

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОЇ HBV-ІНФЕКЦІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ**В.Д. Москалюк, І.В. Рудан**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Україна

Ключові слова:

HBV-інфекція, ВІЛ-інфекція, HDV-інфекція, поєднана інфекція, особливості перебігу, фіброз печінки, «прихований» гепатит В, лікування.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 3 (91).
С. 64-71.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.3.91.2019.63

E-mail: rudan.ivanna@gmail.com

Мета роботи — оцінка перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та ефективності стандартної терапії таких хворих, встановити особливості формування фіброзу печінки, визначити поширеність маркерів теперішньої, перенесеної або «прихованої» HBV-інфекції, а також частоту супутнього гепатиту D (ГД) у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Матеріал і методи. Проаналізовано перебіг хронічного гепатиту В (ХГВ) у 100 осіб: 50 — із діагнозом HBV-моноінфекція (1-ша група) і стільки ж із ХГВ із супутньою ВІЛ-інфекцією (2-га група). Здійснювали скринінг на гепатити В і D, клінічне та біохімічне дослідження, встановлювали ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR. Крім того, з метою визначення поширеності маркерів теперішньої, перенесеної або «прихованої» HBV-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію проаналізовані амбулаторні карти спостереження 114 пацієнтів.

Результати. ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції частіше, ніж при HBV-моноінфекції супроводжується клінічними проявами астеновегетативного, диспептичного синдромів і гепатоспленомегалією, а також тенденцією до значнішого синдрому цитолізу. При цьому, у разі ВІЛ-інфекції вірусне навантаження (ВН) HBV на порядок вище, ніж у хворих тільки на ХГВ. У 6,7% хворих на ВІЛ-інфекцію виявили дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) HBV разом із маркерами перенесеної HBV-інфекції без одночасного виявлення HBsAg, що може вказувати на наявність «прихованого» гепатиту В. Тому навіть при виявленні анти-HBcor, анти-HBe і негативному результаті дослідження на HBsAg доцільне обстеження пацієнта на генетичний матеріал HBV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Антивірусна терапія (АРТ) за схемою тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренз ефективна і в разі супутнього ХГВ, оскільки через 6–9 міс. забезпечує зниження рівня реплікації ДНК HBV аж до її зникнення, сероконверсію HBeAg, серореверсію HBsAg, а в 4 із 27 пацієнтів — появу анти-HBs.

У 4,0% хворих на ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції ко- або суперінфіковані вірусом гепатиту D (HDV), що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці.

Висновки. Значний вплив на ступінь фіброзу печінки при супутній ВІЛ-інфекції має рівень імунодефіциту — чим менша кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів, тим глибший фіброз і навпаки. Існує сильна зворотна кореляція між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при хронічному гепатиті В у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r = -0,77 - 0,89, p < 0,001$).

Ключевые слова:

HBV-инфекция, ВИЧ-инфекция, HDV-инфекция, соединенная инфекция, особенности течения, фиброз печени, «скрытый» гепатит В, лечение.

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ**В.Д. Москалюк, И.В. Рудан**

Цель работы — оценка течения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов и эффективности стандартной терапии таких больных, установить особенности формирования фиброза печени, определить распространенность маркеров нынешней, перенесенной или «скрытой» HBV-инфекции, а также частоту сопутствующего гепатита D (ГД)

Буковинський медичний вестник. Т.23, № 3 (91). С. 64-71.

у больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Проанализированы течение хронического гепатита В (ХГВ) в 100 человек: 50 — с диагнозом HBV-моноинфекция (первая группа) и столько же с ХГВ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (вторая группа). Осуществляли скрининг на гепатиты В и D, клиническое и биохимическое исследование, устанавливали степень фиброза печени по шкале METAVIR. Кроме того, с целью определения распространенности маркеров нынешней, перенесенной или «скрытой» HBV-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией были проанализированы амбулаторные карты наблюдения 114 пациентов.

Результаты. ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции чаще, чем при HBV-моноинфекции сопровождается клиническими проявлениями астеновегетативного, диспептического синдромов и гепатоспленомегалией, а также тенденцией к значительному синдрому цитолиза. При этом в случае ВИЧ-инфекции ВН HBV на порядок выше, чем у больных только ХГВ.

В 6,7% больных ВИЧ-инфекцией обнаружили ДНК HBV вместе с маркерами перенесенной HBV-инфекции без одновременного нахождения HBsAg, что может указывать на наличие «скрытого» гепатита В. Поэтому даже при обнаружении анти-HBcor, анти-HBe и отрицательном результате исследования на HBsAg целесообразно обследование пациента на генетический материал HBV с помощью ПЦР.

АРТ по схеме тенофовир дизопроксил + эмтрицитабин + эфавиренз эффективная и в случае сопутствующего ХГВ, поскольку через 6–9 мес. обеспечивает снижение уровня репликации ДНК HBV до ее исчезновения, сероконверсию HBeAg, серореверсию HBsAg, а в 4 из 27 пациентов — появление анти-HBs.

В 4,0% больных ХГВ на фоне ВИЧ-инфекции ко- или суперинфицированы HDV, что сопровождается высокими показателями цитолиза при отсутствии желтухи.

Выводы. Значительное влияние на степень фиброза печени при сопутствующей ВИЧ-инфекции имеет уровень иммунодефицита — чем меньше количество CD4 + Т-лимфоцитов, тем глубже фиброз и наоборот. Существует сильная обратная корреляция между количеством CD4 + Т-лимфоцитов при хроническом гепатите В у ВИЧ-инфицированных и степенью фиброза печени по шкале METAVIR ($r = -0,77-0,89, p < 0,001$).

Keywords: HBV infection, HIV infection, HDV-infection, combined infection, course characteristics, liver fibrosis, "hidden" hepatitis B, treatment.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 3 (91). P. 64-71.

CHARACTERISTICS OF CHRONIC HBV-INFECTED HIV-INFECTED

V.D. Moskaliuk, I.V. Rudan

Objective: to evaluate the course of hepatitis B in HIV-infected patients and the effectiveness of standard therapy for such patients, to establish the features of the formation of liver fibrosis, to determine the prevalence of present, transmitted or "hidden" HBV infection markers, as well as the incidence of concomitant hepatitis D (GD) in patients for HIV infection.

Material and methods. The course of chronic hepatitis B (HGV) is analyzed in 100 people: 50 patients — diagnosed with HBV-monoinfection (1st group) and the same number with HGV and concomitant HIV infection (2nd group). Hepatitis B and D screening, clinical and biochemical studies, established the degree of liver fibrosis using the METAVIR score. In addition, in order to determine the prevalence of current, delayed or "hidden" HBV markers in HIV-infected patients, medical records of 114 patients were analyzed.

Results. HGV on the background of HIV infection is more frequent than with HBV-monoinfection accompanied by clinical manifestations of astenovegetative,

Оригінальні дослідження

dyspeptic syndromes and hepatosplenomegaly, as well as the tendency to a more significant syndrome of cytolysis. In this case of HIV infection HBV DNA is higher than in patients with only HGV.

In 6.7% of the patients with HIV, HBV DNA was detected along with the markers of the transmitted HBV infection without the simultaneous detection of HBsAg, which may indicate the presence of "hidden" hepatitis B. Therefore, even with the detection of anti-HV_s or anti-HBe and a negative result of the HBsAg study, it is advisable to examine the patient for HBV genetic material using PCR. ART according to the tenofovir disoproxil + emtricitabine + efavirenz scheme, is effective in case of concomitant HGV, because after 6–9 months it provides a reduction in the level of replication of the DNA of NVB up to its disappearance, HBeAg seroconversion, HBsAg sero-reversion, and in 4 of 27 patients, the appearance of anti-HBs.

In 4.0% of patients with COPD with HIV infection co-infected or superinfected HDV, accompanied by high cytolysis in the absence of jaundice.

Conclusions. *Significant influence on the degree of liver fibrosis with concomitant HIV infection has a level of immunodeficiency — the smaller the number of CD4 + T-lymphocytes, the deeper the fibrosis and vice versa. There is a strong reverse correlation between the number of CD4 + T-lymphocytes in patients with COPD in HIV-infected patients and the degree of hepatic fibrosis according to the METAVIR score ($r = -0.77-0.89, p < 0.001$).*

Вступ. ВІЛ-інфекція і парентеральні вірусні гепатити належать до соціально значущих захворювань, які можуть впливати і на демографічну ситуацію в країні. За даними ВООЗ, нині у світі нараховується близько 350–400 млн. носіїв HBV. За оцінками UNAIDS, з початку епідемії ВІЛ-інфекції у світі інфікувалися ВІЛ 78 млн. осіб та 35 млн. померли від захворювань, зумовлених синдромом набутого імунodefіциту (СНІДом). На кінець 2017 р. на планеті нараховувалось близько 37 млн. людей, які живуть з ВІЛ [1].

Встановлено, що ВІЛ щорічно у світі заражається від 4,3 до 6,6 млн. людей, вірусами гепатитів з парентеральним механізмом передачі — від 8 до 35 млн. і щорічно помирають близько 13 млн. мешканців планети, які страждали ВІЛ-інфекцією, гепатитами В і С.

Вважається, що майже 9% ВІЛ-інфікованих є носіями HBsAg. У Західній Європі 6–10% ВІЛ-інфікованих осіб хворі на ХГВ, а в країнах Азії — понад 20%.

Основні шляхи реалізації контактнo-ранового механізму передачі при ВІЛ-інфекції та гепатиті В — парентеральний, статевий і вертикальний. Єдність шляхів зараження вірусами гепатитів і ВІЛ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій [2].

Домінуючими чинниками, що ускладнюють епідемічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції і парентеральних вірусних гепатитів, крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку. Віковий чинник зумовлений явищами поточної епідемії наркоманії. Нині при гепатиті В встановлено значне збільшення статевого шляху розповсюдження цієї інфекції як при гетеросексуальних, так і при гомосексуальних контактах. Існує кореляція між числом статевих партнерів і вірогідністю інфікування HBV. У зв'язку з цим, навіть у високорозви-

нених країнах значна інфікованість наркоманів, а також гомо- і гетеросексуалів із великим числом статевих партнерів, підтримує високий епідемічний потенціал як HBV-, так і ВІЛ-інфекції [3].

Як було зазначено раніше, HBV і ВІЛ мають спільні шляхи передачі. У той же час контагіозність HBV приблизно в 100 разів вища. Тому близько 70% ВІЛ-інфікованих осіб є носіями маркерів, наявність яких свідчить про поточну або перенесену HBV-інфекцію. У чоловіків, які практикують секс із чоловіками, частота поєднаної інфекції HBV/ВІЛ вища, ніж у споживачів ін'єкційних наркотиків або гетеросексуалів [4]. У високоендемічних стосовно гепатиту В регіонах передача HBV відбувається в перинатальному періоді або в ранньому дитячому віці і ризик розвитку ХГВ дуже великий. Це призводить до повсюдного поширення гепатиту В серед підлітків і молодих людей, в яких є високий ризик зараження і ВІЛ. Отже, частота реєстрації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих у цих регіонах не залежить від частоти її виявлення в загальній популяції [5].

Незважаючи на неухильне зниження останніми роками захворюваності гепатитом В, зумовлене здійсненням програм вакцинації населення проти HBV, кількість інфікованих HBV у світі перебуває приблизно на одному рівні. Різні регіони світу відрізняються різною частотою реєстрації HBV-інфекції у загальній популяції. Україна належить до країн із середньою поширеністю HBV-інфекції. Проте даних про частоту виявлення маркерів HBV-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію немає. Немає даних і про частоту реєстрації «прихованої» HBV-інфекції [6].

Мета роботи. Оцінка перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та ефективності стандартної терапії таких хворих, встановити предиктори формування

фіброзу печінки, визначити поширеність маркерів теперішньої, перенесеної або «прихованої» HBV-інфекції, а також частоту супутнього гепатиту D (ГД) у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 100 хворих на хронічний гепатит В: 50 осіб з діагнозом ХГВ (1-ша група) і стільки ж мали ХГВ із супутньою ВІЛ-інфекцією (2-га група). Основні характеристики пацієнтів обох груп представлені в таблиці 1.

Відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7] усім пацієнтам здійснювали скринінг на вірусні гепатити. Так, для встановлення ХГВ визначали HBsAg і анти-HBcAg. Особи з негативним результатом дослідження на HBsAg та антитіл до HBsAg, проте з позитивним результатом дослідження анти-HBcAg підлягали обстеженню методом ПЛР на наявність ДНК HBV.

Хронічний гепатит В діагностували у разі тривалості захворювання більше 6 міс. при виявленні клініко-лабораторних ознак хвороби (наявність підвищеної активності АлАТ і маркерів HBV), а також серологічних маркерів хронічного гепатиту В (HBsAg «+», ДНК HBV «+»), HBcAg антитіла сумарні «+» при HBcAg IgM «-», HBeAg «+», а анти-HBe антитіла протягом 12 тиж. «-»)

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та верифікували виявленням специфічних серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Для попередньої діагностики ВІЛ-інфекції використовували імуноферментні тест-системи для виявлення комплексів антиген-антитіло в сироватці крові.

Усім хворим здійснювали біохімічне дослідження, що включало фракційне кількісне визначення білірубіну в сироватці крові методом Єндрашека, активності аланінової амінотрансферази (АлАТ), аспарагінової амінотрансферази (АсАТ) методом IFCC на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Mira Plus (Hoffman-La Roche, Швейцарія), тимолового тесту модифікованим методом Mac Lagan. Крім того, досліджували активність лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), активність протромбінового індексу (ПТИ), загальний білок і білкові фракції методом паперового електрофорезу. За наявності показань кров досліджували на маркери автоімунітету.

Вміст CD4+ і CD8+-лімфоцитів (процентний та абсолютний) досліджували методом проточної цитофлюориметрії (FacScan, Becton Dickinson) з використанням моноклональних антитіл фірми Becton Dickinson.

Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR був підтверджений біохімічним методом, а також за допомогою транз'єнтної еластографії.

З метою визначення поширеності маркерів теперішньої, перенесеної або «прихованої» HBV-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію проаналізовані амбулаторні карти спостереження 114 ВІЛ-інфікованих, які перебували на обліку в Чернівецькому обласному центрі з

профілактики та боротьби зі СНІДом.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0», «Microsoft Excel 2007» та «Epi Info» (версія 6).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед досліджених хворих переважали молоді люди віком від 20 до 30 років, більшість з яких — чоловічої статі. Вісім із 50 пацієнтів — (16,0±5,2)% з HBV-моноінфекцією внутрішньовенно вживали психоактивні речовини (ПАР), і більшість з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією — 44 особи — (88,0±4,6)% вказали на вживання ПАР (p<0,001). У 66,0% хворих 1-ї групи джерело збудника залишилося неуточненим, проте 12,0% з них повідомили про випадки гепатиту В серед подружжя (ймовірний статевий шлях зараження HBV) чи членів родини, з якими жили разом. Без урахування споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) парентеральні втручання мали ще 6,0% пацієнтів 1-ї групи. Два неодружені пацієнти 2-ї групи вказали на гіпотетичний статевий шлях зараження HBV.

Хвороба в обох групах найчастіше супроводжувалася ознаками астеновегетативного (загальне нездужання, анорексія, втома, іноді із субфебрильною температурою тіла) і диспептичного синдромів. Важливо, що обидві ознаки достовірно частіше реєстрували у групі хворих із супутньою ВІЛ-інфекцією (p<0,05). Жовтяниці, як правило, не було.

Симптомами хвороби були гепатоспленомегалія, зірчасті гемангіоми, долонна еритема. Однак у представників другої групи (ХГВ+ВІЛ-інфекція) гепатоспленомегалію реєстрували суттєво частіше, ніж у пацієнтів першої групи: (80,0±5,7) проти (62,0±6,9)% (p<0,05). Лише в деяких пацієнтів розвивалися прояви холестазу (свербіж, знебарвлення випорожнень, стеаторея), а також траплялися позапечінкові прояви, зокрема вузликотий періартеріїт і гломерулонефрит.

Відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше при HBV-моноінфекції, ніж при ХГВ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією — (28,0±6,3) проти (8,0±3,8)% (p<0,01). Статистично вагомо рідше був встановлений помірний фіброз печінки (F2) у хворих на ХГВ — (20,0±5,7)%, ніж при комбінованій ХГВ+ВІЛ-інфекції — (38,0±6,9)% (p<0,05). За епідеміологічними даними можна було припустити значно триваліше інфікування HBV при моноінфекції — (19,4±3,8) року проти (10,2±2,3) року при HBV+ВІЛ-коінфекції (p<0,05). Попри це, цироз печінки (F4) з притаманними для нього симптомами встановлений лише у 4 (8,0±3,8)% представників першої групи і аж в 11 (22,0±5,9)% — другої (p<0,05, табл. 1).

Попри відсутність достовірності, помітна чітка тенденція до вищих рівнів АлАТ, АсАТ і ГГТ при ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції, ніж при ХГВ-моноінфекції.

Як виявилось, супутня ВІЛ-інфекція суттєво впливає на реплікацію HBV. Так, у разі коінфекції се-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1
Основні характеристики хворих на хронічний гепатит В

Ознака	ХГВ, n=50		ХГВ+ВІЛ-інфекція, n=50	
Вік, років	33,9±1,4		31,5±2,2	
Стать: чол./жін.	31/19		40/10	
Астеновегетативний синдром	n	M%±m%	n	M%±m%
	39	78,0±5,9	46	92,0±3,8*
Диспептичний синдром	42	84,0±5,2	48	96,0±2,8*
Гепатоспленомегалія	31	62,0±6,9	40	80,0±5,7*
Зірчасті гемангіоми	17	34,0±6,7	15	30,0±6,5
Долонна еритема	6	12,0±4,6	8	16,0±5,2
Свербіж шкіри	4	8,0±3,8	8	16,0±5,2
Вузликосий періартеріт	2	4,0±2,8	3	6,0±3,4
Гломерулонефрит	3	6,0±3,4	3	6,0±3,4
Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR				
F0	14	28,0±6,3	4	8,0±3,8*
F1	15	30,0±6,5	11	22,0±5,9
F2	10	20,0±5,7	19	38,0±6,9*
F3	7	14,0±4,9	5	10,0±4,2
F4	4	8,0±3,8	11	22,0±5,9*
Загальний білірубін, мкмоль/л	20,4±8,6		19,0±9,1	
АлАТ, од./л	67,0±26,1		94,0±45,5	
АсАТ, од./л	58,0±19,6		73,0±36,3	
ГГТ, од./л	53,0±18,3		71,0±28,4	
ВН НВV, МО/мл	(7,06±1,13)×10 ³		(4,76±0,89)×10 ⁴ *	

Примітка. * – достовірна різниця (p<0,05-0,01) порівняно з групою хворих тільки на ХГВ.

Таблиця 2
Ступінь фіброзу печінки при хронічному гепатиті В у ВІЛ-інфікованих залежно від рівня CD4⁺-Т-лімфоцитів (n=50)

Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR	Рівень CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів, кл./мкл			
	≤350 (n=19)		>350 (n=31)	
	n	M%±m%	n	M%±m%
F0	0	0,0±0,0	4	100,0±0,0
F1	1	9,1±8,7	10	90,9±8,7
F2	3	15,8±8,4	16	84,2±8,4
F3	4	80,0±17,9	1	20,0±17,9
F4	11	100,0±0,0	0	0,0±0,0

редній рівень ВН становив $(4,76 \pm 0,89) \times 10^4$ МО/мл, а у хворих лише на ХГВ — достовірно нижче — $(7,06 \pm 1,13) \times 10^3$ МО/мл ($p < 0,001$).

Встановили, що значний вплив на ступінь фіброзу печінки при супутній ВІЛ-інфекції має рівень імунодефіциту. Так, при падінні числа CD4+-Т-лімфоцитів до 350 кл./мкл і нижче зазвичай виявляється глибокий

фіброз: у $(80,0 \pm 17,9)\%$ — F3. Важливо, що в усіх пацієнтів із цирозом печінки число CD4+-Т-лімфоцитів не перевищувало 350 кл./мкл. І навпаки, за відсутності фіброзу (F0) це значення завжди було більшим 350 кл./мкл (табл. 2).

Перехрест кривих частоти різних ступенів фіброзу печінки за шкалою METAVIR залежно від глибини

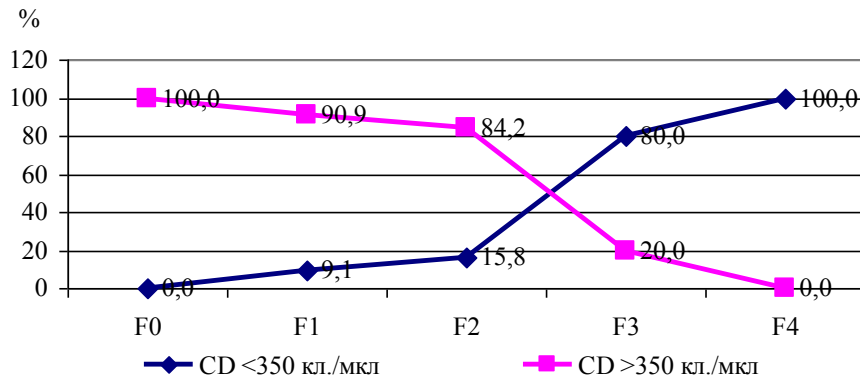


Рис. 1. Частота різних ступенів фіброзу печінки за шкалою METAVIR при хронічному гепатиті В на фоні ВІЛ-інфекції залежно від глибини імунодефіциту

імунодефіциту припадає на рівень F2-F3 (рис. 1).

При кореляційному аналізі виявлений сильний зворотний взаємозв'язок між кількістю CD4+-Т-лімфоцитів при ХГВ у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r = -0,77 - 0,89$, $p < 0,001$).

Таким чином, ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції частіше, ніж при HBV-моноінфекції супроводжується клінічними проявами астеновегетативного, диспептичного синдромів і гепатоспленомегалією, а також тенденцією до значнішого синдрому цитолізу. При цьому у разі ВІЛ-інфекції ВН HBV на порядок вище, ніж у хворих тільки на ХГВ. Крім цього, на ступінь фіброзу печінки при супутній ВІЛ-інфекції значний вплив має рівень імунодефіциту — чим менша кількість CD4+-Т-лімфоцитів, тим глибший фіброз і навпаки.

Проаналізувавши амбулаторні карти спостереження 114 ВІЛ-інфікованих, які перебували на обліку в Чернівецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом, виявили, що діагноз тільки ХГВ виставлений 45 пацієнтам (39,5%); діагноз ХГС — 38 хворим (33,3%); діагноз ХГВ+ХГС — 20 особам (17,5%). У цілому, за даними амбулаторних карт пацієнтів, маркери поточної HBV-інфекції виявлені в 61 (53,5%) хворого на ВІЛ-інфекцію, які перебували на обліку. Детальне обстеження цих осіб показало, що вісім з них (13,1%) звернулися з приводу загострення хронічної хвороби печінки, а решта 86,9% — для уточнення етіології вторинного захворювання і стадії ВІЛ-інфекції. Більшість обстежених хворих — чоловіки (73,8%), середній вік пацієнтів — $(34,3 \pm 2,1)$ років. Сорок два пацієнти (68,9%) були споживачами внутрішньовенних ПАР. Одинадцять пацієнтів (18,0%) мали I клінічну стадію ВІЛ-інфекції, 27 (44,3%) — II, 13 (21,3%) — III і решта 10 (16,4%) — IV. АРТ отримували 16 пацієнтів (26,2%). У зазначених HBsAg-позитивних осіб ДНК HBV не визначалася. Усі

вони отримували АРТ протягом 6–24 міс. (у середньому 14,5 міс.), у схему якої входив ламівудин.

Маркери перенесеної HBV-інфекції (анти-HBсor IgG) виявлені у 35 зі 114 хворих (30,7%), у тому числі анти-HBe виявлені в 15 із 35 пацієнтів (42,9%). В одного з 15 HBsAg-негативних хворих (6,7%) з анти-HBсor IgG і анти-HBe виявлена ДНК HBV (< 60 МО/мл). Жоден хворий із виявленими маркерами HBV-інфекції не мав клінічних ознак гострого вірусного гепатиту в анамнезі.

У 27 (23,7%) хворих поряд з маркерами HBV були виявлені анти-HCV, але тільки у 20 з них (17,5%) була рибонуклеїнова кислота (РНК) HCV.

Виявлення генетичного матеріалу HBV разом із маркерами перенесеної HBV-інфекції без одночасного знаходження HBsAg може вказувати на наявність «прихованого» гепатиту В. У нашому дослідженні він встановлений у 6,7% хворих на ВІЛ-інфекцію. Клінічне значення «прихованого» гепатиту В полягає в можливості його реактивації з типовим розвитком ГГТ у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, реципієнтів трансплантатів кісткового мозку, печінки, хворих, які отримують імунодепресанти і ВІЛ-інфікованих, в яких він буває значно частіше, ніж серед іншого населення. Вважається, що більшість хворих на «прихований» гепатит В не потребує відповідної терапії [8].

Отже, при виявленні анти-HBсor, анти-HBe і негативному результаті дослідження на HBsAg рекомендується обстеження пацієнта на ДНК HBV. Тактика лікування хворих на «прихований» ХГВ у хворих на ВІЛ-інфекцію залишається неясною.

Тактика ведення пацієнтів з поєднаною HBV-ВІЛ-інфекцією цілком визначена, адже всі такі особи повинні отримувати АРТ, незалежно від кількості CD4+-лімфоцитів. При цьому враховують наявність протівірусних

Оригінальні дослідження

препаратів подвійної дії (пригнічують реплікацію і ВІЛ і HBV), розвиток резистентності до них одного або обох вірусів. Зазвичай таких хворих лікують тенофовіром або тенофовір алафенамідом.

Вивчили ефективність терапії 27 хворих на HBV-/ВІЛ-коінфекцію за схемою тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренз. Тривалість виявлення маркерів ХГВ становила від 6 до 60 міс. В усіх пацієнтів виявляли HBsAg, ДНК HBV, РНК ВІЛ. У 22 із 27 пацієнтів був виявлений HBeAg. Тривалість спостереження становила 6–9 місяців. ДНК HBV зникла в 15 пацієнтів: у 9 хворих через 3 міс. лікування і в 6 — через 6 міс., що супроводжувалося серореверсією HBeAg. Крім того, у 9 пацієнтів через 3 міс. терапії зник HBsAg. При цьому в чотирьох випадках з'явилися анти-HBs. Ще у 12 пацієнтів через 6–9 міс. лікування відзначено зниження рівня реплікації ДНК HBV на 2–3lg МО/мл. Серйозних побічних реакцій на терапію не було. Разом з тим достовірного впливу лікування на реплікацію РНК ВІЛ не виявили.

Зважаючи на рідкісну реєстрацію гепатиту D (ГД) у попередні роки, відповідне обстеження до теперішнього часу не входить до плану первинного скринінгу на маркери вірусних гепатитів у хворих нашої клініки. Показаннями для обстеження на ГД є, як правило, симптоми тяжкого або незвичайного перебігу ГВ: хвилеподібний характер жовтяниці, особливо інтенсивний синдром інтоксикації, низький показник протромбінового індексу, прояви геморагічного синдрому, асцит, гарячкова реакція в жовтяничному періоді хвороби і відсутність анти-HBcIgM при виявленні HBsAg. Але ці показання стосуються передусім випадків гострого гепатиту. Тому ми здійснили обстеження усіх хворих обох груп на РНК HDV методом ПЛР. Виявили, що у 2 (4,0%) із 50 пацієнтів (обоє чоловіки віком 23 і 34 роки, які вживали внутрішньовенно ПАР) із ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції був виявлений зазначений маркер. Важливо, що в обох осіб реєстрували гепатоспленомегалію. При цьому рівень білірубіну був нормальним, однак домінували лабораторні ознаки цитолізу: активність АлАТ перевищувала 130,0 од./л, АсАТ — 115,0 од./л, а ГГТ — 80,0 од./л. Це вказує на наявність у зазначених хворих безжовтяничної форми хронічного гепатиту В і D. Ступінь фіброзу печінки в одного пацієнта становив F1-F2, у другого — F3, а некрозапальної активності в обох випадках — А3. У жодного хворого на ХГВ-моноконфікцію супутньої HDV-інфекції не виявили.

Нині в Україні немає офіційних статистичних даних про захворюваність ГД, тож істинні масштаби його поширення невідомі. Припускаємо, що теперішній рівень захворюваності ГД зростає. Враховуючи спільність шляхів передачі HBV, HDV і ВІЛ, на це вказує збільшення числа хворих на HBV-інфекцію, ВІЛ-інфекцію і, можливо, зростання числа носіїв HBsAg і ризику суперінфікування HDV у зазначеній популяції осіб. Збільшення кількості хворих на ГД може ще значніше посилювати соціально-економічний збиток, який завдають вірусні гепатити, оскільки HDV має властивості

призводити до формування хронічного гепатиту, який майже завжди прогресує в цироз печінки. Використання методу ПЛР, що дозволяє виявити РНК HDV, збільшує частоту діагностики ГД.

Таким чином, за нашими даними, 4,0% хворих на ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції, ко- або суперінфіковані HDV, що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці.

Висновки

1. Хронічний гепатит В на тлі ВІЛ-інфекції частіше, ніж при HBV-моноконфікції супроводжується клінічними проявами астеновегетативного, диспептичного синдромів і гепатоспленомегалією, а також тенденцією до значнішого синдрому цитолізу. При цьому у разі ВІЛ-інфекції ВН HBV на порядок вище, ніж у хворих тільки на хронічний гепатит В.

2. Значний вплив на ступінь фіброзу печінки при супутній ВІЛ-інфекції має рівень імунодефіциту — чим менша кількість CD4+-Т-лімфоцитів, тим глибший фіброз і навпаки. Існує сильна зворотна кореляція між кількістю CD4+-Т-лімфоцитів при хронічному гепатиті В у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,77-0,89$, $p<0,001$).

3. У 6,7% хворих на ВІЛ-інфекцію виявили дезоксирибонуклеїнову кислоту вірусу гепатиту В разом з маркерами перенесеної HBV-інфекції без одночасного знаходження HBsAg, що може вказувати на наявність «прихованого» гепатиту В. Тому навіть при виявленні анти-HBcIgG, анти-HBe і негативному результаті дослідження на HBsAg доцільне обстеження пацієнта на генетичний матеріал вірусу гепатиту В за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

4. Антиретровірусна терапія за схемою тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренз ефективна і в разі супутнього хронічного гепатиту В, оскільки через 6–9 міс. забезпечує зниження рівня реплікації дезоксирибонуклеїнової кислоти вірусу гепатиту В аж до її зникнення, сероконверсію HBeAg, серореверсію HBsAg, а в 4 із 27 пацієнтів — появу анти-HBs.

5. У 4,0% хворих на хронічний гепатит В на фоні ВІЛ-інфекції, ко- або суперінфіковані HDV, що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. Київ. 2016; 45:130 с.
2. Yang R, Song G, Guan W, et al. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen J. Virol. Methods 2016; 228:39-47.
3. Matthews PhC, Geretti AM, Goulder PhJR, Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with Hepatitis B and Hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa J. of Clinical Virology. 2014; 61(1):20-33.
4. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні. – 27 листопада 2017. [Інтернет]. Режим доступу: <http://moz.gov.ua/article/news/epidemichna-situacija-z-vil-infekcii-v-ukraini>.
5. Deeken JF, Looi ATjen-A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. Clinical Infectious Diseases.

- 2012; 55(9):1228 – 35.
- Lee H, Park W. Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization. *Public Health Nurs.* 2010;27(2): 148 - 57.
 - Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків; Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. [Інтернет]. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
 - Андрейчин МА, Васишин ЗП, Виноград НО, Колеснікова ІП. Епідеміологія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів. Вінниця : Нова Книга, 2012. 576 с.
- References**
- VIL-infektsiia v Ukraini. [HIV infection in Ukraine]. *Informatsiyni biuleten.* Kyiv. 2016;45:130. (In Ukrainian).
 - Yang R, Song G, Guan W, et al. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen J. *Virology.* 2016; 228:39-47.
 - Matthews PhC, Geretti AM, Goulder PhJR, Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with Hepatitis B and Hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa. *J. of Clinical Virology.* 2014; 61(1):20-33.
 - Epidemichna sytuatsiia z VIL-infektsii v Ukraini. – 27 lystopada 2017. [The epidemic situation with HIV in Ukraine. (November 27, 2017)]. [E-resource]. Retrieved from: <http://moz.gov.ua/article/news/epidemichna-situacija-z-vil-infekcii-v-ukraini>.
 - Deeken JF, Looi ATjen-A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2012; 55(9):1228–35.
 - Lee H, Park W. Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization. *Public Health Nurs.* 2010;27(2): 148-57.
 - Klinichniy protokol antyretrovirusnoi terapii VIL-infektsii u doroslykh ta pidlitkiv. [Clinical protocol for antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents]. *Nakaz MOZ Ukrainy № 551 vid 12.07.2010 r.* [E-resource]. Retrieved from: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177> (In Ukrainian).
 - Andreichyn MA, Vasylyshyn ZP, Vynohrad NO, Kolesnikova IP. Epidemiolohiia : pidruchnyk dlia stud. vyshchikh med. navch. zakladiv. [Epidemiology: A textbook for students of higher medical schools]. Vinnytsia: Nova Knyha. 2012; 576 (In Ukrainian).

Відомості про авторів:

Москалюк В. Д. — д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Рудан І. В. — асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Москалюк В. Д. — д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Рудан И. В. — ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Moskaliuk V. D. — MD, DSc, professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Rudan I. V. — MD, assistant professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 10.04.2019
Рецензент — проф. Федів О.І.
 © В.Д. Москалюк, І.В. Рудан, 2019