

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

СОНІ СУБХАША ЧАНДА

УДК: 61.98:616.36-002-037

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ
ЧИННИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО
ГЕПАТИТУ В У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ**

14.01.13 - інфекційні хвороби

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

Вінниця – 2019

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
Чабан Тетяна Володимирівна,
Одеський національний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, доцент
Рябоконт Юрій Юрійович,
Запорізький державний медичний
університет МОЗ України,
доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «18» грудня 2019 року о 13⁰⁰ 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 «18» листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Наразі у світі проблема парентеральних вірусних гепатитів набуває все більшого значення внаслідок високої поширеності (приблизно 325 млн. людей у всьому світі живуть з хронічним вірусним гепатитом В (HBV) або С (HCV) [ВООЗ, 2015], обмеженого доступу до діагностично-лікувальних засобів [Глобальний звіт по гепатиту ВООЗ, 2017], що загрожує прогресуванням хронічних захворювань та раку печінки з летальними наслідками. Ось чому, боротьба з вірусними гепатитами зараз визнана головним завданням охорони здоров'я, що вимагає термінового реагування [М. Чан, генеральний директор ВООЗ, 2017]. У 2015 році вірусні гепатити стали причиною смерті для 1,34 мільйона осіб, що за масштабами кількісно співставляється зі смертністю від туберкульозу та ВІЛ-інфекції, і показник якої на відміну від них невинно зростає. Особливого значення HBV-інфекція набула у Африканському регіоні, де станом на 2017 р. вона охоплює 6,1% інфікованого населення (60 млн. жителів), а в країнах суб-Сахарної Африки щорічно стає причиною смерті 136 тис. пацієнтів (10% смертності від гепатиту у світі). Крім того, вважається, що у 2015 р. лише 9% інфікованого населення було встановлено діагноз, і лише 7% хворих почали отримувати етіотропне лікування. Попри зростаючий показник смертності, впровадження обов'язкової 3-разової вакцинації щеплень згідно календаря (1980-2000рр.) дозволило знизити захворюваність серед вакцинованих дітей до 5-річного віку з 4,7% до 1,3%. В групі підвищеного ризику до хронічного HBV-гепатиту, на жаль, залишається когорта дорослого невакцинованого населення (на 2015 р. – близько 257 млн. осіб) при наявності обтяжуючих факторів, включаючи низьку санітарну культуру [М. Kibaya, 2015], незахищений секс [Matthews P., 2015; Mutagoma M. 2017], вживання наркотичних засобів ін'єкційним шляхом [Salpini R., 2016], недоообстеженість донорів крові [Rajbhandari R., 2016] та трансплацентарна передача вірусу від матері до плода [Mutagoma M. 2017]. Враховуючи спільні шляхи передачі, особливу складність становлять пацієнти з одночасним ко-інфікуванням HBV/HIV-інфекцій. Внаслідок складного каскаду патофізіологічних, біохімічних, патогістологічних реакцій на тлі вираженої імуносупресії ці дві інфекції комплексно та взаємообтяжливо впливають як на функціональний стан, так і на клітинну структуру печінки, що результує не лише у прогресуючу печінкову недостатність, а і в стрімку гепатоцелюлярну передову [Андросова О. С., 2015].

Наразі у наукових джерелах автори досить суперечливо пояснюють особливості впливу HBV/HIV-ко-інфікування на розвиток цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів. Існують дослідження, які підтверджують [Fuster F., 2016; Stokdale A., 2016] залежність прогресування фіброзних змін печінки від стадії HIV-інфекції у HBV/HIV-хворих, але за даними Maronga, T. G. et al. у 2018 р. при дослідженні залежності швидкості фіброгенезу у ВГВ/ВІЛ-коінфікованих від вірусного навантаження HBV-інфекції помітили цікаву особливість: прогресування морфологічних змін печінки достовірно не відрізнялось серед пацієнтів з різним рівнем CD4, а тому рівень імуносупресії у ВІЛ-інфікованих, як вважалось раніше, не може слугувати предиктором важкості коморбідного перебігу ВГВ/ВІЛ. Тому у світі зараз активно розглядається роль

прозапальних медіаторів у формуванні імунної відповіді на чужорідний антиген (в тому числі і при HBV/HIV-ко-інфікуванні), оскільки деякі з них асоціюються з хронічним запаленням та сприяють фіброгенезу [Yosio S., 2018]. Зокрема відомо, що IL-17A у своєму кількісному значенні позитивно корелює із швидкістю фіброзоутворення у моно-інфікованих HBV-пацієнтів [Wang J., 2016]. Статистично доказових результатів для HBV/HIV-пацієнтів не було виявлено, що пояснювалось втратою імунної толерантності [Cai B., 2016]. IP-10 при його вивченні показав себе як захисний інтерлейкін [Zhao K., 2017], кількість якого інгібується HIV-інфекцією, що сприяє канцерогенезу [Saady N., 2015]. Тому комплексне дослідження реакції цитокінів IP-10, IL-17A у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, їх прогностичного впливу на гістологічно-функціональний стан печінки є актуальним, своєчасним та практично орієнтовним для розробки нового діагностично-лікувального підходу у таких пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом науково – дослідної роботи даної кафедри "Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів"(№ держреєстрації 0114U003922).

Мета дослідження: дослідити клініко-епідеміологічні особливості та потенційні чинники визначення прогнозу хронічного гепатиту В (ХГВ) у ВІЛ-інфікованих осіб на основі визначення ролі інтерлейкіну-17A та хемокіну IP-10 в сироватці крові на його перебіг.

Завдання дослідження:

1. Визначити поширеність HBV- інфекції серед донорів західної провінції Замбії.
2. Встановити клініко-лабораторні особливості перебігу ХГВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів Замбії в залежності від змін показників цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності, рівня CD4.
3. Оцінити ступінь морфологічних змін в печінці у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.
4. Встановити діагностичну цінність визначення рівнів IL-17A, IP-10 в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ- інфекції в залежності від рівня CD4, активності запального процесу та стадії фіброзу.
5. Оцінити рівні IL-17A та IP-10 в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в якості предикторів формування фіброзу печінки.

Об'єкт дослідження: хронічний гепатит В на тлі ВІЛ- інфекції.

Предмет дослідження: клініко-біохімічні показники, серологічні та вірусологічні тести, вміст IL-17A та хемокіну IP-10 в сироватці крові, показники активності запального процесу та ступеню фіброзу печінки, морфологічні зміни в печінці у хворих на хронічний гепатит В на тлі ВІЛ-інфекції.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, лабораторні (АЛТ, АСТ, загальний білірубін та його фракції, γГТТ, ЛФ, загальний білок, альбумін, холестерин), серологічні та молекулярно-біологічні (HBsAg, анти-HIV, α-ФП, IP-10, IL-17A), інструментальні методи (УЗД), морфологічні методи (патогістологічне,

гістохімічне, імуногістохімічне дослідження) методи статистичної обробки матеріалу (Statistica 8.0; IBM SPSS12 Statistic).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначена поширеність HBV-інфекції у західній провінції Замбії. Встановлено, що західна провінція Замбії відноситься до регіонів з високим рівнем поширеності, інфікованість серед донорів складала 6,70 %. Серед обстежених донорів чоловічої статі з високим ступенем достовірності ($p=0,002$) переважали особи з наявністю маркерів HBV-інфекції. HBV-інфікованих донорів в віці старше 39 років було в 2,08 рази більше ніж серед HIV-інфікованих.

Вперше виявлені частота та клініко-біохімічні особливості ураження печінки у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у західній провінції Замбії. Доведено більш важкий перебіг захворювання у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в порівнянні з моноінфекцією ХГВ, що підтверджувалося виявленням ознак астено-вегетативного та диспептичного синдромів в 1,62-7,73 рази частіше, гепатомегалії в 1,13 рази, а спленомегалії в 1,46 рази. Рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові коінфікованих також були в 1,14 та 1,20 рази вищими в порівнянні з моноінфікованими, а в групі пацієнтів з 2 клінічною стадією ВІЛ-інфекції рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові були в 1,52 та 1,29 рази вищими, ніж у пацієнтів з менш вираженою імуносупресією.

Доповнені та уточнені морфологічні особливості ураження тканини печінки при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції за допомогою проведення імуногістохімічних досліджень гепатобіоптатів, встановлено патогномічною ознакою пошкодження тканини печінки була ІГХ-реакція з Нер Par 1 з проявами цитоплазматичної експресії в вигляді гранул та в зоні мітохондріальних мембран.

Вперше встановлено підвищення рівнів IL-17A та IP-10 в сироватці крові хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно збільшенню активності запального процесу 1,21-1,38 та 1,13-1,17 рази, відповідно. та стадії фіброзу печінки в 1,63 та 1,50 рази.

Вперше доведена роль IL-17A та IP-10 в якості маркерів фібротичних змін в печінці, що впливають на процес прогресування захворювання в більшій мірі у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції. Встановлена висока діагностичну інформативність визначення рівня IP-10 в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі/ВІЛ-інфекції для виділення групи хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4) (Чутливість 97,1 %, специфічність 66,9 %. AUC, $p=0,001$).

Практичне значення отриманих результатів. Проведені клініко-епідеміологічні та лабораторні дослідження дозволили отримати дані щодо поширеності HBV-інфекції у західній провінції Замбії та особливостей перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у мешканців даного регіону Африки, що допоможе покращити виявлення захворювання та прискорити початок специфічної противірусної терапії.

Визначено ступінь фібротичних змін в тканині печінки у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Запропоновано визначення рівнів IL-17A та IP-10 в сироватці крові в якості предикторів формування фіброзу печінки у 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 та лікувальну роботу інфекційного відділення КНП «Вінницька міська лікарня №1», Хмельницької міської інфекційної лікарні, гастроентерологічне відділення Lewanika General Hospital (Монгу, Замбія)

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на підставі укладеного двостороннього договору про співпрацю від 16.07.2015 р. між Вінницьким національним медичним університетом ім. М. І. Пирогова та Lewanika General Hospital (Замбія). Під час виконання роботи дисертантом самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, зібрані та проаналізовані літературні джерела з проблеми, що досліджувалась. Дисертантом також була розроблена реєстраційна карта хворого з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції гепатологічного відділення Lewanika General Hospital (Замбія). Автором проведений аналіз, систематизація, інтерпретація отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка, самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Дисертант повністю оволодів всіма методиками, що застосовувалися під час виконання дисертації, самостійно проводив пункційну біопсію печінки хворим, які були включені в дослідження. Морфологічне дослідження біоптатів печінки проводилось на кафедрі патологічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (зав. каф. патологічної анатомії проф. Гаврилюк А. А.). Визначення рівнів ІЛ-17А та ІР-10 в сироватці крові проводилось автором на кафедрі загальної та біологічної хімії (зав.каф. проф. Заїчко Н. В.). Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась дисертантом на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології і соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ ім. М. І. Пирогова під керівництвом професора О. М. Очередыка.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації висвітлені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 2019), XVI Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2019», (м. Вінниця, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 2018). XIII міжрегіональній науково-практичній конференції «Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики» (Вінниця, 2018); XIV науково-практичному симпозиумі «Сучасна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (Вінниця, 2019); засіданні Вінницької школи лікарів загальної практики – сімейної медицини «Актуальні питання загальної практики – сімейної медицини» (Вінниця, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з них 3 у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 у зарубіжних фахових журналах, один з яких входить до наукометричної бази SCOPUS.

Структура та обсяг дисертації. Роботу виконано за загальноприйнятою

формою на 141 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список використаних джерел викладено на 12 сторінках та включає 4 джерела кирилицею та 136 джерел латиницею. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 36 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. З метою вирішення поставлених у роботі завдань на першому етапі дослідження було проведено ретроспективне дослідження зразків крові 22355 здорових донорів в період з січня 2014 року по грудень 2017 року в Lewanika General Hospital Західної провінції Замбії. Обстежені респонденти були практично здорові особи віком від 12 до 65 років (середній вік $32,12 \pm 8,47$ роки). Серед донорів переважали жінки – (59,25% - 13245 осіб), чоловіків було 40,75% (9110 осіб).

На другому етапі дослідження було обстежено 94 хворих на ХГВ, які перебували на диспансерному спостереженні у інфекційному відділенні Lewanika General Hospital (Замбія). Серед хворих було 57 чоловіків та 37 жінок, середній вік яких становив $47,7 \pm 10,3$ років. Хворі були поділені на дві групи : основна та співставлення, що були репрезентативні за віком, статтю та расою. Всі хворі були корінними жителями Замбії, народності Лозі. Контрольну групу склали здорові особи ($n=24$), репрезентативні за статтю та віком, з нормальними показниками печінкових проб та відсутністю хвороб печінки в анамнезі.

Діагноз ХГВ був виставлений згідно класифікації МКБ - 10 та підтверджений виявленням у крові обстежених сумарних HBsAg (імуноферментний аналіз на тест-системах Визначення сумарних anti-HIV та HBsAg проводилось методом ІФА на тест-системах CMIA Architect Plus test system (Abbot, Сінгапур).

Відповідно до клініко - лабораторної класифікації синдромів хронічних гепатитів оцінювали показники основних біохімічних синдромів – цитолізу, холестазу та печінково-клітинної недостатності. Оцінка синдрому цитолізу включала визначення активності трансаміназ – АЛТ, АСТ уніфікованими методами Райтмана-Френкеля та ЛДГ методом Севела-Товарека. Оцінка синдрому холестазу включала визначення вмісту загального, прямого та непрямого білірубіну уніфікованим методом Єндрасика-Грофа-Клегхорна, ГГТ – за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з глютамілнітроанілідіду та лужної фосфатази колориметричним методом з р-нітрофенолом. Оцінка синдрому печінково-клітинної недостатності включала визначення вмісту загального білку (мікробіуретовий метод), альбуміну (уніфікований метод з бромкрезоловим зеленим), холестерину та величину протромбінового індексу уніфікованим методом Ілька. Вищеперераховані лабораторні методи дослідження здійснювали на базі лабораторії Lewanika General Hospital (Замбія).

Вміст IP-10, IL-17A в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору “Hyaluronic Acid (HA) (Corgenix, Inc., США), “Human IL-17A ELISA Kit” (Diaclone, Франція) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидази),

перемішували, закривали лунки адгезивною плівкою. Інкубували 30 хв. при 22°C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 100 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 15 хв. при 22°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Для IP-10 чутливість набору < 5,7 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10%. Для IL-17A чутливість набору < 2,3 пг/мл, коефіцієнт варіації < 5%. Дослідження проводилося на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Усім пацієнтам для оцінки гістологічної картини ураження печінки визначались ступінь активності некрозоzapального процесу та стадії фіброзу шляхом проведення черезшкірної пункційної біопсії печінки (ПБП) голками HandCut 18G (MDL, Італія) під УЗД-контролем на апараті Siemens acuson sequoia 512 у Lewanika General Hospital (Замбія). Морфологічна оцінка біопсійного матеріалу проводилась в навчально-науковій клініко-діагностичній патоморфологічній лабораторії на базі кафедри патологічної анатомії, судової медицини і права ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Основні патогістологічні зміни в печінці при фіброзі та цирозі досліджувались в серійних парафінових зрізах біоптатів, забарвлених гематоксиліном і еозином, за методом Ван-Гізона. Імуногістохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл виконувались в парафінових зрізах тканини печінки, розміщених на адгезивних предметних скельцях «Super Frost Plus» фірми «DAKO» Данія. Ступінь стеатозу печінки визначався в препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, в стандартизованій площі гістологічного зрізу печінки, якою було його цифрове зображення в фотокамері Canon DS 126311 (Японія), зняте на мікроскопі Erma EZ 122F (Японія) при збільшенні x200. За градацією Е. М. Brunt, D. E. Kleiner (2005) визначали легкий S₁, помірний S₂ та тяжкий S₃ ступінь стеатозу печінки. У парафінових зрізах, забарвлених за Ван-Гізона, згідно модифікованої градації Е. М. Brunt, D. E. Kleiner, L. A. Wilson et al. (2011) визначали перисинусоїдально-periцелюлярний або портально-Z₁₋₃ перисинусоїдальний тип фіброзу печінки, а також ступінь його тяжкості: легкий – F1, помірний – F2, тяжкий F3 фіброз і F4 цироз печінки.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм Statistica 8.0 та IBM SPSS Statistic на персональному комп'ютері. У роботі оцінювались як якісні показники, так і кількісні. Використовуючи метод визначення достовірності за допомогою середніх помилок (m) встановлена необхідна достовірність отриманих показників, яка становила 95,5% достовірності, можливе відхилення від отриманих результатів не перевищувала $\pm 5\%$, що є стандартною вимогою для клінічних досліджень і доведення їх достовірності. Статистичний обробка цих даних проводився із застосуванням t-критерію вірогідності різниці Ст'юдента та ступеню вірогідності (p). Для оцінки діагностичної ефективності методик визначення рівнів IP-10, IL-17A при оцінці фіброзу печінки застосовувався ROC-аналіз з побудовою ROC-кривих (оперативна характеристична крива спостереження): чим ближче до лівого верхнього кута координатної сітки розташована крива, тим вище інформативність досліджуваного методу діагностики або краще якість системи відображення даних. Якщо крива

прилягає до діагоналі (або збігається з нею), то інформативність методу незначна. В якості істинно позитивних рішень виступав критерій «чутливість», а в якості помилково позитивних - критерії «специфічність». Якість прогностичної моделі, отриманої даним методом, оцінюваліся виходячи з значень площі під ROC-кривою, зі стандартною помилкою і 95% довірчим інтервалом (CI) і рівнем статистичної значущості. У дослідженнях типу “випадок-контроль” з метою оцінки сили асоціації рівнів IP-10, IL-17A зі ступенем фіброзу печінки розраховували показник відношення шансів (OR) – співвідношення шансів прояву певного стану дихотомічної змінної в двох групах суб’єктів. Для розрахунку відношення шансів обчислювали вірогідність впливу факторів в обстежуваних групах. Інтерпретацію розрахованого показника проводили наступним чином. Якщо $OR = 1$, то досліджуваний маркер не впливає на прояв ознаки. $OR > 1$ означає, що маркер асоційований з підвищеними шансами прояву ознаки, а $OR < 1$, навпаки – зі зниженими. З метою оцінки точності OR розраховували 95% довірчий інтервал (CI). Чим більший інтервал, тим менша точність OR. Якщо в довірчий інтервал входила одиниця, показник OR вважався недостовірним.

Результати дослідження та обговорення. Нами встановлений високий рівень поширеності HBV-інфекції серед донорів західної провінції Замбії. Маркери HBV-інфекції – (наявність в сироватці крові HBsAg) були виявлені у 6,7% донорів, що дає можливість віднести західну провінцію Замбії до регіонів зі несприятливою ситуацією стосовно HBV-інфекції. Проведений нами аналіз динаміки поширеності HBV-інфекції в західній провінції Замбії встановив, що за останні п’ять років кількість інфікованих донорів зменшилась в 1,65 рази.

За територіальною поширеністю найвища частка донорів, інфікованих на HBV, HIV, HCV-інфекціями визначалась у регіоні Limulunga ($p < 0,05$). В цьому регіоні поширеність HBV-інфекції склала 7,06%, що було достовірно вище за розповсюдженість HCV-інфекції (1,72%) та HBV/HIV коінфекції (0,23%) ($p = 0,001$). Подібна картина спостерігалась і в інших районах провінції (рис. 1).

Серед донорів чоловіків найвищий відсоток інфікованості припадав на HBV-інфекцію (8,86%), ($p < 0,005$). Чоловіків, у яких в сироватці крові був виявлений HBsAg, було в 3,82 рази більше, ніж HCV-інфікованих. Зафіксовано також достовірно вищий в 1,11 разів відсоток HBV-інфікованих в порівнянні з HIV-інфікованими серед чоловіків. Серед донорів жіночої статі кількість HBV-інфікованих була в 4,22 рази більшою, ніж HCV-інфікованих.

У вікових групах 40-49 років ($p = 0,0005$) та 50-59 років ($p = 0,005$) серед донорів переважали особи, в чиїх зразках крові було знайдено позитивні маркери HBV-інфекції. Нами встановлено, що серед HBV-інфікованих донорів більше половини (59,3%) складали особи в віці старше 39 років, яких було в 2,08 рази більше ніж серед HIV-інфікованих. Отримані дані також висвітлюють низьку HBV-інфікованість серед осіб вікової категорії до 20 років (2,29%), що пояснюється впровадженням обов'язкової вакцинації новонароджених, починаючи з 1998 р.

Отримані результати вказує на більш тяжкий перебіг ХГВ у хворих з наявністю коінфекції ВІЛ. У 77,36% хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції виявлялися ознаки астено-вегетативного та диспептичного синдромів, що було в 1,62-7,73 рази частіше, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ХГВ та в 1,13 -1,46 частіше

спостерігалась гепатомегалія та спленомегалія. Ці дані підтверджують існуючу думку, що висока поширеність ВІЛ-інфекції серед населення суб-сахарної Африки [ВООЗ, 2017]) може асоціюватися з високим ризиком ускладненого коморбідного перебігу при поєднанні з ХГВ і негативно моделювати показники смертності у даному регіоні [Matthews P. C., 2015]. Однак, в ряді робіт останніх років, автори доводять, що рівень імуносупресії у ВІЛ-інфікованих, як вважалося раніше [Mutagoma M., 2017], не може слугувати предиктором важкості коморбідного перебігу ХГВ/ВІЛ.

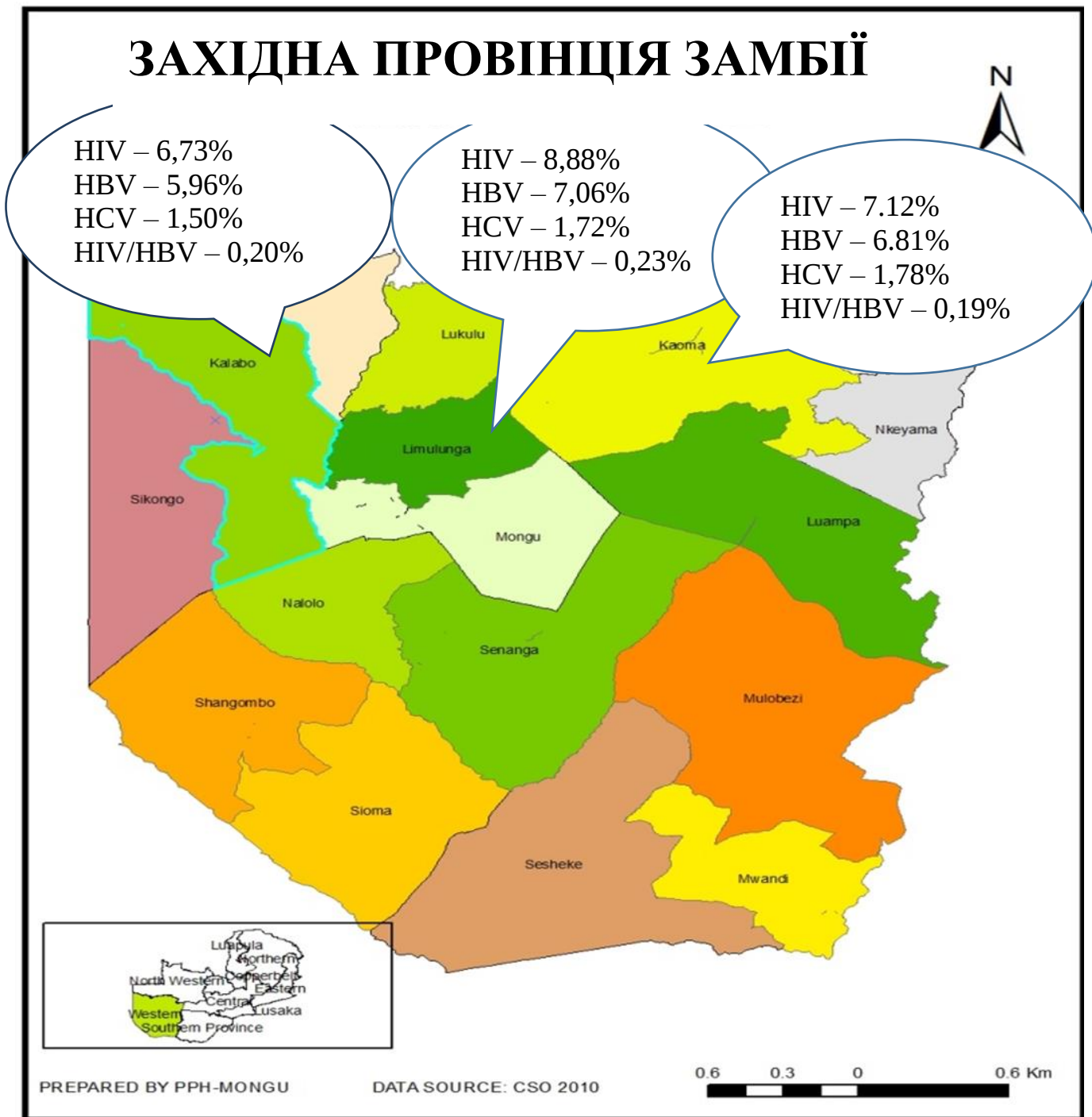


Рис. – 1 - Поширеність HIV, HBV, HCV у донорів крові по регіонах Західної провінції Замбії.

Рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові у пацієнтів Замбії з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції були в 1,14 та 1,20 рази вищими, ніж аналогічні показники у хворих з моноінфекцією ХГВ та перебували у обернено пропорційній залежності від рівня CD4. В групі пацієнтів з 2 клінічною стадією ВІЛ-інфекції рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові були в 1,52 та 1,29 рази вищими, ніж у пацієнтів з менш вираженою імуносупресією.

Всі показники синдрому холестазу були підвищені в групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції. Рівні загального білірубину та ЛФ в сироватці крові у пацієнтів з коінфекцією ХГВ/ВІЛ були в 1,11 рази вищим ніж у пацієнтів з ХГВ, а прямого та непрямого білірубину в сироватці крові - в 1,14 та 1,22 рази відповідно. Фіксувалася також достовірно вищий рівень ГГТ в сироватці крові ($p=0,045$).

Наявність ВІЛ-інфекції не мала вираженого впливу на показники печінково-клітинної недостатності у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Спостерігалася зростання в 2,31 рази рівня α ФП в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, що вказувало на можливість швидкого формування не тільки ЦП, але й ГЦК у даної групи хворих.

Морфологічна картина в тканині печінки при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції характеризувалася неспецифічними патоморфологічними ушкодженнями гепатоцитів та наявністю перипортальних імунноклітинних інфільтратів різної глибини та інтенсивності.

В тканині печінки виявлялися патогномічні ознаки HBV – інфекції у вигляді «матово-склоподібні» гепатоцити, що відображали нерівномірність вмісту глікогену і РНК в різних печінкових клітинах, гідро пічної дистрофії гепатоцитів та присутність запальноклітинного лімфоцитарного інфільтрату різного ступеню та фіброзу печінки. Присутність останніх в кінцевих стадіях призводила до формування цирозу печінки.

Отримані дані співпадають з результатами чисельних морфологічних досліджень, що вказують на наявність в тканині печінки при ХГВ дистрофії та некрозу гепатоцитів, запальної клітинної інфільтрації і фібротичних змін в часточках і портальних трактах. (Grant, J. et al., 2017). В багатьох роботах доведено, що гідропічна дистрофія гепатоцитів є однією з характерних ознак ушкодження паренхіми печінки при HBV- інфекції, при чому крайня її форма - балонна дистрофія зустрічається рідше. (Sterling, R. K. et al., 2019). В нашому дослідженні гідропічна дистрофія гепатоцитів зустрічалася в поєднанні з дрібно – та крупновакуольною жировою дистрофією гепатоцитів, що вказувала на більш глибоке ушкодження тканини печінки при коінфекції ХГВ/ВІЛ (рис. 3.).

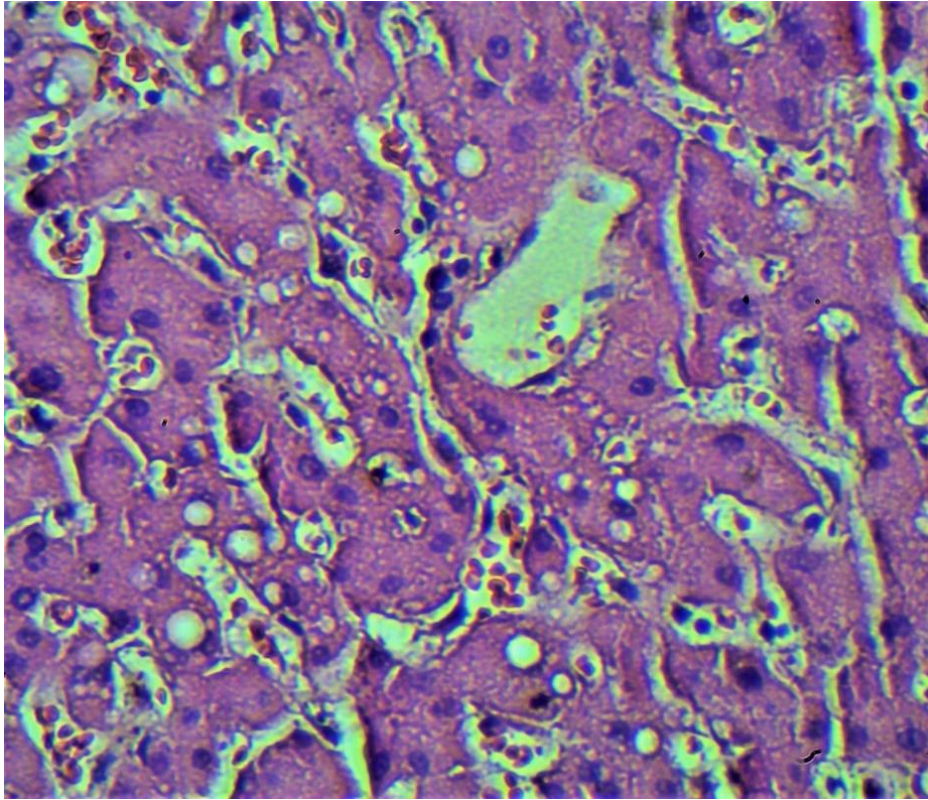


Рис. – 2 - Дрібновакуольна жирова дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.х200.

В нашому дослідженні гідропічна дистрофія гепатоцитів зустрічалася в поєднанні з дрібно – та крупновакуольною жировою дистрофією гепатоцитів, що вказувала на більш глибоке ушкодження тканини печінки при конфекції ХГВ/ВІЛ.

Пошкодження і деструкція гепатоцитів були обумовлені дією імунних механізмів за участю Т-лімфоцитів, продукти розпаду клітин, в свою чергу, захоплювалися макрофагами. Тому осередки некрозу паренхіми, як правило, містили лімфоїдної-макрофагальний інфільтрат (некро-запальна активність).

Імуногістохімічною патогомонічною ознакою пошкодження пошкодження в нашому дослідженні була ІГХ-реакція з Нер Par 1 (Clone OCH1E5.2.10), що проявлялася цитоплазматичною експресією в вигляді гранул та в зоні мітохондріальних мембран (рис. 3.).

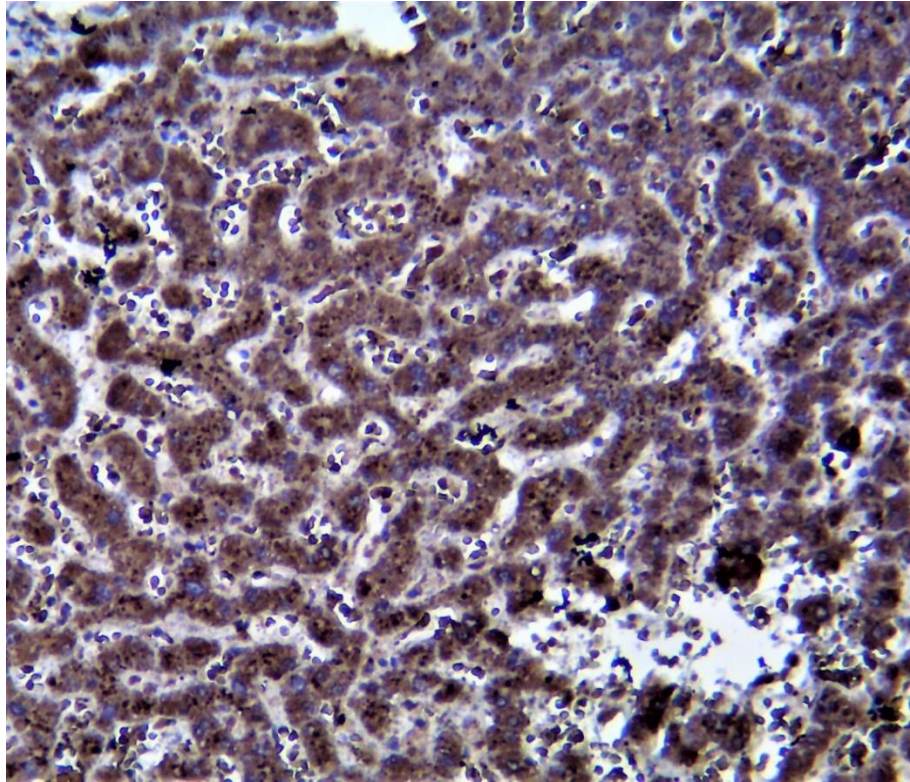


Рис. – 3 - Цитоплазматична експресія Her Par 1 в вигляді гранул та в зоні мітохондріальних мембран. Her Par 1 (Clone OCH1E5.2.10). 36.: x100.

Активовані перисинусоїдальні міофібробласти міняли типовий для зірчастих клітин регуляторів ретиноїдів на фенотип фіброгенних клітин. В цитоплазмі перисинусоїдальних фібробластів визначається експресія віментину та СД 34.

В тканині печінки при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відбувалася активація репаративної дуктулярної реакції, що призводило в подальшому до утворення нових псевдочасточок та розвитку цирозу печінки.

За нашими даними за наявності циротичних змін в печінці на тлі зростаючого дефіциту гепатоцитів, максимальної виразності досягали компенсаторно-пристосовчі процеси в функціонуючих гепатоцитах.

У хворих основної групи з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та групи порівняння з ХГВ спостерігалось підвищення вмісту ІЛ-17А та ІР-10 в сироватці крові в 6,43 і 4,14 та 8,35 і 5,59 рази, відповідно, в порівнянні зі здоровими особами. При цьому вміст даних показників в сироватці крові був достовірно вищим у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, ІЛ-17А в 1,55 рази, а ІР-10 в 1,49 рази, відповідно.

Встановлено достовірне зростання вмісту ІЛ-17А та ІР-10 в сироватці крові відповідно збільшенню активності запального процесу ($p < 0,05$). Так, рівень ІЛ-17А в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з середньою активністю запального процесу був в 4,14 рази вищим в порівнянні з хворими з низкою активністю. Серед хворих з високим ступенем активності запального процесу вміст даного показника був вже в 6,42 рази вищим (табл. 1).

Таблиця 1 - Рівень IL-17A, IP-10 у HBV/HIV-інфікованих донорів Замбії з різним ступенем активності запального процесу

Показники активності запального процесу	IL-17A (пг/мл)	IP-10 (пг/мл)
Низька	4,83±0,53	70,50±3,74
Середня	19,99±1,34	394,12±25,41
Висока	31,04±2,05	588,46±25,59

Примітка: * $p < 0,05$ між групами порівняння.

У пацієнтів з ХГВ та тлі ВІЛ-інфекції рівні IL-17A та IP-10 в сироватці крові були вищими незалежно від активності запального процесу в 1,21-1,38 та 1,13-1,17 рази, відповідно.

За нашими даним зростання IL-17A корелювало зі збільшенням ступеня фіброзу ($p < 0,05$; $r = 0,52$) (рис. 4).

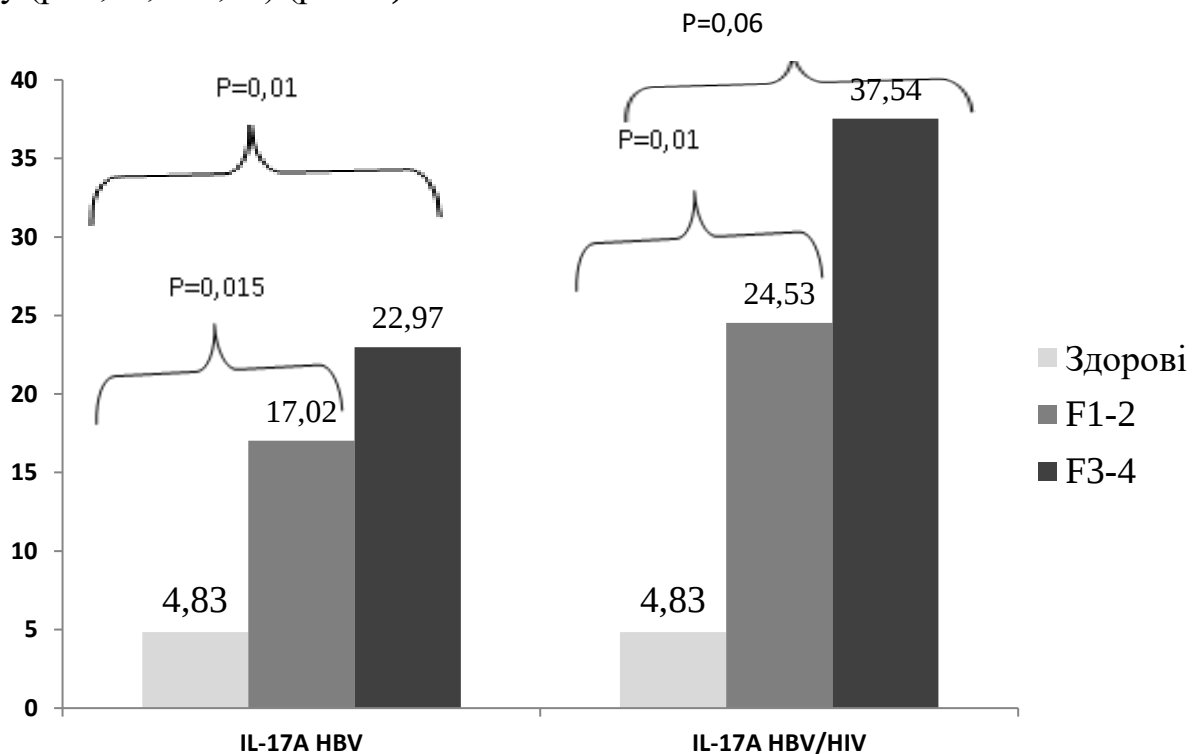


Рис. – 4 - Вміст IL-17A у пацієнтів з HBV і HBV/HIV з різним ступенем фіброзу.

Був також встановлений сильний кореляційний зв'язок між вмістом IP-10 в сироватці крові та ступенем фіброзу печінки ($p < 0,05$; $r = 0,60$).

В групі хворих з коінфекцією та фібротичними змінами F1- F2, вміст IL-17A в сироватці крові був в 1,44 рази вищим ніж в групі хворих з моноінфекцією ХГВ та аналогічними змінами в тканині печінки, зміни в рівні IP-10 в сироватці крові за наявності фіброзу F1- F2 були в 1,52 рази.

За наявності ступеню фіброзу F3- F4 вміст IL-17A та IP-10 в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції був в 1,63 та 1,50 рази вищим порівняно з

моноінфекцією ХГВ.

Проведений нами ROC-аналіз встановив високу діагностичну інформативність визначення рівня IP-10 в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції для виділення групи хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4) (Чутливість 97,1 %, специфічність 66,9 %. AUC, $p=0,001$) (рис.3). Прийнятна інформативність була встановлена при проведенні визначення рівня IL-17A в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції (Чутливість 88,6%, специфічність 59,8 %, AUC- 0,769, $p=0,004$).

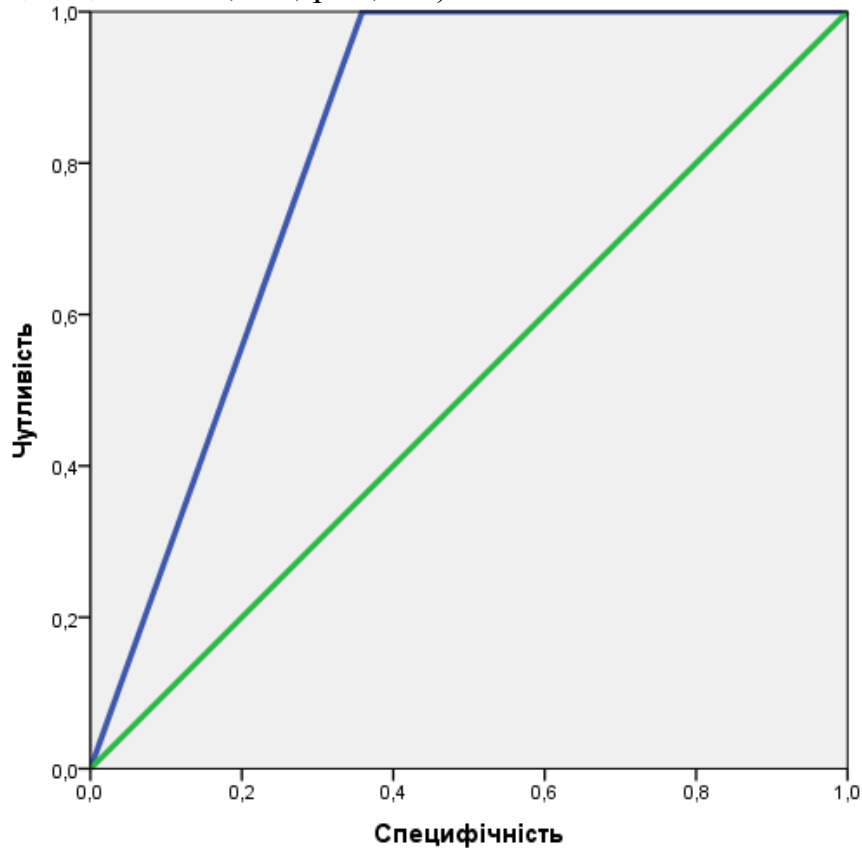


Рис. – 5 ROC – крива: визначення вмісту IP-10 в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у групі хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4).

Встановлено ризик розвитку фіброзу печінки F3- F4 при підвищенні вмісту IL-17A вище 19.0 (OR=2,373; 95% CI 1.201 – 4.689) та вмісту IP-10 вище 400.0 в (OR=4.089; 95% CI 1.851 – 9.031).

В нашому дослідженні шанси на розвиток ступеню фіброзу 3-4 були встановлені за наявності супутньої HIV-інфекції та підвищення рівня IL-17A вище 24.0 (OR=3,052; 95% CI 1.280–7,275) та за наявності супутньої HIV-інфекції та підвищення рівня IP-10 вище 600.0 (OR=5,283; 95% CI 2,085-13,386).

Результати наших досліджень статистично достовірно доводять роль IL-17A та IP-10 в якості маркерів фібротичних змін в печінці, що впливають на процес прогресування захворювання в більшій мірі у пацієнтів з коінфекцією HBV/ HIV.

ВИСНОВКИ

1. HBV –інфекція набула особливого значення в країнах суб-Сахарної Африки, де вона охоплює 6,1% населення (60 млн мешканців) та стає чинником смерті 136 тис пацієнтів (10% смертності від гепатиту в світі). Враховуючи спільні шляхи передачі, особливу складність становлять пацієнти з одночасним коінфікуванням HBV/HIV-інфекцій. ВІЛ-інфекція прискорює прогресування ВГВ-індукованого фіброзу печінки, особливо якщо клітинний імунітет порушений або за відсутності адекватного лікування HBV-інфекції. Однак, на сьогодні відсутні дані офіційної статистики щодо поширеності HBV-інфекції в окремих країнах суб-Сахарної Африки, недостатньо вивчені клініко-біохімічні особливості перебігу захворювання, морфологічні зміни в печінці при коінфекції, механізми фіброгенезу, пов'язаного з ВГВ, не повністю зрозумілі, не з'ясована роль прозапальних медіаторів та хемокинів IL-17A та IP-10 у фіброзоутворенні в печінці у хворих з коінфекцією HBV/HIV.

2. У 6,7% обстежених донорів західної провінції Замбії виявлялися маркери HBV-інфекції, у 7,8% - HIV-інфекції. За останні п'ять років спостерігалось зниження інфікованості вірусними інфекціями донорів, однак найменша динаміка спостерігалась стосовно HBV-інфекції, де кількість інфікованих донорів зменшилась лише в 1,65 рази. За територіальною поширеністю найвища частка інфікованих донорів визначалась у регіоні Limulunga Західної провінції Замбії ($p < 0,05$). HBV-інфікованих донорів-чоловіків було в 3,82 рази більше, ніж HCV-інфікованих та в 1,11 разів більше в порівнянні з HIV-інфікованими. Серед донорів жіночої статі кількість HBV-інфікованих була в 4,22 рази більшою, ніж HCV-інфікованих. Встановлено, що HBV-інфікованих донорів в віці старше 39 років було в 2,08 рази більше ніж серед HIV-інфікованих.

3. У хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ гепатомегалія, спленомегалія та ознаки астено-вегетативного і диспептичного синдромів спостерігались в 1,13-7,73 рази частіше, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Рівні показників цитолізу в сироватці крові у пацієнтів Замбії з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції були в 1,14 та 1,20 рази вищими, ніж аналогічні показники у хворих з моноінфекцією ХГВ та перебували у обернено пропорційній залежності від рівня CD4. Подібна закономірність стосувалась показників холестазу. Спостерігалось зростання в 2,31 рази рівня α ФП в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

4. Морфологічна картина в тканині печінки при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції характеризувалась неспецифічними патоморфологічними ушкодженнями гепатоцитів та наявністю перипортальних імунноклітинних інфільтратів різної глибини та інтенсивності, виявлялися патогномонічні ознаки HBV – інфекції у вигляді «матово-склоподібні» гепатоцити, що відображали нерівномірність вмісту глікогену і РНК в різних печінкових клітинах та присутність запальноклітинного лімфоцитарного інфільтрату різного ступеню та фіброзу печінки. Присутність останніх в кінцевих стадіях призводила до формування цирозу печінки.

5. Імуногістохімічною патогномонічною ознакою гепатоцитів пошкодження була ІГХ-реакція з Нер Par 1 (Clone OCH1E5.2.10), що проявлялася цитоплазматичною експресією в вигляді гранул та в зоні мітохондріальних мембран. Активовані перисинукоїдальні міофібробласти міняли типовий для

зірчастих клітин регуляторів ретиноїдів на фенотип фіброгенних клітин. В цитоплазмі перисинусоїдальних фібробластів визначається експресія віментину та СД 34. В тканині печінки при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відбувалася активація репаративної дуктулярної реакції, що призводило в подальшому до утворення нових псевдочасточок та розвитку цирозу печінки.

6. У всіх обстежених хворих спостерігалось підвищення вмісту ІЛ-17А та ІР-10 в сироватці крові, при цьому їх рівень був достовірно вищим у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції (в 1,55 та 1,49 рази), відповідно, при збільшенні активності запального процесу ($p < 0,05$) та при зростанні стадії фіброзу печінки.

7. Встановлена висока діагностична інформативність за даними ROC-аналізу визначення рівня ІР-10 в сироватці крові хворих з коінфекцією ХГВ /ВІЛ для виділення групи хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4) (чутливість 97,1%; специфічність 66,0 %; AUC 0,821, $p = 0,001$). Прийнятна інформативність була встановлена при проведенні визначення рівня ІЛ-17А в сироватці крові хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ (хутливість 88,6%, специфічність 59,8 %, AUC- 0,769, $p = 0,004$). Доведено ризик розвитку фіброзу печінки F3- F4 при підвищенні вмісту ІЛ-17А вище 19.00 пг/мл (OR=2,373; 95% СІ 1.201 – 4.689) та вмісту ІР-10 вище 400.00 пг/мл в (OR=4.089; 95% СІ 1.851 – 9.031). Шанси на розвиток фіброзу 3-4 ступеня були за наявності супутньої НІВ-інфекції та підвищення рівня ІЛ-17А вище 24.00 пг/мл (OR=3,052; 95% СІ 1.280 – 7,275) та за наявності супутньої НІВ-інфекції та підвищення рівня ІР-10 вище 600.00 пг/мл (OR=5,283; 95% СІ 2,085- 13,386).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В практичній діяльності лікарів інфекціоністів, гастроентерологів, гепатологів слід впроваджувати дослідження рівнів ІР-10 та ІЛ-17А в сироватці крові для виділення групи хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4). Висока чутливість (97,1 %) та специфічність (66,9 %) першого показника та прийнятна чутливість (88,6%) та специфічність (59,8 %) другого дозволяє вважати їх неінвазивними маркерами встановлення важких фібротичних змін в тканині печінки. У хворих на ХГВ на тлі ВІЛ –інфекції рівень ІР-10 вище 600.0 пг/мл та рівень ІЛ-17А в сироватці крові вище 24.00 пг/мл свідчить про наявність фіброзу печінки F3- F4.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мороз Л.В., Соні С. Ч. Поширеність НІВ, НВВ, НСВ інфекцій серед здорових донорів західної провінції Замбії. *Гепатологія*. 2018. № 4 (42). С. 38–44. *(Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, статистична обробка отриманих результатів дослідження, технічне оформлення роботи).*

2. Рівні ІЛ-17А, ІР-10 в сироватці крові у пацієнтів з НВВ-інфекцією та НВВ/НІВ-коінфекцією у західній провінції Замбії / Мороз Л.В., Соні С. Ч., Бевз Т. І. Чічірельо-Константинович К. Д. *Гепатологія*. 2019. № 2 (44). С. 6–11. *(Дисертанту належать розробка дизайну дослідження, підбір тематичних хворих, узагальнення літературних джерел, формулювання висновків).*

3. Клініко-лабораторні особливості перебігу ВГВ у ВІЛ- інфікованих хворих

Замбії / Л. В. Мороз, С. Ч. Соні, К. Д. Чічірельо-Константинович, Куляс С. М. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. № 2 (Т.23). С.257-262. *(Дисертанту належать розробка дизайну дослідження, підбір тематичних хворих, узагальнення літературних джерел, формулювання висновків).*

4. Predictive value of serum IL-17A and IP-10 content for liver fibrosis progression in patients with HBV/HIV co-infection / Moroz L., Soni S., Dudnik V., Zaichko N. *Georgian medical news*. 2019. №290. P.73-77. *(Дисертанту належать узагальнення літературних джерел, підбір тематичних хворих, статистична обробка отриманих результатів, технічне оформлення роботи).*

5. Morphological feature of liver effect in patients with chronic hepatitis B with HIV-coinfection / Soni S. C., Moroz L. V., Havrylyuk A. O. Chichirelo-Konstantynovych K. D. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. 9(6). P. 503–513. *(Дисертанту належать обстеження тематичних хворих, проведення біопсії печінки пацієнтам, узагальнення результатів, технічне оформлення роботи).*

АНОТАЦІЯ

Соні С. Ч. Клініко-епідеміологічні особливості та потенційні чинники визначення прогнозу хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб. – 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, 2019.

Дисертаційна робота здобувача присвячена дослідженню клініко-епідеміологічних особливостей та потенційних чинників визначення прогнозу хронічного гепатиту В (ХГВ) у ВІЛ-інфікованих осіб на основі визначення ролі інтерлейкіну-17А та хемокіну IP-10 в сироватці крові на його перебіг.

Доповнені наукові дані про епідеміологічні аспекти поширеності ВГВ та ВІЛ-інфекції серед мешканців західної провінції Замбії. Встановлено превалювання серед хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ в 1,13-7,73 рази частіше таких ознак, як гепатомегалія, спленомегалія, та астено-вегетативного і диспепсичного, цитолітичного синдромів порівняно з ХГВ-моноінфікованими пацієнтами, що пропорційно залежать від рівня імуносупресії (зниження CD4).

Доповнені дані щодо особливостей морфологічних змін печінки у пацієнтів при ХГВ/ВІЛ-коінфекції за результатами імуногістохімічного дослідження біоптатів печінки.

Встановлено висока діагностична інформативність визначення рівня IP-10 в сироватці крові ХГВ/ВІЛ-коінфікованих хворих для виділення групи хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4) (чутливість 97,1 %; специфічність 66,9 %; AUC 0,821, $p=0,001$). Доведено ризик розвитку фіброзу печінки F3- F4 при підвищенні вмісту IL-17A вище 19.00 пг/мл (OR=2,373; 95% CI 1.201 – 4.689) та вмісту IP-10 вище 400.00 пг/мл в (OR=4.089; 95% CI 1.851 – 9.031).

Ключові слова: хронічний гепатит В, ВІЛ-інфекція, фіброз печінки, інтерлейкін 17А, хемокін IP-10.

АННОТАЦИЯ

Сони С. Ч. Клинико-эпидемиологические особенности и потенциальные факторы определения прогноза хронического вирусного гепатита В у ВИЧ-инфицированных лиц. - 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, 2019.

Диссертационная работа соискателя посвящена исследованию клинико-эпидемиологических особенностей и потенциальных факторов определения прогноза хронического гепатита В (ХГВ) у ВИЧ-инфицированных лиц на основе определения роли интерлейкина-17А и хемокина IP-10 в сыворотке крови на его течение.

Дополнены научные данные о эпидемиологических аспектах распространенности ВГВ и ВИЧ-инфекции среди жителей западной провинции Замбии. Установлено преобладание среди больных с коинфекцией ХГВ / ВИЧ в 1,13-7,73 раза чаще таких признаков, как гепатомегалия, спленомегалия, и астено-вегетативного и диспепсического, цитолитического синдромов по сравнению с ХГВ-моноинфицированными пациентами, пропорционально зависят от уровня иммуносупрессии (снижение CD4).

Дополнены данные об особенностях морфологических изменений печени у пациентов при ХГВ / ВИЧ-коинфекцией по результатам иммуногистохимического исследования биоптатов печени.

Установлена высокая диагностическая информативность определения уровня IP-10 в сыворотке крови ХГВ / ВИЧ-коинфицированных больных для выделения группы больных с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4) (чувствительность 97,1%; специфичность 66,9%; AUC 0,821, $p = 0,001$). Доказано риск развития фиброза печени F3- F4 при повышении содержания IL-17A выше 19.00 пг / мл (OR = 2,373; 95% CI 1.201 - 4.689) и содержания IP-10 выше 400.00 пг/мл в (OR = 4.089; 95% CI 1.851 - 9.031).

Ключевые слова: хронический гепатит В, ВИЧ-инфекция, фиброз печени, интерлейкин 17А, хемокин IP-10.

SUMMARY

Soni S. Ch. Clinical and epidemiological features and potential factors for determining the prognosis of chronic viral hepatitis B in HIV-infected individuals. - As 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, Vinnytsya, 2019.

The dissertation is devoted to the study of clinical and epidemiological features and potential factors for determining the prognosis of chronic hepatitis B (HBV) in HIV-infected individuals based on the role of interleukin-17A and IP-10 chymokine in blood stream in its clinical course.

Scientific data on the epidemiological aspects of the prevalence of HBV and HIV infection among residents of the western province of Zambia have been supplemented. For the first time, it was shown that by territorial prevalence, the highest proportion of

donors infected with HBV and HIV infections was determined in the Limulunga region. A high level of prevalence of HBV and HIV infections among donors in the western province of Zambia was found: positive markers of HIV infection were detected in 7.8%, and HBV infection in 6.7%. The dynamics of the incidence over the past 5 years was analyzed, which showed a 1.65-fold decrease in the infection of the population of Zambia with HBV, a 2.10-fold decrease in HIV infection. The main factors influencing the infection among various gender age classes are analyzed. Thus, the obtained data indicate a low HBV infection among people under the age of 20 years, which is explained by the introduction of compulsory vaccination of newborns since 1998, and at the same time, a wide prevalence of HBV among people 30-49 years old due to the low the social status of the population of this age period and the popularization of injecting drug use. The prevalence of incidence of chronic hepatitis B (8.86%) among the male population and HIV infection (7.69%) in the female population of the Western province of Zambia was studied.

The prevalence of hepatomegaly, splenomegaly, and astheno-vegetative and dyspeptic, cytolytic syndromes among patients with HBV/HIV coinfection was 1.13-7.73 times more compared with HBV monoinfected patients, which proportionally depends on the level of immunosuppression (decrease of CD4).

The data on the features of morphological changes in the liver in patients with chronic hepatitis B / HIV coinfection are supplemented by the results of an immunohistochemical study of liver biopsy specimens. Characteristic nonspecific pathomorphological damage to hepatocytes with the presence of perioral immunocellular infiltrates of various depths and intensities was noted for the first time in the morphological picture in the liver tissue during chronic hepatitis B infection with HIV infection. Pathognomonic signs of chronic hepatitis B virus in the form of "opaque glassy" hepatocytes that reflect the unevenness of glycogen content and RNA are described in various liver cells, the presence of inflammatory cell lymphocytic infiltrate of varying degrees and fibrosis. The role of the latter in the formation of severe cirrhosis of the liver is proved. The immunohistochemical pathognomonic characteristic of hepatocytes in the form of damage was studied - an IHC reaction with Hep Par 1 (Clone OCH1E5.2.10), which manifested cytoplasmic expression in the form of granules and in the mitochondrial membrane area. It is proved that in the liver tissue with chronic hepatitis B, HIV reactivates the ductular reaction, which subsequently leads to the formation of new pseudo-lobules and the development of cirrhosis, and in the presence of cirrhotic changes in the liver against the background of a growing deficit of hepatocytes, compensatory processes reach maximum expressiveness in functioning hepatocytes.

High diagnostic informativeness of determining the level of IP-10 in the blood serum of chronic hepatitis B / HIV-infected patients was established to distinguish a group of patients with severe fibrosis and cirrhosis of the liver (F3-F4) (sensitivity 97.1%; specificity 66.9%; AUC 0.821, $p = 0.001$). The risk of liver fibrosis F3-F4 with an increase in IL-17A content above 19.00 pg / ml (OR = 2.373; 95% CI 1.201-4.689) and IP-10 content above 400.00 pg / ml in (OR = 4.089; 95% CI) has been proven (OR=4.089; 95% CI 1.851-9.031).

The analysis of changes in serum IL-17A at various degrees of activity of the inflammatory process (cytolysis) was carried out, which showed a significant increase in

the content of IL-17A in serum according to an increase in the activity of the inflammatory process, as in patients with HBV / HIV coinfection with a high degree of activity of the inflammatory process, the content of this indicator was 6.42 times higher than in patients with low activity. It was also proved that the level of IL-17A in the blood serum of coinfecting people with all degrees of inflammatory process (cytolysis) is a higher compared to mono-infected HBV.

Key words: chronic hepatitis B, HIV infection, liver fibrosis, interleukin 17A, chemokine IP-10.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – антиген
АЛТ – аланін амінотрансфераза
анти-HIV – антитіла до вірусу імунодефіцита людин
АСТ – аспартатамінотрансфераза
АТ - антитіло
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ІГХ (ІНС) – імуногістохімія
ЛДГ - лактатдегідрогеназа
ЛФ – лужна фосфатаза
УЗД – ультразвукове дослідження
ХГВ – хронічний гепатит В
γГГТ - γ-глутамілтранспептидаза
AUC – площа під кривою
CD4 – лімфоцити, клітини-хелпери
HBsAg – австралійський антиген
HBV – інфекція, спричинена вірусом гепатиту В
HCV – інфекція, спричинена вірусом гепатиту С
HIV – інфекція, спричинена вірусом імунодефіциту людини
IL-17A – інтерлейкін 17A
IP-10 – хімокін IP-10
OR – співвідношення шансів
ROC - оперативна характеристична крива спостереження
α-ФП – альфа-фетопротейн
CI – довірчий інтервал

Підписано до друку 15.11.2019 р. Замовл. №414.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,7 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

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

