

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. І. ПИРОГОВА**

**МЕЛЬНИК ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

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

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

**14.01.13 - інфекційні хвороби**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2021**

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: Заслужений лікар України,  
доктор медичних наук, професор  
**Мороз Лариса Василівна,**  
Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,  
завідувач кафедри інфекційних хвороб  
з курсом епідеміології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор  
**Рябокоть Олена Вячеславівна,**  
Запорізький державний медичний університет  
МОЗ України,  
завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор  
**Коваль Тетяна Ігорівна,**  
Українська медична стоматологічна  
Академія МОЗ України,  
завідувач кафедри інфекційних хвороб  
з епідеміологією.

Захист дисертації відбудеться «12» травня 2021 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «09» квітня 2021 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради**  
**доктор медичних наук, професор**

**Н. І. Токарчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

### Актуальність проблеми.

В останні роки проблема парентеральних гепатитів, особливо ХГВ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією набула значної актуальності. В світі майже 7,4% ВІЛ-інфікованих хворих мають HBV-інфекцію, що є одним з основних чинників смертності у даної категорії пацієнтів (Global hepatitis report; 2017). В Європейському регіоні рівень ВГВ інфекції у різних групах ВІЛ-інфікованих складав 4-17% (Emiroglu N., 2010; Alter M.J., 2006)., а за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України було офіційно виявлено 3,2% коінфікованих осіб (ВІЛ-інфекція в Україні, 2018).

На сьогоднішній день основними чинниками, що впливають на важкість перебігу, наслідки ХГВ/ВІЛ ко-інфекції та ефективність лікування вважаються вік пацієнтів, тривалість життя, що продовжується в еру високоактивної антиретровірусної терапії, вираженість некрозо-запальних процесів у печінці, рівень реплікації та генотип ВГВ, зниження CD4+ лімфоцитів, вірусне навантаження ВІЛ, отримання ВААРТ з подвійною противірусною активністю, пізні стадії (III, IV за класифікацією ВОЗ) ВІЛ-інфекції (Hepatitis B and HIV Coinfection [Електронний ресурс], 2010). Massimo Puoti та співавтори 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. Відновлення імунітету на тлі ВААРТ, може призвести до важкого захворювання печінки, включаючи фульмінантний гепатит, та навіть сприяти спонтанній сероконверсії до anti-HBe та anti-HBs. (Puoti M., 2006). Водночас переривання ВААРТ призводить до поглиблення імунодефіциту (Dore J.G., 2010; Pol S., 2012). Тому актуальним залишається пошук нових лабораторних маркерів.

Останнім часом значна роль почала приділятися кількісному визначенню HBsAg в сироватці крові, його взаємозв'язку з динамікою природнього перебігу ХГВ та ефективністю ПВТ (Cornberg M., 2017; Martinot-Reignoux M., 2013; Manesis E.K., 2011; Jaroszewicz J.; 2010, Brunetto M. R., 2010), Деякі автори вказують, що визначення пацієнтів зі швидким зниженням HBsAg під час терапії аналогами нуклеоз(т)идів, в яких з високою імовірністю може настати кліренс за HBsAg, в майбутньому дасть можливість розробити правила зупинки ПВТ у ВІЛ-негативних пацієнтів без ризику відновлення HBV віремії в подальшому (Terrault N.A., 2018; Seto W.K., 2013; Wang C.C.; 2013, Lee L.M., 2011).

Невизначеним залишається питання пошуку факторів, що можуть впливати або бути початковими предикторами ефективності ПВТ (швидкого зниження qHBsAg в сироватці крові). З'являються повідомлення стосовно того, що виникнення парадоксального підвищення рівнів АЛТ  $\geq 5$  верхніх меж норми («ALT flare») в перші 12 місяців від початку противірусної терапії може бути пов'язане з ефективною противірусною терапією (Hall S., 2020; Yoshikawa. S., 2020; Yoshio S., 2020). Так, Maurizia Brunetto та співавтори, зазначають, що зниження HBsAg на більш ніж  $1\log_{10}$ , а також кліренс HBsAg серед обстежених 3000 пацієнтів, які отримували лікування нуклеоз(т)идними аналогами зворотної транскриптази пов'язано зі значним парадоксальним підвищенням АЛТ - «ALT flare» на початку противірусної терапії та

зниженням HBV DNA до невизначуваного рівня (Brunetto M., 2020). Однак 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. Тому комплексне дослідження кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, моніторинг динаміки qHBsAg в сироватці крові протягом ПВТ та встановлення взаємозв'язку між виникненням у хворих парадоксального підвищення рівнів АЛТ в сироватці крові та qHBsAg в сироватці крові є актуальним, своєчасним та практично орієнтованим для розробки та покращення діагностики та лікування пацієнтів з коінфекцією ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

**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:** 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 матеріалу.

**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 зміненним 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  $\leq 6$  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.

**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 ВІЛ/ХГВ коінфекцію та ХГВ моноінфекцію та реєстраційна карта практично здорових осіб контрольної групи. 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 дослідженні із застосуванням імунохемілюмінісцентного методу з метою визначення кількісного вмісту HBsAg. Отримані в результаті дисертаційного дослідження епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно - генетичні 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.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** З метою вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 60 хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГВ – основна група, 60 хворих з моноінфекцією ХГВ – група порівняння 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.

Середній вік обстежених пацієнтів основної групи склав  $34,57 \pm 7,99$ , за статтю – переважали чоловіки, яких було 40 (66,67 %) осіб, частка жінок склала 20 (33,35 %) осіб. Середній вік пацієнтів групи порівняння склав  $34,60 \pm 9,99$ , частка чоловіків становила 36 (60,00 %) осіб, жінок 24 (40,00 %) осіб. Контрольну групу склали здорові особи ( $n=60$ ), репрезентативні за статтю та віком, з нормальними показниками печінкових проб та відсутністю хвороб печінки в анамнезі, у тому числі вірусного генезу.

Основними критеріями включення в дослідження були: вік учасників 18 років та старше; пацієнти з підтвердженим діагнозом коінфекції ВІЛ/ХГВ; пацієнти з підтвердженим діагнозом моноінфекції ХГВ; відносно здорові особи з відсутністю у крові антитіл до ВІЛ, анти HCV total, HBsAg з рівнями АЛТ, АСТ, білірубину ЗАК в межах референтних значень.

Основними критеріями виключення з дослідження були: вік учасників молодше 18 років; наявність хронічних гепатитів HCV, HDV/HBV етіології у групах ВІЛ/ХГВ коінфікованих та ХГВ моноінфікованих пацієнтів; наявність коливань значень АЛТ, АСТ, білірубину, ЗАК вище референтних значень, а також антитіл до ВІЛ, анти HCV total, HBsAg серед пацієнтів, котрих заплановано віднести до групи відносно здорових осіб.

В ході дослідження було проведено комплексне обстеження учасників, 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, диспепсичних проявів у вигляді зниження апетиту та періодичної нудоти чи важкості в правому підребер'ї. А також було здійснено комплекс лабораторних досліджень, що включали загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження.

Діагноз хронічного вірусного гепатиту В було встановлено згідно з класифікацією, прийнятою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). Верифікацію діагнозу ХГВ було проведено на підставі виявлення в сироватці крові хворих HBV DNA 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  $\leq 6$  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 імунохемілюмінесцентного 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  $\leq 6$  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:  $APRI = (ACT / (\text{верхня межа } ACT)) * 100 / \text{тромбоцити } (10^9/\text{л})$  до лікування. 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 імунохемілюмінесцентним 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.

Стадія ВІЛ-інфекції була встановлена згідно класифікації ВООЗ 2010 р. З метою оцінки перебігу ВІЛ-інфекції було проведено:

- 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 компоненту, 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.

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 даних було розраховано середню арифметичну величину ( $M$ ) та середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), в ході оцінки якісних ознак було розраховано частоту прояву (%). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, для даних, що представлені у відсотках – за допомогою 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. 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. Модель прогнозування наслідків перебігу та лікування у хворих на хронічний гепатит В з коінфекцією ВІЛ за кількісним вмістом HBsAg було здійснено 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 графічні зображення також створені в середовищі R (пакети GRAPHICS, GRDevices, GGplot2).

**Результати дослідження та обговорення.** Нами встановлений більш важкий перебіг ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, про що вказували в 1,45 разів частіші ознаки астеновегетативного синдрому, в 2,42 рази – диспепсичного та в 2,47 рази скарги на періодичну нудоту та зниження апетиту. У пацієнтів з коінфекцією в 4,00-5,00 разів відповідно, спостерігалися шкірні прояви та скарги на артралгії та біль в кістках, в

порівнянні з хворими з моноінфекцією ХГВ.

У пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції переважали особи з HBeAg негативним ХГВ, а хворих з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ було виявлено в 1,71 рази більше серед групи з моноінфекцією.

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. Також рівень АЛТ в сироватці крові коінфікованих пацієнтів був в 1,14 рази вищим, а рівень АСТ сироватці крові в 1,19 рази при порівнянні з аналогічними показниками серед моноінфікованих пацієнтів. Рівень загального білірубіну в сироватці крові коінфікованих пацієнтів був у 1,34 разів вищим ніж у моноінфікованих пацієнтів.

Також були виявлені достовірні відмінності в рівнях основних гематологічних показниках в групі хворих з ко-інфекцією ХГВ/ВІЛ. Так, рівень гемоглобіну крові у пацієнтів основної групи був 1,13 рази меншим в порівнянні зі здоровими особами.

Серед хворих з коінфекцією в 2,33 рази частіше було виявлено пацієнтів з високим вірусним навантаженням HBV. 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.

Найбільший відсоток серед пацієнтів з ко-інфекцією склали хворі з ознаками помірного фіброзу (F2) – 31,67% (19 осіб). Пацієнтів з відсутністю та початковими ознаками фіброзу серед хворих ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції було в 1,61 разів менше ніж моноінфікованих ХГВ, а от при вираженому фіброзі печінки (F3) в 2,60 рази частіше виявлялися хворі з коінфекцією.

Кількісні значення індексу APRI були достовірно вищі в основній групі пацієнтів з ко-інфекцією ( $p < 0,001$ ). Так, у 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.

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. 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 – 177,13 рази вищим ніж у хворих з HBeAg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ на тлі ВІЛ-інфекції, відповідно. 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. 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.

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 даного показника, 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.

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.

У хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції за наявності високого вірусного навантаження qHBsAg в сироватці крові був 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 даної групи 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.

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

У пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з ознаками помірного фіброзу 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) у хворих з циротичними змінами різниця була в 20,00 разів, а при наявності вираженого фіброзу вона складала вже 32,73 рази. В групі пацієнтів з ХГВ відбувалися аналогічні зміни та різниця складала 8,23, 6, 29 та 8,28 рази, відповідно.

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

Встановлений прямий помірний кореляційний зв'язок між qHBsAg в сироватці крові та ступенем фіброзу печінки (за даними APRI тесту) у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

У хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відбувалось зниження qHBsAg в сироватці крові в 36,29 рази відповідно зростанню кількості CD4+ та був встановлений 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

Впродовж проведення ПВТ у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції кількість осіб 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. 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 підбер'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 (рис. 1). 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.

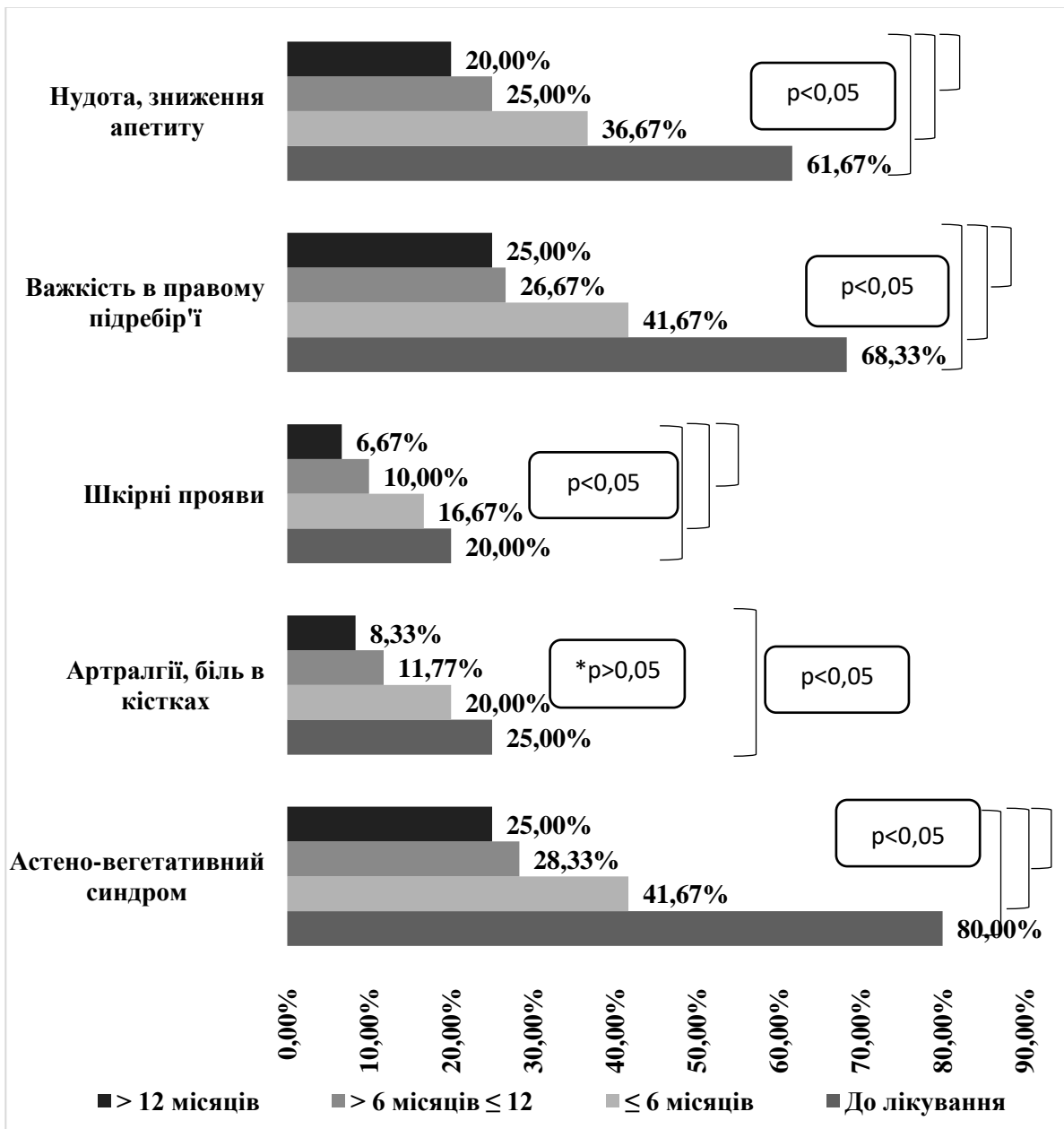


Рис. 1 – Симптоми ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у коінфікованих пацієнтів на різних термінах лікування.

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.

У коінфікованих пацієнтів рівень АЛТ в сироватці крові до початку лікування був в 1,14 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. В подальшому відбувалося незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через  $\leq 6$  місяців ПВТ в 1,10 разів, з наступним зниженням в термінах  $> 6$  місяців  $\leq 12$  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 в 1,14, 1,24 та 1,28 разів.

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  $\leq 6$  місяців ПВТ та в 1,18 рази в терміні лікування  $> 6$  місяців  $\leq 12$  місяців (рис. 2).

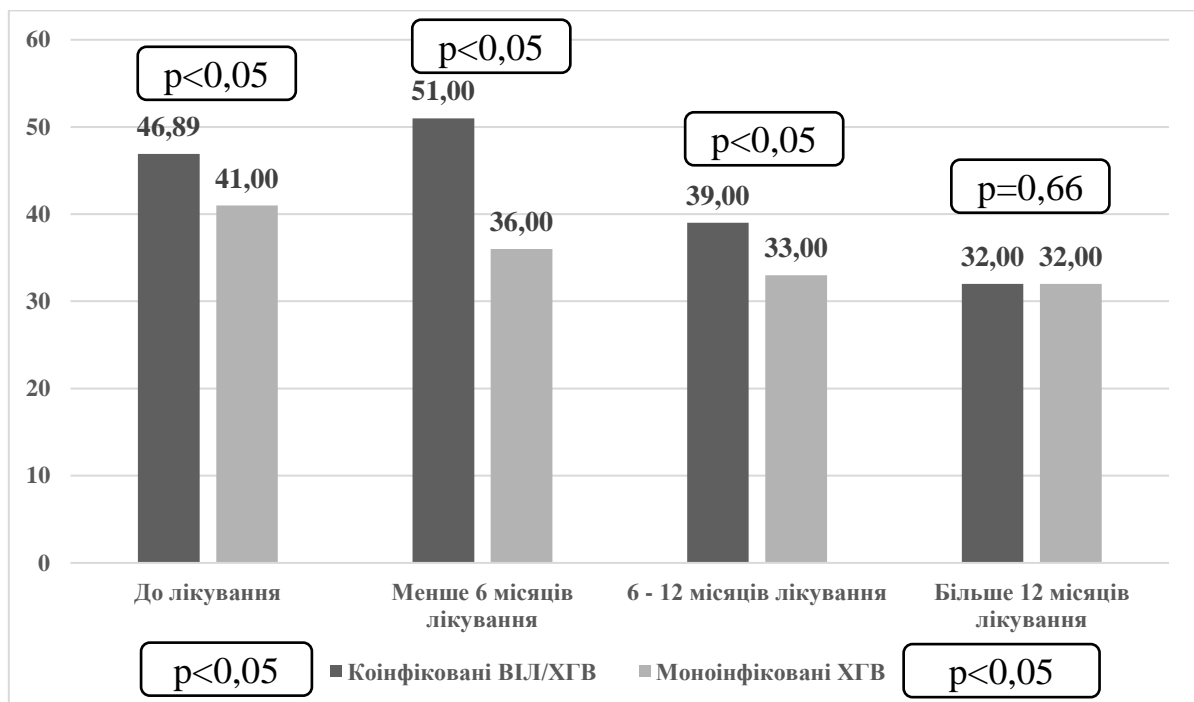


Рис. 2 – Рівні АЛТ у сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів з хронічним гепатитом В на різних термінах лікування.

Примітки:

1. При порівнянні коінфікованих та моноінфікованих:  $p < 0,05$  – між коінфікованими та моноінфікованими до лікування та 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.

Через  $\leq 6$  місяців лікування серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в порівнянні з хворими з ХГВ було в 4,50 рази більше осіб із «ALT flare». 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. На етапі  $> 12$  місяців терапії – нових випадків «ALT flare» не

спостерігалось.

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. Подібна картина відбувалася і серед моноінфікованих пацієнтів, у яких qHBsAg в сироватці крові через 6 місяців знизився в 1,99, 2,51 та 3,24 рази, відповідно. 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 (рис. 3).

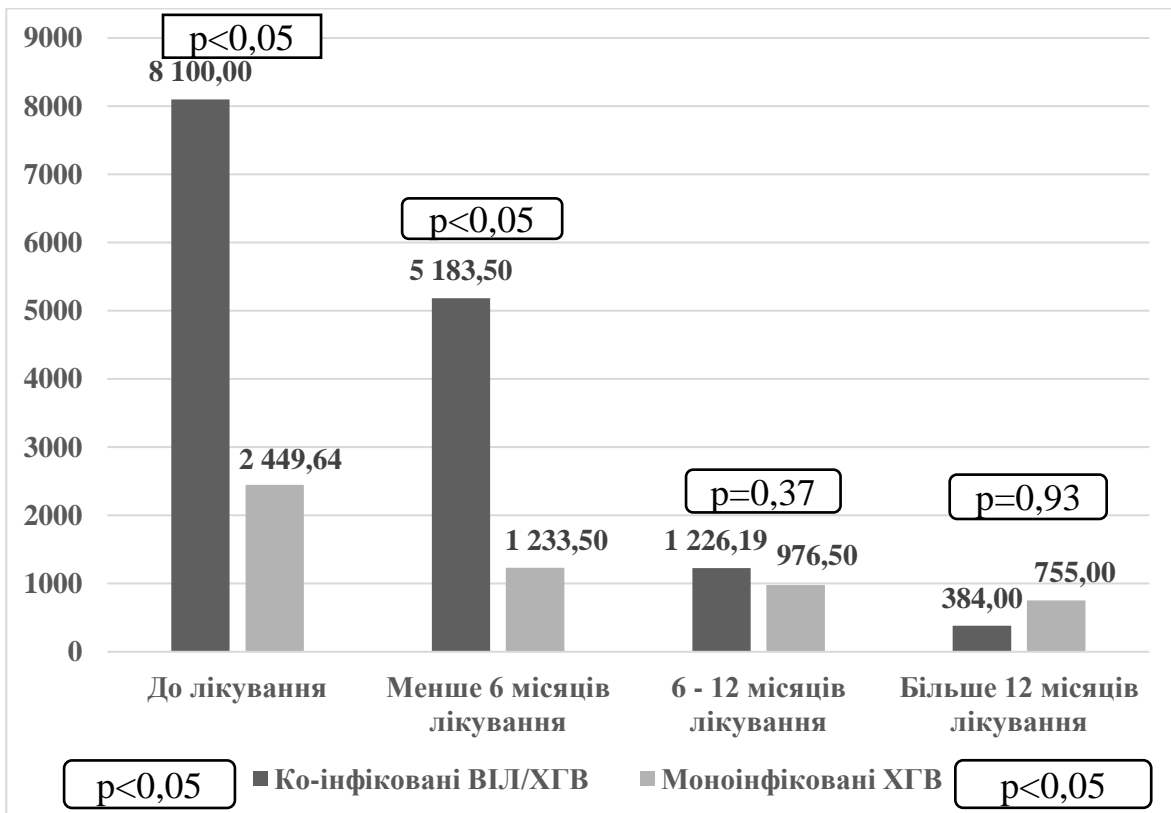


Рис. 3 – Рівні qHBsAg у сироватці крові ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів з хронічним гепатитом В на різних термінах лікування.

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 підгрупі коінфікованих та моноінфікованих.

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% , 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 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 було більше осіб зі зниженням qHBsAg в сироватці крові на 2 log10 порівняно з хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові.

Через  $\leq 6$  місяців проведення ПВТ qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції був в 2,29 рази вищим в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. В цей же період спостерігався в 5,13 разів вищий qHBsAg в сироватці крові у коінфікованих пацієнтів з «ALT flare» (табл. 1). Фіксувалося також зниження qHBsAg в сироватці крові у пацієнтів основної групи відповідно термінам лікування в 1,31, 14,48 та 72,72 рази, відповідно, серед осіб з наявністю «ALT flare» та в в 1,39, 2,62 та 4,41 рази, відповідно, у хворих без суттєвого підвищення АЛТ в сироватці крові.

Встановлено, що лише в терміні лікування  $\leq 6$  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. 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  $\leq 6$  місяців,  $> 6$  місяців  $\leq 12$  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 (табл. 1).

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. За початкової кількості CD4+  $> 500$  кл/мкл qHBsAg в сироватці крові знижувався під впливом лікування в 2,23 рази через  $\leq 6$  місяців, в 14,30 разів в термін  $> 6$  місяців  $\leq 12$  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  $\leq 6$  місяців,  $> 6$  місяців  $\leq 12$  місяців та  $> 12$  місяців терапії, відповідно.

Були виявлені зміни в qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції протягом лікування відповідно  $\Delta$ CD4+ (різниця між рівнями CD4+ через 3 місяці на тлі ВААРТ та до початку ВААРТ). У хворих з  $\Delta$ CD4+  $> 100$  кл/мкл qHBsAg в сироватці крові був в 2,47 рази більшим в порівнянні з пацієнтами з  $\Delta$ 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  $\Delta$ CD4+ 0 - 100 кл/мкл. В терміні лікування  $> 6$  місяців  $\leq 12$  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.

Таблиця 1 – Рівні qHBsAg у сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції із наявністю парадоксального підвищення рівнів АЛТ  $\geq 5$  ВМН та без нього на різних термінах лікування

qHBsAg, МО/мл, Me (Q1 – Q3)	Підгрупа коінфікованих з «ALT flare», n=21*	Підгрупа коінфікованих без суттєвого підвищення ALT, n=39**	p <sub>1-2</sub>
	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 АЛТ до лікування та у терміні лікування ≤ 6 місяців,

p=0,209 – між коінфікованими із наявністю «ALT flare» та без суттєвого підвищення АЛТ у терміні лікування > 6 місяців ≤ 12 місяців,

p=0,653 – між коінфікованими із наявністю «ALT flare» та без суттєвого підвищення АЛТ 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 АЛТ.

Проведений за допомогою багатофакторного тестування 12-ти, виділених гіпотез дослідження, аналіз встановив, що підтвердженими були лише 5. Отримані дані вказують, що збільшення тривалості захворювання у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції достовірно гальмує досягнення зниження на 2 log<sub>10</sub> HBsAg в сироватці крові (beta= -0.16±0.003, p<0.0001). Також доведено, що високі початкові qHBsAg в сироватці крові також призводять до затримки досягнення зниження на 2 log<sub>10</sub> HBsAg в сироватці крові (beta= -2.97±0.02, p<0.0001). Уповільнення зниження на 2 log<sub>10</sub> HBsAg в сироватці крові відбувалося також у пацієнтів з ознаками вираженого фіброзу печінки (beta= -0.95±0.03, p<0.0001).



Проведений аналіз зафіксував, що достовірно швидше хворі на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції досягають зниження на  $2 \log_{10}$  HBsAg в сироватці крові при виникненні під час ПВТ «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ( $\beta = -0.44 \pm 0.02$ ,  $p < 0.0001$ ) (рис. 4).

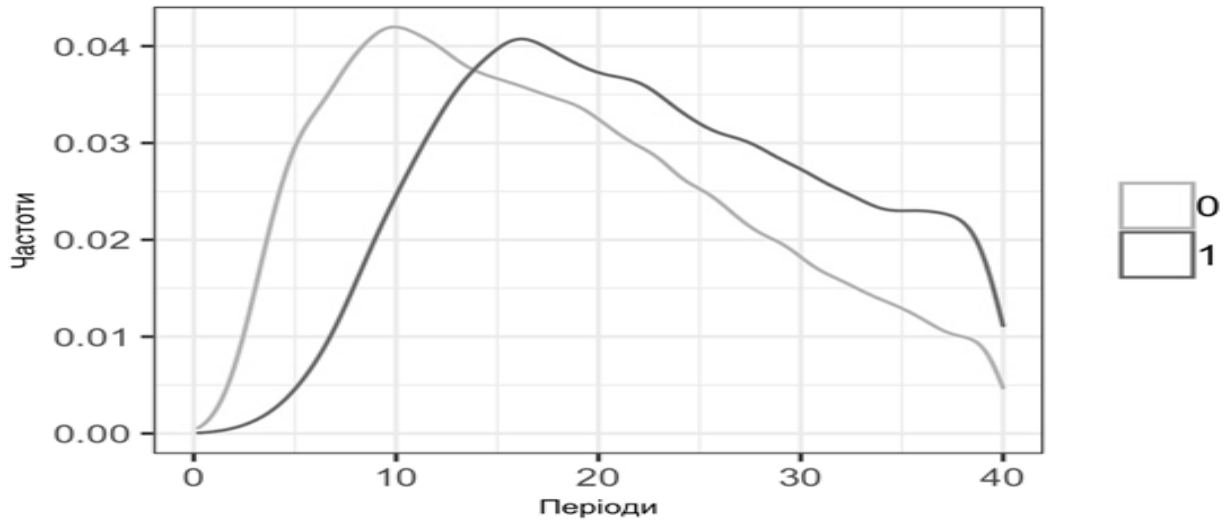


Рис. 4 - Щільність розподілу періодів досягнення зниження на  $2 \log_{10}$  HBsAg з моменту лікування в залежності від парадоксального підвищення рівнів АЛТ  $\geq 5$  ВМН в перші 6 місяців.

Встановлено вплив ВІЛ-інфекції на швидкість досягнення зниження на  $2 \log_{10}$  HBsAg в сироватці крові у коінфікованих пацієнтів з «HBeAg-позитивним ХГВ» ( $\beta = -2.49 \pm 1.28$ ,  $p < 0.05$ ). Найшвидше та з суттєвим продовженням зниження на  $2 \log_{10}$  HBsAg в сироватці крові відбувається у пацієнтів при першій та другій стадії ВІЛ-інфекції на початку лікування ( $\beta = -1.38 \pm 0.03$ ,  $p < 0.0001$ ).

## 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 НВВ. 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 НВsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим серед НВeAg 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 qНВsAg 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 qНВsAg 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 qНВsAg в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно зростанню стадії фіброзу печінки. В коінфікованих з вираженим фіброзом (F3) qНВsAg 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 qНВsAg в сироватці крові перебував в обернено пропорційній залежності від кількості ВІЛ в крові, був в 2,24 рази вищий за наявності високого вірусного навантаження НІV 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 qНВsAg 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 ≤ 12 та > 12 місяців після початку лікування пацієнти з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції в 2,67 разів частіше досягли зниження qНВsAg 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 qНВsAg 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  $\Delta$ CD4+ >100 кл/мкл на початку лікування qНВsAg в сироватці крові був нижчим в 11,24 рази порівняно з групою

пацієнтів з стартовим  $\Delta\text{CD4}+ 0 - 100$  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 РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ 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 коінфекцію 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 monoinfection 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 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. (Дисертанту належить збір матеріалу, оформлення таблиць та рисунків, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).

## АНОТАЦІЯ

**Мельник Т.О. Моніторинг клінічного перебігу та динаміки лікування хронічного гепатиту В у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертація здобувача 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.

Доповнені наукові дані щодо особливостей клініко-лабораторного перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції. Встановлено переважання у коінфікованих ВІЛ/ХГВ в 1,45 разів частішими ознак астено-вегетативного синдрому, в 2,42 рази – диспепсичного, в 2,47 рази скарг на періодичну нудоту та зниження апетиту, в 1,14 рази вищого рівня АЛТ в сироватці крові. Водночас у 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).

Встановлено взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів з рівнем АЛТ ( $r=0,639$ ) та величиною вірусного навантаження HBV ( $r=0,718$ ).

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

Доповнені дані щодо динаміки кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції під час проведення ПБТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу fumarату.

Побудована модель впливу факторів на зниження на  $2 \log_{10}$  HBsAg в сироватці крові у хворих ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції при проведенні ПБТ за допомогою параметричного підходу. 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 ( $\beta= -1.38\pm 0.03$ ,  $p<0.0001$ ).

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

## АННОТАЦІЯ

**Мельник Т.А. Мониторинг клинического течения и динамики лечения хронического гепатита В у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2021.

Диссертация соискателя посвящена исследованию особенностей клинического течения хронического гепатита В, ответа на лечение у ВИЧ-инфицированных лиц и прогнозированию последствий течения и лечения больных с коинфекцией ХГВ/ВИЧ лиц на основе определения роли клинико-биохимических показателей активности печеночного воспаления, количественного содержания HBsAg в больных ВИЧ-инфекцией.

Дополнены научные данные об особенностях клинико-лабораторного течения

ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции. Установлено преобладание в коинфицированных ВИЧ/ХГВ в 1,45 раз чаще признаков астено-вегетативного синдрома, в 2,42 раза - диспепсического, в 2,47 раза жалоб на периодическую тошноту и снижение аппетита, в 1,14 раза выше уровня АЛТ в сыворотке крови. В то же время у пациентов с коинфекцией в 2,33 раза чаще были выявлены лица с высокой вирусной нагрузкой НВВ и в 2,60 раз чаще с выраженным фиброзом печени (F3).

Установлена взаимосвязь количественного содержания НВsAg в сыворотке крови коинфицированных ВИЧ/ХГВ пациентов с уровнем АЛТ ( $r=0,639$ ) и величиной вирусной нагрузки НВВ ( $r=0,718$ ).

Выявлены особенности динамики уровня АЛТ в сыворотке крови пациентов с ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции в период проведения ПВТ. Установлено увеличение среди них, по сравнению с больными с ХГВ, в 4,50 раз лиц с «ALT flare» через  $\leq 6$  месяцев лечения и увеличение количества больных с наличием «ALT flare» в динамике лечения в 2,33 раза.

Дополнены данные по динамике количественного содержания НВsAg в сыворотке крови пациентов с ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции при проведении ПВТ с применением тенофовира дизопроксила фумарата.

Построенная модель влияния факторов на снижение на  $2 \log_{10}$  НВsAg в сыворотке крови у больных ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции при проведении ПВТ с помощью параметрического подхода. Доказано достоверное ускорение снижения на  $2 \log_{10}$  НВsAg в сыворотке крови у этих больных с возникновением «ALT flare» в первые 6 месяцев с момента лечения ( $\beta = 0.44 \pm 0.02$ ,  $p < 0.0001$ ), и при наличии у больных первой и второй стадии ВИЧ на момент начала лечения ( $\beta = -1.38 \pm 0.03$ ,  $p < 0.0001$ ).

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, коинфекция ВИЧ/ХГВ, количественное определение НВsAg, вирусная нагрузка НВВ, CD4+, вирусная нагрузка ВИЧ, «ALT flare».

## SUMMARY

**Melnyk T.O. "Clinical course and treatment dynamics monitoring of chronic hepatitis B among people infected with human immunodeficiency virus"-** As a manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.13 - infectious diseases. - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2021.

The dissertation 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 НВsAg among patients with HIV infection.

Scientific data of the clinical and laboratory course features of НВV among HIV positive patients were supplemented. It has been established presents in 1.45 times higher rate of astheno-vegetative syndrome, in 2.42 times – dyspeptic syndrome, in 2.47 times

complaints of intermittent nausea and loss of appetite, in 1.14 times higher serum ALT level among HIV/CHB coinfecting patients. At the same time, patients with coinfection were 2.33 times more likely to have individuals with a high HBV viral load and 2.60 times more likely to have severe liver fibrosis (F3).

The quantitative concentration of HBsAg was 2,30 times higher in the serum of patient with HBeAg negative chronic hepatitis B phase among coinfecting people as well as 3,38 times higher in general among HIV positive patients with CHB compared with CHB patients only. The quantitative serum HBsAg concentration was 19,13 times increased in case when elevated ALT level has been presented in the blood of HIV / HBV coinfecting patients compared with those HIV/CHB coinfecting without elevated ALT and 2,69 times increased compared with an analogous group of HIV negative patients with CHB and elevated ALT.

It has been established the relationship between the quantitative concentration of HBsAg in the serum of coinfecting HIV/CHB patients with ALT levels ( $r=0.639$ ) and the quantity of HBV viral load ( $r=0.718$ ).

There have been revealed futures of the dynamics of ALT levels in the serum of HBV/HIV coinfecting patients during antiviral therapy conducting. It has been established 4.50 times increase of patient's number with "ALT flare" in  $\leq 6$  months' treatment period among HIV/CHB coinfecting compared with HBV mono-infected as well as increasing 2,33 times of patients' number with "ALT flare" presence among HIV-positives in treatment dynamics.

Scientific data on the dynamics of the quantitative concentration of HBsAg in the serum of CHB coinfecting with HIV patients during antiviral therapy with the tenofovir disoproxil fumarate administration were supplemented. It was stated first time quantitative concentration of HBsAg 1,56, 6,61, and 21,10 times decreasing in the serum of HIV/CHB coinfecting patients in accordance with the treatment duration periods and 1,31 – 72,72 times decreasing among those coinfecting patient who experienced "ALT flare".

Patients with HBV coinfecting with HIV were 2.67 times more often achieved a serum qHBsAg decreasing per 2 log<sub>10</sub> at  $> 6 \leq 12$  and  $> 12$  months after starting treatment in the presence of "ALT flare" and in 13.08 and 6.48 times, respectively, more often than patients without a significant increase in serum ALT.

The quantitative HBsAg serum concentration in was lower by 11.24 times after  $> 12$  months of therapy in the group of HIV/CHB coinfecting patients with " $\Delta CD4 + > 100$  cells/ $\mu$ l within first three months of observation" compared with the group of coinfecting patients with " $\Delta CD4 + 0 - 100$  cells /  $\mu$ l within first three months of observation".

A model of factors influences on the reduction per 2 log<sub>10</sub> HBsAg in the serum of patients with CHB coinfecting with HIV during antiviral therapy with a parametric approach was built. The significant acceleration per 2 log<sub>10</sub> HBsAg in serum among HIV-positive patients with the occurrence of "ALT flare" in the first 6 months after start of the therapy ( $\beta = 0.44 \pm 0.02$ ,  $p < 0.0001$ ), and in the presence of the first and the second HIV-infection stages on start of the treatment ( $\beta = -1.38 \pm 0.03$ ,  $p < 0.0001$ ) has been proven.

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

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспаратамінотрасфераза

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  $\geq 5$  ВМН

APRI – біохімічний індекс оцінки ступеню фіброзу

CD4+ – лімфоцити, клітини-хелпери

$\Delta$ 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/СНВ coinfection – коінфекція ВІЛ-інфекція / хронічний гепатит В

qHBsAg - кількісне визначення (рівень) HBsAg

TDF/FTC – тенофовіру дизопроксил фумарат/емтрицитабін

TDF/3ТС – тенофовіру дизопроксил фумарат/ламівідин



---

Підписано до друку 08.04.2021 р. Замовл. №178.  
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.  
Тираж 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

