

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МЕЛЬНИК ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.36-002.2-036.1-08:616.98:578.828.6

ДИСЕРТАЦІЯ

МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ДИНАМІКИ
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В У ОСІБ, ЯКІ ІНФІКОВАНІ
ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

14.01.13 - інфекційні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т.О. Мельник

Науковий керівник: Мороз Лариса Василівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Мельник Тетяна Олександрівна. Моніторинг клінічного перебігу та динаміки лікування хронічного гепатиту в у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13. «Інфекційні хвороби» (22 – Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей клінічного перебігу хронічного гепатиту В, відповіді на лікування у ВІЛ-інфікованих осіб та прогнозуванню наслідків перебігу та лікування хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ осіб на основі визначення ролі клініко-біохімічних показників активності печінкового запалення, кількісного вмісту HBsAg у хворих на ВІЛ-інфекцію.

У дисертаційній роботі представлені результати обстеження 60 хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГВ – основна група, 60 хворих з моноінфекцією ХГВ – група порівняння та 60 здорових осіб контрольної групи. Середній вік обстежених пацієнтів основної групи склав $34,57 \pm 7,99$, з переважанням чоловіків, яких було 40 (66,67 %) осіб, частка жінок склала 20 (33,35 %) осіб.

В результаті проведеного аналізу отриманих результатів дослідження було встановлено, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції осіб з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ було виявлено в 1,71 рази менше ніж серед пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Також було встановлено особливості клінічного перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції. Так ознаки астеновегетативного, диспепсичного синдромів, скарги на періодичну нудоту, артралгії у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігалися в 1,45-5,00 рази частіше в порівнянні з хворими з моноінфекцією ХГВ. Також досліджували біохімічні показники, такі як рівень загального білірубіну та рівень АЛТ в сироватці крові у пацієнтів

з коінфекцією були в 1,34 та 1,14 разів відповідно вищими за аналогічні показники у моноінфікованих пацієнтів. Зафіксовано в 2,33 рази частіше пацієнтів з високим вірусним навантаженням HBV серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, більше того таких осіб в групі коінфікованих ВІЛ/ХГВ було в 1,35 разів більше ніж в групі моноінфікованих ХГВ. Встановлено, що при вираженому фіброзі печінки (F3) в 2,60 рази частіше виявлялися пацієнти з коінфекцією.

За результатами дослідження виявлено, що кількісний вміст HBsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим серед пацієнтів із HBeAg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та в 3,38 рази порівняно з пацієнтами з ХГВ. З'ясовано, що за наявності підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові у хворих з коінфекцією qHBsAg в сироватці крові був в 19,13 рази вищим ніж за нормального рівня зафіксований та 2,69 рази вищий порівняно з аналогічною групою пацієнтів з ХГВ. Також встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та основними показниками синдрому цитолізу – рівнем АЛТ ($r=0,639$) та АСТ ($r=0,671$).

Під час дослідження рівнів HBsAg залежно від ступеню фіброзу виявлено підвищення в 14,19 – 32,73 рази qHBsAg в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно зростанню стадії фіброзу печінки. В коінфікованих з вираженим фіброзом (F3) qHBsAg в сироватці крові був в 3,80 рази, а в з цирозом печінки (F4) в 3,05 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією.

Встановлено обернено пропорційну залежність qHBsAg в сироватці крові коінфікованих ВІЛ/ХГВ від рівня вірусного навантаження ВІЛ в крові, при чому qHBsAg був в 2,24 рази вищий за наявності високого вірусного навантаження HIV та зростав в 4,81-5,02 рази відповідно стадії ВІЛ-інфекції. Під час проведення дослідження виявлено, що у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції після початку ПВТ зменшились прояви астеновегетативного синдрому, скарги на нудоту та зниження апетиту, важкість в правому

підребер'ї в 1,20-3,20 рази. Артралгії та біль в кістках виявлялися у тричі меншої кількості хворих через > 12 місяців від початку лікування. Однак відбувалося незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,10 разів з подальшим зниженням в 1,20-1,46 разів в термінах > 6 місяців терапії. Такий результат наштовхнув на думку про імовірність парадоксального підвищення АЛТ - «ALT flare». Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через ≤ 6 місяців ПВТ було в 4,50 рази більше осіб із «ALT flare» в порівнянні з хворими з ХГВ.

З'ясовано, що відбувалося зниження qHBsAg в сироватці крові коінфікованих хворих відповідно термінам терапії в 1,56- 21,10 рази, а з наявністю «ALT flare» в 1,31-72,72 рази.

Також в ході оцінки qHBsAg встановлено вплив «ALT flare» на зниження qHBsAg відповідно до термінів лікування. Так виявлено, що через $> 6 \leq 12$ та > 12 місяців після початку лікування пацієнти з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції в 2,67 разів частіше досягли зниження qHBsAg в сироватці крові на 2 \log_{10} за наявності «ALT flare» та в 13,08 та 6,48 разів, відповідно, частіше, порівняно з хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові.

Нами встановлено залежність qHBsAg від кількості CD4+ на початку терапії та Δ CD4+. Найбільше зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,63- 42,00 рази протягом ПВТ спостерігалось у пацієнтів з початковою кількістю CD4+ < 350 кл/мкл. Також через > 12 місяців терапії у групі коінфікованих ВІЛ/ХГВ з Δ CD4+ > 100 кл/мкл qHBsAg в сироватці крові був нижчим в 11,24 рази порівняно з групою пацієнтів з Δ CD4+ 0 - 100 кл/мкл.

За результатами проведеного математичного моделювання з використанням розподілу Уейбулла (Weibull) часових проміжків до настання події доведено достовірне пришвидшення зниження на 2 \log_{10} HBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції з виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$). Також доведено уповільнення зниження на 2 \log_{10}

HBsAg в сироватці крові відбувається зі збільшенням тривалості захворювання ($\beta = -0.16 \pm 0.003$, $p < 0.0001$), збільшенням початкового qHBsAg в сироватці крові ($\beta = -2.97 \pm 0.02$, $p < 0.0001$), у коінфікованих пацієнтів з «HBeAg позитивним хронічним гепатитом В» ($\beta = -2.49 \pm 1.28$, $p < 0.05$) та наявності виражених фібротичних змін в печінці (F3) ($\beta = -0.95 \pm 0.03$, $p < 0.0001$).

Наукова новизна отриманих результатів. Доведено більш важкий клініко-лабораторний перебіг у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції порівняно з моноінфекцією ХГВ, що характеризувався в 1,45 разів частішими ознаками астено-вегетативного синдрому, в 2,42 рази – диспепсичного, в 2,47 рази скаргами на періодичну нудоту та зниження апетиту, в 1,14 рази вищим рівнем АЛТ в сироватці крові. Серед пацієнтів з коінфекцією у 2,33 рази частіше були виявлені особи з високим вірусним навантаженням HBV та в 2,60 разів частіше з вираженим фіброзом печінки (F3).

Вперше був встановлений взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з основним біохімічним, вірусологічним показниками, а саме зміненим рівнем АЛТ ($r = 0,639$) та величиною вірусного навантаження HBV ($r = 0,718$).

Вперше виявлено особливості динаміки рівня АЛТ в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції протягом проведення ПВТ. Встановлено збільшення серед них, порівняно з хворими з ХГВ, в 4,50 рази осіб з «ALT flare» через ≤ 6 місяців лікування та зростання кількості хворих з наявністю «ALT flare» відповідно тривалості лікування в 2,33 рази.

Вперше доведені дані щодо динаміки кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції під час проведення ПВТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату. Зафіксовано зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,56, 6,61 та 21,10 разів відповідно до термінів лікування. Встановлений також в 4,20 рази вищий qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через 6 місяців лікування в порівнянні з хворими з ХГВ.

Вперше за допомогою параметричного підходу побудована модель впливу факторів на зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у хворих ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції при проведенні ПВТ. Доведено достовірне прискорення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у цих хворих з виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta=0.44\pm 0.02$, $p<0.0001$), та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta= -1.38\pm 0.03$, $p<0.0001$).

Практичне значення отриманих результатів.

Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили отримати дані щодо особливостей перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, ефективності ПВТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату, динаміки qHBsAg в сироватці крові у хворих та впливу на неї різних лабораторних факторів, що допоможе покращити лікування хворих з коінфекцією.

Запропоновані фактори (виникнення «ALT flare», першої та другої стадії ВІЛ-інфекції на початку лікування), що позитивно впливають на зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит В, ВІЛ-інфекція, коінфекція ВІЛ/ХГВ, кількісне визначення HBsAg, вірусне навантаження HBV, CD4+, вірусне навантаження ВІЛ, «ALT flare».

Список публікацій здобувача:

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мороз Л.В., Матковський І.А., Мельник Т.О. Частота визначення маркерів вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. № 39. С. 249–257. (Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).
2. Мороз Л.В., Мельник Т.О., Матковський І.А. Визначення кількісного вмісту HBsAg у сироватці крові під час комплексного моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 3. Вип. 4. С. 27–31. (Дисертанту належать розробка ідеї, алгоритму

дослідження, проведення аналізу літератури, збір та опрацювання даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).

3. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg зі ступенем імуносупресії та вірусним навантаженням у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В. *Сімейна медицина*. 2014. № 6. Вип. 56. С. 123–126. (Дисертанту належать проведення аналізу літератури за темою публікації, формування досліджуваних груп, аналіз та узагальнення даних, формулювання висновків).

4. Moroz L.V., Melnyk T.O.. The serum concentration of HBsAg in patients with CHB/HIV co-infection comparing with CHB mono-infection in the different phases of natural course of chronic hepatitis B. *EUREKA: health science*. 2016. №6. Issue. 6. P. 23–29. (Дисертанту належать аналіз літератури до публікації, проведення відбору групи хворих, ведення клінічних спостережень, аналіз та узагальнення матеріалів, формулювання висновків, підготовлена статті до друку).

5. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Особливості перебігу та динаміки лікування хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. *Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини* : зб. тез доп. VII всеукраїнської наук.-практ. Конф. з міжнар. участю, м. Вінниця, 26 лист. 2013 р. Вінниця, 2013. С. 99–101. (Дисертанту належать ідея роботи, узагальнення результатів досліджень).

6. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Рівень ко-інфекції ВІЛ/ХГВ та ефективність високоактивної антиретровірусної терапії у Вінницькій області. *Фармакотерапія інфекційних захворювань* : зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Київ, 09-10 квіт. 2015р. Київ, 2015. С. 67–68. (Дисертанту належать розробка дизайну дослідження, підбір тематичних хворих, узагальнення літературних джерел, формулювання висновків).

7. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив високоактивної антиретровірусної терапії на сироваткову концентрацію та сероконверсію

HBsAg. *Людина та ліки – Україна* : зб. тез доп. міжнар. конгр., м. Київ, 10 – 11 лист. 2015р. Київ, 2015. С. 35–36. (Дисертанту належить проведений аналіз джерел літератури, призначення терапії та ведення спостережень, аналіз даних, підготовка до друку).

8. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив ступеню імуносупресії на сироваткову концентрацію HBsAg у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ. *Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах* : зб. тез доп. всеукраїнської конф. з міжнар. участю, м. Київ, 24-25 лист. 2016р. м. Київ, 2016. С. 72–73. (Дисертанту належать проведення аналізу літературних джерел, набір матеріалу, узагальнення висновків).

9. L.V. Moroz, T.O.Melnyk. The assessment of HBsAg serum concentration during chronic hepatitis B phases' identification among HIV/HBV coinfectd patients before antiviral therapy prescription. *17th European AIDS Conference : HIV Medicine*, № 20 Suppl. 9. Basel, November 6 – 9, 2019. Basel, 2019. P. 305–306. (Дисертанту належить збір матеріалу, оформлення таблиць та рисунків, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).

ANNOTATION

Melnyk T.O. Clinical course and treatment dynamics monitoring of chronic hepatitis B among people infected with human immunodeficiency virus. – Qualified scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine Sciences in the field of 14.01.13. «Infectious diseases» (22 – Public Health). – National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine, 2021

The thesis is devoted to the study of the clinical course of chronic hepatitis B, treatment response among HIV-infected individuals and forecasting the consequences of the course and treatment results of patients with HIV/CHB coinfection based on a role of the clinical and biochemical liver inflammation

determining indicators and quantitative serum concentration of HBsAg among patients with HIV infection.

The results of patients' investigation are presented in the thesis: 60 patients with HIV/HCV coinfection included into the main group, 60 patients with HCV monoinfection included into the comparison group and 60 healthy individuals composed the control group. The average age of the patients included into the main group was 34.57 ± 7.99 years, men prevailed in the gender structure 40 (66.67%), and women's fraction was 20 (33.35%) people.

Analysis of obtained data results determined that among HIV positive patients with CHB the number of people who had "HBeAg negative chronic HBV infection" was 1.71 times less than among patients with CHB monoinfection. Some clinical manifestations futures were established as well among HIV/HBV coinfecting patients. Thus, signs of astheno-vegetative, dyspeptic syndromes, complaints of intermittent nausea, arthralgia among HIV positive patients with CHB were observed 1.45-5.00 times more often than in patients with CHB monoinfection. It has been elaborated that the main indicators of cholestasis (total bilirubin) and cytolysis (serum ALT) in patients with coinfection were 1.34 and 1.14 times higher than in monoinfected patients, respectively. There were 2.33 times more often discovered patients with a high viral load of HBV among HIV positive patients with CHB, furthermore the number of people with high HBV DNA among coinfecting was 1.35 times higher than among monoinfected with CHB. It was found that patients with coinfection were 2.60 times more likely to have profound liver fibrosis (F3).

The study found that the HBsAg serum concentration was 2.30 times higher among HIV/CHB coinfecting patients with HBeAg negative CHB phase and 3.38 times compared with CHB monoinfected patient. It was established that serum qHBsAg in the presence of elevated serum ALT was 19.13 times higher than in case of normal ALT level among patients with coinfection, and 2.69 times higher compared to the same group of monoinfected CHB patients. There was also a direct moderate correlation established between serum qHBsAg among HIV positive patients with CHB and the main indicators of cytolysis syndrome: ALT level ($r =$

0.639) and AST level ($r = 0.671$).

The study of HBsAg concentrations depending on the fibrosis stage revealed an increase of 14.19 - 32.73 times qHBsAg in the serum of among HIV positive patients with CHB in accordance with the growth liver fibrosis stage respectively. There were serum qHBsAg levels 3.80 times higher in coinfecting with profound fibrosis (F3), and 3.05 times higher in liver cirrhosis (F4) compared with mono-infected patients.

Inversely proportional dependence of qHBsAg in the serum of co-infected HIV/CHB from the level of HIV viral load in the blood was established, notably that qHBsAg was 2.24 times higher in the case of high HIV viral load and has been increasing by 4.81-5.02 times accordingly with the stage of HIV-infections.

It has been established during the study that HIV/CHB coinfecting patients after the antiviral therapy starting showed the decreased manifestations of asthenovegetative syndrome, nausea and loss of appetite complaints, the liver sensitivity in 1.20-3.20 times respectively. Arthralgia and bone pain were presented three times less after > 12 months of treatment.

However, there was a slight increase in serum ALT level after ≤ 6 months of antiviral therapy in 1.10 times with a subsequent decrease in 1.20-1.46 times after > 6 months of therapy. This result led to the idea of the paradoxical increase in ALT - "ALT flare" possibility. There were 4.50 times more people with "ALT flare" among HIV/CHB coinfecting patients after ≤ 6 months of treatment, compared with patients with CHB only.

It was found that there was a 1.56 – 21.10 times qHBsAg decrease in the serum of coinfecting patients respectively of therapy duration, and 1.31-72.72 times in case of a presence of "ALT flare".

The "ALT flare" influence on the reduction of qHBsAg in accordance of the treatment duration has been found during the evaluation of qHBsAg as well. Thus, it was established that, HIV positive patients with CHB were 2.67 times more likely to achieve a decrease in serum qHBsAg by 2 log₁₀ in the presence of "ALT flare" and in 13.08 and 6.48 times, respectively and more often than patients without a

significant increase in serum ALT during $> 6 \leq 12$ months' and > 12 months' periods after the treatment starting.

We also found a dependence of qHBsAg from the CD4 + cells number at the beginning of therapy and Δ CD4 +. The greatest 1.63 – 42.00 times decrease of the serum qHBsAg during antiviral therapy was observed in patients with an initial amount of CD4 + < 350 cells / μ l. Also after > 12 months of therapy qHBsAg was 11.24 times lower in the subgroup coinfecting with HIV/CHB with Δ CD4 + > 100 cells / μ l serum compared with the subgroup of patients with Δ CD4 + 0 - 100 cells / μ l.

A significant acceleration per 2 log₁₀ HBsAg in the serum of HIV positive patients with CHB is connected with the onset of "ALT flare" in the first 6 months after treatment start (beta = -0.44 ± 0.02 , $p < 0.0001$) and in the presence of the first and second stage of HIV among patients at the beginning of treatment (beta = -1.38 ± 0.03 , $p < 0.0001$) has been established according with the results of mathematical model building using the Weibull time distribution before the event occurring.

It is also proved that the delay in the decreasing per 2 log₁₀ HBsAg in the serum is connected with the increased duration of the disease (beta = -0.16 ± 0.003 , $p < 0.0001$), increased the initial qHBsAg in the serum (beta = -2.97 ± 0.02 , $p < 0.0001$), presence of "HBeAg positive chronic hepatitis B" in coinfecting patients (beta = -2.49 ± 1.28 , $p < 0.05$) and in the case of profound fibrotic changes in the liver (F3) (beta = -0.95 ± 0.03 , $p < 0.0001$).

Scientific novelty of the obtained results. It has been proven more severe clinical and laboratory disease course among HIV positive patients with CHB compared with CHB mono-infection, which was characterized by 1.45 times more frequent signs of astheno-vegetative syndrome, 2.42 times - dyspeptic, 2.47 times of an intermittent nausea and a loss of appetite complaint, 1.14 times higher serum ALT. There were found 2.33 times more often and 2.60 times more often with profound liver fibrosis (F3) among patients with coinfection, individuals with a high HBV viral load.

The correlation relationship has been indicated between the qHBsAg in the

serum of HIV positive patients with CHB for the first time in toward to the main biochemical, virological indicators, especially elevated ALT levels ($r = 0.639$) and the HBV viral load ($r = 0.718$).

The data about dynamics futures of the ALT levels in the serum of among HIV positive patients with CHB during antiviral therapy, which included tenofovir disoproxil fumarate, have been proven for the first time. There were established 4.50 times increasing number of people with "ALT flare" during period ≤ 6 months of treatment and an increasing number of patients with "ALT flare" during further periods of treatment by 2.33 times among coinfecting HIV/CHB compared with patients with CHB along.

The data concerning the dynamics of a serum HBsAg concentration among HIV positive patients with CHB during antiviral therapy with the applying of tenofovir disoproxil fumarate have been proven for the first time. There was indicated a decrease of a serum qHBsAg in 1.56, 6.61 and 21.10 times, respectively according with the treatment duration. Also 4.20 times higher serum qHBsAg level has been established among HIV positive patients with CHB after 6 months of treatment compared with patients with CHB only.

A mathematical model of influence of different factors on decreasing per 2 \log_{10} HBsAg in the serum of HIV positive patients with CHB during antiviral therapy conducting. It has been proven a significant acceleration per 2 \log_{10} HBsAg in the serum is connected with the onset of "ALT flare" in the first 6 months after treatment start ($\beta = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) and in the presence of the first and second stage of HIV among patients at the beginning of treatment ($\beta = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$).

The practical significance of the results.

Conducted clinical and laboratory examinations allowed to gain the data about the clinical course features of HIV positive patients with CHB, about the effectiveness of antiviral therapy with tenofovir disoproxil fumarate prescribing, as well as the serum qHBsAg dynamics of patients and the impact of various laboratory factors, which will help to improve the patient's treatment with a HIV/CHB coinfection.

Factors ("ALT flare" occurrence, the first and the second HIV disease stages at the treatment start), which have a positive effect on the reduction per 2 log₁₀ HBsAg in the serum of HIV positive patients with CHB have been proposed.

Key words: chronic hepatitis B, HIV-infection, HIV/CHB coinfection, quantitative determination of HBsAg (qHBsAg), HBV viral load, CD4+, HIV viral load "ALT flare".

ЗМІСТ

ЗМІСТ	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1.Епідеміологія та клініко-лабораторні характеристики хронічного гепатиту В та ВІЛ/ХГВ ко-інфекції.....	25
1.2.Роль взаємного впливу вірусів ВІЛ та ВГВ у ко-інфікованих пацієнтів.....	28
1.3.Особливості застосування qHBsAg в ході моніторингу природного перебігу та противірусної терапії хронічного гепатиту В.....	38
РОЗДІЛ 2 ОСНОВНИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. Матеріали дослідження	49
2.2. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих	54
2.3. Методи дослідження	66
2.3.1. Епідеміологічні методи дослідження.....	66
2.3.2. Клінічні та лабораторні методи дослідження	66
2.3.3. Методи статистичної обробки матеріалу.	71
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ	76

	15
3.1 Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ.....	76
3.2. Кількісний вміст HBsAg, параклінічні маркери активності запального процесу та важкості перебігу хронічного гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ	85
3.3 Кількісний вміст HBsAg залежно від ключових показників, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією	92
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ДИНАМІКИ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ.....	97
4.1. Кількісний вміст HBsAg в динаміці на тлі противірусної терапії із застосуванням тенофовіру дезопроксилу фумарату у пацієнтів з ВІЛ/ХГВ коінфекцією залежно від основних показників, пов'язаних з перебігом хронічного гепатиту В.....	97
4.2. Кількісний вміст HBsAg в динаміці на тлі противірусної терапії із застосуванням тенофавіру дезопроксилу фумарату у пацієнтів з ВІЛ/ХГВ залежно від ключових показників, пов'язаних з перебігом ВІЛ-інфекції	113
РОЗДІЛ 5	119
ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В З КОІНФЕКЦІЄЮ ВІЛ ЗА КІЛЬКІСНИМ ВМІСТОМ HBsAg	119
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	141
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	152

	16
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	153
ДОДАТОК А.....	169
ДОДАТОК Б.....	171
ДОДАТОК В.....	172
ДОДАТОК Г.....	178
ДОДАТОК Д.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

анти HBcor total – сумарні антитіла до HBcor антигену

анти HBeAg total – сумарні антитіла до HBeAg антигену

анти HBsAg total – сумарні антитіла до HBsAg антигену

анти HCV total – сумарні антитіла до вірусу гепатиту С

анти HDV total – сумарні антитіла до вірусу гепатиту D

ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВМН – верхня межа норми

ЗАК – загальний аналіз крові

НІЗТ – нуклеоз(т)идні інгібітори зворотної транскриптази

ПВТ – противірусна терапія

ХГВ – хронічний гепатит В

«ALT flare» - парадоксальне підвищення рівню АЛТ ≥ 5 ВМН

APRI – біохімічний індекс оцінки ступеню фіброзу

CD4+ – лімфоцити, клітини-хелпери

Δ CD4+ – «різниця рівнів CD4+ 3 місяці на тлі ВААРТ та до початку ВААРТ»

СНВ – хронічний гепатит В

HBeAg – антиген що відображає активну реплікацію вірусу гепатиту В

HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В

HBV – вірус гепатиту В

HBV DNA – ДНК вірусу гепатиту В

HDV/HBV – коінфекція вірусний гепатит D / вірусний гепатит В

HIV – вірус імунодефіциту людини

HIV/SNB coinfection – коінфекція ВІЛ-інфекція / хронічний гепатит В

qHBsAg - кількісне визначення (рівень) HBsAg

TDF/FTC – тенофовіру дизопроксил фумарат/емтрицитабін

TDF/3TC – тенофовіру дизопроксил фумарат/ламівідин

ВСТУП

Актуальність теми

Хронічний гепатит В (ХГВ), ВІЛ-інфекція та ко-інфекція ХГВ/ВІЛ – сучасні виклики світовій спільноті та охороні здоров'я [20, 59, 62,]. Актуальності та значимості ці інфекції набувають у зв'язку із рівнем розповсюдження у світі, наслідками для стану здоров'я кожного окремого пацієнта та населення загалом. Особливість поширення ХГВ та ВІЛ також обумовлена властивостями природного перебігу цих інфекцій, здатності персистувати в організмі людини впродовж життя завдяки інтеграції в геном клітин людини. У світі кількість випадків хронічного вірусного гепатиту В станом на 01.01.2016 р. складає 257 млн. осіб (3,5% населення планети) відповідно до оціночних даних ВОЗ [62, 104,]. Рівень поширення ХГВ у різних країнах становить від 0,2% до 20% [6, 62]. Рівень поширення ХГВ в Європейському регіоні ВОЗ складає 13,3 млн. осіб (1,8%): в країнах Європейського союзу – 4,5 млн. осіб (1%) осіб, та в країнах, котрі не входять до Європейського союзу – 8,8 млн. осіб (2,9%) [74]. Україна відноситься до помірно-ендемичного регіону за рівнем хронічної HBV- інфекції (рівень інфікування населення 1% - 5%) [74]. В Україні показник поширення ХГВ - *514200 осіб* [62, 74].

Розповсюдженість ВІЛ-інфекції у світі станом на 01.01.2018 року становить 36,9 млн. осіб (31,1 – 43,9 млн. осіб) [5, 59, 61], з них 1, 4 млн. осіб (1,3 – 1,6 млн. осіб) у Східній Європі та Центральній Азії [5, 59]. За даними Центру громадського здоров'я України оціночна кількість ВІЛ-інфікованих осіб - *244000 осіб*, кількість ВІЛ-інфікованих, які перебувають під медичним наглядом в Україні - *141371 осіб* [5]. Спільність шляхів інфікування ВІЛ та ВГВ, зростання частки статевого шляху передачі обох інфекцій сприяє поширенню ВГВ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6, 64]. У світі 2,7 млн. із 36,7 млн. ВІЛ-інфікованих (7,4%) осіб інфіковані також ВГВ [62]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України станом на 01.01.2018 було офіційно виявлено 4480 осіб з ко-інфекцією ВІЛ/ХГВ, що становить 3,2% від

141371 офіційно зареєстрованих осіб [5]. ВГВ-інфекція здатна до хронізації, однак імовірність переходу у хронічну форму залежить від кількох чинників. Так у дітей віком до 1 року хронізація відбувається у 90% випадків, з 1 до 5 років – у 25% - 50% пацієнтів, у дорослих ВІЛ-негативних осіб – у 5% випадків. Тоді як у ВІЛ-позитивних та імунозкомпроментованих осіб – ризик у 3-5 разів вищий [64, 73, 94, 99, 105].

Тож ВІЛ та ВГВ перебуваючи в організмі людини безумовно спричиняють взаємний вплив на перебіг інфекційного процесу у ко-інфікованого пацієнта. Імунодефіцит на тлі ВІЛ-інфекції призводить до збільшення вірусного навантаження HBV, що в свою чергу індукує фіброз або загострює основне захворювання печінки (реактивація HBV) з одного боку, а з іншого боку зменшення або припинення імунодефіциту може призвести до важкого захворювання печінки, як наслідок відновлення імунітету [3, 4, 9, 42, 105, 109]. У 8 – 20% моноінфікованих ХГВ та у 25% - 40% ко-інфікованих пацієнтів існує імовірність розвитку цирозу печінки (ЦП) або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) продовж 5-и років [105]. Станом на 01.01.2016р. у світі зареєстровано 890 тисяч летальних наслідків від ЦП та ГЦК [20, 62, 105].

Дедалі частіше набуває більш вагомого значення кількісне визначення сироваткового HBsAg та усвідомлення його значущості, як важливого маркера, котрий можна використовувати разом із рівнем HBV ДНК для того, щоб класифікувати пацієнтів впродовж природного перебігу HBV [76], моніторити терапію та прогнозувати наслідки лікування. Комбінація визначення рівнів HBsAg та HBV ДНК в окремий момент часу може точно виявити HBeAg-негативних пацієнтів із ХГВ під час ремісії, з високою імовірністю реактивації, котрі є кандидатами для лікування [91]. Доведено, що рівні HBsAg знижуються у пацієнтів, що отримують інтерферон (IFN), однак менше визначена його динаміка у тих, хто отримує нуклеоз(т)идні аналоги (НА) – інгібітори реплікації HBV ДНК [45, 46], а надто у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів. З'являються повідомлення стосовно того, що виникнення

парадоксального підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 верхніх меж норми («ALT flare») в перші 12 місяців від початку противірусної терапії може бути пов'язане з ефективною противірусною терапією [65, 127, 128]. Проте дані стосовно кількості пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, у яких визначається «ALT flare» та динаміка qHBsAg в сироватці крові таких пацієнтів, майже відсутні.

Таким чином, не до кінця з'ясованою залишається значення сироваткової концентрації HBsAg у прогнозуванні природного перебігу хронічної HBV інфекції у ВІЛ-інфікованих. Тож, на даний час не тільки не визначено, яка залежність рівня HBsAg від клініко-біохімічних показників (у тому числі АЛТ та «ALT flare»), рівня вірусного навантаження HBV, ступеню імунодефіциту (CD4+) та ВН ВІЛ, але і чи можливо застосовувати сироваткову концентрацію HBsAg для моніторингу ефективності лікування ХГВ із застосуванням НІЗТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що і обґрунтовує актуальність обраної теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (№ держреєстрації 0114U003922), «Перебіг інфекційних захворювань в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (№ держреєстрації 0118U005454).

Мета дослідження: На основі вивчення клінічних показників, біохімічних показників активності печінкового запалення, кількісного визначення HBsAg, оцінити динаміку клінічного перебігу хронічного гепатиту В та особливості відповіді на лікування у ВІЛ-інфікованих осіб з метою удосконалення діагностики та створення прогностичної моделі наслідків перебігу та лікування хворих з ко-інфекцією ХГВ/ВІЛ.

Завдання дослідження:

1. Виявити частоту ХГВ серед осіб, які інфіковані вірусом

імунодефіциту людини, в залежності від віку, статі, шляхів передачі.

2. Визначити особливості клінічного перебігу ХГВ у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини, в залежності від ступеню біохімічної активності запального процесу та величини вірусного навантаження.

3. Дослідити діагностичну значущість кількісного вмісту HBsAg щодо визначення важкості перебігу хронічного гепатиту В у пацієнтів із ко-інфікуванням ВІЛ.

4. Оцінити динаміку лікування у хворих на хронічний вірусний гепатит В, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини.

5. Створити прогностичну модель наслідків перебігу та лікування хворих на хронічний гепатит В з ко-інфекцією ВІЛ за кількісним вмістом HBsAg.

Об'єкт дослідження - хронічний гепатит В у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Предмет дослідження - клініко-біохімічні показники активності печінкового запалення, кількісний вміст HBsAg у хворих на ВІЛ-інфекцію, відповідь на фармакотерапію нуклеоз(т)идними інгібіторами зворотної транскриптази.

Методи дослідження: в роботі використані епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження та методи статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Доведено більш важкий клініко-лабораторний перебіг у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції порівняно з моноінфекцією ХГВ, що характеризувався в 1,45 разів частішими ознаками астено-вегетативного синдрому, в 2,42 рази – диспепсичного, в 2,47 рази скаргами на періодичну нудоту та зниження апетиту, в 1,14 рази вищим рівнем АЛТ в сироватці крові. Серед пацієнтів з коінфекцією у 2,33 рази частіше були виявлені особи з високим вірусним навантаженням HBV та в 2,60 разів частіше з вираженим фіброзом печінки (F3).

Вперше був встановлений взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з основним біохімічним, вірусологічним показниками, а саме зміненим рівнем АЛТ ($r=0,639$) та величиною вірусного навантаження HBV ($r=0,718$).

Вперше виявлено особливості динаміки рівня АЛТ в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції протягом проведення ПВТ. Встановлено збільшення серед них, порівняно з хворими з ХГВ, в 4,50 рази осіб з «ALT flare» через ≤ 6 місяців лікування та зростання кількості хворих з наявністю «ALT flare» відповідно тривалості лікування в 2,33 рази.

Вперше доведені дані щодо динаміки кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції під час проведення ПВТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату. Зафіксовано зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,56, 6,61 та 21,10 разів відповідно до термінів лікування. Встановлений також в 4,20 рази вищий qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через 6 місяців лікування в порівнянні з хворими з ХГВ.

Вперше за допомогою параметричного підходу побудована модель впливу факторів на зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у хворих ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції при проведенні ПВТ. Доведено достовірне прискорення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у цих хворих з виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta=0.44\pm 0.02$, $p<0.0001$), та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta= -1.38\pm 0.03$, $p<0.0001$).

Практичне значення роботи

Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили отримати дані щодо особливостей перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, ефективності ПВТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату, динаміки qHBsAg в сироватці крові у хворих та впливу на неї різних лабораторних факторів, що допоможе покращити лікування хворих з коінфекцією.

Запропоновані фактори (виникнення «ALT flare»), першої та другої стадії

ВІЛ-інфекції на початку лікування), що позитивно впливають на зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, у роботу інфекційних відділень КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1», КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня ІФ ОР» та КП «Хмельницька інфекційна лікарня» ХМР.

Особистий внесок дисертанта

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України. Під час виконання наукової роботи дисертантом самостійно виконаний патентно - інформаційний пошук, знайдені та опрацьовані вітчизняні та зарубіжні літературні джерела з проблематики, що вивчається. Дисертантом була розроблена реєстраційна карта хворого на ХГВ та реєстраційна карта практично здорових осіб. В ході виконання даної роботи дисертант у повному обсязі оволоділа методиками, котрі було застосовано під час виконання дисертаційного дослідження і приймала участь у проведенні клінічних, біохімічних, молекулярно – генетичних та серологічних дослідженнях, у тому числі серологічному дослідження із застосуванням імунохемілюмінісцентного методу з метою визначення кількісного вмісту HBsAg. Отримані в результаті дисертаційного дослідження дані систематизовано, інтерпретовано, проаналізовано та статистично оброблено. Статистична обробка результатів усіх застосованих методів досліджень проводилась дисертантом самостійно на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Розробка математичної моделі прогнозування наслідків перебігу та лікування у хворих на хронічний гепатит В з коінфекцією ВІЛ за кількісним вмістом HBsAg проводилась дисертантом на базі кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ

ім. М.І. Пирогова під керівництвом професора О.М. Очередька. Автором самостійно написані всі розділи дисертації, зроблені висновки і надані практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації висвітлені на: VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини» (Вінниця 2013), науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014), науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування, профілактика» (Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Київ, 2016), «17th European AIDS Conference» organized by the European AIDS clinical society (Basel, Switzerland, 2019).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 3 статті у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 стаття у зарубіжному фаховому журналі, 5 тез в збірниках матеріалів науково - практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 182 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаних джерел викладено на 16 сторінках та включає 27 джерел вітчизняних та 101 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 34 таблицями та 31 рисунком.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія та клініко-лабораторні характеристики хронічного гепатиту В та ВІЛ/ХГВ коінфекції

Поверхневий антиген вірусу гепатиту В вперше було виявлено у австралійського аборигена у 1965 році В.С. Blumberg та впродовж тривалого часу мав назву «австралійський антиген», згодом назва змінилась на HBsAg [7, 10, 52]. Хронічний гепатит В – хронічне інфекційне захворювання, що супроводжується персистенцією ДНК ВГВ (визначення поверхневого антигену вірусу гепатиту В – HBsAg в крові більше 6-и місяців) у поєднанні з, або без активної вірусної реплікації та ушкодження гепатоцитів [52, 81].

Епідеміологічні дані, які наведені у Глобальному звіті ВОЗ з вірусних гепатитів 2017 року, відображається у вигляді так званого каскаду медичної допомоги пацієнтам з ХГВ. Даний каскад включає: оціночну кількість пацієнтів з ХГВ / кількість виявлених пацієнтів/кількість пацієнтів, які отримують противірусну терапію / кількість пацієнтів, у яких досягнута та зберігається вірусологічна супресія [62]. Відповідно до оціночних даних ВОЗ, кількість випадків хронічного вірусного гепатиту В у світі станом на 01.01.2016 р. складає 257 млн. осіб (3,5% населення планети) [104, 62]. При чому, лише у близько 9% (22 млн. осіб) з них виявлено ХГВ, з яких майже 8% (1,7 млн. осіб) отримують противірусну терапію ХГВ [20, 62]. Достеменно не відомо, який відсоток пацієнтів, котрі отримують противірусну терапію ХГВ досягли та зберігають вірусологічну супресію ВГВ [20, 62]. Відповідно до глобальної стратегії ВОЗ по відношенню до хронічного гепатиту В та С [20] до 2030 року має бути виявлено 90% випадків від оціночної кількості пацієнтів / 80% від тих, хто потребуватиме ПВТ ХГВ повинні отримувати противірусну

терапію. При чому, частка потребуючих лікування даною стратегією не встановлена. Імовірно даний показник буде ґрунтуватись на показах та потребі у лікуванні, зазначеній у міжнародних та національних клінічних протоколах [2, 18, 23, 35, 56, 64, 105, 122]. Однак, аналіз міжнародних рекомендацій показав досить складні та різні підходи щодо моніторингу хворих на ХГВ без цирозу печінки при вирішенні питання щодо призначення протівірусної терапії [24]. Із впровадженням стратегії ВОЗ очікується зменшення кількості нових випадків ВГВ-інфекції, і відповідно, зменшення випадків хронізації ВГВ, розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, і зрештою зниження рівня смертності.

Рівень поширення ХГВ у різних країнах коливається від 0,2% до 20% [6, 62]. За даними, що наведені в огляді Норе V. D. et al. [74], що базується на опублікованих результатах епідеміологічних досліджень 20 європейських країн, рівень поширення ХГВ в Європейському регіоні ВОЗ становить 13,3 млн. осіб (1,8%). А саме, в країнах Європейського Союзу – 4,5 млн. осіб (1%) осіб, та в країнах, котрі не входять до Європейського Союзу – 8,8 млн. осіб (2,9%) [74].

Україна відноситься до помірно-ендемічного регіону за рівнем хронічного гепатиту В (рівень інфікування населення становить 1% - 5%) [74]. За оціночними даними ВОЗ в Україні 514200 осіб з ХГВ (1,3% від населення старше 15 років) [62, 74]. Офіційна реєстрація випадків хронічного гепатиту В розпочалась в Україні у 2009 року, і досі система збору даних потребує поліпшення. Так, оцінка даних здійснюється за допомогою інтенсивного показника і становить на 01.01.2016 рік 4,27 на 100000 – серед дорослих та 0,43 на 100000 – серед дітей [21].

Норе V. D. et al. [74] виділяє основні категорії пацієнтів з ХГВ – так звані групи ризику щодо інфікування ВГВ: люди, які вживають наркотики ін'єкційно (ЛВНІ), чоловіки, що мають секс з чоловіками (ЧСЧ), секс працівники (СП). В середовищі цих осіб ХГВ набув найбільшого розповсюдження. Так серед ЛВНІ Європейського регіону ВОЗ у 15% (706000

осіб) діагностовано ХГВ, при чому серед ЛВНІ Євросоюзу – 3,7%, поза межами ЄС – 21%. Представники ЧСЧ уражені у 8,7% осіб, тоді як СП - 3,3% [74]. В Україні подібну оцінку проведено лише по відношенню до ЛВНІ – виявлено 12% (44000 осіб) [74], та клієнтів сайтів замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) –14% (1530 осіб) діагностовано ХГВ [22]. Що підтверджує Європейські тенденції щодо поширення ХГВ в групах ризику.

ВІЛ-інфекція та синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД) вперше був описаний в 1981 році. Дослідження крові на антитіла до ВІЛ стало застосовуватися з 1985 року [6]. В Україні перші випадки ВІЛ-інфекції почали реєструвати з 1989 року [5]. Розповсюдженість ВІЛ-інфекції у світі станом на 01.01.2018 року становить 36,9 млн. осіб (31,1 – 43,9 млн. осіб) [5, 61, 59], з них 1,4 млн. осіб (1,3 – 1,6 млн. осіб) у Східній Європі та Центральній Азії [5, 59]. Подібно до стратегії ВООЗ щодо вірусних гепатитів, існує подібна стратегія UNAIDS щодо ВІЛ-інфекції, що також ґрунтується на каскаді безперервної медичної допомоги: оціночні дані / кількість виявлених ВІЛ-інфікованих / кількість пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію / кількість пацієнтів, у яких ВІЛ не виявляється. Станом на 2020 рік ці показники повинні відповідати 90% / 90% / 90%. Однак станом на 01.01.2018 лише 75% знають про ВІЛ-позитивний статус, з яких – 79% отримують АРТ, з яких – 81% має невизначуваний рівень ВН ВІЛ. Однак по відношенню до оціночної кількості ВІЛ-позитивних пацієнтів – рівень невизначуваного ВН ВІЛ становить лише 47% [59].

За даними офіційної статистики в Україні оціночна кількість ВІЛ-інфікованих осіб становить 244000 осіб, кількість ВІЛ-інфікованих, які перебувають під медичним наглядом в Україні становить 141371 осіб, отримують АРТ лише 49,7% (від цільового показника 90%), серед яких 49,2% досягли невизначуваного ВН ВІЛ (від цільового показника 90%) [5].

Поряд із тим наявність спільних шляхів інфікування ВІЛ та ВГВ, а також із зростанням частки статевого шляху серед ЛЖВ сприяє поширенню ВГВ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6, 64]. Близько 2,7 млн. із 36,7 млн. ВІЛ-

інфікованих осіб також інфіковані ВГВ, що становить 7,4% [62]. Щодо різних груп ризику: серед ВІЛ-інфікованих ЛВНІ – 7,0%, ЧСЧ – 6,1% та у осіб, інфікованих через гетеросексуальні контакти – 6,6%. Рівень ВГВ інфекції у різних групах ВІЛ-інфікованих у Європейському регіоні за даними ВОЗ 2010 р. серед ЛВНІ складав 7 – 10%, серед ЧСЧ – 9 – 17 %, серед гетеросексуалів – 4 – 6% [29, 57]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України станом на 01.01.2018 було офіційно виявлено 4480 осіб з ко-інфекцією ВІЛ/ХГВ, що становить 3,2% від 141371 офіційно зареєстрованої особи [5]. За результатами цілеспрямованого серологічного скринінгу 761 ВІЛ-інфікованої особи, на маркери вірусних гепатитів В та С, що проводився на базі КІЕІХ ім. Л.В. Громашевського наявність HBsAg було виявлено у 18,8% чоловіків та 22,1% жінок, анти HBsAg у 58,4% та у 57,3% відповідно, що свідчить про високий рівень розповсюдженості маркерів гепатиту В серед ВІЛ-інфікованих осіб [21], а також про значний про шарок невиявлених пацієнтів із ко-інфекцією ВІЛ/ХГВ. Це імовірно може бути пов'язано із соціальними та економічними чинниками, такими, як повнота охоплення медичними послугами, наявність реактивів для обстеження вперше виявлених ВІЛ-позитивних пацієнтів та тих, хто перебуває під медичним наглядом [5]. За даними серологічного скринінгу ВІЛ-інфікованих пацієнтів на HBsAg та анти HCV, які перебувають під медичним наглядом у КЗ «Вінницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом», рівень ко-інфекції ВІЛ/HBV становить 4,4% станом на 01.01.2016 року, що відображає тенденцію розповсюдження хронічної HBV інфекції в Україні та світі.

1.2. Роль взаємного впливу вірусів ВІЛ та ВГВ у ко-інфікованих пацієнтів

Особливої уваги проблема хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих знає не лише у зв'язку із зростанням частки ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів, але і у зв'язку із особливостями діагностики, перебігу, розвитку ускладнень та негативних наслідків хронічного гепатиту В у даної категорії

пацієнтів. Так у 8 – 20% моноінфікованих ХГВ пацієнтів можливий розвиток цирозу печінки (ЦП) або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) впродовж 5-и років, натомість серед ко-інфікованих пацієнтів такі несприятливі наслідки можливі у 25% - 40% випадків [105]. До того ж ГЦК може розвиватись навіть у пацієнтів, у яких немає прогресування цирозу печінки. 25% пацієнтів мають імовірність померти від ускладнень хронічного гепатиту В.

Провідними чинниками, що впливають на важкість перебігу та наслідки ХГВ/ВІЛ ко-інфекції є: тривалість життя та вік пацієнтів, яка подовжується в еру високоактивної антиретровірусної терапії; вираженість некрозо-запальних процесів у печінці, реплікація ВГВ (вірусне навантаження ВГВ), персистенція НВеАg, генотип ВГВ, зниження CD4+ лімфоцитів, вірусне навантаження ВІЛ, отримання ВААРТ з подвійною противірусною активністю, пізні стадії (III, IV за класифікацією ВОЗ) ВІЛ-інфекції [10, 68]. Останнім часом до цих чинників долучається ще НВsАg, а саме його кількісний вміст та взаємозв'язок з іншими ключовими факторами [36]. Тож слід докладніше розглянути більш детально особливості взаємного впливу вірусів, перебігу ХГВ у ко-інфікованих пацієнтів, а також роль НВsАg, його взаємозв'язок з динамікою природного перебігу ВГВ та результатами противірусної терапії.

Вірус гепатиту В відносять до родини *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. ВГВ (частка Дейна) – сферичний віріон розміром 42 – 48 нм, що містить кільцеву дволанцюгову ДНК з одноланцюговою ділянкою, ДНК полімерази та вірусні протеїни (НВsАg, НВxАg, НВеАg, НВcorАg) [7, 33, 52]. Визначення вказаних антигенів та антитіл до них [7, 52, 56]. НВsАg (антиген зовнішньої оболонки) представлений поверхневою оболонкою віруса та дефектними неінфективними вірусними частинками (сферичними та ниткоподібними) розміром до 20 нм [7, 52], що можуть синтезуватись з надлишком [26]. НВsАg є маркером, котрий використовується для скринінгу як гострого (з'являється в крові ще в інкубаційному періоді), так і хронічного гепатиту В (наявність антигену в сироватці крові більше 6 місяців). За своєю антигенною характеристикою НВsАg не однорідний, в результаті вивчення

послідовності нуклеїнових кислот HBV-DNA константного регіону геному було виявлено існування 10 генотипів ВГВ (від А до J) [7, 93, 94, 119]. В результаті секвестрування вірусного геному встановлено, що генотипи ВГВ мають близько 8% відмінностей один від одного [93]. Існують також особливості поширення генотипів у Світі. Так на території східної Європи (у т.ч. України) найбільш поширений D генотип, менше – генотип А [5, 93, 94]. McMahon B.J. Звертає увагу на те, що у пацієнтів із D генотипом зазвичай відбувається рання сероконверсія по HBeAg, що найчастіше при даному генотипі може бути пов'язано із pre-core мутацією [92, 93]. Ось чому певна кількість пацієнтів переходить в фазу так званого неактивного носійства, а натомість серед інших пацієнтів може розвиватися HBeAg-негативний хронічний гепатит В з наявністю anti-HBe, що призводить в перспективі до розвитку цирозу [93].

Останнім часом визначення HBsAg набуло нового значення в різних напрямках діагностики та динаміки лікування ХГВ. Як зазначає Brunetto M. R.: «Нова роль старого маркера» полягає у його кількісному визначенні. І хоча кількісне визначення HBsAg (МО/мл) як більш чутливий та специфічний метод було запропоновано понад 20 років тому, проте нещодавно було вдосконалено як методу його визначення, так і розширено можливості його практичного застосування [36], про що більш розлого йтиметься під час розгляду фаз клінічного перебігу ХГВ.

HBeAg – розчинна фракція, визначає реплікативну активність ВГВ [7, 32]. Однак відсутність HBeAg не виключає реплікативну активність, оскільки частина квазівидів ВГВ з мутацією в ділянці pre-core/core гену втрачає здатність до синтезу HBeAg [7, 33, 52]. HBcAg – серцевинний антиген, білок нуклеокапсиду, відсутній в сироватці крові у вільному стані, може бути визначений у гепатоцитів при проведенні біопсії печінки [1]. HBxAg – регулює експресію вірусних генів та процес реплікації ВГВ [26]. HBV-DNA – ДНК вірусу гепатиту В, визначається за допомогою ПЛР в реальному часі (можливе якісне та кількісне визначення – МО/мл), свідчить про активну

реплікацію ВГВ [1, 5, 7, 64]. На даний час, кількісне визначення HBV DNA є одним із головних маркерів визначення показів до призначення протівірусної терапії ХГВ, моніторингу відповіді на лікування та досягнення кінцевої точки ефективного лікування. Так досягненням вірусологічної відповіді на призначення нуклеоз(т)идних аналогів (НА) вважається кількість вірусу менше 10 МО/мл, а при застосуванні інтерферону – менше 2000 МО/мл [56]. При застосуванні НА первинною відсутністю відповіді вважається, якщо HBV DNA через 3 місяці після призначення лікування зменшилось менш ніж на 1 \log_{10} ; частковою відповіддю є зменшення HBV DNA через 12 місяців більш ніж на 1 \log_{10} ; вірусологічним проривом є зростання HBV DNA на тлі лікування більш ніж 1 \log_{10} по відношенню до початкового рівня HBV DNA до лікування [56].

З метою проведення відповідної серологічної діагностики та розмежування фаз ХГВ визначають не тільки антигени ВГВ, але і антитіла до відповідних антигенів в сироватці крові, такі, як: anti-HBcor, anti-HBe, anti-HBs. [1, 7, 68]. Anti-HBe – сероконверсія HBeAg до anti-HBeAg в ході перебігу ХГВ (а саме, як наслідок протівірусної терапії) розглядається як перехід із реплікативної в інтегративну фазу – позитивна ознака в динаміці лікування. При цьому має бути відсутня HBV-DNA. Проте наявність Anti-HBe та HBV-DNA за відсутності HBeAg вказує на наявність pre-core мутації ВГВ та має враховуватись при виборі тактики лікування [1, 7]. Такий варіант перебігу часто зустрічається особливо у ХГВ/ВІЛ ко-інфікованих пацієнтів [10]. Anti-HBs – маркер віддаленої реконвалесценції, перенесеного гострого, хронічного ВГВ, а також маркер ефективного застосування ВГВ вакцини.

Таким чином, діагностувавши хронічний гепатит В за наявністю HBsAg та інших вірусних та серологічних маркерів, необхідно провести діагностування та розмежування фаз хронічної HBV-інфекції з метою визначення показів та вибору тактики протівірусної терапії ХГВ. Природний перебіг ХГВ умовно розподіляють на 4 основних та 5-у додаткову фазу, які не завжди послідовно виникають. Згідно з протоколом Європейської асоціації

вивчення хвороб печінки EASL – 2017: «Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection» [56] запропоновано нову номенклатуру природного перебігу, опираючись на дві основні характеристики хронічного перебігу ВГВ, а саме: «*інфекція*» та «*гепатит*».

Для розмежування фаз природного перебігу хронічного гепатиту В протоколом EASL – 2017 використовується ряд параметрів, таких як визначення маркерів ВГВ (кількісне визначення HBsAg, HBeAg/anti-HBe, HBV-DNA, anti-HBcor total) та параметри ураження печінки (рівень АЛТ, ступінь фіброзу з використанням як неінвазивних маркерів, так і біопсії печінки в певних випадках) [56].

Одним із неінвазивних та доступних методів визначення ступеню фіброзу печінки, у тому числі у пацієнтів із вірусними гепатитами В та С [63, 64, 121], є індекс APRI (AST to Platelet Ratio Index – Індекс співвідношення АСТ до тромбоцитів). Зазначений індекс дозволяє розмежувати ступінь фіброзу за шкалою METAVIR, що відповідатиме значенню ступеню гістологічних змін печінки, отриманому під час проведення біопсії: F0 – фіброз відсутній, F1 – слабо виражений перипортальний фіброз, F2 – помірний фіброз з порто-портальними септами, F3- важкий фіброз з порто-центральною септами, F4 – цироз [7].

Під час проведення метаналізів та здійснення системних оглядів клінічних досліджень щодо застосування неінвазивних тестів, у тому числі APRI з метою визначення ступеню фіброзу [50, 55, 63], було використано порогові значення індексу APRI (cut-off score). У даному дослідженні розмежування ступенів фіброзу базувалось на low cut-off, оскільки основний показник, що застосовується в чисельнику формули APRI та безпосередньо впливає на величину індексу – рівень АСТ [63]. Тобто, чим нижчий рівень АСТ пацієнта, тим меншим буде індекс APRI. Як відомо, не зважаючи на рівень реплікативної активності ВГВ у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів – рівень трансаміназ зазвичай помірно підвищений, або навіть знаходиться в межах норми [70].

Таким чином в ході дослідження було застосовано розмежування наступних фаз перебігу хронічного гепатиту В, відповідно до протоколу EASL – 2017 [56] з використанням описаних параметрів:

HBeAg «+» хронічна ВГВ-інфекція: HBsAg (кількісне значення) – високий рівень, HBeAg «+», HBV-DNA $>10^7$ МО/мл, АЛТ – норма, ураження печінки – відсутнє/мінімального ступеню, «старий термін» - «фаза імунної толерантності».

HBeAg «+» хронічний гепатит В: HBsAg (кількісне значення) високий /середній рівень, HBeAg «+», HBV-DNA - 10^4 - 10^7 МО/мл, АЛТ, ураження печінки – середнього/ важкого ступеню, «старий» термін – «фаза імунного кліренсу».

HBeAg «-» хронічна ВГВ-інфекція: HBsAg (кількісне значення) – низький рівень, HBeAg «-», HBV-DNA $<2*10^3$ МО/мл, АЛТ – норма, ураження печінки – відсутнє, «старий» термін - «фаза неактивного носійства».

HBeAg «-» хронічний гепатит В: HBsAg (кількісне значення) – середній рівень, HBeAg «-», HBV-DNA $>2*10^3$ МО/мл, АЛТ – підвищений (постійно чи періодично), ураження печінки – середнього/ важкого ступеню, «старий» термін – «фаза реактивації ХГВ».

HBsAg-негативна фаза HBV-інфекції, або «окультна HBV-інфекція», повністю відповідає параметрам попередньої класифікації: відсутність HBsAg, наявність anti-HBcor total, наявність/відсутність anti-HBsAg, невизначуваний/низький рівень HBV-DNA, АЛТ – норма, ступінь фіброзу при цьому зберігається відповідно до того, яким він був до втрати HBsAg.

Загалом моноінфекція ХГВ, так само, як і ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в своєму природному перебігу може проходити будь-яку із фаз.

Особливої уваги заслуговує один із наслідків перебігу ХГВ – цироз печінки. Ризик розвитку цирозу печінки особливо високий при розвитку фази «хронічного гепатиту В» за новою класифікацією EASL [56]. Основними факторами ризику щодо розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми є: вік хворого старше 40 років, чоловіча стать, сімейний анамнез,

зловживання алкоголем, генотип С та D, високий рівень HBV DNA, HBeAg-позитивність, високий рівень АЛТ, наявність core promoter мутацій та ко-інфекція ВІЛ/ХГВ, ХГВ/ХГD, ХГВ/ХГC. Для визначення важкості цирозу застосовується шкала Чайд-Пью, де оцінюється рівень загального білірубину, альбуміну, протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення, ступінь асцити та енцефалопатії. Отримані бали від 1 до 3 по кожному параметру сумуються та визначається клас важкості ураження печінки: А – 5-6 балів, В – 7-9 балів, С – 10-15 балів. Дані результати суттєво впливають на подальше ведення пацієнта та тактику вибору противірусної терапії ХГВ [56, 122].

Питання ВІЛ/ХГВ ко-інфекції залишається актуальним та потребує подальшого вивчення у зв'язку із наявністю взаємного впливу ВІЛ-інфекції та вірусу гепатиту В. Вплив ВІЛ на перебіг хронічного гепатиту В за даними Крістіан Хоффман і співавторів наступний [70]:

Хронізація гострої ВГВ інфекції у ВІЛ-позитивних пацієнтів відбувається у 3 – 6 разів частіше ніж у ВІЛ-негативних [99, 111]. HBV-інфекція у ко-інфікованих пацієнтів супроводжується більш важким ураженням печінки.

У пацієнтів з ко-інфекцією імуносупресія сприяє значному зростанню вірусного навантаження гепатиту В на фоні відносно невеликого зростання трансаміназ (АЛТ, АСТ), тож активність некрозо-запального процесу в печінці виражена загалом слабше (зменшується рівень ураження гепатоцитів імунними клітинами), однак більш висока реплікація ВГВ призводить до більш вираженого фіброзу та підвищеного ризику цирозу (більш ніж в 4 рази), розвитку термінальної стадії захворювання печінки та гепатоцелюлярної карциноми [77, 111].

ВІЛ-інфекція та прогресування імунодефіциту може привести до реактивації гепатиту В навіть за наявності антитіл до HBeAg та HBsAg [70, 72, 80]. Описані випадки реактивації гепатиту В після досягнення стійкого кліренсу, а також загострення та підвищення активності запального процесу

хронічного гепатиту В після початку ВААРТ, що розглядається як синдром відновлення імунної системи (СВІС) [70, 51, 116, 85, 127, 128]. Реактивацію хронічного гепатиту В вважають одним з найбільш грізних проявів СВІС, що може супроводжуватись раптовим загостренням ХГВ з наростанням амінотрансфераз [43, 105, 116]. Диференціювати в даному випадку необхідно між імовірною реактивацією ХГВ (СВІС) та можливою токсичною дією лікарських засобів, виникненням резистентності до антиретровірусних препаратів з подвійною дією (щодо ВІЛ і ВГВ) та серореверсією до НВеAg-позитивного ХГВ. Тому слід провести додаткове обстеження із застосуванням НВV-DNA, НВsAg, НВеAg, ВІЛ РНК, CD4+ [43, 105]. Вплив ВГВ на перебіг ВІЛ-інфекції в основному пов'язаний з прийомом ВААРТ, а саме наявність гепатиту В підвищує ризик розвитку побічних ефектів (гепатотоксичність) АРВ препаратів та ускладнює лікування ВІЛ-інфекції.

Massimo Puoti та співавтори [110] стверджують, що основний вплив при ко-інфекції ВІЛ/ХГВ належить ВІЛ, оскільки ВІЛ впливає на природній перебіг ХГВ шляхом кількісного та якісного ушкодження вродженого та набутого імунітету.

ВІЛ-інфекція сприяє кількісному виснаженню CD4+ клітин, комплексному порушенню цитокінового механізму, зниженню функціональної спроможності та кількості CD8+ цитотоксичних лімфоцитів на більш пізніх стадіях та аберантній активації пошкоджених імунних клітин. У разі відсутності імунного захисту реплікація ВГВ в печінці не має цитотоксичного та цитопатичного ефектів, однак це не характерно для ВІЛ-інфекції, навпаки в таких випадках вплив ВІЛ-індукованої дизрегуляції анти-НВV імунної відповіді може бути вирішальним в реалізації некрозо-запальних змін [66, 110]. Як уже зазначалось ВААРТ суттєво впливає на стан природного та набутого імунітету у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів, тому і природний перебіг ХГВ у пацієнтів до початку ВААРТ та на фоні ВААРТ матиме певні відмінності.

Тож до початку ВААРТ спостерігаються такі особливості природного

перебігу ХГВ: вищий рівень хронізації гострого ВГВ, вищий рівень реплікації HBV-DNA, нижчий рівень спонтанної сероконверсії до anti-HBe та anti-HBs та навпаки високий рівень серореверсії після зниження рівня CD4+. Зростає також швидкість прогресування фіброзу печінки та декомпенсації цирозу у ко-інфікованих пацієнтів [42, 99].

ВААРТ має істотний вплив на природний перебіг хронічного гепатиту В у ВІЛ/ХГВ ко-інфікованих пацієнтів, обумовлений відновленням специфічної та неспецифічної імунної відповіді та зниженням аберантної активації та дизрегуляції імунної системи, окрім того окреме місце відводиться антиретровірусним препаратам з подвійною противірусною активністю щодо ВІЛ та ВГВ з класу нуклеоз(т)идних інгібіторів зворотної транскриптази (тенофовір, ламівудин, емтрицитабін). НІОТ з подвійною активністю спричиняють супресію реплікації ВГВ, нормалізацію трансаміназ, і як наслідок поліпшення гістологічних показників печінки та попередження летальних наслідків [31, 102, 110]. У зв'язку із відновленням набутого імунітету ВААРТ може сприяти спонтанній сероконверсії до anti-HBe та anti-HBs [107]. Проте в деяких дослідженнях було продемонстровано поглиблення некрозо-запальних явищ в печінці без модифікації рівня реплікації ВГВ та інших маркерів [54, 89]. Вказані явища також пов'язані із відновленням імунітету та розглядаються як СВІС. У зв'язку із викладеним постає питання, чому процес відновлення імунітету під впливом ВААРТ з подвійною активністю в одному випадку призводить до позитивної, а в іншому – до негативної динаміки в природному перебігу ХГВ ко-інфікованих пацієнтів. Як було з'ясовано значна імуносупресія (менше 200 кл/мкл) до початку ВААРТ безпосередньо пов'язана із розвитком СВІС у вигляді реактивації ХГВ. Однак раннє застосування ВААРТ у пацієнтів з компесованим імунітетом до початку лікування сповільнює прогресування ХГВ та сприяє сероконверсії [54, 67, 89, 107, 110, 126].

Навпаки припинення застосування НІЗТ призводить до загострення ХГВ та прогресуванню захворювання печінки. А як наслідок відновлення реплікації

та зростання рівня HBV DNA прискорює зростання імунодефіциту [53].

Таким чином шкідливий вплив імунодефіциту на природній перебіг хронічної HBV інфекції пов'язаний із кількома конкуруючими факторами відповідно до літературного огляду «Лікування HBV інфекції у пацієнтів з імунодефіцитом» [109] обумовлений: по-перше, високим вірусним навантаженням, що самостійно збільшує прогресування фіброзу та ризик розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми; по-друге, помітним зростанням вірусної реплікації, що може призводити до фіброзуючого холестатичного гепатиту, котрий асоційований із прямою токсичністю вірусних протеїнів; по-третє патобіологія HBV-інфекції в основному імуноопосередкована, тобто розпізнавання вірусних протеїнів, що експресовані на поверхні інфікованих гепатоцитів (кількість яких збільшується у зв'язку із імунодефіцитом) за допомогою HBV-специфічних Т цитотоксичних лімфоцитів призводить до деструкції гепатоцитів (некроз та апоптоз). Відновлення імунітету на тлі ВААРТ, може призвести до важкого захворювання печінки, включаючи фульмінантний гепатит. Водночас переривання ВААРТ призводить до поглиблення імунодефіциту. Тож, з одного боку імунодефіцит призводить до збільшення вірусного навантаження HBV, що в свою чергу індукує фіброз або загострює основне захворювання печінки за рахунок реактивації HBV, і з іншого боку відновлення імунітету призводить до збільшення рівня запального процесу в печінці на тлі початку антиретровірусної терапії [80, 87, 108, 109].

Sharon R. Lewin стверджує, що патогенез впливу ВІЛ на ВГВ має такі особливості [106]: інфікуючи кілька видів клітин печінки (гепатоцити, куперівські клітини, зірчасті клітини та клітини ендотелію), ВІЛ підвищує активацію зірчастих клітин (gp120 + CXCR4, CCR5 є медіаторами активації зірчастих клітин), збільшує рівень апоптозу гепатоцитів, інфікованих ВІЛ.

За даними Jaroszewicz J. et al. ВІЛ сприяє підвищенню вмісту внутрішньопечінкового вільного HBsAg антигену (кліренс HBsAg імуноопосередкований, може спричинити апоптоз гепатоцитів, HBsAg не

видаляється інгібіторами зворотної транскриптази, оскільки має інший механізм утворення) [76]. Таким чином можна дійти висновку про те, що підвищений рівень ВН ВІЛ може впливати на підвищення рівня HBsAg.

1.3. Особливості застосування qHBsAg в ході моніторингу природного перебігу та противірусної терапії хронічного гепатиту В

Дедалі вагомішого значення набуває кількісне визначення сироваткового HBsAg (qHBsAg), котрий разом із HBV-ДНК використовують для того, щоб спостерігати пацієнтів впродовж природного перебігу HBV та більш чітко розмежовувати фази ХГВ.

Комбінація кількісного визначення HBsAg та HBV ДНК в окремий момент часу може точно виявити HBeAg-негативних пацієнтів із ХГВ під час ремісії, з високою імовірністю реактивації, котрі є хорошими кандидатами для лікування [91]. Оскільки ВГВ у разі хронічного гепатиту В інтегрований в геном людини, то визначення лише HBV-DNA в сироватці крові не дає отримати повну інформацію щодо прогнозу лікування – повна елімінація вірусу, або ж можливий рецидив у разі припинення лікування. Достовірну інформацію з цього питання можна отримати дослідивши рівні ковалентно замкненої циркулярної ДНК (ccc-DNA) або інтегровану ДНК (integrated DNA). Однак методика визначення цих маркерів не є загальнодоступною в медичній практиці, оскільки потребує дослідження біоптату печінки, так як ccc-DNA та інтегрована ДНК знаходяться в ядрі гепатоцита. Як зазначено у відповідних дослідженнях [76, 91] qHBsAg є так званим сурогатним маркером рівня ccc-DNA в гепатоцитах. Однак, кореляція між qHBsAg та ccc-DNA спостерігається у HBeAg-позитивних пацієнтів та відсутня у HBeAg-негативних пацієнтів. Причиною цього явища є переважання інтегрованої ДНК (90%) над ccc-DNA (10%) у осіб HBeAg-негативним ХГВ [48, 51]. Для визначення qHBsAg необхідно провести дослідження сироватки крові з використанням імунохемилюмінесцентного аналізу (ІХЛ), яке доступне з використанням приладу Architect QT (Abbot Laboratories). За допомогою ІХЛ

визначається не лише HBsAg, що входить до складу оболонки віріона, але і ниткоподібні та сферичні субвірусні частинки, тому значення qHBsAg не відповідає кількісному показнику HBV-DNA [41, 86, 76, 125].

В дослідженнях Nguen T. at al. [101] та Jaroszewicz J at al. [76] було проведено аналіз qHBsAg у HBeAg позитивних пацієнтів з метою розмежування імунотолерантної фази та фази імунного кліренсу та з'ясовано, що вищі рівні qHBsAg визначаються в імунотолерантну фазу порівняно із фазою імунного кліренсу, однак на результат могли вплинути такі фактори, як зарахування пацієнтів підвищеним рівнем АЛТ до імунотолерантної фази та різний генотип ВГВ у цих двох дослідженнях. У зв'язку із тим, що в даних дослідженнях було отримано однонаправлені результати з достовірною різницею, тому визначення qHBsAg є додатковим маркером, котрий можна використовувати для розмежування фаз імунної толерантності та імунного кліренсу при HBeAg-позитивному гепатиті.

У зв'язку з епідеміологічними особливостями поширення та впливом генотипу ВГВ у більшості хворих на території України [94] ХГВ перебігає у вигляді HBeAg-негативного варіанту. Така ж тенденція спостерігається і серед ВІЛ/ХГВ ко-інфікованих пацієнтів. Що може бути пов'язано із тривалістю інфікування ВГВ та ВІЛ, значною імуносупресією [10].

Оскільки для розмежування «HBeAg-негативного хронічного гепатиту В» - фаза реплікації, і для так званої «HBeAg-негативної хронічної ВГВ інфекції» (неактивного носійство) - фаза інтеграції, характерні подібні серологічні та біохімічні маркери, такі, як HBeAg «-», anti-HBe «+», нормальний з певними коливаннями, або дещо підвищений рівень АЛТ, HBV-DNA на рівні ± 2000 МО/мл, тому для встановлення коректного діагнозу необхідний регулярний моніторинг цих показників (принаймні 1 раз на 1-3 місяці) [64, 105, 35]. Від правильно встановленого діагнозу залежить відповідний подальший вибір тактики ведення та лікування пацієнта. Таким чином, для розмежування цих двох фаз ХГВ було запропоновано застосування qHBsAg в численних дослідженнях [39, 60, 114]. Було з'ясовано, що рівень

qHBsAg <1000 МО/мл та HBV-DNA <2000 МО/мл із ймовірністю 86% [51, 56, 90, 122] свідчить про «HBeAg-негативну хронічну ВГВ інфекцію». qHBsAg <1000 МО/мл є також предиктором спонтанного кліренсу по HBsAg у HBeAg негативних пацієнтів з низьким рівнем HBV-DNA.

Вищий рівень поєднується також із прогресуванням ХГВ до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [122].

Іншим важливим напрямком для застосування qHBsAg є моніторинг ефективності противірусної терапії, у тому числі як предиктора відповіді на противірусну терапію. [91]. Рівні HBsAg знижуються більше в ході лікування пацієнтів, які отримують імуномодулятор інтерферон (IFN), однак менше вивчена його динаміка у тих, хто отримує нуклеоз(т)идні аналоги (NA), потужні інгібітори реплікації HBV ДНК [38, 47, 48].

З метою лікування ХГВ в Україні та світі використовують дві групи препаратів: імуномодулятори та нуклеоз(т)идні інгібітори зворотної транскриптази. Існують різні підходи до лікування ВІЛ-негативних та ВІЛ-позитивних осіб з хронічним гепатитом В [18, 35, 56, 105, 122].

На сьогодні лікування ХГВ є важким та не вирішеним питанням, у зв'язку із присутністю у гепатоцитах ковалентно замкненої циркулярної HBV ДНК (ccc-DNA) [56, 105]. Виділяють вірусологічні, серологічні, біохімічні та клінічні цілі. Цілями противірусної терапії є: зникнення HBV ДНК, сероконверсія по HBeAg з його зникненням та утворенням Anti-HBe, нормалізація аланінамінотрансферази, сероконверсія по HBsAg з утворенням Anti-HBs [56, 122]. У результаті досягнення перших трьох будуть досягнуті також і клінічні цілі, а саме: профілактика передачі вірусу від матері до дитини, реактивація ХГВ, поліпшення якості життя і виживання шляхом профілактики розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [35, 56, 122]. В якості противірусної терапії хронічного гепатиту В дозволено до застосування у світі та Україні імуномодулюючі препарати (пегільований інтерферон α -2 α та α -2 β) та нуклеоз(т)идні аналоги зворотної транскриптази, котрі як правило володіють подвійною противірусною активністю щодо ВІЛ

та ВГВ.

Для першої лінії противірусної терапії ХГВ ВІЛ-негативних осіб використовують обидві групи препаратів, однак за відсутності просунутих стадій фіброзу/цирозу перевага надається застосуванню імуномодулятора інтерферону. Зокрема в сучасних умовах затверджений до лікування хронічного гепатиту В пегильований інтерферон α -2 α (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно впродовж 48 тижнів). Альтернативним варіантом є застосування α -2 β (1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень підшкірно впродовж 48 тижнів), хоча даний препарат не затверджений для лікування ХГВ міжнародними рекомендаціями, проте його ефективність вивчалась в межах рандомізованих клінічних досліджень. Перевагами застосування режиму лікування з використанням пегильованого інтерферону α -2 α є визначена тривалість лікування – 48 тижнів, низький рівень або відсутність резистентності у ході лікування та вища ефективність противірусної терапії у порівнянні із нуклеоз(т)идними аналогами (кінцеві точки лікування). Недолік, безумовно є можливі побічні явища, такі як грпоподібний синром, втрата маси тіла, депресія та інші явища, що можуть впливати на якість життя під час лікування. Зазначені явища потребують щільного моніторингу впродовж усього курсу лікування. Пегильвані інтерферони не можна застосовувати у пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки, вагітних жінок, обмежене застосування у дітей та ВІЛ-інфікованих пацієнтів [56, 122].

Прогноз лікування із застосуванням пегильованого інтерферону можна оцінити як до лікування, так і в ході проведення противірусної терапії. Тож, базовими предикторами ефективності до початку застосування пегильованого інтерферону α -2 α для лікування HBeAg-позитивного гепатиту В є: високий рівень АЛТ > 2-5 ВГН, низький рівень HBV DNA (HBV-DNA < 2*10⁸ МО/мл), жіноча стать, низький рівень HBeAg, генотип А/В, старший вік. У разі HBeAg-негативного ХГВ базовими предикторами є наступні: високий рівень АЛТ > 2-5 ВГН, низький рівень HBV DNA (HBV-DNA < 2*10⁴ МО/мл), жіноча стать, генотипи В/С > D [34, 40, 58]. Кількісне визначення HBsAg стає також

додатковим базовим предиктором відповіді на лікування пегильованим інтерфероном [88]. Таким чином, предиктором досягнення стійкої вірусологічної відповіді (HBV DNA < 2000 МО/мл через 6 місяців після завершення лікування) як у HBeAg-позитивних, так і у HBeAg-негативних пацієнтів є вихідний рівень до початку лікування qHBsAg < 20000 МО/мл.

Кількісне визначення HBsAg має широке застосування і в ході моніторингу протівірусної терапії із застосуванням інтерферону. Так розроблено «стоп правило» для інтерферонотерапії, коли qHBsAg оцінюється на 12 та 24 тижнях лікування. У випадку HBeAg-позитивного ХГВ, якщо qHBsAg становить > 20000 МО/мл на 12 тижні та на 24 тижні – імовірність сероконверсії низька, тому слід розглядати питання про призначення альтернативних схем лікування із застосуванням НІЗТ, у разі протилежної динаміки лікування продовжують до 48 тижнів [88, 122]. Якщо ж qHBsAg < 1500 МО/мл на 12 тижні лікування, то шанс сероконверсії по HBeAg складатиме 57% та кліренс HBsAg буде на рівні 18%. У випадку HBeAg-негативного ХГВ, якщо на 12-му тижні лікування не спостерігається будь-яке зниження qHBsAg та HBV DNA знижується менше ніж на $2 \log_{10}$ МО/мл, а також якщо qHBsAg на 24-му тижні лікування перевищує 20000 МО/мл – лікування пегильованим інтерфероном слід припинити. Було також встановлено, що при зниженні HBsAg $\geq 1 \log_{10}$ в ході 48-и тижнів лікування пегильованим інтерфероном, можливе подальше зниження показника qHBsAg аж до його зникнення та сероконверсії [95, 96]. Brunetto et al. встановили, що у разі зниження титру HBsAg < 10 МО/мл до завершення лікування, існує імовірність повної елімінації вірусу (супроводжується зникненням HBsAg впродовж 3-х років після завершення лікування), котра становить 52 % [38].

До групи нуклеоз(т)идних аналогів, застосовуваних для лікування хронічного гепатиту В відносять: ламівудин 100 мг/добу (300 мг/добу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів), адефовір 10 мг/добу, телбівудин 600 мг/добу, ентекавір 0,5 - 1 мг/добу, тенофавіру дезопроксил фумарат (TDF) 300 мг/добу, Тенофавіру алафінамід (ТАФ) 25 мг/добу . Із зазначених препаратів найнижчу

імовірність виникнення резистентності має тенофовір (TDF чи TAF). Разом із тим ламівудин та тенофовір має подвійну активність щодо вірусу гепатиту В та вірусу імунодефіциту людини. Однак у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вказані препарати можуть бути застосовані виключно у складі високоактивної антиретровірусної терапії, що є повністю ефективною щодо ВІЛ (вірусне навантаження ВІЛ не визначається). Перевагами вказаних препаратів є, безумовно, значно нижчий спектр побічних реакцій. Серед недоліків – невизначений термін лікування впродовж десятиріччя та імовірність виникнення резистентності. Окрім того, застосування TDF впродовж тривалого часу, а за потреби пожиттєво може призвести до розвитку явищ віддаленої токсичності: розвиток остеопорозу та ниркової недостатності. Альтернативою у даному випадку є застосування TAF, що має значно нижчий спектр токсичності ніж TDF [28, 51], та водночас є аналогічним за ефективністю дії на ВІЛ та ВГВ [28, 51, 56, 105, 22].

Бажаними кінцевими точками лікування ХГВ із застосуванням НІЗТ є: сероконверсія по HBeAg (у разі HBeAg-позитивного гепатиту В), сероконверсія по HBsAg, невизначуваний рівень HBV DNA та нормалізація рівня АЛТ. Цінність визначення qHBsAg у схемах лікування ХГВ за допомогою НІЗТ у якості предиктора менша ніж при застосуванні пегільованого інтерферону. Зокрема має суттєве значення титр qHBsAg до лікування у HBeAg-позитивних пацієнтів < 10000 МО/мл [82, 83, 103, 115, 123], Таким чином поміж інших предикторів, таких, як вірусне навантаження ВГВ, рівень АЛТ, рівень гістологічної активності, додатковим індикатором у прогнозуванні позитивної відповіді на противірусну терапію є рівень qHBsAg (< 10000 МО/мл) [82, 83, 103, 115, 123]. У ході терапії із застосуванням НІЗТ немає чіткого обґрунтування впливу динаміки qHBsAg на подальшу ефективність лікування ХГВ, проте зниження кількості HBsAg більше ніж на 2 Log_{10} на 24 тижні терапії у порівнянні із вихідним рівнем є чітким предиктором вірусологічної відповіді як у HBeAg-позитивних так і у HBeAg-негативних пацієнтів. У HBeAg-позитивних пацієнтів можливе припинення

лікування через рік після сероконверсії по HBeAg за умови відсутності HBV DNA та нормальному рівні АЛТ. У HBeAg-негативних пацієнтів рівень HBsAg < 200 МО/мл свідчить про імовірність стійкої вірусологічної відповіді у 93%, в іншому випадку імовірність СВВ становить менше 15%, а ризик рецидиву після припинення терапії впродовж року до 70% [49, 84]. В той же час у HBeAg-негативних пацієнтів, рівень HBsAg < 100 МО/мл асоціюється із стійкою вірусологічною відповіддю після лікування за умови проведення 3-х річної консолідувальної терапії [122].

Значення HBsAg у прогнозуванні перебігу хронічної HBV інфекції у ВІЛ-інфікованих фактично не вивчалась.

Фактори, що можуть впливати на визначення та рівень HBsAg та HBV у ВІЛ-інфікованих: рівень CD4+ менше 200 кл/мкл; відсутність/наявність активного противірусного лікування, щодо гепатиту В; застосування ламівудину, тенофовіру, емтрицитабіну; прихильність до лікування менше 95%; рівень ВН ВІЛ, ВН ВГВ, ступінь фіброзу, рівень АЛТ [69 – 71, 79, 91].

Відповідно до даних літератури кількість HBsAg та HBV DNA є основними індикаторами, які необхідно контролювати в ході лікування хронічного гепатиту В на шляху до так званого функціонального одужання (англійський термін – «functional cure»). При чому динаміка зниження qHBsAg на тлі пригнічення реплікації вірусу гепатиту В наближає момент функціонального одужання.

Як зазначає Maurizia Brunetto та співавтори, зниження HBsAg на більш ніж $1 \log_{10}$, а також кліренс HBsAg серед обстежених 3000 пацієнтів, котрі отримували лікування нуклеотидними аналогами зворотної транскриптази пов'язано зі значним парадоксальним підвищенням АЛТ > 5 верхніх меж норми - «ALT flare» на тлі початку противірусної терапії та зниженням HBV DNA до невизначуваного рівня [37]. Переважна більшість літературних джерел визначають «ALT flare» - парадоксальне підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 ВМН (верхня межа норми) на тлі застосування ПВТ в перші 12 місяців від початку противірусної терапії, що пов'язане з ефективною противірусною

терапією, за умови виключення таких факторів, як відсутність вірусологічної відповіді та медикаментозно-індуковане ураження печінки.

Подібна межа показника АЛТ з метою визначення «ALT flare» обґрунтована також принципами зазначеними у градації важкості побічних ефектів дорослих та дітей, котра рекомендована до застосування «Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services» [120]. Відповідно до даної градації підвищення рівня АЛТ > 5 ВМН вважається важким (severe), а > 10 ВМН – потенційно загрожуючим життю.

Samuel Hall at al. Стверджує, що «ALT flare» більше 10 верхніх меж норми спостерігалось у 23% моноінфікованих ХГВ пацієнтів, та асоціюється зі значним зниженням рівнів HBsAg, що свідчить про те що в основі може лежати активація імунної системи для досягнення в подальшому кліренсу HBsAg [65].

За даними Mamta Jain at al. кліренс HBsAg спостерігався достовірно частіше у ВІЛ-позитивних пацієнтів, на 33% частіше у HBeAg позитивних порівняно з HBeAg негативними пацієнтами. Відновлення імунної системи може являтися механізмом, що збільшує імовірність кліренсу HBsAg у ВІЛ-позитивних пацієнтів [85].

Shiori Yoshikawa at al. стверджують, що кліренс HBsAg відбувався частіше у коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів, в котрих виникав «ALT flare» (у 83,3% випадків) порівняно з тими, у кого це явище не спостерігалось (20,9% випадків). Молодший вік та вищий базовий рівень HBV DNA до лікування були асоційовані з «ALT flare». За даними цих же авторів 25,9% пацієнтів спостерігався «ALT flare», що відбувалось одночасно із зниженням рівня HBsAg, а через 5 років після початку ВААРТ з подвійною противірусною активністю - 37,8% HBeAg позитивних та 23,8% HBeAg негативних пацієнтів досягли кліренсу по HBsAg [128].

Дискутабельними залишаються запитання щодо початку та моніторингу лікування хронічного гепатиту В існують рекомендації авторитетних

міжнародних асоціацій гепатологів та фахівців з ВІЛ-інфекції, що ґрунтуються на доказовій медицині. Так Британська асоціація з ВІЛ (BHIVA) у своєму керівництві з ведення хворих на ко-інфекцію ВІЛ/HBV надає наступні рекомендації щодо початку лікування хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих [35]. Рівень АЛТ не є досить чутливим показником у пацієнтів з ко-інфекцією, тому навіть його нормальне значення не буде протипоказом до початку лікування (ВААРТ з подвійною активністю). Ключовим індикатором до початку лікування є рівень CD4+ менше 500 кл/мкл. Визначення рівня HBV ДНК є необхідним у разі прийняття рішення щодо початку лікування та подальшого моніторингу захворювання. Індикаторним до початку лікування вважається рівень HBV ДНК > 2000 МО/мл, за винятком молодих людей із показником CD4+ більше 500 кл/мл та пацієнтів в імунотолерантній фазі гепатиту. Для визначення стратегії лікування необхідно провести визначення рівня фіброзу за допомогою біопсії печінки, або ж неінвазивних методів усім пацієнтам. У пацієнтів з рівнем CD4+ більше 500 кл/мкл тактика початку лікування за тими ж критеріями як і у ВІЛ-негативних пацієнтів (HBeAg, HBV ДНК, оцінка фіброзу, рівень АЛТ). Усіх пацієнтів із значним фіброзом (більше F3 по METAVIR) необхідно лікувати незалежно від рівня HBV ДНК та виключити наявність гепатиту D.

Відповідно до клінічного протоколу ВОЗ для Європейського регіону (2011р.), пацієнти з ко-інфекцією потребують лікування у випадку наявності HBeAg і/або якщо рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл (при наявності цирозу — при будь-якому рівні ДНК ВГВ), а також при підвищеній активності АлАТ або гістологічно підтвердженій активності захворювання (оцінка за шкалою Metavir \geq A2 і/або \geq F2) у пацієнтів з нормальною активністю АлАТ [6]. Клінічні ситуації, що не потребують гістологічного дослідження до призначення терапії: якщо клінічні ознаки і/або лабораторні показники вказують на цироз печінки; якщо рівень CD4 <500 кл/мкл, або є клінічні прояви ВІЛ-інфекції і покази до АРТ; якщо клінічні симптоми цирозу відсутні, рівень CD4 >500 кл/мкл, підвищена активність АлАТ і рівень ДНК ВГВ >2000

МО/мл (або виявлено HBeAg за відсутності можливості перевірити рівень ДНК ВГВ).

У 2015, 2017 та 2018 роках внесені суттєві зміни щодо початку противірусної терапії ко-інфікованим ВІЛ/ХГВ пацієнтам в провідні світові клінічні протоколи (WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection – 2015, EASL guidelines – 2017, Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents – 2018, AASLD Hepatitis B Guidance – 2018). Відповідно до згаданих рекомендацій усім ХГВ/ВІЛ ко-інфікованим пацієнтам рекомендовано розпочати ВААРТ з подвійною активністю до якої входить 2 препарати, активних щодо ВГВ: тенофавір дезопроксил фумарат/алафінамід + ламівудин/емтрицитабін [56, 64, 105, 122]. Тільки за таких умов вдасться зберегти чутливість обох вірусів до противірусних препаратів.

Відповідно до Наказу МОЗ України № 1292 від 05.06.2019 року «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» та до інформації згрупованої у клінічному посібнику для надавачів послуг із ВІЛ в Україні: «Актуальні підходи до ведення ВІЛ: клінічний посібник для надавачів послуг із ВІЛ в Україні» усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам слід розпочинати АРТ із застосуванням препаратів з подвійною активністю проти ВГВ і ВІЛ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів. Проте за умови необхідності визначення пріоритетів, людям з ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ та ознаками тяжкого хронічного захворювання печінки АРТ слід призначати у першу чергу [2, 18]. Однак, діючий на час проведення дослідження Національний український протокол не містить вказівок щодо подальшого спостереження та ведення хворих що отримують лікування гепатиту В (необхідності подальших серологічних досліджень, визначення ступеню фіброзу) та ін.

Наразі така позиція національного протоколу співпадає з діючими

міжнародними протоколами [2, 18, 56, 64, 105, 122]. Із 4480 офіційно зареєстрованих випадків ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ в Україні противірусну терапію з подвійною активністю у складі ВААРТ отримують 3204 осіб, що становить 71,5% [5].

НІЗТ (тенофавір, ламівудин) застосовуються у схемах ВААРТ у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів. Існують клінічні ситуації, коли неможливе застосування тенофавіру у схемах ВААРТ (побічні явища, протипокази), натомість застосування ламівудину у схемі ВААРТ може призвести до виникнення резистентності ВГВ до препарату. Проте місце пегильованого інтерферону у терапії ВІЛ-інфекції залишається дискусійним, що пов'язано із імуномодулюючою дією вказаного препарату. На сучасному етапі досліджується також питання сумісного застосування НІЗТ та пегильованого інтерферону у ВІЛ-негативних пацієнтів із ХГВ.

Таким чином зважаючи на щорічне зростання кількості людей з ко-інфекцією ВІЛ/ХГВ, пов'язане із переважанням статевого шляху поширення ВІЛ та ВГВ, у зв'язку із розширенням доступу до ВААРТ в Україні та призначення ВААРТ усім ко-інфікованим пацієнтам згідно із оновленим національним протоколом [2], питання моніторингу ефективності противірусної терапії ХГВ та пошуку нових можливостей щодо інтенсифікації противірусного лікування ХГВ потребує посиленої уваги. Тож qHBsAg може стати додатковим інструментом, спрямованим на реалізацію цих завдань.

РОЗДІЛ 2

ОСНОВНИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з 2013 по 2020 рр., на базі КНП «Вінницький обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом ВОР», кабінету «Довіра» та Диспансерного консультативного кабінету КНП «МКЛ №1» ВМР.

Основним напрямком дослідження була оцінка динаміки клінічного перебігу хронічного гепатиту В та особливостей відповіді на лікування у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту на основі кількісного визначення HBsAg та параклінічних маркерів активності запального процесу.

Методологія даної роботи включає верифікацію діагнозу ВІЛ-інфекції з визначенням клінічної стадії, рівня CD4⁺-лімфоцитів, вірусного навантаження та верифікацію діагнозу хронічного гепатиту В із визначенням серологічних, молекулярно-генетичних маркерів та ступеню біохімічної активності та встановленням фази перебігу ХГВ. Поряд із цим, було використано кількісне визначення HBsAg з метою оцінки перебігу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та створення прогностичної моделі наслідків перебігу та лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГВ.

Критерії включення в дослідження:

- 1) Вік учасників дослідження 18 років і старше;
- 2) Пацієнти з підтвердженим діагнозом коінфекції ВІЛ/ХГВ;
- 3) Пацієнти з підтвердженим діагнозом моноінфекції ХГВ;
- 4) «Відносно здорові особи» з відсутністю у крові антитіл до ВІЛ, anti HCV total, HBsAg з рівнями АЛТ, АСТ, білірубину, ЗАК в межах референтних значень.

Критерії виключення:

- 1) Вік учасників дослідження молодше 18 років;
- 2) Наявність хронічних гепатитів HCV, HDV/HBV етіології у групах ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих пацієнтів;
- 3) Наявність коливань значень АЛТ, АСТ, білірубину, ЗАК вище референтних значень, а також антитіл до ВІЛ, anti HCV total, HBsAg серед пацієнтів, котрих заплановано віднести до групи «відносно здорових осіб».

Для вирішення поставлених у дисертаційній роботі завдань було обстежено з використанням епідеміологічного, серологічних, молекулярно-генетичних та загальноклінічних методів 60 хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГВ. Вказані хворі склали основну групу. Спостереження та обстеження пацієнтів здійснювали триразово: до початку призначення високоактивної антиретровірусної терапії з подвійною противірусною активністю щодо ВІЛ та ХГВ; в динаміці ≤ 6 місяців від початку противірусної терапії (ПВТ) із подвійною противірусною активністю щодо ВІЛ та ХГВ; > 6 місяців ≤ 12 місяців від початку ПВТ із подвійною противірусною активністю щодо ВІЛ та ХГВ; > 12 місяців від початку ПВТ із подвійною противірусною активністю щодо ВІЛ та ХГВ. Коінфікованим пацієнтам розпочинали терапію препаратами подвійної дії щодо ВІЛ та ХГВ відповідно до національних та міжнародних протоколів [2, 18, 35, 56, 64, 122]. Інтервали між кожним із трьох обстежень становили не менше шести місяців.

До групи порівняння увійшли 60 осіб із хронічним гепатитом В без ВІЛ-інфекції. Спостереження та обстеження цих пацієнтів здійснювали відповідно до національного протоколу ведення ХГВ та протоколу Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL) [23, 56]. Пацієнти групи порівняння були обстежені з використанням тих же методів та у аналогічні встановлені часові проміжки, що і пацієнти основної групи. Моноінфікованим ХГВ пацієнтам не проводили визначення CD4⁺ та вірусного навантаження ВІЛ (ВН ВІЛ).

Контрольну групу склали здорові особи (n=60), яким було здійснено серологічні дослідження (антитіла до ВІЛ, анти HCV та HBsAg) з метою

виключення у них ВІЛ-інфекції, вірусного гепатиту С та вірусного гепатиту В, біохімічні дослідження (АЛТ, АСТ, білірубін) та загальний аналіз крові. Пацієнти з відхиленнями від норми загальноклінічних тестів, або позитивними серологічними тестами було виключено із контрольної групи.

Пацієнти основної групи перебували під медичним наглядом у КНП «Вінницький обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом ВОР», впродовж 2013 – 2020 рр. В ході проведення дослідження були використані матеріали амбулаторних карт та історій хвороб пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Пацієнти групи порівняння перебували під медичним наглядом у диспансерному консультативному кабінеті КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниці. Контрольну групу здорових осіб було набрано із відвідувачів кабінету «Довіра» та ДКК КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниці, під час проходження ними профілактичного огляду на антитіла до ВІЛ та маркери вірусних гепатитів.

Пацієнтам основної групи та групи порівняння було проведено комплексне обстеження, що включало: вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, епідеміологічного анамнезу; об'єктивне обстеження за стандартними методиками, що враховує скарги; дані об'єктивного обстеження по системах органів (огляд слизових оболонок, шкірних покривів, пальпацію лімфатичних вузлів, об'єктивне обстеження дихальної, серцево-судинної систем, органів шлунково-кишкового тракту (у тому числі печінки та селезінки), об'єктивне обстеження сечостатевої системи та дослідження неврологічного статусу; комплекс лабораторних досліджень (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, серологічних, молекулярно-генетичних).

Усі хворі були проінформовані про мету та можливі наслідки проведення процедури забору крові для виконання лабораторних досліджень. Після надання інформації та перед обстеженням пацієнти підписали письмову інформовану згоду для участі в дослідженні.

Діагноз хронічного гепатиту В було встановлено відповідно до класифікації

хронічних гепатитів Лос-Анджелес (1994р.) [7], де враховано етіологічний чинник (HBV), фаза перебігу хронічного гепатиту В, ступінь активності за клініко-біохімічними та гістологічними критеріями, ступінь фіброзу. Однак подальшу оцінку та розмежування фаз природного перебігу ХГВ у даному дослідженні було проведено відповідно до класифікації наведеної у протоколі Європейської асоціації вивчення хвороб печінки – EASL-2017 [56]. Природний перебіг ХГВ умовно розподіляють на 5 фаз [35, 56, 66, 69, 71, 105, 122]. А саме: «HBeAg позитивна хронічна інфекція ВГВ», «HBeAg позитивний хронічний гепатит В», «HBeAg негативний хронічний гепатит В» – відповідають фазі реплікації за класифікацією Лос-Анджелес, 1994р.; «HBeAg негативна хронічна інфекція ВГВ», «фаза розрішеної ВГВ інфекції» - відповідають фазі інтеграції за класифікацією Лос-Анджелес, 1994р [7, 56].

У зв'язку із складністю проведення процедури біопсії печінки з метою подальшого визначення стадії морфологічних змін у даному дослідженні було використано індекс APRI [64, 121].

Також було визначено ступінь активності запального процесу за клініко-біохімічними критеріями з розмежуванням за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) на 4 ступені, котрі можна співставити із 4-ма ступенями гепатотоксичності у ВІЛ-інфікованих осіб. Відповідна градація зазвичай застосовується в ході проведення клінічних досліджень з метою розмежувань підвищення рівня АЛТ та рекомендована до використання «Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services» [120]. При чому, відповідно до протоколу ведення пацієнтів із ХГВ EASL-2017 року верхньою межею норми вважається 40 IU/ml [56].

Ступені підвищення АЛТ, АСТ:

- Слабко виражений (mild) – підвищення до 2,5 разів вище від верхньої межі норми;
- Помірно виражений (moderate) – підвищення у 2,5 – 5 разів вище від верхньої межі норми;

- Значно виражений (severe) – підвищення у 5 – 10 разів вище від верхньої межі норми;
- Потенційно загрожує життю (potential life threatening) – підвищення більше ніж у 10 разів вище від верхньої межі норми.

Нами було обрано саме вище згадану градацію ступенів біохімічної активності запального процесу у зв'язку із виникненням парадоксальних підвищень рівнів АЛТ на тлі застосування НІЗТ як у коінфікованих ВІЛ/ХГВ, так і у моноінфікованих ХГВ пацієнтів. Подібні парадоксальні підвищення АЛТ отримали назву «ALT flare». Переважна більшість літературних джерел визначають «ALT flare» - парадоксальне підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 ВМН (верхня межа норми) на тлі застосування ПВТ в перші 12 місяців від початку противірусної терапії, що пов'язане з ефективною противірусною терапією, за умови виключення таких факторів, як відсутність вірусологічної відповіді та медикаментозно-індуковане ураження печінки [37, 65, 85].

Діагноз ВІЛ-інфекція/СНІД було встановлено згідно з переглянутою клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, ВООЗ, 2010 р., де виокремлюється чотири клінічних стадії [2, 18]. Офіційно зареєстровані випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію кодували відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10). Підтвердження (термін лабораторної діагностики – верифікація) діагнозу ВІЛ-інфекції було здійснено на підставі чинного, на момент проведення досліджень, наказу МОЗ № 1141 від 21.12.2010 р. з визначенням сумарних антитіл на етапі скринінгу при дослідженні двох зразків сироватки пацієнта методом імуноферментного аналізу (ІФА) або імунохемілюмінісцентного аналізу (ІХЛ) з подальшим проведенням підтверджувальних тестів з кожним із двох зразків мінімум у двох тест-системах (ІФА 4-го покоління або імуноблот (ІБ) [19].

2.2. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Серед обстежених пацієнтів основної групи переважали чоловіки, яких було 40 (66,67 %) осіб, частка жінок склала 20 (33,35 %) осіб (рис.2.1).

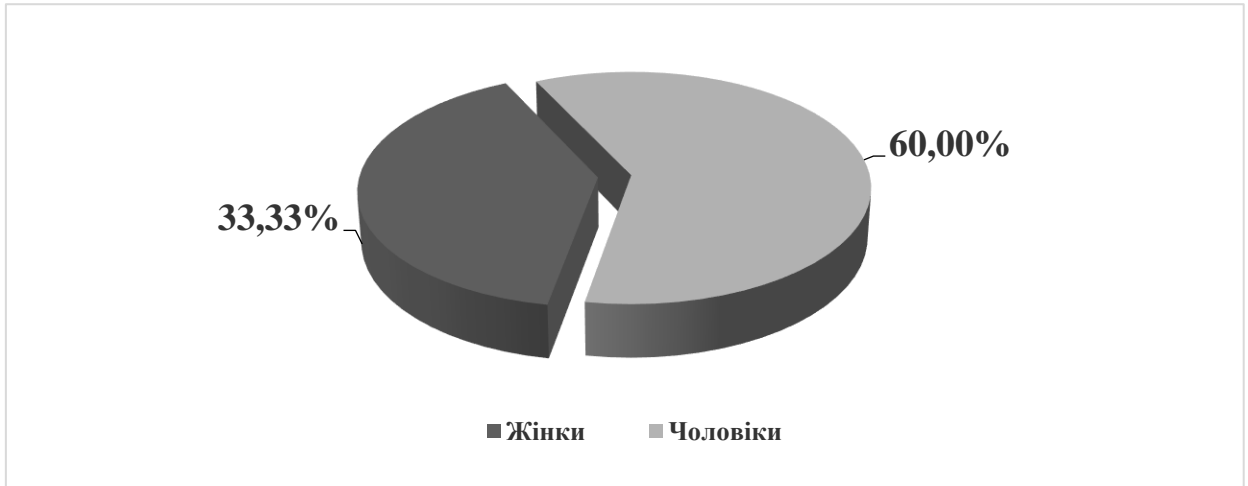


Рис. 2.1 – Статева структура основної групи ВІЛ/ХГВ коінфікованих пацієнтів

Серед пацієнтів групи порівняння частка чоловіків становила 36 (60,00 %) осіб, жінок 24 (40,00 %) осіб (рис. 2.2).

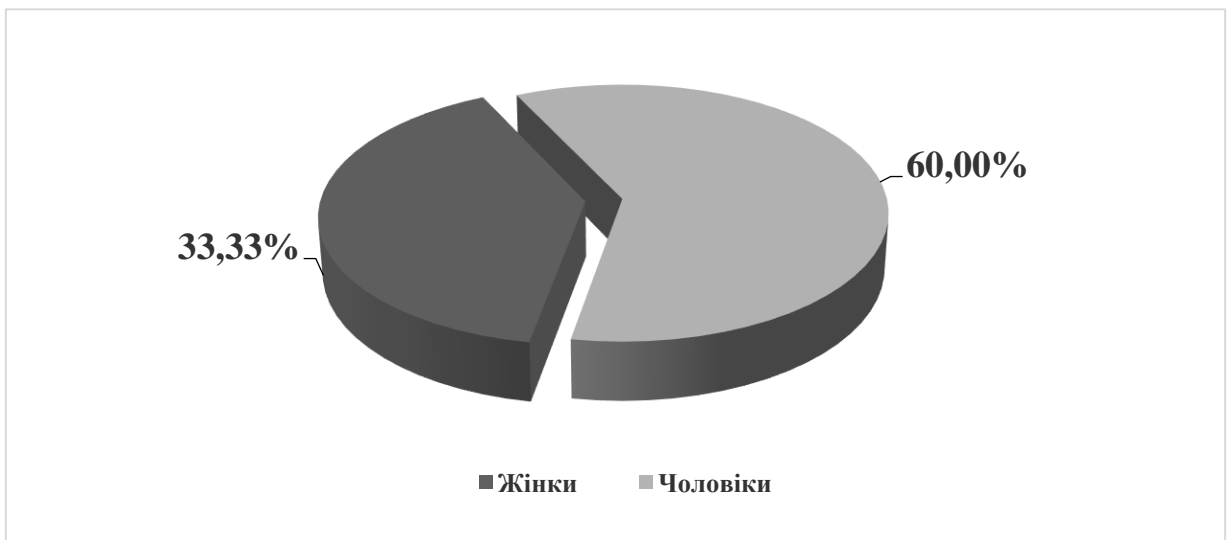


Рис. 2.2 – Статева структура групи порівняння ХГВ моноінфікованих пацієнтів

Не спостерігалось достовірних відмінностей як серед чоловіків, так і серед жінок при порівнянні досліджуваних груп та групи контролю. Тож групи співставні за статтю (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Порівняння статевої структури досліджуваних груп та групи контролю

Стать (Ч/Ж)	Абсолютне значення / %	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГВ (основна), n=60	Хворі на моноінфекцію ВІЛ/ХГВ (порівняння), n=60	Здорові особи (контрольна), n=60
Чоловіки	Абс.	40	36	37
	%	66,67%	60,00%	61,67%
Жінки	Абс.	20	24	23
	%	33,33%	40,00%	38,33%

Примітка:

$p=0,4274$ - різниця між % основної групи та групи порівняння як серед чоловіків, так і серед жінок;

$p=0,5682$ - різниця між % основної групи та контрольної групи як серед чоловіків, так і серед жінок;

$p=0,8227$ - різниця між % групи порівняння та контрольної групи як серед чоловіків, так і серед жінок.

Під час оцінки середнього віку досліджуваних груп та групи контролю не було виявлено достовірних відмінностей за середнім значенням віку оцінюваних груп пацієнтів, що свідчить про однорідність порівнюваних груп за параметром віку (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Порівняння вікової структури досліджуваних груп та групи контролю

Характеристика показника віку досліджуваних груп	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГВ (основна), n=60	Хворі на моноінфекцію ВІЛ/ХГВ (порівняння), n=60	Здорові особи (контрольна), n=60
Mean ± St.dev	34,57 ± 7,99	34,60 ± 9,99	35,25 ± 7,76

Примітка:

$p=0,9855$ - різниця між середнім віком пацієнтів основної групи та групи порівняння;

$p=0,6372$ - різниця між середнім віком пацієнтів основної групи та контрольної групи;

$p=0,6913$ - різниця між середнім віком пацієнтів групи порівняння та контрольної групи;

Для більш детального розподілу пацієнтів коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ за віком було використано класифікацію, що найчастіше використовується при антропогенетичних дослідженнях, затверджена на симпозиумі за віковою морфологією, фізіологією АПН СРСР в 1965 році. А саме 5 вікових груп: до 19 років, 20-29 років, 30-39 років, 40-49 років, 50 років та старше.

Відповідно до отриманих даних найбільша за чисельністю вікова група була 30-39 років – 30 (50,00 %) осіб серед пацієнтів основної та 26 (43,33 %) осіб серед пацієнтів контрольної групи. Вікова група 20-29 років була другою за чисельністю 17 (28,33 %) осіб - основна та 22 (36,67 %) осіб – група порівняння. Вікова група 40-49 років – третьою за чисельністю та нараховувала 9 (15,00 %) осіб та 7 (11,67 %) осіб у основній групі та групі

порівняння відповідно. Четверту позицію займає вікова група старше 50 років 4 (6,67 %) особи та 5 (8,33 %) осіб серед пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГВ та з ХГВ моноінфекцією відповідно. Осіб віком молодше 19 років в складі порівнюваних груп не було (рис. 2.3).

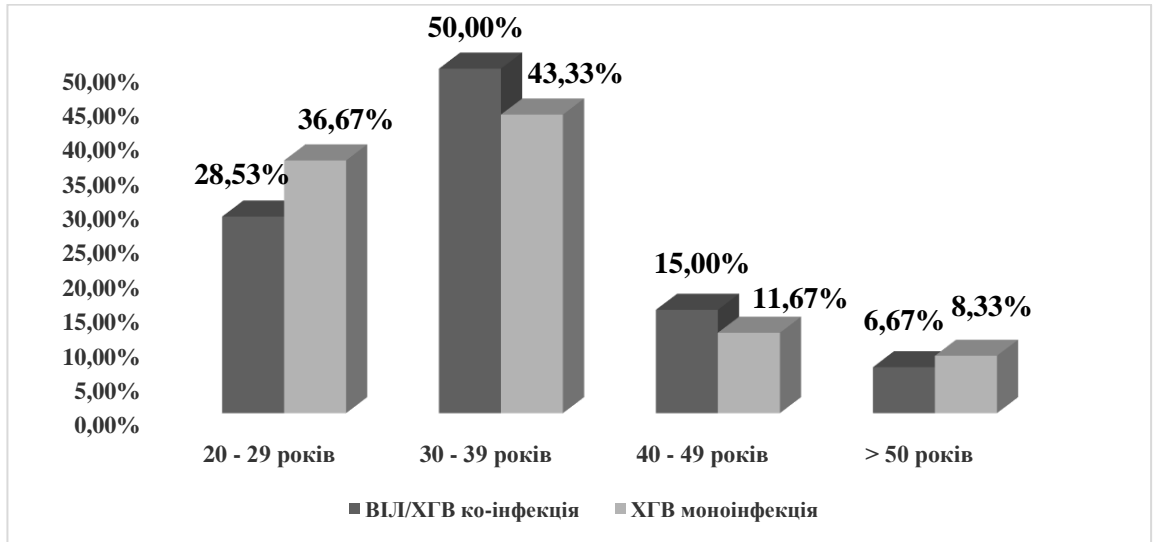


Рис. 2.3 – Розподіл пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГВ моноінфекцією ХГВ за віковими групами

З огляду на статеву-вікову структуру основної групи (табл. 2.3), у віковій групі обстежених хворих (20-29 років) переважали жінки – 52,94 %. Розподіл за статтю в групах 30-39 років та 40-49 років та понад 50 років був з перевагою чоловіків (чоловіки склали 77,33, 77,78 та 75,00 % відповідно до вказаних вікових груп).

Таблиця 2.3 – Статеву-вікову характеристику хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГВ

Вік Стать		≤19 років	20-29 років	30-39 років	40-49 років	≥50 років
		Абс.	0	8	22	7
Чоловіки	%	-	47,06	73,33	77,78	75,00

Вік Стать		≤19 років	20-29 років	30-39 років	40-49 років	≥50 років
Жінки	Абс.	0	9	8	2	1
	%	-	52,94	26,67	22,22	25,00
Всього	Абс.	0	17	30	9	4
	%	-	100,00	100,00	100,00	100,00

Статеві-вікова структура групи порівняння (табл. 2. 4) характеризується переважанням чоловіків у всіх вікових групах, окрім групи 40 – 49 років, де переважали жінки – 57,14 %. Так у групах 20 – 29 років, 30-39 років та ≥50 років чоловіки переважали та їх частка становила 59,09, 61,54 та 80,00 % відповідно. Пацієнтів віком ≤19 років включено не було, як і до основної групи (табл. 2. 3).

Таблиця 2.4 – Статеві-вікова характеристика хворих на моноінфекцію ХГВ

Вік Стать		≤19 років	20-29 років	30-39 років	40-49 років	≥50 років
Чоловіки	Абс. (36)	0	13	16	3	4
	%	-	59,09	61,54	42,86	80,00
Жінки	Абс. (24)	0	9	10	4	1
	%	-	40,91	38,46	57,14	20,00
Всього	Абс. (60)	0	22	26	7	5
	%	-	100	100	100	100

Було встановлено основні шляхи передачі ВІЛ-інфекції та гепатиту В у групах коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ, після проведеного ретельного епідеміологічного аналізу, з урахуванням усього спектру можливих шляхів та факторів передачі [5, 29, 57]. Варто зазначити, що шляхи передачі як у ВІЛ-інфекції, так і у вірусного гепатиту В ідентичні: статевий (незахищені гетеро- та гомосексуальні стосунки), парентеральний

(споживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом, медичні маніпуляції та оперативні втручання, немедичні маніпуляції – татуювання, пірсинг). У основній групі найбільш поширеним шляхом інфікування виявився статевий шлях інфікування 45 (75,00 %) осіб, при чому переважно гетеросексуальний. Частка ж парентерального шляху серед пацієнтів основної групи склала 15 (25,00 %) осіб, всі випадки внаслідок вживання ін'єкційних наркотичних речовин. Усі пацієнти основної групи, які інфіковані парентеральним шляхом 100 % чоловіки (табл. 2. 5).

Серед пацієнтів групи порівняння розподіл за шляхами інфікування становив: 20 (33,33 %) осіб – парентеральний, серед них 9 жінок та 11 чоловіків; при чому 15 осіб із 20 пов'язували інфікування із медичними парентеральними процедурами, оперативними втручаннями та гемотрансфузіями, натомість лише 2 з 20 – із споживанням ін'єкційних наркотиків, 2 – з професійним контактом, 1 – з немедичними парантеральними процедурами. На статевий шлях передачі вказували 40 (66,67 %) особи групи порівняння (табл. 2. 5).

Таблиця 2.5 – Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за шляхами інфікування

Шляхи інфікування	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГВ, n=60		p	Хворі на моноінфекцію ХГВ, n=60	
	Абс.	%		Абс.	%
Парентеральний, n=35	15**	25,00	p* =0,3362	20***	33,33
Статевий, n=85	45**	75,00	p* =0,3362	40***	66,67

Примітка:

p*=0,3362- різниця між % пацієнтів основної групи та групи порівняння, що інфікувались статевим та парентеральним шляхами;

p**<0,001 - різниця всередині основної групи;

p***<0,001 - різниця достовірна всередині групи порівняння.

Достовірних відмінностей між групами коінфікованих та моноінфікованих пацієнтів по парентеральному та статевому шляхах інфікування виявлено не було ($p=0,3362$). Таким чином, спостерігаємо достовірне переважання статевого шляху передачі вірусного гепатиту В, як у групі хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГВ – 75,00 % ($p<0,001$), так і в групі хворих на моноінфекцію ХГВ – 66,67 % ($p<0,001$), що відповідає світовій тенденції шляхів передачі як ВГВ так і ВІЛ-інфекції [5, 29, 57].

З метою проведення подальшого аналізу було здійснено збір епідеміологічного анамнезу та встановлення терміну інфікування ВІЛ та ХГВ групі пацієнтів коінфікованих ВІЛ/ХГВ та ХГВ в групі моноінфікованих пацієнтів.

Враховуючи те, що і ВІЛ і вірусний гепатит В мають ідентичні шляхи інфікування – статевий та парентеральний, та зважаючи на одночасне обстеження пацієнтів як на ВІЛ-інфекцію, так і на маркери вірусних гепатитів за протоколом МОЗ України [2, 18], та беручи до уваги проведений аналіз амбулаторних карт пацієнтів, прийнято рішення розподіляти пацієнтів за тривалістю коінфекції ВІЛ/ХГВ з урахуванням п'яти-річних проміжків, окремо виділивши пацієнтів з орієнтовним часом інфікування – 1 рік. При розподілі враховувались дані епідеміологічного анамнезу, та дату встановлення ВІЛ та ХГВ.

Тож, пацієнти основної групи були розподілені на групи з різним терміном тривалості коінфікування ВІЛ/ХГВ. Згідно з отриманими нами даними пацієнти з передбачуваною тривалістю захворювання 1 рік склали 21,67 % (13 осіб), 2-4 роки – 40,00 % (24 особи), 5-10 років – 35,00 % (21 особа), 11-15 років – 3,33 % (2 особи), понад 15 років – 0 % (рис. 2. 4.). Тривалість ВІЛ/ХГВ коінфекції складала від 1 – 12 років та Me (Q1 – Q3) становить 3 (2 – 5) років.

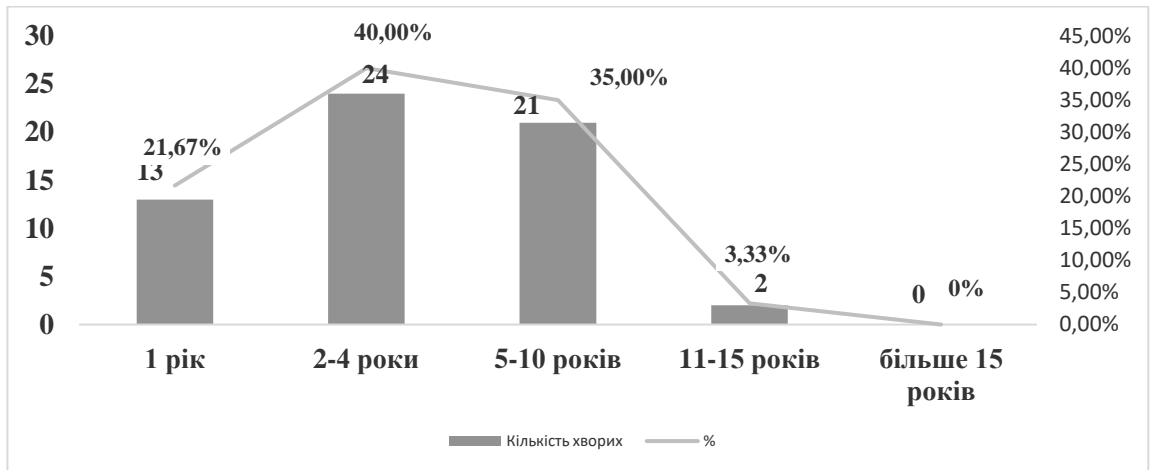


Рис. 2.4 – Розподіл ВІЛ/ХГВ ко-інфікованих за тривалістю захворювання

Пацієнти групи порівняння з моноінфекцією ХГВ також були розподілені за тривалістю лікування за таким самим принципом, як і пацієнти основної групи. При розподілі також враховувались дані епідеміологічного анамнезу та дата встановлення ХГВ. Відповідно до отриманих даних пацієнтів з передбачуваною тривалістю захворювання 1 рік не було – 0 %, 2-4 роки – 15,00 % (9 осіб), 5-10 років – 71,67 % (43 особи), 11-15 років – 10,00 % (6 осіб), понад 15 років – 3,33 % (2 особи) (рис. 2. 5.). Середня тривалість хронічного гепатиту В становила від 2 – 24 років та Me (Q1 – Q3) становить 6 (5 – 8) роки.

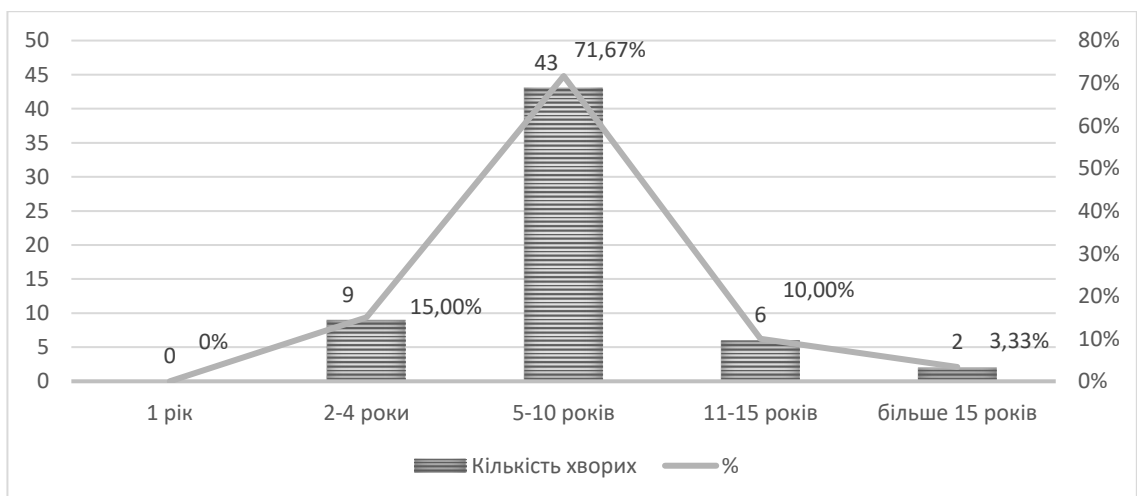


Рис. 2.5 – Розподіл ХГВ моноінфікованих за тривалістю захворювання

Таким чином, середня тривалість інфікування ХГВ у пацієнтів з моноінфекцією 6 (5–8) є достовірно довшою ніж середня тривалість інфікування ХГВ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГВ 3 (2–5) роки ($p < 0,001$).

З метою оцінки базових характеристик пацієнтів основної групи було здійснено також аналіз таких показників та характеристик, як: рівень вірусного навантаження ВІЛ (коп/мл), рівень CD4+ (кл/мкл) та основний спектр клінічних проявів ВІЛ-інфекції у коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів (рис. 2. 6., рис. 2. 7., таб. 2. 4.).

Рівень вірусного навантаження ВІЛ, Me (Q1 – Q3) становив 30446 (12688 – 125951) коп/мл з розмахом значень від мінімального 130 коп/мл до максимадьного 2061556 коп/мл. Більшість пацієнтів основної групи – 61,67 % мали низький та середній рівень вірусного навантаження ВІЛ – на рівні до 100000 коп/мл, 38,33 % мали високе вірусне навантаження ВІЛ зі значенням більше 100000 копій/мл. Відмінності достовірні ($p = 0,0088$).

Для характеристики рівня CD4+ ВІЛ/ХГВ коінфікованих пацієнтів до лікування проведено їх групування у відповідності до ключових значень CD4+, зазначених у міжнародних та вітчизняному протоколах [19, 56]. Аналізуючи показник CD4+ у коінфікованих пацієнтів спостерігається наступна тенденція (рис.2.6), а саме: кількість пацієнтів із рівнем CD4+ > 500 кл/мкл становила 18,33 %, CD4+ 350 – 500 кл/мкл 36,67 %, CD4+ < 350 кл/мкл – 45,00 % відповідно. При чому, різниця у відсотках між відсотком пацієнтів із CD4+ < 350 кл/мкл та CD4+ > 500 кл/мкл була достовірною ($p < 0,001$). Вказана тенденція спостерігається у переважній більшості ВІЛ-позитивних пацієнтів, до початку високоактивної антиретровірусної терапії, що непрямо свідчить про пізнє діагностування ВІЛ-інфекції, а саме на етапах III – IV клінічних стадій. З метою уточнення подібного припущення було проаналізовано спектр виявлених опортуністичних інфекцій та віднесення пацієнтів до відповідних клінічних стадій.

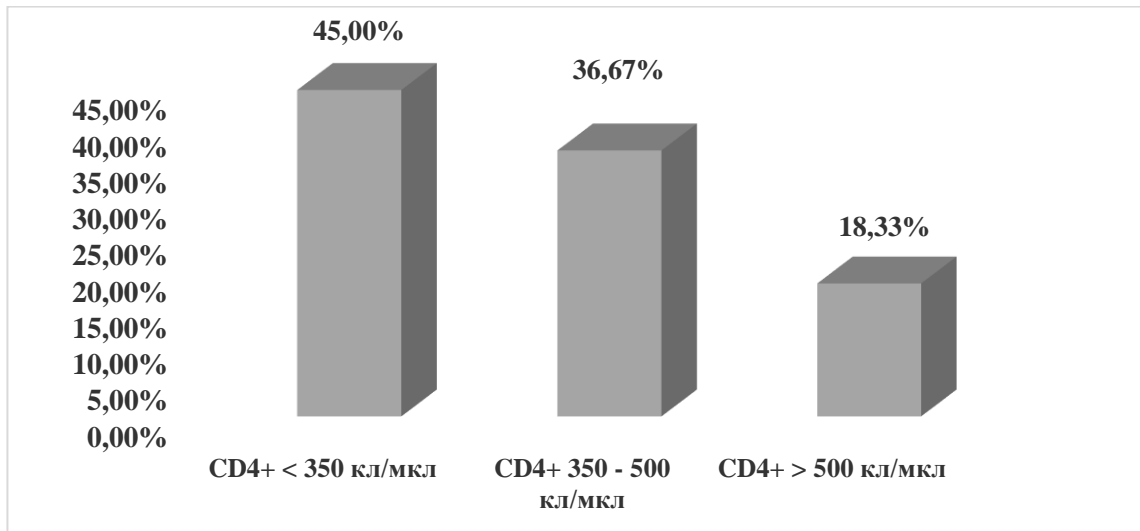


Рис. 2.6 - Розподіл ВІЛ/ХГВ ко-інфікованих за рівнем CD4+

Примітка:

$p < 0,05$ між відсотком пацієнтів із CD4+ <350 кл/мкл та CD4+ >500 кл/мкл та відсотком пацієнтів із CD4+ 350 – 500 кл/мкл та CD4+ >500 кл/мкл;

$p < 0,05$ між відсотком пацієнтів із CD4+ <350 кл/мкл та CD4+ 350 – 500 кл/мкл.

Нижче (рис. 2. 7.) наведено розподіл пацієнтів основної групи за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції відповідно до клінічної класифікації ВОЗ, затвердженої до використання в Україні діючим клінічним протоколом АРТ у дорослих та підлітків [2, 18]. Таким чином, III (20,00 %) та IV (43,34 %) клінічні стадії разом склали 63,34 %, II клінічну стадію встановлено у 28,33 % пацієнтів та, зрештою, I клінічну стадію – 8,33 % пацієнтів (рис. 2. 7.).

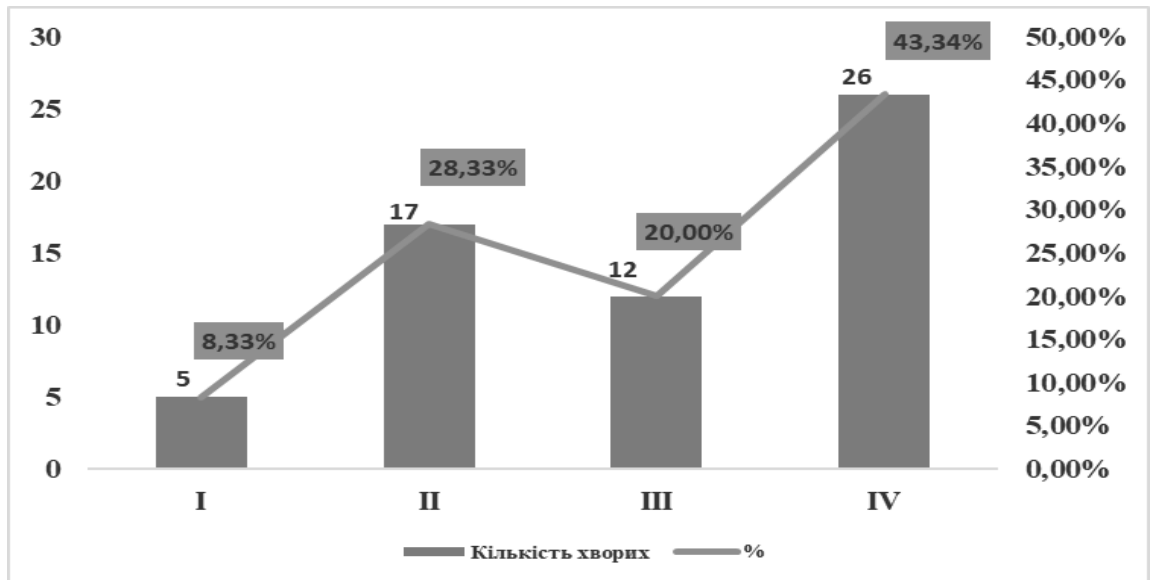


Рис.2.7 – Розподіл ВІЛ/ХГВ коінфікованих за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції

Серед обстежених коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів було виявлено 15 опортуністичних інфекцій та станів, при чому у пацієнтів з III – IV клінічним стадіями було виявлено зазвичай більше однієї опортуністичної інфекції. Також наведено перелік клінічних проявів ВІЛ-інфекції (табл. 2. 6), котрі було діагностовано у пацієнтів основної групи.

Таблиця 2.6 – Основний спектр клінічних проявів та СНІД-індикаторних захворювань у хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГВ

Основні клінічні прояви та СНІД-індикаторні захворювання	Хворі на ВІЛ (абс.)	Хворі на ВІЛ (%)
1	2	3
Персистуюча генералізована лімфаденопатія	40	66,67
Ангулярний хейліт	32	53,33
Оперізуєчий лишай	1	1,67
Грибкові ураження нігтів (оніхомікоз)	2	3,33
Грибкові ураження шкіри (мікоз шкіри)	6	10,00

Основні клінічні прояви та СНІД-індикаторні захворювання	Хворі на ВІЛ (абс.)	Хворі на ВІЛ (%)
1	2	3
Себорейний дерматит	7	11,67
Ротоглотковий кандидоз	41	68,33
Волосиста лейкоплакія язика	3	5,00
Бактеріальні пневмонії	6	10,00
Легеневий туберкульоз	13	21,67
Позалегеневий туберкульоз (лімфатичних вузлів, плеврит)	2	3,33
Немотивована втрата маси тіла (понад 10% протягом 6 місяців), у т.ч. синдром виснаження (ВІЛ-кахексія)	16	26,67
Криптококовий менінгіт	1	1,67
ВІЛ-асоційована енцефалопатія	4	6,67
Токсоплазмоз ЦНС	6	10,00

Серед опортуністичних інфекцій, що відносяться до IV клінічної стадії було виявлено: туберкульоз у 15 хворих (25,00 %), серед них легеневий туберкульоз був діагностований у 13 осіб (21,67 %) та туберкульоз лімфатичних вузлів і плеврит туберкульозної етіології у 2 осіб (3,33 %), немотивована втрата маси тіла більше 10 % (у тому числі синдром виснаження) у 16 осіб (26,67 %), криптококовий менінгіт – 1 особа (1,67 %), ВІЛ-асоційовану енцефалопатія – 4 особи (6,67 %), токсоплазмоз ЦНС – 6 осіб (10,00 %). Слід також зазначити, що усі випадки туберкульозу були у вигляді залишкових змін перенесеного туберкульозу (ЗЗТБ), перенесеного в анамнезі.

До III клінічної стадії відносились наступні інфекції та стани: ротоглотковий кандидоз виявлено у 41 пацієнта (68,33 %), бактеріальну пневмонію діагностовано у 6 пацієнтів (10,00 %), волосиста лейкоплакія язика

у 3 пацієнтів (5,00 %).

Серед станів II клінічної стадії перше місце займав ангулярний хейліт – 32 випадки (53,33 %), себорейний дерматит – 7 випадків (11,67 %), мікоз шкіри – 6 випадків (10,00 %), оніхомікоз – 2 випадки (3,33 %), оперізуючий лишай (1,67 %).

До I клінічної стадії відноситься персистуюча генералізована лімфоаденопатія, котра була виявлена у 40 пацієнтів (66,67 %).

Слід також зазначити, що за наявності опортуністичних інфекцій, що відносяться до різних клінічних станів, клінічну стадію виставляють відповідно до наявної найважчої опортуністичної інфекції.

Тож, у одного пацієнта одночасно можна діагностувати кілька опортуністичних інфекцій.

Таким чином, у одного пацієнта одночасно було діагностовано кілька опортуністичних інфекцій.

2.3. Методи дослідження

2.3.1. Епідеміологічні методи дослідження

Серед епідеміологічних методів дослідження в роботі було застосовано проспективний оперативний та ретроспективний епідеміологічний аналіз. Детальне вивчення епідеміологічного анамнезу дозволило встановити тривалість ко-інфекції ВІЛ/ХГВ та моноінфекції ХГВ та ймовірні шляхи передачі ВІЛ-інфекції та вірусного гепатиту В.

2.3.2. Клінічні та лабораторні методи дослідження

Було проведено комплексне обстеження хворих, що включало вивчення скарг, вивчення анамнезу захворювання, анамнезу життя, епідеміологічного анамнезу як найближчого, так і віддаленого, здійснення об'єктивного (фізикального) обстеження пацієнтів за загальною методикою з метою з'ясування наявності чи відсутності основних клінічних симптомів чи

синдромів, а саме: астено-вегетативного синдрому, артралгій та болю в кістках, шкірних проявів у вигляді висипки та зуду, диспепсичних проявів у вигляді зниження апетиту та періодичної нудоти чи важкості в правому підребер'ї. А також було здійснено комплекс лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, серологічних, молекулярно-генетичних) досліджень.

Діагноз хронічного вірусного гепатиту В було встановлено згідно з класифікацією, прийнятою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994) [7].

Верифікацію діагнозу ХГВ було проведено на підставі виявлення в сироватці крові хворих HBV-DNA якісним та кількісним методом.

Для визначення особливостей клінічного перебігу, фази природного перебігу та динаміки лікування хронічного гепатиту В у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГВ та моноінфекцію ХГВ були використані наступні методи:

- визначення активності АЛТ до лікування та в часових проміжках ≤ 6 місяців, $> 6 \leq 12$ місяців, > 12 місяців після початку лікування НІЗТ та АСТ в сироватці крові до лікування за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Vitalab Flexor (референтне значення – до 40 Од/л);

- визначення серологічних маркерів HBV (HBsAg, анти HBsAg total, анти HBcor total, HBeAg, анти HBeAg total) за допомогою імуноферментного аналізу та спектрофотометра «Sanrise RC» до лікування;

- кількісне визначення HBsAg за допомогою імунохемилюменісцентного аналізу тест-системи «HBsAg Architect Kit (6C36)» компанії «Abbott Laboratories» з використанням автоматичного аналізатора «Architect» (чутливість – 0,05 МО/мл) до лікування та в часових проміжках ≤ 6 місяців, $> 6 \leq 12$ місяців, > 12 місяців після початку лікування НІЗТ;

- кількісне визначення HBV DNA до лікування за допомогою системи ПЛР в реальному часі m2000rt Instrument System компанії Abbott Molecular Inc., USA до лікування та через 6 місяців після початку лікування нуклеоз(т)идними аналогами зворотної транскриптази;

- визначення біохімічного індексу APRI для оцінки проявів фіброзу за формулою: $APRI = (AST / (\text{верхня межа } AST)) * 100 / \text{тромбоцити } (10^9/\text{л})$ до лікування [64, 121]. Відповідно до визначеного коефіцієнту, пацієнти були віднесені до чотирьох ступенів фіброзу за системою METAVIR (Франція, 1994) ґрунтуючись на «точках відсічення» (cutoff score): F0-1 – відсутність фіброзу – індекс APRI становить $< 0,5$; F2 – значний фіброз – індекс APRI становить $0,5 - 0,8$ (чутливість 70 – 63 %, специфічність 60 – 74 % відповідно); F3 – просунутий фіброз - індекс APRI становить $0,8 - 1$ (чутливість 55,6 – 50 %, специфічність 74,2 – 83 % відповідно); F4, що відповідає цирозу - індекс APRI становить >1 (чутливість 66,1 %, специфічність 73,5 % відповідно).

Верифікацію діагнозу ВІЛ-інфекція було проведено на підставі виявлення в сироватці крові анти-НІВ імуноферментним методом на тест-системах ІФА на спектрофотометрі з довжиною хвилі від 340 нм – 750 нм (Sanrise RC, Швейцарія) та/або імунохемилюмінісцентним методом на тест-системах компанії «Abbott Laboratories» з використанням автоматичного аналізатора «Architect» (чутливість – 0,05 МО/мл) з подальшим проведенням підтверджуючих досліджень з двома позитивними, під час проведення скринінгу, зразками сироватки відповідно до чинного законодавства [19].

Стадія ВІЛ-інфекції була встановлена згідно класифікації ВООЗ 2010 р. [2]. З метою оцінки перебігу ВІЛ-інфекції:

- визначення вірусного навантаження ВІЛ за допомогою ПЛР аналізатора в реальному часі m2000rt Instrument System компанії Abbott Molecular Inc., USA до лікування та через 6 місяців після початку ВААРТ із застосуванням НІЗТ;

- визначення стану клітинного імунітету (CD4+) за допомогою методу проточної цитофлюориметрії та проточного цитометра EPICS-XL (діапазон визначення від 1 кл/мкл і більше, розмір клітин 1 – 40 мкм) до лікування та через 1 – 3 місяців після початку ВААРТ, що містить у складі НІЗТ з подвійною активністю щодо ВІЛ та ХГВ.

З метою виключення інфікування вірусами гепатиту С та D пацієнтів

основної групи та групи порівняння виконано визначення серологічних маркерів HCV (анти HCV total) HDV (анти HDV total) за допомогою імуноферментного аналізу з використанням спектрофотометра «Sanrise RC, Швейцарія».

Усім коінфікованим ВІЛ/ХГВ пацієнтам, що увійшли до складу основної групи після верифікації діагнозу та проведення базового обстеження було призначено ВААРТ з подвійною активністю щодо ВІЛ-інфекції та ХГВ із обов'язковим застосуванням НІЗТ в складі комбінованої терапії (TDF/3ТС або TDF/FTC) та третього компонента, залежно від клінічних потреб ВІЛ-інфікованого пацієнта. Усім моноінфікованим пацієнтам, що увійшли до складу групи порівняння після верифікації діагнозу та проведення базового обстеження було призначено ПВТ ХГВ із застосуванням НІЗТ, а саме TDF.

Вище зазначені дослідження, а також призначення ВААРТ та ПВТ було нами здійснено на базі КНП «Вінницький обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом ВОР», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниці.

Отримані дані реєстрували в спеціально розроблених реєстраційних картах, а також заносили до комп'ютерної бази даних в програмі Excel.

Методологія проведення серологічних, імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень.

Серологічне дослідження методом імуноферментного аналізу.

Імуноферментний аналіз (ІФА) було проведено з метою визначення маркерів HBV (anti HBcAg IgG, HBeAg, anti HBeAg, anti HBsAg), HDV (anti HDV), HCV (anti HVCV total), антитіла до ВІЛ з використанням спектрофотометра «Sanrise RC, Швейцарія» з використанням тест систем виробництва АТЗТ «ДІАПРОФМЕД», Україна. Результати було отримано в одиницях оптичної щільності з діапазоном очікуваних значень 340 – 750 нм.

Серологічне дослідження методом імунохемілюмінісцентного аналізу.

Імунохемілюменісцентний аналіз (ІХЛІА) був застосований з метою проведення кількісного визначення HBsAg (IU/ml) з використанням автоматичного аналізатора «Architect» (чутливість – 0,05 IU/ml) та тест системи «HBsAg Architect Kit (6C36)» компанії «Abbott Laboratories, Ireland» відповідно до інструкції виробника. Кількісне визначення HBsAg за допомогою ІХЛІА є повністю автоматизованим двоступеневим імунологічним аналізом із використанням технології хемілюмінесцентних мікрочастинок, які застосовуються для кількісного визначення HBsAg у сироватці та плазмі людини. На першому етапі відбувається поєднання зразка сироватки та парамагнітних мікрочастинок, що вкриті анти-HBs. Таким чином, присутній у зразку HBsAg зв'язується з мікрочастинками, що вкриті анти-HBs. Після промивання, на другому етапі додається кон'югат анти-HBs, мічений акридинієм. Після чергового циклу промивання до реакційної суміші додається претригерний та тригерний розчини. В результаті отримуємо хемілюмінесцентну реакцію, котра вимірюється у відносних оптичних одиницях (RLU). Існує прямий зв'язок між кількістю HBsAg у зразку та RLU, виявленими, що виявлені оптичною системою ARCHITECT i *. Концентрація поверхневого антигену гепатиту В у зразку визначається за допомогою попередньо створеної калібрувальної кривої ARCHITECT HBsAg. Якщо концентрація зразка більше ніж або дорівнює 0,05 МО/мл, зразок вважається таким, що містить HBsAg.

Система «ARCHITECT i» запрограмовано виконує наступні процедури: переміщує носій зразка до точки аспірації; встановлює реакційний резервуар (PP) у процес виконання реакції; аспірує та передає зразок у PP; висуває PP на одне положення і переносить мікрочастинок в PP; змішує, інкубує та промиває реакційну суміш; подає кон'югант до PP; змішує, інкубує та промиває реакційну суміш; додає претригерні та тригерні розчини; вимірює хемілюмінесцентну емісію для визначення присутності HBsAg у зразку;

аспірує вміст РР до рідких відходів та вивантажує РР до твердих відходів; обчислює результат.

Процедури розведення зразків. Зразки зі значенням HBsAg, що перевищує 250 МО / мл, позначені кодом «> 250,00 МО / мл» можуть бути розведені ручним способом. Рекомендоване розведення для аналізу ARCHITECT HBsAg становить 1: 500. Рекомендується розведення не більше 1: 999. Додаємо 25 мкл зразка пацієнта до 475 мкл розчинника HBsAg ARCHITECT. Для отримання розчину з розведенням 1:20. Додаємо 20 мкл отриманого розчину з розведенням 1:20 до 480 мкл розчинника HBsAg ARCHITECT для отримання розведення 1: 500. Виводимо коефіцієнт розведення на екран управління замовленнями у графу «Пацієнт» або «Контроль». Система використовуватиме цей коефіцієнт розведення для автоматичного обчислення концентрації зразка до розведення і повідомить про результат. Розведення слід проводити лише для зразків зі значенням більше 0,05 МО/мл.

Імунологічне дослідження методом проточної цитофлюорометрії.

Визначення стану клітинного імунітету за допомогою методу проточної цитофлюорометрії та проточного цитометра EPICS-XL (діапазон визначення від 1 кл/мкл і більше, розмір клітин 1 – 40 мкм).

Молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції.

Визначення вірусного навантаження ВІЛ та кількісне визначення HBV-DNA було проведено за допомогою ПЛР в реальному часі m2000rt Instrument System компанії Abbott Molecular Inc., USA (діапазон визначення 40-10000000 копій/мл).

2.3.3. Методи статистичної обробки матеріалу.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології

Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

У випадку правильного розподілу кількісних даних було розраховано середню арифметичну величину (M) та середнє квадратичне відхилення (σ), в ході оцінки якісних ознак було розраховано частоту прояву (%). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Ст'юдента для незалежних величин. Для якісних даних, що представлені у відсотках – за допомогою критерію відповідності Пірсона (χ^2) та точного метода Фішера. У випадках неправильного розподілу даних було застосовано медіану (Me) та міжквартильний інтервал ($Q1 - Q3$). Достовірність різниці між двома незалежними вибірками визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні, між трьома та більше незалежними вибірками – за допомогою H-критерія Краскела-Уолліса, між двома пов'язаними вибірками – за допомогою критерія Фрідмана, між трьома і більше пов'язаними вибірками – за допомогою критерія Вілкоксона.

З метою оцінки вірогідності взаємозв'язків між більше ніж двома змінними було здійснено кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

Математичне моделювання було проведено на базі кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ ім. М.І. Пирогова під керівництвом д. мед. н, професора О. М. Очередька. Було створено модель прогнозування наслідків перебігу та лікування у хворих на хронічний гепатит В з ко-інфекцією ВІЛ за кількісним вмістом HBsAg.

Аналітичний програмний модуль написано мовами Stan і R з використанням MCMC алгоритмів. Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету Stan. Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA. Усі

наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакети GRAPHICS, GRDevices, GGplot2). Текст програмних модулів разом з деталізацією застосування наведений в Додатку Б. Вони працюють в середовищі R. Для цього текст програми слід скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду обробляється процесором Stan, який активується з передачею даних через call «*stan*» пакету *rstan* системи R. Результати симуляцій повертаються в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу stan (в тексті програмного модулю об'єкт позначено як «fit» та «fitForecast»).

Потужність MCMC методології полягає в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики. Це одна із суттєвих переваг, яка доклала до швидкої популярності аналізу даних за MCMC алгоритмами. Класично виділяються значення 5% (0,05), 50% (медіана як найбільш типове значення) і 95% (0,95) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів. Використано 4 ланцюга MCMC. Конвергенцію ланцюгів Маркова оцінювали на основі статистики Rhat, значення якої близько 1 є свідченням гарної конвергенції. Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів моделі прогнозу наведені в таблицях 2-4 відповідного розділу.

Періоди досягнення порогового рівня $\log_{10} \text{HbsAg} \leq 2$ описані розподілом Вейбулла, двопараметричний розподіл з параметром шкалювання та форми.

$$f(y|\alpha, \sigma) = \frac{\alpha}{\sigma} \left(\frac{y}{\sigma}\right)^{\alpha-1} e^{-(y/\sigma)^\alpha}$$

Регресійні ефекти факторів формували лінійний предиктор, і введені у функцію правдоподібності через функцію щільності розподілу Вейбулла:

через параметр шкалювання σ

Деталі композиції функції правдоподібності і використані алгоритми наведені у відповідному розділі. Оцінка параметрів здійснювалась на основі

$$\sigma_i = \exp\left(-\frac{\mu + X_i^T \beta}{\alpha}\right)$$

апостеріорних розподілів, які відрізняються асиметричністю і великою довжиною хвостів. Для тестів ефектів використані Z критерій та довірчі інтервали. Усі прийняті гіпотези з надійним запасом достовірності, навіть якщо крайні (0.025 і 0.975) центилі і дещо захоплювали 0.

Прогноз здійснювався на ланцюгах згенерованих параметрів, що забезпечило реалістичність прогнозу, напр., середній очікуваний час досягнення порогу для пацієнта оцінювався на основі 4000 можливих сполучень параметрів моделі, що не суперечать даним і експертним знанням. 4000 очікуваних середніх розраховані за формулою першого моменту розподілу Вейбулла:

$$\mu = \sigma \cdot \Gamma\left(1 + \frac{1}{\alpha}\right)$$

де σ - параметр шкалювання, α - параметр форми. Фактично цю роботу робили 4000 функцій, об'єднаних в тіббл.

З апостеріорного розподілу 4000 значень μ знаходилось середнє і 0.025 та 0.975 центилі, наведені на графіках прогнозу досягнення порогу з використанням кривих «виживання». Останні теж побудовані за 4000 функцій виживання, об'єднаних в тіббл наряду з попередніми функціями. Функції виживання побудовані за формулою виживання властиву проміжкам за розподілом Вейбулла:

$$S(t | x) = \exp \cdot \left(-\frac{t}{\sigma_i} \right)^\alpha$$
$$\sigma_i = \exp \left(-\frac{\text{const} + x\beta}{\alpha} \right)$$

Перевагою над традиційною оцінкою часу є отримання середнього з апостеріорного розподілу усіх можливих індивідуальних функцій розподілу часу настання події. Відповідно межі довірчого інтервалу відповідають реально очікуванім. Тексти програмних модулів належать дисертанту.

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях [11]:

1. Мороз Л.В., Матковський І.А., Мельник Т.О. Частота визначення маркерів вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. Проблеми військової охорони здоров'я. 2013. № 39. С. 249–257.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Хронічний гепатит В залишається одним з основних опортуністичних захворювань печінки у хворих з ВІЛ – інфекцією та чинником смерті у даної групи хворих. Виражений імуносупресивний стан пацієнтів впливає на перебіг ХГВ. Тому на першому етапі нашого дослідження було проведено виявлення особливостей клінічного перебігу та зміни основних лабораторних показників у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

3.1 Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ

Згідно отриманих нами даних у хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ спостерігалася більш виражена клінічна картина захворювання в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією ХГВ. Так, найчастіше у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції виявлялися ознаки астеновегетативного синдрому, що проявлявся надмірною загальною слабкістю та підвищеною втомлюваністю (80,00% - 48 осіб), та були в 1,45 рази більше ніж серед хворих з моноінфекцією ХГВ (55,00% 33 особи) (табл. 3.1).

Диспепсичний синдром з проявами важкості в правому підребер'ї в 2,42 рази частіше виявлявся у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ніж у хворих з моноінфекцією ХГВ. Скарги на періодичну нудоту та зниження апетиту хворі з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції також пред'являли частіше, але вже в 2,47 рази.

Таблиця 3.1 – Основні клінічні прояви у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції

Клінічні синдроми та симптоми	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60)		Моноінфіковані ХГВ (n=60)	
	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний (загальна слабкість, втомлюваність)	48	80,00%*	33	55,00%*
Артралгії, біль в кістках	15	25,00%*	3	5,00%*
Шкірні прояви (висипка, зуд)	12	20,00%*	3	5,00%*
Диспептичний (важкість в правому підребер'ї)	41	68,33%**	17	28,33%**
Диспептичний (періодична нудота, зниження апетиту)	37	61,67%**	15	25,00%**

Примітки:

* $p < 0,05$ – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ;

** $p < 0,001$ – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ.

У значно меншій кількості пацієнтів були скарги артралгії та біль в кістках, лише у чверті хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекцій, що було в 5,00 разів більше ніж серед хворих з ХГВ. Шкірні прояви у вигляді висипки та скарги на свербіж шкіри спостерігалися у незначній кількості хворих обох груп, але також частіше серед пацієнтів з коінфекцією, в 4,00 рази.

Під час нашого дослідження було встановлено значний відсоток відхилень від референтного інтервалу основних показників синдромів цитолізу серед хворих обох груп (основної та співставлення) (табл. 3.2). Однак, серед коінфікованих хворих пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ в

сироватці крові було в 1,15 рази більше, ніж серед пацієнтів з моноінфекцією. Ще більшою була різниця стосовно іншого показника синдрому цитолізу. Так, рівень загального білірубину в сироватці крові перевищував референтний інтервал у більше ніж половини хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, що було 2,25 рази частіше, ніж серед пацієнтів з ХГВ.

Таблиця 3.2 – Частота відхилень від референтного інтервалу основних показників синдромів цитолізу та холестазу у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції

Біохімічні показники	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60)		Моноінфіковані ХГВ (n=60)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
АЛТ > 40 IU/ml	38	63,33%	33	55,00%	p* = 0,0013
АСТ >40 IU/ml	42	70,00%	34	56,67%	p**= 0,1149
Загальний білірубін >20,5 мкмоль/л	36	60,00%*	16	26,67%*	p***<0,001

Примітки:

При порівнянні ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих:

1. p* = 0,0013 – за показником АЛТ;
2. p** = 0,1149 – за показниками АСТ;
3. p*** < 0,001 – за показником білірубину.

Майже три чверті пацієнтів в групі з коінфекцією мали підвищений рівень такого показника холестазу, як рівень АСТ в сироватці крові, однак, достовірної різниці з групою моноінфекції не було виявлено.

Проведений нами подальший аналіз встановив, що рівень АЛТ в сироватці крові, як основного показника синдрому цитолізу, у пацієнтів з коінфекцією був в 1,55 рази вищим в порівнянні зі здоровими особами та в 1,14

рази – з хворими на моноінфекцію ХГВ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Основні показники синдромів цитолізу та холестазу у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції

Групи Біохімічні показники	Здорові особи (n=60) Me (Q1 – Q3)	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60) Me (Q1 – Q3)	Моноінфіковані ХГВ (n=60) Me (Q1 – Q3)
АЛТ (IU/ml) *	30,2 (22,95 – 35,63)	46,89 ** (36,50 – 63,72)	41,00 ** (26,00 – 45,00)
АСТ (IU/ml) *	26,17 (23,3 – 30,4)	52,25 ** (38,83 – 70,50)	43,9 ** (32,1 – 56)
Загальний білірубін (мкмоль/л) *	10 (6,61 – 12,86)	21 ** (17,20 – 22,30)	15,70 ** (10,20 – 18,30)

Примітки:

1. * $p < 0,001$ між трьома групами одночасно (коінфікованих ВІЛ/ХГВ, моноінфікованих ХГВ та групою здорових осіб) по кожному із біохімічних показників;

2. ** $p < 0,05$ між коінфікованими ВІЛ/ХГВ та моноінфікованими ХГВ по кожному із біохімічних показників.

Рівень іншого показника синдрому цитолізу – АСТ в сироватці крові, також в 1,19 рази вищим був в групі пацієнтів з ХГВ та тлі ВІЛ-інфекції. Рівень загального білірубину в сироватці крові коінфікованих пацієнтів був у 1,34 разів вищим ніж у моноінфікованих пацієнтів.

Нами також були виявленні достовірні відмінності в рівнях основних гематологічних показниках в групі хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ. Так, рівень гемоглобіну крові у пацієнтів основної групи був 1,13 рази меншим в порівнянні зі здоровими особами (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Гематологічні показники у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції

Показники	Здорові особи (n=60) Me (Q1 – Q3)	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60) Me (Q1 – Q3)	Моноінфіковані ХГВ (n=60) Me (Q1 – Q3)
Гемоглобін * (г/л)	143 (130 -156)	127** (122 – 132)	134 ** (125 – 145)
Еритроцити* ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,7 (4,3 – 5,2)	4,2*** (3,7 – 4,6)	4,6 *** (4,29 – 4,8)
Тромбоцити * ($\times 10^9/\text{л}$)	260,0 (218,8 – 309,3)	207,5 *** (176,5 – 226,25)	225,0 *** (204,0 – 245,0)

Примітки:

1. * $p < 0,001$ між трьома групами одночасно (коінфікованих ВІЛ/ХГВ, моноінфікованих ХГВ та групою здорових осіб) по кожному із гематологічних показників;
2. ** $p < 0,001$ між коінфікованими ВІЛ/ХГВ та моноінфікованими ХГВ за рівнем гемоглобіну;
3. *** $p < 0,05$ між коінфікованими ВІЛ/ХГВ та моноінфікованими ХГВ за кількістю еритроцитів та тромбоцитів.

Нами було встановлено, що у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігається переважання в 2,33 рази осіб з високим вірусним навантаженням, тоді як в групі пацієнтів з моноінфекцією ХГВ достовірної різниці в розподілі хворих в залежності від вірусного навантаження не було виявлено (рис. 3. 1). Пацієнтів з високим вірусним навантаженням НВВ в групі ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції було в 1,35 разів більше, ніж хворих з аналогічним показником вірусного навантаження в групі ХГВ.

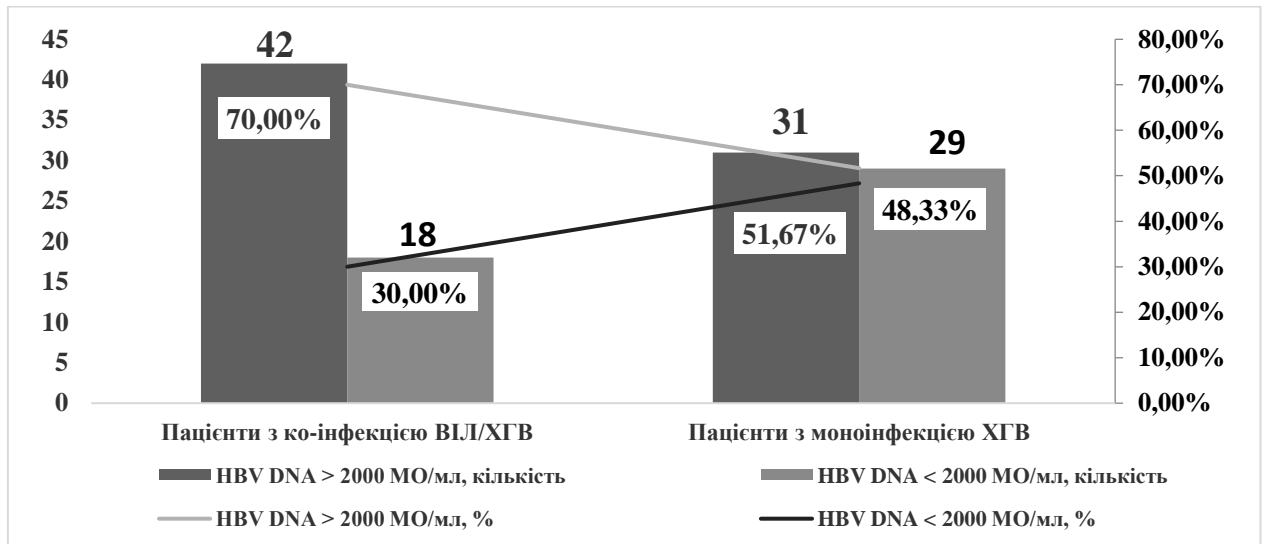


Рис. 3.1 – Розподіл пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГВ моноінфекцією ХГВ за рівнем HBV DNA

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – між % коінфікованих та моноінфікованих, як серед пацієнтів HBV DNA > 2000 МО/мл так і серед пацієнтів з HBV DNA < 2000 МО/мл;
2. ** $p < 0,05$ – всередині групи коінфікованих;
3. *** $p = 0,6621$ – всередині групи між моноінфікованими.

Середній рівень вірусного навантаження HBV у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції був в 4,89 рази вищим ніж у хворих з моноінфекцією ХГВ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Рівень HBV DNA у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГВ та моноінфекцією ХГВ

Показники	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60) Me (Q1 – Q3)	Моноінфіковані ХГВ (n=60) Me (Q1 – Q3)
HBV DNA, IU/ml	11000,0 (1887,5 – 88317,5)	2250,0 (859,0 – 12000,0)

Примітка: $p = 0,002$ – між пацієнтами із коінфекцією ВІЛ/ХГВ моноінфекцією ХГВ.

Нами було встановлено, що серед пацієнтів з коінфекцією найбільший відсоток складала хворі з ознаками помірного фіброзу (F2) – 31,67% (19 осіб) (табл. 3.6). В той час, як серед пацієнтів з моноінфекцією переважали хворі з ознаками відсутності (F0) або початкового (F1) фіброзу печінки 48,33% (29 осіб).

Таблиця 3.6 – Розподіл хворих за ступенем фіброзу печінки

Ступінь фіброзу, індекс APRI % пацієнтів	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), %, n	Моноінфіковані ХГВ (n=60), %, n	p
F0 – F1* (індекс APRI <0,5)	30,00% n=18	48,33% n=29	p<0,05
F2 (індекс APRI 0,5 – 0,8)	31,67% n=19	31,67% n=19	p=1
F3 * (індекс APRI 0,8 – 1)	21,67% n=13	8,33% n=5	p<0,05
F4 (індекс APRI >1)	16,66% n=10	11,67% n=7	p=0,4382
Усі (F0 – F4)	100%	100%	

Примітки:

*p<0,05 – достовірна різниця між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ серед пацієнтів зі ступенем фіброзу F0-F1 та серед пацієнтів зі ступенем фіброзу F3.

Пацієнтів з відсутністю та початковими ознаками фіброзу серед хворих

ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції було в 1,61 разів менше ніж моноінфікованих ХГВ, тоді як пацієнтів з помірним (F2) фіброзом печінки в обох групах була однакова кількість, а от при вираженому фіброзі печінки (F3) нами в 2,60 рази частіше виявлялися хворі з коінфекцією.

Проведений аналіз виявив, що кількісні значення індексу APRI були достовірно вищі в основній групі пацієнтів з коінфекцією ($p < 0,05$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.7 – Розподіл хворих за ступенем фіброзу печінки з використанням кількісного значення індексу APRI

Ступінь фіброзу, індекс APRI Індекс APRI, (кількість пацієнтів)	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60)** M ± st. deviation (σ)	Моноінфіковані ХГВ (n=60)** M ± st. deviation (σ)
F0 – F1 * (індекс APRI <0,5)	0,36±0,09 (n=18)	0,28±0,09 (n=19)
F2 * (індекс APRI 0,5 – 0,8)	0,62±0,06 (n=19)	0,58±0,06 (n=29)
F3 * (індекс APRI 0,8 – 1)	0,85±0,05 (n=13)	0,76±0,06 (n=5)
F4 * (індекс APRI >1)	2,46±0,55 (n=10)	1,57±0,53 (n=7)

Примітки:

* $p < 0,05$ – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ за кожним із ступенів фіброзу;

** $p < 0,001$ між показниками APRI між різними ступенями фіброзу окремо в групі коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ.

Так, в групі хворих з відсутністю або початковим фіброзом печінки середнє значення індексу APRI було в 1,29 рази вище у пацієнтів з

коінфекцією, при ознаках початкового фіброзу – в 1,10 рази, а при циротичних змінах різниця становила вже 1,57 рази.

Проведений нами аналіз розподілу хворих обох груп за фазами природного перебігу захворювання встановив, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції переважали особи з НВеАг негативним ХГВ (табл. 3.8). Хворих з НВеАг негативною хронічною інфекцією ВГВ було виявлено в 1,71 рази більше серед групи з моноінфекцією.

Таблиця 3.8 – Розподіл пацієнтів з коінфекцією ХГВ/ВІЛ та моноінфекцією за фазами природного перебігу хронічного гепатиту В відповідно до протоколу EASL – 2017

Фаза захворювання	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60)		Моноінфіковані ХГВ (n=60)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
«НВеАг позитивний хронічний гепатит В», n=11	6	10,00	4	6,66	p=0,5569
«НВеАг негативна хронічна інфекція ВГВ», n=84*	17	28,33	29	48,33	p<0,05
«НВеАг негативний хронічний гепатит В», n= 68	37	61,67	27	45,00	p=0,0644

Примітки:

*p<0,05 – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ за фазою перебігу «НВеАг негативна хронічна інфекція ВГВ».

3.2. Кількісний вміст HBsAg, параклінічні маркери активності запального процесу та важкості перебігу хронічного гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ

Наступним кроком нашої роботи було визначення qHBsAg в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та його значення в моніторингу природнього перебігу захворювання, змін відповідно стадіям фіброзу печінки. Було встановлено, що кількісний вміст HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції був в 3,38 рази вищим, в порівнянні з пацієнтами з ХГВ (табл. 3.9). Достовірна різниця була також при визначенні HBsAg, log10 МО/мл ($p=0,048$).

Таблиця 3.9 – Рівні qHBsAg (МО/мл / log10 МО/мл) в сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів з хронічним гепатитом В

Рівень qHBsAg (МО/мл / log10 МО/мл)	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), Me (Q1 – Q3)	Моноінфіковані ХГВ (n=60), Me (Q1 – Q3)	p
HBsAg, МО/мл	8100,00 (2061,41 – 22328,72)	2398,55 (1338,22 – 5840,57)	*p=0,002
HBsAg, log10 МО/мл	3,91 (3,31 – 4,35)	3,38 (3,13 – 3,77)	*p=0,002

Примітка:

*p=0,002 – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ за рівнями HBsAg (МО/мл / log10 МО/мл).

Нами було зафіксовано, що найвищі рівні qHBsAg в сироватці крові спостерігалися в групі пацієнтів з HBsAg позитивним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, він був в 10,07 рази вищим ніж у хворих з HBsAg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та в 177,13 рази вищим ніж в групі пацієнтів з HBsAg негативною хронічною інфекцією ВГВ на тлі ВІЛ-інфекції (табл. 3.10). Подібна картина

відмічалася і у пацієнтів з моноінфекцією ХГВ, однак, різниця в рівнях qHBsAg в сироватці крові в залежності від фази природного перебігу захворювання була меншою. Так, різниця в рівнях qHBsAg в сироватці крові між групами хворих з HBeAg позитивним та HBeAg негативним ХГВ була в 9,55 рази, з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ в 60,20 рази.

Достовірна різниця в qHBsAg в сироватці крові між пацієнтами з ко- та моноінфекцією була нами виявлена лише відносно групи хворих з HBeAg негативним ХГВ. В пацієнтів цієї групи, що мали коінфекцію, qHBsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим.

Таблиця 3.10 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів залежно від фази природного перебігу хронічного гепатиту В відповідно до протоколу EASL – 2017

Фаза захворювання ХГВ	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3) **	Моноінфіковані ХГВ (n=60) qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3) **	p
«HBeAg позитивний хронічний гепатит В»	102733,86 (38386,22 – 161780,66), n=6	42456,39 (28374,69 – 73497,85), n=4	p=0,171
«HBeAg негативна хронічна інфекція ВГВ»	580,00 (345,58 – 1037,78), n=17	705,24 (220,69 – 2227,29), n=29	p=0,381
«HBeAg негативний хронічний гепатит В» *	10200,21 (5898,952 – 22885,70), n=37	4442,98 (2500,73 – 10465,03), n=27	p<0,001

Примітки:

*p<0,001 - між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ із фазою захворювання «HBeAg негативний хронічний гепатит В» за

рівнем HBsAg (МО/мл);

** $p < 0,001$ – між пацієнтами в межах як групи коінфікованих ВІЛ/ХГВ, так і групи моноінфікованих ХГВ за рівнем HBsAg (МО/мл).

Нами були зафіксовані відмінності qHBsAg в сироватці крові відповідно до рівня основного показника цитолізу – АЛТ в сироватці крові. Так, в групі хворих з коінфекцією при підвищеному рівні АЛТ в сироватці крові qHBsAg був в 19,13 рази вищим ніж у пацієнтів з нормальним рівнем даного показника (табл. 3.11). Меншою була ця різниця у хворих з моноінфекцією ХГВ - в 8,28 разів.

Різниця між qHBsAg в сироватці крові між групами обстежених пацієнтів була нами виявлена лише за наявності підвищених рівнів АЛТ в сироватці крові. Так, у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з підвищеними показниками синдрому цитолізу qHBsAg в сироватці крові був в 2,69 рази вищий в порівнянні з хворими з ХГВ. Серед хворих обох груп з нормальним рівнем АЛТ в сироватці крові різниці нами не було виявлено.

Нами встановлений прямий помірний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та основними показниками синдрому цитолізу- рівнем АЛТ ($r=0,639$) та АСТ ($r=0,671$) в сироватці крові.

Аналіз залежності qHBsAg в сироватці крові від вірусного навантаження HBV встановив, що серед пацієнтів з коінфекцією за наявності високого вірусного навантаження ($\text{HBV-DNA} > 2000$ МО/мл) qHBsAg в сироватці крові в 17,48 рази більший в порівнянні з групою хворих з низьким вірусним навантаженням ($\text{HBV-DNA} < 2000$ МО/мл). Різниця в qHBsAg в сироватці крові між пацієнтами з ХГВ з високим та низьким вірусним навантаженням складала 8,21 рази (табл. 3.12).

Таблиця 3.11 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів залежно від частоти відхилень рівню АЛТ від референтного значення верхньої межі норми (40 IU/ml)

HBsAg, МО/мл	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3) **	Моноінфіковані ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3) **	p
АЛТ > 40 IU/ml*	15734,56 (7931,01 – 32388,04), n=38	5840,57 (2745,08 – 10539,27), n=31	p=0,001
АЛТ < 40 IU/ml	822,50 (424,26 – 3336,77), n=22	705,24 (220,69 – 2227,29), n=29	p=0,594

Примітки:

*p=0,001 між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ з рівнем АЛТ більше ВМН;

** p<0,001 між пацієнтами в межах як групи коінфікованих ВІЛ/ХГВ, так і групи моноінфікованих ХГВ за при порівнянні АЛТ в межах норми та вище ВМН.

Нами були виявлені в 2,32 рази вищі qHBsAg в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з високим вірусним навантаженням HBV в порівнянні з аналогічною групою пацієнтів з моноінфекцією ХГВ.

Був встановлений тісний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та величиною вірусного навантаження HBV хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції (r=0,718).

Таблиця 3.12 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів залежно від вірусного навантаження HBV-DNA

HBsAg, МО/мл	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3) **	Моноінфіковані ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3) **	p
HBV-DNA > 2000 МО/мл*	13550,00 (6298,34 – 25576,90), n=42	5840,57 (2745,08 – 10539,27), n=31	p=0,004
HBV-DNA < 2000 МО/мл	775,00 (411,47 – 2094,86), n=18	705,24 (220,69 – 2227,29), n=29	p=0,913

Примітки:

*p=0,004 між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ з рівнем HBV-DNA > 2000 МО/мл;

** p<0,001 між пацієнтами в межах як групи коінфікованих ВІЛ/ХГВ, так і групи моноінфікованих ХГВ за при порівнянні HBV-DNA > 2000 МО/мл та HBV-DNA < 2000 МО/мл.

Були встановлені достовірні відмінності qHBsAg в сироватці крові у пацієнтів з різними ступенями фіброзу як коінфікованих ВІЛ/ХГВ так і моноінфікованих ХГВ (p<0,001). Так, у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, які мали ознаки помірно виражених фібротичних змін в тканині печінки (F2) qHBsAg в сироватці крові був в 14,19 рази вищим в порівнянні з групою хворих з відсутністю, або початковими проявами фіброзу (F0 –F1) (рис. 3.2). Різниця в qHBsAg в сироватці крові з пацієнтами з циротичними змінами склала вже 20,00 разів, а найбільший qHBsAg в сироватці крові фіксувався у хворих з вираженим фіброзом печінки (F3), він був в 32,73 рази вищим в порівнянні з F0 –F1.

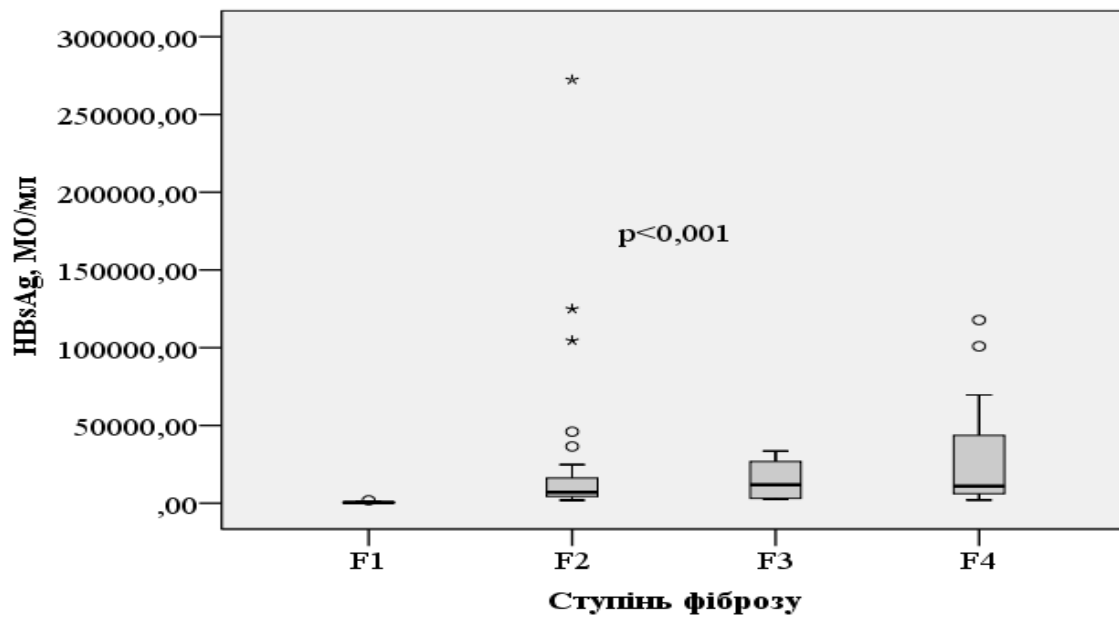


Рисунок 3.2 – Рівні qHBsAg в сироватці крові залежно від ступеню фіброзу серед ВІЛ/ХГВ коінфікованих

Примітка: $p < 0,001$ – між ступенями фіброзу серед ВІЛ/ХГВ коінфікованих пацієнтів.

Аналогічна картина спостерігалась і серед пацієнтів з моноінфекцією ХГВ, однак, різниця в qHBsAg в сироватці крові в групах пацієнтів по мірі зростання фібротичних змін в тканині печінки була дещо меншою. (рис. 3.3). Так, qHBsAg в сироватці крові в пацієнтів з ХГВ за наявності помірних ознак фіброзу печінки (F2) та вираженим фіброзом (F3) був в 8,23-8,28 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з відсутністю або початковими проявами фіброзу печінки (F0-F1). В групі пацієнтів з ХГВ з циротичними змінами в печінці qHBsAg в сироватці крові був в 6,29 рази вищим порівняно з пацієнтами з відсутністю або початковими проявами фіброзу печінки (F0- F1)

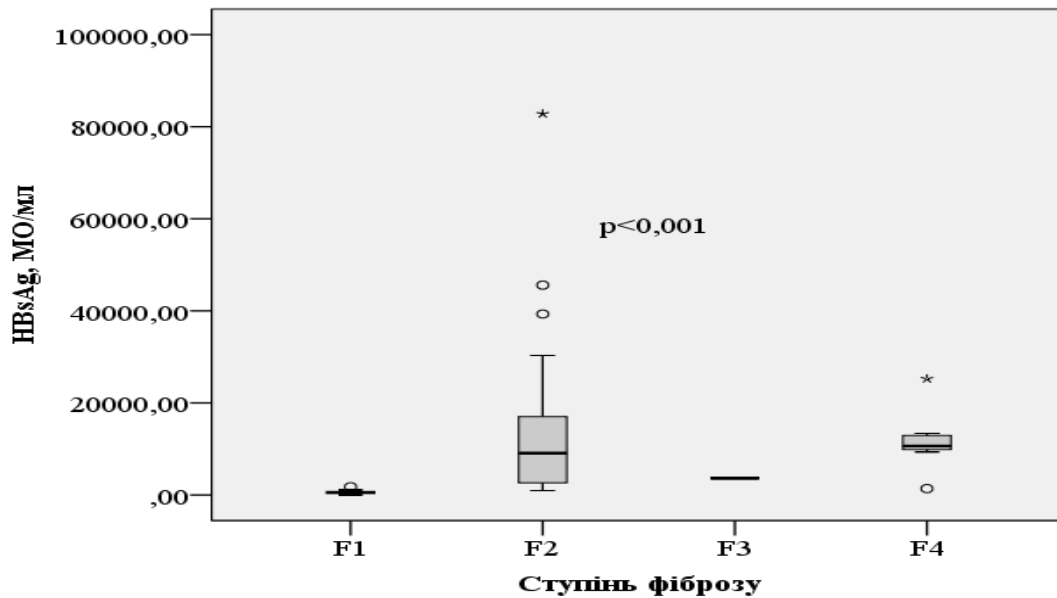


Рисунок 3.3 – Рівні qHBsAg в сироватці крові залежно від ступеню фіброзу серед пацієнтів з моноінфекцією ХГВ

Примітка: $p < 0,001$ – між ступенями фіброзу серед ХГВ моноінфікованих пацієнтів.

Нами була виявлена достовірна різниця в qHBsAg в сироватці крові між пацієнтами з ХГВ та тлі ВІЛ-інфекції та моноінфекцією ХГВ в групах хворих з F3 та F4 за даними APRI теста. Так, в групі хворих з вираженим фіброзом qHBsAg в сироватці крові за даними APRI теста був в 3,80 рази, а у коінфікованих пацієнтів з цирозом печінки в 3,05 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією (табл. 3. 13).

Таблиця 3.13 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів залежно від ступеню фіброзу

HBsAg, МО/мл	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3)	Моноінфіковані ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3)	p
F0 – F1	677,50 (358,37 – 1312,14), n=18	705,24 (220,69 – 2227,29), n=29	* $p > 0,05$

HBsAg, МО/мл	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3)	Моноінфіковані ХГВ (n=60), qHBsAg (МО/мл) Me (Q1 – Q3)	p
F2	9614,61 (6224,03 – 22380,00), n=19	5803,59 (2745,08 – 14173,46), n=19	*p>0,05
F3	22174,88 (10720,41 – 73456,31), n=13	5840,57 (3016,31 – 9397,64), n=5	** p<0,05
F4	13550,00 (9043,41 – 54841,76), n=10	4442,98 (2500,73 – 10632, 16), n=7	** p<0,05

Примітки:

*p>0,05 – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ зі ступенями фіброзу F0-1 та F2;

** p<0,05 – між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ зі ступенями фіброзу F3 та F4.

3.3 Кількісний вміст HBsAg залежно від ключових показників, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією

З метою з'ясування змін qHBsAg в сироватці крові хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції наступним кроком нашої роботи було визначення qHBsAg в сироватці крові при різній кількості CD4+ та стадії ВІЛ-інфекції.

Нами було встановлено достовірне зниження qHBsAg в сироватці крові хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно зростанню кількості CD4+. Так, у хворих з кількістю CD4+ 350 – 500 кл/мкл qHBsAg в сироватці крові був в 3,85 рази нижчим ніж в групі пацієнтів з кількістю CD4+ <350

кл/мкл, а у хворих з кількістю $CD4^+ >500$ кл/мкл ця різниця становила вже 36,29 рази (табл. 3.14).

Нами був становлений помірний зворотній зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та кількістю $CD4^+$ у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ($r=0,568$).

Таблиця 3.14 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції залежно від ступеню імуносупресії

Ступінь імуносупресії	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg(МО/мл) Me (Q1 – Q3)
$CD4^+ <350$ кл/мкл, n=26	19050,17 (8526,25 – 47742,94)
$CD4^+ 350 – 500$ кл/мкл, n=21	4945,50 (2061,41 – 20087,83)
$CD4^+ >500$ кл/мкл, n=13	525,00 (284,50 – 5692,53)

Примітка:

$p < 0,05$ – при попарному порівнянні рівнів HBsAg (МО/мл) серед пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГВ, з різним ступенем імуносупресії.

Нами була встановлена достовірна різниця в qHBsAg в сироватці крові у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в залежності від вірусного навантаження ВІЛ. У хворих з високим вірусним навантаженням (>100000 коп/мл) qHBsAg в сироватці крові був в 2,24 рази вищим в порівнянні з групою пацієнтів з низьким (<100000 коп/мл) вірусним навантаженням ВІЛ (табл. 3.15).

Був виявлений слабкий зворотній зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та вірусним навантаженням ВІЛ у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ($r=0,381$).

Таблиця 3.15 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції залежно від рівня вірусного навантаження ВІЛ

ВН ВІЛ (коп/мл)	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg(МО/мл) Me (Q1 – Q3)
ВН ВІЛ <100000 коп/мл, n=39	5515,36 (870,00 – 20087,83)
ВН ВІЛ >100000 коп/м, n=21	12350,00 (5695,00 – 36925,49)

Примітка:

$p=0,017$ – при порівнянні рівнів HBsAg (МО/мл) серед пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГВ залежно від рівня вірусного навантаження ВІЛ.

Зафіксовано також достовірне зростання qHBsAg в сироватці крові у пацієнтів ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно стадіям ВІЛ- інфекції. В групі пацієнтів з III-ю стадією ВІЛ-інфекції дана різниця в qHBsAg в сироватці крові порівняно з пацієнтами з I-ю стадією складала 4,81 рази (табл. 3.16). У пацієнтів з IV-ю стадією ВІЛ-інфекції qHBsAg в сироватці крові була в 5,02 рази вищою порівняно з хворими з I-ю стадією ВІЛ-інфекції.

Таблиця 3.16 – Рівні qHBsAg (МО/мл) в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції

Стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВОЗ	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), qHBsAg(МО/мл) Me (Q1 – Q3)
I	1948,55 (133,5 – 4378,9)
II	5515,35 (1635,9 – 21233,92)
III	9367,61 (1473,39 – 19416,12)
IV	9788,81 (3582,29 – 25576,91)

Примітка:

$p=0,085$ - HBsAg, МО/мл, між стадіями ВІЛ-інфекції I та II;
 $p=0,845$ - HBsAg, МО/мл, між стадіями ВІЛ-інфекції II та III;
 $p=0,676$ - HBsAg, МО/мл, між стадіями ВІЛ-інфекції III та IV;
 $p<0,05$ ($p=0,009$) - HBsAg, МО/мл, між стадіями ВІЛ-інфекції I та IV;
 $p<0,05$ ($p=0,048$) - HBsAg, МО/мл, між стадіями ВІЛ-інфекції I та III;
 $p=0,333$ - HBsAg, МО/мл, між стадіями ВІЛ-інфекції II та IV.

Резюме.

Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції осіб з НВеАg негативною хронічною інфекцією ВГВ було виявлено в 1,71 рази більше ніж серед пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Ознаки астеновегетативного, диспепсичного синдромів, скарги на періодичну нудоту, артралгії у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігалися в 1,45-5,00 рази частіше в порівнянні з хворими з моноінфекцією ХГВ. Основні показники синдромів холестазу (рівень загального білірубіну) та цитолізу (рівень АЛТ в сироватці крові) у пацієнтів з коінфекцією були в 1,34-1,14 разів вищими за аналогічні показники у моноінфікованих пацієнтів. Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в 2,33 рази частіше фіксувалися з високим вірусним навантаженням НВV, яких було в 1,35 разів більше ніж в групі пацієнтів з ХГВ. При вираженому фіброзі печінки (F3) в 2,60 рази частіше виявлялися хворі з коінфекцією.

Кількісний вміст HBsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим серед осіб з НВеАg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та в 3,38 рази в цілому в групі, в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. За наявності підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові у хворих з коінфекцією qHBsAg в сироватці крові був в 19,13 рази вищим ніж за нормального рівня зафіксований та 2,69 рази вищий порівняно з аналогічною групою пацієнтів з ХГВ.

Нами встановлений прямий помірний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та основними показниками синдрому цитолізу – рівнем АЛТ ($r=0,639$) та АСТ ($r=0,671$) в

сироватці крові.

Спостерігалось підвищення в 14,19 - 32,73 рази qHBsAg в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно зростанню стадії фіброзу печінки. В коінфікованих з вираженим фіброзом (F3) qHBsAg в сироватці крові був в 3,80 рази, а в з цирозом печінки (F4) в 3,05 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією.

У хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції qHBsAg в сироватці крові перебував в обернено пропорційній залежності від кількості CD4+, був в 2,24 рази вищий за наявності високого вірусного навантаження HIV та зростав в 4,81-5,02 рази відповідно стадії ВІЛ-інфекції.

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях [13, 17, 97, 98]:

1. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg зі ступенем імуносупресії та вірусним навантаженням у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В. Сімейна медицина. 2014. № 6. Вип. 56. С. 123–126.

2. Moroz L.V., Melnyk T.O. The serum concentration of HBsAg in patients with CHB/HIV co-infection comparing with CHB mono-infection in the different phases of natural course of chronic hepatitis B. EUREKA: health science. 2016. №6. Issue. 6. P. 23–29.

3. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив ступеню імуносупресії на сироваткову концентрацію HBsAg у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ. Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах : зб. тез доп. всеукраїнської конф. з міжнар. участю, м. Київ, 24-25 лист. 2016р. м. Київ, 2016. С. 72–73.

4. L.V. Moroz, T.O.Melnyk. The assessment of HBsAg serum concentration during chronic hepatitis B phases' identification among HIV/HBV coinfecting patients before antiviral therapy prescription. 17th European AIDS Conference : HIV Medicine, № 20 Suppl. 9. Basel, November 6 – 9, 2019. Basel, 2019. P. 305–306.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ДИНАМІКИ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Застосування препаратів прямої противірусної дії в комплексній терапії пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції дає можливість зменшити вірусне навантаження НВV у даних пацієнтів, сприяє зникненню або зменшенню інтенсивності основних клінічних проявів захворювання та покращенню якості життя та зменшенню летальності. Однак ефективність ПВТ у коінфікованих значно поступається ефективності в лікуванні пацієнтів з моноінфекцією. Постає питання глибокого вивчення факторів, що впливають на даний процес, визначення маркерів моніторингу лікування. Тому в наступній частині роботи ми оцінювали динаміку основних клініко-лабораторних показників, qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

4.1. Кількісний вміст HBsAg в динаміці на тлі противірусної терапії із застосуванням тенофовіру дезопроксилу fumarату у пацієнтів з ВІЛ/ХГВ коінфекцією залежно від основних показників, пов'язаних з перебігом хронічного гепатиту В

Згідно отриманих нами даних під впливом проведення ПВТ у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігається зменшення інтенсивності або зникнення основних клінічних проявів відповідно термінам лікування. Так, кількість хворих з проявами астеновегетативного синдрому зменшувалися в 1,92 рази вже через менше 6 місяців терапії, через менше 6 місяців – більше 12 місяців в 2,82 рази, а в терміні більше 12 місяців – в 3,20 рази (рис. 4.1). Скарги на нудоту та зниження апетиту через менше 6 місяців терапії зменшились в 1,68 рази, через менше 6 місяців – більше 12 місяців в 2,47 разів, а більше 12 місяців вже в 3,01 рази, а скарги на важкість в правому підребер'ї в 1,20, 2,00

та 3,00 рази, відповідно. Артралгії та біль в кістках виявлялися у 3,00 рази меншої кількості хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через більше 12 місяців від початку лікування.

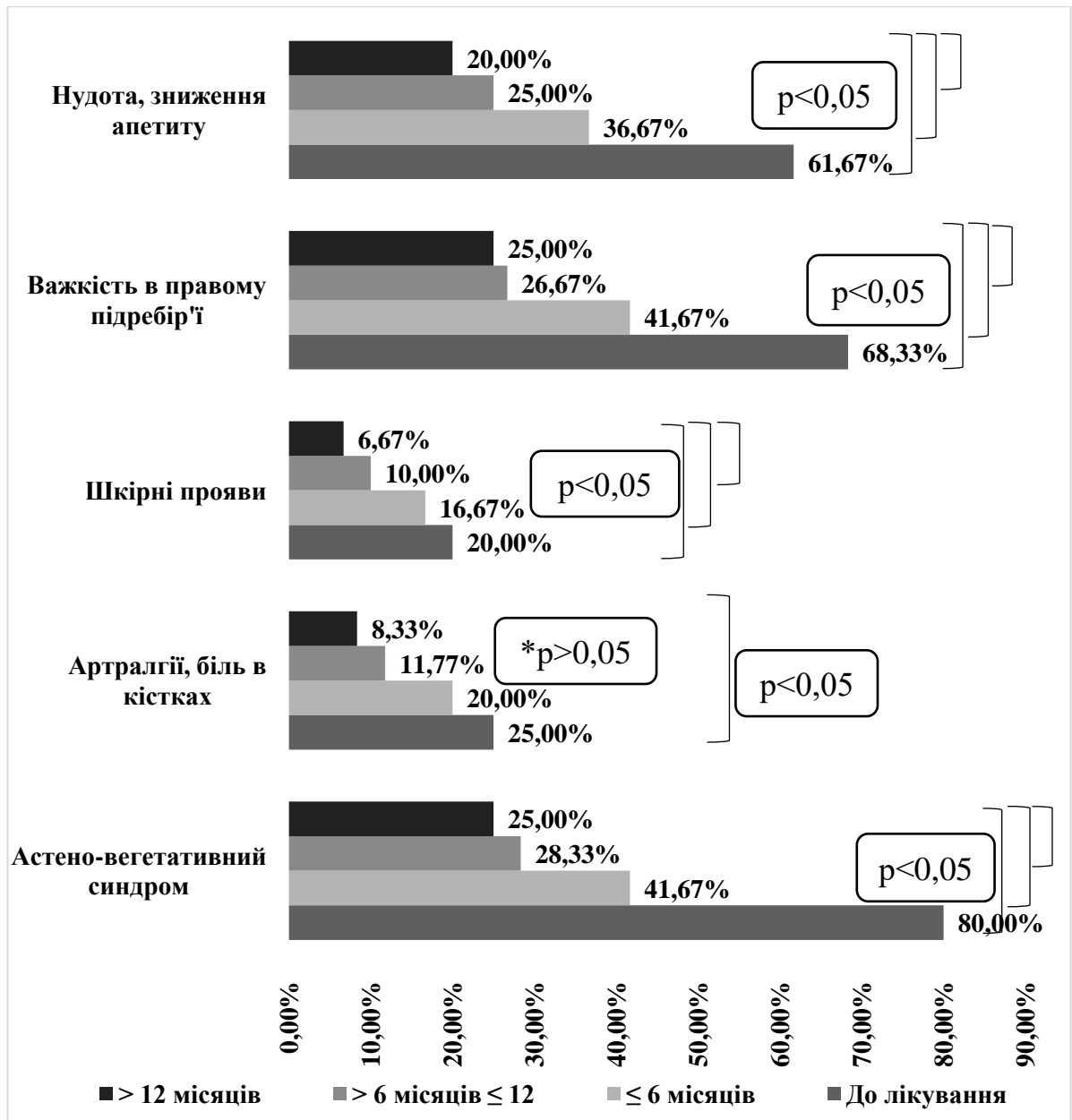


Рисунок 4.1 – Симптоми ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у коінфікованих пацієнтів на різних термінах лікування.

Примітки:

1. $p < 0,05$ – серед коінфікованих ВІЛ/ХГВ при порівнянні УСІХ симптомів окрім «артралгії та біль в кістках» до лікування з будь-яким терміном лікування;

2. $*p > 0,05$ – серед коінфікованих ВІЛ/ХГВ при порівнянні за симптомом «артралгії та біль в кістках» до лікування та на тлі лікування (з

будь-яким терміном, окрім лікування більше 12 місяців);

3. $p < 0,05$ – достовірні відмінності у коінфікованих за симптомом «артралгії та біль в кістках» з'являються лише при порівнянні термінів до лікування та лікування більше 12 тижнів.

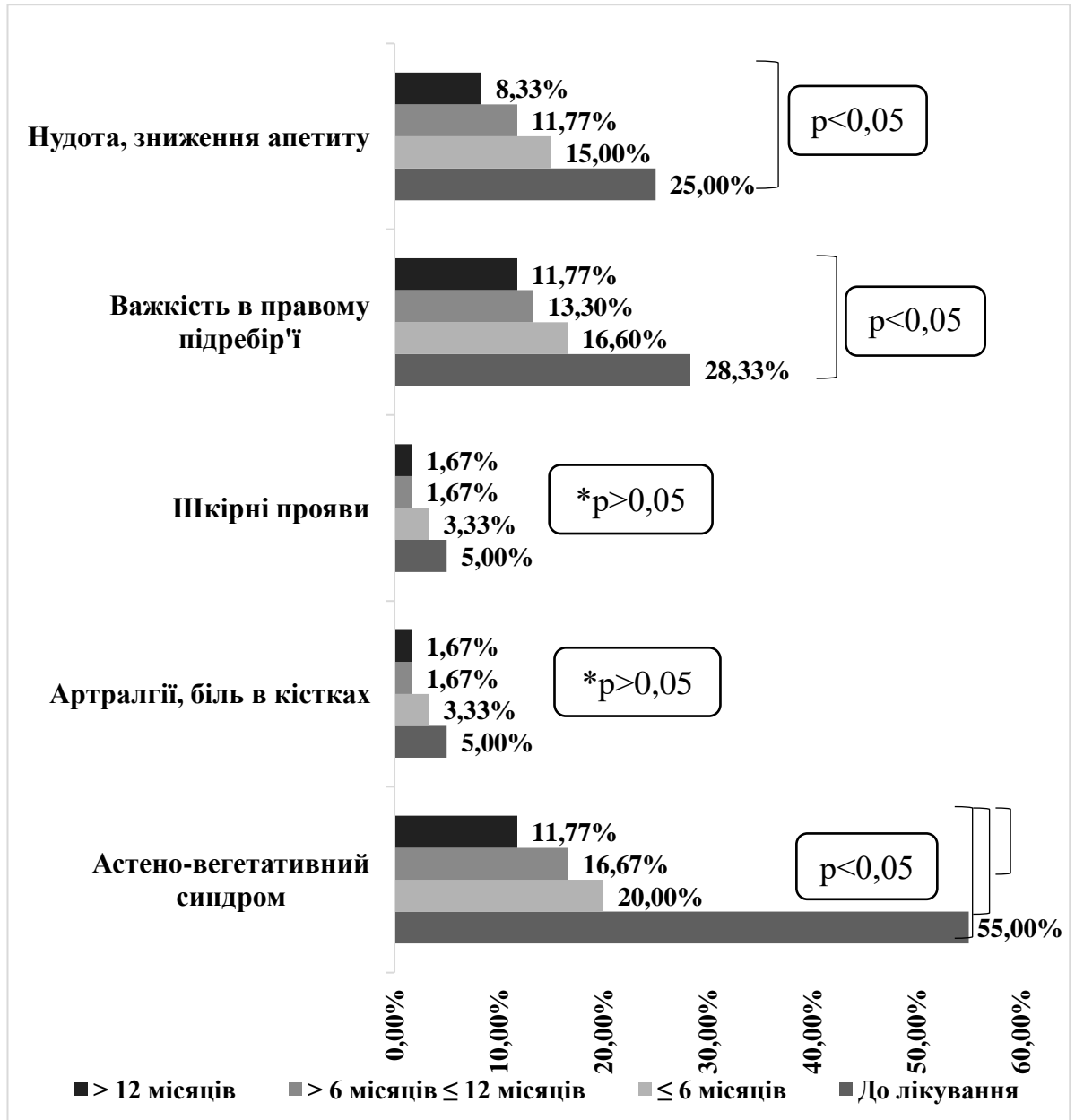


Рисунок 4.2 – Симптоми ХГВ у моноінфікованих пацієнтів на різних термінах лікування.

Примітки:

1. $p < 0,05$ – серед моноінфікованих ХГВ при порівнянні за симптомом «астено-вегетативний синдром» до лікування з будь-яким терміном лікування;
2. $p < 0,05$ – серед моноінфікованих ХГВ при порівнянні за симптомами «важкість в правому підребір'ї» та «нудота, зниження апетиту» при порівнянні до лікування та лікування більше 12 тижнів;
3. $p > 0,05$ - серед моноінфікованих ХГВ при порівнянні за симптомами «артралгії, біль в кістках» та «шкірні прояви».
4. При порівнянні УСІХ синдромів між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ: $p > 0,05$ – при порівнянні термінів до лікування з менше 6 місяців лікування; $p < 0,05$ – при порівнянні термінів до лікування з 6 – 12 місяців та більше 12 місяців лікування.

Подібна картина спостерігалася при лікуванні хворих на ХГВ. Найбільша динаміка була зафіксовано стосовно проявів астеновегетативного синдрому, кількість пацієнтів з його ознаками зменшувалась в 2,25 рази через менше 6 місяців терапії, в 3,30 разів менше 6 місяців – більше 12 місяців та в 4,67 разів через більше 12 місяців від початку лікування (рис.4.2). Кількість пацієнтів зі скаргами на нудоту та зниження апетиту знизилась через більше 12 місяців терапії в 3,08 рази, з наявністю важкості в правому підребер'ї в 2,43 рази.

Однак достовірної різниці в динаміці зникнення клінічних проявів захворювання під впливом ПВТ між групами пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та з ХГВ не було виявлено.

До початку лікування серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції було в 1,33 рази більше осіб з підвищеним рівнем АЛТ в сироватці крові, в 1,92 рази хворих з ознаками вираженого фіброзу / цирозу печінки (F3-4) та в 1,35 рази з високим вірусним навантаженням НВV в порівнянні з пацієнтами з ХГВ (табл. 4.1). Достовірної різниці в тривалості захворювання до початку лікування між групами пацієнтів не було встановлено.

Таблиця 4.1 – Частка лабораторних та клінічних індикаторів у пацієнтів, хворих на хронічний гепатит В до початку застосування тенофовіру дезопроксилу фумарату

Досліджуваний показник	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (n=60), абс. (%)	Моноінфіковані ХГВ (n=60), абс. (%)	OR [95% CI]	p
«HBeAg негативний хронічний гепатит В»	37 (61,67%)	27 (45,00%)	1,966 [0,950 – 4,071]	p=0,06
*АЛТ>40 IU/ml	44 (73,33%)	33 (55,00%)	2,250 [1,046 – 4,838]	p<0,05
АСТ>40 IU/ml	42 (70,00%)	34 (56,67%)	1,784 [0,841 – 3,785]	p=0,130
*Ступінь фіброзу F3-F4	23 (38,33%)	12 (20,00%)	2,486 [1,096 – 5,641]	p<0,05
*HBV DNA>2000 IU/ml	42 (70,00%)	31 (51,67%)	2,183 [1,032 – 4,617]	p<0,05

Примітки:

*p<0,05 – достовірна різниця між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ за рівнем АЛТ вище ВМН, ступенем фіброзу F3-F4 та HBV DNA>2000 IU/ml до початку лікування.

У хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції рівень АЛТ в сироватці крові до початку лікування був в 1,14 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з ХГВ (рис.

4.3). Нами було встановлено, що у коінфікованих пацієнтів відбувається незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,10 разів, з наступним зниженням в термінах > 6 місяців ≤ 12 місяців та > 12 місяців лікування в 1,20 та 1,46 рази, відповідно. В той же час серед моноінфікованих хворих спостерігалось зниження рівня АЛТ в сироватці крові відповідно термінам лікування. Так, вже через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,14 разів, через > 6 місяців ≤ 12 місяців – в 1,24 рази та через > 12 місяців лікування в 1,28 рази.

Нами також виявлена достовірна різниця в рівнях АЛТ в сироватці крові між групами хворих з коінфекцією та моноінфекцією на певних етапах лікування. Так, даний показник був в 1,42 рази вищим у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через ≤ 6 місяців ПВТ та в 1,18 рази в терміні лікування > 6 місяців ≤ 12 місяців (рис. 4.3).

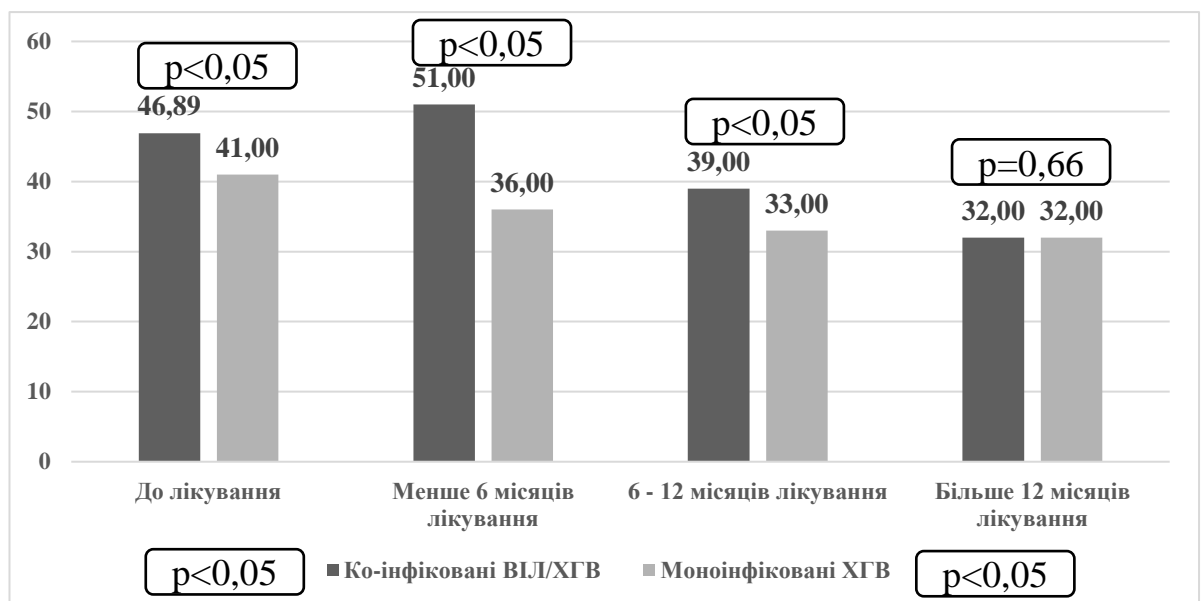


Рис. 4.3 – Рівні АЛТ у сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів з хронічним гепатитом В на різних термінах лікування.

Примітки:

1. При порівняння коінфікованих та моноінфікованих: $p < 0,05$ – між коінфікованими та моноінфікованими до лікування та на термінах лікування менше 6 місяців, 6 – 12 місяців; $p = 0,66$ – між коінфікованими та

моноінфікованими на терміні лікування більше 12 місяців;

2. При порівнянні кількісних показників до та після лікування: $p < 0,05$ – між рівнями АЛТ на різних термінах лікування в підгрупі коінфікованих та моноінфікованих.

Проведений нами аналіз встановив достовірне зниження qHBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та з ХГВ відповідно тривалості лікування. Так, у коінфікованих хворих через 6 місяців терапії qHBsAg в сироватці крові знизився в 1,56 рази, в термін 6 – 12 місяців в 6,61 рази, а через 12 місяців лікування вже в 21,10 разів. Подібна картина відбувалася і серед моноінфікованих пацієнтів, у яких qHBsAg в сироватці крові через 6 місяців знизився в 1,99 разів, 6 – 12 місяців в 2,51 рази та через 12 місяців терапії в 3,24 рази (рис.4.4).

Нами також була встановлений в 4,20 рази вищий qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через 6 місяців лікування в порівнянні з хворими з ХГВ. На інших термінах лікування достовірної різниці в qHBsAg в сироватці крові встановлено не було (рис. 4.4).

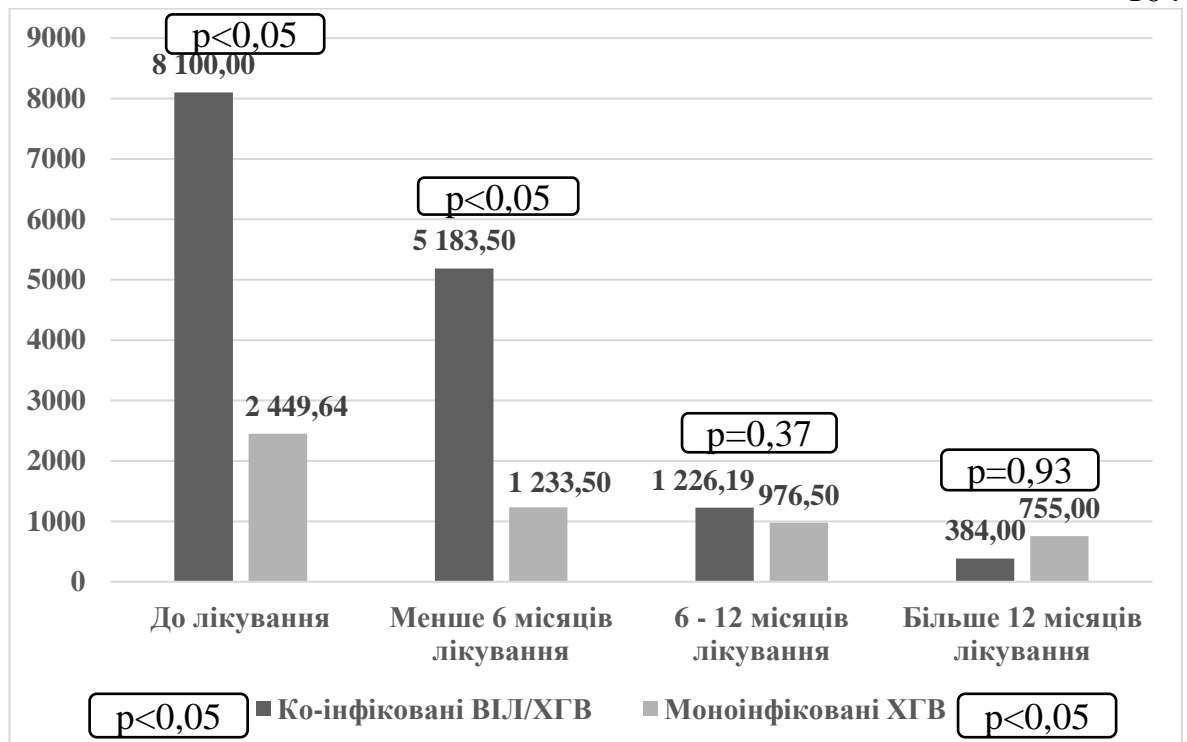


Рис. 4.4 – Рівні qHBsAg у сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів з хронічним гепатитом В на різних термінах лікування.

Примітки:

1. При порівнянні коінфікованих та моноінфікованих:

$p < 0,05$ – між коінфікованими та моноінфікованими до лікування та менше 6 місяців лікування; $p = 0,37$ – між коінфікованими та моноінфікованими 6 – 12 місяців лікування; $p = 0,92$ – між коінфікованими та моноінфікованими більше 12 місяців лікування;

2. При порівнянні кількісних показників до та після лікування:

$p < 0,05$ – між рівнями qHBsAg на різних термінах лікування в підгрупах коінфікованих та моноінфікованих.

Нами була встановлена достовірно більша кількість пацієнтів, у яких не спостерігалась «ALT flare» - відсутність суттєвого підвищення АЛТ, як серед ко- так і серед моноінфікованих осіб. Так, серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції їх було в 1,86 рази більше, а серед пацієнтів з ХГВ в 4,00 рази. (рис. 4.5). Різниця між пацієнтами з «ALT flare» між групами виявлено не було.

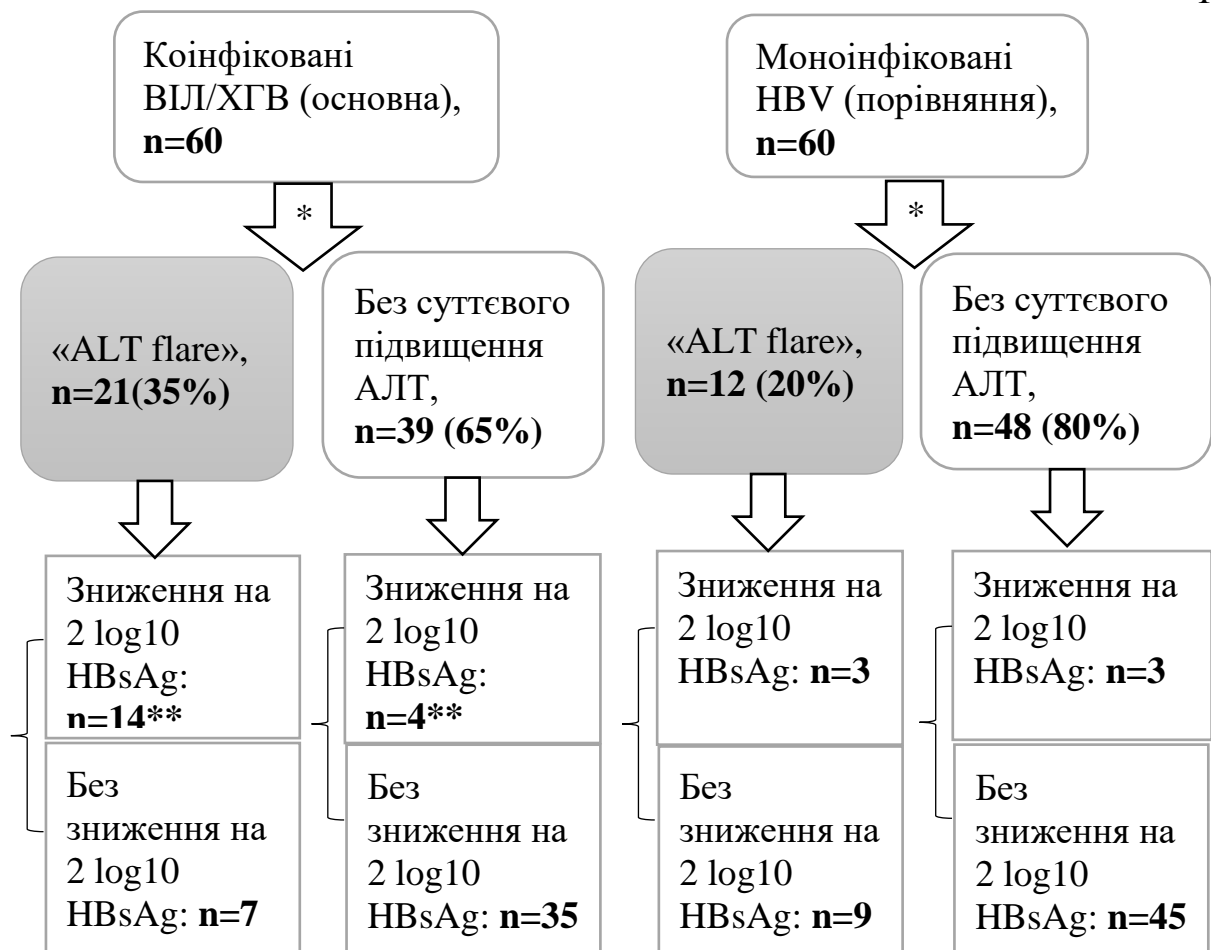


Рисунок 4.5 – Розподіл коінфікованих та моноінфікованих пацієнтів

відповідно до виникнення «ALT flare» та відповіді на противірусну терапію у вигляді зниження qHBsAg на 2 log₁₀.

Примітки:

* $p < 0,05$ – між «ALT flare» та «відсутності суттєвого зниження АЛТ» у коінфікованих (між $n=21$ та $n=39$);

* $p < 0,05$ – між «ALT flare» та «відсутності суттєвого зниження АЛТ» у моноінфікованих (між $n=12$ та $n=48$);

** $p < 0,05$ – серед коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтами з «ALT flare», у яких відбулось зниження на 2 log₁₀ HBsAg ($n=14$ з 21) та коінфікованими пацієнтами «без суттєвого зниження АЛТ» у яких відбулось зниження на 2 log₁₀ HBsAg ($n=4$ з 39).

Проведений аналіз встановив достовірну різницю в кількості осіб із «ALT flare» серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції лише через ≤ 6 місяців

лікування в порівнянні з хворими з ХГВ, що склала 4,50 рази (табл. 4.2). Кількість хворих з наявністю «ALT flare» зростала відповідно тривалості лікування в обох групах, серед коінфікованих вона збільшувалась в 2,33 рази, а серед моноінфікованих в 6,01 рази.

Таблиця 4.2 – Частки пацієнтів із наявністю парадоксального підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 ВМН серед ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих пацієнтів на різних термінах лікування

Досліджуваний показник (з кумулятивним результатом)	ВІЛ/ХГВ коінфіковані з «ALT flare», n=60, абс. (%)	ХГВ моноінфіковані з «ALT flare», n=60, абс. (%)	p ¹⁻²
	1	2	
≤ 6 місяців	9 (60) - 15,00%	2 (60) - 3,33%	p=0,027 (p<0,05)
> 6 місяців ≤ 12 місяців	21 (60) - 35,0%	12 (60) - 20,0%	p=0,066 (p>0,05)
> 12 місяців	21 (60) - 35,0%	12 (60) - 20,0%	p=0,066 (p>0,05)
p	p ¹ <0,05	p ² <0,05	N/A

Примітки:

1. p¹⁻²<0,05 – між коінфікованими та моноінфікованими на етапі менше 6 місяців лікування; p¹⁻²>0,05 – між коінфікованими та моноінфікованими на етапах від 6 до 12 та більше 12 місяців лікування;

2. $p^1 < 0,05$ – між термінами лікування менше 6 місяців та більше 6 місяців серед ВІЛ/ХГВ коінфікованих та $p^2 < 0,05$ – серед ХГВ моноінфікованих пацієнтів.

На етапі > 12 місяців терапії – нових випадків ALT flare не спостерігалось.

Нами була виявлена достовірна різниця в рівнях HBV DNA в сироватці крові у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та пацієнтів з ХГВ з «ALT flare» та без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові до початку лікування. Так, в групі коінфікованих хворих з наявністю ALT flare початковий рівень HBV DNA в сироватці крові був в 26 разів вищим порівняно з групою без підвищення рівня АЛТ в сироватці крові та в 4,36 рази вищим ніж в аналогічній групі моноінфікованих (табл. 4.3). Серед пацієнтів з ХГВ різниця в рівні HBV DNA в сироватці крові між групами з наявністю та відсутністю «ALT flare» склала 9,23 рази.

Таблиця 4.3 – Початкові рівні HBV DNA у ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих пацієнтів при порівнянні підгруп з «ALT flare» та без суттєвого підвищення АЛТ

HBV DNA, IU/ml Me (Q1 – Q3), n	Пацієнти з «ALT flare»	Пацієнти без суттєвого підвищення АЛТ	p ¹⁻²
	1	2	
ВІЛ/ХГВ коінфіковані, n=60	65000,00 (13650,00 – 146250,00) n=21	2500,00 (1760,00 – 36000,00) n=39	p<0,05

HBV DNA, IU/ml Me (Q1 – Q3), n	Пацієнти з «ALT flare»	Пацієнти без суттєвого підвищення АЛТ	p ¹⁻²
	1	2	
ХГВ моноінфіковані, n=60	14890,00 (10140,75 – 28805,00) n=12	1612,00 (538,00 – 6580,75) n=48	p<0,05
p	p ¹ =0,141	p ² <0,05	N/A

Примітки:

1. p¹⁻²<0,05 – серед ВІЛ/ХГВ коінфікованих з «ALT flare» та без суттєвого підвищення АЛТ; p¹⁻²<0,05 – серед ХГВ моноінфікованих з «ALT flare» та без суттєвого підвищення АЛТ;

2. p¹=0,141 – між підгрупами ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих з «ALT flare»; p²<0,05 – між підгрупами ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих без суттєвого підвищення АЛТ.

Нами було встановлено, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та з ХГВ за наявності ALT flare через менше як 6 місяців лікування було 55,60% та 50,00% (табл. 4.4), відповідно осіб, у яких фіксувалося зниження qHBsAg в сироватці крові на 2 log₁₀, в той час, як серед пацієнтів без підвищення рівня АЛТ в сироватці крові, не було жодної. В термінах лікування 6 – 12 та більше 12 місяців в 2,67 рази більше коінфікованих пацієнтів за наявності «ALT flare» досягли зниження qHBsAg в сироватці крові на 2 log₁₀ в порівнянні з аналогічною групою моноінфікованих. Також зафіксовано, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції за наявності «ALT flare» через 6 – 12 місяців в 13,08 рази, а через 12 місяців в 6,48 рази більше порівняно з

хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові, було осіб зі зниженням qHBsAg в сироватці крові на $2 \log_{10}$.

Таблиця 4.4 – Частка пацієнтів зі зниженням кількості HBsAg більш ніж на $2 \log_{10}$ серед ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих пацієнтів залежно від наявності «ALT flare» на різних термінах лікування

Досліджуваний показник (з кумулятивним результатом)	ВІЛ/ХГВ коінфіковані, n=60		ХГВ моноінфіковані, n=60		
	«ALT flare»	без суттєвого підвищення АЛТ	«ALT flare»	без суттєвого підвищення АЛТ	
Кількість пацієнтів зі зниженням qHBsAg на $2 \log_{10}$, n (кількість пацієнтів в підгрупі на момент оцінки, n) - %	1	2	3	4	$p^{1,3}$ $p^{2,4}$
≤ 6 місяців	5 (9) – 55,6%	0 (51) – 0%	1 (2) – 50,0%	0 (58) – 0%	$p^{1,3}>0,05$ $p^{2,4}>0,05$
> 6 місяців ≤ 12 місяців	14 (21) – 66,7%	2 (39) – 5,1%	3 (12) - 25,0%	1 (48) – 2,1%*	$p^{1,3}<0,05$ $p^{2,4}>0,05$
> 12 місяців	14 (21) – 66,7%	4 (39) – 10,3%	3 (12) - 25,0%	3 (48) – 6,25%	$p^{1,3}<0,05$ $p^{2,4}<0,05$
p^1, p^2, p^3, p^4	$p^1>0,05$	$p^2>0,05$	$p^3>0,05$	$p^4>0,05$	N/A

Примітки:

1. $p^{1,3} > 0,05$, $p^{2,4} > 0,05$ між ВІЛ/ХГВ коінфікованими та ХГВ моноінфікованими пацієнтами при тривалості лікування до 6 місяців; $p^{2,4} > 0,05$ при тривалості лікування 6 – 12 місяців;
2. $p^{1,3} < 0,05$ між ВІЛ/ХГВ коінфікованими та ХГВ моноінфікованими пацієнтами при тривалості лікування 6 – 12 місяців; $p^{1,3} < 0,05$, $p^{2,4} < 0,05$ при тривалості лікування більше 12 місяців;
3. $p^1 > 0,05$, $p^2 > 0,05$, $p^3 > 0,05$, $p^4 > 0,05$ між пацієнтами менше 6 місяців лікування та більше 6 місяців лікування в межах кожної підгрупи.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що не всі пацієнти як серед коінфікованих так і серед моноінфікованих досягають зниження рівнів HBsAg на $2 \log_{10}$ на тлі розвитку ALT-flare.

Нами була проведена порівняльна оцінка динаміки qHBsAg в сироватці крові серед коінфікованих та моноінфікованих осіб, у яких спостерігалось парадоксальне підвищення АЛТ – «ALT flare» на різних термінах лікування (табл. 4.5). Не було встановлено достовірної різниці в qHBsAg в сироватці крові між пацієнтами з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та з ХГВ з майбутнім «ALT flare» на старті терапії. Однак, через ≤ 6 місяців проведення ПВТ qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції за наявності «ALT flare» був в 2,29 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. В подальшому лікуванні різниця в qHBsAg в сироватці крові не фіксувалась.

Таблиця 4.5 – Рівні qHBsAg у сироватці крові ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих пацієнтів із наявністю «ALT flare» на різних термінах лікування

Термін лікування	Коінфіковані ВІЛ/ХГВ (основна група), n=21	Моноінфіковані ХГВ (порівняння), n=12	p^{1-2}
	qHBsAg, МО/мл, Me (Q1 – Q3)		
	1	2	
До лікування	15925,45 (9788,81 – 48485,89)	10465,32 (6081,33 – 13264,91)	$p^{1-2}=0,058$
≤ 6 місяців	12100,00 (6515,84 – 27241,34)	5272,50 (1556,25 – 7907,50)	$p^{1-2}=0,002$ ($p<0,05$)
> 6 місяців ≤ 12 місяців	1100,00 (487,25 – 8606,25)	4565,00 (749,75 – 6062,50)	$p^{1-2}=1,00$
> 12 місяців	219,00 (78,50 – 5266,50)	2632,00 (468,00 – 4524,00)	$p^{1-2}=0,726$
p^1, p^2	$p^1<0,05$	$p^2<0,05$	N/A

Примітки:

1. При порівнянні ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих: $p=0,058$ – до лікування, $p=0,002$ ($p<0,05$) – менше 6 місяців лікування, $p=1,00$ – 6 – 12 місяців лікування, $p=0,726$ – більше 12 місяців лікування;

2. При порівнянні qHBsAg (МО/мл) на різних термінах лікування: $p^1<0,05$ – в групі ВІЛ/ХГВ коінфікованих; $p^2<0,05$ – групі ХГВ моноінфікованих.

Проведений порівняльний аналіз динаміки qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в залежності від рівня АЛТ у

сироватці крові на різних етапах лікування встановив, що лише в терміні лікування ≤ 6 місяців qHBsAg в сироватці крові в групі пацієнтів з «ALT flare» був в 5,13 рази вищим в порівнянні з хворими без суттєвого підвищення АЛТ в сироватці крові (табл. 4.6). На подальших етапах терапії достовірної різниці не було. Також в обох групах пацієнтів спостерігалось зниження qHBsAg в сироватці крові відповідно термінам лікування. У пацієнтів з наявністю «ALT flare» воно відбувалося в 1,31, 14,48 та 72,72 рази через ≤ 6 місяців, > 6 місяців ≤ 12 місяців та > 12 місяців, відповідно

Дещо меншим було зниження qHBsAg в сироватці крові у хворих без суттєвого підвищення АЛТ в сироватці крові- в 1,39, 2,62 та 4,41 рази.

Таблиця 4.6 – Рівні qHBsAg у сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції із наявністю парадоксального підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 ВМН та без нього на різних термінах лікування

qHBsAg, МО/мл, Me (Q1 – Q3)	Підгрупа коінфікованих з «ALT flare», n=21*		p ₁₋₂
	Підгрупа коінфікованих без суттєвого підвищення АЛТ, n=39**		
	1	2	
qHBsAg, МО/мл, Mediana (Q1 – Q3)			
До лікування	15925,45 (9788,81 – 48485,89)	3282,21 (775,00 – 15543,67)	p<0,05
≤ 6 місяців	12100,00 (6515,84 – 27241,34)	2357,44 (208,88 – 6675,02)	p<0,05
> 6 місяців ≤ 12 місяців	1100,00 (487,25 – 8606,25)	1250,00 (35,62 – 5800,00)	p=0,209
> 12 місяців	219,00 (78,50 – 5266,50)	745,00 (21,00 – 2983,00)	p=0,653

Примітки:

1. При порівнянні коінфікованих та моноінфікованих:
 - $p < 0,05$ – між коінфікованими із наявністю «ALT flare» та без суттєвого підвищення ALT до лікування та у терміні лікування ≤ 6 місяців,
 - $p = 0,209$ – між коінфікованими із наявністю «ALT flare» та без суттєвого підвищення ALT у терміні лікування > 6 місяців ≤ 12 місяців,
 - $p = 0,653$ – між коінфікованими із наявністю «ALT flare» та без суттєвого підвищення ALT у терміні лікування > 12 місяців;
2. При порівнянні кількісних показників до та після лікування:
 - * $p < 0,05$ – між рівнями qHBsAg на різних термінах лікування в підгрупі коінфікованих із наявністю «ALT flare»;
 - ** $p < 0,05$ – між рівнями qHBsAg на різних термінах лікування в підгрупі коінфікованих без суттєвого підвищення ALT.

4.2. Кількісний вміст HBsAg в динаміці на тлі протівірусної терапії із застосуванням тенофавіру дезопроксилу фумарату у пацієнтів з ВІЛ/ХГВ залежно від ключових показників, пов'язаних з перебігом ВІЛ-інфекції

Нами була зафіксована динаміка qHBsAg в сироватці крові в групі пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно початкової кількості CD4+. Так, найбільше зниження qHBsAg в сироватці крові спостерігалось у пацієнтів з початковою кількістю CD4+ < 350 кл/мкл, вже в терміні лікування ≤ 6 місяців воно склало 1,63 рази, в терміні > 6 місяців ≤ 12 місяців 13,84 рази, а при тривалості > 12 місяців qHBsAg в сироватці крові знижувався вже в 42,00 рази (табл. 4.7). За початкової кількості CD4+ > 500 кл/мкл qHBsAg в сироватці крові знижувався під впливом лікування в 2,23 рази через ≤ 6 місяців, в 14,30 разів в термін > 6 місяців ≤ 12 місяців та найбільше зниження фіксувалося вже через > 12 місяців терапії – в 19,44 рази. Найменша динаміка qHBsAg в сироватці крові під час лікування фіксувалася в групі пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з початковою кількістю CD4+ 350 – 500 кл/мкл. Зниження

qHBsAg в сироватці крові відбувалося в 1,53, 1,95 та 5,30 рази через ≤ 6 місяців, > 6 місяців ≤ 12 місяців та > 12 місяців терапії, відповідно.

Таблиця 4.7 – Рівні qHBsAg у сироватці крові ВІЛ/ХГВ коінфікованих пацієнтів залежно від кількості рівня CD4+ до початку лікування на різних термінах лікування

Термін лікування	Підгрупа «базовий CD4+ <350 кл/мкл», n=26	Підгрупа «базовий CD4+ 350 – 500 кл/мкл», n=20	Підгрупа «базовий CD4+ >500 кл/мкл», n=14	p ¹⁻³
	1	2	3	
qHBsAg, МО/мл, Me (Q1 – Q3)				
До лікування	19050,17 (8526,25 – 47742,94)	4945,50 (2061,41 – 20087,83)	525,00 (284,50 – 5692,53)	p ¹⁻³ <0,05
≤ 6 місяців	11675,00 (5592,52 – 35468,17)	3227,96 (973,38 – 7330,65)	192,24 (73,64 – 4875,00)	p ¹⁻³ <0,05
> 6 місяців ≤ 12 місяців	1375,00 (633,27 – 9783,93)	2525,12 (582,36 – 5825,20)	36,71 (7,54 – 3340,00)	p ¹⁻³ <0,05
> 12 місяців	453,50 (97,00 – 6302,75)	932,50 (151,25 – 4373,00)	27,00 (1,51 – 1538,25)	p ¹⁻³ <0,05
p ¹ , p ² , p ³	p ¹ <0,05	p ² <0,05	p ³ <0,05	N/A

Примітки:

1. При порівнянні кількісних показників з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції з рівнями CD4+ «CD4+ < 350 кл/мкл», «CD4+ 50 - 500 кл/мкл», «CD4+ більше 500 кл/мкл»: $p^{1-3} < 0,05$ до лікування, $p^{1-3} < 0,05$ менше 6 місяців лікування, $p^{1-3} < 0,05$ від 6 до 12 місяців лікування, $p^{1-3} < 0,05$ більше 12 місяців лікування;

2. При порівнянні qHBsAg на різних термінах лікування серед ХГВ/ВІЛ коінфікованих пацієнтів: $p^1 < 0,05$ в підгрупі з «CD4+ < 350 кл/мкл», $p^2 < 0,05$ в підгрупі з «CD4+ 350 - 500 кл/мкл», $p^3 < 0,05$ в підгрупі з «CD4+ більше 500 кл/мкл».

Також нами були виявлені зміни в qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції протягом лікування відповідно Δ CD4+ (різниця між рівнями CD4+ через 3 місяці на тлі ВААРТ та до початку ВААРТ).

Так, у хворих з Δ CD4+ > 100 кл/мкл на початку терапії qHBsAg в сироватці крові був в 2,47 рази більшим в порівнянні з пацієнтами з Δ CD4+ < 100 кл/мкл (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Рівні qHBsAg у сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції на різних термінах лікування в залежності від Δ CD4+

Термін лікування	Підгрупа « Δ CD4+ > 100 кл/мкл» n=14	Підгрупа « Δ CD4 < 100 кл/мкл» n=46	p^{1-2}
	1	2	
	qHBsAg, МО/мл, Ме (Q1 – Q3)		
До лікування	13550,00 (9606,00 – 63617,69)	5482,68 (949,16 – 20508,75)	$p^{1-2}=0,004$ ($p < 0,05$)
≤ 6 місяців	11675,00 (6723,80 – 24087,00)	3227,96 (249,31 – 11333,88)	$p^{1-2}=0,003$ ($p < 0,05$)

Термін лікування	Підгрупа « Δ CD4+ > 100 кл/мкл» n=14	Підгрупа « Δ CD4 0 - 100 кл/мкл» n=46	p^{1-2}
	1	2	
	qHBsAg, МО/мл, Me (Q1 – Q3)		
> 6 місяців \leq 12 місяців	764,92 (286,25 - 1200,00)	2690,12 (71,36 – 8982,12)	$p^{1-2}=0,256$
> 12 місяців	108,00 (73,75 – 222,50)	1214,00 (42,75 – 5787,00)	$p^{1-2}=0,028$ ($p<0,05$)
p^1, p^2	$p^1<0,05$	$p^2<0,05$	N/A

Примітки:

1. При порівнянні кількісних показників з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції з « Δ CD4+ > 100 кл/мкл» та « Δ CD4 - 0 - 100 кл/мкл»: $p^{1-2}<0,05$ до лікування, $p^{1-2}<0,05$ менше 6 місяців лікування, $p^{1-2}=0,256$ від 6 до 12 місяців лікування, $p^{1-2}<0,05$ більше 12 місяців лікування;

2. При порівнянні qHBsAg на різних термінах лікування серед ХГВ/ВІЛ коінфікованих пацієнтів: $p^1<0,05$ в підгрупі з « Δ CD4+ > 100 кл/мкл», $p^2<0,05$ в підгрупі з « Δ CD4 - 0 - 100 кл/мкл».

У даної групи хворих qHBsAg в сироватці крові через \leq 6 місяців лікування знижувався в 1,16 рази та був в 3,62 рази вищим ніж в групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з Δ CD4+ 0 - 100 кл/мкл. В терміні лікування > 6 місяців \leq 12 місяців qHBsAg в сироватці крові різниця у даних хворих знижувався вже в 17,71, та був в 3,52 рази нижчим в порівнянні з іншою групою хворих. Через > 12 місяців терапії у групі пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з Δ CD4+ > 100 кл/мкл на початку лікування qHBsAg в сироватці крові знижувався в 125,46 разів та був також нижчим в 11,24 рази порівняно з групою хворих з стартовим Δ CD4+ 0 - 100 кл/мкл.

Резюме.

У хворих з ХГВ на тлі ВІЛ- інфекції під час проведення ПВТ зменшились прояви астеновегетативного синдрому, скарги на нудоту та зниження апетиту, важкість в правому підребер'ї в 1,20-3,20 рази. Артралгії та біль в кістках виявлялися у тричі меншій кількості хворих через > 12 місяців від початку лікування. Відбувалося незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,10 разів з подальшим зниженням в 1,20-1,46 разів в термінах > 6 місяців терапії. Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через ≤ 6 місяців ПВТ було в 4,50 рази більше осіб із «ALT flare» в порівнянні з хворими з ХГВ, та їх кількість зростала в 2,33 рази відповідно тривалості лікування.

Відбувалося зниження qHBsAg в сироватці крові коінфікованих хворих відповідно термінам терапії в 1,56- 21,10 рази, а за наявності «ALT flare» в 1,31-72,72 рази. Через > 6 ≤ 12 та > 12 місяців лікування пацієнти з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції в 2,67 разів частіше досягли зниження qHBsAg в сироватці крові на 2 log₁₀ за наявності «ALT flare» та в 13,08 та 6,48 разів, відповідно, частіше, порівняно з хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові. Найбільше зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,63- 42,00 рази протягом ПВТ спостерігалось також у пацієнтів з початковою кількістю CD4+ 350 кл/мкл, а через > 12 місяців терапії у групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з Δ CD4+ > 100 кл/мкл на початку лікування qHBsAg в сироватці крові був нижчим в 11,24 рази порівняно з групою пацієнтів з стартовим Δ CD4+ 0 - 100 кл/мкл.

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях [12, 14, 15]:

1. Мороз Л.В., Мельник Т.О., Матковський І.А. Визначення кількісного вмісту HBsAg у сироватці крові під час комплексного моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Актуальна інфектологія. 2014. № 3. Вип. 4. С. 27–31.

2. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Особливості перебігу та динаміки лікування хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини : зб. тез доп. VII всеукраїнської наук.-практ. Конф. з міжнар. участю, м. Вінниця, 26 лист. 2013 р. Вінниця, 2013. С. 99–101.

3. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Рівень ко-інфекції ВІЛ/ХГВ та ефективність високоактивної антиретровірусної терапії у Вінницькій області. Фармакотерапія інфекційних захворювань : зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Київ, 09-10 квіт. 2015р. Київ, 2015. С. 67–68.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В З КОІНФЕКЦІЄЮ ВІЛ ЗА
КІЛЬКІСНИМ ВМІСТОМ HBsAg

В наступному розділі нашої роботи була розроблена **модель** прогнозу періоду досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з початку лікування, що базувалась на параметричному підході з використанням розподілу Уейбулла (Weibull) часових проміжків до настання події. Останнє дало можливість не лише отримання прогностичних оцінок, але й класичних кривих виживання, щільностей розподілу прогностичних оцінок, а також тестування наступних незалежних **гіпотез**:

1. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від тривалості інфекційного процесу.
2. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від початкового рівня АЛТ в сироватці крові.
3. Період досягнення суттєво залежить від зміни рівнів АЛТ в сироватці крові за перші 6 місяців з моменту лікування.
4. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg суттєво залежить від досягнення «ALT flare» за перші 6 місяців з моменту лікування.
5. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від рівня HBsAg на момент початку лікування.
6. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg суттєво залежить від динаміки рівня HBsAg за перші 6 місяців з моменту лікування.
7. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від концентрації ДНК HBV, особливо порогового рівня 2000.
8. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від початкового рівня CD4+ на момент початку лікування.
9. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg суттєво залежить від динаміки рівня CD4+ за перші 3 місяців з моменту лікування.

10. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від фази інфекційного процесу.

11. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від ступеня фіброзу.

12. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від клінічної стадії ВІЛ.

Саме така формуляція моделі продиктована природою даних, що ми розглянемо нижче.

Часові дані представлені проміжками. Перший проміжок вміщує перші 6 місяців і настання події в цьому проміжку не є точною датою, а натомість виникає в його інтервалі. Довжина інтервалу надто широка, а отже часові дані малоінформативні. Останній проміжок взагалі відкритий (12+). Крім того події розподілені по проміжкам нерівномірно (Табл. 5.1). Із сукупності 60 пацієнтів спостережено лише 20 подій. Усі інші проміжки право-цензуровані, тобто відомо лише, що по закінченню спостереження (без точної дати його закінчення по пацієнтам, проте понад 12 місяців) події не виникло.

Частотний розподіл часових періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з сукупності 60 коінфікованих пацієнтів наведений в Таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Розподіл часових періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з сукупності 60 ко-інфікованих пацієнтів

	Періоди досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg			
Періоди	1 (1-6)	2 (6-12)	3 (12+)	Цензуровані
Кількість	5	9	6	40

Усі ці недоліки плану збору матеріалу надто ускладнюють аналітичний фрейм і різко зменшують потужність тестування висунутих гіпотез. Для подолання браку інформації та виражених вад консистентності даних щодо часу настання подій ми використали наступні модифікації оцінщика.

Оцінщик

А. Використані MCMC (Markov Chain Monte Carlo) алгоритми для залучення допоміжної інформації з комплексних інформативних праярсів. А саме, застосовані семплери:

- No-U-Turn sampler (NUTS), варіант Монте Карло з застосуванням гамільтоніана для визначення напрямку семплінгу (Hamiltonian Monte Carlo)
- Апроксимаційний семплінг автоматичного варіаційного диференціювання (automatic differentiation variational inference, ADVI)
- Штрафного методу максимальної правдоподібності (PLME) з використанням L-BFGS алгоритму оптимізації

Б. Використана дизасемблейована оптимізація з окремими алгоритмами для інтервально-цензурованих даних (20 пацієнтів, Таблиця 1), (HML семплінг), і право-цензурованих даних (L-BFGS алгоритм).

Інтервально-цензуровані періоди настання події відновлювалися через семплінг значень на відповідних інтервалах за функціоналу максимізації правдоподібності. Аналогічний принцип відновлення часу подій на відкрито-інтервальних проміжках і право-цензурованих даних.

Вклад у функцію правдоподібності інтервально-цензурованих даних з межами інтервалу L, U описано програмним модулем як:

```
yobs ~ weibull(alpha, exp(-(mu + Xobs * beta_bg)/alpha)) [L,U];
```

Щодо відновлення право-цензурованих даних використаний підхід комплементарних функцій розподілу, що отримувалися внаслідок виінтегрування невідомих точних значень настання події, а саме кожний право-цензурований період мав розподіл:

$$\Pr[y > U] = \int_U^{\infty} \text{densityWeibull}(y | k, a) dy = 1 - \text{cumulativeWeibull}(y | \sigma_M, a)$$

$$\sigma_M = \exp\left(\frac{U - \mu}{a}\right)$$

де densityWeibull cumulativeWeibull є відповідно функціями щільності та кумулятивного розподілу Вейбулла з параметрами k, a

U - ліва границя правої цензурації

μ - очікуване (невідоме значення) часу настання події на право-цензурованому (відкритому) проміжку.

1- $\text{cumulativeWeibull}(\bullet)$ і є комплементарною функцією кумулятивного розподілу Вейбулла

В програмному модулі вклад право-цензурованих даних описаний виразом:

```
target += weibull_lccdf(ycen | alpha, exp(-(mu + Xcen * beta_bg)/alpha));
```

$\text{weibull_lccdf}(\bullet)$ і є комплементарною функцією кумулятивного розподілу Вейбулла бібліотеки Stan.

В програмному модулі μ залежить від характеристик пацієнтів, тобто $\mu = \sum \beta X$ (див. текст програмного модуля додатку)

Таким чином, дані розподілені на інтервально-цензуровані (позначені $uobs, Xobs$ в тексті програмного модуля) і право-цензуровані ($ycen, Xcen$)

Результати

Початковий програмний модуль використаний для відсіювання не впливових предикторів і відхилення відповідних гіпотез. Кілька гіпотез виявились взагалі неспроможними для тестування внаслідок відсутності достатніх даних (Табл. 5.2). На неспроможність даних до тестування певних гіпотез свідчать значення кількості ефективних інформативних точок для тестування (n_{eff}) і статистика $Rhat$, яка є фактором редукції, тобто

конвергенції ланцюгів МСМС (scale reduction factor) із значеннями, що явно перевищують 1 вказують на неспроможність тесту.

Таблиця 5.2 – Оцінка ефектів факторів на період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування за повною моделлю

Параметри	Змінні	Середня	похибка	2.5%	25%	50%	75%	97.5%	n_eff	Rhat
mu	константа	-1.24	0.05	-5.52	-2.20	-0.87	-0.44	2.45	1329	1.01
beta_bg[1]	T	-0.05	0.02	-0.22	-0.10	-0.02	0.00	0.03	10	1.13
beta_bg[2]	ALAT0	-0.04	0.07	-0.22	-0.09	0.01	0.03	0.08	2	5.29
beta_bg[3]	flare	-0.04	0.03	-0.19	-0.13	0.00	0.01	0.18	57	1.04
beta_bg[4]	ALATd	0.03	0.03	-0.01	0.00	0.00	0.05	0.11	2	8.41
beta_bg[5]	LHBsAg0	-2.30	0.76	-4.45	-3.21	-2.49	-0.49	-0.48	3	1.96
beta_bg[6]	dLHBsAg	0.06	0.08	-0.19	-0.18	0.00	0.01	1.69	42	1.05
beta_bg[7]	HBVT	0.02	0.08	-0.25	-0.01	0.00	0.21	0.22	12	1.11
beta_bg[8]	CD4+0	-0.02	0.03	-0.09	-0.03	0.00	0.00	0.01	2	20.82
beta_bg[9]	dCD4+	0.02	0.02	-0.01	0.00	0.00	0.05	0.08	2	5.02
beta_bg[10]	Phaze1	-0.05	0.03	-0.18	0.00	0.00	0.00	0.13	1023	1.00
beta_bg[11]	Phaze3	0.00	0.02	-0.22	-0.01	0.00	0.07	0.11	66	1.03
beta_bg[12]	Fibrosis2	0.00	0.00	-0.18	-0.01	0.00	0.03	0.14	1791	1.01
beta_bg[13]	Fibrosis3	-0.06	0.01	-0.43	-0.07	-0.01	0.00	0.10	767	1.01
beta_bg[14]	Fibrosis4	0.13	0.16	-0.13	0.00	0.01	0.50	0.52	2	2.39
beta_bg[15]	BLI2	-0.31	0.08	-2.82	-0.05	0.00	0.05	0.06	87	1.07
beta_bg[16]	BLI3	-0.01	0.00	-0.18	-0.02	0.00	0.00	0.10	1227	1.00
beta_bg[17]	BLI4	0.07	0.02	-0.06	-0.02	0.00	0.01	1.16	404	1.02
beta_bg[18]	HF	0.08	0.10	-0.16	0.00	0.01	0.30	0.31	4	1.36
beta_bg[19]	CF	-0.07	0.09	-0.29	-0.10	0.00	0.01	0.03	2	15.54
alpha*	shape	2.61	1.03	0.11	1.24	3.11	3.68	4.90	2	2.83
lp_**	LPD	-1840.48	2048.86	-11323.2	-514.77	-103.07	-97.81	-90.14	3	4.83

*alpha, shape – параметр форми розподілу Вейбулла
 **lp_, LPD- log probability density, логарифм функції правдоподібності

Таким чином, дані не спроможні щодо тестування гіпотез:

№2. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від початкового рівня АЛАТ внаслідок $n_{\text{eff}}=2$ і $R_{\text{hat}}=5.29$

№3 Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg суттєво залежить від зміни рівнів АЛАТ за перші 6 місяців з моменту лікування внаслідок $n_{\text{eff}}=2$ і $R_{\text{hat}}=8.41$

№8. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від початкового рівня CD4+ на момент початку лікування внаслідок $n_{\text{eff}}=2$ і $R_{\text{hat}}=20$

№9. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg суттєво залежить від динаміки рівня CD4+ за перші 3 місяців з моменту лікування внаслідок $n_{\text{eff}}=2$ і $R_{\text{hat}}=5.02$

Додатковий ефект сполучення динаміки рівня CD4+ за перші 3 місяців з «ALT flare» за перші 6 місяців з моменту лікування (CF) внаслідок $n_{\text{eff}}=2$ і $R_{\text{hat}}=15$

Відхилені гіпотези (прийняті нульові):

№6. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg суттєво залежить від динаміки рівня HBsAg за перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta_{\text{bg}}[6]=0.06\pm 0.08$), 95% CI (-0.19; 1.69).

№7. Період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування суттєво залежить від концентрації ДНК HBV, особливо порогового рівня 2000 ($\beta_{\text{bg}}[7]=0.02\pm 0.08$), 95% CI (-0.25; 0.22).

Додатковий ефект сполучення концентрації ДНК HBV з «ALT flare» за перші 6 місяців з моменту лікування (HF) ($\beta_{\text{bg}}[18]=0.08\pm 0.1$), 95% CI (-0.16; 0.31).

Відхилені гіпотези на основі співвідношень середніх оцінок ефектів з похибками у разі їх не перевищення 1.5. А також на основі включення нульового значення у 95% довірчі інтервали (95% CI).

На основі цих результатів ми структурували лінійний предиктор моделі (LP) через виключення вказаних ефектів, залишивши лише фактори з потенційно достовірним впливом: $LP = \mu + \sum X\beta$, включивши його у функцію правдоподібності через функцію щільності розподілу Вейбулла:

через параметр шкалювання розподілу Вейбулла σ :

$$f(y|\alpha, \sigma) = \frac{\alpha}{\sigma} \left(\frac{y}{\sigma} \right)^{\alpha-1} e^{-(y/\sigma)^\alpha}$$

$$\sigma_i = \exp \left(-\frac{\mu + X_i^T \beta}{\alpha} \right)$$

Оцінка ефектів факторів на період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування за структурованою моделлю наведена в Таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Оцінка ефектів факторів на період досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування за повною моделлю

Параметри	Змінні	Середня	похибка	2.5%	25%	50%	75%	97.5%	n_eff	Rhat
mu	константа	-0.13	0.04	-3.04	-1.16	-0.11	0.87	2.64	1283	1.00
beta_bg[1]	T	-0.16	0.003	-0.41	-0.25	-0.16	-0.08	-0.07	2933	1.00
beta_bg[2]	flare	-0.44	0.02	-2.52	-1.12	-0.44	-0.31	-0.23	1598	1.00
beta_bg[3]	LHBsAg0	-2.97	0.02	-4.26	-3.36	-2.93	-2.54	-1.87	1270	1.00
beta_bg[4]	Phaze1	-2.49	1.28	-12.09	-0.86	-0.39	-0.13	-0.04	733	1.00
beta_bg[5]	Fibrosis3	-0.95	0.03	-3.46	-1.46	-0.73	-0.23	0.38	1357	1.00
beta_bg[6]	ВЛІ2	-1.38	0.03	-3.36	-2.00	-1.31	-0.67	0.05	1056	1.00
beta_bg[7]	ВЛІ3	-0.17	0.02	-1.52	-0.50	-0.13	0.17	0.99	1422	1.00
beta_bg[8]	ВЛІ4	0.46	0.01	-0.60	0.04	0.37	0.82	1.83	1918	1.00
alpha*	shape	3.95	0.02	2.70	3.44	3.90	4.42	5.50	1828	1.00
lp_**	LPD	-70.84	0.15	-78.95	-73.29	-70.65	-68.04	-64.21	690	1.01

*alpha, shape – параметр форми розподілу Вейбулла
 **lp_, LPD- log probability density, логарифм функції правдоподібності
 Позитивні значення ефектів свідчать про пришвидшене зникнення HBsAg
 Негативні значення ефектів свідчать про заповільнене зникнення HBsAg

Отже, зі збільшенням тривалості інфекційного процесу (змінна T з ефектом beta_bg[1]) слід очікувати на достовірну затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg (beta_bg[1]=-0.16 з 95% довірчим інтервалом [-0.41; -0.07]). Ефект відтворено графічно через зміщення щільності розподілу вправо до більших часових проміжків за значень тривалості інфекційного процесу, що перевищують медіанне (код 1 на рис. 5.1).

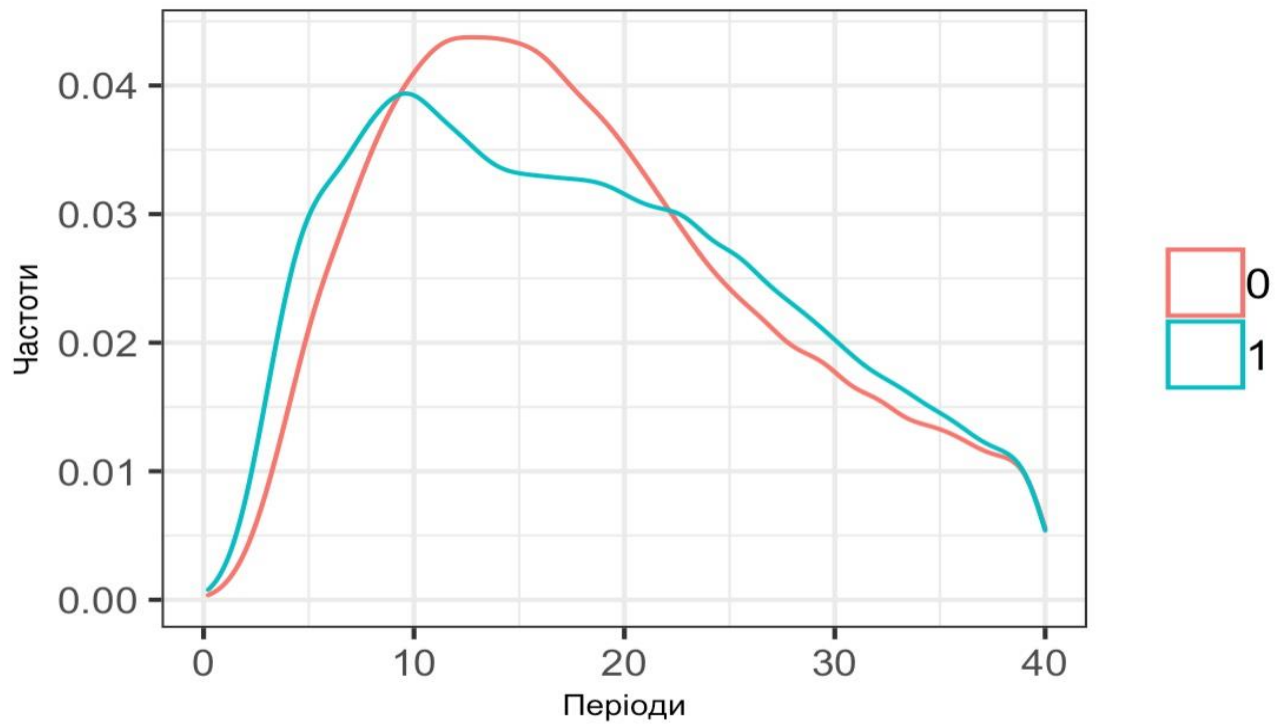


Рис. 5.1 - Щільність розподілу періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування в залежності від тривалості інфекційного процесу.

При виникненні «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування очікується достовірне пришвидшення досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta_{bg[2]} = -0.44$ з 95% довірчим інтервалом $[-0.23; -2.55]$). Ефект відтворено графічно через зміщення щільності розподілу вправо до більших часових проміжків за виникнення «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування (код 1 на рис. 5.2).

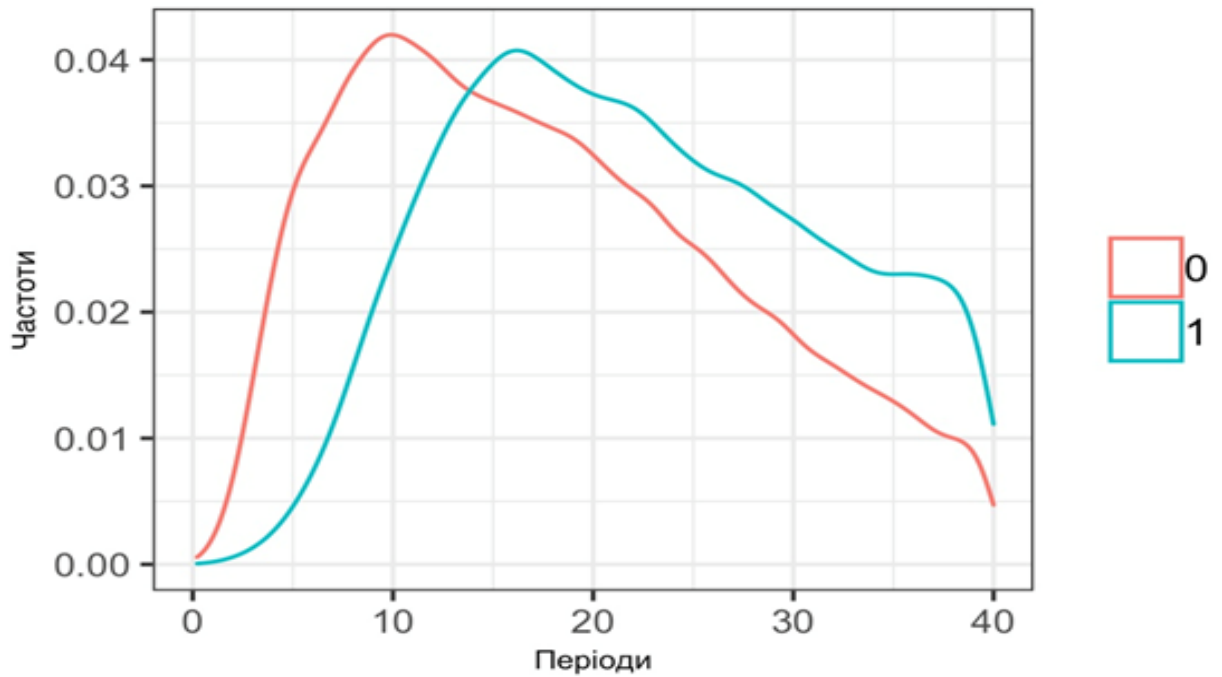


Рис. 5.2 – Щільність розподілу періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування в залежності від парадоксального підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 ВМН («ALT flare») в перші 6 місяців.

Зі збільшенням початкового рівня HBsAg (змінна LHBsAg0 з ефектом $\beta_{bg[3]}$) слід очікувати на достовірну затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta_{bg[3]} = -2.97$ 95% довірчим інтервалом $[-4.26; -1.87]$). Ефект відтворено графічно через зміщення щільності розподілу вправо до більших часових проміжків за початкового рівня HBsAg, що перевищує медіанне (код 1 на рис. 5.3).

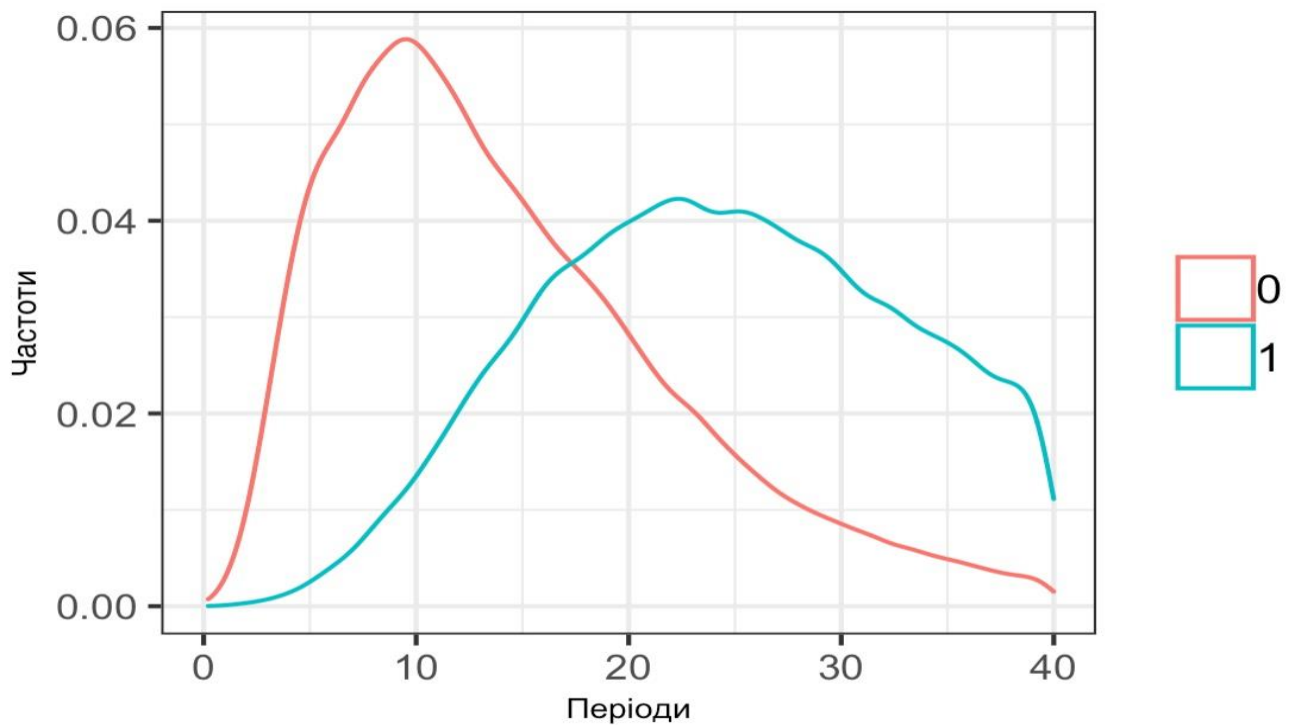


Рис. 5.3 – Щільність розподілу періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування в залежності від початкового рівня \log_{10} HBsAg.

За наявності «HBeAg позитивного хронічного гепатиту В» проти «HBeAg негативної хронічної інфекції ВГВ» (змінна Phaze13 ефектом beta_bg[4]) слід очікувати на достовірну затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg (beta_bg[4]= -2.49 95% з довірчим інтервалом [-12.09; -0.04]). Ефект відтворено графічно через зміщення щільності розподілу вправо до більших часових проміжків за наявності «HBeAg позитивного хронічного гепатиту В» (код 1 на рис. 5.4). Найшвидше досягнення порогу очікується саме за «HBeAg негативної хронічної інфекції ВГВ» (код 2 на рис. 5.4).

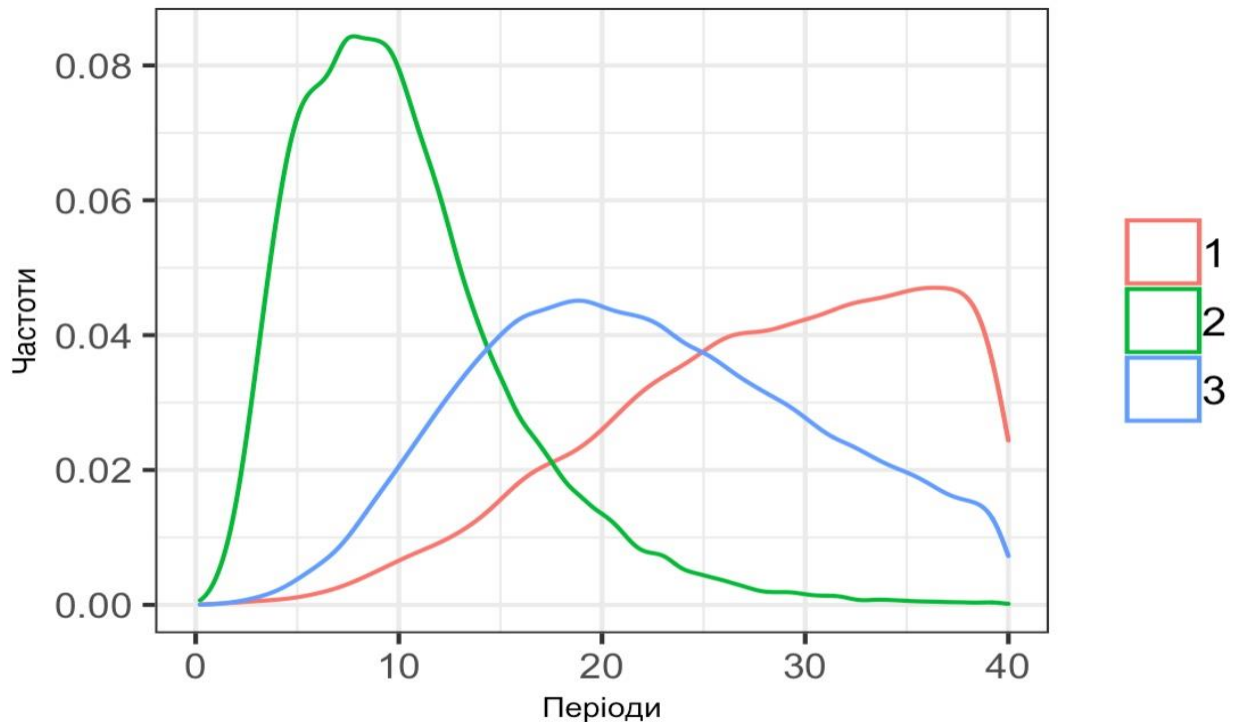


Рис. 5.4 – Щільність розподілу періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування в залежності від фази інфекційного процесу.

Достовірним є ефект третього ступеню фіброзу проти першого ($\beta_{bg}[5]$, змінна Fibrosis3). За третього ступеню фіброзу слід очікувати на достовірну затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta_{bg}[4] = -0.95$ 95% з довірчим інтервалом $[-3.46; 0.38]$). Ефект відтворено графічно через зміщення щільності розподілу вправо до більших часових проміжків за третього ступеню фіброзу (код 3 на рис. 5.5). Найшвидше досягнення порогу очікується саме за першого ступеню фіброзу (код 1 на рис. 5.5).

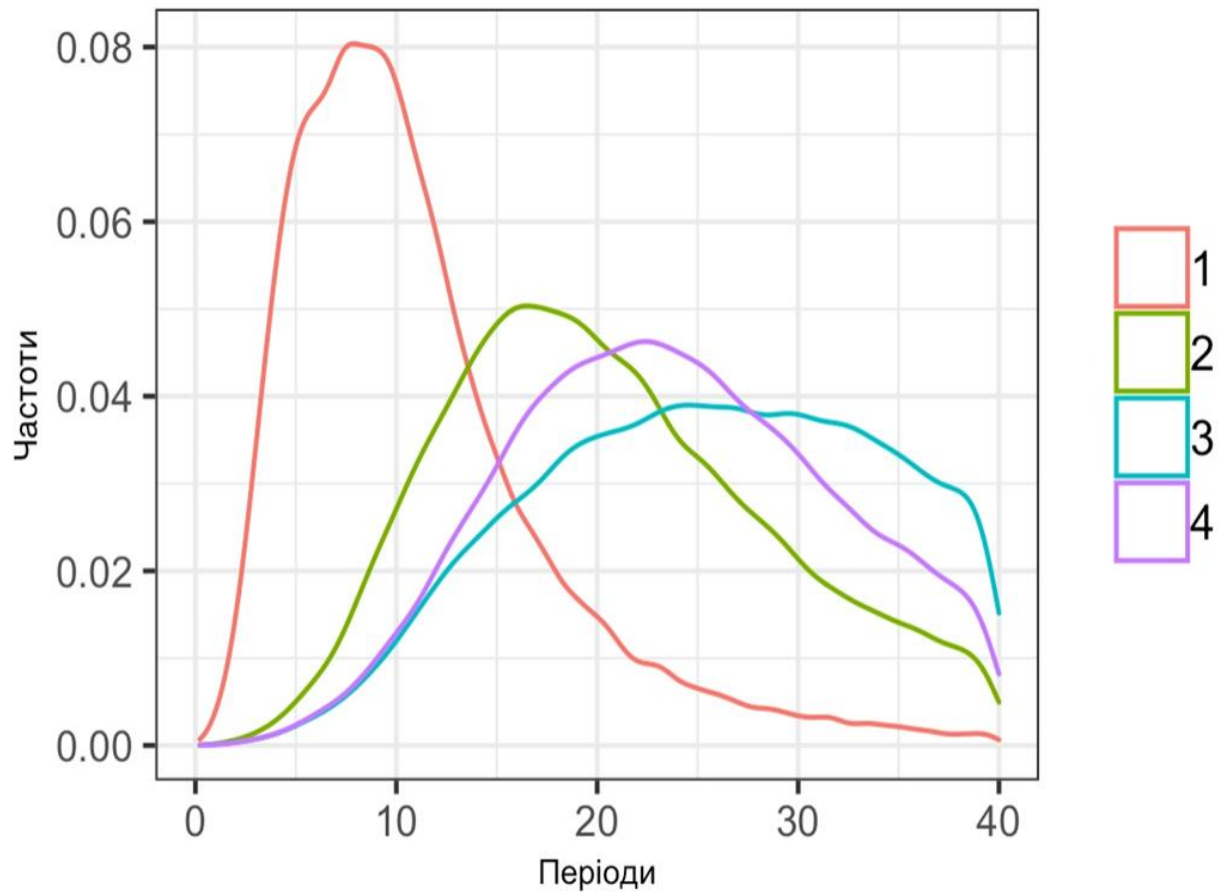


Рис. 5.5 – Щільність розподілу періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування в залежності від ступеню фіброзу печінки

Найшвидше поріг зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg досягається при першій стадії ВІЛ (код 1 рис. 5.6). Проте суттєвим продовження лише спостерігалось за другої стадії ВІЛ (код 2 рис. 5.6), $\beta_{bg}[6] = -1.38$ з 95% з довірчим інтервалом $[-3.36; 0.05]$. За четвертої стадії ВІЛ (код 4 рис. 5.6) не спостерігалось суттєвих відмінностей періодів досягнення $2 \log_{10}$ HBsAg з стадіями 2 і 3 (ефекти $\beta_{bg}[7] = -0.17$ та $\beta_{bg}[8] = 0.46$).

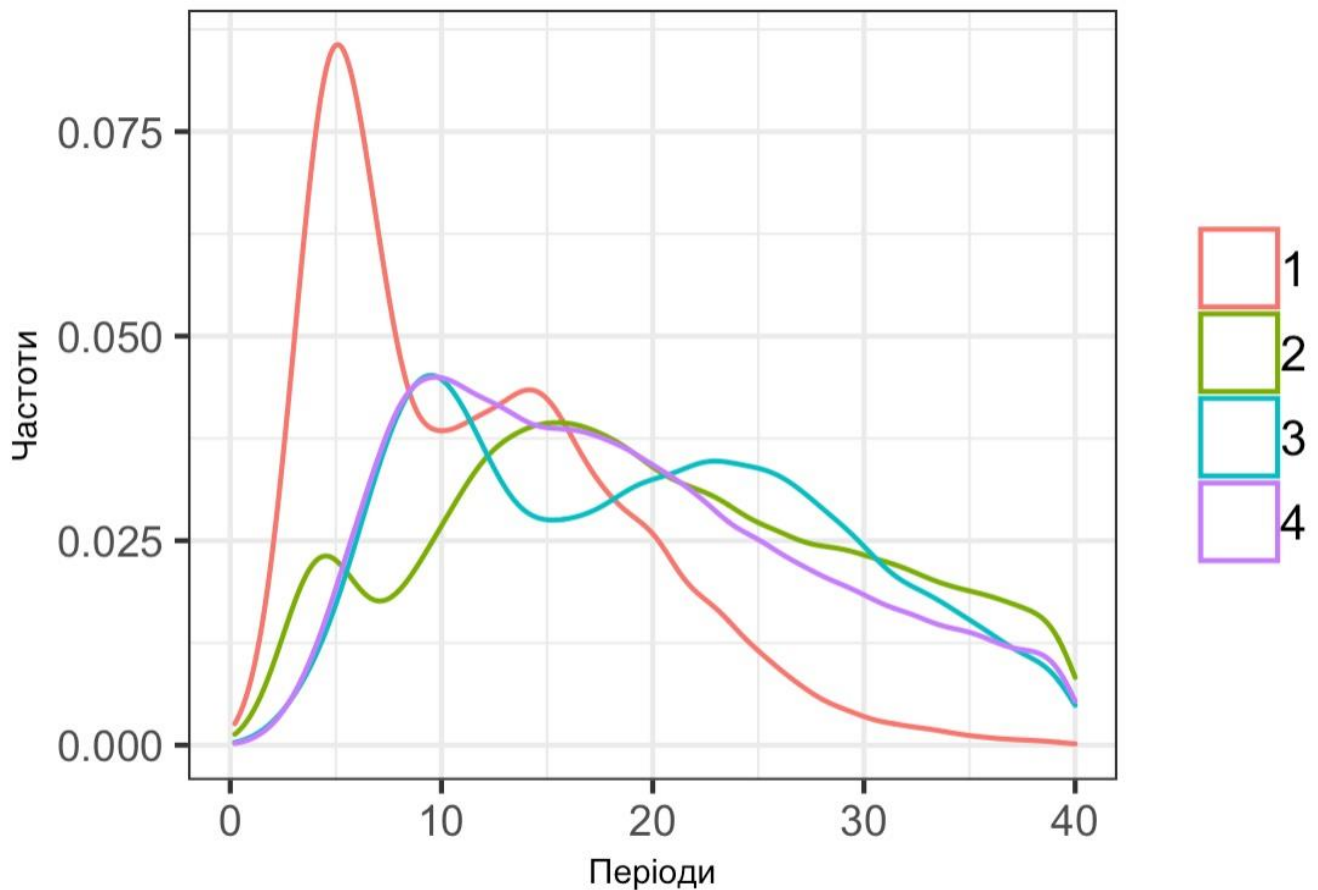


Рис. 5.6 – Щільність розподілу періодів досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту лікування в залежності від стадії ВІЛ-інфекції

Отже, внаслідок багатофакторного тестування гіпотез дослідження встановлено, що:

Зі збільшенням тривалості інфекційного процесу слід очікувати на достовірну ($\beta = -0.16 \pm 0.003$, $p < 0.0001$) затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg (гіпотезу №1 підтверджено).

При виникненні «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування очікується достовірне пришвидшення досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) (гіпотезу №4 підтверджено).

Зі збільшенням початкового рівня HBsAg очікується достовірна затримка в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta = -2.97 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) (гіпотезу №5 підтверджено).

За наявності «HBeAg позитивного хронічного гепатиту В» проти «HBeAg негативної хронічної інфекції ВГВ» слід очікувати на достовірну затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta = -2.49 \pm 1.28$, $p < 0.05$) (гіпотезу №10 підтверджено).

За третього ступеню фіброзу проти першого слід очікувати на достовірну затримку в досягненні зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg ($\beta = -0.95 \pm 0.03$, $p < 0.0001$) (гіпотезу №11 підтверджено).

Найшвидше поріг $2 \log_{10}$ HBsAg досягається при першій стадії ВІЛ. Проте суттєвим продовження лише спостерігалось за другої стадії ВІЛ ($\beta = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$) (гіпотезу №12 підтверджено).

Відхилені гіпотези (прийняті нульові): № 6, 7.

Дані дослідження виявилися недостатніми для тестування гіпотез № 2, 3, 8, 9.

Прогноз

Специфікація розподілів коефіцієнтів прогностичної моделі наведена в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Специфікація розподілів коефіцієнтів прогностичної моделі

Параметри	Змінні	Середня	похибка	Медіана	Мін	Макс
mu		-0.40	5.0e-02	-0.41	-3.608	2.796
beta_bg[1]	T	-0.17	0.0e+00	-0.16	-0.421	0.0561
beta_bg[2]	FLARE	0.36	2.0e-02	0.19	-1.097	2.2894
beta_bg[3]	LHBsAg0	-2.80	2.0e-02	-2.76	-4.187	-1.6414
beta_bg[4]	Phaze1	-1.10	2.4e-01	-0.05	-9.763	1.9971
beta_bg[5]	Phaze3	-0.20	2.0e-02	-0.13	-1.496	0.9889
beta_bg[6]	Fibrosis2	-0.07	2.0e-02	-0.04	-1.469	1.1100
beta_bg[7]	Fibrosis3	-0.72	3.0e-02	-0.42	-3.263	0.4949
beta_bg[8]	Fibrosis4	0.35	2.0e-02	0.20	-0.972	2.2249
beta_bg[9]	ВІЛ2	-1.13	3.0e-02	-1.02	-3.121	0.2276
beta_bg[10]	ВІЛ3	-0.12	1.0e-02	-0.08	-1.233	0.9010
beta_bg[11]	ВІЛ4	0.46	1.0e-02	0.36	-0.447	1.7979
alpha		3.84	2.0e-02	3.79	2.591	5.291

Матриця прогностичних функціоналів вміщувала 4000 варіантів сполучень коефіцієнтів прогностичної моделі, отримані на ланцюгах Маркова (взято випадково половину з 2000 ітерацій на 4-х ланцюгах, що дає 4000 варіантів).

Аналітичний фрейм прогнозу описаний в розділі методів і матеріалів. Написаний програмний модуль (див. додаток) в аналітичній системі R. Він працює з файлом даних звичайного текстового формату «data.txt». Структура останнього наступна: перша стрічка вказує назву змінних відповідно наведеній в Таблиці 5.4 (колонка «Змінні»), під якими наводяться індивідуальні значення пацієнта. Наприклад, внесена інформація вибіркового десяти пацієнтів виглядає так (Файл «data.txt»):

T	flare	LHBsAg	Phaze	Fibrosis	ВІЛ
11	0	3.64	3	2	2
1	0	3.00	2	1	3
8	1	4.84	3	4	2
1	1	3,93	3	2	4
3	1	4,35	3	3	4
2	0	5,10	1	3	3
9	1	5,07	3	4	4
4	0	1,95	2	1	1
5	0	2,94	2	1	2
2	1	5,44	1	2	3

Після запуску програмного модулю ви знайдете три файли "survForecast1", "survForecast2", "survForecast3" у робочій директорії. Ці файли містять графічну і аналітичну інформацію про вказаних трьох пацієнтів.

Функція readRDS() обробляє інформацію файлів і виводить дуже якісне графічне зображення у вигляді можливих кривих виживання для відповідного

пацієнта. Медіанна крива виживання займає центральну позицію. Перевага над традиційним моделюванням часу настання подій очевидна, ми візуально оцінюємо всі можливі сценарії для пацієнта, які не суперечать відомим спостереженим даним.

Також на графіку у нижньому лівому куті наводяться характеристики розподілу часу досягнення порогу: середнє арифметичне, 2.5% центиль, і 97.5% центиль. Перевагою над традиційною оцінкою часу є отримання середнього з апостеріорного розподілу усіх можливих індивідуальних функцій розподілу часу настання події. Відповідно межі довірчого інтервалу відповідають реально очікуваним, сам інтервал є несиметричним відносно середнього і значно ширший від класичного, останній завжди симетричний і вузький. Усі ці важливі переваги є наслідком МСМС підходу до оцінок параметри моделі і способу поєднання оцінок з спостереженими даними і даними інших дослідників (апостеріорна чи експертна інформація).

Таким чином, набравши на клавіатурі `readRDS("survForecast1")`, `readRDS("survForecast2")`, `readRDS("survForecast3")` отримуватимете 10 високоякісних графічних зображення індивідуального прогнозу.

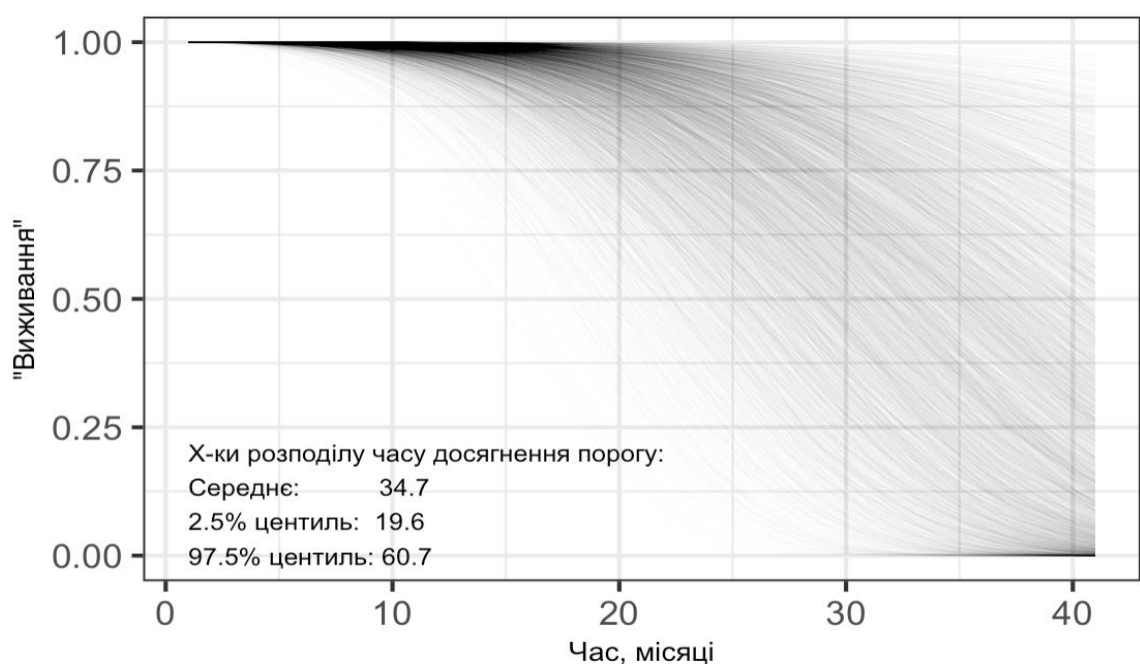


Рис. 5.7 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 1-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

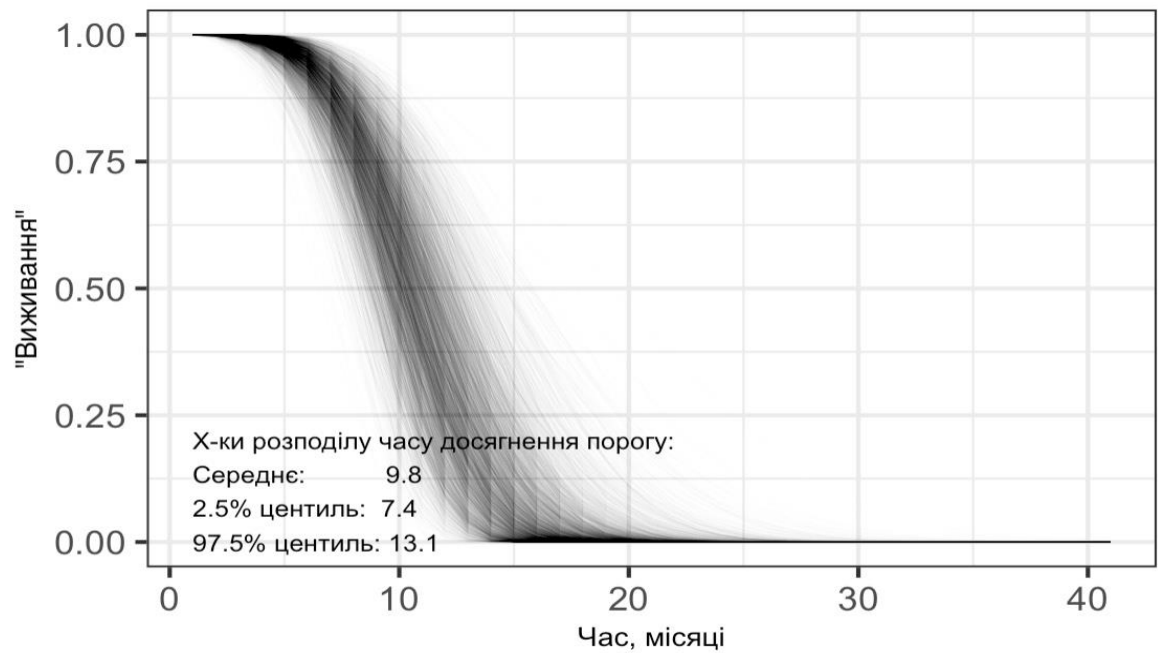


Рис. 5.8 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 2-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

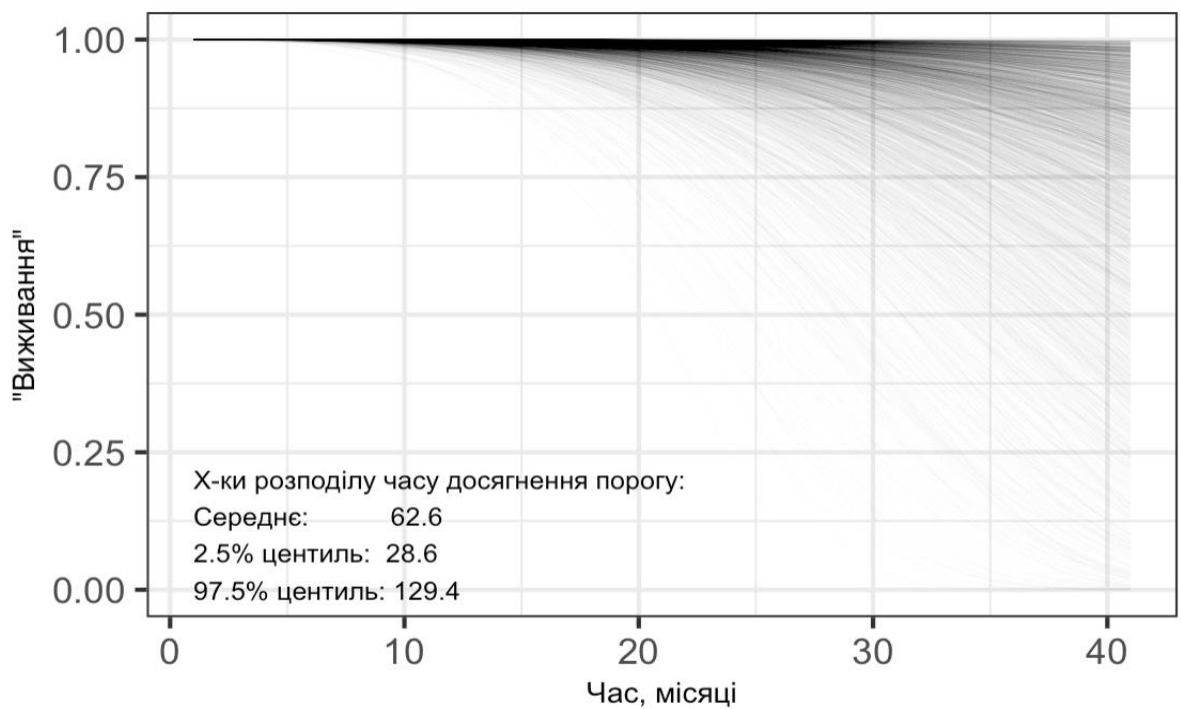


Рис. 5.9 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 3-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

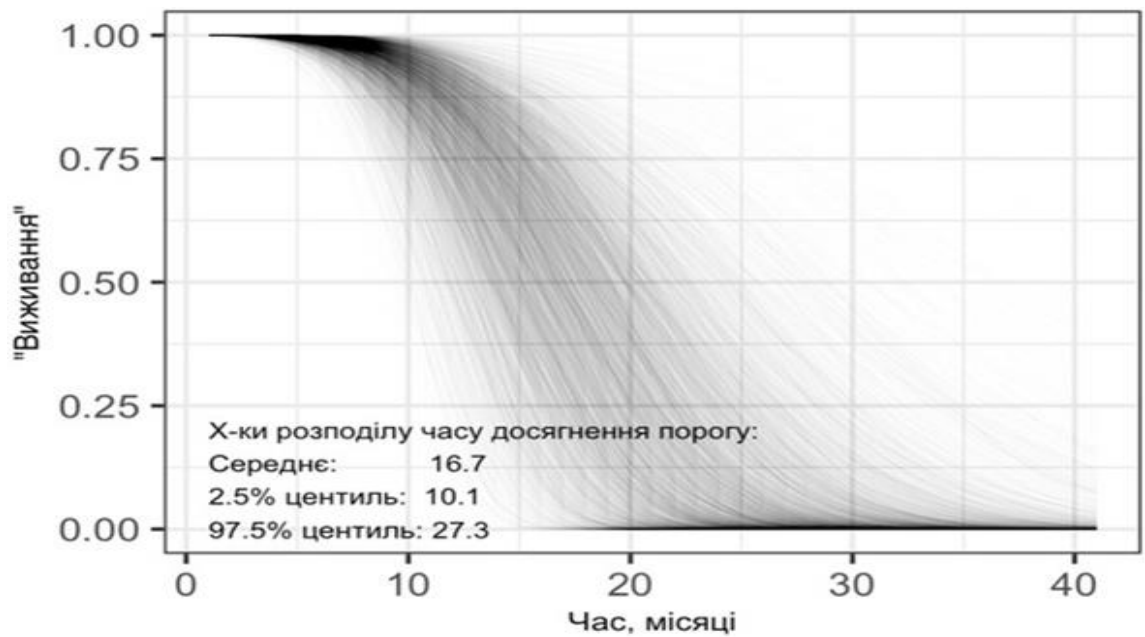


Рис. 5.10 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 4-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

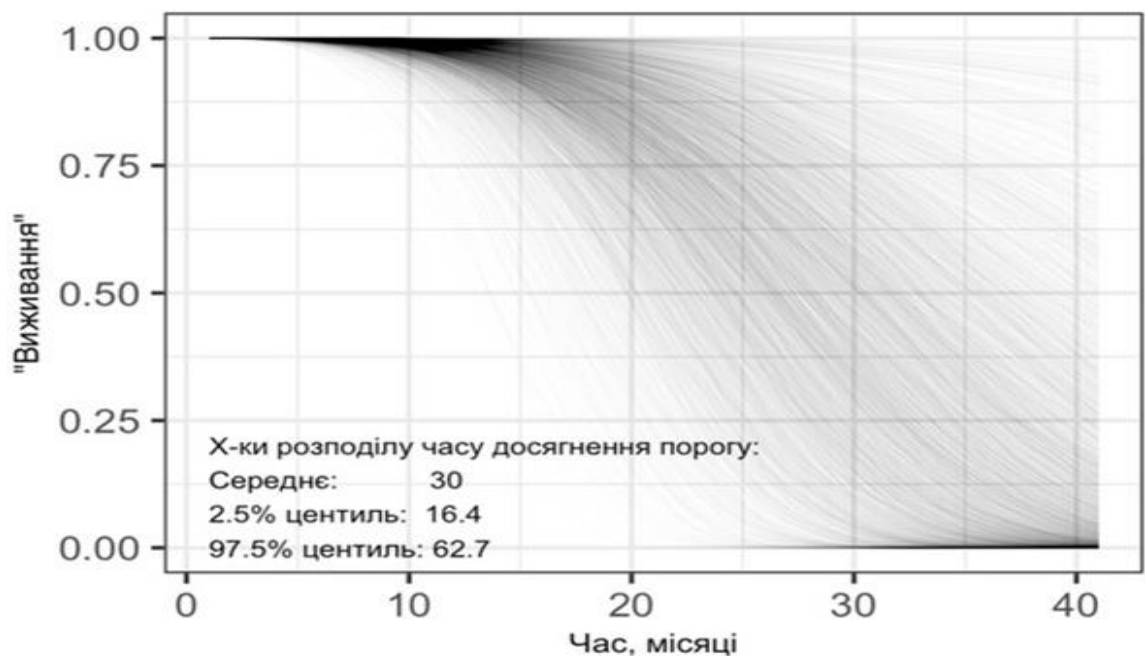


Рис. 5.11 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 5-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

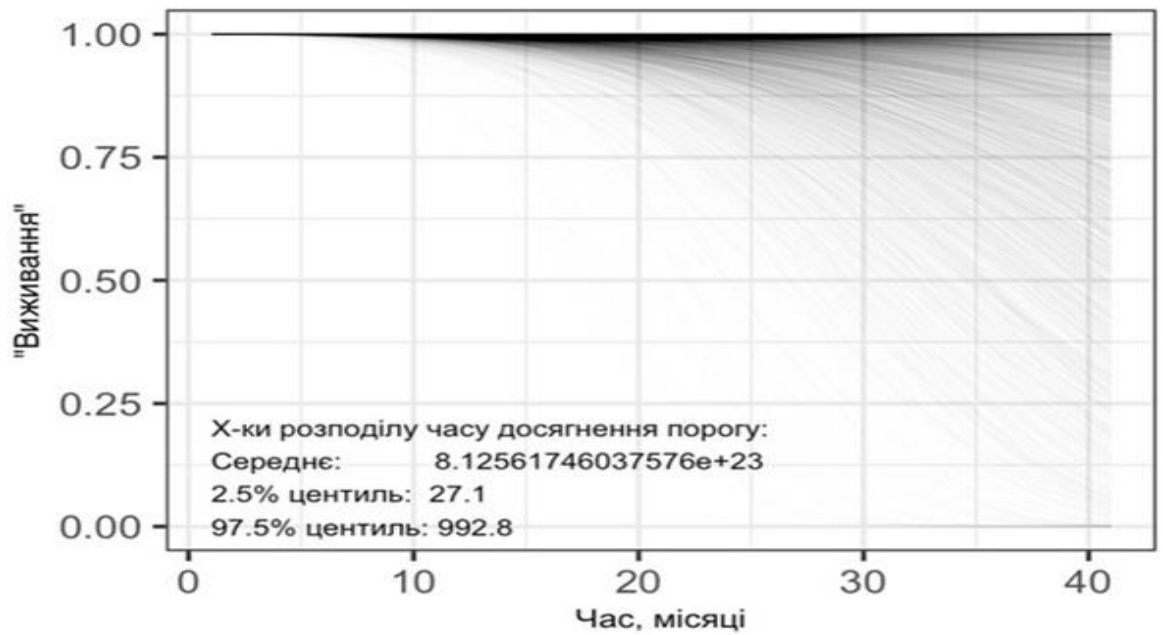


Рис. 5.12 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 6-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

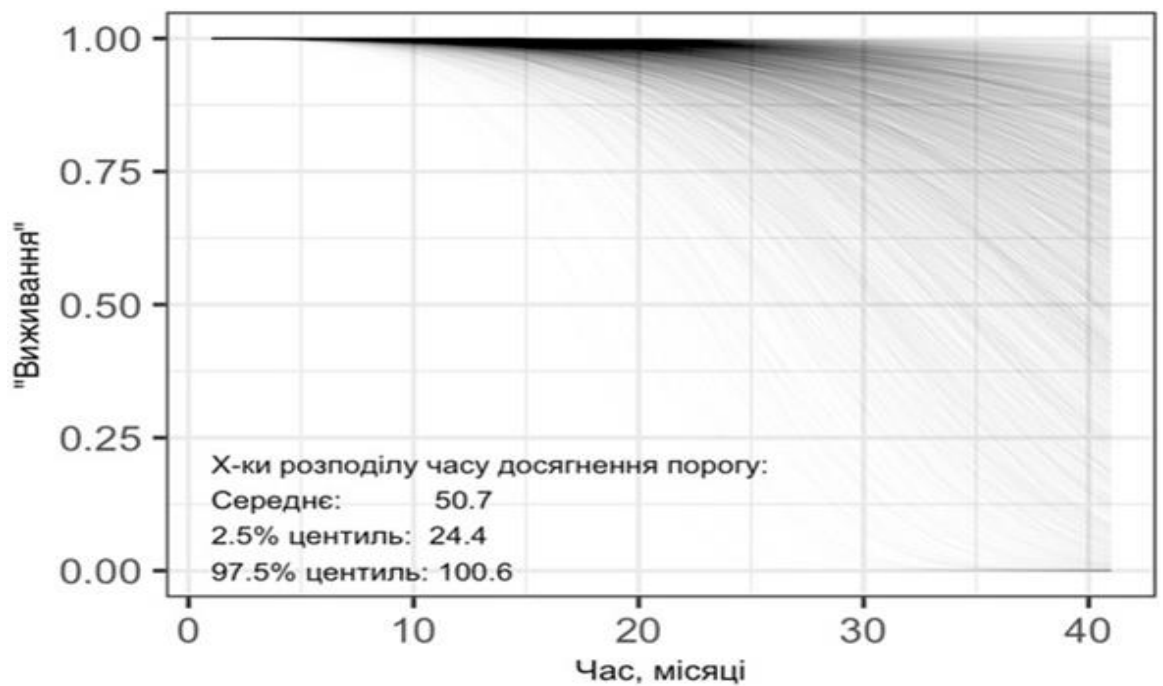


Рис. 5.13 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 7-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

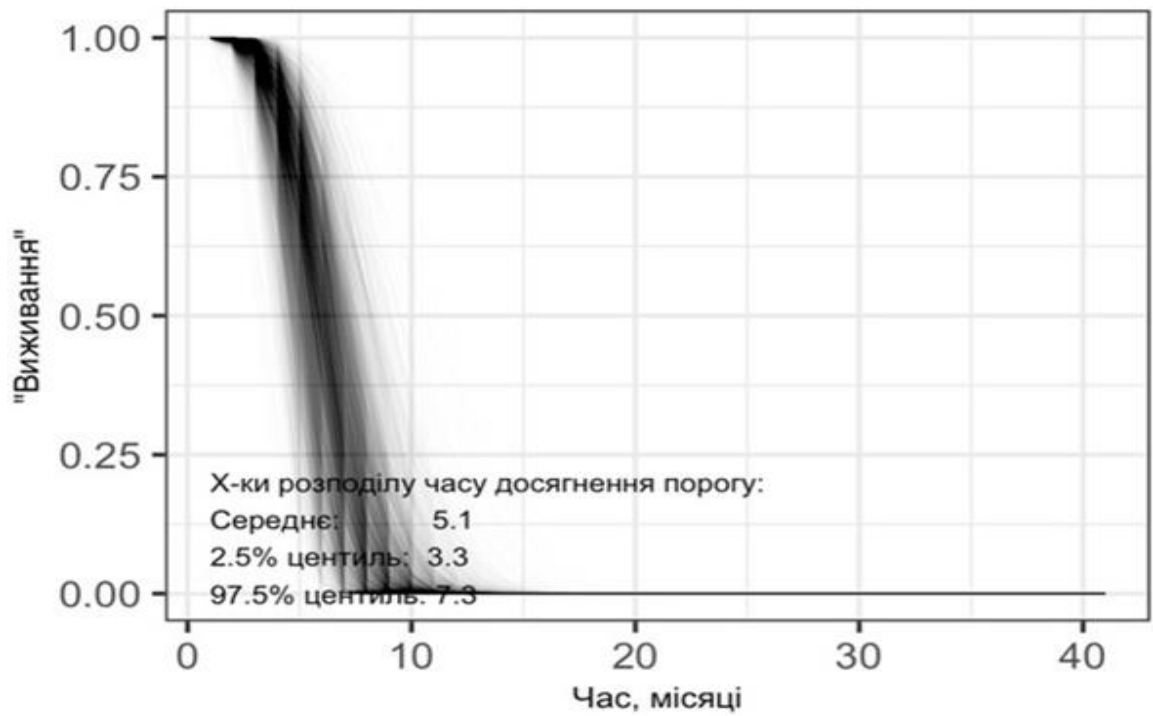


Рис. 5.14 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 8-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

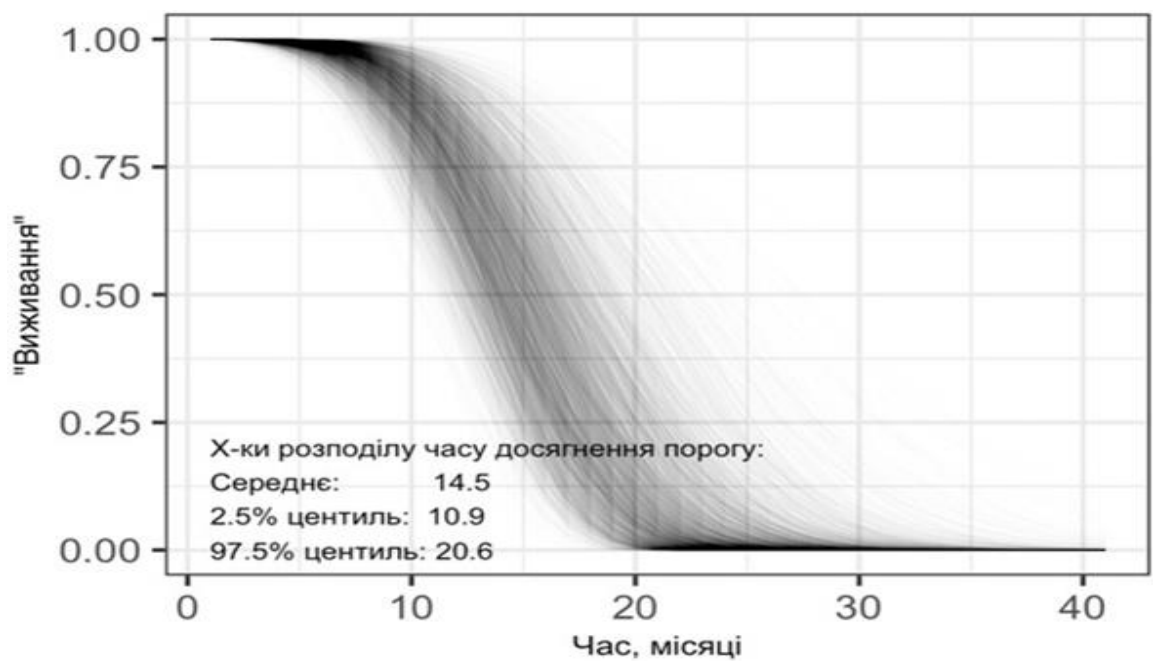


Рис. 5.15 – Прогнозовані можливі криві «виживання» 9-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

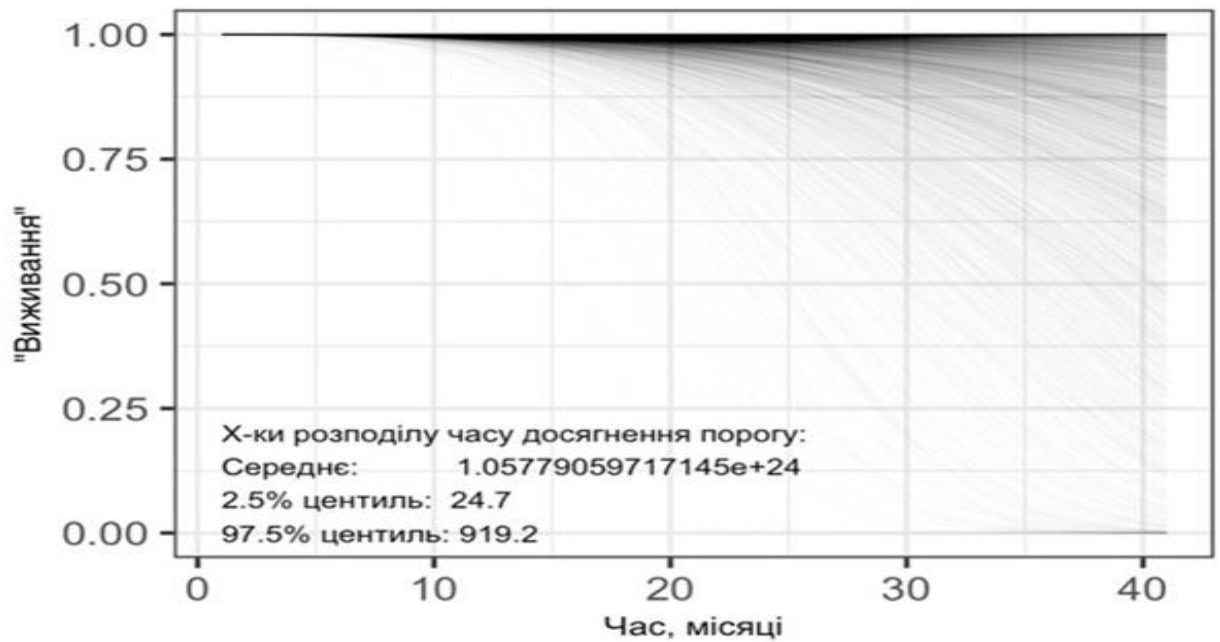


Рис. 5.16 - Прогнозовані можливі криві «виживання» 10-го пацієнта за часом досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg з моменту початку лікування.

Як видно з прогнозів, ми очікуємо швидкого досягнення порогу у дев'ятого, другого, четвертого, та восьмого пацієнтів, у котрих найімовірніше це станеться через 14,5; 9,8; 10,1 та 5,1 місяців відповідно. У інших пацієнтів котрим було здійснено прогноз досягнення порогу очікується більш ніж через 24 місяці, тоді як у шостого та 10 пацієнтів впродовж життя досягнення порогу не очікується взагалі.

Резюме.

Побудована за допомогою параметричного підходу з використанням розподілу Уейбулла (Weibull) часових проміжків до настання події модель довела достовірне пришвидшення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції за виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$). В той же час уповільнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові відбувається зі збільшенням тривалості захворювання ($\beta = -0.16 \pm 0.003$,

$p < 0.0001$), початкового qHBsAg в сироватці крові ($\beta = -2.97 \pm 0.02$, $p < 0.0001$), у коінфікованих пацієнтів з «HBeAg позитивним ХГВ» ($\beta = -2.49 \pm 1.28$, $p < 0.05$) та за наявності виражених фібротичних змін в печінці (F3) ($\beta = -0.95 \pm 0.03$, $p < 0.0001$).

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях [16]:

1. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив високоактивної антиретровірусної терапії на сироваткову концентрацію та сероконверсію HBsAg. Людина та ліки – Україна : зб. тез доп. міжнар. конгр., м. Київ, 10 – 11 лист. 2015р. Київ, 2015. С. 35–36.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Стрімке поширення ВІЛ-інфекції у країнах східної Європи, спільність шляхів передавання, призвело одночасно і до збільшення рівня коінфікування парентеральними вірусними гепатитами, у тому числі вірусним гепатитом В [9], а також до високого відсотка хронізації ВГВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [99]. Так у світі за різними даними рівень ХГВ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів може сягати 7,4 – 10%, при чому рівень смертності при ВІЛ/ХГВ коінфекції у 19 разів вища ніж при моноінфекції ХГВ [62, 116, 118]. В Україні серед загалу населення рівень поширення ХГВ знаходиться в межах 1% - 5% [74], та 3,2% серед ВІЛ-інфікованих осіб [5]. Ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми вище серед коінфікованих пацієнтів, котрі не отримують ВААРТ [113], тоді як ранній початок ВААРТ та застосування в складі схеми НІОТ з подвійною противірусною активністю значно поліпшує перебіг ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції [116].

Суттєва увага в літературі приділяється взаємному впливу ВГВ та ВІЛ. Так Massimo Puoti та співавтори переконані, що основна роль у взаємодії при коінфекції ВІЛ/ХГВ належить ВІЛ. Відновлення імунітету на тлі ВААРТ, може призвести як до важкого захворювання печінки, або ж сприяти спонтанній сероконверсії до анти НВе та анти HBs. [110]. Клінічне значення кількісного визначення HBsAg в сироватці крові, його взаємозв'язок з динамікою природнього перебігу ХГВ та ефективністю ПВТ добре вивчено у пацієнтів із моноінфекцією ХГВ [51, 91]. Brunetto M. Et al. зазначає, що серед моноінфікованих ХГВ пацієнтів зниження HBsAg на більш ніж $1\log_{10}$ з подальшим кліренсом HBsAg під час застосування НІЗТ пов'язано із парадоксальним підвищенням АЛТ > 5 ВМН - «ALT flare» на початку противірусної терапії на тлі зниження HBV DNA до невизначуваного рівня [37], парадоксальне підвищення АЛТ є також предиктором ефективності пегільованих інтерферонів у ВІЛ-негативних пацієнтів з ХГВ за даними Nair

S. et al. [100]. Однак значення динаміки qHBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та її взаємозв'язок із «ALT flare» залишається недостатньо вивченим.

Вище зазначені дані спонукали нас до вивчення динаміки qHBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції до початку та під час ПВТ, з метою виявлення залежності qHBsAg від клінічних-біохімічних, імунологічних та вірусологічних показників.

Під час дослідження в ході вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 60 хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГВ, 60 хворих з моноінфекцією ХГВ та 60 здорових осіб контрольної групи, які перебували під медичним спостереженням, або проходили обстеження у КНП «Вінницький обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом ВОР» та КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниці.

Проведений нами аналіз вказує більш важкий перебіг ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, що виражається в 1,45 разів частішими ознаками астеновегетативного синдрому, в 2,42 рази – диспепсичного та в 2,47 рази скаргами на періодичну нудоту та зниження апетиту. Частіше в 4,00-5,00 разів спостерігалися шкірні прояви та скарги на артралгії та біль в кістках серед коінфікованих ніж у пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Це може бути обумовлено рядом чинників, зокрема – вищими рівнями HBV DNA, АЛТ та більшим ступенем фіброзу печінки [8].

За нашими даним серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в 1,15 разів частіше були виявлені особи з підвищеним рівнем показника цитолізу АЛТ в сироватці крові та в 2,25 рази загального білірубіну в сироватці крові ніж серед пацієнтів з ХГВ. Власне рівень АЛТ в сироватці крові коінфікованих пацієнтів був в 1,14 рази вищим, а рівень АСТ в 1,19 рази при порівнянні з аналогічними показниками серед моноінфікованих пацієнтів.

Серед хворих з коінфекцією в 2,33 рази частіше було виявлено пацієнтів з високим вірусним навантаженням HBV, ніж з низьким. Крім того таких осіб в групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції було 1,35 разів більше ніж в групі

пацієнтів з ХГВ. Середній рівень вірусного навантаження HBV у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції був в 4,89 рази вищим ніж у хворих з моноінфекцією ХГВ. Подібні дані було отримано також в дослідженні Colin J. F. et al., при чому вони вказують на достовірно вищий рівень HBV DNA та вищий ризик розвитку вираженого фіброзу та цирозу у коінфікованих пацієнтів [42]. Дані нашого дослідження також свідчать про наявність достовірних відмінностей між досліджуваними групами з переважанням відсоткового співвідношення просунутих стадій фіброзу серед коінфікованих пацієнтів. Так було в 1,61 разів менше пацієнтів з відсутністю та початковими ознаками фіброзу (F0-F1) серед хворих ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ніж моноінфікованих ХГВ, а от при вираженому фіброзі печінки (F3) в 2,60 рази частіше виявлялися хворі з коінфекцією, за F4 достовірних відмінностей у кількості пацієнтів виявлено не було у зв'язку із малою вибіркою відповідних пацієнтів. В результаті проведеного аналізу також з'ясовано, що кількісні значення індексу APRI були достовірно вищі в основній групі пацієнтів з коінфекцією ($p < 0,001$), при порівнянні між групами коінфікованих ВІЛ/ХГВ та моноінфікованих ХГВ за кожним із ступенів фіброзу.

Нами також було встановлено, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції переважали особи з HBeAg негативним ХГВ, тоді як хворих з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ було виявлено в 1,71 рази більше серед пацієнтів з моноінфекцією, що відповідає тенденції природного перебігу ХГВ в Україні [5].

За нашими даними qHBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, був в 3,38 рази вищим, в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. Отримані дані зафіксували найвищі рівні qHBsAg в сироватці крові в групі пацієнтів з HBeAg позитивним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, що був в 10,07 рази вищим ніж у хворих з HBeAg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та в 177,13 вищим при порівнянні з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ на тлі ВІЛ-інфекції. У моноінфікованих пацієнтів різниця в рівнях qHBsAg в сироватці крові між групами хворих з HBeAg позитивним та HBeAg негативним ХГВ

була в 9,55 рази, з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ в 60,20 рази. Отримані дані співзвучні із даними літератури [76, 32, 77] та свідчать про найвищий qHBsAg, характерний для пацієнтів із HBeAg позитивним ХГВ та, відповідно, найнижчий, характерний для пацієнтів із HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ, як серед коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів так і серед моноінфікованих [117]. Достовірна різниця в qHBsAg в сироватці крові між пацієнтами з ко- та моноінфекцією була нами виявлена лише відносно групи хворих з HBeAg негативним ХГВ. В пацієнтів цієї групи, що мали коінфекцію, qHBsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим. Оскільки рівень АЛТ є одним із необхідних індикаторів для визначення фази ХГВ [56], наступним кроком нашого дослідження було співставлення qHBsAg та рівнів АЛТ. Нами з'ясовано, що у хворих з коінфекцією за наявності підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові qHBsAg в сироватці крові був в 19,13 рази вищим ніж у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ, а у хворих з моноінфекцією ХГВ – в 8,28 разів. Також був зафіксований в 2,69 рази вищий qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з підвищеним рівнем АЛТ в сироватці крові в порівнянні з аналогічною групою пацієнтів з ХГВ. Нами встановлено також прямий помірний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з рівнем АЛТ ($r=0,639$) та АСТ ($r=0,671$).

Було з'ясовано, що серед хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції за наявності високого вірусного навантаження HBV – qHBsAg в сироватці крові в 17,48 рази більший в порівнянні з групою хворих з низьким вірусним навантаженням, в той час як у пацієнтів з ХГВ ця різниця була в 8,21 рази. У коінфікованих пацієнтів також були виявлені в 2,32 рази вищі qHBsAg в сироватці крові при порівнянні з групою пацієнтів з ХГВ з високим вірусним навантаженням HBV. Також був встановлений тісний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та величиною вірусного навантаження HBV хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ($r=0,718$).

В сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігалось підвищення в 14,19 – 32,73 рази qHBsAg відповідно зростанню стадії фіброзу

печінки. Також у коінфікованих з вираженим фіброзом (F3) qHBsAg в сироватці крові був в 3,80 рази, а в з цирозом печінки (F4) в 3,05 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією.

У зв'язку із взаємним впливом вірусів необхідно було також оцінити рівень qHBsAg залежно від показників, що безпосередньо пов'язані із перебігом ВІЛ-інфекції, як то ВН ВІЛ, рівень CD4+, клінічна стадія ВІЛ. У хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відбувалось зниження qHBsAg в сироватці крові в 36,29 рази відповідно зростанню кількості CD4+ та був становлений помірний зворотній зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та кількістю CD4+ у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ($r=0,568$). У пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції також був виявлений в 2,24 рази вищий qHBsAg в сироватці крові за наявності високого вірусного навантаження HIV та встановлений слабкий зворотній зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та вірусним навантаженням ВІЛ у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції ($r=0,381$). У коінфікованих пацієнтів відбувалося зростання qHBsAg в сироватці крові в 4,81 рази при III-й стадії ВІЛ-інфекції та в 5,02 рази при IV-й стадії ВІЛ-інфекції. Співставні результати при вивченні рівнів HBsAg у коінфікованих пацієнтів з різним рівнем CD4+, клінічною стадією ВІЛ-інфекції та рівнем HBV DNA було отримано також в дослідженні Jaroszewicz J. et al. [77].

Одним із важливих завдань нашого дослідження була оцінка qHBsAg після початку ПВТ у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції. Нами отримані результати, що свідчать про достовірне зменшення усіх оцінюваних клінічних проявів серед коінфікованих так і серед моноінфікованих пацієнтів через > 12 місяців від початку лікування ($p<0,05$). Однак достовірної різниці в динаміці зменшення клінічних проявів захворювання під впливом ПВТ між групами пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та з ХГВ не було виявлено.

З метою подальшого моніторингу ефективності ПВТ було оцінено динаміку АЛТ, «ALT flare» та qHBsAg впродовж встановлених термінів лікування, а також застосовано визначення qHBsAg залежно від рівнів АЛТ, наявності «ALT flare», рівня CD4+ та Δ CD4+. Таким чином, отримані нами

результати свідчать про те, що у коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів відбувалося незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,10 разів, з наступним зниженням в термінах > 6 місяців ≤ 12 місяців та > 12 місяців лікування в 1,20 та 1,46 рази, відповідно. Нами було також виявлено достовірну різницю в рівнях АЛТ в сироватці крові між групами хворих з ко- та моноінфекцією. А саме в 1,42 рази вищий показник АЛТ у пацієнтів з коінфекцією ХГВ через ≤ 6 місяців ПВТ та в 1,18 рази в терміні лікування > 6 місяців ≤ 12 місяців ніж у моноінфікованих ХГВ.

Зростання рівня АЛТ невдовзі після початку лікування наштовхнуло нас на думку про виникнення «ALT flare», про що свідчать також дані літератури [37, 65, 78, 85, 124]. З наявних джерел відомо, що «ALT flare» зазвичай виникає на тлі застосування ПВТ в перші 12 місяців від початку протівірусної терапії, що пов'язане з ефективною ПВТ, за умови виключення таких факторів, як вірусологічна невдача та медикаментозно-індуковане ураження печінки [37, 44, 65, 128]. Так через ≤ 6 місяців лікування серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в порівнянні з хворими з ХГВ нами було зафіксовано в 4,50 рази більше осіб із «ALT flare». Кількість осіб з наявністю «ALT flare» серед коінфікованих пацієнтів зростала відповідно тривалості лікування в 2,33 рази ще наступні 6 місяців, однак на етапі > 12 місяців терапії – нових випадків «ALT flare» не спостерігалось. За отриманими результатами, в групі коінфікованих хворих з наявністю «ALT flare» початковий рівень HBV DNA в сироватці крові був в 26 разів вищим порівняно з групою без підвищення рівня АЛТ в сироватці крові та в 4,36 рази вищим ніж в аналогічній групі моноінфікованих.

У коінфікованих хворих через 6 місяців терапії qHBsAg в сироватці крові знизився в 1,56 рази, в термін 6 – 12 місяців в 6,61 рази, а через 12 місяців лікування вже в 21,10 разів. Швидка динаміка qHBsAg після початку ПВТ за даними Yang R. et al. слугує предиктором подальшого кліренсу у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції [126]. Тому необхідно було з'ясувати причини більш швидкого зниження qHBsAg у коінфікованих осіб.

Як ВІЛ-позитивні так і ВІЛ-негативні пацієнти з «ALT flare» частіше досягали зниження qHBsAg на 2 log₁₀ порівняно із тими, в котрих не спостерігалось парадоксального підвищення АЛТ впродовж першого року після початку ПВТ, що підтверджено даними літератури [30, 65, 112, 128]. Однак у коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів «ALT flare» виникало частіше. Також зафіксовано, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції за наявності «ALT flare» через 6-12 місяців в 13,08 рази, а через 12 місяців в 6,48 рази було більше осіб зі зниженням qHBsAg в сироватці крові на 2 log₁₀ порівняно з хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові.

Проведений нами порівняльний аналіз динаміки qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в залежності від рівня АЛТ у сироватці крові на різних етапах лікування встановив, що лише в терміні лікування ≤ 6 місяців qHBsAg в сироватці крові в групі пацієнтів з «ALT flare» був в 5,13 рази вищим в порівнянні з хворими без суттєвого підвищення АЛТ в сироватці крові. На подальших етапах терапії достовірної різниці не було, що свідчить про стрімке зниження qHBsAg серед пацієнтів з «ALT flare».

За початкової кількості CD4+ > 500 кл/мкл qHBsAg в сироватці крові знижувався під впливом лікування в 2,23 рази через ≤ 6 місяців, в 14,30 разів в термін > 6 місяців ≤ 12 місяців та найбільше зниження фіксувалося вже через > 12 місяців терапії – в 19,44 рази. Найменша динаміка qHBsAg в сироватці крові під час лікування фіксувалася в групі пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з початковою кількістю CD4+ 350 – 500 кл/мкл. Зниження qHBsAg в сироватці крові відбувалося в 1,53, 1,95 та 5,30 рази у такі самі терміни. Водночас найбільше зниження qHBsAg в сироватці крові під впливом лікування в 1,63, 13,84 та 42,00 рази, відповідно термінам терапії, спостерігалось у пацієнтів з початковою кількістю CD4+ < 350 кл/мкл, що імовірно пов'язано із виникненням у цих пацієнтів синдрому відновлення імунної системи, оскільки зростання CD4+ на тлі ПВТ із застосуванням тенофовіру є механізмом, котрий збільшує імовірність кліренсу HBsAg у ВІЛ-позитивних пацієнтів [44, 75, 85,

116, 128,]. З метою встановлення взаємозв'язку динаміки qHBsAg із фактом відновлення імунної системи у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції було застосовано ΔCD4^+ . Отримано дані, відповідно до яких у коінфікованих пацієнтів з $\Delta\text{CD4}^+ > 100$ кл/мкл на початку терапії qHBsAg в сироватці крові був в 2,47 рази більшим в порівнянні з пацієнтами з $\Delta\text{CD4}^+ 0 - 100$ кл/мкл. У даної групи хворих qHBsAg в сироватці крові через ≤ 6 місяців лікування знижувався в 1,16 рази та був в 3,62 рази вищим ніж в групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з $\Delta\text{CD4}^+ 0 - 100$ кл/мкл. В терміні лікування > 6 місяців ≤ 12 місяців qHBsAg в сироватці крові у даних хворих знижувався вже в 17,71, та був в 3,52 рази нижчим в порівнянні з іншою групою хворих. Через > 12 місяців терапії у групі пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з $\Delta\text{CD4}^+ > 100$ кл/мкл на початку лікування qHBsAg в сироватці крові знижувався в 125,46 разів та був також нижчим в 11,24 рази порівняно з групою хворих з стартовим $\Delta\text{CD4}^+ 0 - 100$ кл/мкл. Отримані дані співставні із літературними джерелами, де отримано подібні результати [85, 116, 127, 128].

З метою верифікації чинників, котрі дійсно можуть призвести до суттєвого зниження qHBsAg на $2 \log_{10}$ нами було проведено багатофакторний аналіз. Отримані нами дані вказують, що до сповільнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів призводять: високі початкові qHBsAg ($\text{beta} = -2.97 \pm 0.02$, $p < 0.0001$), ознаки вираженого фіброзу печінки ($\text{beta} = -0.95 \pm 0.03$, $p < 0.0001$), збільшення тривалості захворювання ХГВ ($\text{beta} = -0.16 \pm 0.003$, $p < 0.0001$), наявність «HBeAg-позитивного ХГВ» ($\text{beta} = -2.49 \pm 1.28$, $p < 0.05$).

Проведений аналіз також зафіксував, що хворі із ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції достовірно швидше досягають зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у разі виникненні під час ПВТ «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\text{beta} = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) та за наявності першої та другої стадії ВІЛ-інфекції на початку лікування ($\text{beta} = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$) [30, 112].

ВИСНОВКИ

1. HBV-інфекція залишається складною проблемою та одним з основних чинників смертності у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, внаслідок загальних шляхів передачі, прискорення розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциному у 25% - 40% випадків. Впровадження в схеми ПВТ ХГВ тенофовіру дизопроксилу фумарату дає можливість зниження вірусного навантаження HBV, гальмування фібротичних змін в печінці та покращення якості життя даної групи пацієнтів. Однак, на сьогоднішній день практично не розроблені маркери моніторингу лікування пацієнтів з коінфекцією ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, не впроваджено визначення кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові цих пацієнтів та не встановлена роль динаміки qHBsAg в сироватці крові в ефективності лікування.

2. Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції осіб з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ було виявлено в 1,71 рази менше ніж серед пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Ознаки астеновегетативного, диспепсичного синдромів, скарги на періодичну нудоту, артралгії у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігалися в 1,45-5,00 рази частіше в порівнянні з хворими з моноінфекцією ХГВ. Основні показники синдромів холестазу (рівень загального білірубіну) та цитолізу (рівень АЛТ в сироватці крові) у пацієнтів з коінфекцією були в 1,34 та 1,14 разів відповідно вищими за аналогічні показники у моноінфікованих пацієнтів. Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в 2,33 рази частіше зафіксовано пацієнтів з високим вірусним навантаженням HBV. Крім того таких осіб в групі коінфікованих ВІЛ/ХГВ було в 1,35 разів більше ніж в групі моноінфікованих ХГВ. При вираженому фіброзі печінки (F3) в 2,60 рази частіше виявлялися хворі з ко-інфекцією.

3. Кількісний вміст HBsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим серед HBeAg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та в 3,38 рази в цілому в групі, в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. За наявності підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові у хворих з коінфекцією qHBsAg в сироватці крові був в 19,13 рази вищим ніж за нормального рівня зафіксований та 2,69 рази вищий

порівняно з аналогічною групою пацієнтів з ХГВ.

Нами встановлений прямий помірний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та основними показниками синдрому цитолізу – рівнем АЛТ ($r=0,639$) та АСТ ($r=0,671$) в сироватці крові.

Спостерігалось підвищення в 14,19 – 32,73 рази qHBsAg в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно зростанню стадії фіброзу печінки. В коінфікованих з вираженим фіброзом (F3) qHBsAg в сироватці крові був в 3,80 рази, а в з цирозом печінки (F4) в 3,05 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією.

4. У хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції qHBsAg в сироватці крові перебував в обернено пропорційній залежності від кількості ВІЛ в крові, був в 2,24 рази вищий за наявності високого вірусного навантаження HIV та зростав в 4,81-5,02 рази відповідно стадії ВІЛ-інфекції.

5. У хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції під час проведення ПВТ зменшились прояви астеновегетативного синдрому, скарги на нудоту та зниження апетиту, важкість в правому підребер'ї в 1,20-3,20 рази. Артралгії та біль в кістках виявлялися у тричі меншій кількості хворих через > 12 місяців від початку лікування. Відбувалося незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,10 разів з подальшим зниженням в 1,20-1,46 разів в термінах > 6 місяців терапії. Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через ≤ 6 місяців ПВТ було в 4,50 рази більше осіб із «ALT flare» в порівнянні з хворими з ХГВ, та їх кількість зростала в 2,33 рази відповідно тривалості лікування.

6. Відбувалося зниження qHBsAg в сироватці крові коінфікованих хворих відповідно термінам терапії в 1,56- 21,10 рази, а з наявністю «ALT flare» в 1,31-72,72 рази.

7. Через > 6 \leq 12 та > 12 місяців після початку лікування пацієнти з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції в 2,67 разів частіше досягли зниження qHBsAg в сироватці крові на 2 \log_{10} за наявності «ALT flare» та в 13,08 та 6,48 разів,

відповідно, частіше, порівняно з хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові. Найбільше зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,63- 42,00 рази протягом ПБТ спостерігалось також у пацієнтів з початковою кількістю CD4+ <350 кл/мкл, а через > 12 місяців терапії у групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з Δ CD4+ >100 кл/мкл на початку лікування qHBsAg в сироватці крові був нижчим в 11,24 рази порівняно з групою пацієнтів з стартовим Δ CD4+ 0 - 100 кл/мкл.

8. Побудована за допомогою параметричного підходу з використанням розподілу Уейбулла (Weibull) часових проміжків до настання події модель довела достовірне пришвидшення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції за виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$). В той же час уповільнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові відбувається зі збільшенням тривалості захворювання ($\beta = -0.16 \pm 0.003$, $p < 0.0001$), збільшенням початкового qHBsAg в сироватці крові ($\beta = -2.97 \pm 0.02$, $p < 0.0001$), у коінфікованих пацієнтів з «HBeAg позитивним хронічним гепатитом В» ($\beta = -2.49 \pm 1.28$, $p < 0.05$) та за наявності виражених фібротичних змін в печінці (F3) ($\beta = -0.95 \pm 0.03$, $p < 0.0001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності лікарів інфекціоністів, гастроентерологів, співробітників СНІД центрів слід застосовувати визначення qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції для моніторингу ефективності ПВТ.
2. Виявлення у коінфікованих пацієнтів, через 6 місяців від початку лікування з застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату, парадоксального підвищення АЛТ в сироватці крові («АЛТ flare») вказує на швидке досягнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові.
3. Високий рівень HBsAg до початку ПВТ, наявність фази «HBeAg позитивного хронічного гепатиту В», виражених фібротичних змін в печінці (F3) та збільшення тривалості захворювання ХГВ свідчать про уповільнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдурахманов Д. Т. Клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции. Клиническая гепатология. 2008. № 4 (1). С. 30 – 34.
2. Актуальні підходи до ведення ВІЛ: клінічний посібник для надавачів послуг із ВІЛ в Україні : Протокол, 2019. 130 р. Режим доступу: https://www.go2itech.org/wp-content/uploads/2019/12/HIVClinicalHandbook_UKR.pdf. (дата звернення: 21.12.2020).
3. Бартлетт Дж. Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых 2010–2011. Москва : Р.Валент, 2011. 120 с.
4. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010. Москва: Р.Валент, 2010. 490 с.
5. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень / Центр громадського здоров'я МОЗ України : вебсайт. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/monitoring-i-ocinka/informaciyni-byuleteni-vilsnid> (дата звернення: 21.12.2020).
6. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ : Протокол / ВОЗ, обновленная версия, 2011. 33 с. Режим доступу: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/157165/E95792R.pdf (дата звернення: 21.12.2020).
7. Герасун Б. А., Грицко Р. Ю., Герасун А.Б. и др. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках: руководство по проблеме вирусных гепатитов. Львов: MSD, 2012. 123 с.
8. Колесникова Е.В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 5 (43). С. 100–104.

9. Максимов С. Л., Царенко С. П., Кравченко А. В., Ганкина Н. Ю., Ющук Н. Д. Маркеры хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией. *РЖГГК*. 2010. №5. С.22–26.
10. Максимов С. Л., Царенко С. П., Кравченко А. В., Ющук Н. Д. Особенности течения и лечения хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2010. №11. С.32-37.
11. Мороз Л.В., Матковський І.А., Мельник Т.О. Частота визначення маркерів вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. № 39. С. 249–257.
12. Мороз Л.В., Мельник Т.О., Матковський І.А. Визначення кількісного вмісту HBsAg у сироватці крові під час комплексного моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 3. Вип. 4. С. 27–31.
13. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg зі ступенем імуносупресії та вірусним навантаженням у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В. *Сімейна медицина*. 2014. № 6. Вип. 56. С. 123–126.
14. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Особливості перебігу та динаміки лікування хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. *Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини* : зб. тез доп. VII всеукраїнської наук.-практ. Конф. з міжнар. участю, м. Вінниця, 26 лист. 2013 р. Вінниця, 2013. С. 99–101.
15. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Рівень ко-інфекції ВІЛ/ХГВ та ефективність високоактивної антиретровірусної терапії у Вінницькій області. *Фармакотерапія інфекційних захворювань* : зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Київ, 09-10 квіт. 2015р. Київ, 2015. С. 67–68.
16. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив високоактивної антиретровірусної терапії на сироваткову концентрацію та сероконверсію

HBsAg. *Людина та ліки – Україна* : зб. тез доп. міжнар. конгр., м. Київ, 10 – 11 лист. 2015р. Київ, 2015. С. 35–36.

17. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив ступеню імуносупресії на сироваткову концентрацію HBsAg у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ. *Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах* : зб. тез доп. всеукраїнської конф. з міжнар. участю, м. Київ, 24-25 лист. 2016р. м. Київ, 2016. С. 72–73.

18. Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції : Наказ Міністерства охорони здоров'я України. 2019. № 1292. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05062019--1292-pro-zatverdzhennja-novogo-klinichnogo-protokolu-iz-zastosuvannja-antiretrovirusnih-preparativ-dlja-likuvannja-ta-profilaktiki-vil-infekcii> (дата звернення: 21.12.2020).

19. Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ - інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення : Наказ Міністерства охорони здоров'я України України. 2010. № 1141. Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20101221_1141.html. (дата звернення: 21.12.2020).

20. Проекты глобальных стратегий сектора здравоохранения. Вирусный гепатит, 2016–2021 гг. : доклад секретариата. Шестьдесят девятая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. 22 апр. 2016. Режим доступу: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-ru.pdf?ua=1&ua=1 (дата звернення: 21.12.2020).

21. Сергеева Т., Круглов Ю. В., Максименок О. В. та ін. Епідеміологічні аспекти соціально значущих інфекцій. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016. № 4 (93). С. 18–28.

22. Статистика ЗПТ / Центр громадського здоров'я МОЗ України : вебсайт. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/zalezhnist-vid-psikhoaktivnikh-rechovin/zamisna-pidtrimuvalna-terapiya-zpt/statistika-zpt> (дата звернення: 21.12.2020).
23. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті В : Наказ Міністерства охорони здоров'я України України. 2016. № 613. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160621_0613.html. (дата звернення: 21.12.2020).
24. Рябокони О. В., Хелемендик А. Б., Рябокони Ю. Ю. Моніторинг хворих на хронічний гепатит В без цирозу печінки при визначенні тактики лікування. Патологія. 2018. № 2. С. 215–220.
25. Сергеева Т. А., Кислых Е. Н., Максименюк Е. В., Шагинян В.Р. Определение специфических серологических маркеров гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных лиц. *Лабораторная диагностика*. 2007. № 2. С. 12–14.
26. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. Санкт-Петербург: Теза, 1998. 324 с.
27. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / за ред. Ю. В. Вороненка. Тернопіль, Укрмедкнига. 2002. 331 с.
28. Agarwal K., Fung S., Seto W. K., Young Suk Lim, et al. A Phase 3 Study Comparing Tenofovir Alafenamide (TAF) to Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Patients with HBeAg-positive, Chronic Hepatitis B (CHB): Efficacy and Safety Results at Week 96. EASL 2017. Abstract FRI-153. – URL: <https://livertree.easl.eu/easl/2017/international.liver.congress/167605/kosh.agarwal.a.phase.3.study.comparing.tenofovir.alafenamide.28taf29.to.html> (дата звернення: 21.12.2020).
29. Alter M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J. Hepatology*. 2006. Vol. 44 (Suppl. 1). P. 6 – 9.
30. Avihingsanon A., Matthews G. V., Lewin S. R., et al. Assessment of HBV flare in a randomized clinical trial in HIV/HBV coinfecting subjects

initiating HBV-active antiretroviral therapy in Thailand. *AIDS Res. Ther.* 2012. 9:6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324378/pdf/1742-6405-9-6.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).

31. Benhamou Y. Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 38. P. 98–103.
32. Bertoletti A., Kennedy P. T. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell. Mol. Immunol.* 2015. Vol. 12 (3). P. 258–263. doi: 10.1038/cmi.2014.79.
33. Block T.M., Guo H., Guo J.-T. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin. Liver. Dis.* 2007. 11(4). P. 685–706.
34. Bonino F., Marcellin P., Lau G. K., Hadziyannis S. et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut.* 2007 May. Vol. 56, № 5. P. 699–705.
35. British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013 : Guidelines / British HIV Association. 2013. 71 p. Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.12106> (Accessed: 21.12.2020).
36. Brunetto M. R. A new role for an old marker, HBsAg. *Journal of Hepatology.* 2010. Vol. 52. P. 475–477.
37. Brunetto M. at al. Characterization of serologic responses following ALT flares in >3000 CHB patients pooled from 5 clinical trials. ILC-2020 – abstract book (AS093). *Journal of Hepatology* 2020. Vol. 73. S58–S98. – URL: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2020/08/digital-ilc-2020-abstract-book-20-august.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).
38. Brunetto M. R., Moriconi F., Bonino F. at al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-Negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009. Vol. 49. P. 114 –1150.
39. Brunetto M. R., Oliveri F., Colombatto P. at al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus

genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139, № 2. P. 483–490.

40. Buster E. H., Hansen B. E., Lau G. K., Piratvisuth T. et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137, № 6. P. 2002 – 2009.

41. Chevaliez S. Is HBsAg quantification ready? For prime time? *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* Dec 2013. Vol. 37, № 6. P. 559–563.

42. Colin J. F., Cazals-Hatem D., Lioriot M. A., Martinot-Peignoux M., Pham B.N., Auperin A., et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999. Vol. 29. P. 1306–1310.

43. Crane M., Oliver B., Matthews G., et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 199. № 7. P. 974-981. Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231993>. (Accessed: 21.12.2020).

44. Chang M. L., Liaw Y. F. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. P.1407-1417.

45. Chan H. L. Thompson A., Martinot-Peignoux M. et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *Journal of hepatology*. 2011. Vol. 55. №5. P. 1121–1131.

46. Chan H. L., Wong G. L., Chim A. M. et al. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. *Antiviral Therapy*. 2011. - Vol. 16. № 8. P. 1249–1257.

47. Chan H. L-Y., Wong V. W-S. Wong G.e L-H. at al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010. Vol. 52. P. 1232–1241.

48. Chan H. L. Wong V. W., Tse A. M. at al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict

treatment response. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007. Vol. 5, № 12. P. 1462–1468.

49. Chen C., Lu S., Hung C. et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. P. 515–522.

50. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 158. P. 807-820 – URL: https://globalhepc.files.wordpress.com/2012/11/chou_blood-tests-to-diagnose-fibrosis-or-cirrhosis-in-hcv_20132.pdf. (дата звернення: 21.12.2020).

51. Cornberg M., Wong V. W., Locarnini S., Brunetto M. et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J. Hepatol.* 2017. № 66. P.398–411. – URL: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30441-X/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30441-X/pdf). (дата звернення: 21.12.2020).

52. Datta S., Chatterjee S., Veer V. et al. Molecular Biology of the Hepatitis B Virus for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2012. Vol. 2. No. 4. P. 353–365.

53. Dore G. J., Soriano V., Rockstroh J., et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS 2010*. Vol. 24. P. 857–65.

54. Drake A. Mijch A., Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B co-infection, despite lamivudine therapy as a part of HAART. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. P. 129–132.

55. EACS GUIDELINES. Version 10.1 / EACS, 2020. 123 p. Режим доступу: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf (дата звернення: 21.12.2020).

56. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection : Guidelines / EASL, 2017. 29p. Режим доступу: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2817%2930185-X> (Accessed: 21.12.2020).

57. Emiroglu N. Viral hepatitis burden and policy directions in the european region of WHO : Summit Conference on Hepatitis B and C. 2010. 20 p. Режим доступу: <http://www.hepbcppa.org/wp-content/uploads/2012/08/Emiroglu-Keynote.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).
58. Erhardt A., Blondin D., Hauck K. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*. 2005. Vol. 54, № 7. P. 1009–1013.
59. Fact sheet – world AIDS day 2020 / UNAIDS. 2020. 6 p. Режим доступу: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (дата звернення: 21.12.2020).
60. Feld J. J., Ayers M., El-Ashry D. et al. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007. Vol. 46. P. 1070–1077.
61. Global AIDS update 2020 / UNAIDS. 2020. 384 p. Режим доступу: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf (дата звернення: 21.12.2020).
62. Global hepatitis report, 2017 / WHO. 2017. 83 p. Режим доступу : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789?sequence=1> (дата звернення: 21.12.2020).
63. Guangqin Xiao, Jiayin Yang, Lunan Yan. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio Index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015. Vol. 61, № 1. P. 292–302. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27382/pdf>. (дата звернення: 21.12.2020).
64. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection : Guidelines / World Health Organisation, 2015. 166 p.

Режим

доступу:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1 (дата звернення: 21.12.2020).

65. Hall S. et al. A prospective study of nucleot(s)ide analogue discontinuation in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: interim analysis at week 48 demonstrates profound reductions of HBsAg associated with ALT flare. ILC-2020 – abstract book (AS095). Journal of Hepatology 2020. Vol. S58–S98. – URL: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2020/08/digital-ilc-2020-abstract-book-20-august.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).

66. Harrison’s Infectious Diseases: a textbook / Edited by Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc., 2010. 1313 p.

67. Haverkamp M. Smit M., Weersink A., Boucher C. A., Hoepelman A. I. M. The effect of lamivudine on the replication of hepatitis B virus in HIVinfected patients depends on the host immune status (CD4 cell count). AIDS. 2003. Vol. 17. P. 1572–1574.

68. Hepatitis B and HIV Coinfection. HIV insite / University of California, San Francisco : вебсайт. URL: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-03-04#S1X> (дата звернення: 21.12.2020).

69. Hepatology – A clinical textbook / Edited by Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh et al. Düsseldorf : Flying Publisher, 2016. 729 p.
Режим доступу : <http://www.hepatologytextbook.com/download/hepatology2016.pdf> (Accessed: 21.12.2020).

70. HIV 2015/2016 / Edited by Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh. Hamburg : Medizin Fokus Verlag, 2016. 776 p. Режим доступу: <https://hivbook.files.wordpress.com/2016/04/hiv-2015-16-complete.pdf> (Accessed: 21.12.2020).

71. HIV and Liver Disease : a textbook / Edited by Kenneth E. Sherman. New York : Springer, 2012. 224 p.

72. Hoofnagle J. H. Reactivation of Hepatitis B. *Journal of clinical microbiology*. 2009. Vol. 49 (5). P. 156–165.
73. Hoofnagle J. H. Doo E., Liang T. J., Fleischer R., Lok A. S. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007. Vol. 45 (4). P. 1056–1075.
74. Hope V. D., Eramova I., Capurro D. et al. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol. Infect.* 2014. Vol. 142. P. 270–286.
75. Gantner P. Higher rates of HBsAg clearance with tenofovir-containing therapy in HBV/HIV coinfection. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 4. P. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0215464. eCollection 2019.
76. Jaroszewicz J., Serrano C. B., Wursthorn K. et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *Journal of hepatology*. 2010. Vol. 52(4). P. 514–522.
77. Jaroszewicz J. Reiberger T., Meyer-Olson D., Mauss S., Vogel M. et al. Hepatitis B Surface Antigen Concentrations in Patients with HIV/HBV Co-Infection. 2012. *PLOS one*. Vol. 7, № 8. P. 1-8.
78. Kosi L., Reiberger T., Payer B. A., et al. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J. Viral. Hepat.* 2012. Vol. 19. P. 801–810.
79. Lacombe K., Bottero J., Lemoine M. et al. HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. 2010. Vol. 75. P. 10–17.
80. Larrubia J-R. Management of occult hepatitis B virus infection: An update for the clinician. *World Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol. 17, № 12. P. 1563–1568.

81. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral. Hepat.* 2004. Vol. 11(2). P. 97–107. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x.
82. Lee L.M., Ahn S.H., Kim S.H. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis b e antigen titers in prediction of treatment response to entecavire. *Hepatology.* 2010. Vol. 53. P. 1486–1493.
83. Lee M.H., Lee D.M., Kim S.S. et al. Corellation of serum hepatitis B surface antigene level with response to entecavir in naïve patients with chronic hepatitis B. *B. J. Med. Virol.* 2011. Vol. 83. P. 1178–1186.
84. Liang Y., Jiang J., Su M. et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 34 P. 344–352.
85. Mamta J. at al. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen clearance among people living with HIV and hepatitis B. ILC-2020 – abstract book (FRI392). *Journal of Hepatology* 2020. Vol. 73. S401–S652. – URL: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2020/08/digital-ilc-2020-abstract-book-20-august.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).
86. Manesis E. K., Papatheodoridis G. V., Tiniakos D. G. , et al. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55, № 01. P. 61-68.
87. Mallet V., Vallet-Pichard A., Pol S. et al. The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis. *Liver International.* 2011. Vol. 1. P. 135–139.
88. Marcellin P. Curescu M.G., Piekarska A. et al. Outcome of treatment with peginterferon alfa 2a (40KD) in HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B (CHB) in the real world study: interim analysis of data from the large European S-colate cohort. *Hepatology.* 2013. Vol. 58, Suppl. 4. P. 656A.
89. Manegold C. Hannoun C., Wywiol A., Dietrich M., Polywka S.,

Chiwakata C. B., et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 144–148.

90. Martinot-Peignoux M., Asselah T., Marcellin P. HBsAg quantification to optimize treatment monitoring in chronic hepatitis B patients. *Liver international.* 2015. P. 82–90.

91. Martinot-Peignoux M., Lapalus M., Asselah T. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver International.* 2013. Vol. 1. P. 125–132.

92. McMahon B. J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin. Liver. Dis.* 2005. Vol. 25 (Suppl. 1). P. 3–8.

93. McMahon B. J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2009. Vol. 3(2). P. 334–342.

94. McMahon B. J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *B. J. Hepatology.* 2009. Vol. 49 (5). P. 45–54.

95. Moucari R., Korevaar A., Lada O. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients, responding to interferon: long-term follow-up study. *J. Hepatology.* 2009. Vol. 50. P. 1084–1092.

96. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology.* 2009. Vol. 49, № 4. P. 115–1157.

97. Moroz L.V., Melnyk T.O. The assessment of HBsAg serum concentration during chronic hepatitis B phases' identification among HIV/HBV coinfecting patients before antiviral therapy prescription. *17th European AIDS Conference : HIV Medicine, № 20 Suppl. 9.* Basel, November 6 – 9, 2019. Basel, 2019. P. 305–306.

98. Moroz L.V., Melnyk T.O. The serum concentration of HBsAg in patients with CHB/HIV co-infection comparing with CHB mono-infection in the different phases of natural course of chronic hepatitis B. *EUREKA: health science.*

2016. №6. Issue. 6. P. 23–29.

99. Morsica G, Galli L, Bossolasco S, et al. Brief Report: Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection in HIV-1-Infected Patients: Possible Factors Associated With Resolution or Chronicity. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2019. Vol. 82. P. 175–80.

100. Nair S., Perrillo R. P. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? *Hepatology.* 2001. Vol. 34. P. 1021-1026.

101. Nguyen T., Thompson A.J., Bowden S. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J. Hepatology.* 2010. Vol. 52. P. 508–513.

102. Nunñez M., Puoti M., Camino N., Soriano V.. Treatment of chronic hepatitis B in the HIV-infected patients: present and future. *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 1678–1685.

103. Orito E., Fujiwara K., Kenie S. Quantification of HBsAg predicts response to entecavir therapy in HBV genotype C patients. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18.P. 5570–5575.

104. Ott J. J., Stevens G. A., Groeger J., Wiersma S. T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012. Vol. 30 (12). P. 2212–2219. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116.

105. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV : Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV / recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2020. 450 p. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. (Accessed: 21.12.2020).

106. Pathogenesis of liver disease in HIV-HBV coinfection. Fifth Annual BHIVA Conference for the Management of HIV/ Hepatitis Co-infection, 3 October 2012. Режим доступу: <http://www.bhiva.org/documents/Conferences/HIVHepatitis/2012/SharonLewin.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).
107. Piroth L., Grappin M., Buisson M., Duong M., Portier H., Chavanet P. Hepatitis B Virus seroconversion in HIV-HBV co-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2000. Vol. 23. P. 356–357.
108. Piroth L., Sène D., Pol S. et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS.* 2007. Vol. 21, № 10. P. 1323–1331.
109. Pol S. Management of HBV in immunocompromised patients. *Liver International.* 2013. Vol. 1. P. 182–187.
110. Puoti M., Torti C., Bruno R. et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *Journal of Hepatology.* 2006. Vol. 44. P. 65–70.
111. Ranjbar R., Davari A., Izadi M., Jonaidi N., Alavian S. M. HIV/HBV Co-Infections: Epidemiology, Natural History, and Treatment: A Review Article. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2011. Vol. 13, № 12. P. 855-862.
112. Rowley M. W., Patel A., Zhou W., Wong M., Seetharam A. B. Immune Reconstitution Syndrome with Initiation of Treatment of HBV/HIV Co-infection: Activity Flare associated with E antigen Seroconversion. *Ann. Hepatol.* 2019. Vol. 18. P. 220-224.
113. Ryom L., Lundgren J. D., De Wit S., et al. Use of antiretroviral therapy and risk of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma in HIV-positive persons. *AIDS.* 2016. Vol. 30. P.1731–1743.
114. Seo Y., Yoon S., Truong B. S. et al. Serum HBV DNA levels differentiating inactive carrier from patients with chronic hepatitis B. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 17. P. 753–757.

115. Seto W.K., Wong D.K.H., Fung J. et al. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy. *Hepatology*. 2013. Vol. 58 . P. 923–931.
116. Singh K. P., Crane M., Audest J., Avihingsanon A., Sasadeusz J., Lewin S.R.. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017. Vol. 31. P. 2035-2052.
117. Sonneveld M. J., Zoutendijk R., Janssen H. L. A. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.* 2011. Vol.18, № 76 № 449-57. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01465.x. Epub 2011 May 23.
118. Soriano V., Labarga P., de Mendoza C., et al. Emerging challenges in managing hepatitis B in HIV patients. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2015. Vol. 12. P. 344-352.
119. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 18. P. 5427– 5434. – ULR: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833873> (дата звернення: 21.12.2020).
120. Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events» [Електронний ресурс] : Протокол / Division of AIDS (DAIDS). Version 2.0. November 2014. 35p. Режим доступу : <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>. (Accessed: 21.12.2020).
121. Teshale E., Lu M., Rupp L. B. et al. APRI and FIB-4 are Good Predictors of the Stage of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014. Vol. 21, № 12. P. 917–920.
122. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B : AASLD 2018 Hepatitis B Guidance / American Association for the Study of Liver Diseases, 2018. Режим доступу:

21.12.2020).

123. Wang C.C., Tseng T.C., Wag P.C. et al. Baseline hepatitis B surface antigen quantification can predict virologic response in entecavir treated chronic hepatitis B patients. *Jornal of Formosan Medical Association*. 2013. Vol. 112 . P. 1–8.

124. Wong D., Littlejohn M., Edwards R., et al. ALT flares during nucleotide analogue therapy are associated with HBsAg loss in genotype A HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver. Int*. 2018. Vol. 38. P.1760-1769.

125. Wursthorn K., Lutgehetmann M., Dandri M. et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 675–684.

126. Yang R., Gui X., Ke H., Xiong Y., Gao S. Long-term observation on hepatitis B surface antigen seroclearance in therapy experienced HIV/HBV co-infected Chinese. *J. Viral. Hepat*. 2020. Vol. 27. P.127 – 134.

127. Yoshio S. et all. Impact of hepatitis B virus-related immune reconstitution inflammatory syndrome on HBsAg loss in patients co-infected with human immunodeficiency virus. ILC-2020 – abstract book (FRI405). *Journal of Hepatology* 2020. Vol. 73. S401–S652. – URL: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2020/08/digital-ilc-2020-abstract-book-20-august.pdf> (дата звернення: 21.12.2020).

128. Yoshikawa S. Impact of Immune Reconstitution-induced Hepatic Flare on HBsAg Loss in HBV/HIV-1-Coinfected Patients. *J. Infect. Dis*. 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa662. Online ahead of print.

ДОДАТОК А

Списук публікацій здобувача:

1. Мороз Л.В., Матковський І.А., Мельник Т.О. Частота визначення маркерів вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013. № 39. С. 249–257. (Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).
2. Мороз Л.В., Мельник Т.О., Матковський І.А. Визначення кількісного вмісту HBsAg у сироватці крові під час комплексного моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 3. Вип. 4. С. 27–31. (Дисертанту належать розробка ідеї, алгоритму дослідження, проведення аналізу літератури, збір та опрацювання даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).
3. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg зі ступенем імуносупресії та вірусним навантаженням у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В. *Сімейна медицина*. 2014. № 6. Вип. 56. С. 123–126. (Дисертанту належать проведення аналізу літератури за темою публікації, формування досліджуваних груп, аналіз та узагальнення даних, формулювання висновків).
4. Moroz L.V., Melnyk T.O.. The serum concentration of HBsAg in patients with CHB/HIV co-infection comparing with CHB mono-infection in the different phases of natural course of chronic hepatitis B. *EUREKA: health science*. 2016. №6. Issue. 6. P. 23–29. (Дисертанту належать аналіз літератури до публікації, проведення відбору групи хворих, ведення клінічних спостережень, аналіз та узагальнення матеріалів, формулювання висновків, підготовлена статті до друку).
5. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Матковський І.А. Особливості перебігу та динаміки лікування хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області. *Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини* : зб. тез доп. VII всеукраїнської наук.-

практ. Конф. з міжнар. участю, м. Вінниця, 26 лист. 2013 р. Вінниця, 2013. С. 99–101. *(Дисертанту належать ідея роботи, узагальнення результатів досліджень).*

6. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Рівень ко-інфекції ВІЛ/ХГВ та ефективність високоактивної антиретровірусної терапії у Вінницькій області. *Фармакотерапія інфекційних захворювань* : зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Київ, 09-10 квіт. 2015р. Київ, 2015. С. 67–68. *(Дисертанту належать розробка дизайну дослідження, підбір тематичних хворих, узагальнення літературних джерел, формулювання висновків).*

7. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив високоактивної антиретровірусної терапії на сироваткову концентрацію та сероконверсію HBsAg. *Людина та ліки – Україна* : зб. тез доп. міжнар. конгр., м. Київ, 10 – 11 лист. 2015р. Київ, 2015. С. 35–36. *(Дисертанту належить проведений аналіз джерел літератури, призначення терапії та ведення спостережень, аналіз даних, підготовка до друку).*

8. Мороз Л.В., Мельник Т.О. Вплив ступеню імуносупресії на сироваткову концентрацію HBsAg у ко-інфікованих ВІЛ/ХГВ. *Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах* : зб. тез доп. всеукраїнської конф. з міжнар. участю, м. Київ, 24-25 лист. 2016р. м. Київ, 2016. С. 72–73. *(Дисертанту належать проведення аналізу літературних джерел, набір матеріалу, узагальнення висновків).*

9. L.V. Moroz, T.O.Melnyk. The assessment of HBsAg serum concentration during chronic hepatitis B phases' identification among HIV/HBV coinfectd patients before antiviral therapy prescription. *17th European AIDS Conference : HIV Medicine*, № 20 Suppl. 9. Basel, November 6 – 9, 2019. Basel, 2019. P. 305–306. *(Дисертанту належить збір матеріалу, оформлення таблиць та рисунків, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

ДОДАТОК Б**Апробація результатів дисертації на:**

1. VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини» (Вінниця 2013);
2. науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014);
3. науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015);
4. науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування, профілактика» (Київ, 2015);
5. науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Київ, 2016);
6. «17th European AIDS Conference» organized by the European AIDS clinical society (Basel, Switzerland, 2019).

ДОДАТОК В

Реєстраційна карта обстеження хворого

1. Код пацієнта _____
2. Дата народження (кількість повних років): _____
3. Стать (підкреслити): чоловіча, жіноча
4. Місце проживання (підкреслити): місто, село
5. Первинний документ: (підкреслити, зазначити номер):
 - Медична карта стаціонарного хворого, № _____
 - Медична карта амбулаторного хворого № _____
6. Зразок сироватки містить антитіла до ВІЛ, дата (для ВІЛ-позитивних) _____
7. Код обстеження на ВІЛ _____ імовірний шлях інфікування _____
8. Дата взяття на диспансерний облік по ВІЛ-інфекції _____
9. Дата обстеження на ВІЛ з негативним результатом _____
10. Вперше виявлено HBsAg, дата _____
11. Дата взяття на диспансерний облік по хронічному гепатиту В (ХГВ) _____
12. Епідеміологічний анамнез:
 - Споживання ін'єкційних наркотичних речовин
 - Терміни споживання (років) _____
 - Вид наркотичних речовин _____
 - Оперативні втручання _____
 - Трансфузії _____
 - Стоматологічні процедури _____
 - Татуювання _____
 - Інші парентеральні втручання _____
 - Професійний ризик _____
 - Незахищені статеві контакти: гетеросексуальні _____
 - гомосексуальні _____

- Інше _____
- Дані відсутні

13. Клінічні дані:

- Скарги: _____

- Дані об'єктивного обстеження (підкреслити, вписати):

Слизові оболонки ротової порожнини: чисті, кандидозні нашарування, лейкоплакія, містить інші утворення

Шкірні покриви: чисті, прояви простого герпесу, грибкові прояви на шкірі, саркома Капоші, оперізуючий лишай, оніхомікоз; інші шкірні прояви:

Лімфатичні вузли _____

Легені _____

Серце _____

Печінка _____

Асцит (так, ні) _____

Селезінка _____

Сечостатева система _____

Фізіологічні відправлення _____

Неврологічні прояви _____

Інші дані (клінічні дані, інструментальні дослідження): _____

14.Діагноз:

- Основний _____

- Ускладнення _____

- Супутній _____

15.ЛІКУВАННЯ:

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) ВІЛ/ХГВ ко-інфекції
(заповнюється для ВІЛ-позитивних у разі призначення):

Схема		Дата призначення	Причина відміни/зміни
Схема I ряду			
Змінена схема I ряду			
Змінена схема I ряду			
Схема II ряду			
Змінена схема II ряду			

Противірусна терапія (ПВТ) хронічного гепатиту В (заповнюється для ВІЛ-негативних ХГВ моноінфікованих у разі призначення):

Схема ПВТ	Дата призначення	Дата відміни/зміни	Причина відміни/зміни

Виявлені побічні ефекти ВААРТ або ПВТ, дата

ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ:

CD4+: дата _____ % _____ абсолютна кількість _____ кл/мкл

дата _____ % _____ абсолютна кількість _____ кл/мкл

Вірусне навантаження ВІЛ (ВН ВІЛ): дата _____ ВН ВІЛ _____ коп/мл

Маркери гепатиту В (імуноферментний аналіз):

Показники:	Дата, результат
HBs Ag	
Анти-HBs Ag total	
HBe Ag	
Анти-HBe Ag total	
Анти-HBc total	
HBV (кількісне визначення)	
HBV (якісне визначення)	

Кількісне визначення рівня HBs Ag (імунохемілюмінісцентний аналіз, Architect i1000 SR):

1. дата _____ кількість HBs Ag _____ IU/mL
2. дата _____ кількість HBs Ag _____ IU/mL
3. дата _____ кількість HBs Ag _____ IU/mL
4. дата _____ кількість HBs Ag _____ IU/mL

Скринінг на гепатит С: дата _____ результат (виявлено, не виявлено)

Скринінг на гепатит D: дата _____ результат (виявлено, не виявлено)

Біохімічні показники:

АЛТ:

1. дата _____ результат _____ IU/mL
2. дата _____ результат _____ IU/mL
3. дата _____ результат _____ IU/mL
4. дата _____ результат _____ IU/mL

АСТ: дата _____ результат _____ IU/mL

Загальний білірубін: дата _____ результат _____ IU/mL

Загальний аналіз крові: дата _____ результат:

Показник, результат												
	Нв, г/л	Еритроцити, *10 ¹²	Кольоровий	Тромбоцити*10 ⁹	Лейкоцити*10 ⁹	Лімфоцити, %	Паличкоядерні, %	Сегментоядерні, %	Еозинофіли, %	Моноцити, %	Базофіли, %	ШОЕ, мм/год

5. ПІДПИСИ:

1. Науковий керівник:

Зав. кафедри інфекційних хвороб

ВНМУ ім. М.І.Пирогова, д.мед.н., професор _____ Л.В. Мороз

2. Директор лікувального закладу _____

3. Виконавець _____

Т.О. Мельник

ДОДАТОК Г

Реєстраційна карта обстеження «здорової особи»

16. Код пацієнта (ППП) _____

17. Дата народження (кількість повних років): _____

18. Стать (підкреслити): чоловіча, жіноча

19. Місце проживання (підкреслити): місто, село

20. Амбулаторна карта № _____

21. ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ:**Скринінг на ВІЛ-інфекцію (антитіла до ВІЛ):**

дата _____ результат (виявлено, не виявлено)

Скринінг на гепатит В (HBs Ag):

дата _____ результат (виявлено, не виявлено)

Скринінг на гепатит С (anti HCV):

дата _____ результат (виявлено, не виявлено)

Біохімічні показники:

АЛТ: дата _____ результат _____ IU/mL

АСТ: дата _____ результат _____ IU/mL

Загальний білірубін:

дата _____ результат _____ IU/mL

Загальний аналіз крові: дата _____ результат:

Гемоглобін _____ г/л

Еритроцити _____ *10¹²Тромбоцити _____ *10⁹**22. ПІДПИСИ:**

4. Науковий керівник: Зав. кафедри інфекційних хвороб

ВНМУ ім. М.І.Пирогова, д.мед.н., професор _____ Л.В. Мороз

5. Виконавець _____ Т.О. Мельник

ДОДАТОК Д

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М.І. Пирогова
 проф. Власенко О.В.
 Керівник Остійови, де проведено впровадження
 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб визначення кількісного вмісту HBsAg у хворих на коінфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В залежно від фази природного перебігу хронічного гепатиту В, ДНК вірусу гепатиту В та кількості CD4+лімфоцитів.
найменування пропозиції для впровадження¹
- Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Л. В. Мороз, Т.О. Мельник
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
- Джерело інформації: L.Moroz, T.Melnyk. THE SERUM CONCENTRATION OF HBSAG IN PATIENTS WITH CHB/HIV CO-INFECTION COMPARING WITH CHB MONO-INFECTION IN THE DIFFERENT PHASES OF NATURAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B. «EURECA: Health Sciences». Tallinn, 2016. № 6. Issue 6. p. 23-29.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
- Впроваджено: в учбовий процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
- Термін впровадження⁴: 3 роки
- Загальна кількість спостережень⁴ 60 (шістдесят)
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила ⁴
Кількісний вміст HBsAg, ДНК вірусу гепатиту В, CD4+лімфоцити	Перевага запропонованого способу полягає у доцільності визначення кількісного вмісту HBsAg як у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит В так і моно-інфекцію ХГВ на різних фазах природного перебігу хронічного гепатиту В та різним ступенем імуносупресії ВІЛ-інфікованих осіб.	

- Зауваження, пропозиції⁴: запропонований спосіб доцільно широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
- Відповідальний за впровадження: завідувача кафедрою інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М. І. Пирогова д. мед. н., професор Мороз Л. В. Протокол засідання кафедри № 4 від 27.10.2020р.

«27» 10 2020 р.

1 Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.
 2 Залежність розробником.
 4 Залежність організації, яка впровадила розробку.
 5 В акт впровадження вносять тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар міської
клінічної лікарні № 1 м. Вінниці
Ліваковський К. М.
Керівник установи, де впроваджується

« 07 » _____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення кількісного вмісту HBsAg у хворих на коінфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В та моноінфекцію ХГВ на різних фазах природного перебігу хронічного гепатиту В.
найменування пропозиції для впровадження¹
2. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, Л.В. Мороз, Т.О.Мельник,
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
3. Джерело інформації: L.Moroz, T.Melnyk. THE SERUM CONCENTRATION OF HBSAG IN PATIENTS WITH CHB/HIV CO-INFECTION COMPARING WITH CHB MONO-INFECTION IN THE DIFFERENT PHASES OF NATURAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B. «EURECA: Health Sciences». Tallinn, 2016. № 6. Issue 6. p. 23-29.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено: КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1».
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴: 2 роки
6. Загальна кількість спостережень⁴ 60 (шістдесят)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила ⁴
Кількісний вміст HBsAg, ДНК вірусу гепатиту В, CD4+лімфоцити	Перевага запропонованого способу полягає у доцільності визначення кількісного вмісту HBsAg як у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит В так і моно-інфекцію хронічний гепатит В на різних фазах природного перебігу хронічного гепатиту В.	

8. Зауваження, пропозиції: запропонований спосіб слід широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
9. Відповідальний за впровадження: завідуючий інфекційним відділенням міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниці Чорний А. М.

« 07 » _____ 10 _____ 2010 р.

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я

² Затверджується розробником

⁴ Затверджується організацією, яка впроваджує розробку

⁵ В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального

лікаря КНП «Івано-

Франківська обласна клінічна

інфекційна лікарня ІФ ОР»

Н.М.



установи, де проведено впровадження

« 09 » 2000 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯнайменування пропозиції для впровадження¹

- Спосіб визначення кількісного вмісту HBsAg у хворих на коінфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В залежно від ступеню імуносупресії та ДНК ВГВ.
- Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, Л.В. Мороз, Т.О.Мельник
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
- Джерело інформації: Мороз Л.В., Мельник Т.О. Взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg зі ступенем імуносупресії та вірусним навантаженням у хворих на коінфекцію ВІЛ/хронічний гепатит В. Сімейна медицина. Київ, 2014. № 6. Вип. 56. С. 123-126.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.³
- Впроваджено: КНП «Хмельницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом» Хмельницької обласної ради
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
- Термін впровадження⁵: 1 рік
 - Загальна кількість спостережень¹ 60 (шістдесят шість)
 - Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила ⁴
Кількісний вміст HBsAg, ДНК ВГВ, аланінамінотрансфераза, CD4+лімфоцити, РНК ВІЛ	Перевага запропонованого способу полягає у доцільності визначення кількісного вмісту HBsAg у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різним ступенем імуносупресії та рівнем ДНК ВГВ.	

- Зауваження, пропозиції¹: запропонований спосіб слід широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
- Відповідальний за впровадження: лікар-інфекціоніст КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня ІФ ОР» Булавинець Н. *[Signature]*
«18» 09 2000 р.

¹ У загальному акті впровадження затверджує лист завідувачого відділом охорони здоров'я

² Заповнюється розробником

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴ В акті впроваджується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КП «Хмельницька інфекційна
 лікарня» ХМР
 Піддубна С. І.

Керівник установи, *як проведено впровадження*
 «04» 09 2000р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб покращення діагностики та моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом комплексного моніторингу кількісного вмісту HBsAg, ДНК вірусу гепатиту В, аланінамінотрансферази.
 найменування пропозиції для впровадження¹
2. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56, Л.В. Мороз, Т.О. Мельник.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
3. Джерело інформації: Мороз Л.В., Мельник Т.О., Матковський І.А. Визначення кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові під час комплексного моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Актуальна інфектологія. Луганськ, 2014. № 3. Вип. 4. С. 27-30.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено: КП «Хмельницька інфекційна лікарня» Хмельницької міської ради.
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴: 1 рік
6. Загальна кількість спостережень⁴: 60 (шістдесят)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила ⁴
Кількісний вміст HBsAg, ДНК вірусу гепатиту В, аланінамінотрансфераза	Перевага запропонованого способу полягає у доцільності визначення кількісного вмісту HBsAg, ДНК вірусу гепатиту В, аланінамінотрансферази, з метою комплексного моніторингу хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.	

8. Зауваження, пропозиції⁴: запропонований спосіб слід широко впроваджувати в інфекційних стаціонарах.
9. Відповідальний за впровадження, завідуюча відділенням для лікування дорослих хворих Кузьміна В.О.
 «04» 09 2000р.

1 У загальній акті впровадження затверджує заст. відповідного відділом охорони здоров'я.

2 Заповнюється розробником.

4 Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

5 В акт вносяться тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.