиктор за прогресија на болеста, додека кај пациенти со ниско вирусно оптоварување (ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл), предиктивно значење има серумското ниво на квантитативниот ХБсАг¹²⁹.

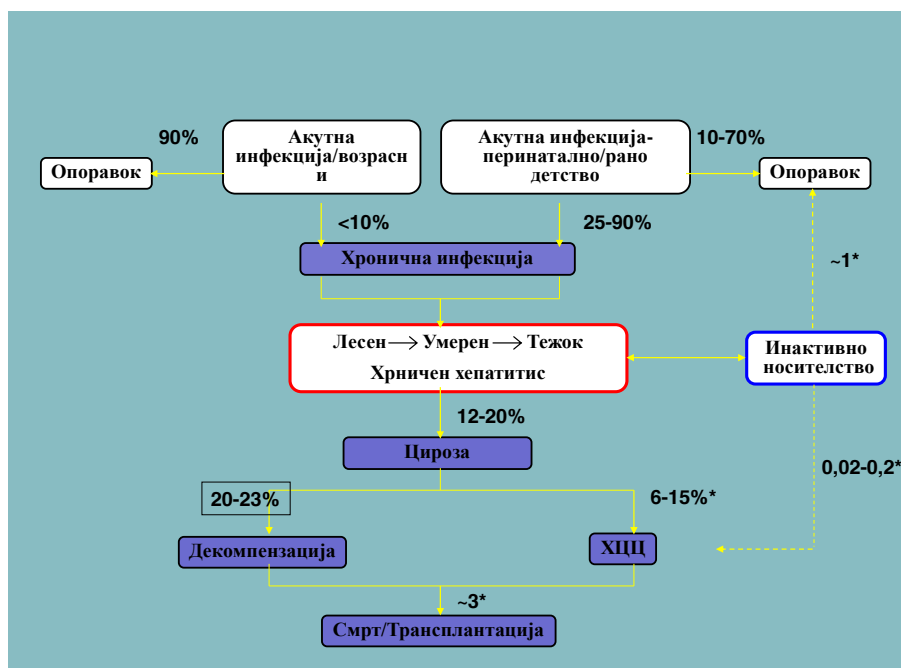
Влијанието на квантитативниот ХБсАг

Пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ кои имаат ниско вирусно оптоварување, но високо серумско ниво на ХБсАг (над 1000 ИУ/мл), имаат зголемен ризик од прогресија на болеста и ХЦЦ. Серумско ниво на qХБсАг >1000 ИУ/мл е асоцирано со зголемен ризик од прогресија на болеста во ХБеАг-негативен хепатитис, биохемиска егзацербација на болеста и развој на цироза¹³³.

Фактори поврзани со домаќинот кои имаат улога во прогресија на ХБВ-инфекцијата се: пол, возраст, дијабетес, коинфекција со други хепатотропни вируси (ХЦВ, ХДВ, ХИВ), а од фактори поврзани со околината најчесто асоцирани се алкохолот и цигарите.

Екстрахепатални манифестации

Екстрахепаталните манифестации кај пациентите со ХХБ се јавуваат кај 10-20 % од случаите и во основа претставуваат болест на циркулирачки имуни комплекси. Најчести екстрахепатални манифестации се: полартеритис нодоза (ПАН) и гломерулонефритис. Опишани се случаи и на апластична анемија, но не со висока инциденца. Клинички, полиартеритис нодоза кај пациентите со ХХБ се манифестира со малаксаност, слабост, артралгии, кожни лезии, абдоминална болка, бубрежна инсуфициенција и хипертензија. Каузалната антивирусна терапија за ХХБ доведува до повлекување на симптомите асоцирани со ПАН¹³⁴. Гломерулонефритисот како екстрахепатална манифестација е позачестен кај децата, и најчесто се презентира како нефротска протеинурија. Во најголем дел од пациентите настанува спонтанa ремисија, поврзана со ХБеАг-сероконверзија, но кај возрасните пациенти можна е и прогресија на болеста до бубрежна инсуфициенција¹³⁵.



Фигура 10. Шематски приказ на прогресијата и секвелите на ХБВ-инфекцијата¹²⁸

Терапија на хроничната ХБВ-инфекција

При лекувањето на хроничниот хепатитис Б не може да се постигне оптимална вирусолошка и имунолошка контрола, ниту постои можност за комплетна елиминација на ХБВ, како резултат на перзистирањето на сссДНК во јадрото на инфицираните хепатоцити, одржување на низок степен репликација на ХБВ за време на антивирусната терапија, како и постоење на дисфункционален хепатитис Б специфичен антивирусен имунитет. Кај лекуваните пациенти постои висока стапка на релапс по спроведена антивирусна терапија и сè уште нема јасно дефинирани насоки кога да се прекине антивирусната терапија, посебно кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б. Тековните терапевски стратегии во лекувањето на пациентите со ХХБ се насочени кон подобрување на квалитетот на животот и продолжување на животниот век преку превенција на прогресија на болеста кон цироза, декомпензирана цироза, хепатална инсуфициенција, превенција на развој на ХЦЦ и смртен исход^{3,78,79}.

Со достапните терапевски можности за лекување на ХХБ многу ретко се постигнува ХБсАг-негативизација и антиХБс-сероконверзија^{78,79,136}. Постигнувањето на ХБсАг-негативизација и антиХБс-сероконверзија означува состојба на „функционално“ излекување и се означува како момент за прекин на антивирусната терапија со исклучок кај пациентите кои имаат декомпензирана цироза или кај пациенти кои се на цитотоксична и имunosупресивна терапија. Постигнувањето на одржлива вирусна супресија е асоцирано со нормализација на серумската АЛТ, губење на ХБеАг со или без појава на антиХБе-антитела и подобрување на хепаталното оштетување. Сите пациенти со потврдена хронична ХБВ-инфекција се кандидати за каузална антивирусна терапија. Со оглед на тоа што хроничната ХБВ-инфекција е динамичен процес кај која се менуваат фазите на болеста, неопходно е редовно мониторирање на сите пациенти со ХХБ, посебно оние групи на пациенти кај кои не е неопходно антивирусно лекување, а тоа се пациентите во имунотолерантна фаза и пациентите инактивни носители. Неопходно е точно дефинирање на серолошки и вирусолошки маркери на хроничната ХБВ-инфекција со чија помош ќе се овозможи правилна евалуација на пациентите со ХХБ во една точка од времето и ќе овозможи селекција на пациенти – кандидати за антивирусна терапија^{137,138}.

Транскрипциски активната сссДНК во многу поголема мера го рефлектира нивото на ХБсАг отколку нивото на ХБВ-репликација. Како што веќе посочивме, квантитативниот ХБсАг (qХБс, ХБАгQ) може да се употреби како тест за неинвазивно определување на количината на вирусната ХБВ ДНК во хепатоцитите. Намалувањето на нивото на qХБсАг е добар показател на терапевскиот ефект и овозможува првична проценка на терапевскиот ефект врз сссДНК, што претставува момент од интерес во процесот на ХБВ-елиминација^{3,78,79}.

Индикациите за терапија на пациенти со ХХБ се заеднички и за ХБеАг-позитивниот и за ХБеАг-негативниот ХХБ, и се базираат на комбинација на три критериуми: висината на ХБВ ДНК, серумското ниво на АЛТ и тежината на хепаталната болест. Според податоците од различни студии се смета дека qХБсАг <1000 ИУ/мл, во

корелација со нивото на аминотрансферазната активност и ниското ниво на ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл, може да укаже на минимален ризик од развој на прогресивно хепатално оштетување кај пациентите со ХХБ. Квантификацијата на серумскиот ХБсАг, воедно, може да ја намали потребата од изведување на хепатална биопсија кај пациенти кои континуирано имаат лесно зголемено ниво на АЛТ и ниско ниво и на ХБсАг и на ХБВ ДНК. За пациентите кои имаат qХБсАг над cut off-от, qХБсАг>1000 ИУ/мл ќе биде потребно почесто мониторирање за да се детектира реактивација на болеста^{98,112,139}.

Постојат два различни терапевски пристапа во лекувањето на пациентите со ХХБ^{3,140, 141,142}.

1. временски дефинирана антивирусна и имуномодулаторна интерферонска терапија. За возрасни пациенти се препорачува лекување со пегилиран интерферон алфа 2 а, додека кај деца интерферон алфа 2б;
2. временски неограничена терапија со нуклеоз(т)идни аналози (НА) со кои успешно постигнуваат некуративна супресија на вирусната репликација.

Одговорот на ординираната терапија може да биде вирусолошки, серолошки, биохемиски и хистолошки^{3,78,79}.

Вирусолошкиот одговор при терапија со НА-лекови се дефинира со недетектибилна ХБВ ДНК, одредено преку РТ-ПЦР. Примарен нон-респондер се дефинира како отсуство на намалување на ХБВ ДНК за помалку од 1лог10 ИУ/мл по тримесечна терапија, додека парцијален вирусолошки одговор е кога има намалување на ХБВ ДНК за повеќе од 1лог10 ИУ/мл, но вирусот е сè уште детектибилен 12 месеци по спроведената терапија. Вирусолошки breakthrough се дефинира со зголемување на нивото на ХБВ ДНК за повеќе од 1лог10 ИУ/мл во споредба со најниската вредност на ХБВ ДНК за време на терапија. ХБВ-резистенција се дефинира со селекција на ХБВ-мутантни варијанти кои имаат мален одговор кон лековите од групата на НА. Кај пациенти кај кои е прекинато лекувањето со НА, одржлив вирусолошки одговор е дефиниран со серумска ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл, определено најмалку 12 месеци по спроведена терапија. За терапија со пегилиран интерферон, вирусолошкиот одговор е дефиниран со серумско ниво на ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл на крајот од спроведената терапија. Одржлив вирусолошки одговор е дефиниран со серумска ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл, определено најмалку 12 месеци по спроведена терапија^{3,78,79}.

Серолошки одговор за ХБеАг е ХБеАг-негативизација и појава на ХБеАг-сероконверзија, односно појава на антиХБе (само кај пациентите кои се ХБеАг-позитивни). Серолошки одговор за ХБсАг е ХБсАг-негативизација и појава на ХБсАг-сероконверзија, односно појава на антиХБс (за сите пациенти со ХХБ)^{3,78,79}.

Биохемискиот одговор е дефиниран со нормализација на нивото на АЛТ, базирано на традиционалната cut off вредност од 40 У/Л^{3,78,79}.

Хистолошкиот одговор е дефиниран со намалување на некроинфламаторната активност и отсуство на прогресија на фиброза, споредено со наодот пред започнување на антивирусна терапија^{3,78,79}.

Тековно достапни и одобрени за лекување на пациенти со хроничен хепатитис Б се следниве лекови: интерферон алфа и шест нуклеозидни, односно нуклеотидни (НА) лекови, и тоа: ламивудине, адефовир, ентекавир, телбивудин, тенофовир диповоксил и тенофовир алфенамид^{3,56,78,79}. Поновите лекови од оваа група, ентекавир (ЕТВ), тенофовир диповоксил фумарат (ТДФ) и тенофовир алфенамид (ТАФ), имаат висока генетска бариера со што се избегнува процесот на вирусна резистенција и се лекови на избор од групата на НА^{143,144}.

Со пегилираниот интерферон се постигнува одржлив вирусолошки одговор кај 30 % од пациентите со ХБеАг-позитивен ХХБ и 40 % кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, меѓутоа лекувањето со интерферон е придружено со бројни несакани ефекти¹⁴⁵. Од друга страна, лековите од групата на НА се толерираат добро, имаат ретки несакани ефекти, овозможуваат ефективна супресија на репликацијата на ХБВ, но многу ретко се постигнува ХБсАг-сероконверзија, така што е потребна долготрајна, во некои случаи и доживотна терапија, со цел одржување на континуирана вирусна супресија^{138,146}.

Кај пациентите со ХБеАг-позитивен ХХБ, преттретман прогностички фактори за одговор кон ординираната терапија се возраста, полот, АЛТ, ХБВ ДНК и квантитативниот ХБсАг. qХБсАг се употребува како серолошки маркер за индивидуализација на терапијата и поставување на стоп-правила, а е и предиктор на ХБеАг-сероконверзија. Доколку во тек на 12. недела од терапијата има намалување на нивото на qХБсАг под 1500 ИУ/мл се означува како позитивна предикција за ХБеАг-сероконверзија и терапијата треба да се продолжи. Ниво на qХБсАг >20 000 ИУ/мл кај ХБВ-генотип Б и Ц и отсуство на негово намалување кај ХБВ-генотип А и Д во тек на 12. недела од интерферонска терапија е проследено со тераписки неуспех^{145, 147}.

Вирусолошкиот одговор на НА-лекови кај пациентите со ХБеАг-позитивен ХХБ-одговор се дефинира со недетектибилна ХБВ ДНК одредено преку РТ-ПЦР. Кај пациентите кои имаат многу висока виремија, а се на терапија со НА, понекогаш е потребно подолго од 12 месеци за да се постигне ХБВ ДНК-негативизација. Најчесто пациентите со ХБеАг-позитивен ХХБ имаат ниско ниво на АЛТ, но можно е уште поголемо намалување на аминотрансферазното ниво во тек на терапијата. Одговорот кај спроведената перорална терапија со НА се мери преку нивото на ХБВ ДНК, ХБеАг и qХБсАг, макар што во оваа група на пациенти намалувањето на нивото на qХБсАг оди бавно во текот на времето. Во тек на 5-годишен период на следење кај пациенти на НА, постои 99 % кумулативна веројатност за вирусолошки одговор и 50 % веројатност за ХБеАг-негативизација¹⁴⁸. Појавата на ХБеАг-сероконверзија со детектибилни антиХБе-антитела е индикација за стопирање на антивирусната терапија со НА по 6, но најчесто по 12 месеци од спроведената терапија. Кај овие пациенти, неопходно е редовно

мониторирање и следење на нивото на ХБВ ДНК и АЛТ и доколку има покачување на овие вредности, неопходно е повторно воведување на орална антивирусна терапија^{3,138}.

ХБеАг-негативниот ХХБ претставува почеста, прогресивна и тешка за лекување фаза на хроничната ХБВ-инфекција³. Крајна цел е перзистентна супресија на вирусната репликација со цел да се спречи прогресијата на хепаталното заболување. Пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, лекувани со пегилиран интерферон, постигнуваат супресија на вирусолошката репликација во 20 % и елиминација на ХБсАг во приближно 30 % при долготрајно следење на лекуваните пациенти^{3,79,138,147}. И овде, лекувањето со пегилиран интерферон е следено со бројни несакани ефекти кои се јавуваат кај приближно 30 % од пациентите. Со комбинација на пет варијабли: ХБВ-генотип, ХБВ ДНК, АЛТ, qХБсАг и возраста, се овозможува формирање на скоринг-систем кој ги идентификува пациентите со висок и низок позитивен вирусоски одговор кон ординираната терапија со пегилиран интерферон. Отсуството на намалување на qХБсАг за повеќе од 2лог10 ИУ/мл (200 ИУ/мл), во комбинација со отсуство на намалување на нивото на ХБВ ДНК на 12. недела од терапијата кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, е предиктор за негативен вирусолошки одговор кај пациентите со ХХБ-генотип Д, што овозможува прекин на терапијата^{3,138,147}.

Кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, третирани со лекови од групата на НА кои имаат висока бариера на вирусна резистенција (ентекавир, тенофовир дипивоксил и тенофовир алафенамид fumarate), се постигнува вирусолошка супресија во 90 % од пациентите, а нормализација на нивото на АЛТ кај 70 % по една година спроведена терапија³. Стапката на ХБсАг-елиминација, која е крајна цел во лекувањето на пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, е многу ниска и изнесува под 1 %. Со оглед на тоа што терапијата со НА не доведува до ХБВ-ерадикација и ретко резултира со ХБсАг-негативизација, тековните препораки се за доживотна терапија со НА кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ^{3,146,148}. Прекин на терапијата со НА се препорачува само кај пациенти кај кои се постигнува ХБсАг-негативизација^{149,150,151}.

Стапката на намалување на нивото на qХБсАг за време на терапијата со НА е предиктор за ХБсАг-негативизација. Намалувањето на нивото на ХБсАг за повеќе од 2лог10 ИУ/мл по една година од спроведена терапија е асоцирано со помала стапка на релапс по поминати една до две години од прекин на терапијата со НА (15 % vs 85 % кај пациенти со qХБсАг >2лог10 ИУ/мл на крај од терапија). Направената метаанализа на повеќе ретроспективни студии сугерира дека одредени пациенти кај кои има намалување на нивото на qХБсАг за 2лог 10 ИУ/мл, односно нивото на qХБсАг <100 ИУ/мл, можат да имаат одржлива вирусолошка контрола на ХБВ и по прекин на долготрајната терапија со НА^{150,151,152,153}.

МОТИВ

Република Македонија сè уште спаѓа во земјите со интермедијерно носителство на хроничната хепатитис Б-вирусна инфекција. Воведувањето на вакцинацијата против хепатитис Б во 2004 година во рутинскиот вакцинален календар сè уште го нема изразено својот ефект врз општата популација, кој би се манифестираше со намалување на инциденцата и преваленцата на хепатитис Б-вирусната (ХБВ) инфекција, како акутната така и хроничната форма. Врз основа на досега иследуваните пациенти приметено е дека во Р Македонија преодоминира ХБеАг-негативниот облик на хроничната ХБВ-инфекција, која има непредвидлив тек и исход. Хроничната ХБВ-инфекција претставува динамичен процес кој е одраз на интеракцијата помеѓу репликацијата на ХБВ и имунолошкиот одговор на домаќинот. Поради ваквата посебна динамика и еволуција на ХБВ-инфекцијата и постојниот меѓусооднос на ХБВ и домаќинот, може да се констатира дека не сите пациенти со хронична ХБВ-инфекција имаат и хроничен хепатитис. Оттаму произлегува проблемот на хроничниот хепатитис Б, неговата дијагноза, еволуција, мониторирање и лекување, како и справување со компликациите асоцирани со него, односно појавата на цироза, декомпензирана црнодробна болест, хепатоцелуларен карцином и смрт.

1. Се наметнува потребата од определување на фазите на ХХБ и евалуација на клиничките, лабораториско-биохемиските, серолошките и вирусолошките карактеристики, како и на нивниот меѓусебен сооднос кај пациентите со хроничен хепатитис Б.
2. Досега, во Р Македонија не е направена студија со која би се видело дали постои корелација меѓу квантитативниот ХБсАг и ХБВ ДНК и нивното прогностичко значење кај пациентите со ХБеАг-негативна хронична хепатитис Б-вирусна инфекција.
3. Досега, во Р Македонија не е направена студија со која би се утврдило дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг во диференцирањето на пациентите со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни ХБВ-носител) и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б.

Со оваа студија ќе се дефинираат клиничките, лабораториско-биохемиските, серолошките и вирусолошките карактеристики на хроничниот хепатитис Б и неговите одделни фази, ќе се пронајдат местото и значењето на квантитативниот ХБсАг како серолошки маркер за утврдување на клиничките фази на болеста, ќе се процени постоењето на корелација со серумската ХБВ ДНК и ќе се овозможи правилна идентификација на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б на кои им е потребна антивирусна терапија.

Придонесот ќе биде голем по однос на понатамошно следење, евалуација и терапија на пациентите со хроничен хепатитис Б во Р Македонија.

ЦЕЛИ

1. Да се определи корелацијата помеѓу квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) со ХБВ ДНК, АЛТ и хепаталното оштетување кај пациенти со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители) и пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг(-) ХХБ).
2. Да се определи нумеричката дијагностичка вредност на квантитативниот ХБсАг кај пациенти со хроничен хепатитис Б (ХХБ).
3. Да се определи дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг во диференцирањето на пациентите со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители) и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) негативен ХХБ).

ХИПОТЕЗИ

- Квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ), сам по себе или во комбинација со ХБВ ДНК, може да се употреби за евалуација и мониторирање на пациентите со хроничен хепатитис Б.
- Квантификацијата на ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) претставува алтернативен, серолошки биомаркер во однос на ХБВ ДНК и има дијагностичко значење, посебно во диференцирањето на пациентите со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители) и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (ХБеАг-негативен ХХБ), односно во диференцирањето на пациенти кои имаат потреба од антивирусна терапија, во однос на оние на кои им е потребно следење.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

ПАЦИЕНТИ

Спроведена е проспективна, нерандомизирана студија на пациенти со хроничен хепатитис Б кои се проследуваат и лекуваат на Универзитетската клиника за инфективни болести и фебрилни состојби преку консултативната хепатолошка амбуланта при Клиниката.

Во студијата беа вклучени 109 пациенти со серолошки потврдена хронична хепатитис Б-вирусна инфекција. Беа вклучени пациенти кои потпишале информирана согласност, пациенти со потврден ХБсАг-позитивитет во период од најмалку 6 месеци, пациенти кои се јавиле на Клиниката најмалку во два наврата, со минимум период на следење од шест месеци, пациенти кои се негативни за хепатитис Бе-антигенот во серумот и кај кои серолошки е утврдено отсуство на коинфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ), хепатитис А (ХАВ) и хепатитис Ц (ХЦВ).

Во студијата не беа вклучени пациенти кај кои била спроведена антивирусна терапија пред започнување на иследувањето, пациенти кои веќе се на антивирусна терапија, пациенти со декомпензирана цироза и декомпензирана хепатална болест, ниту пациенти со хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ).

При скрининг на пациентите беа нотирани демографските податоци и анамнезата, физикалниот наод, беа направени лабораториско-биохемиски иследувања, серолошко иследување, квантификација на ХБВ ДНК, квантификација на ХБсАг, ехосонографија на абдомен и транзиентна еластографија.

Пациентите беа поделени во две групи:

- 1. ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители),** во која беа вклучени 56 пациенти, дефинирана со присуство на ХБсАг во серумот повеќе од 6 месеци, пациенти кои се ХБеАг-негативни (ХБеАг-), односно пациенти со потврдено присуство на антитела кон ХБеАг (анти ХБе+), перзистентно нормално ниво на АЛТ согласно со традиционалните cut off вредности (<40 У/Л) и ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл³;
- 1. група на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ),** во која беа вклучени 53 пациенти, дефинирана со присуство на ХБсАг во серумот повеќе од 6 месеци, пациенти кои се ХБеАг-негативни (имаат отсуство на ХБеАг во серумот со детектибилно присуство на антиХБе), со флукутирачко или перзистентно зголемено ниво на АЛТ над горната референтна граница согласно со традиционалните cut off вредности (≥ 40 У/Л) и ХБВ ДНК >2000 ИУ/мл³.

Врз основа на погоре изнесеното, јасно беа дефинирани критериумите за вклучување и исклучување во нашата студија, и тоа:

Критериуми за вклучување во студијата

Критериуми за вклучување во студијата беа возраст над 18 години, пациенти со серолошки потврден хроничен хепатитис Б, пациенти со негативен хепатитис Бе-антиген, односно потврдено присуство на антиХБе во серумот. Сите пациенти беа прегледани минимум во два наврата, со минимален период на следење од најмалку шест месеци; пациенти со потпишана информирана согласност.

Критериуми за исклучување од студијата

Критериум за исклучување од студијата беа пациенти со хепатитис Бе-антиген позитивен хроничен хепатитис Б, пациенти коинфицирани со вирусот на хумана имундефициенција (ХИВ), вирусот на хепатитис А (ХАВ) и хепатитис Ц-вирусот (ХЦВ), како и присуство на хепатално оштетување од друга етиологија (етилизам, автоимун хепатитис, токсично заболување на црниот дроб). Пациентите кои биле третирани со антивирусна терапија, пациенти кои тековно се лекуваат со антивирусна терапија, како и пациенти со декомпензирана хепатална болест, хепатална инсуфициенција и потврден хепатоцелуларен карцином не беа вклучени во студијата.

Пациентите кои биле проследувани помалку од шест месеци, пациенти позитивни за ХБе-антиген, пациенти кои немаа комплетен серолошки профил, бремена пациентки, како и пациентите кои не дадоа информирана согласност не беа вклучени во студијата.

МЕТОДИ

По потврдување на дијагнозата на хроничен хепатитис Б кај сите пациенти беа проследени демографските карактеристики, беа направени стандардни лабораториско-биохемиски иследувања, беа спроведени серолошки, молекуларни тестирања и имиџинг-техники.

На сите пациенти вклучени во студијата, по добивањето на потпишана информирана согласност, им беше земено по 10-15 мл серумска крв.

Иницијалната евалуација на пациентите вклучи проценка на историјата на болеста и физикален преглед, како и проценка на тежината на хепаталното заболување кое вклучи проценка на биохемиските параметри (серумските трансминази: АЛТ, АСТ, алкална фосфатаза, гама ГТ, комплетна крвна слика, серумски албумин и глобулин).

Кај сите пациенти беше направена ехосонографија на абдомен и проценка на степенот на фиброза со методот на транзитна еластографија (ТЕ).

Кај сите пациенти беше определно присуство на ХБеАг и антиХБе со цел детерминирање на фазата на хроничната хепатитис Б-инфекција.

Кај сите пациенти беше определено серумското ниво на ХБВ ДНК, неопходно за дијагноза на болеста, определување на фазата на инфекција, потребата од антивирусно лекување, како и последователно мониторирање на пациентите.

Кај сите пациенти беше направена квантификација на ХБсАг, која од посебно значење кај пациентите со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција.

Кај сите пациенти беше направена проценка за присуство на хепатални коморбидности (етилизам, автоимун хепатитис, токсично заболување на црниот дроб), како и присуство за коинфекција со останатите хепатотропни вируси: ХИВ, ХАВ, ХЦВ).

Историја на болест

На пациентите им беше земена историја на болеста, постоење на симптоми на болест, времетраење на ХБВ-инфекцијата, постоење на интрафамилна оптовареност со хроничен хепатитис Б. Истовремено беше земена историја за постоење на трансфузија на крв или крвни продукти, оперативен зафат, стоматолошки интервенции, повреда од медицински игли, како и сексуалната активност, со цел да се определи можниот начин на трансмисија. Секој пациент беше советуван за тестирање на членовите на фамилијата и домашните контакти за присуство на хепатитис Бс-антиген серумот, како и нивна вакцинација против хепатитис Б. Знаци и симптоми на хепатална цироза вклучуваа присуство на спајдер ангиоми, хепатомегалија, спленомегалија, асцит и периферни отоци.

Лабораториско-биохемиски тестови

Кај сите пациенти беше спроведено лабораториско-биохемиско тестирање на примерок на серум, кое опфати изработка на комплетна крвна слика и хепатални функционални тестови, и тоа: определување на нивото на аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), алкална фосфатаза (АП), гама-глутамил трансфераза (гама-ГТ), вкупен билирубин, директен и индиректен билирубин, електрофореза на белковини (вкупни протеини, албумини, глобулини), определување на липидниот статус преку определување на вкупниот холестерол и триглицериди, определување на уреа и креатинин, како и определување на серумското ниво на алфа-фетопротеин.

Нормална АЛТ е дефинирана до 37 У/Л за мажи, односно 32 У/Л за жени, според препораките на производителот, вредности над 40 У/Л се земаат за зголемени³.

Серолошки тестови

Серолошките тестови беа определени преку методата на ЕЛИСА (enzyme linked immune assay-ELISA). Кај сите пациенти беше изработен комплетен серолошки профил, и тоа: ХБсАг, антиХБс, антиХБцИгМ, антиХБц тотал, ХБеАг, антиХБеАг, антиХЦВ, антиХАВ ИгМ и антиХИВ.

Квантификацијата на серумскиот ХБсАг

Квантификацијата на серумскиот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) беше определена преку стандардна дијагностичка техника на хемилуминисценција со Architect HBsAg assay (Abbott Laboratories) согласно со протоколот на производителот. Вредностите за детекција варираат во интервалот од 0,05 до 250 ИУ/мл. Серумите од пациентите со ниво на ХБсАг над 250 ИУ/мл беа дилутирани во однос 1:500. Вредноста на квантитативниот ХБсАг е изразена во ИУ/мл.

Молекуларна дијагностика

За детекција на хепатитис Б-вирусната деоксирибонуклеинската киселина (ХБВ ДНК), како и за нејзина квантификација беше користена стандардна молекуларна техника со реал тајм полимераза верижна реакција: РТ-ПЦР (real time polymerase chain reaction (RT-PCR)), COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan HBV тест, верзија 2.0 (v2.0) и Abbott m 2000 sp / m 2000 rt со долна граница на детекција на ХБВ ДНК од 20 и 10 ИУ/мл, соодветно. ПЦР ХБВ ДНК-методата е претставена преку ин витро тестови кои се користат за амплификација на нуклеинска киселина за квантитативно определување на ДНК на вирусот на хепатитис Б во плазма и серум.

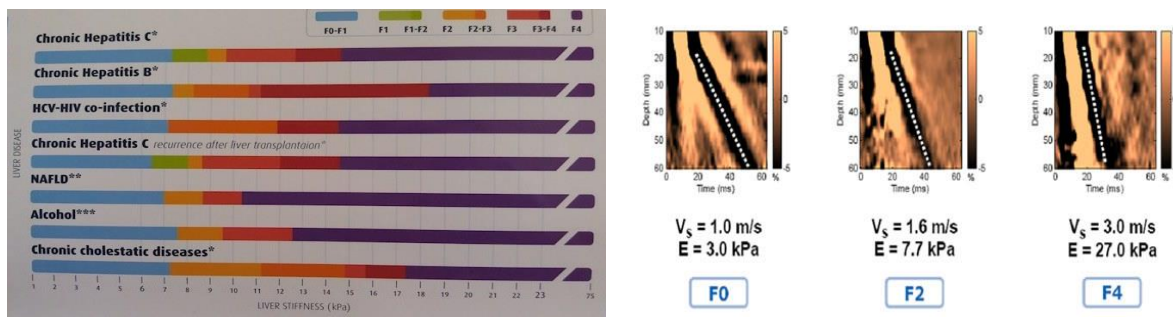
Имиџинг-иследувања

На сите пациенти им беше направена абдоминална ехосонографија со ултразвучен апарат, со цел проценка на интегритетот на хепаталната структура, проценка на постоење на портална хипертензија, цироза, слободна течност и ХЦЦ. Ултразвукот кој се употребува за репродукција на слика од абдоминалните органи при ехосонографијата е безбеден, неинвазивен и не користи јонизирачка радијација. Кај оние пациенти кај кои беа нотирани фокални дефекти во хепаталниот паренхим беше направена компјутеризирана томографија и/или магнетна резонанца со цел додиференцирање на хепаталните лезии. Пациентите со поставено сомнение за ХЦЦ не беа вклучени во студијата.

Транзиентна еластографија

Хепатална фиброза беше определена преку транзиентна еластографија (ТЕ)-фиброскен, (FibroScan⁴⁰²-EchosenseTM EchoSens^R, Paris, France) и беше изведена на Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби во Скопје. Транзиентната еластографија претставува метода на ехосонографска еластографија, при што се користи ултразвук со ниска амплитуда и фреквенција од 50 Hz (херци). Брзината на пропрагација на транзиентните бранови (shear waves) зависи од еластичноста, односно крутоста на хепаталниот паренхим. Колку е покрут црниот дроб, толку е поголема брзината на пропрагација на бранот, односно толку е поголем степенот на фиброза. Преку транзиентна еластографија, всушност, се определува хепаталната крутост, која е еквивалентна на хепаталната фиброза и се изразува во кило паскали (kPa) во опсег од 2,5 до 75 kPa. Средната вредност се добива преку извршени 10 мерења, со стапка на успех од 60 % и интерквартилен опсег (IQR) <0, 25. Во просек, здравите лица без хепатална болест имаат

резултат < 7,0 кПа (средно 5,3кПа). За определување на степенот на фиброза постои нумеричка скала за отчитување на вредностите на кПа согласно со препораките на произведувачот (фигура 11)^{154, 155}.



Фигура 11. Шематски приказ на корелација помеѓу степенот на хепатална крутост и фиброза, определена преку методот на транзиентна еластографија (ТЕ) (фиброскен[®])

Релевантни клинички варијабли беа возраста и полот на пациентите, бројот на тромбоцити, АЛТ, АСТ, АП, гама-ГТ, електрофореза на белковини, ХБсАг, ХБеАг, qХБсАг, ХБВ ДНК, АФП, ехо на абдомен и фиброскен. Вредностите на АЛТ, АСТ, АП, гама-ГТ се изразени во единици на литар (У/Л), на qХБсАг и ХБВ ДНК се изразени во интернационални единици во милилитар (ИУ/мл). Вредностите на белковините се изразени во грам на литар (г/Л), додека вредноста на алфа-фетопротеин е изразена во нанограми на милилитар (нг/мл).

Во секоја од наведените групи на испитаници вклучени во студијата беа анализирани серумските вредности на qХБсАг и ХБВ ДНК и беше определено нивното значење во предикција на фазата на хронична хепатитис Б-инфекција (фаза на инактивно носителство) и фазата на хроничен ХБе-негативен хепатитис.

Во секоја од наведените групи на пациенти беше проследена корелацијата помеѓу квантитативниот qХБсАг и серумското ниво на хепатитис Б-вирусната деооксирибонуклеинска киселина (ХБВ ДНК); беше направена корелација помеѓу квантитативниот qХБсАг и нивото на АЛТ; беше определена меѓусебната корелација на квантитативниот qХБсАг и ХБВ ДНК со АЛТ, како и корелацијата на квантитативниот qХБсАг и хепаталното оштетување.

Периодот на следење на пациентите опфатени во студијата изнесуваше минимум шест месеци.

Номенклатура на фази на хроничната ХБВ-инфекција³

Хроничен хепатитис Б: хронична некроинфламаторана болест предизвикана од перзистентна инфекција со вирусот на хепатитис Б. Хроничниот хепатитис Б се дели на ХБеАг-позитивен и ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б.

Состојба на ХБсАг-инактивно носителство: перзистентна ХБВ-инфекција на црниот дроб без сигнификантна прогресивна некроинфламација.

Прележан хепатитис Б: претходна ХБВ-инфекција без понатамошни вирусолошки, биохемиски или хистолошки докази за присуство на активна вирусна инфекција или болест.

Акутна егзацербација или појава на “flare” на хепатитис Б: интермитентно зголемување на аминотрансферазната активност за повеќе од десет пати од горната референтна граница и за два пати зголемување над основното ниво.

Реактивација на хепатитис Б: повторна појава на активна некроинфламаторна болест на црниот дроб кај лице кое било во состојба на ХБсАг-инактивно носителство или било со прележан хепатитис Б.

ХБеАг-негативизација: исчезнување на ХБеАг од серумот кај лице кое претходно било ХБеАг-позитивно.

ХБеАг-сероконверзија: исчезнување на ХБеАг од серумот и појава на антиХБе-антитела.

АНАЛИЗА НА ПОДАТОЦИ

При изработка на студијата беше формирана база на податоци со следниве параметри:

- демографски карактеристики
- податоци од историјата на болеста
- вредности на крвна слика
- вредности на уреа и креатинин
- вредности на билирубин
- вредност на АЛТ
- вредност на АСТ
- вредност на алкална фосфатаза
- вредност на гама-ГТ
- вредност на липиди
- вредност на белковини
- вредност на алфа-фетопротеин
- вредност на квантитативен ХБсАг
- вредност на квантитативна ХБВ ДНК
- вредност на ехосонографија на абдомен
- вредност на фиброскен.

Сите овие податоци беа анализирани посебно, како и компарирани помеѓу групите.

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Статистичката обработка на податоците беше изведена во статистичките програми Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 17.0. Притоа беа применети следниве статистички методологии:

Во анализата на сериите со атрибутивни белези (пол, квантитативен ХБс-антиген (<1000 ИУ/мл) и квантитативен ХБс-антиген (>1000 ИУ/мл), ХБВ ДНК < 2000 ИУ/мл и ХБВ ДНК \geq 2000 до \leq 20000 ИУ/мл и ХБВ ДНК > 20000 ИУ/мл, ехо-наод, степен на хепатално оштетување, одредувани се проценти на структура (%).

Разликите на атрибутивните параметри помеѓу пациенти и неактивни носители и пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис беа анализирани со Pearson Chi-square (p) и Fisher's Exact Test (p).

Кај сериите со нумерички белези (возраст на пациентите, хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол, триглицериди, тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), алкална фосфатаза (АП), гама-глутамил трансфераза (гама-ГТ), тотални протеини, албумини, глобулини, алфа-фетопротеин (АФП), квантитативен ХБс-антиген - qХБсАг, ХБВ ДНК), изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation; \pm 95,00%CI; Minimum; Maximum).

Дистрибуцијата на податоците е тестирана со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p).

Разликите помеѓу пациентите и неактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, анализирани се со t-test за независни примероци (t/p) и Mann-Whitney U test (Z/p), во зависност од дистрибуцијата на податоците.

Односот во релациите: qХБсАг и ХБВ ДНК, qХБсАг и АЛТ, qХБсАг и степен на хепатално оштетување, кај пациентите и неактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, анализиран е со употреба на Spearman Rank Order (R/p).

Односот помеѓу зависните и независните варијабли во секоја од групите на пациенти испитуван е со мултипла регресија - Multiple Regression (R/p).

При утврдување на предиктивните вредности на анализираните параметри за инактивно носителство и ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, применета е логистичка регресиона анализа - Logistic regression analysis (Wald, Exp(B), 95,0% CI for Exp(B), p).

Cut off вредностите беа пресметани преку анализи на Receiver operating characteristic (ROC) кривите.

Нивото на статистичка сигнификантност беше дефинирано со вредност за $p < 0,05$.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 109 пациенти со хроничен хепатитис Б, и тоа: 56 пациенти со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН) и 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ). И во двете групи на пациенти, кај секој пациент беа анализирани атрибутивните и нумеричките белези, серумските вредности на квантитативниот ХБсАг (qХБсАг) и серумското ниво на хепатитис Б-вирусната деоксирибонуклеинска киселина (ХБВ ДНК), беше проследна корелацијата помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК; беше направена корелација помеѓу qХБсАг и серумското ниво на АЛТ; беше определена меѓусебната корелација на qХБсАг и ХБВ ДНК со АЛТ, како и корелацијата на qХБсАг и степенот на хепаталното оштетување и фиброза. Беше определена нумеричката дијагностичка вредност на qХБсАг. Истовремено, преку анализа на лабораториските и серолошките параметри, како и врз проценка на наодите од молекуларната технологија и имиџинг-анализите, се направи модел за предикција на состојба на инактивно носителство и состојба на хроничен хепатитис, и се определи дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг во диференцирањето на пациентите инактивни носители и пациентите со ХБе-антиген негативен ХХБ.

Дескриптивни резултати кај групата на пациенти со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН)

Во групата на пациенти инактивни носители (ИН) беа вклучени 56 пациенти, од кои 73,21 % од машки пол, а 26,79 % од женски пол. Минималната возраст на пациентите изнесува 19 години, а максималната 69 години. Дескриптивната статистика на полот и возраста се прикажани на табела 1 и табела 2.

| Пол | Број | Кумулативно Број | % | Кумулативно % |
|---------|------|------------------|-------|---------------|
| Маж | 41 | 41 | 73,21 | 73,21 |
| Жени | 15 | 56 | 26,79 | 100,00 |
| Missing | 0 | 56 | 0,00 | 100,00 |

Табела 1. Пол на пациентите

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|-----------|----|--------|-------------------|-------------------|---------|----------|----------|
| Возраст | 56 | 37,50 | 34,60 | 40,40 | 19 | 67 | 10,84 |

Табела 2. Возраст на пациентите

Кај пациентите се анализирани лабораториско-биохемиските податоци, податоци добиени од анализа на хемограмот, бубрежните деградациони продукти и хепаталните анализи. На табелите 3. и 4. е прикажана дескриптивната статистика на анализираниите лабораториско-биохемиски податоци. Просечната вредност на хемоглобинот варира во интервалот $150,48 \pm 11,95$ гр/Л, $\pm 95,00\%$ CI: 147,28-153,68; минималната вредност изнесува 125 g/L, а максималната вредност изнесува 175 гр/Л. Просечниот број на леукоцити варира во интервалот $6,67 \pm 1,44$ $10^9/L$, $\pm 95,00\%$ CI: 6,29-7,06; минималната вредност изнесува 4,60 $10^9/L$, а максималната вредност изнесува 11,30 $10^9/L$. Просечната вредност на тромбоцити варира во интервалот $218,41 \pm 44,06$ $10^9/L$, $\pm 95,00\%$ CI: 206,61-230,21; минималната вредност изнесува 79 $10^9/L$, а максималната вредност изнесува 315 $10^9/L$. При анализа на аминотрансферазната активност, може да се примети дека просечната возраст на аланин аминотрансфераза (АЛТ) варира во интервалот $29,13 \pm 17,53$ У/Л, $\pm 95,00\%$ CI: 24,43-33,82; додека, пак, просечната вредност на аспартат аминотрансфераза (АСТ) варира во интервалот $22,20 \pm 7,81$ У/Л, $\pm 95,00\%$ CI: 20,10-24,29. Просечната вредност на алкална фосфатаза (АП) варира во интервалот $65,11 \pm 30,88$ У/Л, $\pm 95,00\%$ CI: 56,84-73,38; просечната вредност на гама-глутамил трансфераза (гама-ГТ) варира во интервалот $24,32 \pm 13,09$ У/Л, $\pm 95,00\%$ CI: 20,82-27,83; минималната вредност изнесува 6 У/Л, а максималната вредност изнесува 85 У/Л. Истовремено е направена и анализа на алфа-фетопротеинот (АФП) како туморски маркер асоциран со појавата на цироген процес и хепатоцелуларен карцином (ХЦЦ) (табела 4).

Табела 3. Дескриптивна статистика на лабораториско-биохемиски податоци кај ИН

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|-----------------------------|----|--------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| Хемоглобин g/L | 56 | 150,48 | 147,28 | 153,68 | 125 | 175 | 11,95 |
| Леукоцити $10^9/L$ | 56 | 6,67 | 6,29 | 7,06 | 4,60 | 11,30 | 1,44 |
| Тромбоцити $10^9/L$ | 56 | 218,41 | 206,61 | 230,21 | 79 | 315 | 44,06 |
| Гликемија mmol/L | 56 | 5,48 | 5,16 | 5,80 | 3,80 | 12,00 | 1,18 |
| Уреа $\mu\text{mol/L}$ | 56 | 3,85 | 3,54 | 4,16 | 1,50 | 6,90 | 1,17 |
| Креатинин $\mu\text{mol/L}$ | 56 | 67,00 | 63,68 | 70,32 | 43 | 93 | 12,40 |
| Тот. холестерол mmol/L | 56 | 4,67 | 4,43 | 4,91 | 2,70 | 6,70 | 0,88 |
| Триглицериди mmol/L | 56 | 1,14 | 0,99 | 1,29 | 0,50 | 3,00 | 0,55 |

Табела 4. Дескриптивна статистика на хепатални анализи и алфа-фетопротеин (АФП) кај ИН

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|----------------------------------|----|--------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| Тот. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 56 | 10,25 | 9,05 | 11,45 | 5 | 22 | 4,50 |
| Дир. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 56 | 2,64 | 2,23 | 3,06 | 1 | 8 | 1,54 |
| Инд. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 56 | 7,50 | 6,69 | 8,31 | 4 | 15 | 3,02 |
| АЛТ У/Л | 56 | 29,13 | 24,43 | 33,82 | 10 | 89 | 17,53 |
| АСТ У/Л | 56 | 22,20 | 20,10 | 24,29 | 14 | 57 | 7,81 |
| АП У/Л | 56 | 65,11 | 56,84 | 73,38 | 6 | 131 | 30,88 |
| Гама- ГТ У/Л | 56 | 24,32 | 20,82 | 27,83 | 6 | 85 | 13,09 |
| АФП нг/мл | 56 | 3,37 | 2,63 | 4,12 | 1,06 | 15,35 | 2,78 |

Кратенки: АЛТ-аланин аминотрансфераза; АСТ-аспартат аминотрансфераза; АП-алкална фосфатаза; гама-ГТ- гама-глутамил трансфераза, АФП -алфа-фетопротеин

Дескриптивната статистика на серумските белковини, како израз на биосинтетската функција на црниот дроб, е прикажана на табела 5.

Табела 5. Електрофореза на белковини кај ИН

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|--------------------|----|--------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| Тот. протеини гр/Л | 56 | 75,64 | 73,32 | 77,97 | 39 | 103 | 8,69 |
| Албумини гр/Л | 56 | 45,84 | 44,43 | 47,25 | 21 | 56 | 5,27 |
| Глобулини гр/Л | 56 | 30,14 | 28,52 | 31,77 | 18 | 53 | 6,06 |

Дескриптивната статистика на вредностите на неинвазивните серолошки и вирусолошки маркери; квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК се прикажани на табела 6. Вредноста на qХБсАг варира во интервалот $2753,73 \pm 4701,29$ ИУ/мл; $\pm 95,00\%$ CI: 1494,72-4012,74; минималната вредност изнесува 0,05 ИУ/мл, а максималната вредност изнесува 19636,84 ИУ/мл. Вредноста на ХБВ ДНК варира во

интервалот $727,95 \pm 584,24$ ИУ/мл; $\pm 95,00\%$ CI: 571,49-884,41; минималната вредност изнесува 10 ИУ/мл, а максималната вредност изнесува 1997 ИУ/мл.

Табела 6. Вредности на квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК кај ИН

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|---------------|----|---------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| qХБсАг ИУ/мл | 56 | 2753,73 | 1494,72 | 4012,74 | 0,05 | 19636,84 | 4701,29 |
| ХБВ ДНК ИУ/мл | 56 | 727,95 | 571,49 | 884,41 | 10 | 1997 | 584,24 |

Кратенки: qХБсАг- квантитативен ХБсАг; ХБВ ДНК-хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина

Од вкупно 56 пациенти инактивни носители (ИН), 29 (51,79%) имале qХБсАг < 1000 ИУ/мл, а 27 (48,21%) имале qХБсАг > 1000 ИУ/мл (табела 6.1). Сите 56 пациенти инактивни носители (ИН) имале ХБВ ДНК PCR < 2000 ИУ/мл.

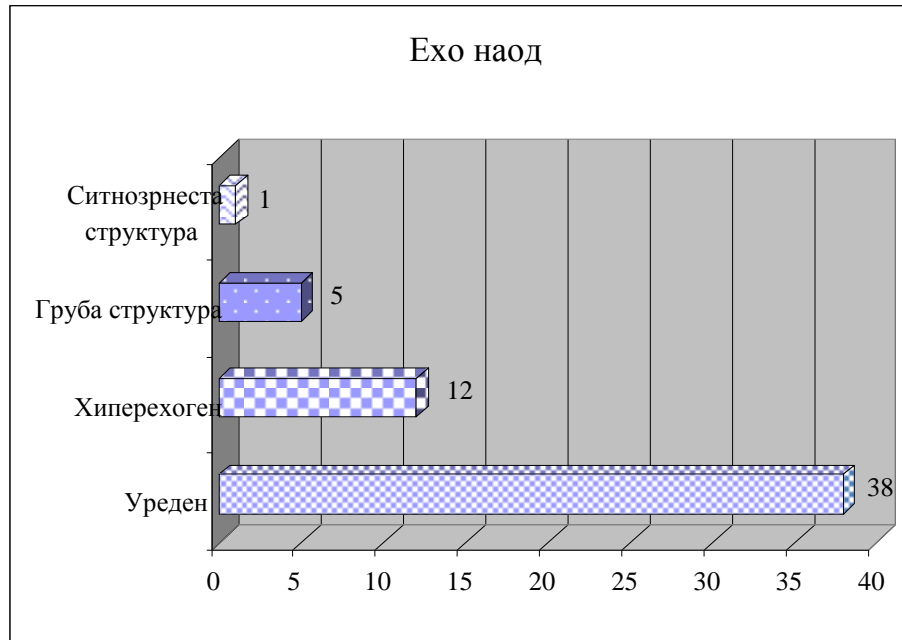
Табела 6.1. Дистрибуција на квантитативниот ХБсАг во однос на традиционалните cut off вредности

| qХБсАг | Број | Кумулативно број | % | Кумулативно % |
|--------------|------|---------------------|-------|------------------|
| < 1000 ИУ/мл | 29 | 29 | 51,79 | 51,79 |
| > 1000 ИУ/мл | 27 | 56 | 48,21 | 100,00 |
| Missing | 0 | 56 | 0,00 | 100,00 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг

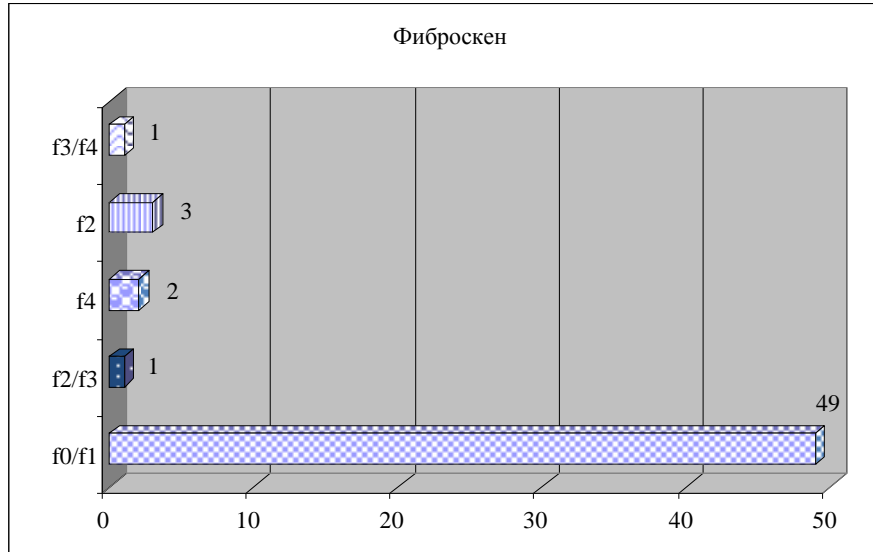
Неинвазивни имицинг-методи

На фигура 12, прикажани се резултатите од ехо-наодите кај пациентите инактивни носители (ИН). Врз основа на ехосонографскиот наод на пронајдените разлики во ехогеноста и интегритетот на хепаталниот паренхим, пациентите се поделени во четири групи. Од вкупно 56 пациенти инактивни носители (ИН), 38 (67,86 %) имале уреден наод, хиперехоген наод имале 12 (21,43 %) пациенти, 5 (8,93 %) пациенти имале груба структура, а кај 1 (1,79 %) пациент е најдена ситнозрнеста структура.



Фигура 12. Ехосонографски карактеристики на пациентите инактивни носители

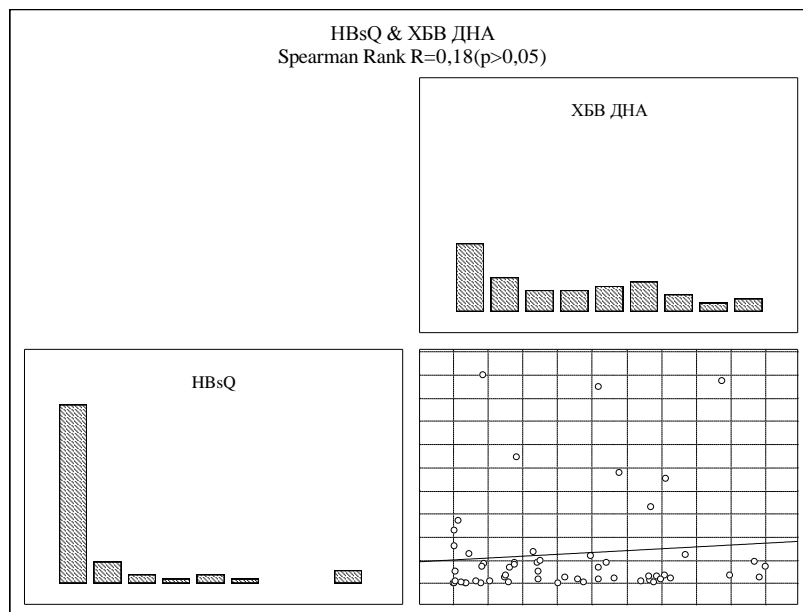
Хепаталното оштетување, односно фиброзата како одраз на хепатална крутост е определено преку методот на транзиентна еластографија (ТЕ), фиброскен. Добиените податоци се изразени во кило паскали (кПа) во опсег од 2,5 до 75 кПа. Од вкупно 56 пациенти инактивни носители, 49 (87,50 %) немале фиброза, 1 (1,79 %) имал фиброза f2/f3, 2 (3,57 %) пациента имале фиброза f4, 3 (5,36 %) имале фиброза f2, а само 1 (1,79 %) пациент имал фиброза f3/f4 (фигура 13).



Фигура 13. Степен на хепатална фиброза определена преку методот на ТЕ-фиброскен кај пациентите инактивни носители

Корелациони анализи кај групата на пациенти со ХБсАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН)

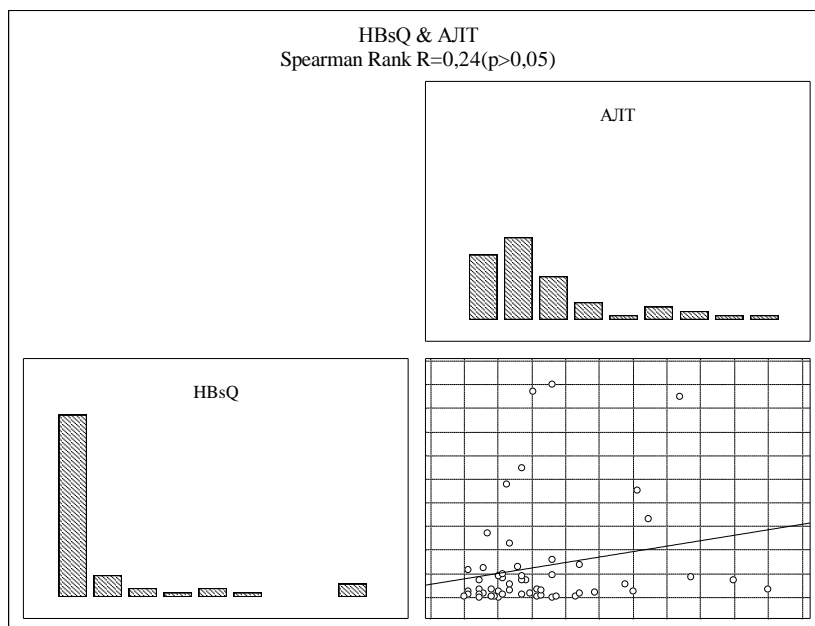
Кај пациентите инактивни носители, испитана е корелацијата помеѓу квантитативниот ХБс-антиген (qХБсАг, ХБсАгQ) и квантитативната ХБВ ДНК и добиениот сооднос графички е прикажан на фигура 14.



Фигура 14. Корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) и ХБВ ДНК кај пациенти инактивни носители

Испитаната корелација помеѓу помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК кај пациентите инактивни носители, покажа дека за $R=0,18$ и $p>0,05$ постои умерено слаба позитивна незначајна корелација. Имено, покачувањето на квантитативниот ХБс-антиген е следено со незначајно покачување на вредноста на квантитативната ХБВ ДНК (фигура 14).

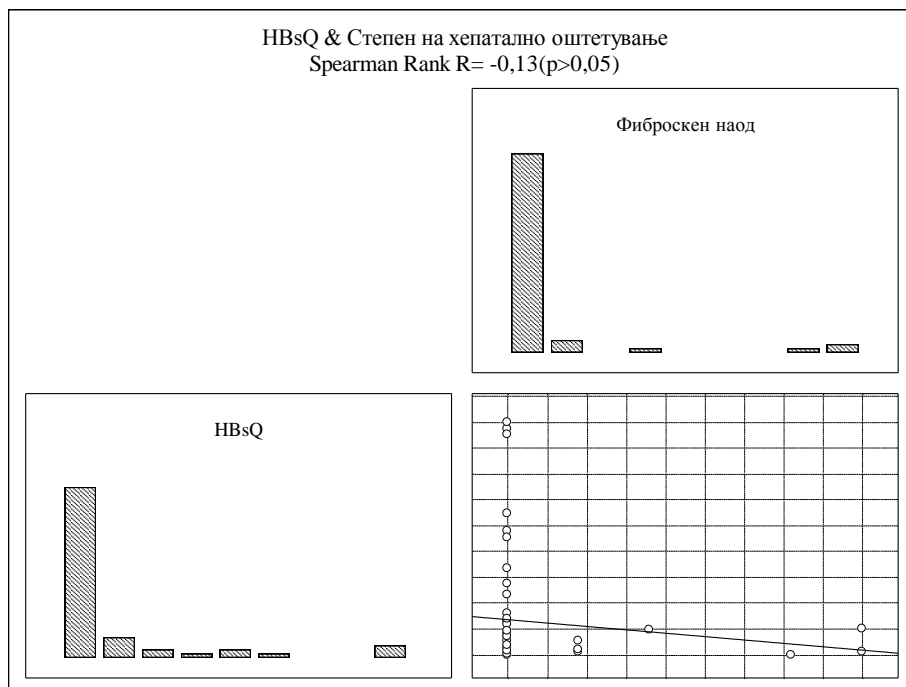
Исто така, кај пациентите инактивни носители е испитана и корелацијата на квантитативниот ХБс-антиген со серумското ниво на аланин аминотрансфераза (АЛТ). На фигура 15, прикажан е односот помеѓу квантитативниот ХБс-антиген и АЛТ кај пациентите инактивни носители. За $R=0,24$ и $p>0,05$ е утврдена умерено слаба позитивна незначајна корелација. Имено, покачувањето на qХБсАг е следено со незначајно покачување на вредноста на аланин аминотрансфераза (АЛТ).



Фигура 15. Корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и аланин аминотрансфераза кај пациенти инактивни носители

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг; АЛТ-аланин аминотрансфераза

Улогата на квантитативниот ХБсАг во предикција на степенот на хепаталното оштетување е докажан во повеќе студии⁹⁸. На фигура 16, прикажан е односот помеѓу квантитативниот ХБс-антиген и степенот на хепатално оштетување (фиброза) кај пациентите инактивни носители. За $R= -0,13$ и $p>0,05$ е утврдена умерено слаба негативна незначајна корелација. Имено, покачувањето на вредноста на квантитативниот ХБс-антиген е следено со умерено слабо незначајно намалување на степенот на хепатална фиброза.



Фигура 16. Корелација помеѓу квантитативниот ХБс-антиген и степенот на хепатално оштетување кај пациенти инактивни носители

Кај пациентите инактивни носители направивме мултипла регресиона анализа помеѓу аланин аминотрансфераза (АЛТ), квантитативниот ХБсАг (qХБсАг) и квантитативната ХБВ ДНК. Корелацијата помеѓу аланин аминотрансфераза, како зависен параметар, и квантитативниот ХБс-антиген и квантитативната ХБВ ДНК, како независни параметри, е прикажана на табела 7. Во испитаниот однос за $R=0,22$ и $p>0,05$, утврдена е умерено слаба незначајна корелација. На испитаниот однос поголемо влијание има qХБсАг ($Beta=0,22$)/ $p>0,05$ ($p=0,11$), додека влијанието на ХБВ ДНК е послабо ($Beta=-0,07$)/ $p>0,05$ ($p=0,63$). Постоенето на ваквата корелација укажува дека секое зголемување на qХБсАг за единечна вредност (1 ИУ/мл), АЛТ просечно се зголемува за 0,0008 У/Л ($B=0,0008$), незначајно за $p>0,05$ ($p=0,11$) / *при непроменети вредности на ХБВ ДНК*. Од друга страна, со секое зголемување на ХБВ ДНК за единечна вредност (1 ИУ/мл), АЛТ просечно се намалува за 0,002 У/Л ($B= -0,002$), незначајно за $p>0,05$ ($p=0,63$)/ *при непроменети вредности на qХБсАг*.

Табела 7. Мултипла регресија / АЛТ / qХБсАг и ХБВ ДНК кај пациенти ИН

| Dependent Variable: АЛТ; R= 0,22; F(2,53)=1,39 и p<0,26 | | | | | | |
|---|-------|------------------|--------|---------------|-------|---------|
| | Beta | Std.Err. of Beta | B | Std.Err. of B | t(53) | p-level |
| Intercept | | | 28,29 | 3,89 | 7,27 | 0,000 |
| qХБсАг | 0,22 | 0,13 | 0,0008 | 0,0005 | 1,64 | 0,11 |
| ХБВ ДНК | -0,07 | 0,13 | -0,002 | 0,004 | -0,49 | 0,63 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг; АЛТ-аланин аминотрансфераза; ХБВ ДНК-хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина

Дескриптивни резултати кај групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)

Во групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис ((ХБеАг (-) ХХБ)) беа вклучени 53 пациенти. Од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, 39 (73,58 %) се мажи, а 14 (26,42 %) жени. Возраста на пациентите варира во интервалот 43,91±11,72 години; ±95,00КИ:40,67-47,14. Базичните демографски карактеристики на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б се прикажани на табела 8 и 9.

| Пол | Број | Кумулативно број | % | Кумулативно % |
|---------|------|------------------|-------|---------------|
| Мажи | 39 | 39 | 73,58 | 73,58 |
| Жени | 14 | 53 | 26,42 | 100,00 |
| Missing | 0 | 53 | 0,00 | 100,00 |

Табела 8. Пол на пациентите

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|-----------|----|--------|-------------------|-------------------|---------|----------|----------|
| Возраст | 53 | 43,91 | 40,67 | 47,14 | 22 | 74 | 11,72 |

Табела 9. Возраст на пациентите

Добиените резултати од спроведените анализи на хемограмот и деградационите продукти се прикажани на табела 10. Просечната вредност на хемоглобинот варира во интервалот 152,23±14,54 гр/Л, ±95,00% CI:148,22-156,23; минималната вредност изнесува 102 гр/Л а максималната вредност изнесува 176 гр/Л. Просечниот број на леукоцити варира во интервалот 7,41±6,68 10⁹/Л, ±95,00% CI:5,57-9,25; минималната вредност изнесува 3,40 10⁹/Л, а максималната вредност изнесува 53,50 10⁹/Л. Просечната вредност на тромбоцити варира во интервалот 186,19±53,86 10⁹/Л, ±95,00% CI:171,34-201,03; минималната вредност изнесува 104 10⁹/Л, а максималната вредност изнесува 344 10⁹/Л.

Табела 10. Дескриптивна статистика на лабораториско-биохемиските анализи кај пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|-------------------------------|----|--------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| Хемоглобин гр/Л | 53 | 152,23 | 148,22 | 156,23 | 102 | 176 | 14,54 |
| Леукоцити 10 ⁹ /Л | 53 | 7,41 | 5,57 | 9,25 | 3,40 | 53,50 | 6,68 |
| Тромбоцити 10 ⁹ /Л | 53 | 186,19 | 171,34 | 201,03 | 104 | 344 | 53,86 |
| Гликемија mmol/L | 53 | 5,97 | 5,31 | 6,64 | 4,20 | 20,00 | 2,40 |
| Уреа μmol/L | 53 | 3,98 | 3,65 | 4,31 | 2,00 | 6,40 | 1,19 |
| Креатинин μmol/L | 53 | 69,51 | 66,19 | 72,83 | 47 | 95 | 12,03 |
| Тот. холестерол mmol/L | 53 | 4,75 | 4,46 | 5,03 | 2,50 | 6,90 | 1,04 |
| Триглицериди mmol/L | 53 | 1,21 | 1,03 | 1,38 | 0,40 | 3,60 | 0,63 |

На табела 11 е даден приказ на дескриптивната статистика на добиените податоци од хепаталните анализи и серумското ниво на алфа-фетопротеин. Просечната вредност на аланин аминотрансфераза (АЛТ) варира во интервалот 50,45±38,53 У/Л, ±95,00% CI:39,83-61,07; минималната вредност изнесува 10 У/Л, а максималната вредност изнесува 173 У/Л. Просечната вредност на аспарат аминотрансфераза (АСТ) варира во интервалот 34,74±19,46 У/Л, ±95,00% CI:29,37-40,10; минималната вредност изнесува 12 У/Л, а максималната вредност изнесува 101 У/Л. Просечната вредност на алкална фосфатаза (АП) варира во интервалот 71,43±28,99 У/Л, ±95,00% CI:63,44-79,43; додека просечната вредност на гама-глутамил трансфераза (гама ГТ) варира во интервалот 33,00±18,25 У/Л, ±95,00% CI:27,97-38,03.

Табела 11. Дескриптивна статистика на хепатални анализи и алфа-фетопротеин (АФП) кај пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|----------------------------------|----|--------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| Тот. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 53 | 11,25 | 9,97 | 12,52 | 4 | 27 | 4,62 |
| Дир. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 53 | 2,96 | 2,52 | 3,40 | 1 | 8 | 1,59 |
| Инд. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 53 | 8,21 | 7,31 | 9,10 | 3 | 20 | 3,25 |
| АЛТ У/Л | 53 | 50,45 | 39,83 | 61,07 | 10 | 173 | 38,53 |
| АСТ У/Л | 53 | 34,74 | 29,37 | 40,10 | 12 | 101 | 19,46 |
| АП У/Л | 53 | 71,43 | 63,44 | 79,43 | 10 | 143 | 28,99 |
| гама ГТ У/Л | 53 | 33,00 | 27,97 | 38,03 | 5 | 82 | 18,25 |
| АФП нг/мл | 53 | 4,10 | 3,34 | 4,85 | 1,32 | 17,57 | 2,74 |

Кратенки: АЛТ-аланин аминотрансфераза; АСТ- аспаргат аминотрансфераза; АП- алкална фосфатаза; гама ГТ- гама-глутамил трансфераза; АФП-алфа-фетопротеин

Резултатите добиени од електрофорозата на белковини кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б се прикажани на табела 12.

Табела 12. Дескриптивна статистика на електрофореза на белковини кај пациенти со ХБеАг(-) ХХБ

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|--------------------|----|--------|----------------------|----------------------|---------|----------|----------|
| Тот. протеини гр/Л | 53 | 78,45 | 76,89 | 80,02 | 70 | 92 | 5,67 |
| Албумини гр/Л | 53 | 45,81 | 44,85 | 46,77 | 39 | 53 | 3,49 |
| Глобулини гр/Л | 53 | 32,62 | 31,18 | 34,07 | 23 | 49 | 5,24 |

Дескриптивна статистика на вредностите на неинвазивните серолошки и вирусолошки маркери, квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис прикажана е на табела 13. Вредноста на qХБсАг варира во интервалот 12556,06±27188,85 ИУ/мл; ±95,00% CI: 5062-20050; минималната вредност изнесува 12,95 ИУ/мл, додека максималната вредност изнесува 155311,00 ИУ/мл. Вредноста на квантитативната ХБВ ДНК варира во интервалот 7237363,98±46513427,91 ИУ/мл; ±95,00% CI: -5583325 до 20058053; минималната вредност изнесува 2061 ИУ/мл, а максималната вредност изнесува 338999252 ИУ/мл.

Табела 13. Вредности на квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК кај пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| Параметар | N | Просек | Конфиденс -95,00% | Конфиденс +95,00% | Минимум | Максимум | Стд.Дев. |
|---------------|----|------------|----------------------|----------------------|---------|-----------|-------------|
| qХБсАг ИУ/мл | 53 | 12556,06 | 5062 | 20050 | 12,95 | 155311,00 | 27188,85 |
| ХБВ ДНК ИУ/мл | 53 | 7237363,98 | -5583325 | 20058053 | 2061 | 338999252 | 46513427,91 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг, ХБВ ДНК-хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина

Имено, од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, 6 (11,32 %) имале qХБсАг < 1000 ИУ/мл, а 47 (88,68 %) имале qХБсАг > 1000 ИУ/мл (табела 13.1.).

Табела 13.1. Дистрибуција на квантитативниот ХБсАг во однос на традиционалните cut off вредности кај пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| qХБсАг | Број | Кумулативно број | % | Кумулативно % |
|--------------|------|---------------------|-------|------------------|
| < 1000 ИУ/мл | 6 | 6 | 11,32 | 11,32 |
| > 1000 ИУ/мл | 47 | 53 | 88,68 | 100,00 |
| Missing | 0 | 53 | 0,00 | 100,00 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг

По однос на серумската ХБВ ДНК, од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, 27 (50,94 %) имале ХБВ ДНК ≥ 2000 до ≤ 20000 ИУ/мл, додека 26 (49,06 %) имале ХБВ ДНК > 20000 ИУ/мл (табела 13.2.).

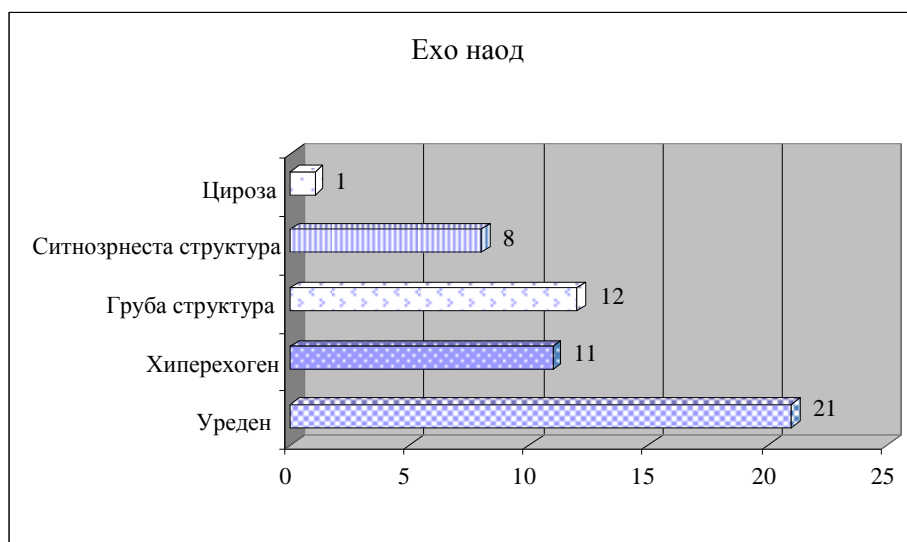
Табела 13.2. Дистрибуција на серумско ниво на ХБВ ДНК кај пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| ХБВ ДНК ПЦР | Број | Кумулативно | |
|-----------------------------------|------|-------------|--------|
| | | Број | % |
| ≥ 2000 до ≤ 20000 ИУ/мл | 27 | 27 | 50,94 |
| > 20000 ИУ/мл | 26 | 53 | 49,06 |
| Missing | 0 | 53 | 100,00 |

Кратенки: ХБВ ДНК-хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина

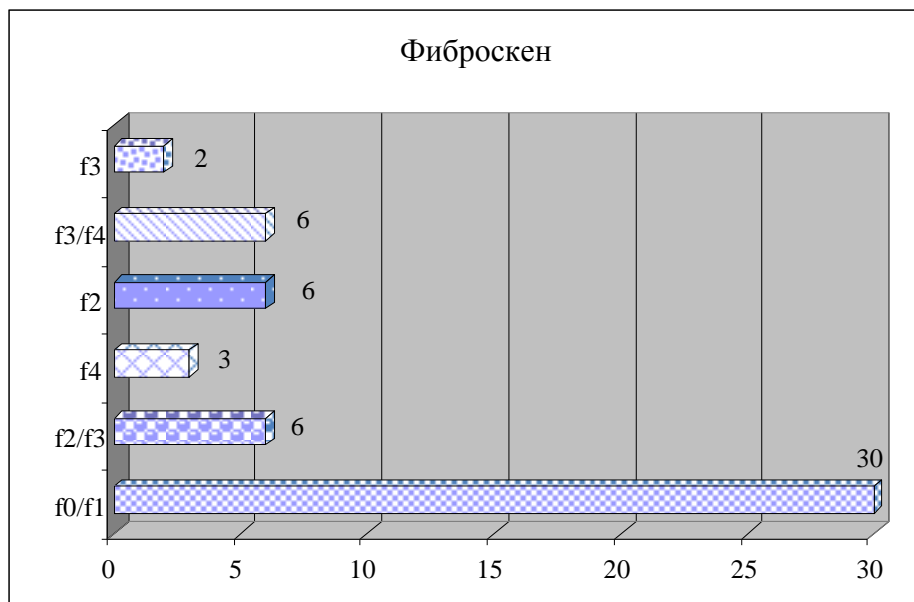
Со неинвазивните имиџинг-методи се направи проценка на структурата и интегритетот на хепаталниот паренхим, како и детекција и определување на степенот на фиброза и во групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис.

Врз основа на ехосонографскиот наод на пронајдените разлики во ехогеноста и интегритетот на хепаталниот паренхим, пациентите се поделени во пет групи. Од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, 21 (39,62 %) имале уреден наод, хиперехоген наод имале 11 (20,75 %) пациенти, 12 (22,64 %) пациенти имале груба структура, 8 (15,09 %) пациенти имале ситнозрнеста структура а 1 (1,89 %) пациент имал цироза (фигура 17).



Фигура 17. Ехосонографски карактеристики на пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ

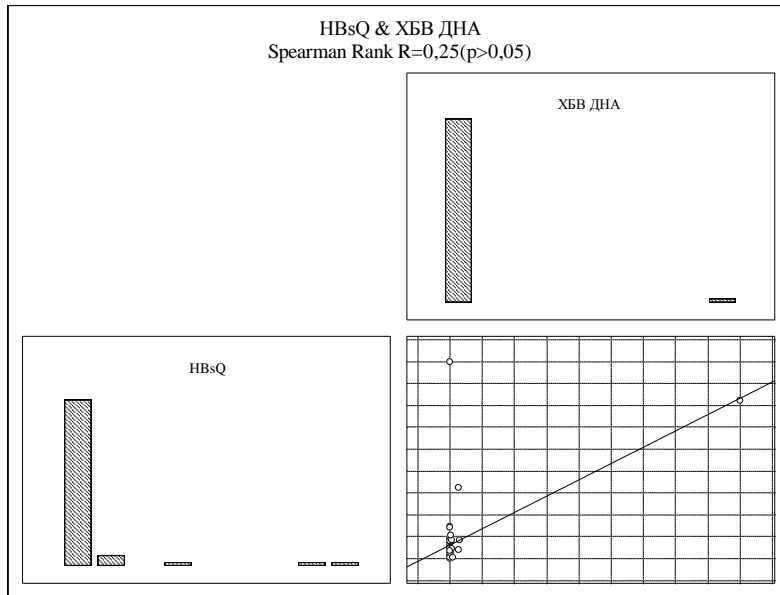
Податоците прикажани на фигура 18 се однесуваат на застапеноста на фиброзата како степен на хепаталното оштетување определена со фиброскен, метод на транзиентна еластографија. Од вкупно 53 пациенти, 30 (56,60 %) немале фиброза, 6 (11,32 %) имале фиброза f2/f3, 3 (5,66 %) пациенти имале фиброза f4, 6 (11,32 %) имале фиброза f2, 6 (11,32 %) имале фиброза f3/f4, а 2 (3,77 %) пациенти имале фиброза f3.



Фигура 18. Степен на хепатална фиброза определен преку методот на ТЕ-фиброскен кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ

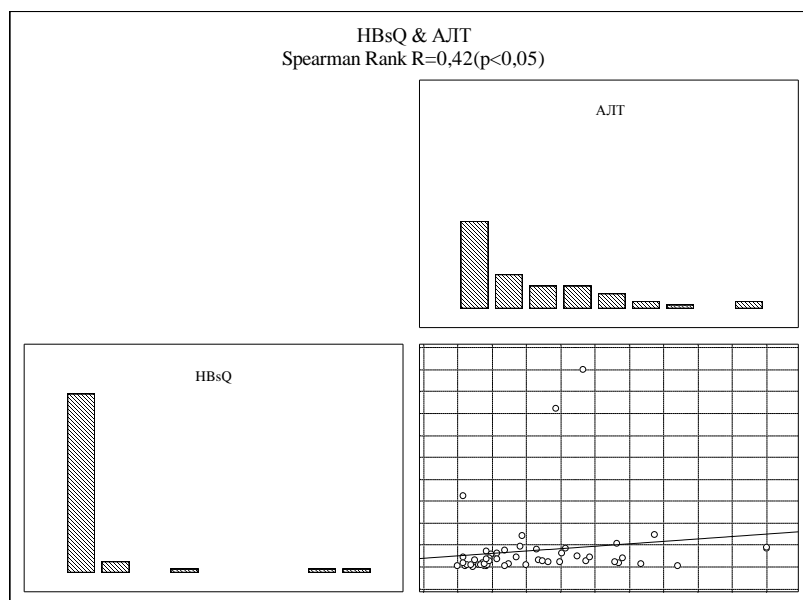
Корелациони анализи кај групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)

На фигура 19, прикажан е односот помеѓу квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) и серумското ниво на ХБВ ДНК кај пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б. За $R=0,25$ и $p>0,05$ е утврдена умерено јака позитивна незначајна корелација. Имено, покачувањето на квантитативниот ХБс-антиген е следено со незначајно покачување на вредноста на серумското ниво на квантитативната ХБВ ДНК.



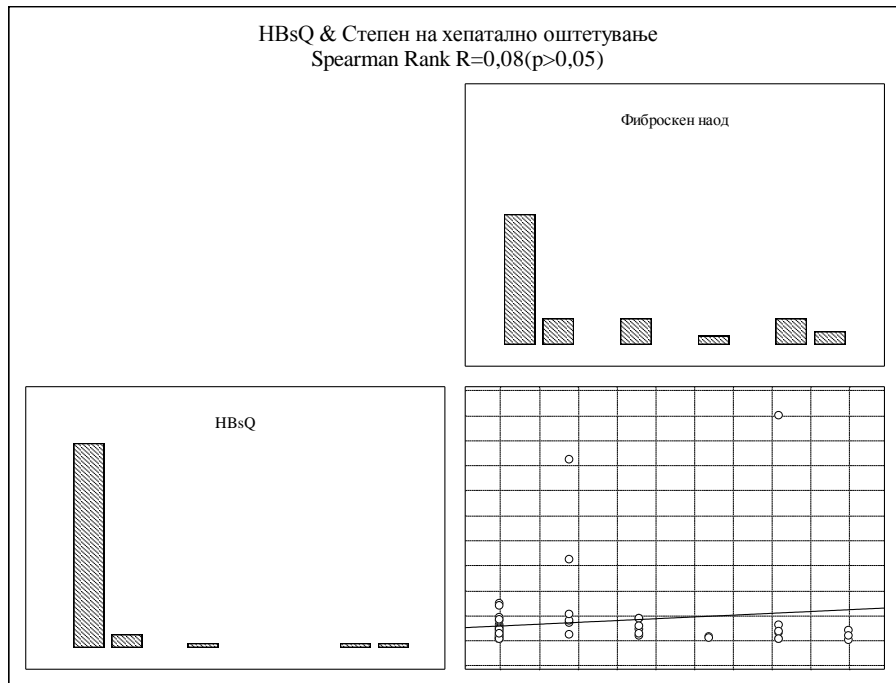
Фигура 19. Корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) и ХБВ ДНК кај пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ

Корелацијата помеѓу квантитативниот ХБс-антиген (qХБсАг, ХБсАгQ) антиген и серумското ниво на аланин аминотрансфераза (АЛТ) кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е прикажана на фигура 20. За $R=0,42$ и $p<0,05$ е утврдена средно јака позитивна значајна корелација. Имено, покачувањето на серумското ниво на квантитативниот ХБс-антиген е следено со значајно покачување на вредноста на аланин аминотрансфераза (АЛТ).



Фигура 20. Корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) и аланин аминотрансфераза (АЛТ) кај пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ

Односот помеѓу квантитативниот ХБс-антиген и хепаталното оштетување, односно степенот на фиброза, одредена со транзиентна еластографија (фиброскен), е прикажан на фигура 21. За $R=0,08$ и $p>0,05$ е утврдена многу слаба позитивна незначајна корелација. Имено, покачувањето на серумското ниво на квантитативниот ХБс антиген е следено со многу слабо незначајно покачување на степенот на хепатална фиброза.



Фигура 21. Корелација помеѓу квантитативниот ХБс-антиген (qХБсАг, ХБсАгQ) и степен на хепатално оштетување кај пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ

Корелацијата помеѓу аланин аминотрансфераза (АЛТ), како зависен параметар, и квантитативниот ХБс-антиген и квантитативната ХБВ ДНК, како независни параметри, е определена преку мултипла регресиона анализа и е прикажана на табела 14. Во испитаниот однос за $R=0,15$ и $p>0,05$, утврдена е умерено слаба незначајна корелација. На испитаниот однос поголемо влијание има qХБсАг ($Beta=0,17/p>0,05(p=0,33)$), додека влијанието на ХБВ ДНК е послабо ($Beta=-0,04/p>0,05(p=0,83)$). Со секое зголемување на qХБсАг за единечна вредност (1 ИУ/мл), АЛТ просечно се зголемува за 0,0002 У/Л ($B=0,0002$), незначајно за $p>0,05(p=0,33)$ / при непроменети вредности на ХБВ ДНК. Со секое зголемување на ХБВ ДНК за единечна вредност (1 ИУ/мл), АЛТ просечно се намалува за 0,000 У/Л ($B= -0,000$), незначајно за $p>0,05(p=0,83)$./ при непроменети вредности на qХБсАг.

Табела 14. Мултипла регресија / АЛТ / qХБсАг и ХБВ ДНК

Dependent Variable: АЛТ; R= 0,15; F(2,50)=0,59 и p<0,66

| | Beta | Std.Err. of Beta | B | Std.Err. of B | t(53) | p-level |
|-----------|-------|------------------|--------|---------------|-------|---------|
| Intercept | | | 47,64 | 5,93 | 8,03 | 0,000 |
| qХБсАг | 0,17 | 0,17 | 0,0002 | 0,000 | 0,99 | 0,33 |
| ХБВ ДНК | -0,04 | 0,17 | -0,000 | 0,000 | -0,22 | 0,83 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг; АЛТ-аланин аминотрансфераза; ХБВ ДНК-хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина

Разлики на испитуваните параметри помеѓу пациентите со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН) и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)

Од дадениот приказ може да се забележи дека помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на полот на пациентите (табела 15). Пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ за $p < 0,01$ имаат значајно поголема возраст во однос на пациентите инактивни носители (табела 16).

| | Група | Мажи | Жени | Вкупно |
|------|---------------|--------|--------|--------|
| Број | ИН | 41 | 15 | 56 |
| % | | 73,21% | 26,79% | |
| Број | ХБеАг (-) ХХБ | 39 | 14 | 53 |
| % | | 73,58% | 26,42% | |
| Број | Вкупно | 80 | 29 | 109 |

Табела 15. Пол на пациентите

| Параметар | Просек ИН | Просек ХБеАг (-)ХХБ | t-вредност | Df | p | N ИН | N ХБеАг (-) | Стд.Дев. ИН | Стд.Дев. ХБеАг (-) |
|-----------|--------------|------------------------|------------|-----|--------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|
| Возраст | 37,50 | 43,91 | -2,96 | 107 | 0,004 | 56 | 53 | 10,84 | 11,72 |

Табела 16. Возраст на пациентите

При анализа на лабораториско-биохемиските анализи на вредностите на хемоглобин (за $Z = -1,36$, $p > 0,5$ ($p = 0,18$), гликемија (за $Z = -1,59$, $p > 0,5$ ($p = 0,11$), уреа (за $Z = -0,52$, $p > 0,5$ ($p = 0,60$), тотален холестерол (за $Z = -0,35$, $p > 0,5$ ($p = 0,73$) и триглицериди (за $Z = -0,45$, $p > 0,5$ ($p = 0,66$), се покажа дека се незначајно повисоки во групата на пациенти со ХБеАг (-) ХХБ во однос на пациентите инактивни носители. Пациентите инактивни носители имаат незначајно повисоки вредностите на леукоцити за $Z = 0,29$, $p > 0,05$ ($p = 0,77$) во однос на пациентите со ХБеАг (-) ХХБ (табела 17).

Табела 17. Компарација на лабораториско-биохемиските анализи помеѓу пациенти инактивни носители и пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б

| Параметар | Rank Sum | Rank Sum | U | Z | p-level | N | N |
|------------------------|----------|--------------|---------|-------|---------|----|-----------|
| | ИН | ХБеАг (-)ХХБ | | | | ИН | ХБеАг (-) |
| Хемоглобин g/L | 2856,50 | 3138,50 | 1260,50 | -1,36 | 0,18 | 56 | 53 |
| Леукоцити $10^9/L$ | 3128,50 | 2866,50 | 1435,50 | 0,29 | 0,77 | 56 | 53 |
| Гликемија mmol/L | 2818,00 | 3177,00 | 1222,00 | -1,59 | 0,11 | 56 | 53 |
| Уреа $\mu\text{mol/L}$ | 2994,50 | 3000,50 | 1398,50 | -0,52 | 0,60 | 56 | 53 |
| Тот. холестерол mmol/L | 3022,50 | 2972,50 | 1426,50 | -0,35 | 0,73 | 56 | 53 |
| Триглицериди mmol/L | 3006,50 | 2988,50 | 1410,50 | -0,45 | 0,66 | 56 | 53 |

Пациентите инактивни носители имаат значајно повисоки вредност на тромбоцити за $t = 3,43$ и $p < 0,001$ ($p = 0,0009$), во однос на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис. Вредноста на креатинин за $t = -1,07$ и $p > 0,05$ ($p = 0,29$), пак, е незначајно поголема во групата на пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ во однос на пациентите ИН (табела 17.1.).

Табела 17.1. Компарација на лабораториско-биохемиските анализи помеѓу пациенти инактивни носители и пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б

| Параметар | Просек | Просек | t-вредност | Df | P | N | N | Стд.Дев. | Стд.Дев. |
|-----------------------------|--------|--------------|------------|-----|---------------|----|-----------|----------|-----------|
| | ИН | ХБеАг (-)ХХБ | | | | ИН | ХБеАг (-) | ИН | ХБеАг (-) |
| Тромбоцити $10^9/L$ | 218,41 | 186,19 | 3,43 | 107 | 0,0009 | 56 | 53 | 44,06 | 53,86 |
| Креатинин $\mu\text{mol/L}$ | 67,00 | 69,51 | -1,07 | 107 | 0,29 | 56 | 53 | 12,40 | 12,03 |

Разликите во резултатите од **хепаталните анализи** помеѓу групата на пациенти инактивни носители (ИН) и групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ) се тестирали со Mann-Whitney U test. Пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ имаат незначајно повисоки вредности на билирубините во однос на пациентите инактивни носители. Пациентите со ХБеАг-негативен хепатит за $Z = -3,18$ и $p < 0,01$ ($p = 0,001$) имаат значајно повисоки вредности на аланин аминотрансфераза (АЛТ), како и значајно повисоки вредности на аспартат аминотрансфераза (АСТ) за $Z = -4,06$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) во однос на пациентите инактивни носители. По однос на алкална фосфатаза, пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ имаат незначајно повисоки вредности во однос на пациентите инактивни носители ($Z = -0,32$, $p > 0,05$ ($p = 0,75$)), додека пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ имаат значајно повисоки вредности на гама-ГТ ($Z = -2,61$, $p < 0,01$ ($p = 0,009$)). И по однос на вредностите на **алфа-фетопротеин (АФП)** постојат значајни разлики помеѓу двете групи на пациенти. Имено, пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ за $Z = -2,48$ и $p < 0,05$ ($p = 0,01$) имаат значајно повисоки вредности на алфа-фетопротеин во однос на пациентите инактивни носители (табела 18).

Табела 18. Компарација на хепаталните анализи и АФП помеѓу пациенти ИН и пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| Параметар | Rank Sum | Rank Sum | U | Z | p-level | N | N |
|----------------------------------|----------|---------------|---------|----------|--------------|----|-----------|
| | ИН | ХБеАг (-) ХХБ | | adjusted | | ИН | ХБеАг (-) |
| Тот. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 2847,50 | 3147,50 | 1251,50 | -1,42 | 0,16 | 56 | 53 |
| Дир. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 2875,50 | 3119,50 | 1279,50 | -1,31 | 0,19 | 56 | 53 |
| Инд. билирубин $\mu\text{mol/L}$ | 2853,50 | 3141,50 | 1257,50 | -1,38 | 0,17 | 56 | 53 |
| АЛТ У/Л | 2556,50 | 3438,50 | 960,50 | -3,18 | 0,001 | 56 | 53 |
| АСТ У/Л | 2410,50 | 3584,50 | 814,50 | -4,06 | 0,000 | 56 | 53 |
| АП У/Л | 3028,00 | 2967,00 | 1432,00 | -0,32 | 0,75 | 56 | 53 |
| Гама- ГТ У/Л | 2649,50 | 3345,50 | 1053,50 | -2,61 | 0,009 | 56 | 53 |
| АФП нг/мл | 2671,50 | 3323,50 | 1075,50 | -2,48 | 0,01 | 56 | 53 |

Резултатите прикажани на табела 19 се однесуваат на разликите во вредностите на **електрофорезата на белковини**. Пациентите со ХБе Аг-негативен ХХБ имаат значајно повисоки вредност на вкупните протеини ($Z = -2,38$, $p < 0,05$ ($p = 0,02$)), за сметка на значајно повисоките вредности на глобулини ($Z = -3,18$, $p < 0,01$ ($p = 0,001$)), додека пациентите

инактивни носители имаат незначајно повисоки вредности на албумини ($Z= 0,39$, $p>0,05$ ($p=0,70$) во однос на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б.

Табела 19. Разлика во електрофореза на белковини помеѓу пациенти ИН и пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| Параметар | Rank Sum ИН | Rank Sum ХБеАг (-) ХХБ | U | Z adjusted | p-level | N ИН | N ХБеАг (-) |
|--------------------|----------------|---------------------------|---------|---------------|--------------|---------|----------------|
| Тот. протеини гр/Л | 2689,00 | 3306,00 | 1093,00 | -2,38 | 0,02 | 56 | 53 |
| Албумини гр/Л | 3144,00 | 2851,00 | 1420,00 | 0,39 | 0,70 | 56 | 53 |
| Глобулини гр/Л | 2558,50 | 3436,50 | 962,50 | -3,18 | 0,001 | 56 | 53 |

Разликите по однос на вредностите на неинвазивните серолошки и вирусолошки маркери, квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) и квантитативната ХБВ ДНК помеѓу групата на пациенти инактивни носители (ИН) и групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ) се прикажани на табела 20 и табела 20.1.

Пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис за $Z= -5,10$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) имаат значајно повисоки вредности на **квантитативниот ХБс-антиген** во однос на пациентите инактивни носители (табела 20).

И по однос на серумското ниво на **квантитативната ХБВ ДНК**, пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ за $Z= -8,99$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) имаат значајно повисоки вредности на ХБВ ДНК во однос на пациентите инактивни носители (табела 20).

Табела 20. Разлики во вредностите на квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК кај пациентите инактивни носители (ИН) и пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ

| Параметар | Rank Sum ИН | Rank Sum ХБеАг (-)ХХБ | U | Z adjusted | p-level | N ИН | N ХБеАг (-) |
|---------------|----------------|--------------------------|--------|---------------|--------------|---------|----------------|
| qХБсАг ИУ/мл | 2238,00 | 3757,00 | 642,00 | -5,10 | 0,000 | 56 | 53 |
| ХБВ ДНК ИУ/мл | 1596,00 | 4399,00 | 0,00 | -8,99 | 0,000 | 56 | 53 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг; ХБВ ДНК-хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина; ИН-инактивни носители; ХБеАг (-) ХХБ –хепатитис Бе-антиген негативен хроничен хепатитис Б

Од вкупно 56 пациенти инактивни носители (ИН), 29 (51,79 %) имале qХБсАг < 1000 ИУ/мл, додека 27 (48,21 %) имале qХБсАг > 1000 ИУ/мл. Од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ, 6 (11,32 %) имале qХБсАг < 1000 ИУ/мл, а 47 (88,68 %) имале qХБсАг > 1000 ИУ/мл (табела 20.1.).

За Pearson Chi-square =20,45 и p<0,001 (p=0,000) помеѓу двете групи постои значајна разлика во однос на застапеноста на квантитативниот ХБс-антиген, при што пациентите со qХБсАг > 1000 ИУ/мл доминираат во групата со ХБеАг-негативен ХХБ.

Табела 20.1. Разлики во дистрибуцијата на квантитативниот ХБсАг во однос на традиционалните cut off вредности кај пациенти ИН и пациенти со ХБеАг (-) ХХБ

| | | qХБсАг антиген | | |
|------|---------------|----------------|--------------|--------|
| | Група | < 1000 IU/ml | > 1000 IU/ml | Вкупно |
| Број | ИН | 29 | 27 | 56 |
| % | | 51,79% | 48,21% | |
| Број | ХБеАг (-) ХХБ | 6 | 47 | 53 |
| % | | 11,32% | 88,68% | |
| Број | Вкупно | 35 | 74 | 109 |

Кратенки: qХБсАг-квантитативен ХБсАг; ИН-инактивни носители; ХБеАг (-) ХХБ –хепатитис Бе-антиген негативен хроничен хепатитис Б

Разлики помеѓу неинвазивните имиџинг-методи

По однос на **ехосонографскиот наод** помеѓу групата на пациенти инактивни носители (ИН) и групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (ХБеАг(-) ХХБ), се покажа дека помеѓу двете групи постои значајна разлика во однос на ехо-наодот за Fisher's Exact Test = 14,06 и p<0,01(p=0,004). Разликите во ехосонографските карактеристики помеѓу групата на пациенти инактивни носители (ИН) и групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис ХБеАг (-) се прикажани на табела 21.

Табела 21. Разлики во ехосонографскиот наод помеѓу пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ

| | | | ЕХО-наод | | | | | Вкупно |
|-----------|-----|------|-------------|-------------|-----------------|------------------------|--------|--------|
| | | | Уреден наод | Хиперехоген | Груба структура | Ситнозрнеста структура | Цироза | |
| Група | ИН | Број | 38 | 12 | 5 | 1 | 0 | 56 |
| | | % | 67,9% | 21,4% | 8,9% | 1,8% | ,0% | 100,0% |
| ХБеАг (-) | ХХБ | Број | 21 | 11 | 12 | 8 | 1 | 53 |
| | | % | 39,6% | 20,8% | 22,6% | 15,1% | 1,9% | 100,0% |
| Вкупно | | Број | 59 | 23 | 17 | 9 | 1 | 109 |
| | | % | 54,1% | 21,1% | 15,6% | 8,3% | ,9% | 100,0% |

Кратенки: ИН-инактивни носители; ХБеАг (-) ХХБ –хепатитис Бе-антиген негативен хроничен хепатитис Б.

Од вкупно 56 пациенти инактивни носители (ИН), 38 (67,90 %) имале уреден наод, хиперехоген наод имале 12 (21,40 %) пациенти, 5 (8,90 %) пациенти имале груба структура, додека кај 1 (1,80 %) пациент е најдена ситнозрнеста структура.

Од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, 21 (39,60 %) имале уреден наод, хиперехоген наод имале 11 (20,80 %) пациенти, 12 (22,60 %) пациенти имале груба структура, 8 (15,10 %) пациенти имале ситнозрнеста структура, додека 1 (1,90 %) пациент имал цироза.

Разликите во степенот на **хепаталното оштетување определено преку степенот на хепатална фиброза** измерена со методот на транзиентна еластографија (фиброскен) помеѓу групата на пациенти инактивни носители (ИН) и групата на пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б се прикажани на табела 22. Од вкупно 56 пациенти инактивни носители (ИН), 49 (87,50 %) немале фиброза, 3 (5,40 %) имале фиброза f2, 1 (1,80 %) имал фиброза f2/f3, 1 (1,80 %) пациент имал фиброза f3/f4, а 2 (3,60 %) пациента имале фиброза f4. Од вкупно 53 пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, 30 (56,60 %) немале фиброза, 6 (11,30 %) имале фиброза f2, 6 (11,30 %) имале фиброза f2/f3, 2 (3,80 %) пациента имале фиброза f3, 6 (11,30 %) имале фиброза f3/f4, а 3 (5,70 %) пациенти имале фиброза f4. За Fisher's Exact Test = 14,17 и $p < 0,01$ (**p=0,006**) помеѓу двете групи постои значајна разлика во однос на степенот на фиброза.

Табела 22. Разлики во степенот на хепатална фиброза определена преку методот на транзиентна еластографија (ТЕ) помеѓу пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ

| | | | Група | | Вкупно |
|-------------------|--------|------|--------|------------------|--------|
| | | | ИН | ХБеАг (-) ХХБ | |
| Фиброскен Наод | f0/f1 | Број | 49 | 30 | 79 |
| | | % | 87,5% | 56,6% | 72,5% |
| | f2 | Број | 3 | 6 | 9 |
| | | % | 5,4% | 11,3% | 8,3% |
| | f2/f3 | Број | 1 | 6 | 7 |
| | | % | 1,8% | 11,3% | 6,4% |
| | f3 | Број | 0 | 2 | 2 |
| | | % | ,0% | 3,8% | 1,8% |
| | f3/f4 | Број | 1 | 6 | 7 |
| | | % | 1,8% | 11,3% | 6,4% |
| | f4 | Број | 2 | 3 | 5 |
| | | % | 3,6% | 5,7% | 4,6% |
| | Вкупно | Број | 56 | 53 | 109 |
| | | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Прогностички фактори за определување на фазите на хроничната ХБВ-инфекција

Во рамките на студијата од досегашните статистички анализи беа утврдени сигнификантни разлики кај голем дел од испитуваните варијабли помеѓу пациентите со ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција - инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б. Со цел утврдување кои од овие параметри можат да послужат како *сигнификантни предиктивни фактори* за утврдување на состојба на инактивно носителство, односно утврдување на состојба на хроничен хепатитис, беше спроведена униваријантна логистичка регресија, при што сите клинички и биохемиски варијабли, како и неинвазивните серолошки и вирусолошки маркери, квантитативниот хепатитис Б- антиген и квантитативната ХБВ ДНК, како и неинвазивните имиџинг-методи, ехосонографија на абдомен и фиброскен, беа вклучени како независни предиктори. Степенот на влијание на секој од факторите посебно е иследуван преку мултиваријантна логистичка регресија. На овој начин се направи проценка и на дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг кај пациентите со ХХБ, посебно во неговата улога во диференцирањето на пациенти со хронична хепатитис Б инфекција (инактивни носители) и пациентите со хепатитис Бе-антиген негативен хроничен хепатитис (ХБеАг (-) ХХБ).

Униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН)

При утврдување на предиктивните вредности на пол и возраст за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 58,70 %. Сензитивноста изнесува 66,10 %, а специфичноста изнесува 50,90 % (табела 23).

Табела 23. Предикција на инактивно носителство (ИН) / пол и возраст / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 27 | 26 | 50,9 |
| | | Да | 19 | 37 | 66,1 |
| Overall Percentage | | | | | 58,7 |

a. The cut value is ,500

Поголема значајност за предикција на состојба на инактивно носителство (ИН) во моделот има возраста на пациентите (Wald=7,85 / $p < 0,01$ ($p = 0,005$)) во однос пол (1) на пациентите (Wald=0,19 / $p > 0,05$ ($p = 0,66$)) (табела 23.1.). Зголемувањето на возраста на пациентите за една година за 5,00 % (Exp(B)= 0,95) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,92-0,99 / $p < 0,01$. Жените (пол (1)), компарирани со мажите, за 1,22 пати (Exp(B)=1,22) имаат поголема веројатност за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0.50-2.98 / $p > 0,05$.

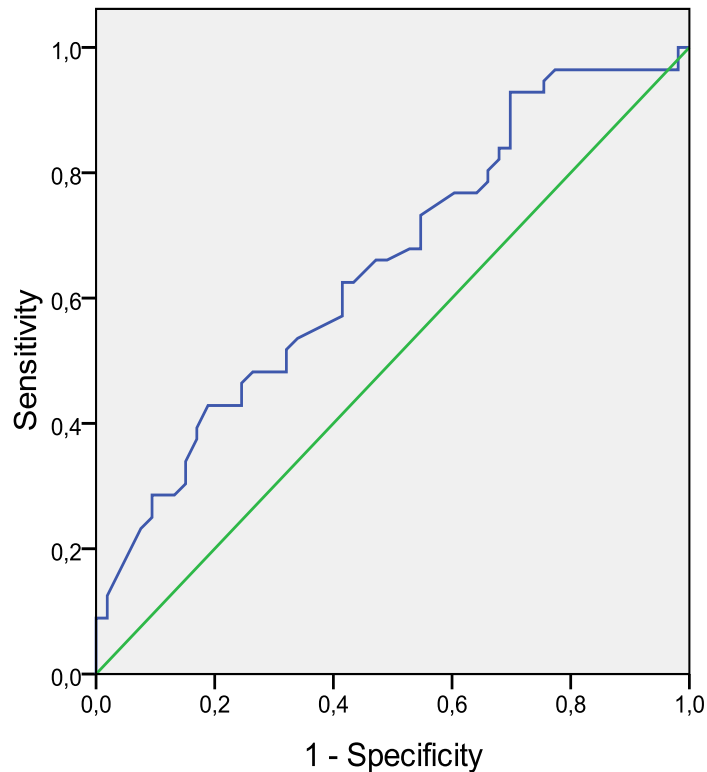
Табела 23.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / пол и возраст

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|------|------|------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Пол(1) | ,20 | ,46 | ,19 | 1 | ,66 | 1,22 | ,50 | 2,98 |
| Возраст | -,05 | ,02 | 7,85 | 1 | ,005 | ,95 | ,92 | ,99 |
| Constant | 2,11 | ,77 | 7,53 | 1 | ,006 | 8,26 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Пол, Возраст.

ROC-ареата е 0,653, што значи дека кај 65,30 % (95%CI:0,551-0,755) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 22).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 22. Ареата во моделот на ROC-кривата за предикција на инактивно носителство изнесува 65,30 % (95%CI:0,551-0,755), со предикција за инактивно носителство кај 65 % од сите можни парови на пациенти во кој едниот е ИН, а другиот не е.

Биохемиски анализи / Крвна слика

При утврдување на предиктивните вредности на хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол и триглицериди, за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 67,90 %. Сензитивноста изнесува 73,20 %, а специфичноста изнесува 62,30 % (табела 24.).

Табела 24. Предикција на инактивно носителство (ИН) / хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол, триглицериди / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|----------|-------------------|--------------------|-------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивниносители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивниносители | Не | 33 | 20 | 62,3 |
| | | Да | 15 | 41 | 73,2 |
| | | Overall Percentage | | | 67,9 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на состојба на инактивно носителство (ИН) во моделот имаат: тромбоцити (Wald=10,34 / $p < 0,01$ ($p=0,001$), гликемија (Wald=1,35 / $p > 0,05$ ($p=0,25$), потоа хемоглобин (Wald=1,22 / $p > 0,05$ ($p=0,27$), креатинин (Wald=0,87 / $p > 0,05$ ($p=0,35$), леукоцити (Wald=0,53 / $p > 0,05$ ($p=0,47$), триглицериди (Wald=0,50 / $p > 0,05$ ($p=0,48$), а најслабо е влијанието на уреа (Wald=0,02 / $p > 0,05$ ($p=0,88$) (табела 24.1.). Зголемувањето на тромбоцитите за единечна вредност ($10^9/L$) за 2,00% $\text{Exp}(B)= 1,02$) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 1,01-1,03 / $p < 0,01$. Зголемувањето на гликемијата за единечна вредност (mmol/L) за 16,00 % $\text{Exp}(B)= 0,84$) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,63-1,13 / $p > 0,05$. Зголемувањето на хемоглобинот за единечна вредност (gr/L) за 2,00 % $\text{Exp}(B)= 1,02$) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,98-1,06 / $p > 0,05$. Зголемувањето на креатининот за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 2,00 % $\text{Exp}(B)= 0,98$) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,94-1,02 / $p > 0,05$. Зголемувањето на леукоцитите за единечна вредност ($10^9/L$) за 6,00 % $\text{Exp}(B)= 0,94$) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,79-1,12 / $p > 0,05$. Зголемувањето на триглицеридите за единечна вредност (mmol/L) за 23,00 % $\text{Exp}(B)= 0,77$) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,37-1,61 / $p > 0,05$. Зголемувањето на тоталниот холестерол за единечна вредност (mmol/L) за 7,00 % $\text{Exp}(B)= 1,07$) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,68-1,71 / $p > 0,05$. Зголемувањето на уреата за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 3,00

% Exp(B)= 1,03) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,70-1,53 / p>0,05.

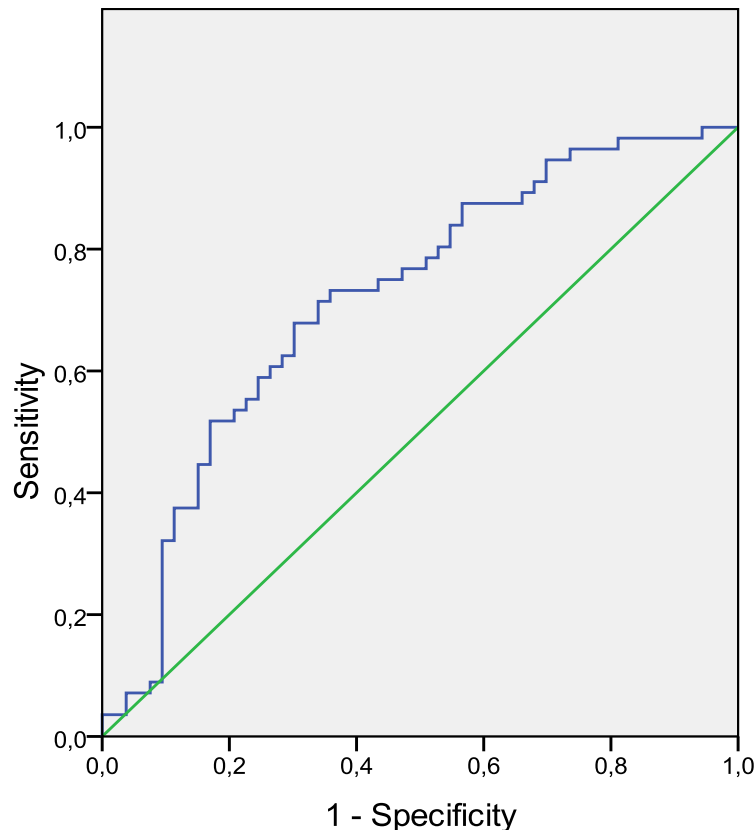
Табела 24.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол, триглицериди

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|---------------------|-------|------|-------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | | | | | | | | |
| Хемоглобин | ,02 | ,02 | 1,22 | 1 | ,27 | 1,02 | ,98 | 1,06 |
| Леукоцити | -,07 | ,09 | ,53 | 1 | ,47 | ,94 | ,79 | 1,12 |
| Тромбоцити | ,02 | ,01 | 10,34 | 1 | ,001 | 1,02 | 1,01 | 1,03 |
| Гликемија | -,17 | ,15 | 1,35 | 1 | ,25 | ,84 | ,63 | 1,13 |
| Уреа | ,03 | ,20 | ,02 | 1 | ,88 | 1,03 | ,70 | 1,53 |
| Креатинин | -,02 | ,02 | ,87 | 1 | ,35 | ,98 | ,94 | 1,02 |
| Тот.холестерол | ,07 | ,24 | ,09 | 1 | ,76 | 1,07 | ,68 | 1,71 |
| Триглицериди | -,27 | ,38 | ,50 | 1 | ,48 | ,77 | ,37 | 1,61 |
| Constant | -3,57 | 3,13 | 1,30 | 1 | ,25 | ,03 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тот. холестерол, триглицериди.

ROC-ареата е 0,718, што значи дека кај 71,80 % (95%CI:0,620-0,815) од сите возможни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 23).

ROC Curve



Фигура 23. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,718 (95% CI:0,620-0,815), со предикција на состојба на инактивно носителство кај 72 % од сите можни парови, во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема.

Хепатални анализи

При утврдување на предиктивните вредности на тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), алкална фосфатаза (АП), гама-глутамил трансфераза (гама- ГТ), за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 70,60 %. Сензитивноста изнесува 78,60 %, а специфичноста изнесува 62,30 % (табела 25).

Табела 25. Предикција на инактивно носителство (ИН) / тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, АЛТ, АСТ, АП, гама-ГТ / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|----------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 33 | 20 | 62,3 |
| | | Да | 12 | 44 | 78,6 |
| | Overall Percentage | | | | 70,6 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на состојба на инактивно носителство (ИН) во моделот имаат: аспартат аминотрансфераза (АСТ) (Wald=4,02 / $p < 0,05$ ($p=0,04$)), индиректен билирубин (Wald=0,84 / $p > 0,05$ ($p=0,36$)), потоа директен билирубин (Wald=0,78 / $p > 0,05$ ($p=0,38$)), тотален билирубин (Wald=0,74 / $p > 0,05$ ($p=0,39$)), гама ГТ (Wald=0,50 / $p > 0,05$ ($p=0,48$)), аланин аминотрансфераза (АЛТ) (Wald=0,02 / $p > 0,05$ ($p=0,89$)), а најслабо е влијанието на алкална фосфатаза (АП) (Wald=0,02 / $p > 0,05$ ($p=0,89$)) (табела 25.1.). Зголемувањето на аспартат аминотрансферазата (АСТ) за единечна вредност (У/Л) за 8,00 % Exp(B)= 0,92) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,85-0,99 / $p < 0,05$. Зголемувањето на индиректниот билирубин за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 33,00 % Exp(B)= 0,67) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,28-1,58 / $p > 0,05$. Зголемувањето на директниот билирубин за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 35,00 % Exp(B)= 0,65) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,25-1,70 / $p > 0,05$. Зголемувањето на тоталниот билирубин за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 44,00 % Exp(B)= 1,44) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,63-3,34 / $p > 0,05$. Зголемувањето на гама-глутамил трансфераза (гама ГТ) за единечна вредност (У/Л) за 1,00 % Exp(B)= 0,99) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,96-1,02 / $p > 0,05$. Зголемувањето на аланин аминотрансферазата (АЛТ) за единечна вредност (У/Л) за 0,20 % Exp(B)= 1,002) ја зголемува веројатноста за состојба на

инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,97-1,04 / $p > 0,05$. Зголемувањето на алкалната фосфатаза (АП) за единечна вредност (У/Л) за 0,10 % Exp(B)= 1,001) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,99-1,02 / $p > 0,05$.

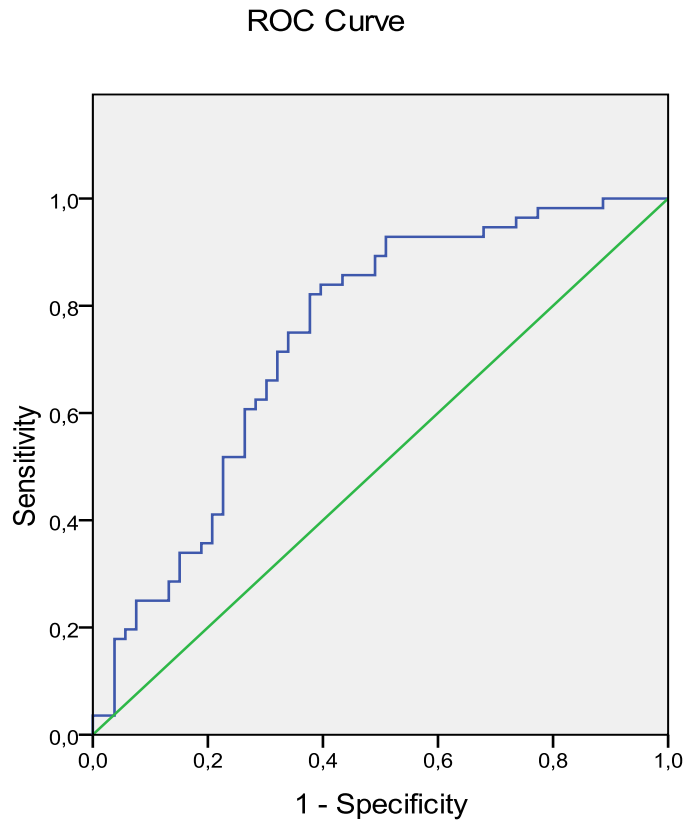
Табела 25.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, АЛТ, АСТ, АП, гама-ГТ

| | B | S.E. | Wald | Df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|------------------------------------|------|------|------|----|------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Тот. билирубин | ,37 | ,43 | ,74 | 1 | ,39 | 1,44 | ,63 | 3,34 |
| Дир. билирубин | -,44 | ,49 | ,78 | 1 | ,38 | ,65 | ,25 | 1,70 |
| Инд. билирубин | -,41 | ,44 | ,84 | 1 | ,36 | ,67 | ,28 | 1,58 |
| АЛТ | ,002 | ,02 | ,02 | 1 | ,89 | 1,002 | ,97 | 1,04 |
| АСТ | -,08 | ,04 | 4,02 | 1 | ,04 | ,92 | ,85 | ,99 |
| АП | ,001 | ,01 | ,02 | 1 | ,89 | 1,001 | ,99 | 1,02 |
| гама ГТ | -,01 | ,02 | ,50 | 1 | ,48 | ,99 | ,96 | 1,02 |
| Constant | 2,81 | ,91 | 9,47 | 1 | ,002 | 16,67 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Тот. билирубин, Дир. билирубин, Инд. билирубин, АЛТ, АСТ, АФ, гама ГТ.

Кратенки: АЛТ - аланин аминотрансфераза, АСТ - аспаргат аминотрансфераза, АП - алкална фосфатаза, гама ГТ – гама-глумил трансфераза

ROC-ареата е 0,737, што значи дека кај 73,70 % (95%CI:0,641-0,832) од сите возможни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 24).



Фигура 24. Арета под ROC-арета изнесува 0,737 (95%CI:0,641-0,832) со предикција на состојба на инактивно носителство кај 74 % од сите можни парови, во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема

Електрофореза на белковини

При утврдување на предиктивните вредности на тотални протеини, албумини и глобулини, за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 61,50 %. Сензитивноста изнесува 69,60 %, а специфичноста изнесува 52,80 % (табела 26).

Табела 26. Предикција на инактивно носителство (ИН) / тотални протеини, албумини и глобулини / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|----------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 28 | 25 | 52,8 |
| | | Да | 17 | 39 | 69,6 |
| | Overall Percentage | | | | 61,5 |

a. The cut value is ,500

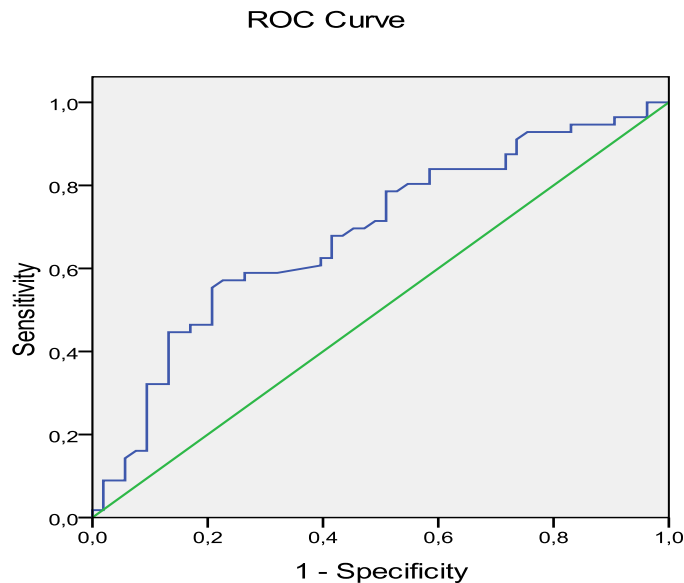
Најголема значајност/придонес за предикција на состојба на инактивно носителство (ИН) во моделот имаат тоталните протеини (Wald=2,84 / $p > 0,05$ ($p=0,09$)) и албумините (Wald=2,82 / $p > 0,05$ ($p=0,09$)), а најслабо е влијанието на глобулините (Wald=0,61 / $p > 0,05$ ($p=0,44$)). Зголемувањето на тоталните протеини за единечна вредност (g/L) за 18,00 % Exp(B)= 0,82) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,65-1,03 / $p > 0,05$. Зголемувањето на албумините за единечна вредност (g/L) за 25,00 % Exp(B)= 1,25) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,96-1,61 / $p > 0,05$. Зголемувањето на глобулините за единечна вредност (гр/Л) за 9,00 % Exp(B)= 1,09) ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,88-1,35 / $p > 0,05$ (табела 26.1.).

Табела 26.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / тотални протеини, албумини и глобулини

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|----------------------------------|------|------|------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Тот.протеини | -,20 | ,12 | 2,84 | 1 | ,09 | ,82 | ,65 | 1,03 |
| Албумини | ,22 | ,13 | 2,82 | 1 | ,09 | 1,25 | ,96 | 1,61 |
| Глобулини | ,09 | ,11 | ,61 | 1 | ,44 | 1,09 | ,88 | 1,35 |
| Constant | 2,45 | 2,35 | 1,08 | 1 | ,30 | 11,57 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Тот.протеини, Албумини, Глобулини.

ROC-ареата е 0,683, што значи дека кај 68,30 % (95%CI:0,582-0,784) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 25).



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 25. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,683 (95%CI:0,582-0,784) со предикција на состојба на инактивно носителство кај 68 % од сите можни парови, во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема

Алфа-фетопротеин (АФП)

При утврдување на предиктивните вредности на алфа-фетопротеин (АФП) за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 56,90 %. Сензитивноста изнесува 80,40 %, а специфичноста изнесува 32,10 % (табела 27).

Табела 27. Предикција на инактивно носителство (ИН) / алфа-фетопротеин (АФП) / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 17 | 36 | 32,1 |
| | | Да | 11 | 45 | 80,4 |
| Overall Percentage | | | | | 56,9 |

a. The cut value is ,500

Зголемувањето на алфа-фетопротеин (АФП) за единечна вредност (ng/ml) за 10,00 % ($\text{Exp}(B) = 0,90$) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I. for EXP(B): 0,78-1,05 / $p > 0,05$ (табела 27.1.).

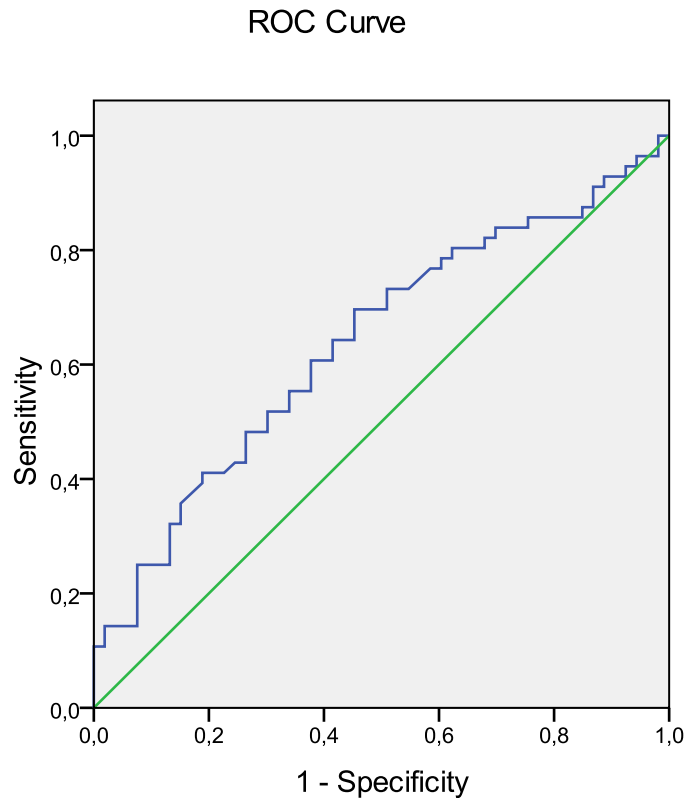
Табела 27.1 Предикција на инактивно носителство (ИН) / алфа-фетопротеин (АФП) /

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|-------------------------|------|------|------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a АФП | -,10 | ,08 | 1,78 | 1 | ,18 | ,90 | ,78 | 1,05 |
| Constant | ,43 | ,34 | 1,62 | 1 | ,20 | 1,54 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: АФП.

Кратенки: АФП - алфа-фетопротеин

ROC-ареата е 0,638, што значи дека кај 63,80 % (95%CI:0,534-0,742) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 26).



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 26. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,638 (95%CI:0,534-0,742) со предикција на состојба на инактивно носителство кај 63 % од сите можни парови, во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема

Неинвазивни серолошки маркери - квантитативен ХБс-антиген (> 1000 ИУ/мл)

При утврдување на предиктивните вредности на qХБсАг (> 1000 ИУ/мл) за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 69,70 %. Сензитивноста изнесува 51,80 %, а специфичноста изнесува 88,70 % (табела 28).

Табела 28. Предикција на инактивно носителство (ИН) / квантитативен ХБсАг-антиген (> 1000 ИУ/мл) / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 47 | 6 | 88,7 |
| | | Да | 27 | 29 | 51,8 |
| Overall Percentage | | | | | 69,7 |

a. The cut value is ,500

Пациентите кои имаат qХБс-антиген > 1000 ИУ/мл (1), компарирани со пациентите кои имаат qХБс-антиген < 1000 IU/ml, за 0,12 пати (Exp(B)=0,12) имаат помала веројатност за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0.04-0.32 / p<0,001 (табела 28.1.).

Табела 28.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / qХБсАг (> 1000 ИУ/мл)

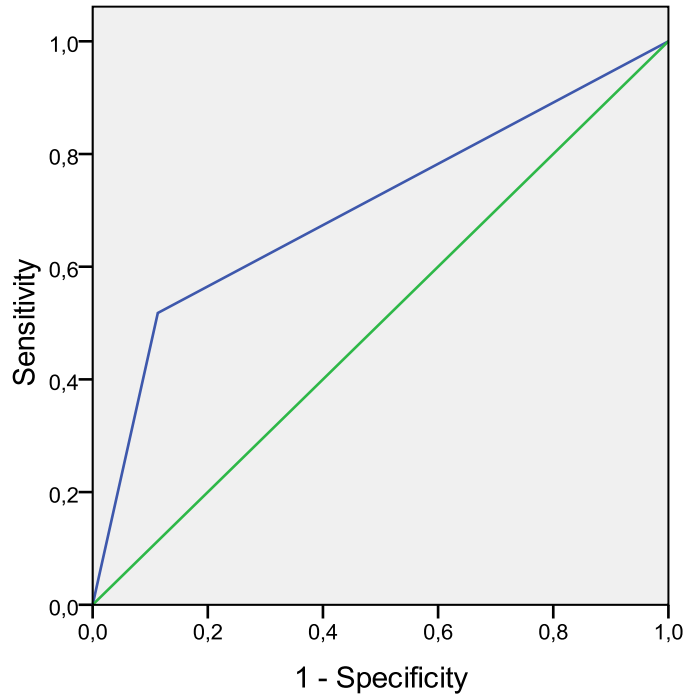
| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--------------------------------|-------|------|-------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a qХБсАг (1) | -2,13 | ,51 | 17,48 | 1 | ,000 | ,12 | ,04 | ,32 |
| Constant | 1,58 | ,45 | 12,34 | 1 | ,000 | 4,833 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: HBsQ (1) / > 1000 IU/ml.

Кратенки: qХБсАг-квантитативен хепатитис Б-антиген

ROC-ареата е 0,702, што значи дека кај 70,20 % (95%CI:0,603-0,80) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 27).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 27. Арвата под ROC-кривата изнесува 0,702 (95% CI:0,603-0,80) со предикција на состојба на инактивно носителство кај 70 % од сите возможни парови од кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема

Неинвазивни вирусолошки маркери - квантитативна ХБВ ДНК

При утврдување на предиктивните вредности на серумското ниво на ХБВ ДНК (ИУ/мл) за предикција на состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 100,00 %. Сензитивноста изнесува 100,00 %, а специфичноста изнесува 100,0 %. (табела 29).

Зголемувањето на квантитативната ХБВ ДНК за единечна вредност (ИУ/мл) за 1,00 % $\text{Exp}(B) = 0,99$ ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{EXP}(B)$: 0,97-1,01 / $p > 0,05$ (табела 29.1.).

Табела 29. Предикција на инактивно носителство (ИН) / ХБВ ДНК / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 53 | 0 | 100,0 |
| | | Да | 0 | 56 | 100,0 |
| Overall Percentage | | | | | 100,0 |

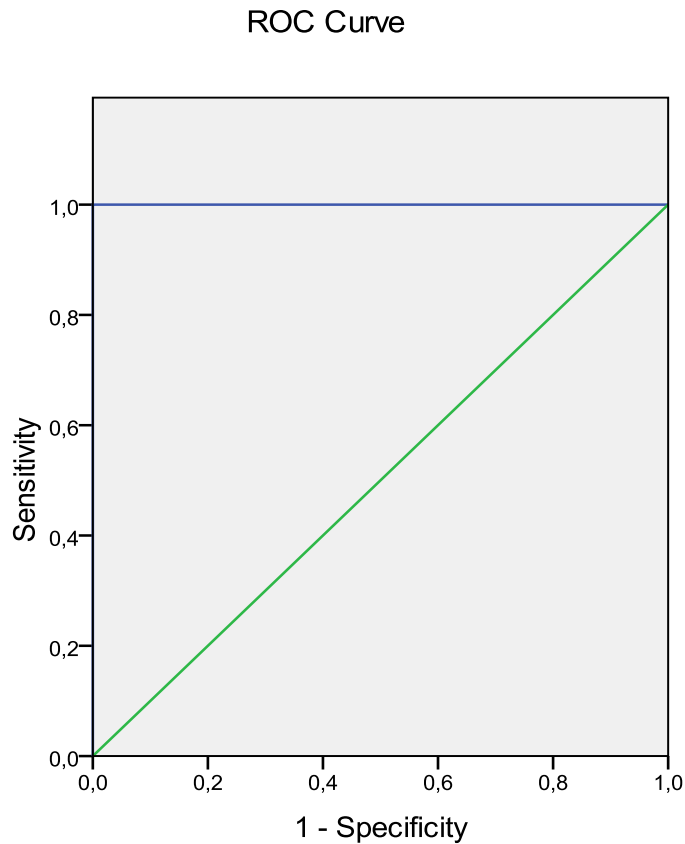
a. The cut value is ,500

Табела 29.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / ХБВ ДНК

| | B | S.E. | Wald | Df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|-----------------------------|-------|-------|------|----|------|---------|---------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a ХБВ ДНК | -,01 | ,01 | 2,02 | 1 | ,16 | ,99 | ,97 | 1,01 |
| Constant | 27,14 | 18,95 | 2,05 | 1 | ,15 | 6,14E11 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: ХБВ ДНК.

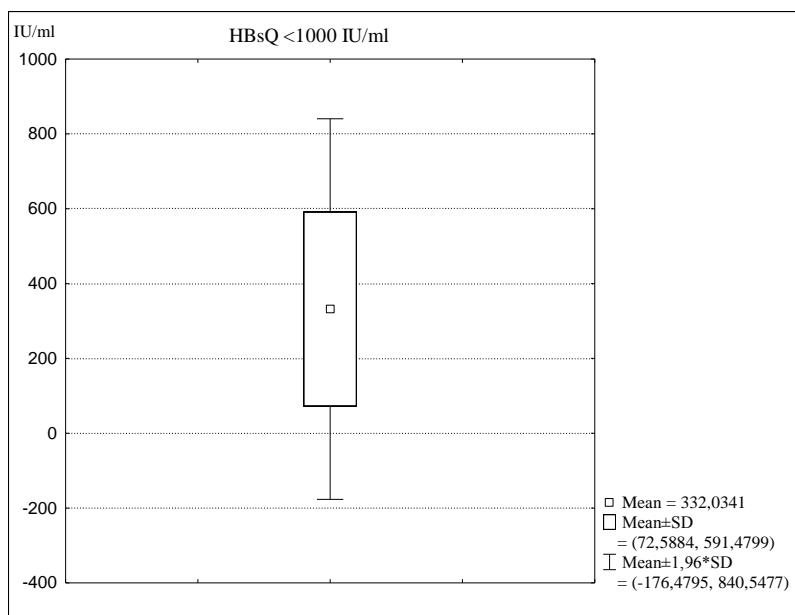
ROC-ареата е 1,000, што значи дека кај 100,00 % (95%CI:0,000-1,000) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 28).



Фигура 28. Ареата под ROC-кривата изнесува 1,000 (95% CI:0,000-1,000), со предикција на состојба на инактивно носителство кај 100 % од сите можни парови, од кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема

Нумеричка дијагностичка вредност на квантитативниот ХБсАг кај пациенти со хроничен хепатитис Б

Кај пациентите со хроничен хепатитис Б, кои се ХБеАг-негативни и имаат квантитативен ХБсАг <1000 ИУ/мл, определена е нумеричката вредност на квантитативниот ХБсАг која изнесува $332,03 \pm 259,45$ IU/ml; $\pm 95,00\%$ CI:233,35-430,72, средната вредност изнесува 293,92 ИУ/мл, минималната вредност изнесува 0,05 ИУ/мл, додека максималната вредност изнесува 777,03 ИУ/мл (фигура 29).



Фигура 29. Нумеричката дијагностичка вредност на квантитативниот ХБсАг кај пациентите со квантитативен ХБсАг <1000 ИУ/мл.

Оптималната дијагностичката cut off вредност на квантитативниот ХБс-антиген кај пациентите со хепатитис Бе-антиген негативна хронична инфекција (инактивни носители) и пациентите со ХБе-антиген негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ) изнесува 0,501 (табела 30, фигура 27).

Табела 30. Дијагностичка cut off вредност на квантитативниот ХБсАг кај пациенти со хроничен хепатитис Б

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Predicted probability

| Area | Std. Error ^a | Asymptotic Sig. ^b | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,702 | ,051 | ,000 | ,603 | ,801 |

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативна хронична ХБВ-инфекција (инактивни носители-ИН)

При утврдување на предиктивните вредности на возраста на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), квантитативен ХБс-антиген - qХБсАг (> 1000 ИУ/мл), за состојба на инактивно носителство (ИН), применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже состојба на инактивно носителство е 76,10 %. Сензитивноста изнесува 75,00 %, а специфичноста изнесува 77,4 % (табела 31).

Табела 31. Предикција на инактивно носителство (ИН) / возраст на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), qХБсАг (> 1000 ИУ/мл) / модел на дискриминација.

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|--------------------|----|--------------------|----|--------------------|
| | | | Инактивни носители | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | Инактивни носители | Не | 41 | 12 | 77,4 |
| | | Да | 14 | 42 | 75,0 |
| Overall Percentage | | | | | 76,1 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на состојба на инактивно носителство (ИН) во моделот има qХБсАг (> 1000 ИУ/мл) (Wald=13,37 / p<0,001(p=0,000), возраста на пациентите (Wald=7,19 / p<0,01(p=0,007), потоа аспартат аминотрансферазата (АСТ) (Wald=5,61 / p<0,05(p=0,02), а најслабо е влијанието на тромбоцитите (Wald=0,62 / p>0,05(p=0,43) (табела 31.1.).

Пациентите кои имаат qХБсАг > 1000 ИУ/мл (1), компарирани со пациентите кои имаат qХБсАг < 1000 ИУ/мл, за 0,113 пати (Exp(B)=0,113) имаат помала веројатност за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,04-0,36 / p<0,001.

Зголемувањето на возраста на пациентите за 1 година за 6,00 % (Exp(B)= 0,94) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,90-0,98 / p<0,01.

Зголемувањето на аспартат аминотрансферазата (АСТ) за единечна вредност (У/Л) за 5,00 % $\text{Exp}(B) = 0,95$ ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), значајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,91-0,99 / $p < 0,05$.

Зголемувањето на тромбоцитите за единечна вредност ($10^9/L$) за 0,40 % $\text{Exp}(B) = 1,004$ ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство (ИН), незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,99-1,02 / $p > 0,05$.

Табела 31.1. Предикција на инактивно носителство (ИН) / возраст на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), $q\text{ХБсАг} (> 1000 \text{ ИУ/мл})$

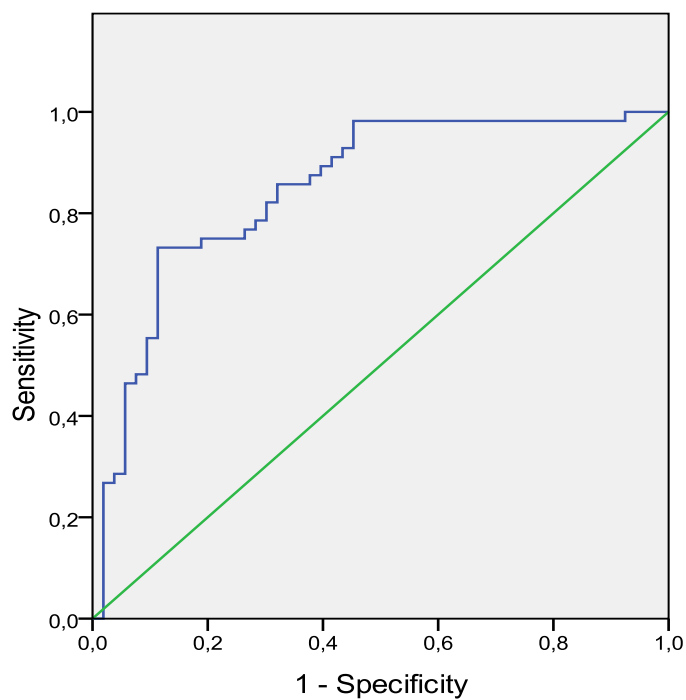
| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for Exp(B) | |
|-----------------------------|-------|------|-------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Возраст | -,06 | ,02 | 7,19 | 1 | ,007 | ,94 | ,90 | ,98 |
| Тромбоцити | ,004 | ,01 | ,62 | 1 | ,43 | 1,004 | ,99 | 1,02 |
| АСТ | -,05 | ,02 | 5,61 | 1 | ,02 | ,95 | ,91 | ,99 |
| $q\text{ХБсАг}(1)$ | -2,18 | ,60 | 13,37 | 1 | ,000 | ,113 | ,04 | ,36 |
| Constant | 4,55 | 1,89 | 5,81 | 1 | ,02 | 94,90 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Возраст, Тромбоцити, АСТ, $q\text{ХБсАг} (1) / (> 1000 \text{ ИУ/мл})$.

Кратенки: АСТ-аспартат аминотрансфераза; $q\text{ХБсАг}$ - квантитативен ХБсАг

ROC-ареата е 0,851, што значи дека кај 85,10 % (95%CI:0,777-0,924) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема состојба на инактивно носителство, овој модел (комбинација: возраст на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), $q\text{ХБсАг} (> 1000 \text{ ИУ/мл})$) одредува повисока веројатност за состојба на инактивно носителство (фигура 30).

ROC Curve



Фигура 30. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,851 (95%CI:0,777-0,924), со предикција на состојба на инактивно носителство со овој модел кај 85 % од сите можни парови, од кои кај еден има состојба на инактивно носителство, а кај друг нема

Униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)

Демографски карактеристики на пациентите

При утврдување на предиктивните вредности на пол и возраст за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 58,70 %. Сензитивноста изнесува 50,90 %, а специфичноста изнесува 66,10 % (табела 32).

Табела 32. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б / пол и возраст / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 37 | 19 | 66,1 |
| | | Да | 26 | 27 | 50,9 |
| Overall Percentage | | | | | 58,7 |

a. The cut value is ,500

Поголема значајност/придонес за предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис во моделот има возраста на пациентите (Wald=7,85 / $p < 0,01$ ($p = 0,005$)) во однос на полот (1) на пациентите (Wald=0,19 / $p > 0,05$ ($p = 0,66$)) (табела 32.1.).

Зголемувањето на возраста на пациентите за една година за 5,00 % ($\text{Exp}(B) = 1,05$) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 1,02-1,09 / $p < 0,01$.

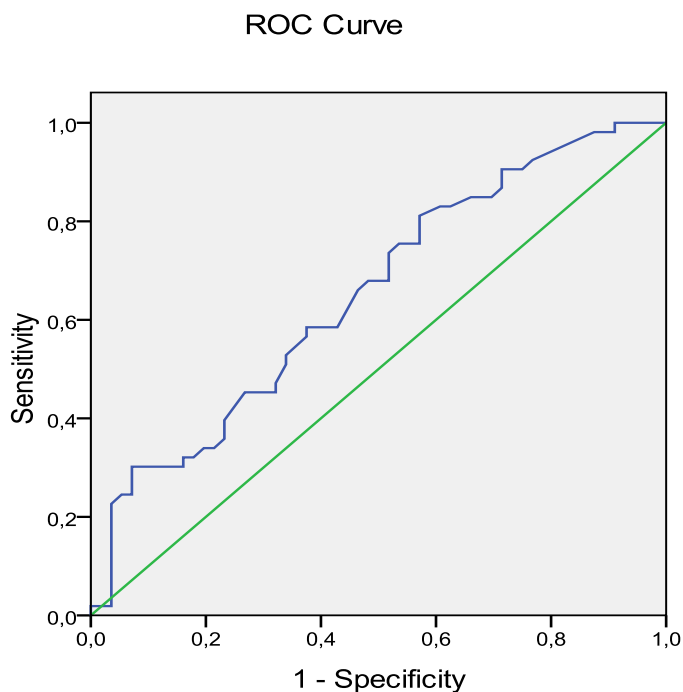
Жените / пол (1), компарирано со мажите, за 0,82 пати ($\text{Exp}(B) = 0,82$) имаат помала веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for $\text{Exp}(B)$: 0,34-2,00 / $p > 0,05$.

Табела 32.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б /пол и возраст

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------|-------|------|------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Пол(1) | -,20 | ,46 | ,19 | 1 | ,66 | ,82 | ,34 | 2,00 |
| Возраст | ,05 | ,02 | 7,85 | 1 | ,005 | 1,05 | 1,02 | 1,09 |
| Constant | -2,11 | ,77 | 7,53 | 1 | ,01 | ,12 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Пол (1), Возраст.

ROC-ареата е 0,653, што значи дека кај 65,30 % /(95%CI:0,551-0,755) од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (фигура 31).



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 31. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,653 (95%CI:0,551-0,755), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, во 65 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Лабораториски податоци / крвна слика

При утврдување на предиктивните вредности на: хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол и триглицериди, за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 67,90 %. Сензитивноста изнесува 62,30 %, а специфичноста изнесува 73,20 % (табела 33).

Табела 33. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол, триглицериди / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 41 | 15 | 73,2 |
| | | Да | 20 | 33 | 62,3 |
| Overall Percentage | | | | | 67,9 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б во моделот имаат: тромбоцити (Wald=10,34 / $p < 0,01$ ($p = 0,001$), гликемија (Wald=1,35 / $p > 0,05$ ($p = 0,25$), потоа хемоглобин (Wald=1,22 / $p > 0,05$ ($p = 0,27$), креатинин (Wald=0,87 / $p > 0,05$ ($p = 0,35$), леукоцити (Wald=0,53 / $p > 0,05$ ($p = 0,47$), триглицериди (Wald=0,50 / $p > 0,05$ ($p = 0,48$), а најслабо е влијанието на уреа (Wald=0,02 / $p > 0,05$ ($p = 0,88$) (табела 33.1.). Зголемувањето на тромбоцитите за единечна вредност ($10^9/L$) за 1,00 % Exp(B)= 0,99) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,98-0,99 / $p < 0,01$. Зголемувањето на гликемијата за единечна вредност (mmol/L) за 19,00% Exp(B)= 1,19) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,89-1,58 / $p > 0,05$. Зголемувањето на хемоглобинот за единечна вредност (гр/L) за 2,00 % Exp(B)= 0,98) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,94-1,02 / $p > 0,05$. Зголемувањето на креатининот за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 2,00 % Exp(B)= 1,02) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,98-1,07 / $p > 0,05$. Зголемувањето на леукоцитите за единечна вредност ($10^9/L$) за 7,00 % Exp(B)= 1,07) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,90-1,27/ $p > 0,05$.

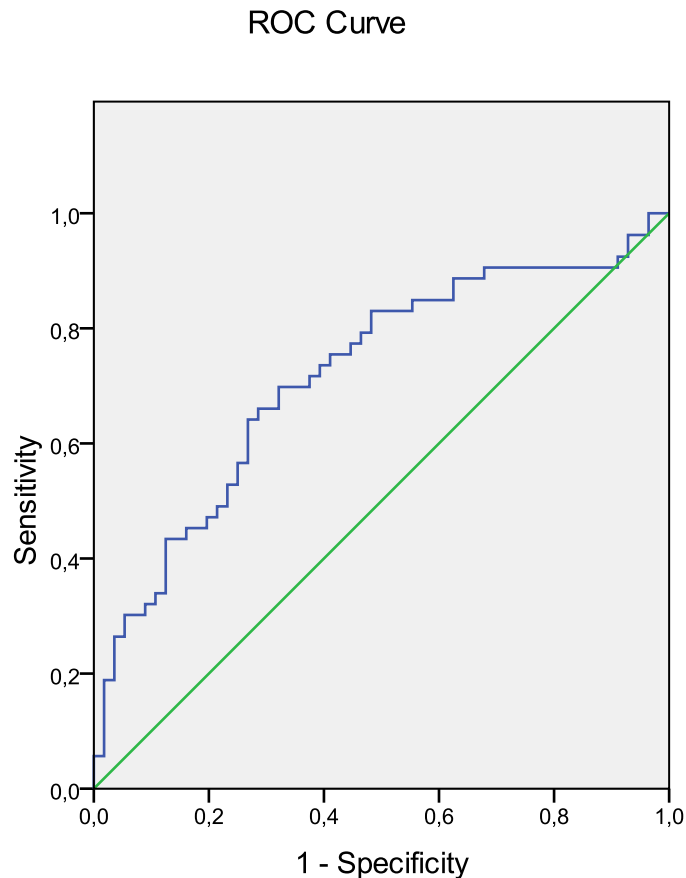
Зголемувањето на триглицеридите за единечна вредност (mmol/L) за 31,00 % Exp(B)= 1,31) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,62-2,73 / p>0,05. Зголемувањето на тоталниот холестерол за единечна вредност (mmol/L) за 7,00 % Exp(B)= 0,93) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,59-1,48 / p>0,05. Зголемувањето на уреата за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 3,00% Exp(B)= 0,97) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,65-1,44 / p>0,05.

Табела 33.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тотален холестерол, триглицериди

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--------------------------------|------|------|-------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Хемоглобин | -,02 | ,02 | 1,22 | 1 | ,27 | ,98 | ,94 | 1,02 |
| Леукоцити | ,07 | ,09 | ,53 | 1 | ,47 | 1,07 | ,90 | 1,27 |
| Тромбоцити | -,02 | ,01 | 10,34 | 1 | ,001 | ,99 | ,98 | ,99 |
| Гликемија | ,17 | ,15 | 1,35 | 1 | ,25 | 1,19 | ,89 | 1,58 |
| Уреа | -,03 | ,20 | ,02 | 1 | ,88 | ,97 | ,65 | 1,44 |
| Креатинин | ,02 | ,02 | ,87 | 1 | ,35 | 1,02 | ,98 | 1,07 |
| Тот. холестерол | -,07 | ,24 | ,09 | 1 | ,76 | ,93 | ,59 | 1,48 |
| Триглицериди | ,27 | ,38 | ,50 | 1 | ,48 | 1,31 | ,62 | 2,73 |
| Constant | 3,57 | 3,13 | 1,30 | 1 | ,25 | 35,38 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, гликемија, уреа, креатинин, тот. холестерол, триглицериди.

ROC-ареата е 0,718, што значи дека кај 71,80 % / 95%CI:0,620-0,815 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (фигура 32).



Фигура 32. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,718 (95%CI:0,620-0,815), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б во 71 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Хепатални анализи

При утврдување на предиктивните вредности на тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), алкална фосфатаза (АП), гама-глутамил трансфераза (гама- ГТ), за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност

на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б е 70,60 %. Сензитивноста изнесува 62,30 %, а специфичноста изнесува 78,60% (табела 34).

Табела 34. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, АЛТ, АСТ, АП, гама-ГТ / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 44 | 12 | 78,6 |
| | | Да | 20 | 33 | 62,3 |
| Overall Percentage | | | | | 70,6 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б во моделот имаат аспартат аминотрансферазата (АСТ) (Wald=4,02 / $p < 0,05$ ($p=0,04$)), индиректниот билирубин (Wald=0,84 / $p > 0,05$ ($p=0,36$)), потоа директниот билирубин (Wald=0,78 / $p > 0,05$ ($p=0,38$)), тоталниот билирубин (Wald=0,74 / $p > 0,05$ ($p=0,39$)), гама-ГТ (Wald=0,50 / $p > 0,05$ ($p=0,48$)), аланин аминотрансферазата (АЛТ) (Wald=0,02 / $p > 0,05$ ($p=0,89$)) а најслабо е влијанието на алкалната фосфатаза (АП) (Wald=0,02 / $p > 0,05$ ($p=0,89$)) (табела 34.1.).

Зголемувањето на аспартат аминотрансферазата (АСТ) за единечна вредност (У/Л) за 8,00 % $\text{Exp}(B) = 1,08$) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 1,002-1,17 / $p < 0,05$.

Зголемувањето на индиректниот билирубин за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 50,00 % $\text{Exp}(B) = 1,50$) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,63-3,56 / $p > 0,05$.

Зголемувањето на директниот билирубин за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 55,00 % $\text{Exp}(B) = 1,55$) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,59-4,08 / $p > 0,05$.

Зголемувањето на тоталниот билирубин за единечна вредност ($\mu\text{mol/L}$) за 31,00 % $\text{Exp}(B) = 0,69$) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,30-1,60 / $p > 0,05$.

Зголемувањето на гама-глутамил трансфераза (гама-ГТ) за единечна вредност (У/Л) за 1,00 % Exp(B)= 1,01) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,98-1,05 / p>0,05.

Зголемувањето на аланин аминотрансферазата (АЛТ) за единечна вредност (У/Л) за 1,00 % Exp(B)=`0,99) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,96-1,03 / p>0,05.

Зголемувањето на алкалната фосфатаза (АП) за единечна вредност (У/Л) за 1,00 % Exp(B)= 0,99) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,98-1,02 / p>0,05.

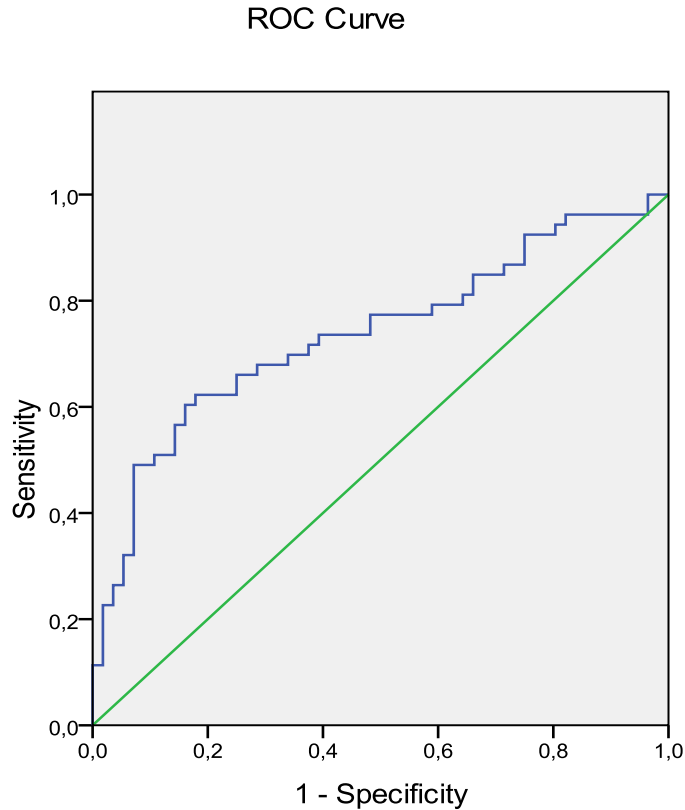
Табела 34.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б/ тотален билирубин, директен билирубин, индиректен билирубин, АЛТ, АСТ, АП, гама-ГТ

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|------------------------------------|------|------|------|----|------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Тот. билирубин | ,37 | ,43 | ,74 | 1 | ,39 | ,69 | ,30 | 1,60 |
| Дир. билирубин | -,44 | ,49 | ,78 | 1 | ,38 | 1,55 | ,59 | 4,08 |
| Инд. билирубин | -,41 | ,44 | ,84 | 1 | ,36 | 1,50 | ,63 | 3,5 |
| АЛТ | ,002 | ,02 | ,02 | 1 | ,89 | ,99 | ,96 | 1,03 |
| АСТ | -,08 | ,04 | 4,02 | 1 | ,04 | 1,08 | 1,002 | 1,17 |
| АП | ,001 | ,01 | ,02 | 1 | ,89 | ,99 | ,98 | 1,02 |
| гама ГТ | -,01 | ,02 | ,50 | 1 | ,48 | 1,01 | ,98 | 1,05 |
| Constant | 2,81 | ,91 | 9,47 | 1 | ,002 | ,06 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Тот. билирубин, Дир. билирубин, Инд. билирубин, АЛТ, АСТ, АФ, гама Г Т.

Кратенки: АЛТ - аланин аминотрансфераза, АСТ - аспартат аминотрансфераза, АП - алкална фосфатаза, гама-ГТ – гама-глутамил трансфераза

ROC-ареата е 0,737, што значи дека кај 73,70 % / 95%CI:0,641-0,832 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (фигура 33).



Фигура 33. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,737 (95%CI:0,641-0,832), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б во 74 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Електрофореза на белковини

При утврдување на предиктивните вредности на тотални протеини, албумини и глобулини, за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 61,50 %. Сензитивноста изнесува 52,80 %, а специфичноста изнесува 69,60 % (табела 35).

Табела 35. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б / тотални протеини, албумини и глобулини / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 39 | 17 | 69,6 |
| | | Да | 25 | 28 | 52,8 |
| Overall Percentage | | | | | 61,5 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис во моделот имаат тоталните протеини (Wald=2,84 / $p>0,05(p=0,09)$) и албумините (Wald=2,82 / $p>0,05(p=0,09)$), а најслабо е влијанието на глобулините (Wald=0,61 / $p>0,05(p=0,44)$) (табела 35.1.).

Табела 35.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / тотални протеини, албумини и глобулини

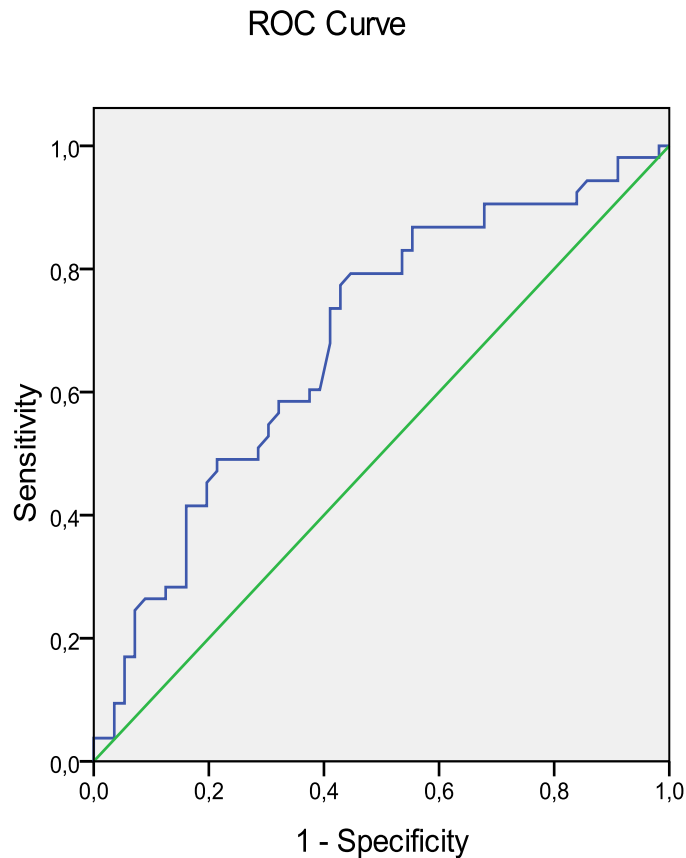
| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|----------------------------------|------|------|------|----|------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Тот.протеини | -,20 | ,12 | 2,84 | 1 | ,09 | 1,22 | ,97 | 1,53 |
| Албумини | ,22 | ,13 | 2,82 | 1 | ,09 | ,80 | ,62 | 1,04 |
| Глобулини | ,09 | ,11 | ,61 | 1 | ,44 | ,92 | ,74 | 1,14 |
| Constant | 2,45 | 2,35 | 1,08 | 1 | ,30 | ,09 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: тот. протеини, албумини, глобулини.

Како што е прикажано на табела 35.1., зголемувањето на тоталните протеини за единечна вредност (g/L) за 22,00 % Exp(B)= 1,22) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,97-1,53 / $p>0,05$.

Зголемувањето на албумините за единечна вредност (гр/Л) за 20,00 % Exp(B)= 0,80) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,62-1,04 / $p > 0,05$. Зголемувањето на глобулините за единечна вредност (гр/Л) за 8,00 % Exp(B)= 0,92) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,74-1,14 / $p > 0,05$.

ROC-ареата е 0,683, што значи дека кај 68,30 % / 95%CI:0,582-0,784 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (фигура 34).



Фигура 34. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,683 (95%CI:0,582-0,784), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б кај 68 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Алфа-фетопротеин (АФП)

При утврдување на предиктивните вредности на алфа-фетопротеин (АФП), за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 56,90 %. Сензитивноста изнесува 32,10 %, а специфичноста изнесува 80,40 % (табела 36).

Табела 36. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / алфа-фетопротеин (АФП) / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 45 | 11 | 80,4 |
| | | Да | 36 | 17 | 32,1 |
| Overall Percentage | | | | | 56,9 |

a. The cut value is ,500

Зголемувањето на алфа-фетопротеин (АФП) за единечна вредност (ng/ml) за 11,00 % $\text{Exp}(B) = 1,11$) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for $\text{EXP}(B)$: 0,95-1,28 / $p > 0,05$ (табела 36.1.).

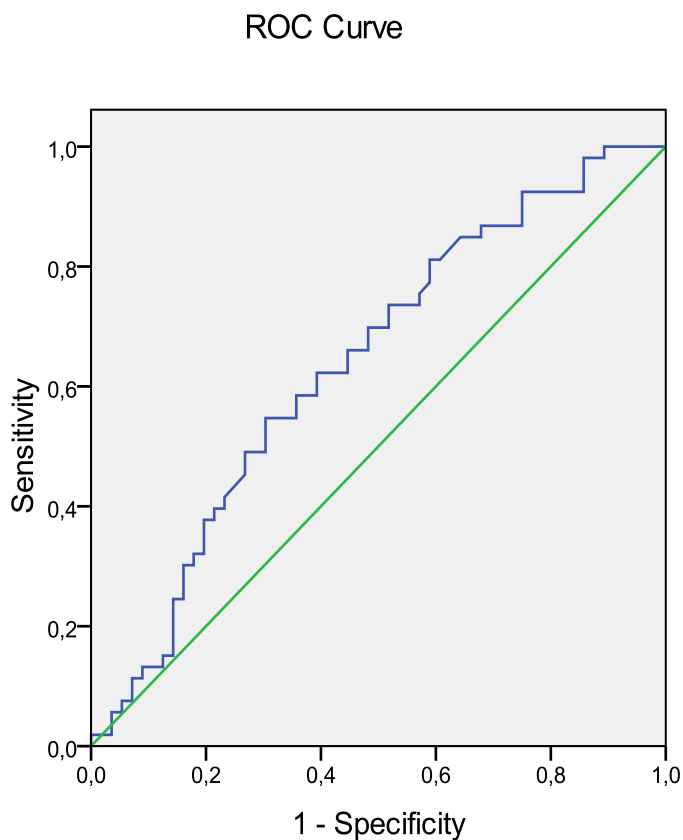
Табела 36.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис /алфа-фетопротеин (АФП) /

| | B | S.E. | Wald | Df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|-------------------------|------|------|------|----|------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a АФП | -,10 | ,08 | 1,78 | 1 | ,18 | 1,11 | ,95 | 1,28 |
| Constant | ,43 | ,34 | 1,62 | 1 | ,20 | ,65 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: АФП.

Кратенки: АФП-алфа-фетопротеин

ROC-ареата е 0,638, што значи дека кај 63,80 % / 95%CI:0,534-0,742 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (фигура 35).



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 35. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,638 (95%CI:0,534-0,742), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б кај 64 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Неинвазивни серолошки маркери - квантитативен ХБс-антиген (> 1000 ИУ/мл)

При утврдување на предиктивните вредности на qХБсАг (> 1000 ИУ/мл) за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 69,70 %. Сензитивноста изнесува 88,70 %, а специфичноста изнесува 51,80 % (табела 37).

Табела 37. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / квантитативен ХБс-антиген (> 1000 ИУ/мл) / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 29 | 27 | 51,8 |
| | | Да | 6 | 47 | 88,7 |
| Overall Percentage | | | | | 69,7 |

a. The cut value is ,500

Пациентите кои имаат qХБс-антиген > 1000 ИУ/мл (1), компарирани со пациентите кои имаат qХБс-антиген < 1000 ИУ/мл за 8,41 пати (Exp(B)=8,41), имаат поголема веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 3,10-22,83 / p<0,001 (табела 37.1.).

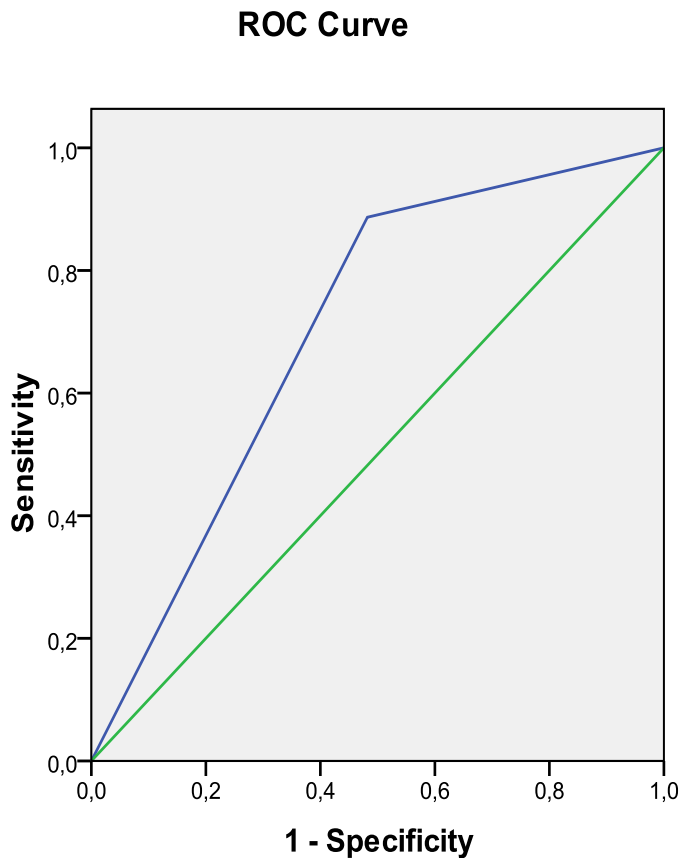
Табела 37.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / квантитативен ХБс- антиген (> 1000 ИУ/мл)

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|--------------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a qХБсАг (1) | -2,13 | ,51 | 17,48 | 1 | ,000 | 8,41 | 3,10 | 22,83 |
| Constant | 1,58 | ,45 | 12,34 | 1 | ,000 | ,21 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: HBsQ (1) / > 1000 IU/ml.

Кратенки: qХБсАг-квантитативен хепатитис Б-антиген

ROC-ареата е 0,702, што значи дека кај 70,20 % / 95%CI:0,603-0,801 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (фигура 36).



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 36. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,702 (95%CI:0,603-0,801), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б кај 70 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Неинвазивни вирусолошки маркери - квантитативна ХБВ ДНК

При утврдување на предиктивните вредности на квантитативната ХБВ ДНК (ИУ/мл), за предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 100,00 %. Сензитивноста изнесува 100,00 %, а специфичноста изнесува 100,00 % (табела 38).

Табела 38. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / квантитативна ХБВ ДНК / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 56 | 0 | 100,0 |
| | | Да | 0 | 53 | 100,0 |
| Overall Percentage | | | | | 100,0 |

a. The cut value is ,500

Кратенки: ХБеАг-хепатитис Бе-антиген.

Зголемувањето на серумското ниво на ХБВ ДНК за единечна вредност (ИУ/мл) за 1,00 % $\text{Exp}(B) = 1,01$ ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for $\text{EXP}(B)$: 0,99-1,03 / $p > 0,05$ (табела 38.1.).

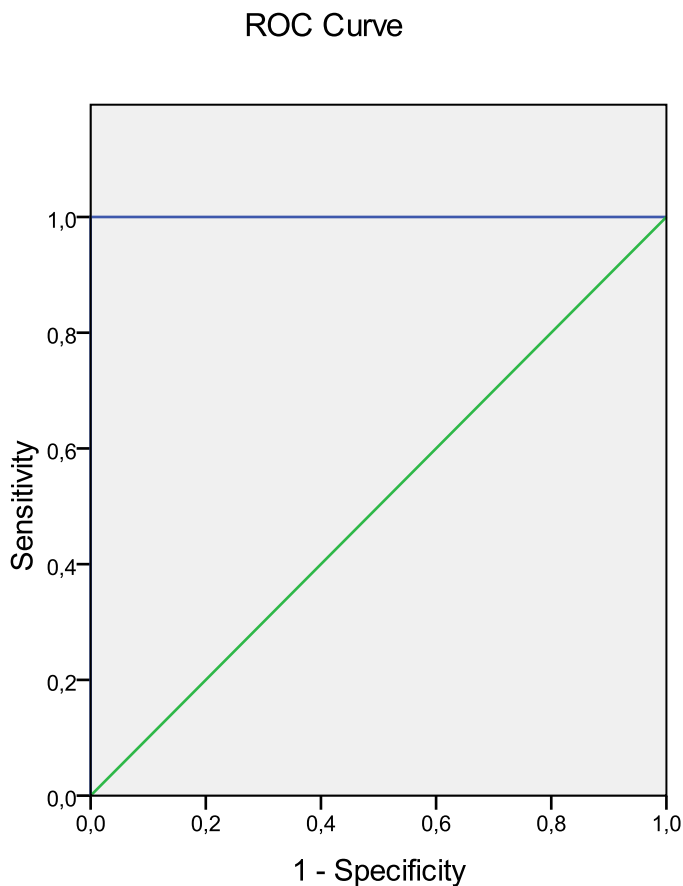
Табела 38.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / квантитативна ХБВ ДНК

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|-----------------------------|-------|-------|------|----|------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a ХБВ ДНК | -,01 | ,01 | 2,02 | 1 | ,16 | 1,01 | ,99 | 1,03 |
| Constant | 27,14 | 18,95 | 2,05 | 1 | ,15 | ,000 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: ХБВ ДНК.

Кратенки: ХБВ ДНК- хепатитис Б-вирусна деоксирибонуклеинска киселина.

ROC-ареата е 1,000, што значи дека кај 100,00 % / 95%CI:0,000-1,000 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис (фигура 37).



Фигура 37. Ареата под ROC-кривата изнесува 1,000 (95%CI:0,000-1,000), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б кај 100 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б (ХБеАг (-) ХХБ)

При утврдување на предиктивните вредности на возраста на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), qХБсАг (> 1000 IU/ml), за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, применет е методот ентер. Глобалната точност на овој модел да претскаже ХБеАг-негативен хроничен хепатитис е 76,10 %. Сензитивноста изнесува 77,40 %, а специфичноста изнесува 75,0 % (табела 39).

Табела 39. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / возраст на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), qХБсАг (> 1000 ИУ/мл) / модел на дискриминација

| Observed | | | Predicted | | |
|--------------------|-----------|----|-----------|----|--------------------|
| | | | ХБеАг (-) | | Percentage Correct |
| | | | Не | Да | |
| Step 1 | ХБеАг (-) | Не | 42 | 14 | 75,0 |
| | | Да | 12 | 41 | 77,4 |
| Overall Percentage | | | | | 76,1 |

a. The cut value is ,500

Најголема значајност/придонес за предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис во моделот има qХБсАг (> 1000 ИУ/мл) (Wald=13,37 / p<0,001(p=0,000), возраста на пациентите (Wald=7,19 / p<0,01(p=0,007), потоа аспартат аминотрансферазата (АСТ) (Wald=5,61 / p<0,05(p=0,02) а најслабо е влијанието на тромбоцитите (Wald=0,62 / p>0,05(p=0,43) (Табела 39.1).

Пациентите кои имаат qХБсАг-антиген > 1000 ИУ/мл (1), компарирани со пациентите кои имаат qХБсАг < 1000 ИУ/мл, за 8,83 пати (Exp(B)=8,83) имаат поголема веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 2,75-28,37 / p<0,001.

Зголемувањето на возраста на пациентите за 1 година за 6,00 % (Exp(B)= 1,06) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 1,02-1,11 / p<0,01.

Зголемувањето на аспартат аминотрансферазата (АСТ) за единечна вредност (У/Л) за 5,00 % Exp(B)= 1,05) ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, значајно за 95 % C.I.for EXP(B): 1,01-1,10 / p<0,05.

Зголемувањето на тромбоцитите за единечна вредност ($10^9/L$) за 1,00 % Exp(B)= 0,99) ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, незначајно за 95 % C.I.for EXP(B): 0,99-1,01 / p>0,05.

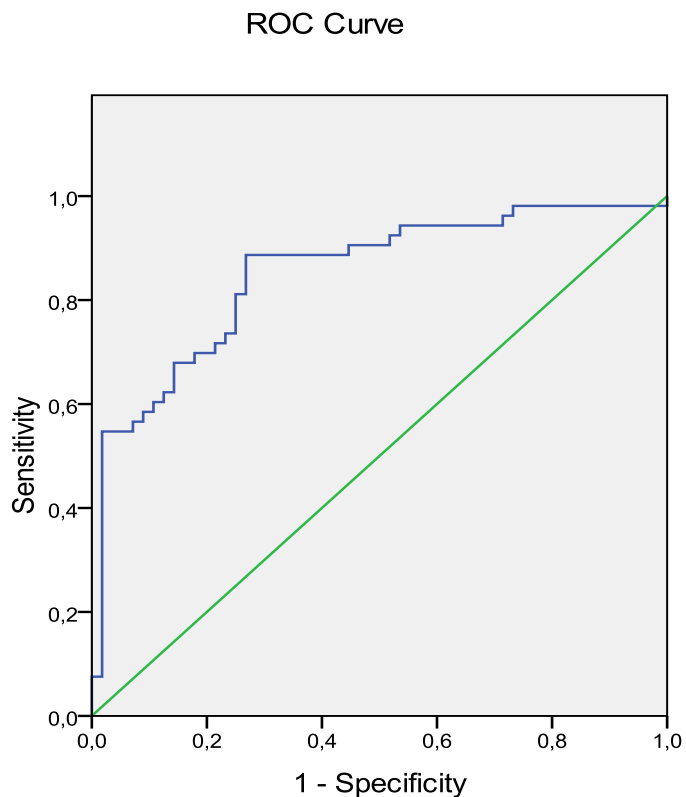
Табела 39.1. Предикција на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис / возраст на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза, qХБсАг (> 1000 ИУ/мл)

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|-----------------------------|-------|------|-------|----|-------------|--------|--------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a Возраст | -,06 | ,02 | 7,19 | 1 | ,007 | 1,06 | 1,02 | 1,11 |
| Тромбоцити | ,004 | ,01 | ,62 | 1 | ,43 | ,99 | ,99 | 1,01 |
| АСТ | -,05 | ,02 | 5,61 | 1 | ,02 | 1,05 | 1,01 | 1,10 |
| qХБсАг (1) | -2,18 | ,60 | 13,37 | 1 | ,000 | 8,83 | 2,75 | 28,37 |
| Constant | 4,55 | 1,89 | 5,81 | 1 | ,02 | ,01 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: возраст, тромбоцити, АСТ, qХБсАг (1) / (> 1000 ИУ/мл).

Кратенки: АСТ-аспартат аминотрансфераза, qХБсАг-квантитативен хепатитис Б-антиген

ROC-ареата е 0,851, што значи дека кај 85,10 % / 95%CI:0,777-0,924 / од сите можни парови на пациенти во кои кај еден има ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, а кај друг нема ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, овој модел (комбинација: возраст на пациентите, тромбоцити, аспартат аминотрансфераза (АСТ), qХБеАг (> 1000 ИУ/мл) одредува повисока веројатност за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б) (фигура 38).



Фигура 38. Ареата под ROC-кривата изнесува 0,851 (95%CI:0,777-0,924), со предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б кај 785 % од сите можни парови, од кои кај еден има ХБеАг-негативен ХХБ, а кај друг нема.

ДИСКУСИЈА

Во нашата студија е иследувано прогностичкото значење на квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ) и серумското ниво на хепатитис Б-вирусната деоксирибонуклеинска киселина (ХБВ ДНК) кај пациентите со хронична хепатитис Б-инфекција, како и нивната корелација и улога во дискриминација на фазите на болеста кај пациенти со хроничен хепатитис Б, односно предикција на состојба на хронична ХБсАг-негативна вирусна инфекција (состојба на инактивно носителство; ИН) и предикција на состојба на хроничен ХБс-антиген негативен хепатитис Б (ХБсАг (-) ХХБ).

Кај пациентите вклучени во нашата студија, пациентите со ХБсАг (-) ХХБ имаат значајно повисоки вредности на квантитативен ХБсАг (qХБсАг), во однос на пациентите инактивни носители ($p=0,000$). Исто така, пациентите со ХБсАг (-) ХХБ имаат значајно повисоки вредности на квантитативната ХБВ ДНК во однос на пациентите инактивни носители ($p=0,000$). Во повеќе студии е укажано на постоење на меѓусебен сооднос помеѓу серумското ниво на квантитативниот ХБсАг и серумското ниво на ХБВ ДНК кај пациентите со хронична ХБВ-инфекција^{98,111,112,113}. Со оглед на клиничкото значење на квантитативниот хепатитис Б-антиген и ХБВ ДНК во дијагностицирањето на фазите на хроничната ХБВ-инфекција кај пациентите со хроничен хепатитис Б, како и во евалуацијата и следењето на прогресијата на хепаталната болест, направивме евалуација на овие неинвазивни серолошки и вирусолошки маркери. Во групата пациенти инактивни носители вклучени во нашата студија, 51,79 % имале qХБсАг < 1000 ИУ/мл, додека 48,21% имале qХБсАг >1000 ИУ/мл. Во групата на пациенти со ХБсАг (-) ХХБ, 11,32 % имале qХБсАг < 1000 ИУ/мл, додека 88,68 % имале qХБсАг >1000 ИУ/мл. Помеѓу двете групи постои значајна разлика во однос на застапеноста на квантитативниот ХБсАг ($p=0,000$), при што пациентите со qХБсАг > 1000 ИУ/мл доминираат во групата на пациенти со ХБсАг (-) хроничен хепатитис. Сите 56 пациенти инактивни носители имале ХБВ ДНК < 2000 ИУ/мл. Од вкупно 53 пациенти со ХБсАг (-) ХХБ, 27 пациенти имале ХБВ ДНК ≥ 2000 ИЕ/мл, но $\leq 20\ 000$ ИУ/мл, додека 26 пациенти имале ХБВ ДНК >20 000 ИУ/мл.

Кај пациентите иследувани во нашата кохорта, направивме анализа на корелацијата помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК. Оваа анализа покажа дека постои позитивна корелација помеѓу квантитативниот хепатитис Б-антиген и квантитативната ХБВ ДНК и кај двете групи на пациенти. Имено, покачувањето на серумското ниво на qХБсАг е следено со незначајно покачување на вредноста на квантитативната ХБВ ДНК кај пациентите инактивни носители, и оваа корелација е умерено слаба, позитивна и незначајна. Истовремено, проследувањето на корелацијата помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК, кај пациентите со ХБсАг-негативен ХХБ, покажа дека постои умерено јака, позитивна и незначајна корелација. Кај пациентите со хронична ХБВ-инфекција опфатени во нашата

студија, оваа корелација покажа дека порастот на серумското ниво на квантитативниот ХБс-антиген е следено со незначајно покачување на вредноста на квантитативната ХБВ ДНК, при што оваа корелација е послабо изразена кај пациентите инактивни носители во однос на пациентите со ХБеАг (-) ХХБ.

Податоците од нашата студија се слични со податоците изнесени во студијата на Zhu и сор.¹⁵⁶, спроведена на 124 пациенти со хроничен хепатитис Б, покажала дека постои корелација помеѓу ХБВ ДНК и серумското ниво на qХБсАг кај пациентите со ХХБ, при што серумското ниво на квантитативниот ХБсАг истовремено соодветно го рефлектира нивото на ХБВ ДНК-репликација. Кај пациентите иследувани во студијата на Zhu и сор. се покажало дека серумските нивоа на ХБсАг се значително повисоки во групата на пациенти со ХБВ ДНК $>1 \times 10^3$ копии/мл во однос на групата на пациенти со ХБВ ДНК $< 1 \times 10^3$ копии/мл ($t=5.983$, $p=0.000 < 0.05$). Базирано на нивото на ХБВ ДНК, пациентите биле понатаму поделени на три подгрупи: група А (ниво на ХБВ ДНК помеѓу 1×10^3 копии/мл до 1×10^5 копии/мл, група Б (1×10^5 копии/мл до 1×10^7 копии/мл) и група Ц ($>1 \times 10^7$ копии/мл). Се покажало дека нивото на серумскиот ХБсАг се зголемува со нивото на ХБВ ДНК-виремија, при што нивото на ХБсАг било највисоко во групата Ц. Pearson-овата корелација укажала дека постои позитивна корелација помеѓу серумската ХБВ ДНК и серумското ниво на ХБсАг ($r=0.657$, $p=0.000 < 0.05$).

Студијата спроведена од Ganji и сор.¹⁵⁷ ја иследувала корелацијата помеѓу квантитативниот ХБсАг и нивото на ХБВ ДНК кај пациенти со ХХБ, при што е пронајдена сигнификантна поврзаност кај ХБеАг-позитивните пациенти, но не е најдена статистичка значајност кај ХБеАг-негативните пациенти.

Истовремено, студијата спроведена од Antaki и сор.¹⁵⁸ покажала дека постои сигнификантна корелација помеѓу нивото на ХБВ ДНК и нивото на qХБсАг кај пациенти со ХХБ кои се во имунотолерантна фаза и кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ.

За разлика од студиите на Ganji и сор., како и на Antaki и сор., во нашата студија не беа вклучени пациенти со ХБеАг-позитивен хроничен хепатитис. За разлика од овие студии, во кои не е пронајдена позитивна корелација на qХБсАг и ХБВ ДНК кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, кај пациентите вклучени во нашата студија, а имаат ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, нашите иследувања покажаа дека постои позитивна корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и ХБВ ДНК, меѓутоа ваквата корелација е несигнификантна. Податоците, пак, добиени од проследувањето на корелацијата помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК кај пациентите инактивни носители вклучени во нашата студија, за разлика од податоците изнесени во студијата на Ganji и сор., укажуваат дека постои позитивна корелација помеѓу серумските нивоа на qХБсАг и ХБВ ДНК иако и оваа корелација е слаба, а не сигнификантна, како што е пронајдено во студијата на Antaki и сор. Податоците од нашата студија делумно соодветствуваат со резултатите од студијата на Alghamdi и сор.¹²¹, која покажала дека постои значајна корелација помеѓу овие неинвазивни, серолошки и вирусолошки маркери кај ХБеАг-негативните пациенти и ја

постулираат нивната улога во предикцијата за определување на фазата на хроничната ХБВ-инфекција доколку се употребат заедно.

Наодот на ваквата умерено слаба, позитивна корелација помеѓу qХБсАг и ХБВ ДНК кај нашите пациенти укажува дека постои сооднос помеѓу секрецијата на површинскиот хепатитис Б-антиген и степенот на репликација на ХБВ ДНК, но оваа корелација не е причинско последователно асоцирана. Имено, степенот на синтеза и секреција (нивото) на површинскиот хепатитис Б-антиген (квантитативниот ХБс-антиген) не е правопрпорционален со степенот на ХБВ-репликација (серумско ниво на ХБВ ДНК) и е независен од репликацијата на вирусот на хепатитис Б. Ова укажува дека квантитативниот ХБсАг дава поинаква, комплементарна информација во однос на ХБВ ДНК.

Резултати од нашата студија покажаа дека кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б постои високо serumско ниво на ХБсАг и високо serumско ниво на ХБВ ДНК, при што е утврдена умерено јака позитивна незначајна корелација помеѓу овие две варијабли. Со зголемувањето на serumската вредност на квантитативниот хепатитис Б-антиген доаѓа до незначително зголемување на вредноста на квантитативната ХБВ ДНК.

По однос на биохемиските маркери на инфламација, аланин аминотрансферазата (АЛТ) е најчесто употребуван ензим за евалуација на хепаталното заболување и се смета дека претставува одраз на хепаталната некроинфламација. Направеното иследување кај пациентите вклучени во нашата студија, по однос на serumското ниво на аланин аминотрансфераза, покажаа дека пациентите во нашата кохорта кои имаат ХБеАг-негативен хроничен хепатитис се карактеризираат со значајно повисоки serumски вредности на аланин аминотрансфераза, во однос на пациентите инактивни носители. Слично на АЛТ, и serumските нивоа на аспартат аминотрансфераза (АСТ) се значајно повисоки кај пациентите со ХБеАг (-) ХХБ во однос на serumското ниво на АСТ кај пациентите инактивни носители.

Во нашата кохорта на пациенти, кај пациентите инактивни носители, вредноста на АЛТ варираше во интервалот $22,20 \pm 7,81$, додека во групата на пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ, АЛТ варираше во интервалот $34,74 \pm 19,46$. И во двете групи на пациенти, serumското ниво на АЛТ е под традиционалните нормални cut off вредности за АЛТ (<40 У/Л), при што постои статистички сигнификантна разлика во вредноста на АЛТ меѓу двете групи на испитаници ($p=0,001$).

Анализирајќи ги вредностите на аланин аминотрансферазата кај пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг (-) ХХБ, нè интересираше дали кај пациентите вклучени во нашата студија постои корелација помеѓу qХБсАг и аланин аминотрансферазата (АЛТ) како најчесто употребуван ензим за хепатално оштетување. Нашите резултати покажаа дека кај пациентите инактивни носители постои умерено слаба, позитивна, незначајна корелација; покачувањето на serumското ниво на qХБсАг е следено со незначајно покачување на вредноста на АЛТ ($R=0,24$, $p>0,05$), додека кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ се покажа дека постои средно јака позитивна, статистички значајна корелација ($R=0,42$, $p<0,05$). Имено, покачувањето на вредноста на квантитативниот

ХБсАг е следено со значајно покачување на вредноста на аланин аминотрансферазата (АЛТ).

Во студијата на Günal и сор.¹⁵⁹ направена е компарација на инактивните носители на хепатитис Б-вирусот и пациентите со активна болест (пациенти кои имале ХБВ ДНК >2000 ИУ/мл) по однос на вредноста на АЛТ, при што резултатите изнесувале 25.94 ± 13.06 ИУ/мл и 55.54 ± 82.38 U/L, соодветно. При направената статистичка евалуација кај сите пациенти вклучени во оваа студија се покажало дека постои слаба, но статистички сигнификантна корелација помеѓу серумското ниво на квантитативниот ХБсАг и нивото на АЛТ ($p = 0.015$).

Наодот на ваквиот серумски профил на АЛТ кај нашите пациенти со ХХБ е во согласност со обсервацијата дека ниски и нормални вредности се очекувани кај пациенти инактивни носители и пациенти со ХБеАг-негативен ХХБ^{76,128}, при што одредувањето на серумското ниво на АЛТ не е доволен критериум за евалуација на постоење на хепатално оштетување кај пациентите, како што и е опишано во студијата на Hadziyannis и сор.¹⁶⁰. Истовремено, ваквиот наод ја потенцира неопходноста од континуирано мониторирање на нивото на АЛТ во редовни временски интервали кај пациентите со ХХБ кои се ХБеАг-негативни.

Резултатите добиени кај пациентите вклучени во нашата студија покажаа дека постои статистички значајна корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и серумското ниво на АЛТ, но само кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, што соодветствува со наодот од студијата на Günal и сор.¹⁵⁹. Постоенето на корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и АЛТ овозможува полесно евалуирање на пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг (-) ХХБ, при што ја оневозможува погрешната класификација на пациентите кои имаат хроничен хепатит како инактивни носители и истовремено овозможува полесно селектирање на пациентите кои имаат потреба од антивирусна терапија во однос на пациентите на кои им е потребно само мониторирање.

Истовремено, преку постоењето на ваквата корелација се утврдува и значењето на квантитативниот ХБсАг во предикција на зголемена хепатална некроинфламација искажана преку биохемискиот серумски маркер, АЛТ, кај пациентите кои имаат зголемени вредности на qХБсАг.

Квантитативниот хепатитис Б-површински антиген воедно претставува и неинвазивен, алтернативен маркер за проценка на степенот на хепаталното оштетување, манифестирано како фиброза кај пациентите со хроничен хепатитис Б, при што нивото на квантитативниот ХБсАг е поврзано со прогресијата на хепаталната болест^{98,109}. Хепаталната фиброза кај пациентите во нашата кохорта е определена преку методот на транзиентна еластографија, фиброскен. Врз основа на резултатите од нашата студија се покажа дека фиброзата е позастапена кај пациентите со ХБеАг (-) ХХБ, во однос на пациентите инактивни носители. Така, кај пациентите инактивни носители, 87,50 % од нив немале фиброза, додека 12,50 % имале фиброза. Хепатална фиброза имало кај 43,40 % од

пациентите со ХБеАг (-) хроничен хепатитис Б, додека кај 56,60 % немало хепатална фиброза. Утврдено е дека постои значајна разлика помеѓу двете групи ($p=0,006$).

Во нашата студија направивме корелација и помеѓу qХБсАг и степенот на фиброза. Кај пациентите инактивни носители, проследени во нашата студија, се утврди дека постои умерено слаба, негативна, незначајна корелација помеѓу серумското ниво на квантитативниот ХБс-антиген и степенот на хепаталното оштетување. Имено, намалувањето на вредноста на qХБсАг е следено со умерено слабо, незначајно зголемување на степенот на хепаталното оштетување, односно степенот на фиброза.

Кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, постои слаба, позитивна, незначајна корелација помеѓу qХБсАг и степенот на фиброза; порастот на qХБсАг е следен со слабо, незначајно зголемување на степенот на хепатална фиброза.

Во студијата спроведена од Balkan и сор.¹⁶¹ биле иследени 2014 пациенти со хроничен хепатитис Б, инактивни носители и пациенти со активен хепатитис Б, при што била иследувана корелацијата помеѓу qХБсАг и нивото на ХБВ ДНК; АЛТ и хепаталната фиброза. Не била пронајдена корелација кај пациентите инактивни носители, но умерено јака позитивна корелација била пронајдена кај пациентите со хроничен ХБеАг-позитивен хепатитис Б.

И во студијата спроведена од Martinot-Peignoux и сор.¹⁶² се покажало дека постои силна позитивна корелација помеѓу стадиумот на фиброза и серумското ниво на ХБсАг, но кај хепатитис Бе-антиген позитивните пациенти, додека кај пациентите со хепатитис Бе-антиген негативен ХХБ, серумското ниво на ХБсАг не бил асоциран со сигнификантни хистолошки промени на црниот дроб.

Во студијата спроведена од Larsson и сор.¹⁶³ се покажало дека кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис, серумското ниво на ХБсАг под 3 лог 10 ИУ/мл е фактор за идентификација на минимално хепатално оштетување со предиктивна вредност од 92 %, а комбинирано со серумското ниво на ХБВ ДНК ($< 4,0$ лог 10 копии/мл), предиктивната вредност изнесувала 96 %. Серумското ниво на ХБсАг над 3,5 лог 10 ИУ/мл ги идентификувало пациентите со опсежна инфламација со предиктивна вредност од 16 %, а во комбинација со нивото на ХБВ ДНК $> 5,0$ лог 10 копии/мл со предиктивна вредност од 33 %. Авторите заклучуваат дека ХБсАг го рефлектира клиничкиот стадиум и степенот на хепаталното оштетување.

Исто така, во студијата спроведена од Lee и сор.¹²⁹ биле евалуирани 39 016 пациенти со хроничен хепатитис Б. Авторите направиле модел за предикција на развој на цироза и ХЦЦ во тек на времето, при што во својата анализа вклучиле ХБсАг-серопозитивни и антиХЦВ-серонегативни лица; (R.E.V.E.A.L.-HBV кохорта на пациенти). Во моделот за предикција на ризик ги вклучиле ХБеАг-статусот, серумското ниво на ХБВ ДНК, АЛТ, квантитативниот ХБсАг и ХБВ-генотипот. За проценка на перформансот на моделот на ризик, авторите ги употребиле AUROC-кривите. Во својата студија, авторите заклучиле дека постарата возраст, машкиот пол, ХБеАг, генотипот Ц и зголемените серумски нивоа на АЛТ, ХБВ ДНК и ХБсАг биле статистички сигнификантно асоцирани со зголемен

ризик од цироза и ХЦЦ. Авторите, исто така, пронашле дека кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис и ниско серумско ниво на ХБВ ДНК постои зголемен ризик од цироза и ХЦЦ кој е во корелација со серумското ниво на квантитативниот ХБсАг.

За разлика од студијата спроведена од Lee и сор., во нашата студија не го иследувавме ризикот за развој на цироза и ХЦЦ, но пронајдовме дека фиброзата, како степен на хепатално оштетување, е значајно позастапена кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис во однос на пациентите инактивни носители, и истовремено дека порастот на серумското ниво на квантитативниот ХБсАг е следено со незначајно зголемување на степенот на хепаталното оштетување. Со оглед на природата на хроничната ХБВ-инфекција, доколку се дозволи прогресијата на болеста, односно таа не се идентификува и навремено не се лекува, кај пациентите со понапредната фиброза може да се очекува и развој на доцните компликации на ХХБ, односно појава на цироза и ХЦЦ.

Нашата студија не ги опфати пациентите со ХБеАг-позитивен ХХБ за разлика од студиите на Balkan и сор. и Martinot-Reignoux и сор. Исто така, за разлика од резултатите во нивните студии, направената корелација помеѓу серумското ниво на квантитативниот хепатитис Бс-антиген и хепаталното оштетување кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ иследувани во нашата студија, покажа дека постои слаба, но сепак позитивна корелација помеѓу qХБсАг и степенот на фиброза, додека кај пациентите инактивни носители на ХБВ, оваа корелација е инверзна.

Резултатите добиени во нашата кохорта на пациенти кореспондираат со резултатите објавени во студијата на Larsson и сор.¹⁶³. Нашата студија покажа дека пациентите кои имаат серумско ниво на qХБсАг над 1000 ИУ/мл, имаат поголем ризик од појава на фиброза. Фиброзата како форма на хепатално оштетување е сигнификантно повисока кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ во споредба со пациентите инактивни носители.

Постоењето на позитивна корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и степенот на фиброза укажува на дијагностичкото значење на qХБсАг за предикција на пациенти кои имаат понапредното хепатално оштетување и кај кои е потребно антивирусно лекување. Од друга страна, постоењето на инверзна корелација пронајдена кај пациентите инактивни носители проследени во нашата студија, можеби би можело да се објасни со евентуално постоење на мутации во преС/С регионот, асоцирани со ХБВ-генотип Д, кој е одговорен за намалена продукција на ХБсАг и последователно намалено или недектибилно серумско ниво на ХБсАг¹⁶⁴. За жал, во Р Македонија, сè до денес, не постои начин и метод за утврдување на постоење на вирусни мутации кај пациентите инфицирани со вирусот на хепатитис Б, ниту можност за генотипизирање на вирусот на хепатитис Б, но врз основа на спроведените мултицентрични студии^{12,13} се смета дека спаѓаме во медитеранската група, во која преовладува хронична ХБВ-инфекција предизвикана од ХБВ-генотип Д.

Студијата на Tseng и сор.¹³³ ја испитувала предиктивната способност на квантитативниот ХБс-антиген за предикција на прогресијата на хроничниот Б-хепатитис кај пациентите со ниско вирусно оптоварување. Авторите проследиле 1 068 пациенти од Тајван, ХБеАг-негативни инактивни носители со серумско ниво на ХБВ ДНК <2000

ИУ/мл, со среден период на следење на пациентите од 13,0 години. Ја проследиле корелацијата помеѓу серумското ниво на ХБсАг и развојот на ХБеАг-негативен хепатитис, покачената аминотрансферазна активност и развојот на цироза, при што заклучиле дека кај пациентите кои имаат ниско вирусно оптоварување, а се со генотип Б и Ц-вирусна инфекција, повисокото ниво на ХБсАг може да ја предвиди прогресијата на хепаталната болест. Тие, исто така, заклучиле дека квантитативниот ХБсАг <1000 ИУ/мл, во комбинација со ниското ниво на ХБВ ДНК и АЛТ, овозможува дефинирање на пациентите кои се инактивни носители и имаат минимален ризик од прогресија на болеста.

Кај испитаниците во нашата кохорта, аналогно на студијата на Tseng и сор., пронајдовме дека кај групата на пациенти кои имаат серумско ниво на ХБсАг >1000 ИУ/мл и ХБВ ДНК >2000 ИУ/мл, зголемувањето на серумското ниво на ХБсАг е следено со слабо, несигнификантно покачување на степенот на хепатално оштетување, како и значајно покачување на вредноста на АЛТ. Ваквиот наод укажува дека пациентите од нашата кохорта, кои имаат qХБсАг >1000 ИУ/мл, ХБВ ДНК >2000 ИУ/мл и зголемена АЛТ, имаат позастапена фиброза во однос на пациентите со qХБсАг <1000 ИУ/мл, ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл и нормална АЛТ.

Со оглед на тоа што серумското ниво на АЛТ е одраз на некроинфламаторната активност на хепатитис Б-вирусот, нè интересираше да испитаме на кој начин вирусот на ХБВ во текот на својата репликација има улога врз степенот на деструкција на хепатоцитите кај нашите пациенти со хроничен хепатитис Б. Така, кај пациентите вклучени во нашата студија ја проследивме корелацијата помеѓу квантитативниот ХБсАг и серумското ниво на квантитативната ХБВ ДНК со серумското ниво на аланин аминотрансферазата. Определувањето на степенот на значајност го испитавме преку мултипла регресиона анализа на корелацијата на нивото на АЛТ како зависна појава, со серумското ниво на квантитативниот ХБс-антиген и серумското ниво на квантитативната ХБВ ДНК, како независни појави, и кај пациентите инактивни носители и кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис Б.

Во групата на пациенти инактивни носители, испитаната корелација покажа дека постои умерено слаба, незначајна корелација помеѓу qХБсАг, ХБВ ДНК и АЛТ. На испитаниот сооднос поголемо влијание има qХБсАг, додека влијанието на ХБВ ДНК е послабо. Со секое зголемување на серумското ниво на qХБсАг за единечна вредност, настанува зголемување на серумското ниво на АЛТ, статистички незначајно. Зголемувањето, пак, на серумското ниво на ХБВ ДНК за единечна вредност е следено со намалување на вредноста на АЛТ.

Испитувањето на оваа корелација кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ покажа дека и во оваа група постои умерено слаба, незначајна корелација. И во оваа група на пациенти, влијанието на квантитативниот ХБсАг е поголемо во однос на влијанието на ХБВ ДНК. Така, зголемувањето на нивото на qХБсАг за единечна вредност е следено со зголемување на нивото на АЛТ. Од друга страна, пак, со секое зголемување на ХБВ ДНК за единечна вредност, АЛТ просечно се намалува незначајно.

Во студијата спроведена од Mahdavi и сор.¹⁶⁵, проследени се серумските нивоа на квантитативниот ХБс-антиген, квантитативната ХБВ ДНК, аспартат аминотрансферазата (АСТ) и аланин аминотрансферазата (АЛТ) кај пациенти со хроничен хепатитис Б. Кај пациентите влучени во оваа студија не била пронајдена сигнификантна корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и нивото на ХБВ ДНК. Исто така, не била пронајдена корелација помеѓу нивото на ХБсАг и нивото на АЛТ, додека, пак, била пронајдена позитивна корелација помеѓу нивото на ХБВ ДНК и АСТ.

Во студијата на Günal и сор.¹⁵⁹ се покажало дека постои слаба, но статистички сигнификантна корелација помеѓу серумското ниво на ХБсАг и нивото на АЛТ, како и нивото на ХБВ ДНК.

Студијата на Chu и сор.¹⁶⁶ утврдила дека зголемените нивоа на АЛТ над горната референтна граница (40 У/Л), може да ја предвидат хепаталната дисфункција со 90 % специфичност и 56 % сензитивност, меѓутоа мултиплата регресиона анализа ги идентификувала машкиот пол, ХБВ ДНК-ниво над 10^5 копии/мл и присуство на базал кор промотор мутации како независни фактори за прогресија на болеста.

И според студијата на Kim и сор.¹⁶⁷, корелацијата на qХБсАг со АЛТ и ХБВ ДНК со АЛТ подобро може да ја предвиди хепаталната функција во однос на определувањето на нивото на АЛТ, изолирано, и истовремено оваа корелација да се употреби за дискриминација на пациентите инактивни носители и пациентите со ХБсАг-негативен хроничен хепатитис Б. Во студијата на Kim и сор. е испитувана корелацијата на смртноста од хепатална болест кај пациентите чија аминотрансферазна активност била во рамките на референтните граници. Авторите пронашле дека постои позитивна корелација помеѓу нивото на аминотрансферазната активност, дури и кај оние што имаат нормално ниво на аминотрансферази (35-40 У/Л), и морталитетот предизвикан од хепатална болест. Споредено со концентрација < 20 У/Л, релативниот ризик за аспартат аминотрансфераза со ниво до 20-29 У/Л и 30-39 У/Л изнесувал 2,5 и 8,0 кај мажите, односно 3,3 со 18,2 кај жените, соодветно. Авторите заклучиле дека пациентите кои имаат минимално покачена аминотрансферазна активност треба внимателно да бидат обзервирани за прогресија на хепаталната болест.

Слично на овие студии, и кај пациентите од нашата кохорта се покажало дека постои умерено слаба незначајна корелација помеѓу нивото на АЛТ како зависен параметар и квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК како независни параметри и кај пациентите инактивни носители и кај пациентите со ХБсАг-негативен хроничен хепатитис Б. Зависниот однос на АЛТ од qХБсАг се гледа во тоа што зголемувањето на нивото на qХБсАг е следено со зголемување на серумското ниво на АЛТ. Со оглед на тоа што во нашата кохорта на испитаници, средната вредност на АЛТ е нормална кај пациентите инактивни носители, а лесно над горната референтна граница кај пациентите со ХБсАг-негативен хроничен хепатит, додека средната вредност на АСТ е во референтните граници и кај пациентите инактивни носители и кај пациентите со ХБсАг-негативен хроничен хепатит, определувањето на qХБсАг овозможува полесна селекција на пациентите кои се

со зголемен ризик од позначајна хепатална некроинфламација. Кај пациентите иследувани во нашата студија се покажа дека влијанието на ХБВ ДНК врз нивото на АЛТ е помало во однос на qХБсАг.

Согледувајќи ја улогата на квантитативниот хепатитис Б-антиген кај нашата кохорта на испитаници во дискриминирањето на пациентите инактивни носители од пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, сакаваме да ја определеме и неговата нумеричка дијагностичка вредност. За таа цел, направен е модел на предикција и ROC-анализа. Во нашата студија, областа под ROC-кривата (AUROC) за квантитативниот ХБсАг изнесуваше 69,70 %, со сензитивност од 51,8 % и специфичност од 88,7%. Нумеричката дијагностичка вредност на qХБсАг <1000 ИУ/мл за инактивни носители варира во интервалот $332,03 \pm 259,4$ ИУ/мл. Оптималната дијагностичка cut off вредност за предикција за инактивни носители кај пациентите вклучени во нашата студија изнесуваше 0,501. На овој начин, сите пациенти со хронична хепатитис Б-вирусна инфекција, кои имаат qХБсАг под 1000 ИУ/мл, и чија предиктивна вредност е поголема од 0,501, може да се сметаат дека се инактивни носители согласно со резултатите на ROC-крива анализата.

Наодите од нашата студија кои се однесуваат на улогата и дијагностичкото значење на квантитативниот хепатитис Б-антиген кај нашите испитаници, се конзистентни со повеќе студии кои ја потенцираат потребата од детекција и квантификација на површинскиот хепатитис Б-антиген^{97,109,110,111}.

Определувањето на фазата на хроничниот хепатитис Б е од огромно клиничко значење со цел да се избегне погрешна класификација на пациентите кои имаат активен хепатитис, а се ХБеАг-негативни, со пациентите инактивни носители, бидејќи спроведените лабораториски анализи во еден момент од времето, кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис може да покажат нормална трансминазна активност и недетектибилна или ниска ХБВ ДНК-виремија, како резултат на типичниот интермитентен профил на ХБеАг-негативниот хроничен хепатитис Б¹⁶⁸. Од сето ова се наметнува улогата на квантитативниот ХБсАг во дијагностичкото и клиничкото значење кај пациентите со ХХБ во точното определување на фазите на болеста.

Податоците од нашата студија покажаа дека пациентите со серумско ниво на ХБсАг > 1000 ИУ/мл, споредени со пациентите кои имаат qХБсАг < 1000 ИУ/мл, имаат статистички сигнификантно, за 0,12 пати помала веројатност дека се инактивни носители. Истовремено, пациентите кои имаат qХБсАг > 1000 ИУ/мл, споредени со пациентите кои имаат qХБсАг < 1000 ИУ/мл, имаат за 8,41 пати статистички значајно, поголема веројатност дека имаат ХБеАг-негативен ХХБ. Пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ имаат значајно повисоки вредности на квантитативниот ХБсАг во однос на пациентите инактивни носители. На овој начин се утврдува дијагностичкото значење на квантитативниот хепатитис Б-антиген, со што се прави јасна диференцијација помеѓу пациентите инактивни носители и пациентите со хроничен ХБе-антиген негативен хепатитис Б. Имено, во повеќе студии е докажано дека серумското ниво на ХБс-антигенот

е значајно пониско кај пациентите инактивни носители во однос на пациентите со хроничен хепатитис⁹⁸.

Така, студијата спроведена од Brunetto и сор.⁹⁷ вклучила 56 пациенти инактивни носители (ИН) и 153 пациенти активни носители (АН). Кај пациентите АН, кои имале ХБВ ДНК <20 000 ИУ/мл (АН1), серумското ниво на ХБсАг било пониско во однос на пациентите АН кои имале флукуации на ХБВ ДНК $\geq 20\ 000$ ИУ/мл (АН2), $p=0,002$. ХБВ-инфекцијата била помалку продуктивна кај пациентите ИН и АН1 во однос на АН2 (\log_{10} ХБВ ДНК/ХБсАг серумско ниво однос 0,25 и 0,49 vs 2,06, соодветно, $P < 0,001$) кај пациентите со хроничен хепатитис во однос на пациентите со цироза (1,97 vs 2,34, соодветно; $P = 0,023$). Комбинираната квантификација на ХБсАг (<1000 ИУ/мл) и ХБВ ДНК (≤ 2000 ИУ/мл) ги идентификувала ИН со 94,3 % дијагностичка точност, 91,1 % сензитивност, 95,4 % сепцифичност, 87,9 % позитивна предиктивна вредност и 96,7 % негативна предиктивна вредност. За време на периодот на следење, серумското ниво на ХБсАг било стабилно кај АН, но се намалило кај ИН (годишно средно намалување $-0,0120$ vs $-0,0768 \log_{10}$ ИУ/мл соодветно, $P < 0,001$), при што кај десет дошло до ХБсАг-негативизација.

Исто така, во студијата на Jaroszewicz и сор.¹¹⁸ била направена крос-секциска студија на 226 пациенти, во која се евалуирале серумските нивоа на квантитативниот ХБсАг во тек на природната историја на хепатитис Б-вирусната инфекција. Авторите констатирале дека серумското ниво на ХБсАг било повисоко кај пациентите во имунотолерантната и имуноактивната фаза на болеста, споредено со пациентите кои биле инактивни носители и пациентите со ХБсАг-негативен хроничен хепатитис Б (4.96/4.37/3.09/3.87- $\log(10)$ ИУ/мл, $p<0.001$), соодветно. Авторите заклучиле дека серумското ниво на ХБсАг покажува значајни разлики за време на природната историја на болеста, како и помеѓу различните ХБВ-генотипови, и дека ваквиот наод може да има значење во разбирањето на различните фази на природната историја на ХБВ-инфекцијата, како и во употребата на квантитативниот ХБсАг како дијагностичка алатка.

Слично на оваа студија, и Nguyen и сор.¹¹⁹ ги испитувале флукуациите на квантитативниот хепатитис Б-антиген во тек на природната историја на хроничната ХБВ-инфекција, при што авторите докажале дека постојат значајни разлики во средната вредност на квантитативниот ХБсАг во различните фази на хроничниот хепатитис Б. Средното ниво на ХБсАг варираше во различни фази на ХХБ ($p=0,001$): имунотолерантна фаза (4,53 $\log(10)$ ИУ/мл), имуноактивна фаза (4,03 $\log(10)$ ИУ/мл), инактивно носителство (2,86 $\log(10)$ ИУ/мл), и ХБсАг-негативен хроничен хепатитис (3,35 $\log(10)$ ИУ/мл), при што нивото на ХБсАг било највисоко во имунотолерантната фаза, а најниско во фазата на инактивно носителство.

И кај пациентите иследувани во нашата студија, направивме евалуација на серумските вредности на квантитативниот ХБс-антиген, при што се покажа дека постојат значајни разлики во серумското ниво кај двете групи пациенти, односно во средната вредност на квантитативниот ХБсАг, и се покажа дека кај пациентите инактивни носители, вредноста

на qХБсАг варира во интервалот $2753,73 \pm 4701,29$ ИУ/мл, додека кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б варира во интервалот $12556,06 \pm 27188,85$ ИУ/мл. За разлика од студиите на Jaroszewicz и сор., како и таа на Nguyen и сор., нашата кохорта на пациенти опфати само пациенти кои се ХБе-антиген негативни, така што пациентите кои се ХБеАг-позитивни не се иследувани.

Во студијата на Liu и сор.¹²⁰ било пронајдено дека серумското ниво на ХБсАг <1000 ИУ/мл и серумско ниво на ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл, измерени во една точка од времето, овозможуваат определување кои пациенти ќе останат инактивни носители на хепатитис Б-вирусот, со умерен степен на точност, а истовремено може да го предвидат развојот на цирроза, ХЦЦ и појавата на сероконверзија на ХБсАг. Во студијата биле вклучени 1 529 испитаници, хронично инфицирани со ХБВ-генотип Б или Ц, вклучени во REVEAL-HBV кохорта на пациенти. Пациентите биле потврдени како инактивни носители или пациенти со активен ХХБ по 18-месечен период на следење. Определувањето на нивото на ХБсАг <1000 ИУ/мл и ХБВ ДНК <2000 ИУ/мл во една точка од времето овозможило разликување на пациентите инактивни носители од пациентите со ХХБ со сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност и дијагностичка точност од 71 %, 85 %, 83 %, 74 % и 78 %, соодветно.

Слично на наодот од студијата на Liu и сор., врз основа на анализите добиени во нашата студија, определувајќи го дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг, со цел определување на пациенти инактивни носители и пациенти со ХБеАг (-) ХХБ, се покажа дека пациентите кои имаат серумско ниво на квантитативен ХБсАг под 1000 ИУ/мл, имаат за 0,88 пати поголема веројатност за состојба на инактивно носителство, односно серумското ниво на ХБсАг над 1000 ИУ/мл е асоцирано со 8,4 пати поголема шанса за постоење на хроничен хепатитис.

За разлика од студијата на Jaroszewicz и сор., Nguyen и сор. и Liu и сор., во нашата студија не беа опфатени пациенти со ХБеАг-позитивен ХХБ.

И во нашата студија, слично на погоре спомнатите студии, истовремено, во една точка од времето, ја определивме предиктивната вредност на квантитативната ХБВ ДНК (ИУ/мл) кај пациентите вклучени во нашата студија, при што се покажа дека зголемувањето на серумското ниво на квантитативната ХБВ ДНК за единечна вредност (ИУ/мл) за 1,0 %, статистички незначајно ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство, додека, пак, зголемувањето на серумското ниво на ХБВ ДНК за 1 %, статистички незначајно ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен ХХБ. Имено, униваријантната анализа по однос на утврдувањето на предиктивните вредности за ХБВ ДНК, покажа дека има глобална точност на предикција од 100 %; и за состојба на инактивно носителство и за состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, со сензитивност од 100 % и специфичност од 100 %. Тоа е и за очекување, со оглед на тоа што cut off вредноста на ХБВ ДНК за инактивно носителство на вирусот на хепатитис Б изнесува <2000 ИУ/мл, односно cut off вредноста на ХБВ ДНК >2000 ИУ/мл означува ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б.

За дијагностичкото и прогностичко значење на квантитативната ХБВ ДНК е дискутирано во повеќе студии. Така, во студијата на Zacharakis и сор.¹⁶⁹, која била спроведена кај пациенти со ХХБ кои биле „третман наивни“, инфицирани со ХБВ-генотип Д, проследени се 263 лица. Се покажало дека од 195 лица кои биле ХБеАг-негативни / антиХБеАг-позитивни инактивни носители, речиси сите имале недектибилно или ниско ниво на ХБВ ДНК < 2000 ИУ/мл и немале хепатално оштетување, и само кај 2 % имало појава на ХБВ-реактивација со ниво на ХБВ ДНК > 2000 ИУ/мл. Од 48 пациенти со хроничен ХБеАг-негативен хепатитис, една третина биле погрешно определени како инактивни носители, а 46 % имале умерено до тешко хепатално оштетување, од кои кај 5 % имало понатамошна прогресија на хепаталната болест за време на периодот на следење. Авторите заклучуваат дека е неопходно блиско и редовно мониторирање на серумските нивоа на ХБВ ДНК со цел правилно менаџирање на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, со оглед на тоа што нивоата на ХБВ ДНК се асоцирани со прогресија на хепаталното заболување, при што еднократното мерење на серумската ХБВ ДНК не е доволно за егзактно класифицирање на пациентите како инактивни носители, односно како пациенти со активен хепатитис.

Како резултат на постоење на активна хепатална болест, манифестирана со хронична хепатална инфламација и последователна хепатална фиброза, настанува развој на цироза кај пациентите со хроничен хепатитис Б-инфекција. Во денес општо познатата и веќе од историско значење, REVEAL-HBV студија, се покажало дека постои зголемен ризик за развој на прогресивно хепатално оштетување и развој на цироза кој е во корелација со зголемените базични вредности на ХБВ ДНК. Во временски период од 11 години биле проследени 40,038 лица, при што кумулативната инциденца на цироза се зголемувала конкомитантно со нивото на ХБВ ДНК во опсег од 4,5 до 36,2 % кај пациенти кои имале серумско ниво на ХБВ ДНК помалку од 300 копии/мл, и 10⁶ копии/мл и повеќе, соодветно (P<0,001)⁷⁴.

Во 10-годишната ретроспективна студија на Madan и сор.¹⁷⁰ се утврдило дека средното ниво на серумската ХБВ ДНК е најниско кај пациентите инактивни носители, а е највисоко кај пациентите со хроничен хепатитис Б. Пациентите инактивни носители имале сигнификантно пониско серумско ниво на ХБВ ДНК во однос на пациентите со хроничен ХБе-антиген негативен хепатитис. Прагот од 3,5 лог 10 копии/мл имал сензитивност и специфичност од 83 % и 58 %, соодветно, во диференцирање на пациентите инактивни носители, од пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ.

Во студијата спроведена од Kim и сор.¹⁷¹, авторите проследиле 208 пациенти инактивни носители, кои биле ХБеАг-негативни, антиХБе-серопозитивни, со нормално ниво на АЛТ и ХБВ ДНК под 2000 ИУ/мл. Се покажало дека средната вредност на АЛТ и ХБВ ДНК изнесувала 22.8 ± 8.6 У/Л и 360 ± 482 ИУ/мл, соодветно. ХБВ-реактивација, дефинирана со зголемување на нивото на ХБВ ДНК над ≥ 2000 ИУ/мл во тек на првата година од следењето, се манифестирала кај 41 (19,7 %) од пациентите. Основните нивоа на ХБВ ДНК и АЛТ сигнификантно се разликувале помеѓу вистинските и лажните

инактивни носители. AUROCs на базалното ниво на АЛТ и ХБВ ДНК за предикција на лажно негативни носители изнесувала 0,609 и 0,831. Авторите заклучиле дека ХБВ-реактивацијата почесто се јавува кај пациентите со основно ниво на ХБВ ДНК ≥ 200 ИУ/мл во однос на пациентите со основно ниво на ХБВ ДНК < 200 ИУ/мл. Авторите заклучиле дека нивото на ХБВ ДНК е од значење за дискриминација на пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ од пациентите вистински инактивни носители.

Улогата на ХБВ ДНК како дијагностички предиктор ја определевме и кај нашата група испитаници. Слично на податоците изнесени во овие студии, и податоците од нашата студија покажуваат дека вредноста на ХБВ ДНК е значително повисока кај пациентите со хроничен ХБеАг-негативен хепатитис, во однос на пациентите инактивни носители. Имено, ХБВ ДНК кај пациентите инактивни носители варира во интервалот $727,95 \pm 584,24$ ИУ/мл. Кај пациентите инактивни носители, чие серумско ниво на ХБВ ДНК е под 2000 ИУ/мл, зголемувањето на нивото на ХБВ ДНК за една интернационална единица ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство за 1,0 % несигнификантно. Стратификацијата направена врз основа на висината на серумското ниво на ХБВ ДНК кај пациентите вклучени во нашата студија покажа дека кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ постои речиси еквивалентен сооднос на пациентите кои имаат средно високи вредности на ХБВ ДНК (ХБВ ДНК над 2000 ИУ/мл, но под 20 000 ИУ/мл) и пациентите кои имаат високо основно ниво на ХБВ ДНК (ХБВ ДНК над 20000 ИУ/мл. Средната вредност на ХБВ ДНК кај пациентите со ХБеАг (-) ХХБ варира во интервалот $7237363,98 \pm 46513427,91$ ИУ/мл. Од пациентите со хроничен ХБеАг (-) хепатитис, 11,32 % имале qХБсАг под 1000 ИУ/мл. Зголемувањето, пак, на серумското ниво на ХБВ ДНК за единечна вредност (ИУ/мл) кај овие пациенти е асоцирано со зголемување на веројатноста за хроничен хепатитис за 1,0 %, незначајно, и кај пациентите инактивни носители и кај пациентите со ХБеАг (-) ХХБ. Според ова, може да се заклучи дека висината на квантитативната ХБВ ДНК во предикција на состојба на инактивно носителство, односно активен хепатитис, е асоцирана со cut off вредноста под и над 2000 ИУ/мл, соодветно. Кај пациентите вклучени во нашата студија, серумското ниво на ХБВ ДНК под и над 2000 ИУ/мл се покажа како апсолутен предиктор за состојба, но од друга страна, единечното зголемување, односно намалување, на ХБВ ДНК за единечна вредност (ИУ/мл), се покажа како статистички несигнификантно за зголемување и намалување на веројатноста за состојба на хроничен хепатитис и состојба на инактивно носителство, соодветно.

Од направената евалуација на квантитативниот хепатитис Б-антиген и квантитативната ХБВ ДНК во една точка од времето кај пациентите иследувани во нашата студија, можеме да заклучиме дека дијагностичкото предиктивно значење на квантитативниот ХБсАг е поголемо во однос на квантитативната ХБВ ДНК за предикција на состојба на инактивно носителство и состојба на хроничен хепатитис.

Направената анализа на серумските неивазивни, серолошки и вирусолошки маркери, кај пациентите вклучени во нашата студија, покажа дека пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис имаат значајно повисоки вредности на квантитативниот ХБс-антиген

во однос на пациентите инактивни носители, при што и вредностите на квантитативната ХБВ ДНК се значајно повисоки кај оваа група пациенти, во однос на пациентите инактивни носители. Помеѓу двете групи постои значајна разлика во однос на застапеноста на квантитативниот ХБс-антиген, при што пациентите со $q\text{ХБсАг} > 1000$ ИУ/мл доминираат во групата со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис ($p=0,000$).

Со цел да го утврдиме дијагностичкото значење на квантитативниот ХБсАг и неговата улога како независен предиктор, добиените податоци се анализирани и во униваријатна и во мултиваријатна регресиона анализа.

При евалуација на вредностите на хепаталните ензими кај пациентите инактивни носители и пациентите со хроничен ХБеАг-негативен хепатитис, се покажа дека постојат значајни разлики за вредностите на АЛТ, АСТ, гама-ГТ, додека разликата во вредностите на алкална фосфатаза е незначајна. Се покажа дека пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б имаат значајно повисоки вредности на АЛТ, АСТ и гама-ГТ во однос на пациентите инактивни носители ($p=0,001$; $p=0,000$; $p=0,009$ соодветно). Исто така, кај нашите испитаници се покажа дека не постојат сигнификанти разлики помеѓу двете групи во однос на вредностите на билирубинот. Со цел да се утврди значењето на ваквите разлики, направивме модел на предикција за состојба на инактивно носителство и состојба на ХБеАг-негативен ХХБ, заснован на наодите од хепаталните анализи кај нашите испитаници. Овој модел покажа дека кај пациентите вклучени во нашата студија, најголема значајност за предикција на состојба на инактивно носителство и предикција на состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, односно најголема предиктивна вредност има нивото на аспартат аминотрансферазата (АСТ), додека најслабо беше влијанието на алкалната фосфатаза (АП).

Така, зголемувањето на АСТ за единечна вредност статистички значајно за 8 % ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство, додека, пак, зголемувањето на АЛТ за 0,2 % ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство, незначајно. Од друга страна, зголемувањето на АСТ за единечна вредност, за 8 %, статистички значајно, ја зголемува веројатноста за состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, додека, пак, зголемувањето на вредноста на АЛТ ја намалува веројатноста за ХБеАг-негативен ХХБ незначајно, за 1 % статистички незначајно. По однос на билирубинемијата, зголемувањето на индиректниот билирубин и директниот билирубин ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство за 33 % и 35 %, соодветно, односно за 50 % и 55 %, соодветно, статистички незначајно ја зголемува шансата за состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, статистички незначајно. Зголемувањето на гама-ГТ ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство за 1 %, а за исто толку ја зголемува веројатноста за состојба на ХБеАг-негативен ХХБ, статистички незначајно; додека, пак, зголемувањето на алкална фосфатаза за единечна вредност за 0,1 % ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство и состојба на ХБеАг-негативен ХХБ, статистички незначајно.

Во студијата спроведена од Esmaelzadeh и сор.¹⁷² биле проследени 150 ХБеАг-негативни и ХБеАг-позитивни пациенти со хроничен хепатитис Б. Се покажало дека постои сигнификантна корелација помеѓу серумското ниво на АСТ и серумското ниво на ХБВ ДНК ($p < 0,0001$), како и со стадиумот и степенот на хепаталното оштетување ($p < 0,001$, $p = 0,034$, соодветно). Вирусното оптоварување, АСТ и АЛТ биле независни предиктори на хистопатолошкиот стадиум, но возраста претставувала единствен независен фактор за проекција на степенот на хепаталната фиброза. Авторите покажале дека постои сигнификантна корелација помеѓу серумското ниво на АЛТ и стадиумот на хепатална фиброза. Исто така, нивната студија покажала дека кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, серумското ниво на АСТ има подобра предиктивна вредност за хепатална некроза и инфламација. Истовремено, авторите го истакнуваат влијанието на возраста како независен предиктор за стадиумот на хепаталната фиброза. За разлика од студијата на Esmaelzadeh и сор., во нашата студија не се анализирани пациентите со ХБеАг-позитивен ХХБ.

Во студијата спроведена од Ijaz и сор.¹⁷³ биле проследени 567 ХБеАг-негативни пациенти, 228 биле класифицирани како хронични инактивни носители, додека 339 со хроничен активен хепатитис Б. ХБВ-инфекцијата доминирала кај машкиот пол. Серумските нивоа на АЛТ, АСТ и ХБВ ДНК покажале сигнификантна и висока AUROC во диференцијација на ХБе-антиген негативните пациенти кои се инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис. AUROC за серумската АЛТ, АСТ и ХБВ ДНК изнесувала 0,997, 0,969 и 1,000, соодветно.

Oliveira и сор.¹⁷⁴ проследиле пациенти со хроничен хепатитис Б кои имале напреднат степен на хепатално оштетување и средно вирусно оптоварување на ХБВ ДНК од 701,0 ($\pm 653,7$) ИУ/мл, споредено со пациентите со благо хепатално оштетување и вирусно оптоварување на ХБВ ДНК од 482,8 ($\pm 580,0$) ИУ/мл, при што не била пронајдена статистички сигнификантна разлика ($p = 0,37$). Со определувањето само на средната вредност на серумските аминотрансферази не било овозможено диференцирање помеѓу пациентите со напредното и благо хепатално оштетување.

Во студијата на Rekha и сор.¹⁷⁵, иследувано е влијанието на билирубинемијата и серумските ензими кај пациенти со хроничен хепатитис Б и здрави субјекти. Студијата опфатила 124 лица, од кои 50 биле здрави субјекти, 21 пациент биле со акутен вирусен хепатитис, 23 биле со хроничен хепатитис Б, додека 30 пациенти имале ХБВ-асоцирана хепатална цироза. Во нивната студија се покажало дека пациентите со хроничен хепатитис имаат зголемено ниво на билирубин, алкална фосфатаза и сооднос АСТ/АЛТ (Де Ритисов сооднос), компарирани со вредностите кај здравите субјекти. Средната вредност на Де Ритисовиот однос на контролната група и пациентите со алкохолно оштетување, вирусен хепатитис и неалкохолен стеатохепатитис покажала статистички сигнификантна разлика, ($p = 0,000$, $0,000$, и $0,005$, соодветно), додека споредбата на Де Ритисовиот сооднос на контролната група и групата со холестаза не покажала статистички значајна разлика ($p = 0,408$).

Parmaг и сор.¹⁷⁶ иследуваале 102 субјекти со алкохолно црнодробно заболување, вирусен хепатитис и неалкохолно хепатално заболување. Де Ритисовиот сооднос бил статистички сигнификантно намален ($p < 0,05$) кај пациентите со вирусен хепатитис ($0,8006 \pm 0,14811$), по однос на контролната група ($1,0934 \pm 0,13508$) и сигнификантно зголемен ($p = 0,000$) кај алкохолното хепатално оштетување. И кај пациентите со неалкохолен стеатохепатитис бил сигнификантно зголемен ($p < 0,05$) ($1,2204 \pm 0,17954$), а несигнификантно зголемен кај пациенти со холестаза ($p = 0,408$) ($1,1378 \pm 0,18045$). Тие заклучиле дека Де Ритисовиот сооднос може да биде употребен како прогностички маркер за хепатално заболување како неинвазивен и финансиски исплатлив маркер при скрининг на хепаталните заболувања. Слично на студијата спроведена од страна на Parmaг и сор., и во нашата студија се покажа дека АСТ има најголемо влијание во предикција на состојба на инактивно носителство, односно состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б.

Кај нашите испитаници врз основа на добиените податоци можеме да заклучиме дека и покрај тоа што серумските нивоа и на двете аминотрансферази, и на АЛТ и на АСТ, се асоцирани со активноста на вирусот на хепатитис Б кај пациентите со хронична ХБВ-инфекција, серумското ниво на АСТ има подобра асоцијација со степенот на хепаталното оштетување и е подобар предиктор за диференцирање на лицата со хроничен ХБеАг-негативен активен хепатитис во однос на инактивните носители споредено со АЛТ. AUROC's во нашата кохорта за пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис изнесуваше 0,737.

Иако според податоците добиени од пациентите вклучени во нашата студија се воочува постоење на статистичка сигнификантност на серумската АСТ во предикцијата на состојба на инактивно носителство и состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, би сакале да потенцираме дека не ја препорачуваме изолираната употреба на нивото на АСТ во дискриминацијата на пациентите инактивни носители и пациентите со активен хепатитис поради флукуирачката природа на хроничната ХБВ-инфекција кај пациентите кои се ХБеАг-негативни^{3,76,128,160}.

При иследување на демографските карактеристики на нашите пациенти се покажа дека нема значајна разлика во однос на полот помеѓу пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, но од друга страна пациентите со ХБеАг (-) ХХБ се значајно повозрасни во однос на пациентите инактивни носители ($p=0,004$).

Во студијата спроведена од Ogmeci и сор.¹⁷⁷ проследени се 120 пациенти, при што кај 40 % од пациентите со хроничен хепатитис Б кои имале перзистентно нормално ниво на аланин аминотрансфераза и високо ниво на ХБВ ДНК пронајдено е сигнификантно хепатално оштетување на хепаталната биопсија. Во нивната студија се покажало дека независни предиктори за сигнификантно хепатално оштетување биле возраста на пациентите и ХБВ ДНК-вирусното оптоварување.

Исто така, и во студијата на Chu и сор.¹⁶⁶ во тек на 11,5 годишен период на следење, 314 пациенти имале реактивација на хепатитис Б-вирусот. Ризикот од реактивација на

хепатитис Б сигнификантно корелирал со напреднатата возраст ($P < 0,0001$) и машкиот пол ($P < 0,0001$). Ризикот за развој на цироза сигнификантно корелирал со напреднатата возраст ($P = 0,004$) и реактивацијата на хепатитис Б-вирусот ($P < 0,0001$). Студијата покажала дека машкиот пол ($P = 0,037$) и напреднатата возраст ($P = 0,006$) се два независни фактора за појава на рекативација и напредното хепатално оштетување.

Добро познатата REVEAL-B студија на Chen и сор.¹⁷⁸, освен ХБе-антиген позитивитетот и високата ХБВ ДНК-виремија, како фактори од значење за прогресија на болеста ги идентификувала машкиот пол, повозрасните лица, алкохолизмот и високиот БМИ (body mass index), слично како и наодот во студијата на Fattovich и сор.¹²⁸.

Анализата на демографските карактеристики на пациентите вклучени во нашата студија се конзистентни со податоците кои се изнесени во литературата. Така, кај пациентите од нашата студија се покажа дека зголемувањето на возраста на пациентите за една година ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство за 5 %, статистички значајно, односно ја зголемува веројатноста за состојба на ХБе-антиген негативен хроничен хепатитис Б за 95 %, соодветно. Од друга страна, женскиот пол, компарирано со машкиот пол, има за 1,22 пати поголема веројатност за состојба на инактивно носителство.

При клиничката евалуација на пациентите вклучени во нашата студија направивме евалуација и на серумските белковини, како и на алфа-фетопротеинот. Како што е добро познато, поради постојни системски дисфункции на имунолошкиот систем кај пациентите со хроничен вирусен хепатитис, посебно пациентите кои имаат понапредното хепатално оштетување, се јавува зголемен ризик од развој на супклинички инфекции, манифестирано со нерегулирана хиперпродукција на имуноглобулин Г (ИгГ) што резултира со хипергамаглобулинемија. Покачените вредности на серумските ИгГ-глобулини е клиничка карактеристика на хронично хепатално заболување и е високо асоцирано со прогресија на хепаталната болест¹⁷⁹. Наодот на зголемени серумски гамаглобулини е почест кај пациенти со хроничен хепатитис и цироза во однос на пациентите инактивни носители^{179,180}.

Со оглед на тоа што кај пациентите од нашата кохорта најдовме сигнификантна разлика во вредноста на вкупните протеини за сметка на вредноста на глобулините кај пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг (-) хроничен хепатитис, направивме модел за утврдување на предиктивните вредности на серумските белковини за состојба на инактивно носителство и состојба на хроничен хепатитис. Пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис имаат значано повисоки вредности на вкупните протеини и глобулините, во однос на пациентите инактивни носители ($p = 0,02$, $p = 0,001$ соодветно), а не постои сигнификантна разлика во однос на серумските албумини. Врз основа на овој модел за предикција се увиде дека зголемувањето на албумините за единечна вредност за 25 % ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство, додека, пак, зголемувањето на серумските албумини е следено со намалување на веројатноста за

ХБеАг-негативен ХХБ за 20 %. Зголемувањето, пак, на глобулините ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство за 9 %, незначајно, а за 8 % незначајно, е следено со намалување на веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис. Ваквиот наод кај нашите пациенти корелира со наодите од литературата како што е опишано во студијата на Tanaka и сор¹⁷⁹, и опишано од Feizi¹⁸⁰.

Анализата на серумското ниво на алфа-фетопротеин (АФП) кај пациентите вклучени во нашата кохорта покажа дека АФП има значајно повисоки вредности кај пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, во однос на пациентите ИН ($p=0,01$). Истовремено го утврдивме влијанието на АФП како фактор за предикција на состојба на инактивно носителство и состојба на ХБеАг-негативен ХХБ. Се покажа дека зголемувањето на серумското ниво на АФП за единечна вредност (нг/мл) ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство за 10 %, а истовремено, ја зголемува веројатноста за предикција на состојба на ХБеАг-негативен ХХБ за 11 %. Cut off вредноста на АФП од 0,638 ги означува пациентите со qХБсАг под 1000 ИУ/мл и над 1000 ИУ/мл. Нашите резултати соодветствуваат со резултатите прикажани во студијата на Akuta и сор¹⁸¹. Тие ја испитувале корелацијата помеѓу површинскиот хепатитис Б-антиген и нивото на алфа-фетопротеин кај пациенти кои немале ХЦЦ или тежок облик на хроничен хепатитис. Во нивната студија, спроведена на 1600 пациенти, се покажало дека кај пациентите кои имаат серумско ниво на ХБсАг >500 ИУ/мл постоела значајна и негативна корелација со нивото на АФП-протеин, додека кај пациентите со серумско ниво на ХБсАг >500 ИУ/мл и ниско ниво на аминотрансферазна активност ХБсАг се диференцирал како главна детерминанта за високото ниво на АФП. Од друга страна, кај пациентите со серумско ниво на ХБсАг < 500 ИУ/мл, мултиваријантната анализа ги идентификувала албуминот, гама-глутамил трансферазата и ХБВ кор-асоцираниот антиген како детерминанти за висок АФП. Нивната студија покажа дека квантитативниот ХБсАг може да го рефлектира нивото на АФП и како серолошки сурогат-маркер претставува предиктор за активна хепатална некроинфламација и рана хепатокарциногенеза. Во нашата студија не беа вклучени и иследувани пациенти со хепатоцелуларен карцином.

При анализа на параметрите од хемограмот кај пациентите вклучени во нашата студија добивме интересен наод по однос на вредноста на тромбоцитите. Имено, пациентите инактивни носители имаат значајно повисоки вредности на тромбоцити во однос на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис ($p=0,0009$). Се покажа дека зголемувањето на бројот на тромбоцитите за единечна вредност за 2 % статистички сигнификантно ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство, додека за 1 % сигнификантно ја намалува веројатноста за состојба на хроничен ХБеАг (-) хепатитис.

За значењето на тромбоцитите и нивното влијание во предикцијата на хепаталната хепатитис Б-вирус асоцирана цироза е дискутирано во повеќе студии. Така, во студијата на Park и сор.¹⁸² е иследвано предиктивното значење на тромбоцитите, АЛТ и АСТ за утврдување на хепаталното оштетување, односно постоење на активен хепатитис кај пациенти со ХХБ. Тие проследило 323 пациенти, при што се покажало дека бројот на

тромбоцитите има сигнификантна корелација ($r=-0,343$, $p=0,000$), додека односот (АСТ/АЛТ) покажал слаба, но сигнификантна корелација ($r=0,137$, $p=0,013$) со стадиумот на фиброза. Слично на студијата на Park и сор., и во нашата студија се покажа дека нивото на тромбоцитите има значајност во дискриминација на пациентите инактивни носители од пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ.

Од сето погоре изнесено, се увиде клиничкото дијагностичко значење на поединечните параметри кај пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатит, како и нивните меѓусебни корелации. Со цел да ги определиме независните фактори и нивната улога за предикција на состојба на инактивно носителство и состојба на ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, односно да направиме диференцирање помеѓу пациентите инактивни носители и пациентите со хроничен хепатитис Б, кај пациентите вклучени во нашата студија направивме мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Во оваа анализа, како статистички сигнификантни, независни предиктори се покажаа возраста, бројот на тромбоцитите, серумското ниво на аспартат аминотрансферазата (АСТ) и серумското ниво на хепатитис Бс-антиген (qХБсАг).

По однос на јачината за предикција на иследуваните параметри, нашата студија покажа дека најголема значајност има серумското ниво на ХБсАг, односно квантитативниот ХБсАг, следено со возраста на пациентите, потоа серумското ниво на АЛТ, додека, пак, најслабо значење во моделот е влијанието на тромбоцитите.

Според нашиот модел за предикција, пациентите со серумско ниво на qХБсАг >1000 ИУ/мл, компарирани со пациентите со серумско ниво на qХБсАг < 1000 ИУ/мл за 0,113 пати, статистички значајно, имаат помала веројатност за состојба на инактивно носителство; односно за 8,83 пати статистички значајно, поголема веројатност за состојба на хроничен ХБеАг-негативен хепатитис Б.

Зголемувањето, пак, на возраста за една година, за 6,0 %, статистички значајно, ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство, и за исто толку проценти (6 %) статистички значајно ја зголемува веројатноста за состојба на ХБеАг-негативен ХХБ.

Истовремено, зголемувањето на серумското ниво на АСТ за една У/Л ја намалува веројатноста за состојбата на инактивно носителство за 5,0 %, статистички сигнификантно, и за 5 % ја зголемува веројатноста за ХБеАг-негативен хроничен хепатитис, статистички значајно.

Влијанието, пак, на тромбоцитите во предикција на состојбата на ИН и состојба на ХБеАг-негативен ХХБ, во однос на останатите три детерминанти, е најслабо и покажува дека зголемувањето на бројот на тромбоцитите за единечна вредност ($10^9/Л$) за 0,40 % ја зголемува веројатноста за состојба на инактивно носителство, додека, пак, ја намалува веројатноста за состојба на ХБеАг-негативен хроничен ХХБ за 1,0 %, статистички незначајно.

Во студијата на Chen и сор.¹⁸³, определена е асоцијацијата помеѓу различни клинички параметри и сигнификантната некроинфламација кај пациентите со хроничен хепатитис Б

асоцирана цирроза. Проследени се 200 пациенти со ХХБ. Направена е анализа помеѓу независните варијабли и сигнификантната хепатална некроинфламација асоцирана со активен хепатитис, при што е пронајдена значајна разлика во степенот на некроинфламација кај пациентите кои се на антивирусна терапија и оние кои не се. Исто така, авторите пронашле сигнификантни разлики по однос на серумското ниво на ХБсАг, ХБеАг и серумското ниво на ХБВ ДНК. Како независни предиктори за сигнификантна некроинфламација се покажале АСТ, вкупниот билирубин, вкупните жолчни киселини, протромбинското време, аспратат-тромбоцитниот индекс (АПРИ скорот), како и серумската ХБВ ДНК ($p=0,002$; $0,044$; $0,001$; $0,014$; $0,01$ и $0,02$ соодветно).

Значајно во нашата студија е податокот дека со употребата на овие четири независни сигнификантни фактори: квантитативниот ХБс-антиген, возраста, АСТ, бројот на тромбоцити, моделот за предикција на состојба за инактивно носителство има глобална точност од 76,1 %, сензитивност од 75,0 % и специфичност од 77,4 %, со ареа под ROC-кривата од 0,85. Истовремено, за предикција на состојба на хроничен хепатитис, глобалната точност на овој модел изнесува 76,1 %, сензитивноста 77,4 %, а специфичноста 75,0 %. Ареата под ROC-кривата за предикција на состојба на ХБеАг(-) ХХБ изнесува 0,85.

Врз основа на овој модел за предикција на состојба кај пациентите вклучени во нашата кохорта, може да се констатира дека пациентите кои имаат серумско ниво на qХБсАг > 1000 ИУ/мл, повозрасните пациенти, пациентите со повисока вредност на АСТ во однос на АЛТ, како и пациентите со релативна тромбоцитопенија, имаат 85,10 % веројатност дека се пациенти со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б, споредено со пациентите кои имаат qХБсАг <1000 ИУ/мл, кои се помлади, со нормален сооднос на АСТ во однос на АЛТ, како и нормален број на тромбоцити, кои имаат 85,10 % веројатност дека се инактивни носители.

Истовремено на овој начин, со употреба на овие независни фактори на предикција можеме да ги издвоиме пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б од пациентите инактивни носители како група на пациенти кај кои е потребно веднаш да се започне лекувањето на хепатитис Б-инфекцијата со антивирусни лекови, *независно* од серумското ниво на ХБВ ДНК. Така, од пациентите иследувани во нашата студија, пациентите кои имаат qХБсАг >1000 ИУ/мл, се над 43 години, имаат повисока вредност на АСТ во однос на АЛТ и вредност на тромбоцити под $186 \times 10^9 / L$ се пациенти кои имаат ХБеАг (-) ХХБ и се издвојуваат како група на пациенти кај кои е неопходно да се започне со каузално, антивирусно лекување во однос на останатите пациенти кај кои може да се спроведе редовно мониторирање.

Можеме да заклучиме дека дијагностичкото значење на квантитативниот ХБс-антиген се огледа и во определување на фазите на хроничната хепатитис Б-вирусна инфекција. Освен што овозможува јасна дискриминација на фазите на болеста, квантификацијата на ХБсАг, односно qХБсАг како дијагностичка алатка, овозможува и предикција на состојба на инактивно носителство и состојба на хроничен хепатитис. Со определувањето на

нивото на квантитативниот ХБсАг се овозможува полесно и подобро дијагностицирање и мониторирање на пациентите со хроничен хепатитис Б. Истовремено, со квантификацијата на ХБс-антигенот се овозможува полесна селекција на пациентите кандидати за антивирусна терапија.

Со определувањето на нивото на квантитативниот ХБсАг и квантитативната ХБВ ДНК во една точка од времето се овозможува полесно определување на пациентите инактивни носители во однос на пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис Б. Меѓутоа, дијагностичкото значење на квантитативниот хепатитис Бс-антиген се огледа и во тоа што тој се издвојува како независен, статистички сигнификантен предиктор за предикција на состојба кај ХБВ-индуцираната хепатална болест, независно од нивото на серумската ХБВ ДНК.

Квантификацијата на ХБсАг истовремено овозможува и предикција на постоење на хепатално оштетување, манифестирано како фиброза, при што кај пациентите со qХБсАг под 1000 ИУ/мл не се очекува постоење на сигнификантна фиброза.

Квантитативниот ХБсАг, освен што возможува јасна дистинкција на пациентите инактивни носители и пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис, односно определување на фазите на болеста кај пациентите со ХХБ кои се ХБеАг-негативни, антиХБе-позитивни, сметаме дека при подолготрајна евалуација и мониторирање на пациентите со хроничен хепатитис Б, квантификацијата на ХБсАг ќе овозможи и предвидување на можниот момент на негативизација на хепатитис Бс-антиген од серумот.

Утврдувањето на моделот за предикција на инактивни носители и пациенти со ХБеАг (-) ХХБ кај нашите пациенти, ќе помогне во селекција на пациентите кои се кандидати за антивирусна терапија, што е од посебна важност кај пациентите со ХБе-антиген негативен хепатитис поради неговата флукуирачка природа на биохемските и вирусолошки параметри. Истовремено, со определувањето на серумското ниво на квантитативниот ХБсАг кај пациентите кои се поставени на антивирусна терапија се овозможува индивидуализиран пристап во лекувањето на пациентите со хроничен хепатитис Б, додека мониторирањето на серумското ниво на квантитативниот хепатитис Б антиген, освен што ќе го овозможи следењето на успехот од терапијата, ќе го овозможи и определувањето на можниот моментот за прекинување на антивирусната терапија кај нашите пациенти.

При евалуација на корелациите утврдивме дека постои позитивна корелација, која е статистички несигнификантна помеѓу квантитативниот ХБсАг и серумското ниво на ХБВ ДНК, што оди во прилог дека серумското ниво на ХБсАг, односно qХБсАг, не е одраз на репликативната активност на вирусната ХБВ ДНК (циркуирачка ХБВ ДНК), туку дека претставува одраз на транскрипциската активност на сссДНК, односно епизомалната форма на ХБВ.

Со оглед на тоа што молекуларните техники за квантификација на ХБВ ДНК се поскапи и не се секогаш на располагање, а истовремено квантификацијата на ХБсАг е брза, едноставна и економски поисплатлива метода, можеме со голем степен на сигурност

(cut off вредност 0,501) квантитативниот ХБсАг да го употребиме како дијагностички маркер за евалуација и следење на нашите пациенти со хроничен хепатитис Б кои се ХБе-антиген негативни.

Според поновите сознанија, нивото на квантитативниот ХБсАг зависи од генотипот на хепатитис Б-вирусот, така што во иднина, кога генотипизацијата на ХБВ ќе биде достапна во Р Македонија, ќе биде посебно интересно да се види дали постои корелација помеѓу ХБВ-генотипот и квантитативниот ХБсАг и кај нашите пациенти со хроничен хепатитис Б.

Нашата студија, засега, е прва и единствена во Р Македонија од овој вид, која го евалуирала значењето и улогата на квантитативниот хепатитис Бс-антиген врз наши пациенти со хроничен хепатитис Б, и истовремено во еден момент од времето го евалуира соодносот на qХБсАг со квантитативната ХБВ ДНК, АЛТ и хепаталната фиброза.

Сметаме дека наодите од анализите спроведени во нашата студија ќе најдат своја примена во секојдневната практика и ќе овозможат полесно дијагностицирање, мониторирање и лекување на пациентите со хроничен хепатитис Б.

Преку анализата на податоците добиени од пациентите вклучени во нашата студија ги потврдивме двете поставени хипотези, и тоа дека квантитативниот ХБсАг (qХБсАг, ХБсАгQ), сам по себе, како и во комбинација со ХБВ ДНК, може да се употреби за евалуација и мониторирање на пациентите со хроничен хепатитис Б, како и дека квантификацијата на ХБсАг претставува комплементарен, но различен од ХБВ ДНК, серолошки биомаркер, кој има дијагностичко значење во диференцирањето на инактивните носители и пациентите со ХБеАг-негативен ХХБ, односно во диференцирањето на пациенти кои имаат потреба од антивирусна терапија, во однос на оние на кои им е потребно само редовно мониторирање.

ЗАКЛУЧОЦИ

Определувањето на серумското ниво на ХБсАг и неговата корелација со серумското ниво на ХБВ ДНК, односно определувањето на квантитативниот ХБсАг, сам по себе или во комбинација со ХБВ ДНК, има големо клиничко значење кое се огледа во способноста за дискриминација помеѓу пациентите инактивни носители и пациентите со ХБе-антиген негативен хроничен хепатитис Б, и истовремено го овозможува и определувањето на фазите на хроничната ХБВ-инфекција. Квантитативниот ХБсАг претставува алтернативен серолошки биомаркер во однос ХБВ ДНК и, како таков, има дијагностичко значење во диференцирањето на пациенти кои имаат потреба од антивирусна терапија, во однос на оние на кои им е потребно само мониторирање.

1. Нивото на ХБсАг е во позитивна корелација со нивото на ХБВ ДНК и кај пациентите инактивни носители и кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис. Зголемувањето на вредноста на серумското ниво на qХБсАг е следено со незначајно зголемување на серумското ниво на ХБВ ДНК.
2. Квантитативниот ХБсАг има позитивна корелација со нивото на АЛТ и кај пациентите инактивни носители и кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис. Зголемувањето на вредноста на серумското ниво на qХБсАг е следено со зголемување на серумското ниво на АЛТ, при што кај пациентите со хроничен хепатитис оваа корелација е сигнификантна.
3. Корелацијата на квантитативниот ХБсАг и степенот на хепатално оштетување кај пациентите инактивни носители е инверзна за разлика од позитивната корелација помеѓу квантитативниот ХБсАг и степенот на хепатално оштетување кај пациентите со ХБеАг-негативен хепатитис; порастот на qХБсАг е следен со зголемување на степенот на хепатално оштетување, несигнификатно.
4. Корелацијата помеѓу АЛТ, како зависна појава, и квантитативниот ХБсАг и ХБВ ДНК, како независни појави, покажа постоење на незначајна корелација и во двете групи на испитаници, при што влијанието на квантитативниот ХБсАг е поголемо во однос на ХБВ ДНК; имено, зголемувањето на qХБсАг е следено со зголемување на нивото на АЛТ.
5. Квантитативниот ХБсАг има сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис во однос на пациентите инактивни носители;
6. Нумеричката дијагностичка вредност на квантитативниот ХБсАг варира во интервалот $332,03 \pm 259,45$ ИУ/мл; $\pm 95,00\%$ CI: 233,35-430,72, со средна вредност од 293.92 ИУ/мл.
7. Предиктивната нумеричка вредност на квантитативниот ХБсАг за состојба на инактивно носителство изразена преку Wald изнесува 13,37; оптималната нумеричка дијагностичка cut off вредност на qХБсАг изнесува 0,501.

8. Квантитативниот ХБсАг над 1000 ИУ/мл за 0,113 пати ја намалува веројатноста за состојба на инактивно носителство, а за 8,83 пати ја зголемува веројатноста за состојба на хроничен хепатитис.
9. Независната предиктивна способност на квантитативниот хепатитис Бс-антиген за инактивно носителство и хроничен хепатитис кога qХБсАг е помал, односно поголем од 1000 ИУ/мл, изнесува 70,20 %. Пациентите со qХБсАг над 1000 ИУ/мл имаат за 0,12 пати помала веројатност дека се инактивни носители, односно за 8,41 пати поголема веројатност дека имаат ХБеАг-негативен хроничен хепатитис во однос на пациентите со qХБсАг под 1000 ИУ/мл.
10. Пациентите кои имаат квантитативен ХБсАг над 1000 ИУ/мл имаат поголема веројатност дека имаат фиброза во однос на пациентите со квантитативен ХБсАг под 1000 ИУ/мл.
11. Вредностите на квантитативната ХБВ ДНК се сигнификантно повисоки кај пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис во однос на пациентите инактивни носители.
12. Пациентите со ХБеАг-негативен хроничен хепатитис се сигнификантно повозрасни во однос на пациентите инактивни носители.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*. 1977; 197(4298):17–25.
2. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Annals of internal medicine*. 1967; 66 (5):924–931.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017. 67 (2); 370-398.
4. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30 (12):2212–2219.
5. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386 (1003):1546–1555.
6. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine*.1999; 17 (13-14):1730-1733.
7. Schadlar S, Hildt E. HBV life cycle: entry and morphogenesis. *Viruses*. 2009;1(2):185-209.
8. WHO. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
9. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*.1985; 151(4): 599-603.
10. Bodsworth N, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163 (5):1138-1140.
11. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388 (10049):1081–1088.
12. Zhang ZH, Wu CC, Chen XW, Li X, Li J, Lu MJ. Genetic variation of hepatitis B virus and its significance for pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (1): 126-144.
13. Croagh CMN, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* .2015; 7(3): 289-303.
14. Seeger, C.; Zoulim, F.; Mason, WS. Hepadnaviruses. In: Knipe, DM.; Howley, PM., editors. *Field's Virology*. 6th. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; p. 3376-3436.
15. Tran TT, Trinh TN, Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *Journal of virology*. 2008; 82(11):5657–5663.
16. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F all. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of virology*. 2009; 83(20):10538–10547.
17. Tanwar S, Dusheiko G. Is there any value to hepatitis B virus genotype analysis? *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14(1):37-46.
18. Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatol Int*. 2011; 5(2):644-653.

19. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*. 2002; 123(6): 1848-1856.
20. McMachon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology Int*. 2009; 3(2):334-342.
21. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009; 49 (5):13-21.
22. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication, In D. Knipe and P. Howley (ed.), *Fields virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. 2001; p.2923-2970.
23. Zoulim F. Viral Hepatitis, In J. Rodés (ed.), *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice*, 3rd ed. Wiley-Blackwell Publishing, Hoboken, NJ. 2013; p79-109 .
24. Lamontagne RJ1, Bagga S2, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatology Res*. 2016;2:163-186.
25. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479-480:672-686.
26. Kann M. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL, Locarnini, S(eds), *Hepatitis B Virus*. 2nd ed. London: International Medical Press; 2008. P.2-2.
27. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1996; 10(2):207-225.
28. Dandri M, Petersen J. Hepatitis B Persistence in Hepatocytes. *CID*. 2016; 62(4):281-288.
29. Weber M, Bronsema V, Bartos H, Bosserhoff A, Bartenschlager R, Schaller H. Hepadnavirus P protein utilizes a tyrosine residue in the TP domain to prime reverse transcription. *Journal of virology*. 1994; 68(5):2994–2999.
30. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus research*. 2008; 134(1–2):235–249.
31. Koike K. Hepatitis B virus X gene is implicated in liver carcinogenesis. *Cancer letters*. 2009; 286(1):60–68.
32. Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, Zoulim F, Hantz O, Protzer U. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *Journal of hepatology*. 2011; 55(5):996–1003.
33. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, Elmdaghri N, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K. Recent insights into hepatitis B virus host interactions. *J Med Virol*. 2014; 86 (6):925-932.
34. Birnbaum F, Nassal M. Hepatitis B virus nucleocapsid assembly: primary structure requirements in the core protein. *Journal of virology*. 1990; 64 (7):3319–3330.
35. Chu TH, Liou AT, Su PY, Wu HN, Shih C. Nucleic acid chaperone activity associated with the arginine-rich domain of human hepatitis B virus core protein. *Journal of virology*. 2014; 88(5):2530–2543.
36. Chen MT, Billaud JN, Sallberg M, et al. A function of the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101(41):14913–14918.
37. Liaw YF. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology Int*. 2009; 3(3):425–433.
38. Gripon P, Cannie I, Urban S. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *Journal of virology*. 2005; 79 (3):1613–1622.

39. Watashi K, Urban S, Li W, Wakita T. NTCP and beyond: opening the door to unveil hepatitis B virus entry. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):2892-2905.
40. Baumert TF, Meredith L, Ni Y, Felmlee DJ, McKeating JA, Urban S. Entry of hepatitis B and C viruses-recent progress and future impact. *Curr Opin Virol.* 2014; 4: 58-65.
41. Guo H.T. , Mao R.C. , Block T.M. , GuoJ.T. Production and function of the cytoplasmic deproteinized relaxed circular DNA of hepadna viruses. *J Virol*, 84 (2010), 387-396.
42. Urban S, Schulze A, Dandri M, Peterson J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol.* 2010; 52 (2):282-284.
43. Beck J, Nassal M. Replication requires encapsidation of pgRNA by core protein Hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(1):48-64.
44. Zhang X, Hou J, Lu M. Regulation of hepatitis B virus replication by epigenetic mechanisms and microRNAs. *Front Genet.* 2013;4:202.
45. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis.* 2010;14 (3):397-408.
46. Ganem D, Prince A. M. Hepatitis B Virus Infection-Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med.* 2004; 350 (11):1118-1129.
47. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19:65–91.
48. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut.* 2012; 61(12):1754–1764.
49. Guidotti LG, Isogawa M, Chisari FV. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:61-66.
50. Baron JL, Gardiner L, Nishimura S, Shinkai K, Locksley R, Ganem D. Activation of a nonclassical NKT cell subset in a transgenic mouse model of hepatitis B virus infection. *Immunity.* 2002;16 (4):583-594.
51. Chang J.J. Lewin, R.S. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and Cell Biology.* 2007; 85(1):16-23.
52. Maini MK, Schurich A. The molecular basis of the failed immune response in chronic HBV: therapeutic implications. *J Hepatol.* 2010;52(4):616-619.
53. Nitschke K, Luxenburger H, Kiraithe MM, Thimme R, Neumann-Haefelin C. CD81 T-cell responses in hepatitis B and C: the (HLA-) A, B, and C of hepatitis B and C. *Dig Dis* 2016;34(4):396-409.
54. Tedder RS, Bissett SL, Myers R, Ijaz S. The ‘Red Queen’ dilemma-running to stay in the same place: reflections on the evolutionary vector of HBV in humans. *Antivir Ther.* 2013; 18(3): 489-496.
55. Gao S, Duan ZP, Coffin CS. Clinical relevance of hepatitis B virus variants. *World J Hepatol.* 2015; 7(8): 1086-1096.
56. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2004;64(1):1–15
57. Chou YC, Yu MW, Wu CF, Yang SY, Lin CL, Liu CJ, et al. Temporal relationship between hepatitis B virus enhancer II/basal core promoter sequence variation and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2008;57(1): 91–97.
58. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology.* 2001; 34(1):204-206.
59. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology.* 1997;

- 233(2):374-381.
60. Mansourian PG, Ghany MG, Thomas E. Spontaneous mutations in the HBV genome and their clinical implications. *Curr Hepatitis Rep.* 2013; 12 (2): 79-87
 61. Fukuda R, Nguyen XT, Ishimura N, et al. X gene and precore region mutations in the hepatitis B virus genome in persons positive for antibody to hepatitis B e antigen: comparison between asymptomatic "healthy" carriers and patients with severe chronic active hepatitis. *J Infect Dis* 1995; 172(5):1191-1197.
 62. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, et al. Mutations in the basic core promoter region of hepatitis B virus. Relationship with precore variants and HBV genotypes in a Spanish population of HBV carriers. *J Hepatol* 2004; 40 (3):507-514.
 63. Hsia CC, Yuwen H, Tabor E. Hot-spot mutations in hepatitis B virus X gene in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1996; 348 (9027):625-626.
 64. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: *Fields Virology*, 4th ed. Fields BN, Knipe DM, Hawley PM (ed). Philadelphia, PA:Lippincott Williams& Wilkins, 2001; p.2971-3036
 65. Castera L. Non-invasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012;142 (6):1293–1302.
 66. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.*2015; 63(1):237-264.
 67. Maruyama H, Shiha G, Yokosuka O, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension and liver fibrosis using contrastenhanced ultrasonography. *Hepatol Int* 2016; 10(2):267-276.
 68. Gondal R. Evaluating liver disease in chronic viral hepatitis: indication and role of liver biopsy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19 (S7):S338-S341.
 69. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (2),445-459.
 70. Calvin Q, Pan Q, C Jin X, Zhang X.J. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection *Int. J. Med. Sci.* 2005;2(1):36-40.
 71. Croagh CMN, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol* 2014;20 (30): 10395-10404.
 72. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(2):165-170.
 73. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 327-334.
 74. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 678-686.
 75. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis.* 2010;14(3):381-96.
 76. Lok SFA. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham, MA 2018: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>.
 77. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(6): 383–403.
 78. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 2017; 67(2): 370–398.

79. Terrault NA, Lok SF, McMahon BJ, Chang KI, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Bzowej NH, Wong JB. American Association for the Study of the Liver. AASLD Hepatitis B Guidance. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2018; 67 (4): 1560-1599 .
80. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, Hong ML, Naik S, Quaglia A, Bertolotti A, Kennedy PT. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151(5):986–998.
81. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*. 1984; 13(4):385-391.
82. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987; 92(6):1839-43.
83. Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1993; 105(4):1141-1151.
84. Hsu HC, Su IJ, Lai MY, Chen DS, Chang MH, Chuang SM, Sung JL. Biologic and prognostic significance of hepatocyte hepatitis B core antigen expressions in the natural course of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 1987; 5(1):45-50.
85. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*. 1989; 9 (3):452-456.
86. Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, Sheen IS, Yang CY, Lin DY. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver*. 1984; 4(5):301-306.
87. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1989; 9 (5):110-115.
88. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89 (4):732-735.
89. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected patients. *Gastroenterology* 2009; 136 (4):1272-1280.
90. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol*. 1990;10(1):29-34.
91. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med*. 1981; 94(6):744-748.
92. Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bertolotti F, Rigoli AM, Tremolada F, Ruol A. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1980; 79 (2):195-9.
93. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology*. 1987; 7(1):1-3.
94. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(6):535-540.

95. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008; 134(5):1376-1384.
96. Lok AS. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig Dis*. 1992; 10 (1):46-52.
97. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010; 139 (2):483-90.
98. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017; 66 (2):398–411.
99. Brunetto MR. “A new role for an old marker, HBsAg.” *J Hepatol* 2010; 52 (4):475-477.
100. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected patients. *Gastroenterology*. 2009; 136 (4):1272-80.
101. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*. 1989; 2(8663):588-591.
102. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshiba M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol*. 1994; 68(12):8102-8110.
103. Alward WL, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender TR.. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis*. 1985; 151(4):604-609.
104. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, You SL, Iloeje UH, Chen CJ; REVEAL-HBV Study Group. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010; 139(2):474-482.
105. Cabrerizo M, Bartolomé J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology*. 2000; 32(1):116-123.
106. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. Siu CW, Sander TJ, Bourne EJ, Hall JG, Condreay LD, Lai CL. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39(6):1694-1701.
107. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, Ha Y, Park EJ, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol*. 2015; 62(5):1092-1099.
108. Pollicino T, Raimonod G. Occult hepatitis B infection. *J of Hepatol*. 2014;6(3):688-689.
109. Gheorghita V et al. Quantitative serum HBsAg in chronic hepatitis B. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*. 2012; 16 (3): 155-162.
110. Viganò M, Lampertico P. Clinical implications of HBsAg quantification in patients with chronic hepatitis B. *Saudi J Gastroenterol*. 2012, 18(2):81-86.
111. LiawYF. Clinical Utility of Hepatitis B surface Antigen Quantitation in Patients with Chronic Hepatitis B: A Review.*Hepatology*. 2011; 53(6):2121-2129.
112. Ozaras, R., Tabak, F., Tahan, V., Ozturk, R., Akin, H., Mert, A., Senturk. Correlation of quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels during chronic HBV treatment. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(11):2995- 2998.

113. Chan, HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(12): 1462-1468.
114. Li Y, Cai Q, Xie Q, Zhang Y, Meng X, Zhang Z. Different Mechanisms May Exist for HBsAg Synthesis and Secretion During Various Phases of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Med Sce Monit.* 2017; 23, 1385–1393.
115. Karagoz E, Alpaslan Tanoglu A. Clinical Usefulness of HBsAg Quantification in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Hepat Mon.* 2017; 17(4):e36112.
116. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut.* 2012;61:i6–i17.
117. Maylin S, Boyd A, Delaugerre C et al. Comparison between Elecsys HBsAg II and Architect HBsAg QT assays for quantification of hepatitis B surface antigen among patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(2): 242–248.
118. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol.* 2010;52(4):514-522.
119. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol.* 2010;52(4):508–513.
120. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, Wang LY, You SL, Chen CJ. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology.* 2016;64 (2):381-389.
121. Alghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, Alswat K, Helmy A, Sanai FM, Abdo AA. Correlation between hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19 (6):252–257.
122. Arai M, Togo S, Kanda T, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis B surface antigen can help predict spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):414–8.
123. Xun YH, Zang GQ, Guo JC, Yu XL, Liu H, Xiang J, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantification as a useful assessment for significant fibrosis in hepatitis B e antigen-positive hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(11):1746–1755.
124. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1140–1149.
125. Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(1):10–17.
126. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49(4):1141–1150.
127. Li MR, Xi HL, Wang QH, Hou FQ, Huo N, Zhang XX, Fang Li F, Xu XY. Kinetics and Prediction of HBsAg Loss during Long-Term Therapy with Nucleos(t)ide Analogues of Different Potency in Patients with Chronic Hepatitis B. *PLoS ONE.* 2014; 9(6): e98476
128. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48(2):335-352.
129. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, Lu SN, You SL, Wang

- LY, Chen CJ; R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013; 58(2):546-554.
130. Lin CL, Tseng TC, Kao JH. What can we learn from hepatitis B virus clinical cohorts? *Liver Int*. 2015; 35:91-99.
 131. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC, Chen TJ. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. *Hepatology* 1987; 7(1):20-23.
 132. Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed? *Liver Int* 2012; 32(9) :1333-1341.
 133. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predicts disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology*. 2013; 57(2):441-450.
 134. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvet F, Jarrousse B, Lortholary O, Noël LH, Trépo C. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine*. 1995; 74 (5):238-235
 135. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37(2):663-676.
 136. Siederdisen HC, Cornberg M. The role of HBs Ag levels in the current management of chronic HBV infection. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27(2):105-112.
 137. Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10(1):1-98
 138. EASL Postgraduate course. 2018. <https://ilc-congress.eu/easl-postgraduate-course>.
 139. McMahon BJ. Hepatitis B surface antigen (HBsAg): a 40-year-old hepatitis B virus seromarker gets new life. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 380-382.
 140. Loggi E, Vitale G, Conti F, Bernardi M. Chronic hepatitis B: Are we close to a cure? *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47: 836-841.
 141. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63(1):261-283.
 142. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016; 63(1):284-306.
 143. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009; 137(5):1593-1608.
 144. Gish R., Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis*, 2012; 12(4):341-353
 145. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 2009; 49 (5) S103-S111.
 146. Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*. 2014; 63(8):1325-1332.
 147. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013; 58:872-880.
 148. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int*. 2018; 38(S1):79-83.

149. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016;63(5):1481-1492.
150. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology*. 2008;48(3):263-283.
151. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(3):243–257.
152. Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim do Y, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):830–839.
153. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of HBsAg seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017; doi: 10.1002/hep.29640.
154. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29(2):242-247.
155. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Front. Pharmacol*. 2016; 7:159.
156. Zhu HY, Zhang XS. Relationship between HBV DNA load and levels of serum HBsAg in patients with chronic hepatitis B. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(10):2061-2064.
157. Ganji A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, Helalat H, Rafatpanah H, Mokhtarifar A. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat Mon*. 2011;11(5):342–345.
158. Antaki N, Zeidane N, Alhaj N, Hadad M, Baroudi O, Antaki F, et al. HBsAg titers in the different phases of hepatitis B infection in Syrian patients. *J Clin Virol*. 2012;53(1):60–64.
159. Günel Ö, Barut Ş, Etikan İ, Duygu F, Tuncel U, Sünbül M. Relation between serum quantitative HBsAg, ALT and HBV DNA levels in HBeAg negative chronic HBV infection. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25(1): 142-146.
160. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B- natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006; 26(2):130-141.
161. Balkan A., Namiduru M. et al. Are Serum Quantitative Hepatitis B surface Antigen Levels, Liver Histopathology and Viral Loads related in Chronic Hepatitis B-Infected Patients? *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(3):208-214.
162. Martinot-Peignoux M, Carvalho RJ, Cardoso AC, Lapalus M, Lada O, Asselah T, Krause F, Marcellin P. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen positive patients. *Hepatology*. 2013; 58(6):1089-1095.
163. Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Lindh M. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int*. 2014;34(7):e238-e245.
164. Xiang KH, Michailidis E, Ding H, Peng YQ, Su MZ, Li Y, et al. Effects of amino acid substitutions in hepatitis B virus surface protein on virion secretion, antigenicity, HBsAg and viral DNA. *J Hepatol*. 2017;66(2):288-296.
165. Mahdavi MR, Haghshenas MR, Roshan P. et al. Is Quantitative HBsAg Measurement a Reliable Substitute for HBV DNA Quantitation? *Res Mol Med*. 2015;3(3):33-37.
166. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (7):1693–1699.

167. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ: British Medical Journal*. 2004; 328 (7446):983.
168. Moucari R, Marcellin P. Quantification of hepatitis B surface antigen: A new concept for the management of chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31(1):122-128.
169. Zacharakis J, Koskinas S, Kotsiou S. et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBeAg (-) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study. *J Hepatol*. 2008; 49(6):884-891.
170. Madan K, Batra Y, Jha JK, Kumar S, Kalra N, Paul SB, Singh R, Duttagupta S, Panda SK, Acharya SK. Clinical relevance of HBV DNA load in patients with chronic hepatitis B infection. *Trop Gastroenterol*. 2008;29(2):84-90.
171. Kim ES, Seo YS, Keum B, et al. The HBV DNA cut off value for discriminating patients with HBeAg negative chronic hepatitis B from inactive carriers. *Hepatitis Monthly*. 2011;11(5):351-357.
172. Esmaelzadeh A, Saadatnia H, Memar B, et al. Evaluation of serum HBV viral load, transaminases and histological features in chronic HBeAg-negative hepatitis B patients. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. 2017;10(1):39-43.
173. Ijaz B, Ahmad W, Fouzia T, Javed FT, Gull S, Hassan S. Revised cut off values of ALT and HBV DNA level can better differentiate HBeAg (-) chronic inactive HBV patients from active carriers. *Virology Journal* 2011; 8:86.
174. De Oliveira VOB, Oliveira JPR, de França EVC, Brito HL de F, Nascimento TV, França A. Advanced liver injury in patients with chronic hepatitis b and viral load below 2,000 IU/mL. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2016;58:65.
175. Rekha M, Jayaprakash Murthy DS, Purnima RT, Dattatreya K. Evaluation of De Ritis ratio, alkaline phosphatase and bilirubin in liver diseases. *J Pharm Sci Res* 2011;3(3):1096–1102.
176. Parmar KS, Singh GK, Gupta GP, Pathak T, Nayak S. Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases. *Int J Med Sci Public Health*. 2016; 5 (9):1783-1788.
177. Ormeci A, Aydın Y, Sumnu A, et al. Predictors of treatment requirement in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and high serum HBV DNA levels. *Int Jour of Inf Dis* 2016;52:68-73.
178. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):797-816.
179. Tanaka S, Okamoto Y, Yamazaki M, Mitani N, Nakajima Y, Fukui H. Significance of hyperglobulinemia in severe chronic liver diseases- With special reference to the correlation between serum globulin/IgG level and ICG clearance. *Hepato-gastroenterology* 2007;54 (80):2301-2305.
180. Feizi T. Immunoglobulins in chronic liver disease, *Gut*, 1968; 9(2):193-198
181. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis. *J Med Virol*. 2014;86 (1):131-138.
182. Park SY, Kang KH, Park JH, et al. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2004;43(4):246-251.
183. Chen SS, Yu KK, Ling QX, Huang C, Li N, Zheng JM, Bao SX, Cheng Q, Zhu MQ, Chen MQ. Factors associated with significant liver necroinflammation in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Sci Rep*. 2016 ; 6:33093.

ПРИЛОГ

Два труда испечатени и објавени во часопис со меѓународен уредувачки одбор

1. Dimzova M., Kondova-Topuzovska I., Milenkovic Z., Gaseva M., Chaloska-Ivanova V., Serafimoski V., Orovcanec N. CLINICAL SIGNIFICANCE OF QUANTITATIVE HBs ANTIGEN IN THE PREDICTION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B. CONTRIBUTIONS. Sec. Med. Sci. 2018; 39(1): 53-61.
2. Dimzova M., Kondova-Topuzovska I., Bosilkovski M., Ivanovski Lj., Milenkovic Z., Semenakova-Cvetkovska V., Orovcanec N. Noninvasive Biomarkers in Assessment of Liver Fibrosis in Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis. Open Access Maced J Med Sci. 2018; 6(6):1052-1058

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Медицински Факултет-Скопје

Универзитетска Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби

Формулар за информирана согласност за пациентот за пристапување во студијата “ПРОГНОСТИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА КВАНТИТАТИВНИОТ ХБс АНТИГЕН И КВАНТИТАТИВНАТА ХБВ ДНК И НИВНАТА КОРЕЛАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА ХЕПАТИТИС Б ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА”

- Согласен сум да учествува, во студијата “Прогностичко значење на квантитативниот ХБс антиген и квантитативната ХБВ ДНК и нивната корелација кај пациенти со хронична хепатитис Б вирусна инфекција”
- Ја разбрав суштината на студијата “Прогностичко значење на квантитативниот ХБс антиген и квантитативната ХБВ ДНК и нивната корелација кај пациенти со хронична хепатитис Б вирусна инфекција”
- Согласен сум дека целокупната документација, овој формулар за согласност и целокупната документација можат во било кое време да бидат анализирани од страна на автризирани доверливи лица вклучени во студијата “Прогностичко значење на квантитативниот ХБс антиген и квантитативната ХБВ ДНК и нивната корелација кај пациенти со хронична хепатитис Б вирусна инфекција”
- Ги потврдувам горе наведените искази и согласен сум да учествувам во студијата.
- Моето учество во целост е волонтерски и со алтруистички намери, а информиран сум и за можноста во секое време доброволно да се повлечам од студијата без никакво објаснување, а притоа тој факт да не влијае на моето понатамошно лекување.

Име на пациентот

датум (ден/месец/година)

потпис

Име на службено лице

датум (ден/месец/година)

потпис

**“ПРОГНОСТИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА КВАНТИТАТИВНИОТ ХБс АНТИГЕН И
КВАНТИТАТИВНАТА ХБВ ДНК И НИВНАТА КОРЕЛАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ
СО ХРОНИЧНА ХЕПАТИТИС Б ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА”**

Студијата “Прогностичко значење на квантитативниот ХБс антиген и квантитативната ХБВ ДНК и нивната корелација кај пациенти со хронична хепатитис Б вирусна инфекција” е проспективна студија која ќе се изведува во ЈЗУ Универзитетска Клиника за инфективни болести и фебрилни состојба, Скопје.

Се планира да кај пациентите се користат стандардни лабораториско-биохемиски анализи, серолошка анализа и стандардна молекуларна дијагностика, ехосонографија (ехо) на абдомен, и транзиентна фиброеластографија-Фиброскен.

Комплетните анализи, како и серологијата и молекуларните анализи, ехосонографијата и транзиентната фиброеластографија ќе бидат изведувани на Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби Скопје. Процедурите се стандардизирани, безблени и без несакани ефекти по пациентот.

За анализа во студијата се земаат резултатите добиени од лабораториско-биохемиските анализи, серологијата, молекуларната дијагностика, ехосонографијата и транзиентната фиброеластографија. Резултатите од секој поединичен пациент нема да се објавуваат поединечно, туку како збирна анализа на сите пациенти во студијата.

Во било кој дел од студијата пациентот може да се откаже без никакви последици по неговото здравје и понатамошно лекување.

Име на пациентот

датум (ден/месец/година)

потпис

Име на службено лице

датум (ден/месец/година)

потпис