

А. П. Демчило, Е. И. Козорез

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г.Гомель, Республика Беларусь

ЭЛИМИНАЦИЯ HBsAg У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ+ХГВ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗИДОВ

Введение

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения и является ведущей причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. С развитием противовирусной терапии в последнее десятилетие цель лечения хронического гепатита В (ХГВ) вышла за рамки вирусной супрессии (т. е. устойчивых необнаруживаемых уровней ДНК HBV) и сероконверсии / потери HBeAg. В рекомендациях по борьбе с гепатитом В в качестве стандартного лечения предлагается элиминация поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) с анти-HBs или без него в качестве идеальной конечной точки для противовирусного лечения [1, 2].

У пациентов с ХГВ элиминация HBsAg происходит спонтанно или с помощью противовирусной терапии. Спонтанная потеря HBsAg происходит со скоростью примерно 1% в год, но это редкое событие не происходит с линейной скоростью [1]. Потеря HBsAg также может произойти в ответ на противовирусную терапию. Наиболее часто используемыми препаратами являются аналоги нуклеозидов (NA) и пегилированный интерферон (Peg-IFN). К препаратам группы аналогов нуклеозидов относятся энтекавир (ETV), тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) и тенофовир алафенамид фумарат (TAF), которые необходимо принимать неопределенно долго [2].

Рекомендации по лечению пациентов с коинфекцией HBV и ВИЧ: всем пациентам с коинфекцией HBV и ВИЧ следует начинать АРВТ, независимо от количества CD4. Схема АРВТ должна включать 2 препарата, обладающих активностью против HBV. В частности, основой схемы АРВТ должна быть TDF или TAF плюс ламивудин или эмтрицитабин. Лечение ВГВ следует продолжать неопределенно долго с мониторингом вирусологического ответа и нежелательных явлений [2].

Элиминация HBsAg считается идеальной конечной точкой противовирусного лечения с точки зрения безопасности отмены препарата и улучшения прогноза. Однако общий уровень выведения HBsAg низок и различается в зависимости от метода и курса лечения. Эффективность лечения ХГВ представлена в таблице 1 [2].

Таким образом, лечение аналогами нуклеозидов приводит к нормализации биохимических анализов и подавлению репликации ДНК HBV в 68–93%, а элиминация HBsAg происходит крайне редко – от 0 (лечение тенофовиром у HBeAg-негативных пациентов) до 11% (лечение Пэг-ИФН у HBeAg-позитивных пациентов).

Согласно данным мониторинга за противовирусной терапией пациентов с ХГВ (без ко-инфекции ВИЧ) на базе У «ГОИКБ» вирусологический и биохимический ответ на ПВТ тенофовиром зафиксирован в 88,5% случаев среди HBeAg-негативных пациентов и в 87,5% среди HBeAg-позитивных пациентов. Случаев элиминации HBsAg у пациентов с ХГВ без ко-инфекции ВИЧ не зафиксировано [3].

СЕКЦИЯ

Инфекционные болезни. Эпидемиология. Микробиология. Туберкулез

Таблица 1 – Эффективность одобренной противовирусной терапии первой линии у взрослых с хроническим гепатитом В

НВеAg отрицательный	Пэг-ИФН	Энтекавир	Тенофовир Дизопроксила фумарат	Тенофовир Алафенамид
% подавления HBV-ДНК (отсечение для определения подавления HBV-ДНК)e	43 (<4000 МЕ/мл) 19 (<80 МЕ/мл)	90–91 (<50–60 МЕ/мл)	93 (<60 Ед/мл)	90 (<29 МЕ/мл)
% нормализации АЛТf	59	78–88	76	81
% элиминации HBsAg	4 6 (через 3 года после лечения)	0–1	0	<1
НВеAg положительный	Пэг-ИФН	Энтекавир	Тенофовир Дизопроксила фумарат	Тенофовир Алафенамидс
% подавления HBV-ДНК (отсечение для определения подавления HBV-ДНК)d	30–42 (<2000-4000 МЕ/мл) 8–14 (<80 МЕ/мл)	61 (<50-60 МЕ/мл)	76 (<60 МЕ/мл)	73 (<29 МЕ/мл)
% потери НВеAg	32–36	22–25	–	22
% сероконверсии НВеAg	29–36	21–22	21	18
% нормализации АЛТ	34–52	68–81	68	–
% элиминации HBsAg	2–7 11 (через 3 года после лечения)	4–5	8	1

Цель

Описание клинических случаев элиминации HBsAg у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+HBV на фоне длительной антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов.

Материалы и методы исследования

Данные амбулаторных и стационарных карт пациентов, состоящих на диспансерном учете в КДК ВИЧ и проходивших лечение в Учреждении «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Изучены анамнестические данные, клинические данные, лабораторные анализы (маркеры вирусных гепатитов, результаты генодиагностики).

Результаты исследования и их обсуждение

На диспансерном учете в КДК ВИЧ/СПИД У «ГОИКБ» находится 68 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+ХГВ. Все они получают антиретровирусную терапию, включающую аналоги нуклеозидов. В отличие от пациентов без ко-инфекции ВИЧ, которые приобретают препараты за собственные средства, пациентам с ко-инфекцией ВИЧ+ХГВ

СЕКЦИЯ

Инфекционные болезни. Эпидемиология. Микробиология. Туберкулез

лекарственные препараты предоставляются безвозмездно и без перебоев, поэтому вопросы низкой приверженности в связи с отсутствием возможности приобретать препарат по финансовым причинам у данных пациентов не актуальны.

Зафиксировано 6 клинических случаев элиминации HBsAg у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+ХГВ на фоне длительной антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов. Представляем вниманию наиболее интересные клинические случаи пациентов Т и Г.

Пациент Т, 48 лет. Аттестован по ВИЧ-инфекции в 2009 г. Путь инфицирования – внутривенное потребление наркотических веществ. В 2009 г. при серологическом обследовании обнаружены маркеры вирусных гепатитов В, D, С (HBsAg, анти-HDV tot, анти-HCV tot). Эпизода острого гепатита не зафиксировано. Диагноз хронического микст-гепатита В+D+С установлен на основании результатов серологического обследования, ДНК HBV, РНК HCV, минимальных / нормальных показателей биохимического анализа крови. С 2011 г пациент получал АРТ по схеме диданозин+зидовудин+абакавир, с 2020 г АРТ по схеме тенофовир+эфавиренц+эмтрицитабин. К лечению привержен. С 2012 г вирусная нагрузка ВИЧ находится на неопределимом уровне. С 2014 г наблюдается подавление репликации гепатита В: при обследовании методом ПЦР с чувствительностью от 200 МЕ/мл ДНК HBV не обнаруживается. В марте 2022 г впервые зафиксирован неопределенный анализ на HBsAg (показатели оптической плотности находились в «серой зоне» – 0,202 о.е., в подтверждающем тесте – 0,078 о.е.). В октябре 2022 г HBsAg не выявлен. Методом ПЦР не выявлены также ДНК HBV и РНК HCV. В биохимическом анализе крови изменений нет. Пациент продолжает антиретровирусную терапию.

Пациент Г, 46 лет. Аттестован по ВИЧ-инфекции в 1999 г. Путь инфицирования – внутривенное потребление наркотических веществ. До этого с 1996 г состоял на диспансерном учете с хроническим вирусным гепатитом В+С. С 2015 г пациент получает АРТ по схеме зидовудин+ламивудин+эфавиренц. В 2019г проведена смена АРТ на тенофовир+эфавиренц+эмтрицитабин. К лечению привержен. С 2017 г вирусная нагрузка ВИЧ находится на неопределимом уровне. В 2015 и 2018 г у пациента выявлялся HBsAg. В сентябре 2021 г впервые зафиксирован отрицательный анализ на HBsAg, отрицательный результат также имелся в октябре 2022 г. Методом ПЦР ДНК HBV не выявлена. С февраля по апрель 2023 г пациент получал противовирусную терапию хронического гепатита С по схеме софосбувир+даклатасвир, зафиксирован непосредственный и ранний вирусологический ответ. Пациент продолжает антиретровирусную терапию.

Заключение. Описанные клинические случаи демонстрируют элиминацию HBsAg на фоне продолжительной антиретровирусной терапии, включающей два аналога нуклеозидов у пациентов с коинфекцией ВИЧ+HBV. Зафиксированные случаи элиминации HBsAg позволяют делать осторожные обнадеживающие прогнозы в плане полного излечения хронического гепатита В. Однако, в группе пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+ХГВ нет возможности проверить отдаленные результаты после отмены препарата, т.к. антиретровирусная терапия является непрерывной.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Song, A. Functional cure for chronic hepatitis B: accessibility, durability, and prognosis / A. Song, X. Lin, X. Chen // *Virology*. – Vol. 2021. – Vol. 114, №18.
2. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance / N. A. Terrault [et al.] // *Hepatology*. – 2018. –Vol. 67, № 4. –P. 1560-1599.
3. Терешков, Д. В. Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия / Д. В. Терешков, В. М. Мицура // *Проблемы здоровья и экологии*. Гомель 2022. – № 2. – С. 82–89.