

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РУДАН ІВАННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.36-002-06:616.98:578.828ВІЛ]-036.1-07-092-08

ДИСЕРТАЦІЯ
ГЕПАТИТИ В і С НА ТЛІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ, ЛІКУВАННЯ І НАСЛІДКИ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ І. В. Рудан

Науковий керівник:

Москалюк Василь Деонізієвич,
доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Рудан І.В. Гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції: клініко-патогенетичні особливості, лікування і наслідки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного епідеміологічного аналізу, результатів клінічного та лабораторного обстеження встановлено сучасні прояви епідемічного процесу при хронічних гепатитах В і С на тлі ВІЛ-інфекції, оцінено особливості перебігу і вислідів дослідженої асоціації захворювань з метою уточнення концепції епідеміологічного нагляду за ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцією, а також оптимізації алгоритму терапії таких пацієнтів.

Встановили, що на Буковині, як і в сусідніх областях, до 2010 р. поширення ВІЛ-інфекції було доволі «активним», в 2010 р. намітилося помірне зниження захворюваності. Аналіз основних сучасних шляхів інфікування ВІЛ у Чернівецькій області тотожний загальноукраїнській закономірності та вказує на зниження частки ін'єкційного шляху (із 38,0 % в 2011 р. до 21,0 % у 2021 р.) при зростанні відсотка гіпотетичного статевого шляху інфікування (відповідно з 23,5 % до 33,6 %).

Аналіз структури багаторічної динаміки захворюваності гепатитами В і С дозволяє констатувати, що прояви епідемічного процесу при гепатиті В характеризувалися достовірним зниженням показника захворюваності гострою формою (середньорічний спад становив 16,3 %) і відзначено зменшення кількості хронічних носіїв HBsAg. На цьому фоні показник захворюваності ХГВ достовірно збільшувався із середньорічною швидкістю приросту +10,4 %. При гепатиті С абсолютне зниження показника захворюваності гострим гепатитом С становило - 42,5 на 100 тис. населення із середньорічною швидкістю спаду -3,6 %. Зазначене зниження супроводжувалося помітним зростанням захворюваності ХГС із середньорічним приростом +11,7 %, що було в 1,8 разу значніше, порівняно зі зростанням показника захворюваності ХГВ.

Зростання числа ВІЛ-інфікованих в асоціації з ХГВ і ХГС стали реєструвати від початку 2000 р. Зіставлення показників поширеності HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції дозволяє констатувати, що є одні й ті ж тенденції в ході епідемічного процесу при зазначених нозологічних формах. Звернена увага на епідеміологічний синергізм, тобто зростання числа інфікованих HCV і ВІЛ серед СІН. Коефіцієнт кореляції між показниками захворюваності нині становить $r=0,936$.

Отримані дані вказують на необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-інфекцію, ХГВ і ХГС усіх верств населення та внесення кардинальних змін у систему профілактики, зокрема впровадження разом із заходами щодо традиційних груп ризику нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення, особливо молодь.

На підставі обстеження хворих на ХГВ і ХГВ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією встановили, що 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. Встановили сильну зворотну кореляцію між кількістю $CD4^+$ -Т-лімфоцитів при ХГВ у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,77...0,89$, $p<0,001$).

У 6,7 % хворих на ВІЛ-інфекцію виявили ДНК HBV разом з маркерами перенесеної HBV-інфекції без одночасного знаходження 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 ПЛР.

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 з 27 пацієнтів – появу анти-HBs.

За нашими даними, 4,0 % хворих на ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції ко- або суперінфіковані HDV, що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці. Це вказує на наявність у зазначених хворих безжовтяничної форми хронічного гепатиту В і D.

Для ХГС характерний зазвичай без- або малосимптомний перебіг. Однак при цілеспрямованому дослідженні встановили, що ряд клінічних і лабораторних проявів (астеновегетативний та диспептичний синдроми, гепатоспленомегалія, кріоглобулінемія, шкірний некротизуючий васкуліт) частіше реєструється у хворих на комбіновану HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекцію, ніж тільки на ХГС. Вірусне навантаження HCV було найвищим у групі хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції, а найнижчим при комбінації HBV- і HCV-інфекції.

Виявили відмінності при аналізі розподілу пацієнтів за ступенем фіброзу печінки. Так, у групах ХГС і ХГВ+ХГС відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше, ніж при ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Майже тотожне співвідношення спостерігалось і для помірного ступеня фіброзу F2. Практично у кожного четвертого хворого на HCV+ВІЛ-мікст-інфекцію процес перейшов у цироз печінки (F4) – значно частіше, ніж при HCV-моноінфекції, незважаючи на ймовірно триваліше інфікування HCV при моноінфекції (за епідеміологічними даними).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГС у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,80...0,92$, $p<0,001$). Можна припустити, що початковий рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів ≤ 350 кл./мкл є одним з предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих із ХГС.

Розрахунок частоти вислідів у цироз печінки показав, що у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції ця величина дорівнювала 0,17, а у III-IV стадії – 0,33. Відносний ризик розвитку цирозу печінки у ВІЛ-інфікованих складав 0,52. Причому вірогідність летального вислуду при цирозі печінки у ВІЛ-інфікованих у I-II клінічній стадії дорівнювала 0,16, а у III-IV стадії – 0,29 при відносному ризику 0,63. Зниження відносного ризику летального вислуду з урахуванням стадії ВІЛ-інфекції – 0,32.

Ретроспективне псевдорандомізоване дослідження показало, що цироз печінки на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Загострення хронічних гепатитів В і С достовірно частіше встановлено у III-IV клінічній стадії супутньої ВІЛ-інфекції. За цієї ж обставини частіше реєструються й ознаки цирозу печінки, а летальні висліди займають одне з провідних місць у хворих на ВІЛ-інфекцію. Це вказує на необхідність перегляду тактики клінічного ведення цієї категорії пацієнтів.

Аналіз 21 медичної карти стаціонарного хворого на ХВГ і ВІЛ-інфекцію, які померли, показав, що більше, ніж у половині випадків (61,9 %) причинами смерті були СНІД-індикаторні захворювання. Туберкульоз був провідною причиною летального вислідів (46,1 %) ВІЛ-інфікованих хворих і перебігав переважно в генералізованій формі. Друге місце за частотою смертельних СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз (30,8 %) з ураженням головного мозку та інших органів. Менінгоенцефаліти неуточної (ймовірно, герпетичної) етіології встановлені у 23,1 % померлих. Важливе місце в структурі летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів займає термінальна стадія цирозу печінки змішаної етіології – вірусної та алкогольної (38,1 %). Розвиток тяжких бактерійних інфекцій – інфекційного ендокардиту, як наслідок інфікування при вживанні внутрішньовенних наркотичних препаратів, а також пневмонії стали причиною смерті у 4 хворих.

Проаналізувавши клініко-лабораторні характеристики хворих на ХГС, ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією і ХГВ, з'ясували, що при ВІЛ-моноінфекції диспептичний синдром реєстрували в 2,9-3,3 разу, а гепатоспленомегалічний – у 2,0-2,2 разу рідше, ніж при поєднанні ВІЛ-інфекції з ХГС чи з ХГВ і ХГС ($p < 0,001$). Серед ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфікованих у 2,2-2,6 разу частіше реєстрували осіб із початковим рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 350 кл./мкл, ніж серед ВІЛ-моноінфікованих ($p < 0,01$).

Встановили середньої сили і сильний зворотний зв'язок між показниками $CD4^+$ -лімфоцитів та ВН ВІЛ (у хворих тільки на ВІЛ-інфекцію – $r = -0,720$, $p < 0,05$; при

супутньому ХГС – $r=-0,763$, $p<0,01$; при комбінації ХГВ, ХГС і ВІЛ-інфекції – $r=-0,552$, $p<0,05$).

За відсутності супутніх вірусних гепатитів ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR F0 очікувано встановлювали достовірно частіше, ніж при ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфекції – $(32,5\pm 7,4)$ % проти $(7,8\pm 3,1)$ % і $(11,1\pm 7,4)$ % відповідно, а випадків цирозу печінки не було взагалі. Проміжні ступені фіброзу печінки реєстрували приблизно з однаковою частотою в усіх порівнюваних групах.

Порівняли ефективність рекомендованих EASL переважно моногенотипної схеми протівірусної терапії ХГС (ледіпасвір + софосбувір) та пангенотипної комбінації ПППД – софосбувір + велпатасвір. Тривалість терапії за обома схемами становила 12 тиж.

У разі інфікування 1b, 2-м чи не типованим генотипом НCV моногенотипна терапія через 1 міс. забезпечувала нормалізацію активності амінотрансфераз у 73,3 % пацієнтів, а через 12 тиж – в усіх лікованих. Натомість результати вірусної кінетики НCV у процесі ПВТ відставали від динаміки синдрому цитолізу. СВВ була досягнута у 73,3 % таких пацієнтів. При цьому динаміка активності АлАТ та АсАТ у більшості випадків була паралельною з вірусною кінетикою НCV.

Терапія за схемою софосбувір + велпатасвір забезпечувала СВВ у 100,0 % хворих на ВІЛ-інфекцію/ХГС незалежно від генотипу НCV. Зазначене лікування хворі переносили добре, лише в одиничних випадках відзначаючи помірні біль голови, втомлюваність і нудоту, що могли бути зумовлені й іншими причинами.

Використання обох схем лікування як в імунокомпетентних хворих на ХГС, так і в коінфікованих НCV і ВІЛ, не супроводжувалося важкими небажаними явищами чи побічними реакціями. Тільки поодинокі пацієнти скаржились на незначний біль голови, легке загальне нездужання і нудоту, що могло бути зумовлено й іншими причинами.

За нашими даними, ефективність лікування імунокомпетентних хворих на ХГС у цілому зіставна з результатами терапії ХГС у ВІЛ-інфікованих осіб. При цьому використання пангенотипної комбінації ПППД – софосбувіру 400 мг і велпатасвіру 100 мг 1 раз на добу внутрішньо демонструє дещо кращу результативність

порівняно з переважно моногенотипною противірусною терапією – ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо.

Порівняльний аналіз результатів цього дослідження з результатами терапії ХГС в міжнародних протоколах показав, що частота СВВ у наших пацієнтів зівставна з аналогічними дослідженнями ASTRAL-1, ASTRAL-3, ASTRAL-5 та американських і західноєвропейських науковців щодо терапії ХГС, а також ВІЛ/НСV-коінфекції.

Таким чином, лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів варто розпочинати якомога раніше, після встановлення діагнозу хронічного гепатиту, доки немає глибокого фіброзу й клінічних ознак цирозу печінки і хворі не потребують призначення АРТ. У такому разі вірогідність досягнення СВВ при ВІЛ/НСV-коінфекції наближається до результатів терапії хворих тільки на ХГС.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит В, хронічний гепатит С, захворюваність, антиретровірусна терапія, противірусні препарати прямої дії, стійка вірусологічна відповідь.

ANNOTATION

Rudan I.V. Hepatitis B and C against the background of HIV infection: clinical-pathogenetic features, treatment and consequences. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - Medicine (22 - Health care). – Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

In the dissertation, on the basis of a comprehensive epidemiological analysis, the results of clinical and laboratory examination, modern manifestations of the epidemic process in chronic hepatitis B and C against the background of HIV infection were established, the peculiarities of the course and findings of the studied association of diseases were evaluated in order to clarify the concept of epidemiological surveillance for

HIV, HBV - and HCV infection, as well as optimization of the therapy algorithm for such patients.

It was established that in Bukovina, as well as in neighboring regions, the spread of HIV infection was quite "active" until 2010; in 2010, a moderate decrease in the incidence was observed. The analysis of the main modern routes of HIV infection in the Chernivtsi region is identical to the all-Ukrainian regularity and indicates a decrease in the share of the injection route (from 38,0 % in 2011 to 21,0 % in 2021) with an increase in the percentage of the hypothetical sexual route of infection (according to from 23,5 % to 33,6 %).

The analysis of the structure of the long-term dynamics of hepatitis B and C morbidity allows us to state that the manifestations of the epidemic process in hepatitis B were characterized by a significant decrease in the incidence rate of the acute form (the average annual decline was 16,3 %) and a decrease in the number of chronic HBsAg carriers was noted. Against this background, the incidence rate of CHB increased significantly with an average annual growth rate of +10,4 %. With hepatitis C, the absolute decrease in the incidence rate of acute hepatitis C was -42.5 per 100,000 population with an average annual rate of decline of -3,6 %. The indicated decrease was accompanied by a noticeable increase in the incidence of CHC with an average annual increase of +11,7 %, which was 1.8 times more significant compared to the increase in the incidence rate of CHB.

The increase in the number of HIV-infected people in association with HCV and CHC began to be registered from the beginning of 2000. Comparison of the prevalence of HBV, HCV and HIV infection allows us to state that there are the same trends in the course of the epidemic process with the specified nosological forms. Attention is drawn to epidemiological synergism, i.e. the increase in the number of HCV and HIV infected people among IDUs. The correlation coefficient between morbidity rates is now $r=0.936$.

The obtained data indicate the need to change the concept of epidemiological surveillance, which involves expanding access to testing for HIV infection, CHB and CHS for all segments of the population and making drastic changes in the prevention system, in particular, implementing, together with measures for traditional risk groups, a new priority

area for the prevention of sexual transmission HIV targeting the general population, especially youth.

Based on the examination of patients with CHB and CHB in combination with HIV infection, it was established that CHB on the background of HIV infection is more often accompanied by clinical manifestations of asthenovegetative and dyspeptic syndromes and hepatosplenomegaly, as well as a tendency to a more significant cytolysis syndrome, than with HBV monoinfection. At the same time, in the case of HIV infection, the level of HBV is an order of magnitude higher than in patients with only CHB. In addition, the level of immunodeficiency has a significant influence on the degree of liver fibrosis in concomitant HIV infection - the lower the number of CD4+ T-lymphocytes, the deeper the fibrosis and vice versa. A strong inverse correlation was established between the number of CD4+ T-lymphocytes in CHB in HIV-infected patients and the degree of liver fibrosis according to the METAVIR scale ($r=-0.77...0.89$, $p<0.001$).

In 6,7 % of patients with HIV infection, HBV DNA was detected together with markers of past HBV infection without the simultaneous detection of HBsAg, which may indicate the presence of "hidden" hepatitis B. Therefore, even with the detection of anti-HBsor, anti-HBe and a negative result HBsAg testing is a reasonable examination of the patient for HBV genetic material using PCR.

ART according to the scheme of tenofovir disoproxil + emtricitabine + efavirenz is also effective in the case of concomitant CHV, because after 6-9 months. ensures a decrease in HBV DNA replication until its disappearance, HBeAg seroconversion, HBsAg seroreversion, and in 4 out of 27 patients - the appearance of anti-HBs.

According to our data, 4.0 % of patients with CHB on the background of HIV infection are co- or superinfected with HDV, which is accompanied by high rates of cytolysis in the absence of jaundice. This indicates the presence of a non-jaundic form of chronic hepatitis B and D in these patients.

CHC is usually characterized by an asymptomatic or mild course. However, in a focused study, it was established that a number of clinical and laboratory manifestations (asthenovegetative and dyspeptic syndromes, hepatosplenomegaly, cryoglobulinemia, skin necrotizing vasculitis) are more often registered in patients with combined HBV, HCV,

and HIV infection than only with CHC. The HCV viral load was the highest in the group of patients with HCV on the background of HIV infection, and the lowest in the combination of HCV and HIV infection.

Differences were found when analyzing the distribution of patients according to the degree of liver fibrosis. Thus, in the CHC and CHB+CHC groups, the absence of fibrotic changes (F0) was recorded significantly more often than in the case of CHC in combination with HIV infection. An almost identical ratio was observed for the moderate degree of fibrosis F2. Almost every fourth patient with mixed HCV+HIV infection progressed to liver cirrhosis (F4) - much more often than with HCV mono-infection, despite the likely longer duration of HCV infection with mono-infection (according to epidemiological data).

A strong inverse correlation was established between the number of CD4+ T-lymphocytes in CHC in HIV-infected patients and the degree of liver fibrosis according to the METAVIR scale ($r=-0.80...0.92$, $p<0.001$). It can be assumed that the initial level of CD4+ T-lymphocytes ≤ 350 cells/ μ l is one of the predictors of rapid progression of liver fibrosis in HIV-infected patients with CHC.

The calculation of the frequency of findings in liver cirrhosis showed that in the I-II clinical stage of HIV infection, this value was equal to 0.17, and in the III-IV stage - 0.33. The relative risk of developing liver cirrhosis in HIV-infected patients was 0.52. Moreover, the probability of a fatal outcome in cirrhosis of the liver in HIV-infected patients in the I-II clinical stage was equal to 0.16, and in the III-IV stage - 0.29, with a relative risk of 0.63. The reduction in the relative risk of a fatal outcome taking into account the stage of HIV infection is 0.32.

A retrospective pseudorandomized study showed that cirrhosis of the liver in the early stages of HIV infection was registered 2.7 times less often than in patients with HIV infection in the stage of secondary diseases.

Exacerbation of chronic hepatitis B and C is significantly more often established in the III-IV clinical stage of concomitant HIV infection. Under the same circumstances, signs of cirrhosis of the liver are more often registered, and fatal outcomes occupy one of

the leading places in patients with HIV infection. This indicates the need to revise the tactics of clinical management of this category of patients.

An analysis of 21 medical charts of inpatients with HCV and HIV infection who died showed that in more than half of the cases (61.9 %) the causes of death were AIDS-indicative diseases. Tuberculosis was the leading cause of death (46.1 %) of HIV-infected patients and occurred mainly in a generalized form. Toxoplasmosis (30.8 %) with damage to the brain and other organs occupies the second place in terms of the frequency of fatal AIDS-indicative diseases. Meningoencephalitis of unspecified (probably herpetic) etiology was found in 23.1 % of the deceased. An important place in the structure of fatal outcomes in HIV-infected patients is occupied by the terminal stage of cirrhosis of the liver of mixed etiology - viral and alcoholic (38.1 %). The development of severe bacterial infections - infectious endocarditis, as a result of infection during the use of intravenous narcotic drugs, as well as pneumonia became the cause of death in 4 patients.

After analyzing the clinical and laboratory characteristics of patients with CHC, CHC in combination with HIV infection and CHB, it was found that with HIV monoinfection dyspeptic syndrome was registered 2.9-3.3 times, and hepatosplenomegaly syndrome was registered 2.0-2 times .2 times less often than when HIV infection is combined with CHC or with CHB and CHC ($p < 0.001$). Among HIV/HCV- and HIV/HCV/HBV-co-infected persons, persons with an initial level of CD4+ lymphocytes < 350 cells/ μ l were registered 2.2-2.6 times more often than among HIV-monoinfected persons ($p < 0.01$).

A moderate and strong inverse relationship was established between CD4+ lymphocyte indicators and HIV HCV (in patients with only HIV infection - $r = -0.720$, $p < 0.05$; with concomitant CHC - $r = -0.763$, $p < 0, 01$; with a combination of CHB, CHG and HIV infection - $r = -0.552$, $p < 0.05$).

In the absence of concomitant viral hepatitis, the degree of liver fibrosis according to the METAVIR F0 scale was expected to be determined significantly more often than in HIV/HCV and HIV/HCV/HBV co-infection - (32.5 ± 7.4) % versus $(7.8 \pm 3, 1)$ % and (11.1 ± 7.4) %, respectively, and there were no cases of liver cirrhosis at all. Intermediate

degrees of liver fibrosis were registered with approximately the same frequency in all compared groups.

We compared the effectiveness of the EASL-recommended mainly monogenetic scheme of CHC antiviral therapy (ledipasvir + sofosbuvir) and the pangenotypic combination of PPDA - sofosbuvir + velpatasvir. The duration of therapy according to both schemes was 12 weeks.

In case of infection with 1b, 2nd or untyped HCV genotype, monogenotypic therapy after 1 month. provided normalization of aminotransferase activity in 73.3 % of patients, and after 12 weeks - in all treated patients. Instead, the results of viral kinetics of HCV in the process of PVT lagged behind the dynamics of cytolysis syndrome. SVR was achieved in 73.3 % of such patients. At the same time, the dynamics of ALT and AST activity in most cases were parallel to HCV viral kinetics.

Therapy according to the sofosbuvir + velpatasvir regimen ensured SVR in 100.0 % of patients with HIV infection/HCV, regardless of HCV genotype. The patients tolerated the indicated treatment well, only in isolated cases noting moderate headache, fatigue and nausea, which could be due to other reasons.

The use of both treatment regimens both in immunocompetent patients with CHC and in those co-infected with HCV and HIV was not accompanied by severe adverse events or adverse reactions. Only a few patients complained of slight headache, mild general malaise and nausea, which could be due to other reasons.

According to our data, the effectiveness of treatment of immunocompetent patients with CHC is generally comparable to the results of CHC therapy in HIV-infected individuals. At the same time, the use of a pangenotypic combination of SSRIs - sofosbuvir 400 mg and velpatasvir 100 mg 1 time per day internally demonstrates somewhat better results compared to mainly monogenotypic antiviral therapy - ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg 1 time per day internally.

A comparative analysis of the results of this study with the results of CHC therapy in international protocols showed that the frequency of SVR in our patients is comparable to similar studies of ASTRAL-1, ASTRAL-3, ASTRAL-5 and American and Western European scientists on CHC therapy, as well as HIV/HCV - coinfections

Thus, treatment of CHC in HIV-infected patients should be started as early as possible, after establishing the diagnosis of chronic hepatitis, until there is no deep fibrosis and clinical signs of liver cirrhosis and the patients do not need ART. In this case, the probability of achieving SVR in HIV/HCV co-infection approaches the results of therapy for patients only on CHC.

Key words: HIV infection, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, morbidity, antiretroviral therapy, direct-acting antiviral drugs, sustained virological response.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Сорохан ВД. Особливості перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;3:44-56. doi: [10.11603/1681-2727.2018.3.9422](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.3.9422) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).
2. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості перебігу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;4:56-64. doi: [10.11603/1681-2727.2018.4.9776](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.4.9776) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).
3. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості хронічної HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Буковинський медичний вісник 2019;23(3):64-71. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.63](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.63) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).
4. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції та без неї. Інфекційні хвороби. 2022;2:32-8. doi: [10.11603/1681-2727.2022.2.13187](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.2.13187) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).
5. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції. Медична наука України 2022;18(3):29-35. doi: [10.32345/2664-4738.3.2022.04](https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.04) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).
6. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Кривецька СС. Сучасний погляд на перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Актуальна Інфектологія. 2021;9(2):35-9. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).
7. Rudan IV, Moskaliuk VD, Randiuk YuO, Andrushchak MO, Kolotylo TR, Voiko YuI. The comparison of the efficacy of different treatment schemes for patients

with chronic hepatitis in combination with HIV-infection. PharmacologyOnLine. 2021;3:1096-102. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Москалюк В.Д., Рудан І.В. Comparison of the efficiency of different treatment schemes of patients with chronic hepatitis in connection with HIV-Infections. Журнал «Актуальна інфектологія 2019;7:2(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).

9. Рудан І.В. Порівняння терапії хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції та без неї. Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи. 20 вересня 2022 р. м. Полтава, Україна. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку)*

10. Rudan I.V. Treatment schemes for patients with chronic hepatitis C in combination with HIV infection. Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи. 20 вересня 2022 р. м. Полтава, Україна. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

11. Rudan I.V. Features of the viral hepatitis C course in HIV-infected persons and their treatment. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 62-63. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову)*

12. Rudan I.V. Features of the viral hepatitis B course in HIV-infected persons and their treatment. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26;

Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 63-64. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

13. Рудан І.В. Перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 369-70. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

14. В.Д. Москалюк, І.В. Рудан Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції. В: Матеріали X з'їзду інфекціоністів України Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці; 2021 Жов 06-07; Суми. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 66-7. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку)*

15. Рудан І.В. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 367-8. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку)*

16. Рудан І.В. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД. Proceedings of XIII international scientific and practical conference June 15-17, 2022 Chicago. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	19
ВСТУП.....	21
Розділ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕПАТИТІВ В І С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1. Гепатит В і ВІЛ-інфекція.....	31
1.2. Гепатит С і ВІЛ-інфекція.....	47
Розділ 2 ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1. Клінічна характеристика досліджених груп хворих.....	57
2.2. Методи дослідження.....	59
2.2.1. Епідеміологічні методи дослідження.....	60
2.2.2. Лабораторні методи дослідження.....	61
2.2.3. Статистичний аналіз.....	61
2.2.4. Визначення вірусного навантаження.....	63
2.2.5. Інструментальні методи.....	63
2.2.6. Статистичний аналіз.....	64
2.3 Лікування хворих.....	65
Розділ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ГЕПАТИТІВ В І С В УКРАЇНІ ТА У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ.....	66
Розділ 4 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ВИСЛІДИ І РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ МАРКЕРІВ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ...	76
4.1. Хронічна НВV-інфекція у ВІЛ-інфікованих.....	76
4.2. Хронічна НCV-інфекція у ВІЛ-інфікованих.....	85
4.3. Висліди хронічних вірусних гепатитів при ВІЛ-інфекції.....	90
Розділ 5 ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ.....	98
5.1. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з ВІЛ-інфекцією.....	98
5.2. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С без ВІЛ.....	111

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	121
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
ДОДАТКИ.....	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АРВП – антиретровірусні препарати

АРТ – антиретровірусна терапія

АСТ – аспарагінова амінотрансфераза

АЛТ – аланінова амінотрансфераза

Анти-ВІЛ – антитіла до вірусу імунодефіциту людини

Анти-НВс IgM, IgG – антитіла до серцевинного антигена HBV

Анти-НСV IgM, IgG – антитіла до антигенів HCV

ВВ – вірусологічна відповідь

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВМН – верхня межа норми

ВН – вірусне навантаження

ГВ, ГС, ГD – гепатит В, С, D

ГГВ, ГГС – гострий гепатит В, С

ГГТ – γ -глутаматтрансфераза

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛФ – лужна фосфатаза

ПАР – психоактивні речовини

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПППД – противірусні препарати прямої дії

РНК – рибонуклеїнова кислота

СВВ – стійка вірусологічна відповідь

СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ФГ – фульмінантний гепатит

ХВГ – хронічний вірусний гепатит

ХГВ – хронічний гепатит В

ХГС – хронічний гепатит С

ЦП – цироз печінки

HBeAg, анти-HBe – антиген інвазивності HBV і антитіла до нього

HBsAg, анти-HBs – поверхневий антиген HBV і антитіла до нього

HBV – вірус гепатиту В

HCV – вірус гепатиту С

HDV – вірус гепатиту D

LDV – ледіпасвір

SOF – софосбувір

VEL – велпатасвір

ВСТУП

Актуальність дослідження. ВІЛ-інфекція, а також гепатити В і С належать до соціально значущих захворювань, які з-поміж інших факторів можуть серйозно впливати і на демографічну ситуацію в країні [1]. Крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, домінуючим чинником, що ускладнює епідемічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції та парентеральних вірусних гепатитів на території України, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку. Віковий чинник значною мірою обумовлений явищами поточної епідемії наркоманії.

За даними ВООЗ, гепатити В і С та їх ускладнення входять у першу десятку серед причин смерті. Нині у світі нараховується близько 257 млн людей з хронічним гепатитом В (ХГВ), з них 686 тис. щороку помирає від асоційованих з гепатитом В цирозом та первинним раком печінки, а також приблизно 71 млн хворих на хронічний гепатит С (ХГС), з яких 399 тис. щороку помирає від відповідних ускладнень. При цьому лише близько 9 % хворих на хронічний вірусний гепатит знають про факт свого інфікування [2].

За оцінками UNAIDS, з початку епідемії ВІЛ-інфекції у світі інфікувалися ВІЛом 78 млн осіб та 35 млн померли від захворювань, зумовлених СНІДом. Щодня інфікуються 4000 осіб, з них 1100 – молоді люди віком 15-24 роки, 49 % – це жінки та дівчатка. На початок 2022 р. у світі число людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) досягло 38,4 млн, з них 75 % отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Не знають свій ВІЛ-статус 5,9 млн ЛЖВ [3].

Згідно з повідомленням ВООЗ з нагоди Всесвітнього Дня Гепатитів 2017 р., Україна входить до 17 країн світу, в яких зафіксовано високий рівень поширеності хронічного гепатиту, переважно С, і на які припадає 70 % світового економічного тягаря цієї хвороби [3].

В Україні щорічно реєструється 11-14 тис. нових випадків вірусних гепатитів. Тож у нас за останні 10 років поширеність хронічних гепатитів і цирозів печінки збільшилася не менше, ніж в 2,5 разу. І хоч достовірно оцінити кількість хворих на вірусні гепатити неможливо (у країні немає національного реєстру пацієнтів із вірусними гепатитами, а відповідна обізнаність населення низька), за оціночними

даними, станом на 01.01.2019 р. в Україні 5 % (2 107 660) осіб інфіковано HCV, з них 29 946 ко-інфіковані HCV і ВІЛ, у 3,6 % (1 517 515) осіб – хронічний гепатит С, а 1,5 % (632 298) осіб інфіковано HBV, з них 5 640 ко-інфіковані HBV і ВІЛ. «Мовчазна епідемія» активізувалася у країні декілька десятиріч тому; проте повернення уваги до способів передачі вірусів гепатитів серед різних груп населення розпочалося значно пізніше [4].

Єдність механізмів зараження HBV, HCV і ВІЛ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій у пацієнтів [5].

Майже 9 % ВІЛ-інфікованих є носіями HBsAg. У Західній Європі 6-10 % ВІЛ-інфікованих осіб хворі на ХГВ, а у країнах Азії – понад 20 %. В середньому у 16-30 % виявляються маркери інфікування ГС [6].

З опублікованих даних ряду досліджень відомо про взаємний вплив ВІЛ і HCV/HBV на перебіг як ВІЛ-інфекції, так і ХГС/ХГВ [7]. Частота розвитку термінальної стадії ВІЛ-інфекції – СНІДу і летального вислідку, обумовленого СНІД-асоційованими захворюваннями, істотно вища в осіб з поєднаною інфекцією HBV/ВІЛ і/або HCV/ВІЛ [8]. В інфікованих ВІЛ і HCV хвороба печінки, зумовлена HCV, швидше прогресує в цироз, ніж при HCV-моноінфекції [9]. Впровадження в практику охорони здоров'я АРТ дозволило підвищити якість і тривалість життя хворих на ВІЛ-інфекцію [10], проте, збільшилася кількість летальних вислідів від хвороб печінки, у тому числі через розвиток гепатотоксичності внаслідок здійснюваної АРТ [11,12]. Частина АРВ-препаратів має гепатотоксичність [13] і прояви гепатотоксичності при призначенні ряду АРВ-препаратів реєструються в 3,5 рази частіше у хворих на хронічні гепатити, ніж у пацієнтів за відсутності хвороб печінки [14]. Ремісія в перебігу хронічного гепатиту, а у випадку з ХГС – зникнення вірусної РНК і одужання пацієнта можуть зменшити вірогідність розвитку гепатотоксичності при призначенні хворим в майбутньому антиретровірусних препаратів (АРВП). У зв'язку з цим найбільш актуальним є здійснення терапії ХВГ, особливо на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. Було показано, що краще відповідають на лікування хворі на ХГС з рівнем CD4⁺-лімфоцитів 350 клітин/мкл і більше [15].

Основні принципи лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих відповідають таким у пацієнтів, не заражених ВІЛ. Починаючи з 2015 р., подвійна терапія хворих на ХГС ПЕГ-інтерфероном альфа-2а і рибавірином не використовується. Натомість повсюдно успішно застосовуються противірусні препарати прямої дії.

За ступенем розповсюдженості в Україні гепатит В нині поступається HCV-інфекції. Незважаючи на зниження захворюваності ГГВ за останні роки, що пов'язують зі здійсненням програми вакцинації населення проти HBV, загальна кількість людей у світі, інфікованих HBV, перебуває приблизно на одному рівні [16]. Різні регіони світу відрізняються різною частотою реєстрації HBV-інфекції в загальній популяції [17]. Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю HBV. Відомо, що на кінець 2021 р. на обліку перебували 4 770 ЛЖВ, інфікованих HBV, з них 3 004 ЛЖВ з ко-інфекцією HCV та HBV. Загальне число ЛЖВ з коінфекцією ВІЛ/HBV, які отримують тенофовірвмісні схеми АРТ, становить 5 167 осіб [18]. Однак, враховуючи величезну кількість недіагностованих випадків ХГВ, реальна частота HBV-інфекції може бути незрівнянно вищою. Залишаються невідомими особливості перебігу інфекційного процесу і його вислідів при ко- і суперінфікуванні вірусами гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ефективність терапії хворих на ХВГ та алгоритм спостереження за пацієнтами із супутньою ВІЛ-інфекцією, зумовлені ступенем фібротичних змін тканини печінки [19,20].

Згідно з опублікованими результатами ряду досліджень, термінальна стадія хвороби печінки – часта причина госпіталізації та смерті хворих на поєднану HBV/HCV/ВІЛ-інфекцію [21]. Тому вибір оптимальної тактики ведення і своєчасне призначення терапії гепатиту у хворих на поєднану інфекцію ВІЛ/ХВГ є актуальним. Враховуючи ряд зазначених невирішених проблем поєданого перебігу і вислідів гепатитів В і С на фоні ВІЛ-інфекції, були сформульовані мета й завдання цього дослідження.

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – здійснити епідеміологічний аналіз ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С, оцінити клінічний перебіг і вислідів зазначених захворювань для уточнення

концепції епідеміологічного нагляду за ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцією, оптимізації алгоритму терапії таких пацієнтів.

Для досягнення вказаної мети поставлені наступні **основні завдання дослідження:**

- 1) проаналізувати сучасні прояви епідемічного процесу при ВІЛ-інфекції та гепатитах В і С;
- 2) визначити частоту виявлення маркерів гепатитів В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію в Чернівецькій області та порівняти її із всеукраїнськими показниками;
- 3) оцінити особливості клінічного перебігу і вислідів гепатитів В, D, С та їх поєднання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів;
- 4) розробити оптимальні алгоритми ведення пацієнтів з поєднаною інфекцією ХВГ/ВІЛ-інфекція;
- 5) порівняти ефективність різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С з використанням моно- і пангенотипних противірусних препаратів прямої дії при супутній ВІЛ-інфекції та без неї.

Об'єкт дослідження – гепатити В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Предмет дослідження – епідемічний процес при ВІЛ-інфекції та гепатитах В і С, клінічний перебіг і виследи гепатитів В, С та їх поєднання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ефективність і безпека терапії ХГС при ВІЛ-інфекції противірусними препаратами прямої дії.

Методи дослідження – використані загальноприйняті методи епідеміологічного, клінічного та лабораторного обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію та гепатити В і С; визначення серологічних і молекулярно-генетичних маркерів HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції методами ІФА та за технологією полімеразної ланцюгової реакції.

Наукова новизна роботи. Проведений ретроспективний та оперативний клініко-епідеміологічний аналіз захворюваності та вислідів вірусних гепатитів у ВІЛ-інфікованих в Чернівецькій області та Україні встановив достовірне зниження захворюваності гострими гепатитами В і С при одночасному зростанні

захворюваності хронічними формами цих гепатитів і збільшенні коінфікування – ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекція.

Вперше встановлена частота формування у ВІЛ-інфікованих осіб «прихованого» гепатиту В, у крові яких виявляється генетичний матеріал HBV разом з маркерами перенесеної HBV-інфекції за відсутності скринінгового маркера – HBsAg.

Вперше проведені розрахунки частоти трансформації ВІЛ-/HBV-/HCV-інфекції у сформований цироз печінки, а також ймовірність і відносний ризик летального висліді в таких хворих при різних клінічних стадіях імунодефіциту.

Встановлена вища ефективність пангенотипної комбінації противірусних препаратів прямої дії (софосбувіру і велпатасвіру) порівняно з переважно моногенотипною терапією (ледіпасвір і софосбувір) при лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих на хронічний гепатит С.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтована необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцію усіх верств населення та запровадження нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення.

З метою виключення «прихованого» гепатиту В уперше доведена доцільність обстеження ВІЛ-інфікованих на ДНК HBV за допомогою ПЛР навіть при негативному результаті дослідження на HBsAg і маркери перенесеної HBV-інфекції.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з гепатитами В і С вірогідність розвитку ЦП і летальних вислідів суттєво зростають з поглибленням імунодефіциту, що вимагає перегляду тактики ведення цієї категорії пацієнтів.

Вперше обґрунтована рекомендація максимально раннього призначення лікування HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих ще за відсутності прийому антиретровірусних препаратів і ознак цирозу печінки. При цьому, з огляду на ефективність і безпеку, перевагу варто надавати пангенотипній комбінації противірусних препаратів прямої дії – софосбувіру 400 мг і велпатасвіру 100 мг 1

раз на добу внутрішньо, ніж моногенотипній схемі – ледіпасвір 90 мг і софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні матеріали і наукові положення роботи впроваджено в інфекційних стаціонарах і обласних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом Чернівецької, а також у навчальний процес на кафедрах Івано-Франківського національного медичного університету та Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка разом з науковим керівником здійснила інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційного дослідження, аналітичний огляд літератури, визначила мету і завдання роботи. Авторка брала участь у підборі методик досліджень, обстеженні хворих, виборі методів лікування, аналізі ефективності різних схем терапії. Наведені у дисертаційній роботі дані отримані та оброблені авторкою самостійно. Дисертантка також самостійно проаналізувала результати досліджень лікованих хворих, написала усі розділи дисертації. Викладені в роботі ідеї, наукові висновки належать авторці та сформульовані нею самостійно. Співавторство інших дослідників у друкованих працях, опублікованих за матеріалами дисертації, полягає у їх консультативній допомозі та участі в діагностичних і лікувальних процесах.

Апробація роботи та публікації. Основні положення роботи і результати досліджень доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю 101-й та 103-й підсумкових науковопрактичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.; 07, 09, 14 лютого 2022 р.), XI Всеукраїнській науковопрактичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 16, 17 травня 2019 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи» (м. Полтава, 20 вересня 2022 р.), Всеукраїнській науковопрактичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО

«Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 34 жовтня 2019 р.), X з'їзді 33 інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6, 7 жовтня 2021 р), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі захворювання органів системи дихання, клінічні прояви, ускладнення, діагностика, лікування» (м. Київ, 11-12 лютого 2022 р.).

За матеріалами дисертації надруковано 16 наукових праць, з них –7 статей (з них 1 стаття в іноземному періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі SCOPUS), 9 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 194 друкованих сторінках, обсяг основного тексту якої складає 146 сторінок. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та 6 додатків. Наукова робота проілюстрована 21 таблицями, 7 рисунками, 3 витягами з історій хвороб. Список літератури містить 297 наукових праць (105 – кирилицею, 176 – латиницею).

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Буковинського державного медичного університету, затвердженого МОЗ України, і є фрагментом наукової роботи кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування». № державної реєстрації 0117U002353.

Комісія з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці, (протокол № 2 від 20 жовтня 2022 р.), розглянувши матеріали дисертаційної роботи, встановила, що дослідження заплановані з дотриманням основних положень.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕПАТИТІВ В і С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вірусними гепатитами інфіковані або перенесли їх у минулому до 2 млрд нинішнього населення Землі. Актуальність проблеми вірусних гепатитів зумовлена не тільки високою захворюваністю, що нерідко набуває ознак епідемій, а й високою частотою хронізації захворювань, що може призвести до розвитку цирозу і раку печінки. Як мінімум 60 % випадків раку печінки пов'язано саме з пізнім діагностуванням та лікуванням гепатитів В і С [22].

За оцінками UNAIDS, з початку епідемії ВІЛ-інфекції у світі інфікувалися ВІЛ 78 млн осіб та 35 млн померли від захворювань, зумовлених СНІДом [23].

У 2021 р. число нових випадків ВІЛ-інфекції у світі становило 1,5 млн, що на 32% менше показника 2010 р., проте значно перевищує узгоджені цільові показники до 2025 р. (370 000 осіб) і 2030 р. (335 000 осіб) відповідно. Число нових випадків ВІЛ-інфекції зросло у більшості регіонів світу – Східній Європі та Центральній Азії, Латинській Америці, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні, Близькому Сході та Північній Африці. Щодня у світі інфікуються ВІЛ 4 000 осіб, з них 1 100 – молоді люди віком 15-24 років, 49 % – це жінки та дівчатка. За результатами останнього моделювання оціночна чисельність ЛЖВ в Україні на кінець 2021 р. становила 245 000 осіб [215 000 – 281 000], у тому числі 200 000 людей на підконтрольних Україні територіях [24].

За оцінкою Державного закладу «Український центр з контролю та моніторингу захворювань Міністерства Охорони Здоров'я України», яка спирається і на ґрунтовні дослідження епідеміологів ВООЗ та Європейського Союзу [25, 26], Україна нині на першому місці серед країн Європи за темпами поширення гепатиту С. Стрімкий ріст ін'єкційної наркоманії, наявність у закладах охорони здоров'я зношеного, технічно застарілого дезінфекційного, стерилізаційного обладнання, яке не дозволяє належним чином забезпечити необхідний рівень дезінфекції та стерилізації виробів медичного призначення, створюють сприятливі передумови для подальшого росту захворюваності [27]. В Україні майже 9-10 % населення

інфіковані HCV. В європейських країнах поширеність гепатиту С коливається від 0,13 до 3,26 % [28]. Ще одна проблема в тому, що офіційний реєстр хворих на гепатит С в Україні не ведеться і масштабний скринінг відсутній [29], проте, за оцінковими даними експертів, майже 3,5 млн громадян страждають від цієї смертельно небезпечної хвороби [30]. За даними UNAIDS, понад 12 % людей, які приймають наркотики в ін'єкційний спосіб, інфіковані ВІЛ, і більше половини з них мають гепатит С [31].

Україна займає перше місце серед країн Європи за показниками захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Щорічно в Україні виявляється понад 20 тис. нових випадків захворювання, з них половина – з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції, та більше ніж 4 тис. помирає. У той же час тільки половина ВІЛ-інфікованих людей звертається за медичною допомогою та перебуває під наглядом спеціалістів. Згідно з оцінками експертів UNAIDS, реальні показники поширення ВІЛ-інфекції в Україні утричі перевищують дані офіційної статистики [32,33].

У попередні роки в Україні захворюваність на ВІЛ-інфекцію мала тенденцію до поступового зростання, крім 2012 р., коли зареєстровано деяке зменшення кількості осіб з уперше в житті встановленим діагнозом (на 1,6 %). У 2013 р. в країні зареєстровано найбільшу кількість ВІЛ-інфікованих осіб (21 631 особа). Подальше значне зниження захворюваності на ВІЛ-інфекцію у 2014 (темп зниження -5 %) та 2015 (темп зниження -17,7 %) рр. пов'язане передусім з відсутністю статистичних даних АР Крим і частини території проведення антитерористичної операції. Найвищі рівні поширеності ВІЛ-інфекції реєструвались в Одеській, Дніпропетровській, Миколаївській, Херсонській, Київській, Чернігівській областях та м. Києві [34,35].

У структурі шляхів передачі ВІЛ все значніше епідемічне значення набуває статевий шлях (61,6 % у 2016 р.), актуальність парентерального шляху передачі при введенні наркотичних препаратів залишається високою, незважаючи на тенденцію до зниження (21,8 % у 2016 р.) [36].

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

середньому у 16-33 % виявляються маркери інфікування ГС [37]. Попри це, відомості про частоту реєстрації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на території України мізерні й неповні.

Основні шляхи реалізації контактнo-ранового механізму передачі при ВІЛ-інфекції, гепатитах В і С – парентеральний, статевий і вертикальний. Єдність шляхів зараження вірусами гепатитів і ВІЛ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій у пацієнтів [38].

В Україні активність епідемічного процесу ВІЛ-інфекції продовжує підтримуватись за рахунок прихованого компоненту. Майже половина оціночної кількості людей, які живуть з ВІЛ, не знає про свій ВІЛ-позитивний статус (за даними медичного обліку). Щорічно близько третини ВІЛ-позитивних осіб залишається поза медичним обліком (26,4 % у 2016 р.). До того ж, четверта-п'ята частина ВІЛ-інфікованих, які перебувають на обліку, залишається поза медичним наглядом з різних причин кожного року. Більше 50 % осіб віком 15 років і старше виявляються вперше на III та IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції [39].

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 обумовлений 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 високорозвинених країнах значна інфікованість наркоманів, а також гомо- і гетеросексуалів з великим числом статевих партнерів, підтримує високий епідемічний потенціал як HBV-, так і ВІЛ-інфекції [40]. При вертикальному шляху передачі ризик зараження відповідними збудниками розподіляється таким чином: HBV, ВІЛ, HCV [41].

1.1. Гепатит В і ВІЛ-інфекція

Гепатит В є найсерйознішою і водночас глобально недооціненою проблемою системи охорони здоров'я. У 2015 р. захворювання стало причиною смерті приблизно 887 тис. осіб у світі. При цьому HBV у 50-100 разів більш контагіозний, ніж вірус імунодефіциту людини. У дорослих хронічний гепатит В у 350 разів підвищує ризик розвитку цирозу і раку печінки через 10-15 років після інфікування [42].

Незважаючи на неухильне зниження в останні роки захворюваності гепатитом В, обумовлене здійсненням програм вакцинації населення проти HBV, кількість інфікованих HBV у світі перебуває приблизно на одному рівні [43].

Різні регіони світу відрізняються різною частотою реєстрації HBV-інфекції у загальній популяції. Україна належить до країн із середньою поширеністю HBV-інфекції. На кінець 2021 р. на обліку перебували 4 770 ЛЖВ, інфікованих HBV, з них 3 004 ЛЖВ з ко-інфекцією гепатит С та гепатит В. Загальне число ЛЖВ з коінфекцією ВІЛ/HBV, які отримують тенофовірвмісні схеми АРТ, становить 5 167 осіб [44]. Для порівняння: згідно з останніми наявними даними, поширеність гепатиту В у країнах Європейського Союзу становить лише 1 випадок на 100 тис. населення [45].

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 [46]. У чоловіків, які практикують секс із чоловіками, частота поєднаної інфекції HBV/ВІЛ вища, ніж у споживачів ін'єкційних наркотиків або гетеросексуалів [47]. У високоендемичних 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 [48].

Проте, у ряді досліджень були виявлені відмінності: так, серед хворих на ВІЛ-інфекцією в Нігерії HBsAg виявляли в 25,9 % випадків, тоді як у донорів крові – тільки в 14,3 % [49]. У країнах Західної Європи і Північної Америки, де HBV-інфекція у дорослих передається, в основному, контактним і статевим шляхом, ситуація більш передбачувана: ХГВ діагностують у середньому в 7,6 % хворих на ВІЛ-інфекцію, тоді як серед популяції в цілому – менше, ніж у 2 % [50]. В Україні, що має схожі із Західною Європою і Північною Америкою шляхи передачі HBV, частота реєстрації ХГВ у дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію в дослідженні, проведеному раніше, склала 5-7 % [51].

Нині виділяють 8 генотипів HBV. Генотип А переважає у мешканців Європи, Північної Америки, Центральної Африки; генотипи В і С – у представників країн Південно-східної Азії. Генотип D, як правило, виявляють у жителів країн Середземноморського регіону, Середнього Сходу, Індії, Росії [52]. Відмінності у частоті виявлення генотипів HBV у ВІЛ-інфікованих і в загальній популяції можуть відображати шляхи передачі HBV та природний перебіг ГВ у різних групах населення. Іспанські дослідники виявили переважання генотипу А HBV серед чоловіків, які практикують секс із чоловіками, тоді як серед споживачів ін'єкційних наркотиків домінував генотип D HBV [53]. В Японії, де переважає в популяції генотип С HBV, у чоловіків, які практикують секс із чоловіками, майже в усіх виявлявся також генотип А HBV, який рідко виявляється у хворих гетеросексуалів або інфікованих при гемотрансфузіях [54]. Підсумовуючи ці дані, можна стверджувати, що у чоловіків, які практикують секс із чоловіками, хворих на ХГВ/ВІЛ-інфекцію, переважає генотип А HBV.

Хронічна HBV-інфекція – це динамічний процес, що відображає взаємодію між реплікацією HBV та імунною реактивністю хазяїна. Проте не усі пацієнти з хронічною HBV-інфекцією мають хронічний гепатит В. Природний перебіг хронічної HBV-інфекції було розділено на п'ять етапів, зважаючи на наявність HBeAg, рівень ДНК HBV, рівень активності аланінамінотрансферази (АЛТ) і, зрештою, наявність або відсутність елементів запалення в печінці. Нова номенклатура заснована на наявності ознак двох основних характеристик хронічної

інфекції: інфекції і гепатиту. Проте, незважаючи на цю номенклатуру, є значна кількість осіб, яких неможливо визначити в одну з фаз захворювання, беручи до уваги певні маркери реплікації HBV-інфекції, а так само маркери активності хвороби. Послідовне вивчення рівнів HBeAg, ДНК HBV і АЛТ в сироватці не дозволяє віднести деяких хворих до однієї з фаз, саме тому результати мають бути індивідуалізовані. Фази хронічної HBV-інфекції не є обов'язково послідовними [55].

Фаза 1 – HBeAg-позитивна хронічна HBV-інфекція, яка раніше називалася «Імунотолерантною фазою». Характеризується наявністю в сироватці HBeAg, дуже високим рівнем ДНК HBV і нормальною активністю АЛТ, відповідно до традиційних порогових значень (верхня межа норми – ВМН – приблизно 40 МО/мл) [56]. Ступінь запально-некротичних змін або фіброзу печінки мінімальний, або їх взагалі немає. Проте високий рівень ДНК HBV і наявність клональних гепатоцитів свідчить про гепатоканцерогенез у цій ранній фазі інфекції [57]. Ця фаза найчастіше буває в осіб, інфікованих перинатально та асоціюється зі збереженою HBV-специфічною Т-клітинною функцією, принаймні до юного віку [58]. Частота спонтанного зниження рівня HBeAg на цій стадії трапляється рідко. Такі хворі висококонтагіозні через високий рівень ДНК HBV.

Фаза 2 – HBeAg-позитивний хронічний гепатит В характеризується наявністю HBeAg в сироватці крові, високим рівнем ДНК HBV і підвищеною активністю АЛТ. У печінці виявляються помірні або яскраві запально-некротичні зміни, ознаки швидко прогресуючого фіброзу. Ця фаза розвивається через декілька років після першої фази, найчастіше буває в осіб, інфікованих у дорослому віці.

Завершення цієї фази буває різним. Більшість пацієнтів можуть досягти сероконверсію HBeAg, пригнічення ДНК HBV і перехід в HBeAg-негативну фазу інфікування. Інші пацієнти переходять в HBeAg-негативну фазу хронічної HBV-інфекції.

Фаза 3 – HBeAg-негативна хронічна HBV-інфекція, яка раніше іменувалася фазою «неактивного носійства». Ця фаза характеризується наявністю сироваткових антитіл до HBeAg (анти-HBe), невизначальним або низьким рівнем (2 000 МО/мл)

ДНК HBV і нормальною активністю АЛТ відповідно до традиційних порогових значень.

У деяких пацієнтів спостерігається рівень ДНК HBV більше 2 000 МО/мл (як правило, нижче 20 000 МО/мл) при стійко нормальній активності АЛТ. Запально-некротичні зміни та прояви фіброзу мінімальні. У більшості таких хворих ризик цирозу або ГЦК дуже низький, якщо хвороба зупиняється на цій фазі хвороби, але зазвичай недуга переходить в хронічну стадію [59]. Елімінація HBsAg і сероконверсія до анти-HBs може відбуватися спонтанно в 1-3 % випадків на рік. Зазвичай у сироватці крові виявляється низький рівень HBsAg (<1000 МО/мл) [60].

Фаза 4 – HBeAg-негативний хронічний гепатит В характеризується відсутністю HBeAg у сироватці крові з визначальним анти-HBe і стійким або мінливим рівнем сироваткової ДНК HBV у середніх і високих межах (часто рівень сироваткової ДНК HBV у цій фазі нижчий, ніж у HBeAg-позитивних хворих), а також мінливою або постійно підвищеною активністю АЛТ. Гістологічно виявляються запально-некротичні зміни і фіброз [61]. У більшості таких хворих спостерігається заміна нуклеотидів у передядерній (precore) ділянці генома і/або основній ядерній (core) ділянці HBV, що у свою чергу знижує або призупиняє експресію HBeAg. Тривалі спонтанні ремісії при HBeAg-негативному ХГВ бувають рідко [62].

Фаза 5 – HBsAg-негативна. У цій фазі HBsAg у сироватці не визначається, є антитіла до HBcAg (анти-HBc), і, можливо, до HBsAg (анти-HBs). Ця фаза також відома як латентна фаза HBV-інфекції. В окремих випадках відсутність HBsAg може бути пов'язана з чутливістю аналізу, використовуваного для виявлення HBsAg [63]. Пацієнти в цій фазі мають нормальну активність АЛТ, а ДНК HBV в сироватці крові зазвичай, але не завжди, не виявляється. ДНК HBV (cccDNA) може часто виявлятися в біоптатах печінки [64]. У разі елімінації HBsAg перед розвитком цирозу печінки прогноз покращується, при цьому ризик цирозу, декомпенсації і ГЦК зменшується, і прогноз стає сприятливішим. У разі розвитку цирозу печінки перед зникненням HBsAg зберігається високий ризик ГЦК, тому потрібне тривале спостереження для своєчасного виявлення ГЦК. Імуносупресія може призвести до реактивації HBV у таких пацієнтів [65].

Захворюваність ГГВ у хворих на ВІЛ-інфекцію вища, ніж в осіб без ВІЛ-інфекції. Згідно з даними Kellerman S. et al., наявність ГГВ співвідносилася з приналежністю до чорної раси, зловживанням алкоголем і прийомом психоактивних речовин [66]. Більшість фахівців відзначає велику, порівняно з HBV-моноінфекцією, частоту хронізації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. У ряді досліджень було встановлено, що вислід у ХГВ стається приблизно у 23 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів проти 4-7 % – без ВІЛ-інфекції [67]. Варто відзначити, що ризик розвитку ХГВ вищий не лише у ВІЛ-інфікованих, але й у хворих з вродженим або набутим імунодефіцитом, спричиненим лімфопроліферативними захворюваннями, імуносупресивною терапією або підтримувальним гемодіалізом. Вважають, що ХГВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризується тяжчим перебігом порівняно з хворими на HBV-моноінфекцію [68], хоча у хворих з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією некрозапальні процеси в тканині печінки зазвичай слабші. У той же час, реплікація HBV посилює розвиток фіброзу, підвищує ризик розвитку ЦП в 4,2 разу і прискорює настання термінальної стадії хвороби печінки. У пацієнтів з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією і ЦП, первинна гепатома виникає раніше і прогресує швидше, ніж у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Крім того, при поєднаній інфекції частіше спостерігаються багатоголишеві ураження печінки [69,70,71]. ВІЛ-інфекція, що супроводжується тяжким імунодефіцитом, мабуть, підвищує у пацієнтів ризик реактивації гепатиту В після сероконверсії HBsAg (анти-HBs виявляють у 60-70 % ВІЛ-інфікованих). При поєднаній HBV-/ВІЛ-інфекції, особливо при малому числі CD4⁺-лімфоцитів, не лише підвищується ризик смерті від хвороби печінки, але й значно зростає гепатотоксичність на тлі здійснення АРТ і після одночасного припинення АРТ та лікування гепатиту В [72]. Навпаки, у більшості клінічних досліджень, в яких діагностичним критерієм ХГВ вважалася наявність HBsAg, не вдалося виявити впливу ХГВ на прогрес ВІЛ-інфекції [73].

Враховуючи несприятливі висліди HBV-інфекції, особливо у ВІЛ-інфікованих, кращим профілактичним методом є вакцинація проти ГВ. Вона має пропонуватися усім ВІЛ-інфікованим. А оскільки ризик інфікування HBV вищий у ВІЛ-інфікованих дорослих, то у всіх осіб з недавно діагностованою ВІЛ-інфекцією

необхідно провести скринінг на HBsAg і анти-HBs, щоб визначити тих, у кого є ХГВ і провести щеплення тим, хто неімунний (тобто не має маркера зникнення HBV – HBsAg і анти-HBs-позитивності). Незважаючи на ці рекомендації, тільки невелика частина ВІЛ-інфікованих (9-13 %) отримала повний курс вакцини [74]. Відповідь на вакцинацію залежить від числа CD4⁺-лімфоцитів: при їх кількості 500 клітин/мм³, поява анти-HBs була встановлена у 87 % пацієнтів, а при кількості менше 350 клітин/мм³ – тільки у 26 %. Введення додаткової дози вакцини при кількості CD4⁺-лімфоцитів, менше 350 клітин/мм³, збільшувало кількість тих, хто відповів до 64 % [75,76]. Тому при кількості CD4⁺-лімфоцитів 500 клітин/мм³ і більше рекомендують проводити вакцинацію за стандартною схемою, а при кількості CD4⁺-лімфоцитів 350-500 клітин/мм³ вакцину вводять 4 рази. Метааналіз показав, що схеми з чотирьох подвійних (40 мкг) доз вакцини забезпечують більший захисний титр анти-HBs, ніж регулярні стабільні схеми трьох доз 20 мкг [77].

Згідно з опублікованими результатами декількох епідеміологічних досліджень, основним чинником, що зумовлює вислід ХГВ, є рівень ДНК HBV у крові пацієнтів, або вірусне навантаження. Так, у дослідженні REVEAL була виявлена пряма залежність між рівнем вірусного навантаження HBV, вислідами в ЦП і ГЦК [78]. Декомпенсований ЦП – одна з основних причин ушпиталення та смерті хворих з поєднаною HBV/HCV/ВІЛ-інфекцією [79,80]. Тому вибір оптимальної тактики ведення хворих на ВІЛ-інфекцію з хронічними вірусними гепатитами має дуже важливе значення.

Основні принципи лікування ХГВ у хворих на ВІЛ-інфекцію відповідають таким у пацієнтів з HBV-моноінфекцією. Основна мета лікування – досягти сероконверсії HBsAg і появи антитіл до нього. Проте, за даними резолюції Першої Європейської погоджувальної конференції з лікування ХГВ/ХГС у ВІЛ-інфікованих, досягти цього вдається нечасто, менш ніж у 10 % хворих [81]. Більш реальне завдання – значною мірою і надовго пригнітити реплікацію HBV, щоб зменшити запалення і зупинити або уповільнити прогрес фіброзу, запобігши тим самим пізнім ускладненням (ЦП, ГЦК) і загибелі хворого.

Як зазначено у клінічному керівництві з ведення пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом гепатиту В [82], основною метою лікування таких хворих є поліпшення виживання та якості життя таких осіб шляхом профілактики прогресу захворювання і, отже, розвитку ГЦК. Головною стратегією лікування є індукція довготривалого пригнічення реплікації HBV, тоді як ідеальним результатом терапії буде стійка елімінація HBsAg. Рівень ДНК HBV $>2\ 000$ МО/мл, підвищення показника активності АЛТ і/або помірні гістологічні пошкодження печінки вказують на необхідність лікування пацієнта. У свою чергу всі хворі з циротичним ураженням печінки та визначальним рівнем ДНК HBV потребують терапії. Також лікуванню підлягають вагітні жінки з високим вірусним навантаженням для профілактики передачі HBV від матері до дитини, а також пацієнти з імуносупресією, або ті, кому показана хіміотерапія.

HBV суттєво не впливає на природний перебіг ВІЛ-інфекції, а от ВІЛ-інфекція та її лікування можуть суттєво вплинути на перебіг гепатиту В. У пацієнтів з ВІЛ-/HBV-коінфекцією може бути найнижчий рівень сероконверсії та вищий сироватковий рівень ДНК HBV [83].

Відповідно до українських і попередніх європейських стандартів лікування гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів показане [84]. Порядок надання послуг з профілактики ВІЛ серед представників груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ, затверджений наказом Міністерство охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку надання послуг з профілактики ВІЛ серед представників груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ» від 12 липня 2019 року No 1606, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 02 серпня 2019 року за No 855/33826:

- пацієнтам з HBeAg-позитивним або негативним ХГВ з визначальним рівнем ДНК HBV, що становить $>2\ 000$ МО/мл, рівнем АЛТ $>VMH$ та/або, принаймні, помірними запальними змінами печінки або фіброзом;
- хворим з компенсованим або декомпенсованим цирозом, з будь-яким визначальним рівнем ДНК HBV і незалежно від рівня АЛТ;

- особам з рівнем ДНК HBV $>20\ 000$ МО/мл та АЛТ $>2\times$ ВМН, незалежно від стадії фіброзу;

- пацієнтам з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією HBV, з постійно визначальним нормальним рівнем АЛТ і високим рівнем ДНК HBV, якщо вони старші 30 років та незалежно від тяжкості гістологічних уражень печінки;

- особам з HBeAg-позитивною або HBeAg-негативною інфекцією HBV та ГЦК у сімейному анамнезі або цирозом печінки та позапечінковими проявами гепатиту В навіть без відсутності вищезазначених показань до лікування;

- пацієнтам, які проходять імуносупресивну терапію або хіміотерапію із позитивними HBsAg або HBsAg-негативним, анти-HBe позитивним пацієнтам зазначеної групи, якщо вони мають високий ризик реактивації HBV.

Показання до лікування, як правило, однакові як для HBeAg-позитивної так і для HBeAg-негативної хронічної HBV-інфекції. І це засновано головним чином на поєднанні наступних трьох критеріїв:

- рівні ДНК HBV у сироватці крові,
- рівні активності АЛТ у сироватці,
- тяжкості захворювання печінки.

Пацієнти без цирозу повинні отримувати лікування, якщо у них визначається рівень ДНК HBV вище $2\ 000$ МО/мл, рівень активності сироваткової АЛТ вище ВМН і при біопсії присутні ознаки помірного запально-некротичного ураження печінки і/або, щонайменше, помірний фіброз. Особи з ДНК HBV $>20\ 000$ МО/мл і АЛТ $>2\times$ ВМН повинні отримувати противірусну терапію навіть без біопсії печінки. Звичайно, біопсія печінки може надати додаткову корисну інформацію, але зазвичай вона не змінює стратегії лікування.

У хворих з ДНК HBV $>2\ 000$ МО/мл і хоч би помірним фіброзом, лікування можна розпочати, навіть якщо рівень активності АЛТ перебуває в межах норми.

При цьому всі ВІЛ-інфіковані особи з HBV-інфекцією повинні отримувати АРТ, незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів. Таких хворих слід лікувати тенофовіром або тенофовір алафенамідом [85].

Європейське та американське керівництво щодо боротьби з ВІЛ-інфікованими пацієнтами також рекомендують проводити АРТ при поєднанні ВІЛ- і HBV-інфекцій, незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів через підвищений ризик розвитку фіброзу, цирозу і ГЦК [86,87]. Слід уникати відміни АРТ тенофовіром або тенофовір алафенамідом у людей з ВІЛ- і HBV-коінфекцією через високий ризик тяжкого спалаху гепатиту і декомпенсації після реактивації гепатиту В. Також повинна враховуватися токсичність препарату при АРТ, особливо його вплив на функцію нирок, печінки і щільність кісткової тканини.

В Україні для лікування ХГВ і ВІЛ-інфекції терапевтична тактика визначається вибором зареєстрованих лікарських препаратів. Так, наказ МОЗ України № 49 від 15.01.2021 р. «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дорослих» [88] при ХГВ та супутній ВІЛ-інфекції чітко рекомендує розпочинати антиретровірусне лікування незалежно від рівня CD4⁺-лімфоцитів. У пацієнтів з ВІЛ та рівнем CD4 ≤ 500 клітин/мм³ антиретровірусне лікування слід починати незалежно від стадії ураження печінки. Початок АРТ в осіб з цирозом печінки може поліпшити загальне виживання і тому наполегливо рекомендується.

Варто звернути увагу, що прояви синдрому цитолізу суттєво не впливають на рішення про початок лікування чи його відстрочення. Адже підвищення рівня АЛТ у HBV-/ВІЛ-коінфікованих осіб може бути результатом опортуністичних інфекцій (наслідок ВІЛ), гепатотоксичності від АРТ або протитуберкульозних препаратів, вживання алкоголю, кліренсу HBV, відновлення імунітету, ознакою медикаментозної резистентності, реактивації після відміни препарату або суперінфекції гепатитів D, A, C чи E в ендемічних регіонах. Крім того, деякі антиретровірусні препарати, такі як типранавір (в Україні не зареєстрований) або невірапін мають підвищений ризик гепатотоксичності і їх слід уникати в осіб із за давненою хворобою печінки [89].

Нині в Україні для лікування хворих на гепатит В рекомендується використовувати наступні препарати: нуклеозидні аналоги (НА) та пегільовані інтерферони (Пег-ІФН) [90]. Крім вказаних вище препаратів активністю проти HBV володіють препарати адефовір і емтрицитабін. Нуклеозидні та нуклеотидні

інгібітори ламівудин, тенофовір і емтрицитабін ефективні як проти HBV, так і проти ВІЛ.

Аналоги нуклеозидів – препарати першої лінії – є сильними інгібіторами реплікації ДНК HBV. Щоправда лікування цими препаратами довготривале, а в окремих випадках може бути пожиттєвим. НА мають такі переваги: зручність введення (один раз на день перорально), низький рівень побічних реакцій, добра переносність і мінімальна потреба у моніторингу токсичності. Деякі із зазначених засобів можуть застосовуватися особами із супутньою патологією (наприклад, ВІЛ, туберкульоз) або вагітними.

Виділяють НА з низьким порогом резистентності до HBV – ламівудин, адефовір дипивоксил і телбівудин, а також з високим порогом резистентності до HBV – ентекавір, тенофовір дизопроксил фумарат і тенофовір алафенамід.

Нині є обмежені дані про використання тенофовіру в лікуванні ВІЛ- і HBV-коінфекції. У 72 пацієнтів з ВІЛ-/HBV-коінфекцією зі стабільним пригніченням ВІЛ і ДНК HBV, перехід на АРТ тенофовіром або тенофовір алафенамідом підтримували пригнічення ВІЛ- і HBV-інфекції >90 % пацієнтів, з кращими показниками швидкості клубочкової фільтрації та щільності кісткової тканини [91]. Хворі з цирозом печінки і низьким рівнем CD4⁺-лімфоцитів потребують ретельного спостереження в перші місяці після початку АРТ, щоб не пропустити синдром відновлення імунітету і наступної декомпенсації хвороби печінки внаслідок спалахів підвищених рівнів печінкових ферментів [92].

Згідно з наказом МОЗ України від 15.01.2021 № 49 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дорослих» [Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 49 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дорослих». [93], пацієнтам, які не потребують лікування ВІЛ-інфекції, кращою терапією є Пег-ІФН-альфа-2а, чи комбінація тенофовіру та емтрицитабіну. Альтернативним лікуванням є комбінація ламівудину з адефовіром, чи ентекавіру з тенофовіром. Якщо ж пацієнт отримує АРТ, для лікування ХГВ використовується комбінація тенофовіру, емтрицитабіну та ламівудину, або ламівудину з адефовіром, або ентекавіру з тенофовіром.

Лікування ПЕГ-ІНФ тривалістю 48 тижнів рекомендується як першочергова терапія для пацієнтів, які мають високі шанси сероконверсії щодо HBeAg, а також для осіб у разі супутнього інфікування вірусом гепатиту дельта у разі підвищених показників АЛТ та визначального рівня ДНК HDV [94].

Позитивні сторони застосування Пег-ІФН: обмежена тривалість лікування (курс), відсутність резистентності і, можливо, вища швидкість втрати HBsAg. Недоліки використання Пег-ІФН: помірний противірусний ефект, потребує парентерального введення, незручні у використанні, гірше переносяться і вимагають ретельного моніторингу; не можуть застосовуватися у вагітних і пацієнтів з декомпенсованою функцією печінки.

Найвищої ефективності від лікування Пег-ІФН слід очікувати у хворих з високою активністю АЛТ (більше 2-5×верхню межу норми) та/або високою гістологічною активністю, відсутністю значного фіброзу або цирозу печінки, низьким вірусним навантаженням, низьким рівнем HBsAg (до 20 000 МО/мл) та переважно генотипом А та В HBV [95].

Оптимальним результатом лікування вважається стан, при якому ДНК HBV у сироватці крові не визначається впродовж подальшого періоду спостереження (методом ПЛР в режимі реального часу) [96].

Сьогодні в Україні препаратами вибору для лікування дорослих з ВІЛ (включаючи хворих на туберкульоз) є фіксована комбінація: тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренц [97].

Схеми лікування на основі тенофовіру є рекомендованою терапією, яка повинна включати тенофовір/ламівудин або тенофовір/емтрицитабін (за умови, що немає протипоказань до тенофовіру), разом з третім препаратом ефавіренз(ц)ем, щоб запобігти виділенню ВІЛ-стійких мутантів. Тенофовір доступний в комбінації з ламівудином або емтрицитабіном і ефавіренз(ц)ем. Ця стратегія лікування досягла високих показників супресії ДНК HBV (90 %), втрати HBeAg (46 %) і втрати HBsAg (12 %) у HBeAg-позитивних пацієнтів через 5 років лікування без ознак резистентності і зниження прогресування в цироз печінки [98] без будь-яких істотних відмінностей у відповіді у пацієнтів з ВІЛ-коінфекцією або без неї [99]. На

сьогодні не була описана вірусна резистентність до тенофовіру *in vivo*, хоча резистентні штами були ідентифіковані *in vitro*. Попри те, що ризик розвитку цирозу незначний в осіб з HBV-/ВІЛ-коінфекцією, які довготривало отримують тенофовір у комбінації з ламівудином або емтрицитабіном, ризик ГЦК зберігається, але є низьким.

Ниркову функцію (і, можливо, функцію кісток) слід перевіряти, принаймні, щорічно через вплив на нирковий і кістковий метаболізм. Якщо має місце ниркова токсичність, пов'язана з тенофовіром, дозу тенофовіру слід скорегувати відповідно до ниркового кліренсу [100]. Щоправда застосування тенофовіру протягом 7 років у складі схеми АРТ показало добру переносність препарату. Лише у 2 з 86 пацієнтів було встановлено збільшення рівня креатиніну сироватки крові до 1 міри токсичності. У жодному випадку лікування тенофовіром не було припинене через розвиток ниркової патології [101]. Якщо ж тенофовір абсолютно протипоказаний, є мало даних щодо кращого альтернативного лікування.

У 2005-2006 рр. були опубліковані результати подвійного, сліпого, плацебо-контрольованого дослідження A1463038, в якому оцінювали ефективність і безпеку препарату ентекавір (бараклюд, фармацевтична компанія Брістоль Майерс Сквібб), що застосовувався для лікування хворих на ХГВ, а також при поєднаній ВІЛ-/HBV-інфекції [102]. Терапія препаратом ентекавір була безпечною, оскільки в жодному випадку дослідження не було припинене через розвиток серйозних небажаних явищ або смерть хворого. Частота розвитку небажаних явищ була порівнювана у пацієнтів обох груп (АРТ + ентекавір і АРТ + плацебо). Найчастішими небажаними явищами були біль голови, назофарингіт і діарея. Відтак нині альтернативою лікування хворих на ХГВ без високої активності ВІЛ-інфекції є ентекавір [103].

Щоправда, додавання до АРТ препарату ентекавір не впливало на перебіг ВІЛ-інфекції. Не відмічено змін середніх рівнів РНК ВІЛ, при цьому в жодному випадку не було зареєстровано підвищення рівня РНК ВІЛ більше 1000 копій/мл. У пацієнтів, які отримували лікування ентекавіром протягом 48 тижнів, спостерігали тенденцію до збільшення середньої кількості CD4⁺-лімфоцитів (від 508 клітин/мм³

до лікування до 567 клітин/ мм^3 через 48 тижнів), тоді як у хворих групи порівняння мало місце деяке їх зниження (з 520 до 485 клітин/ мм^3) [104].

Таким чином, додавання препарату ентекавір до схеми АРТ, що включала ламівудин, продемонструвало ефективнішу супресію HBV, ніж тільки АРТ, що включала ламівудин, у пацієнтів з поєднаною ВІЛ-/HBV-інфекцією, які мали резистентність HBV до ламівудину. Профіль безпеки препарату ентекавір був зіставний з плацебо при поєднанні обох режимів з АРТ. При цьому не було відзначено будь-якого впливу терапії ентекавіром на перебіг ВІЛ-інфекції. До того ж у 2007-2008 рр. у декількох дослідженнях була продемонстрована здатність ентекавіру пригнічувати зворотну транскриптазу ВІЛ [105]. Тому ентекавір може бути варіантом як частина активної схеми АРТ (і тільки через його слабку противірусну активність проти ВІЛ) у людей, в яких тенофовір протипоказаний і, які ніколи не отримували ламівудин (або не мають ламівудин-асоційованої резистентності полімерази HBV).

Лікування ВІЛ без застосування тенофовіру в схемі може призвести до реактивації ХГВ через асоційоване з АРТ відновлення імунітету. Подібним чином припинення лікування, особливо ламівудином, асоціювалося з реактивацією HBV, підвищенням активності АЛТ і, в окремих випадках, печінковою декомпенсацією. Якщо антиретровірусний препарат необхідно замінити через медикаментозну резистентність, ВІЛ або токсичність ліків, то тенофовір і ламівудин або тенофовір/емтрицитабін слід поєднувати з новим антиретровірусним препаратом [106].

Отже при призначенні НА дорослим пацієнтам (старше 18 років) препаратом першої лінії є НА з високим бар'єром резистентності – тенофовір або тенофовір алафенамід. НА з низьким бар'єром резистентності (ламівудин, телбівудин) можуть призвести до медикаментозної резистентності вірусу й не рекомендуються до застосування.

Використання подвійної анти-ВІЛ та анти-HBV-терапії спрощує рекомендації для розширення застосування тенофовіру з емтрицитабіном або ламівудином у

HBV/ВІЛ-коінфікованих осіб, незалежно від імунологічних, вірусологічних чи гістологічних міркувань [107].

Інші проблеми з коінфекцією включають перехресну резистентність між препаратами проти ВІЛ та HBV [108], зростання ступеня ураження печінки через пряму гепатотоксичність [109], або токсичність, пов'язану з АРТ, в результаті якої виникає автоімунний гепатит з підвищенням активності АЛТ і, навіть, фульмінантний гепатит, якщо АРТ адекватно не охоплює обидві ВІЛ- і HBV-інфекції [110].

Відповідь на проведене лікування можна розділити на 4 типи: вірусологічну, серологічну, біохімічну і гістологічну. У свою чергу, усі реакції можна розділити на декілька етапів, під час і після лікування. Вірусологічна відповідь варіюється залежно від часу (під час або після терапії) і виду терапії.

- Вірусологічна відповідь (ВВ) під час лікування НА – відсутність ДНК HBV за даними високочутливої ПЛР з межею виявлення 10 МО/мл.
- Первинна відсутність відповіді – зниження концентрації ДНК HBV $<1 \log_{10}$ МО/мл через 3 міс. після початку терапії.
- Часткова ВВ – зниження рівня ДНК HBV $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл, але після 12 міс. терапії ДНК HBV залишається.
- Вірусологічний рецидив – підвищення рівня ДНК HBV $\geq 1 \log_{10}$ МО/мл порівняно з найменшим вмістом ДНК HBV, досягнутим на тлі лікування. Він може передувати біохімічному рецидиву, який проявляється збільшенням активності АЛТ.
- Стійка ВВ (СВВ) – рівень ДНК HBV у крові $<2\ 000$ МО/мл протягом 12 міс. і більше після закінчення терапії.

У разі лікування Пег-ІФНа ВВ визначається рівнем сироваткового HBV ДНК <2000 МО/мл через 6 місяців після терапії [111].

Серологічна відповідь HBeAg – це елімінація та сероконверсія HBeAg, тобто зниження рівня HBeAg і поява анти-HBe (тільки у HBeAg-позитивних пацієнтів).

Серологічна відповідь HBsAg – це елімінація і сероконверсія HBsAg, тобто зниження рівня HBsAg і поява анти-HBs.

Біохімічна відповідь – нормалізація рівня АЛТ відповідно до традиційних ВМН хоча б протягом 1 року після лікування. Підвищення рівня АЛТ при неефективності лікування НА, як правило, відбувається пізно і є відносно поганим прогностичним маркером розвитку резистентності.

Гістологічна відповідь – зниження активності запально-некротичного процесу (≥ 2 балів за шкалою НАІ або за системою Ishak) без посилення фіброзу порівняно з початковими даними [112].

Всі особи з цирозом потребують довічного лікування НА і не повинні припиняти противірусну терапію через ризик реактивації, яка може призвести до серйозних уражень печінки.

Припинення лікування НА може розглядатися тільки в: осіб без клінічних проявів цирозу, які можуть бути довгий час під ретельним спостереженням з приводу реактивації; якщо є докази втрати HBeAg та сероконверсії до анти-HBe (в осіб, які спочатку були HBeAg-позитивні) і після завершення, принаймні, одного додаткового року лікування; у зв'язку зі стійко нормальним рівнем АЛТ і стійкими рівнями ДНК HBV, що не визначаються тест-системами (де тестування доступно) [113].

Там, де тестування ДНК HBV не доступно: припинення лікування НА може розглядатися у людей, які мають докази стійкої втрати HBsAg і після завершення принаймні одного року лікування, незалежно від статусу HBeAg.

Рецидив може виникнути після завершення лікування НА. Повторне лікування призначається, якщо є послідовні ознаки реактивації (HBsAg або HBeAg стає позитивним, активність АЛТ зростає або починає знову визначатися ДНК HBV).

У пацієнтів, які приймають деякі нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ), особливо зидовудин, ставудин і диданозин, можуть спостерігатися явища гепатотоксичності. Так, зидовудин призводить до розвитку анемії і лейкопенії, ставудин має токсичну дію на мітохондрії, а диданозин може стати причиною панкреатиту, проявляє токсичну дію на мітохондрії і сприяє декомпенсації цирозу печінки [114].

При підозрі на виникнення гепатотоксичності АРВ-препаратів, слід орієнтуватися на існуючі спеціальні шкали [115].

Таблиця 1.2.1 – Стандартизована шкала ступеня гепатотоксичності [116].

Ступінь токсичності	Підвищення рівнів АЛТ і АСТ відносно ВМН	Підвищення рівнів АЛТ і АСТ відносно початкового рівня
1	1,25-2,5 рази	1,25-2,5 рази
2	2,6-5 разів	2,6-3,5 рази
3	5,1-10 разів	3,6-5 разів
4	>10 разів	>5 разів

При виникненні небажаних явищ необхідно негайно відмінити гепатотоксичні АРВ-препарати і призначити інші, що мають інший профіль токсичності. У ряді випадків (2-8,5 %), у хворих, які отримують схеми АРТ, що містять інгібітори протеази ВІЛ, реєструють підвищення активності АЛТ і АСТ [117]. У пацієнтів з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією спостерігався вищий ризик розвитку медикаментозного гепатиту і вищий ризик тяжкого ураження печінки, ніж у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки іншої етіології [118,119].

Таким чином, єдність механізмів зараження HBV і ВІЛ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій у хворих. Близько 70 % ВІЛ-інфікованих осіб є носіями маркерів, наявність яких свідчить про теперішню або перенесену HBV-інфекцію. У країнах Західної Європи і Північної Америки ХГВ діагностують в середньому у 7,6 % хворих на ВІЛ-інфекцією. В Україні частота реєстрації ХГВ у дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію склала 5-7 %. Більшість фахівців відзначає тяжчий перебіг гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. При поєднаній HBV-/ВІЛ-інфекції, особливо при малому числі CD4⁺-лімфоцитів, зростає ризик смерті від хвороби печінки, значніша гепатотоксичність на тлі проведення АРТ. Тактика ведення пацієнтів з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією зумовлена наявністю показань для терапії як ВІЛ-інфекції, так і ХГВ, наявністю противірусних препаратів подвійної

дії (пригнічують реплікацію і ВІЛ і HBV), розвитком резистентності до них одного або обох вірусів.

1.2. Гепатит С і ВІЛ-інфекція

На кінець 2021 р., за результатами скринінгових досліджень, число ЛЖВ, інфікованих HCV, становило 27 913 осіб, з яких 4 319 (15,1 %) розпочали етіотропне лікування гепатиту С впродовж року [120]. За даними дослідників, поєднана ВІЛ- і HCV-інфекція виявляється у 90 % осіб, які заразилися ВІЛ при внутрішньовенному введенні психоактивних речовин [121]. Ризик змішаної інфекції особливо високий у пацієнтів, яким переливають кров та її компоненти, а також у споживачів ін'єкційних наркотиків, у зв'язку з тим, що HCV за своєю контагіозністю в 10 разів перевершує заразливість ВІЛ [122]. Вірогідність зараження при уколi голкою, забрудненою кров'ю хворого на гепатит С, складає 2-8 %, тоді як при уколi голкою, контамінованою ВІЛ, вірогідність зараження рівна 0,3 % [123]. З другого боку, зараження HCV статевим шляхом відбувається значно рідше, ніж зараження HBV і ВІЛ [124]. Цим пояснюється порівняно невелика частота HCV-моноінфекції у поєднанні з ВІЛ-інфекцією серед гомосексуалістів [125]. У дослідженні Eyster M. E. et al. (2001), ВІЛ-інфекція була виявлена у 13 % жінок, які мали інфікованих партнерів з HCV-інфекцією, а HCV-інфекція – тільки у 3 % з них [126]. Проте з 2011 р. з'явилися повідомлення про почастишання випадків гострого гепатиту С серед ВІЛ-інфікованих чоловіків, які практикують секс із чоловіками, що явно свідчить про можливість передачі HCV статевим шляхом [127]. Ризик зараження залежить від кількості статевих партнерів і наявності ушкоджень слизових оболонок при практикованій техніці сексу. Приблизно 4-8 % ВІЛ-інфікованих гомосексуалістів хворіють на ХГС. У той же час інфікування HCV в моногамних парах практично не відбувається [128]. Перинатальна передача HCV при нормальних показниках імунітету відбувається рідко (менш ніж в 1 % випадків). Ризик інфікування вищий при поглибленні імунодефіциту й досягає 20 % на пізніх стадіях захворювання. При здійсненні АРТ знижується ризик передачі HCV від ВІЛ-інфікованої матері до дитини [129].

Однією з основних особливостей інфекції, спричиненої HCV, є високий ризик розвитку хронічної форми хвороби [130]. При змішаній ВІЛ-/HCV-інфекції відзначається швидший прогрес хвороби печінки і висока частота розвитку цирозу [131], ніж при HCV-моноінфекції [132]. При порівнянні двох груп хворих на ХГС з ВІЛ-інфекцією і без неї, підібраних за статтю, віком, кількістю алкоголю, що вживався за добу, тривалістю перебігу ХГС було показано, що швидший прогрес ХГС до ЦП був пов'язаний з наявністю ВІЛ-інфекції, вживанням «небезпечних доз» алкоголю, віком на момент початку хвороби молодше 25 років і кількістю CD4⁺-лімфоцитів менше 200 клітин/мм³ [133]. Частота розвитку ЦП, що асоціюється з HCV, у хворих на ВІЛ-інфекцію складає 14,9 % в перші 10 років перебігу хвороби, а у осіб без ВІЛ-інфекції – лише 2,6 % [134]. Перебіг змішаної ВІЛ-/HCV-інфекції залежить від тяжкості імунодефіциту, зумовленого ВІЛ. Поглиблення імунодефіциту прискорює прогрес гепатиту С [135]. Уперше це було показано в дослідженні при гемофілії (MHCS), в якому у 10 % дорослих хворих на гемофілію, ВІЛ-інфекцію і гепатит С після 10-20-річного латентного періоду розвинулася печінкова недостатність, що часто передувала появі СНІД-індикаторних захворювань. Особливо швидкий прогрес ХГС відзначався у хворих з числом CD4⁺-лімфоцитів менше 100 клітин/мм³ [136]. У пацієнтів з HCV-моноінфекцією за такий же період спостереження не було відзначено жодного випадку печінкової недостатності: у цих хворих латентний період, що передував розвитку печінкової недостатності або ГЦК, становив 30-40 років. Швидкий прогрес ХГС на тлі ВІЛ-інфекції був підтверджений у декількох дослідженнях [137,138], причому в ряді з них використовувалася гістологічна верифікація діагнозу [139,140,141].

Із запровадженням у клінічну практику АРТ ВІЛ-інфекції покращала тривалість життя пацієнтів. Проте, за даними ряду досліджень, після впровадження з 1996 р. АРТ, смертність від хвороб печінки збільшилася з 5-12 до 35-50 %, що, з одного боку, було пов'язано зі зменшенням смертності від опортуністичних інфекцій, а з другого боку – з розвитком гепатотоксичності внаслідок здійснюваної АРТ [142,143,144,145]. Так, у Європі до початку 2000 р. у хворих на ВІЛ-інфекцію летальних вислідів від хвороб печінки не було, а до 2005 р. ЦП став основною

причиною смерті від захворювань, не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією і зайняв друге, після туберкульозу, місце як причина смерті у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією за даними аутопсії [146].

Вивчення впливу гепатиту С на перебіг ВІЛ-інфекції дало суперечливі результати. За даними одного дослідження, гепатит С є незалежним фактором ризику швидкого прогресу ВІЛ-інфекції до СНІДу і летального висліду. Це не було зумовлено поганою переносністю АРТ і/або рідкісним її застосуванням, а відбувалося через у край повільне збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів під дією АРВ-препаратів [147]. За даними інших досліджень, гепатит С не впливає на темпи прогресу ВІЛ-інфекції, коли при аналізі враховувалися результати проведення АРТ та її ефективність [148]. Ряд авторів пов'язує прогресію ВІЛ-інфекції при поєднаній ВІЛ-/HCV-інфекції з певним генотипом HCV. На їх думку, швидше розвивається імунодефіцит у хворих з першим і змішаними генотипами вірусу [149].

Встановлено, що АРТ покращує функції імунної системи, дозволяє відстрочити розвиток печінкової недостатності у ВІЛ-/HCV-інфікованих пацієнтів. При призначенні інгібіторів протеази цей ефект особливо яскравий. З другого боку, за наявності ХГС, призначення АРТ підвищувало ризик гепатотоксичної дії деяких АРВ-препаратів. Поява ознак гепатотоксичності була причиною припинення АРТ у 10 % хворих [150,151,152]. Гепатотоксичний ефект особливо помітний при призначенні невірапіну і ряду нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази: диданозину, ставудину. Тому призначати ці препарати хворим зі змішаною ВІЛ-/HCV-інфекцією небажано [153,154,155].

Діагностика гепатиту С на тлі ВІЛ-інфекції така ж, як у хворих без ВІЛ-інфекції. Нині відомі шість генотипів HCV (і близько 60 підтипів), які відрізняються за географією поширення. Так, генотипи 1 і 3 поширені, в основному, в Європі, тоді як генотипи 4 і 5 виявляються в Африці, а генотип 6 – в Азії. В одного і того ж хворого можуть виявлятися декілька генотипів HCV. В Україні переважаючим генотипом є 1b (80 %), далі у порядку спадання – 3a, 1a, 2a [156].

В.П. Малий і співавт. (2013), аналізуючи результати молекулярно-генетичних досліджень хворих на гепатит С в Україні, встановили, що РНК HCV визначалася у

крові всіх пацієнтів з ГГС та у 77,89 % – на ХГС. Генотип HCV 1b виявився найбільш поширеним серед хворих як на ГГС (50 %), так і на ХГС (43,3 %). Друге місце зайняв генотип 3a, який реєструвався у 30 і 38,3 % пацієнтів з ГГС та ХГС відповідно. В осіб з ГГС з однаковою частотою реєстрували комбінацію 1b/3a та 2 генотипів HCV – у 10 % пацієнтів відповідно. Комбінація генотипів 1a/3a та ізольований моногенотип 1a серед хворих на ГГС не виявлявся. У той же час у хворих на ХГС комбінація генотипів 1b/3a – у 6,7 %. З однаковою частотою (5,0 %) реєстрували комбінації генотипів 1a/3a та 3a моногенотип. Частота реєстрації 2 генотипу була найбільш рідкісною – всього в 1,7 % хворих на ХГС [157].

Основним механізмом прогресу ХВГ до термінальної стадії є розвиток і формування послідовних стадій фіброзу печінки з вислідом у ЦП і ГЦК, що зумовлює поганий життєвий прогноз цієї категорії хворих. Стадія фіброзу печінки, діагностована перед початком противірусної терапії, впливає на плановані терміни лікування, вибір препаратів і на ефективність терапії [158].

Мета антивірусного лікування хворих на гепатит С полягає в тому, щоб досягти елімінації вірусу із системного кровоплину. Лікування також пов'язано зі стабілізацією або навіть поліпшенням гістології печінки і перебігу хвороби. Інші цілі передбачають контроль над симптомами та профілактику ускладнень прогресувального захворювання печінки, включаючи цироз печінки, декомпенсований цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному [159,160,161].

Немає жодного спеціального лікування при короткочасному гострому впливові на організм, поки не встановлена віремія. Якщо і лікар, і хворий га ГГС вирішують, що відкладення початкового лікування допустиме, пацієнт повинен проходити перевірку на спонтанну елімінацію вірусу протягом принаймні 6 місяців. Якщо відбувається спонтанна елімінація, в противірусному лікуванні немає жодної потреби [162].

Як правило, після виявлення в сироватці РНК-вірусу гепатиту С (HCV) існує період для терапії, що складає мінімум 12 тижнів. Навіть якщо вирішено почати антивірусне лікування протягом перших 6 місяців після виявлення інфекції, необхідно час від часу перевіряти наявність в організмі РНК HCV протягом

принаймні 12-16 тижнів, щоб дати змогу вірусу самостійно елімінуватися, перш ніж лікування буде розпочато [163]. Якщо РНК HCV не виявлено протягом 12-16 тижнів після короточасного гострого впливу на організм, пацієнт навряд чи був інфікований або ж відбулася самостійна елімінація вірусу.

Лікування протягом перших 6 міс. аналогічне і для хронічної інфекції.

Згідно з настановами Американської асоціації з дослідження захворювань печінки (AASLD) та Американської асоціації інфекціоністів (IDSA), рекомендується лікування всіх пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією, крім випадків, коли прогноз тривалості життя несприятливий (наприклад, супутнє захворювання). Дослідження показують, що лікування на початковій стадії хвороби дає кращі результати порівняно з лікуванням після очікування прогресування недуги [164].

Якщо пацієнт з прогресувальним захворюванням печінки може позбавитися від вірусу з досягненням стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), ймовірність розвитку у нього ускладнень внаслідок цирозу печінки та ймовірність смертності внаслідок захворювання печінки значно зменшуються [165]. Дані показують, що досягнення СВВ також зменшує кількість летальних випадків в 4 рази порівняно з тими пацієнтами, які не досягають СВВ [166].

Нещодавня швидка розробка нових противірусних засобів привела до змін протоколів лікування хворих на ХГС згідно з рекомендаціями, що постійно оновлюються AASLD [167]. Різні рекомендації можуть використовуватися в різних країнах, і вартість є головним визначальним фактором управлінських рішень в деяких країнах.

Схеми лікування з використанням інтерферонів більше не рекомендуються в настановах AASLD, оскільки на сьогодні пероральні противірусні засоби прямої дії вважаються терапією першої лінії [168].

Компоненти схеми прийому лікарського засобу включають:

- Даклатасвір + софосбувір
- Елбасвір/гразопревір
- Ледіпасвір/софосбувір
- Омбітасвір/паритапревір/ритонавір ± дасабувір

- Софосбувір + симепревір
- Софосбувір/велпатасвір

Софосбувір – інгібітор полімерази нуклеотиду, який перериває ланцюг РНК, пригнічуючи фермент РНК-залежної РНК-полімерази. Дасабувір – інгібітор полімерази нуклеотиду, який пригнічує фермент в некаталітичному місці. Елбасвір, велпатасвір, ледіпасвір, омбітасвір і даклатасвір пригнічують білок NS5A, який відіграє ключову роль у реплікації вірусу [169]. Велпатасвір - перший пероральний препарат другого покоління, пангенотипний інгібітор NS5A, який проявляє активність проти генотипів 1-6. Гразопревір, паритапревір, та симепревір - інгібітори протеази HCV.

Ритонавір використовується як компонент комбінованої схеми лікування, щоб підвищити серологічні рівні препарату паритапревір [170].

Паралельно з цими схемами лікування можна давати рибавірин. Спеціальні схеми терапії використовуються насамперед залежно від генотипу і наявності або відсутності цирозу печінки [171].

Кандидатами на противірусну терапію повинні бути хворі з ознаками активної реплікації HCV, але перевагу слід надавати наступним категоріям:

1) виразний фіброз ($\geq F2$ за METAVIR) та наявність некрозозапальних змін у тканині печінки незалежно від активності трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим;

2) позапечінкові прояви HCV-інфекції;

3) активні споживачі ін'єкційних наркотиків;

4) жінки, що планують вагітність;

5) коінфіковані ВІЛ, HBV;

6) особи, які мають частий контакт з біологічними рідинами.

Лікування дорослих призначається залежно від генотипу HCV; ступеня ураження печінки; факторів, що обтяжують перебіг хвороби та факторів, що впливають на противірусне лікування; відповіді на лікування і побічних реакцій, що можуть виникнути впродовж лікування та з урахуванням строків лікування.

Пацієнтам з ХГС та одночасною операбельною ГЦК та/чи асоційованою хворобою печінки слід пропонувати трансплантацію печінки. Показники виживання HCV-позитивних і HCV-негативних пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки, еквівалентні. Деякі особи в післятрансплантаційному періоді (у випадках рецидиву) потребують противірусного лікування. Після трансплантації противірусна терапія переноситься погано, але безпечна з точки зору відторгнення трансплантату [172].

Введення противірусних препаратів прямої дії в схеми лікування HCV-інфекції означає, що є підвищений ризик взаємодій з іншими ліками, які пацієнт може приймати паралельно (наприклад, протиретровірусні засоби, антиконвульсанти, протигрибкові й фітотерапевтичні препарати, кортикостероїди, статини, антибіотики тощо). Потенційна взаємодія ліків повинна бути оцінена до початку схеми противірусного лікування, особливо у хворих на ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, які отримують АРТ, оскільки певні препарати можуть бути несумісними або може виникнути потреба в регулюванні дози.

Інгібітори протеази, теллапревір і боцепревір вийшли зі вжитку в США і деяких інших країнах через часте дозування (від двох до трьох разів на день), тяжкі побічні дії і значну кількість медикаментозних взаємодій. Однак, вони можуть все ще використовуватися в деяких країнах [173,174].

Стійка вірусологічна відповідь визначається як відсутність вірусу в сироватці через 3 міс. після завершення лікування, що добре корелює з довготривалою відсутністю вірусу. В найбільш передбачуваній групі пацієнтів з довготривалою СВВ виявлено віддалений рецидив тільки у 0,8 % осіб [175].

Якщо пацієнти в змозі закінчити повний курс лікування в оптимальних дозах, відсоток СВВ може коливатися від 85 до 95 % у хворих з генотипами 2 і 3, і 94-99 % з генотипом 1 [176,177].

Особи з декомпенсованим цирозом печінки повинні бути обстежені для лікування в центрі трансплантації.

ВІЛ-коінфікованих пацієнтів слід лікувати за тими ж схемами, дотримуючись тих же правил, що і для осіб з моноінфекцією ХГС [178].

Таким чином, нині практикуючі лікарі мають бути обізнані з частими супутніми парентеральними вірусними гепатитами у ВІЛ-інфікованих осіб, які потребують додаткових досліджень, уточнення нозологічної приналежності недуги, ступеня фіброзних змін і функціонального стану печінки. Необхідно своєчасно діагностувати ураження цього органа на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції, здійснювати моніторинг його функції до призначення потенційно гепатотоксичних препаратів, АРТ і під час лікування. Найбільш ефективною є стратегія сучасної етіотропної терапії супутніх хронічних вірусних гепатитів, покликана елімінувати збудника, або забезпечити тривале пригнічення реплікації вірусу, щоб зменшити запалення і зупинити чи уповільнити прогрес фіброзу печінки, запобігши тим самим пізнім ускладненням (ЦП, ГЦК) і загибелі хворого.

Резюме

За визначенням Генеральної Асамблеї ООН, ВІЛ-інфекція стала глобальною кризою людства не тільки через медичні аспекти невиліковної хвороби, а й масштабність соціально-економічних і демографічних наслідків. Стрімке розповсюдження цієї недуги перетворило її на одну з найзгубніших хвороб, з якою будь-коли стикалось людство, адже за свою коротку історію вірус уразив понад 60 млн осіб. Поряд з цим, за даними ВООЗ, нині у світі налічується близько 350-400 млн носіїв HBV і більше 230 млн носіїв HCV. Єдність механізмів зараження HBV, HCV і ВІЛ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій у пацієнтів. 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 цими трьома інфекціями (ВІЛ-інфекція, гепатити В і С).

З опублікованих даних ряду досліджень відомо про взаємний вплив ВІЛ HBV і HCV на перебіг як ВІЛ-інфекції, так і ХГВ, ХГС. Частота розвитку СНІДу і летального висліду, обумовленого СНІД-асоційованими захворюваннями, істотно вища в осіб з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією і/або HCV-/ВІЛ-інфекцією.

Нині поєднана ВІЛ-/HCV-/HBV-інфекція є глобальною проблемою суспільної охорони здоров'я. ВІЛ-інфекцію і парентеральні вірусні гепатити відносять до соціально значущих захворювань, які можуть суттєво впливати на демографічну ситуацію в країні. Крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, домінуючим чинником, що ускладнює епідеміологічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції і парентеральних вірусних гепатитів на території України, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку. Віковий чинник обумовлений явищами поточної епідемії наркоманії.

Незважаючи на зниження захворюваності ГГВ за останні роки, що пов'язують із здійсненням програми вакцинації населення проти HBV, загальна кількість інфікованих HBV людей у світі перебуває приблизно на одному рівні. Україна належить до країн із середньою поширеністю HBV, проте даних стосовно частоти виявлення маркерів HBV у хворих на ВІЛ-інфекцією немає. Немає й відомостей про

частоту реєстрації «прихованої» HBV-інфекції. Залишаються невідомими особливості перебігу інфекційного процесу і його виследи при ко- і суперінфікуванні HBV та HCV у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Ефективність терапії хронічних вірусних гепатитів, алгоритм спостереження за хворими, у тому числі пацієнтами з ВІЛ-інфекцією, визначається ступенем фіброзних змін тканини печінки.

Основні принципи лікування хворих на ХГС у ВІЛ-інфікованих відповідають таким у пацієнтів, не заражених ВІЛ. Для лікування HCV-інфекції теперішні настанови AASLD більше не рекомендують схеми, засновані на інтерфероні. Натомість на сьогодні терапією першої лінії вважаються пероральні противірусні засоби прямої дії.

Згідно з опублікованими результатами ряду досліджень, термінальна стадія хвороби печінки є частою причиною госпіталізації та смерті хворих на поєднану HBV-/HCV-/ВІЛ-інфекцію. Та досі залишаються дискусійними схеми терапії осіб з поєднаною ВІЛ-інфекцією та парентеральними вірусними гепатитами. Тому вибір оптимальної тактики ведення таких хворих і своєчасне призначення їм адекватного лікування залишається актуальним. Необхідно продовжувати дослідження з метою визначення реальної ролі антивірусної терапії ХГС і ХГВ серед осіб з ВІЛ-інфекцією.

За даними матеріалами опубліковано [282,283]

РОЗДІЛ 2

ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика досліджених груп хворих

Дослідження здійснювали в період з 2018 по 2022 р. на базі кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, Чернівецького обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом, інфекційного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні, лабораторії спеціалізованого амбулаторно-поліклінічного відділення профілактики та лікування ВІЛ/СНІДУ комунальної установи Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний наркологічний диспансер», лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом.

Клінічне обстеження (оцінка скарг, огляд хворих в динаміці з урахуванням яких формувалися основні клінічні синдроми і визначали їх ступінь) проведене у 337 осіб (232 чоловіки – 68,8 % і 105 жінок – 31,2 %) віком від 20 до 55 років, середній вік – (32,8±0,9) року. У цілому серед обстежених осіб було 185 хворих на ВІЛ-інфекцію (48,8 %). Критеріями виключення з дослідження були: вагітність, декомпенсований цироз печінки, декомпенсовані соматичні хвороби, онкопатологія.

У ході вивчення клінічного перебігу і вислідів ХГВ і ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було проведено ретроспективне псевдорандомізоване дослідження. Глибина пошуку – 5 років. Відібрано 114 медичних карт стаціонарного хворого (ВІЛ-інфекція в асоціації з гепатитами В і С), які були ушпиталені в інфекційне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні. Аналіз причин летальних вислідів у хворих на ВІЛ-інфекцію проводили на підставі вивчення матеріалів аутопсії 21 пацієнта.

Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR і некрозапальної активності був підтверджений біохімічним методом «FibroTest» на аналізаторі «Cobas 6000» (с 501 модуль) з використанням тест-систем «Roche Diagnostics» (Швейцарія) медичної лабораторії «Sinevo», а також за допомогою транзієнтної еластометрії зсувних хвиль

печінки на ультразвуковому сканувальному пристрої «Ultima PA-Expert» – в усіх 337 хворих.

Групу порівняння склали 40 хворих на ВІЛ-моноінфекцію, які за статтю й віком були цілком зіставні з представниками досліджуваних груп.

Загальний об'єм клінічного дослідження наведений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Загальний об'єм клінічного дослідження

Нозологія	Клінічна форма	Число хворих	Терапія	
			етіотропна*	патогенетична
ВІЛ-інфекція	ВІЛ-моноінфекція	40	18	-
HBV-інфекція	ХГВ	50	17	33
	ХГВ+ВІЛ	50	27	23
HCV-інфекція	ХГС	71	(37)	34
	ХГС+ВІЛ	77	30 (22)	47
Мікст-інфекція	ХГВ+ХГС	31	12 (12)	19
	ХГВ+ХГС+ВІЛ	18	10 (7)	8
Разом		337	154	161
Архівні дані	ХГВ+ВІЛ	50	21	29
	ХГС+ВІЛ	43	20	23
	ХГВ+ХГС+ВІЛ	21	10	11
Разом		114	51	63

Примітка. * – наведена кількість хворих, які отримували етіотропні антивірусні препарати – АРВП (пригнічують реплікацію і ВІЛ і HBV), а у дужках – ще й етіотропне лікування ХГС. Осіб, які б лікувалися тільки від ХГС і не отримували АРТ, не було.

Хронічний гепатит В або С установлювали відповідно до міжнародних класифікацій хвороб 10 перегляду і і хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994), діагностуючи у разі тривалості захворювання більше 6 міс. при виявленні клініко-лабораторних ознак хвороби (наявність підвищеної активності АлАТ і маркерів HBV, HCV), а також серологічних маркерів хронічного гепатиту В (HBsAg «+»), ДНК

HBV «+», HBcor антитіла сумарні «+» при HBcor IgM «-», HBeAg «+», а анти-HBe антитіла протягом 12 тиж «-») чи С (РНК HCV «+», IgG до NS3, NS4, NS5 «+», авідність IgG до HCV висока).

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».

2.2. Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань були використані наступні методи дослідження:

- епідеміологічний аналіз (оперативний, ретроспективний);
- загальноклінічні дослідження;
- лабораторні методи;
- методи діагностики ВІЛ-інфекції у т.ч. визначення вірусного навантаження;
- інструментальні методи;
- статистичний аналіз.

2.2.1. Епідеміологічні методи дослідження

Епідеміологічні особливості прояву епідемічного процесу ВІЛ-інфекції і вірусних гепатитів на території України вивчені за період з 2015 по 2019 рр. з використанням відомих та апробованих в епідеміологічних дослідженнях математико-статистичних методів і прийомів. Проведений оперативний і ретроспективний епідеміологічний аналіз, який включав вивчення характеру багаторічної динаміки ВІЛ-інфекції (інцидент або захворюваність – частота розвитку нових випадків захворювання у популяції людей за один рік і преваленс – показник розповсюдженості), динаміку захворюваності вірусними гепатитами, оцінку структури шляхів і факторів передачі ВІЛ, HBV і HCV. У ході проведеного аналізу використовували: аналіз тимчасових рядів з розрахунком середніх величин темпів динаміки зростання (приросту) або зниження показника захворюваності. Розраховані показники летальності і смертності.

Початкові для аналізу статистичні дані були узяті: з офіційних річних звітних матеріалів, опублікованих на ресурсі Центру громадського здоров'я МОЗ України (звітна форма № 1) «Інфекційна захворюваність населення України» [179], звітних матеріалів Чернівецького обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом, Єдиного реєстру хворих на хронічні вірусні гепатити В і С у Чернівецькій області, а також зі щомісячних інтернет-ресурсів «Оперативна інформація про офіційно зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції, СНІДу та кількість смертей, зумовлених СНІДом» [180].

Ретроспективний епідеміологічний аналіз проводили згідно з методикою, викладеною в навчально-методичних посібниках [181].

2.2.2. Лабораторні методи дослідження

Усім хворим здійснювали біохімічне дослідження, що включало фракційне кількісне визначення білірубину 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, гамма-глутамілтранспептидази, кількість холестерину, креатиніну, тригліцеридів, глюкози, тиреотропного гормону, активність протромбінового індексу, загальний білок і білкові фракції методом паперового електрофорезу. За наявності показань кров досліджували на маркери автоімунітету. Крім того, в усіх хворих оцінювали гематологічні показники і робили загальний аналіз сечі. Клінічне дослідження периферичної крові з підрахунком формених елементів в одиниці об'єму здійснювали багаторазово усім пацієнтам, включеним у дослідження, на автоматичній гематологічній системі ADIVA 60-СТ.

Відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [182] усім пацієнтам здійснювали скринінг на вірусні гепатити. Так, для встановлення ХГВ визначали HBsAg і анти-HBcorAg. Особи з негативним результатом дослідження на

HBsAg та антитіл до HBsAg, проте позитивним результатом дослідження анти-HBcoreAg підлягали обстеженню методом ПЛР на наявність ДНК HBV.

Скринінг на HCV здійснювали шляхом визначення антитіл до HCV. Позитивний результат дослідження підтверджували виявленням РНК HCV у крові методом ПЛР.

Кількісне визначення РНК HCV проводили методом ПЛР за допомогою набору «Ampligor HCV monitor test» фірми «Hoffmann-La-Roche». Генотип HCV визначали методом ампліфікації та детекції в тесті Cobas Ampligor (версія 2.0) з наступною постановкою лінійного тесту LINER ARRAY HCV test фірми Hoffmann-La-Roche.

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

2.2.3. Методи діагностики ВІЛ-інфекції

Первинне обстеження ВІЛ-інфікованих здійснювали при взятті їх на диспансерний облік згідно з КП № 580 від 12.12.2003 р.

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.

Нині стандартною процедурою лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції є виявлення антитіл до ВІЛ з подальшим підтвердженням їх специфічності в імунному блотингу.

Виявлення антитіл до ВІЛ включало 2 етапи. На першому етапі виявляли сумарний спектр антитіл до антигенів ВІЛ. На другому етапі підтверджували діагноз ВІЛ-інфекції виявленням специфічних антитіл методом ІФА (тест-системи „Labsistem”, Нідерланди) і протеїнів оболонки вірусу імунодефіциту людини 1 типу (gp 160, gp 120, gp 41, p 55, p 40, p 24, p 18, p 68, p 52, p 34) методом імунного блотингу (тест-системи: New Lav BLOT-1, Франція; Sanofi-Biorad, Франція).

Імуноферментний аналіз проводили в ліцензованій лабораторії Чернівецького обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом (головний лікар Мочульський Володимир Миколайович).

Забір крові здійснювали з ліктьової вени в чисту суху пробірку в кількості 3-5 мл. Отриманий матеріал (цільну кров) доставляли в лабораторію, сироватку відокремлювали центрифугуванням.

Імуноферментну реакцію проводили з антигенами ВІЛ, заздалегідь розділеними методом імунофорезу по фракціях, розташованих відповідно до молекулярної маси по поверхні мембрани нітроцелюлози. В результаті основні білки ВІЛ – носії антигенних детермінант – розподілялися по поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляли при проведенні імуноферментної реакції.

При постановці ІФА у разі отримання позитивного результату аналіз проводився ще 2 рази (з тією ж сироваткою). При отриманні хоча б ще одного позитивного результату сироватка прямувала в референс-лабораторію.

У даний час для підтвердження специфічності первинного позитивного результату найчастіше використовується метод імунного блотингу – Western blot. Принцип методу полягає у виявленні антитіл до певних білків вірусу, іммобілізованих на мембрану нітроцелюлози. В організмі людини утворюються антитіла до ряду компонентів вірусу.

Суть методу імунного блотингу полягає в тому, що імуноферментну реакцію проводять не з сумішшю антигенів, а з антитілами ВІЛ, заздалегідь розділеними методом імунофорезу по фракціям, розташованим відповідно до молекулярної маси по поверхні мембрани нітроцелюлози. У результаті основні білки ВІЛ – носії антигенних детермінант розподілялися по поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляли при проведенні імуноферментної реакції:

Сироватки хворих, інфікованих ВІЛ, містять антитіла до наступних основних білків і глікопротеїнів: до структурних білків оболонки (env) – gp160, gp120, gp41, ядра (gag) – p17, p24, p55, а також ферментів вірусу (pol) – p31, p51, p66. Серед лабораторних методів, необхідних для встановлення специфічності реакції,

найбільше визнання отримало виявлення антитіл до білків оболонки ВІЛ (gp41, gp120, gp160).

2.2.4. Визначення вірусного навантаження

Кількість ВІЛ у крові хворих (вірусне навантаження) визначали у лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом з використанням тест-систем на устаткуванні виробництва «Хофман-Ля-Рош». При роботі з Amplicor HIV-1 MONITOR Test використовували технологію ПЛР для виявлення дуже малої кількості генетичного матеріалу (РНК), що міститься у вірусах імунодефіциту людини. Концентрація вірусу описується як кількість копій РНК в 1 мкл плазми крові (копій/мкл). Рівень віремії може коливатися від 50 копій/мкл до 20 млн копій/мкл і вище.

Результати останніх досліджень дозволяють вважати, що концентрація вірусу ВІЛ впливає на ступінь ризику прогресування захворювання. Високі рівні вмісту вірусу в плазмі крові (>100 000 копій РНК в 1 мкл плазми) свідчать про швидке прогресування у СНІД, незалежно від кількості CD4⁺-клітин.

2.2.5. Інструментальні методи

Ультрасонографічне дослідження (УЗД) проводили за загальноприйнятою поліпозиційною методикою огляду з використанням ультразвукової діагностичної системи Philips HD3 (Philips Ultrasound, Inc, США). Для візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору використовували конвексний датчик з частотою 3,5-5 МГц. Оцінювали розміри і структуру печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, біліарної і судинної системи печінки, а також нирок і лімфатичних вузлів.

Крім того, з метою оцінки ступеня фіброзу печінки застосовували її непрямую транзентну еластографію за допомогою приладу «FibroScan». Критеріями відповідності даних еластометрії стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR були наступні показники: F0 <5,8 кПа (фіброзу печінки немає); F1 5,9-7,2 кПа

(мінімальний фіброз); F2 7,3-9,5 кПа (помірний фіброз); F3 9,6-12,0 кПа (виражений); F4 12,0 кПа і більше – цироз печінки [183].

2.2.6. Статистичний аналіз

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) [184].

Нормальність розподілу ознак визначали за графічним методом, критерієм Ліллієфорса і W-критерієм Шапіро-Уїлка. Дисперсії розподілів ознак оцінювали за допомогою F-критерію в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. Для описання вибіркового нормального розподілу кількісних ознак розраховували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m). Якщо розподіл ознаки відрізнявся від нормального, для його описання використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах з межами відрізка [25 %; 75 %].

При порівнянні ознак у декількох (три та більше) незалежних вибірках спочатку використовували дисперсійний аналіз за Краскелом-Уолісом (для уникнення проблеми множинних порівнянь). За наявності достовірних ($p < 0,05$) відмінностей оцінювали достовірність різниці ознак між вибірками, застосовуючи U-критерій Манна-Уїтні й тест Колмогорова-Смірнова. Порівняння груп за якісними ознаками здійснювали непараметричним методом шляхом аналізу таблиць спряженості 2×2 з використанням двостороннього точного критерію Фішера або χ^2 для незв'язаних груп. При цьому для розрахунку відносного ризику (RR), його зниження (RRR), відношення шансів (OR) та інших порівнянь сукупностей за якісними ознаками користувалися онлайн калькуляторами. [185]. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома залежними вибірками, застосовували непараметричний критерій Вілкоксона.

Кореляційний аналіз двох кількісних ознак здійснювали за ранговим методом Спірмена: кореляція слабка при $r = 0-0,3$ (прямий зв'язок), $0-(-0,3)$ (обернений зв'язок), середня при $r = 0,31-0,69$ ($-0,31-(-0,69)$), сильна при $r = 0,7-1,0$ ($-0,7-(-1,0)$).

2.3. Лікування хворих

Основними показаннями до призначення АРТ була наявність в анамнезі будь-якого СНІД-індикаторного захворювання та/або зменшення кількості CD4⁺-лімфоцитів менше 350 клітин/мкл. Незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів, АРТ розпочинали у пацієнтів з коінфекцією HBV/ВІЛ за наявності показань до лікування HBV-інфекції. Ще дві групи осіб, яким, згідно з наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [186], була показана АРТ, – вагітні жінки та пацієнти з ВІЛ-асоційованою нефропатією, з наступного дослідження виключалися.

Таким чином, при діагностиці у хворого супутнього ХГВ, проводили АРТ, незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів, після підписання пацієнтами «Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції» [187]. Обирали комбінацію двох препаратів класу НІЗТ: тенофовіру дизопроксилу та емтрицитабіну, або ламівудину, яка рекомендована для застосування у складі схем АРТ для наївних пацієнтів. Рекомендованим був початок АРТ з використанням зазначеної схеми, що запобігає негативним наслідкам розвитку резистентності ВІЛ та HBV.

Всі пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс.

Усім пацієнтам з HCV-/ВІЛ-коінфекцією обов'язково призначали АРТ при кількості CD4⁺-лімфоцитів <350 клітин/мкл, незалежно від наявності симптомів. Початок лікування був рекомендованим при кількості CD4⁺-лімфоцитів 350-500 клітин/мкл. Терапію хворих на ХГС здійснювали з використанням переважно моногенотипної схеми (ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо), або пангенотипної комбінації противірусних препаратів прямої дії – софосбувір 400 мг і велпатасвір 100 мг 1 раз на добу внутрішньо. Тривалість терапії за обома схемами становила 12 тиж.

Вірусологічну ефективність АРТ контролювали за рівнем вірусного навантаження (ВН) ВІЛ кожні 3 міс. Протягом першого року від початку лікування, далі – кожні 6 міс., імунологічну відповідь оцінювали кожні 3 міс.

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ГЕПАТИТІВ В І С В УКРАЇНІ ТА У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

За даними Європейського центру з контролю і профілактики захворюваності та Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, регіон Східної Європи та Центральної Азії, до якого територіально належить Україна, єдиний у світі, де продовжує зростати кількість нових випадків ВІЛ-інфекції та смертей від СНІДу.

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні на сучасному етапі характеризується переважним ураженням осіб працездатного віку зі зростанням частки вікової групи старше 50 років серед нових випадків захворювання. ВІЛ-інфекція все ще залишається сконцентрованою у ключових щодо інфікування ВІЛ групах населення.

Згідно з офіційними статистичними даними, за період 1987–2021 рр. в Чернівецькій області офіційно зареєстровано 2567 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, зокрема 756 випадків захворювання на СНІД, 260 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом, і 411 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

Сьогодні ця область належить до регіонів з низьким рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію та низьким рівнем смертності від захворювань, зумовлених СНІДом.

Протягом останніх років показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію залишається приблизно на одному рівні (табл. 3.1).

Станом на кінець 2021 р. в Чернівецькій області зареєстровано 979 ВІЛ-інфікованих (показник 108,6 на 100 000 населення), та 288 з діагнозом СНІД (показник 31,9 на 100 000 населення). Зазначені показники втричі нижчі від середніх по Україні.

Найвищі рівні поширеності ВІЛ-інфекції зареєстровано в Герцаївському районі (304,3 на 100 тис. населення), м. Новодністровськ (229,0), м. Чернівці (165,9) та Сторожинецькому районі (114,6 на 100 тис. населення, табл. 3.2).

Таблиця 3.1. – Захворюваність на ВІЛ-інфекцію в Україні та Чернівецькій області у 2019-2021 рр.

Регіон	Рік								
	2019			2020			2021		
	абс. число	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. число	на 100 тис.	темп приросту, %	абс. число	на 100 тис.	темп приросту, %
Чернівецька область	911	100,7	11,1	950	105,1	9,3	979	108,6	7,9
Україна	141 371	333,3	7,2	142 061	336,5	7,0	135 902	355,1	8,4

Поширеність ВІЛ-інфекції у м. Новодністровськ пов'язана з такими факторами: велика кількість молодих людей, які вживають ін'єкційні наркотики, відсутність профілактичних програм у місті, географічне розташування міста (на межі двох областей та Молдови), і звичайно, великий рівень безробіття.

Інфікування ВІЛ серед вагітних за кодом 109.1 (обстежені первинно) становить 0,06 %. Цей показник достатньо точно відображає інфікування загального населення, і є значно нижчий, ніж по Україні.

Світовий досвід свідчить, що СІН найбільш уразливі до ВІЛ, і поширення інфекції серед них відбувається з найбільшою швидкістю. Треба визнати, що в умовах концентрованої стадії епідемії вирішальну роль у визначенні подальшого розвитку епідемії ВІЛ-інфекції відіграють масштаби та якість заходів з профілактики серед осіб із груп населення високого ризику інфікування ВІЛом та серед їхніх статевих партнерів.

Серед ВІЛ-інфікованих осіб в області, як і раніше, переважають чоловіки. Частка жінок в 2021р. складала 43 %. Чоловіки були і є рушійною силою споживачів ін'єкційних наркотиків. Відповідно, у відсотковому співвідношенні ВІЛ-інфіковані чоловіки переважають над ВІЛ-інфікованими жінками, які вживають ін'єкційні наркотики.

Таблиця 3.2. – Захворюваність на ВІЛ-інфекцію у різних регіонах Чернівецької області на кінець 2021 р.

Регіон	Захворюваність на ВІЛ-інфекцію, на 100 тис. населення
Вижницький район	97,2
Герцаївський район	304,3
Глибоцький район	112,1
Заставнівський район	118,1
Кіцманський район	98,7
Кельменецький район	112,3
Новоселицький район	93,9
Путильський район	93,9
Хотинський район	99,6
Сторожинецький район	114,6
Сокирянський район	99,3
м. Новодністровськ	229,0
м. Чернівці	165,9
Чернівецька область	108,6

У віковій структурі нових випадків ВІЛ-інфекції переважають особи у віці 25-49 років. Сьогодні це становить 66 % від усіх нових випадків ВІЛ (рис. 3.1). Епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу вражає найбільш працездатну і репродуктивну частину населення, що може призвести до посилення і загострення негативних демографічних і соціально-економічних тенденцій. У 2021 р. зареєстровано 9 людей віком ≥ 50 років, які інфіковані ВІЛом. Це радше свідчить про давність інфікування. Відповідно ці люди, ймовірно, інфіковані вже багато років.

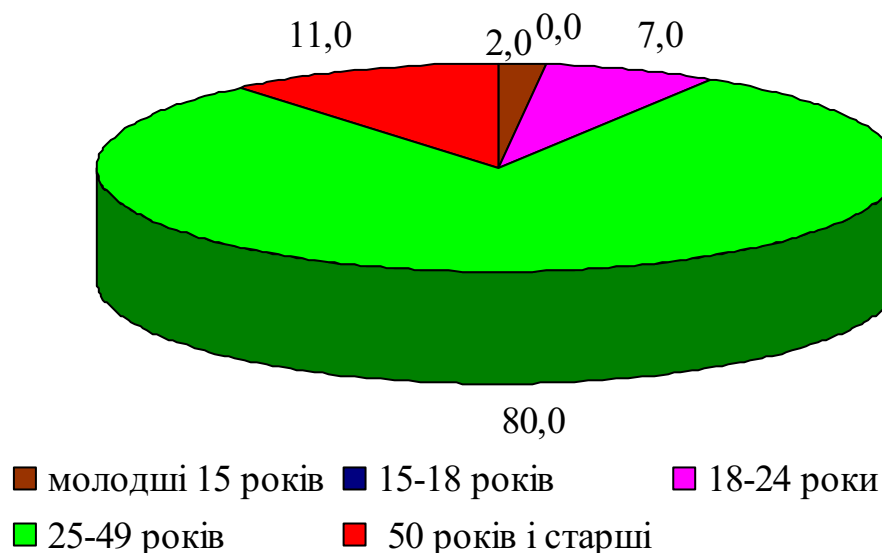


Рис. 3.1. – Вікова структура нових випадків ВІЛ-інфекції у Чернівецькій області (у %).

Згідно з рекомендаціями ЮНЕЙДС і ВООЗ, інфікованість ВІЛ серед вікової групи (15-24 років) достатньо точно відображає рівень нових випадків зараження. У 2021 р. спостерігається тенденція до зниження із 7 осіб (2018 р.) до 0 (2021 р.) ВІЛ-інфікованих у віці 15-24 роки. Це дозволяє стверджувати про ефективність проведених в регіоні профілактичних програм і заходів із зниження ризикованої поведінки серед молоді.

У структурі шляхів передачі ВІЛ і далі зростає частка статевого шляху (94 %), проте актуальність парентерального шляху передачі збудника під час введення наркотичних препаратів залишається високою, незважаючи на тенденцію до зниження (3,6 %).

Попри збільшення частки статевого шляху передачі ВІЛ, не можна недооцінювати участі СІН у розвитку епідемії ВІЛ-інфекції. Вони, як і раніше, залишаються групою ризику стосовно інфікування ВІЛ і серед них так само поширений статевий шлях передачі інфекції: від СІН до їх статевих партнерів, які не

є споживачами ін'єкційних наркотиків.

Незважаючи на зусилля і прогрес щодо збільшення кількості ЛЖВ, які отримують лікувальні та профілактичні послуги, все ж таки ще не можна зупинити або суттєво знизити інтенсивність епідемічного процесу ВІЛ-інфекції.

Зараз у Чернівецькій області на обліку перебуває лише 70 % (979 із 1400 осіб), отримують АРТ лише половина – 660 осіб із 1260, 485 має невизначене вірусне навантаження. Такі результати не є достатніми, щоб зупинити епідемію ВІЛ-інфекції.

За результатами епідеміологічного моніторингу за ВІЛ-інфекцією у регіоні в 2021 р., слід виділити основні проблемні питання, які заслуговують на увагу:

- пізня діагностика ВІЛ. Третя частина від усіх вперше виявлених осіб діагностована III та IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції;

- низький доступ до тестування на ВІЛ осіб з галюцинаторно-параноїдними розладами у лікувально-профілактичних закладах. Як правило, це здійснюється завдяки НУО;

- показник охоплення ВІЛ-позитивних осіб медичним обліком від кількості виявлених становить майже $\frac{3}{4}$ від усіх ВІЛ-позитивних осіб. Проте, близько 25 % їх не взяті під медичний нагляд та не отримують належного лікування. Основна причина – неякісне перед- та післятестове консультування;

- низька частка ВІЛ-інфікованих осіб, які переспрямовані з НУО, серед вперше зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції у 2021 р. До тестування на ВІЛ не залучаються нові особи з ризикованою поведінкою, які не є клієнтами НУО.

Серед причин смерті, зумовлених СНІДом, найбільша частка належала туберкульозу (39,0-51,2 %), тяжким бактерійним інфекціям (15,2-18,1 %), токсоплазмозу головного мозку (3,5-5,1 %). Серед інших причин смерті, які не пов'язані з ВІЛ/СНІДом, найчастіше виявлялися гепатити В і С, ускладнені цирозом печінки. У динаміці частка смертей, пов'язаних із гепатитами В і С, зростала з 4,0 % у 2002 р. до 46,7 % у 2011 р., а з 2012 р. поступово знизилася – до 7,5 % у 2021 р. і продовжує впливати на показники смертності ВІЛ-інфікованих осіб. Позитивні зміни щодо зниження смертності від гепатитів В і С пояснюються розширенням

доступу до противірусної терапії ХГС за рахунок Державної цільової програми та Програми Міжнародного Альянсу громадського здоров'я.

Як відомо, гепатит В та С є причиною 96 % усіх випадків смертей, зумовлених гепатитами. За даними ВООЗ, близько 325 млн людей у світі живуть із хронічною інфекцією, спричиненою HBV або HCV. Згідно зі статистичною інформацією, 1 491 074 українців хворіють на гепатит С та 621 281 – на гепатит В. Водночас під медичним наглядом з гепатитом С перебуває лише приблизно 6,2 % осіб, а з гепатитом В ще менше – 3 % [188].

Епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С в Україні та на території Чернівецької області вивчені за період з 2011 по 2021 рр. з використанням відомих і апробованих в епідеміологічних дослідженнях математико-статистичних методів і прийомів.

На Буковині, як і в сусідніх областях, до 2010 р. поширення ВІЛ-інфекції було доволі «активним». У 2010 р. намітилося помірне зниження захворюваності. У 2008 р. в Україні відбулась зміна домінуючих шляхів передачі ВІЛ зі штучного парентерального при вживанні ін'єкційних наркотиків на статевий, переважно при гетеросексуальних контактах, який продовжує набувати все суттєвішого епідемічного значення. Як вже було зазначено, аналіз основних сучасних шляхів інфікування ВІЛом у Чернівецькій області тотожний загальноукраїнській закономірності та вказує на зниження частки ін'єкційного шляху (із 38,0 % в 2011 р. до 21,0 % у 2021 р.) при зростанні відсотка гіпотетичного статевого шляху інфікування (відповідно з 23,5 до 33,6 %).

Аналіз структури багаторічної динаміки захворюваності гепатитами В і С в Україні дозволяє констатувати, що прояви епідемічного процесу при гепатиті В характеризувалися достовірним зниженням показника захворюваності гострою формою (середньорічний спад становив 16,3 %) і відзначено зменшення кількості хронічних носіїв HBsAg. На цьому фоні показник захворюваності ХГВ достовірно збільшувався із середньорічною швидкістю приросту +10,4 %. При гепатиті С абсолютне зниження показника захворюваності гострим гепатитом С становило - 42,5 на 100 тис. населення із середньорічною швидкістю спаду -3,6 %. Зазначене

зниження супроводжувалося помітним зростанням захворюваності ХГС із середньорічним приростом +11,7 %, що було в 1,8 разу значніше, порівняно зі зростанням показника захворюваності ХГВ.

Зростання числа ВІЛ-інфікованих в асоціації з ХГВ і ХГС стали реєструвати від початку 2000 р. Зіставлення показників поширеності HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції дозволяє констатувати, що є одні й ті ж тенденції в ході епідемічного процесу при зазначених нозологічних формах. Звернена увага на епідеміологічний синергізм, тобто зростання числа інфікованих HCV і ВІЛ серед СІН. Коефіцієнт кореляції між показниками захворюваності нині становить $r=0,936$.

Ураховуючи вплив ускладнень вірусних гепатитів на наслідки ВІЛ-інфекції, ми проаналізували епідеміологічні характеристики ХГС і виявили, що протягом останніх років у Чернівецькій області захворюваність ХГС неодмінно зростала – з 7,77 на 100 тис. населення в 2019 р. до 18,37 на 100 тис. населення у 2021 р., тобто за останні 3 роки цей показник зріс майже в 2,4 разу. Аналогічну динаміку мали показники захворюваності ХГС в Україні, однак, обласні показники поступаються загальнодержавним в 1,9-2,4 разу.

Захворюваність на ХГС у динаміці зросла в усіх районах Чернівецької області та у 2021 р. реєструвалася найвищою у м. Чернівці (26,2 на 100 тис. населення), і Новодністровськ (24,2 на 100 тис. населення), а також у Сторожинецькому районі (23,1 на 100 тис. населення). Згідно з аналізом даних Єдиного реєстру хворих на хронічні вірусні гепатити, серед хворих на ХГС переважали чоловіки (62,8 %) та особи старше 40 років (56,4 %). За генотипами HCV виявили переважання 1-го (60,2 %), який траплявся в 1,8 разу частіше за 3-й (33,3 %) та в 13,4 – за 2-й (4,5 %).

Ми звернули увагу на те, що найвищі показники поширеності ВІЛ-інфекції та ХГС реєструвалися в м. Чернівці й районах області, які розташовані навколо обласного центру і великих трас загальнодержавного та обласного значення. Ці дані свідчать про високу концентрацію в зазначених місцях осіб із ризикованою поведінкою та їх стимулювальний вплив на активність епідемічного процесу обох інфекцій. Привертала увагу невідповідність у реєстрації показників поширеності ВІЛ-інфекції та ХГС в окремих районах, зокрема Герцаївському, де реєструвалися

найвищі показники поширеності ВІЛ-інфекції (304,3 на 100 тис. населення) на фоні низьких щодо ХГС (7,4 на 100 тис. населення). В інших районах області реєстрували стабільно низькі показники поширеності як ВІЛ-інфекції, так і ХГС, що вказує на недостатнє охоплення тестуванням осіб із груп ризику і загального населення.

Проведений аналіз поставив також питання про необхідність дослідження епідеміологічних характеристик ВІЛ/НВВ/НСV-коінфекції в регіоні й розробки спільних профілактичних заходів. Аналіз епідеміологічних характеристик когорти ВІЛ/НВВ/НСV-коінфікованих у Чернівецькій області показав, що між ними і ВІЛ-моноінфікованими є суттєві відмінності. Встановили тенденцію до більшої частки чоловіків у групі коінфікованих (62,6 %), а у групі ВІЛ-моноінфікованих – жінок (70,2 %). ВІЛ/НСV-коінфіковані виявилися достовірно старшими (Me – 38,0 років), ніж ВІЛ-моноінфіковані (Me – 29,0 років) ($p < 0,05$) та мали більшу тривалість інфікування ВІЛ – ($2,66 \pm 0,29$) проти ($1,18 \pm 0,15$) років ($p < 0,05$) у групі ВІЛ-моноінфікованих. Парентеральний шлях інфікування ВІЛ виявився домінуючим у переважної частини коінфікованих осіб (77,5 %), тоді як ВІЛ-моноінфіковані частіше вказували на гіпотетичний статевий – 90,5 %. Привертало увагу те, що у ВІЛ/НСV-коінфікованих при встановленні діагнозу та взятті на облік частіше діагностували III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції (58,4 %), натомість в осіб із ВІЛ-моноінфекцією – I і II (69,6 %). Відповідно й середні показники $CD4^+$ -Т-лімфоцитів на первинному обстеженні виявилися нижчими в коінфікованих в 1,5 рази ($p < 0,05$). За допомогою аналізу в динаміці встановлено, що частка ВІЛ/НСV-коінфікованих серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишалася сталою – 2,6-4,9 %, незважаючи на зменшення частки людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), з 32,5 % у 2011 р. до 19,6 % у 2021 р. та за неухильного зростання частки ВІЛ/НСV-коінфікованих серед осіб з гіпотетичним статевим шляхом передачі ВІЛ (з 14,2 % у 2011 р. до 26,2 % у 2021 р.). Цей факт з урахуванням переважання частки чоловіків у когорті коінфікованих може опосередковано свідчити про активне залучення в епідемічний процес ВІЛ/НСV-коінфекції жінок комерційного сексу і чоловіків, які мають секс із чоловіками.

Отримані дані вказують на необхідність зміни концепції епідеміологічного

нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-інфекцію, ХГВ і ХГС усіх верств населення та внесення кардинальних змін у систему профілактики, зокрема впровадження разом із заходами щодо традиційних груп ризику нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення, особливо молодь.

Резюме

На Буковині, як і в сусідніх областях, до 2010 р. поширення ВІЛ-інфекції було доволі «активним», в 2010 р. намітилося помірне зниження захворюваності. Аналіз основних сучасних шляхів інфікування ВІЛ у Чернівецькій області тотожний загальноукраїнській закономірності та вказує на зниження частки ін'єкційного шляху (із 38,0 % в 2011 р. до 21,0 % у 2021 р.) при зростанні відсотка гіпотетичного статевого шляху інфікування (відповідно з 23,5 до 33,6 %).

Аналіз структури багаторічної динаміки захворюваності гепатитами В і С дозволяє констатувати, що прояви епідемічного процесу при гепатиті В характеризувалися достовірним зниженням показника захворюваності гострою формою (середньорічний спад становив 16,3 %) і відзначено зменшення кількості хронічних носіїв HBsAg. На цьому фоні показник захворюваності ХГВ достовірно збільшувався із середньорічною швидкістю приросту +10,4 %. При гепатиті С абсолютне зниження показника захворюваності гострим гепатитом С становило -42,5 на 100 тис. населення із середньорічною швидкістю спаду -3,6 %. Зазначене зниження супроводжувалося помітним зростанням захворюваності ХГС із середньорічним приростом +11,7 %, що було в 1,8 разу значніше, порівняно зі зростанням показника захворюваності ХГВ.

Зростання числа ВІЛ-інфікованих в асоціації з ХГВ і ХГС стали реєструвати від початку 2000 р. Зіставлення показників поширеності HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції дозволяє констатувати, що є одні й ті ж тенденції в ході епідемічного процесу при зазначених нозологічних формах. Звернена увага на епідеміологічний синергізм, тобто зростання числа інфікованих HCV і ВІЛ серед СІН. Коефіцієнт кореляції між показниками захворюваності нині становить $r=0,936$.

Протягом останніх років у Чернівецькій області захворюваність ХГС неодмінно зростала – з 7,77 на 100 тис. населення в 2019 р. до 18,37 на 100 тис. населення у 2021 р., тобто за останні 3 роки цей показник зріс майже в 2,4 разу. Аналогічну динаміку мали показники захворюваності ХГС в Україні, однак, обласні показники поступаються загальнодержавним в 1,9-2,4 разу.

Аналіз епідеміологічних характеристик когорти ВІЛ/НВВ/НСV-коінфікованих у Чернівецькій області показав, що між ними і ВІЛ-моноінфікованими є суттєві відмінності. Встановили тенденцію до більшої частки чоловіків у групі коінфікованих (62,6 %), а у групі ВІЛ-моноінфікованих – жінок (70,2 %). ВІЛ/НСV-коінфіковані виявилися достовірно старшими (Me – 38,0 років), ніж ВІЛ-моноінфіковані (Me – 29,0 років) ($p < 0,05$) та мали більшу тривалість інфікування ВІЛ – ($2,66 \pm 0,29$) проти ($1,18 \pm 0,15$) років ($p < 0,05$) у групі ВІЛ-моноінфікованих. Парентеральний шлях інфікування ВІЛ виявився домінуючим у переважної частини коінфікованих осіб (77,5 %), тоді як ВІЛ-моноінфіковані частіше вказували на гіпотетичний статевий – 90,5 %. Частка ВІЛ/НСV-коінфікованих серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишалася сталою – 2,6-4,9 %, незважаючи на зменшення частки людей, які вживають ін'єкційні наркотики.

Отримані дані вказують на необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-інфекцію, ХГВ і ХГС усіх верств населення та внесення кардинальних змін у систему профілактики, зокрема впровадження разом із заходами щодо традиційних груп ризику нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення, особливо молодь.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ВИСЛІДИ І РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ МАРКЕРІВ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

4.1. Хронічна HBV-інфекція у ВІЛ-інфікованих

Під спостереженням перебувало 100 хворих на хронічний гепатит В: 50 осіб з діагнозом ХГВ (1-а група) і стільки ж мали ХГВ із супутньою ВІЛ-інфекцією (2-а група). Основні характеристики пацієнтів обох груп представлені в таблиці 4.1.

Серед досліджених хворих переважали молоді люди віком від 20 до 30 років, більшість з яких – чоловічої статі. 8 з 50 пацієнтів – $(16,0 \pm 5,2)$ % з HBV-моноінфекцією внутрішньовенно вживали ПАР, і більшість з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією – 44 особи – $(88,0 \pm 4,6)$ % 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 врахування 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: $(80,0 \pm 5,7)$ проти $(62,0 \pm 6,9)$ % ($p < 0,05$). Лише у деяких пацієнтів розвивалися прояви холестазу (свербіж, знебарвлення випорожнень, стеаторея), а також траплялися позапечінкові прояви, зокрема вузликовий периартеріт і гломерулонефрит.

Таблиця 4.1 – 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 периартеріт	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 HBV, 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.

Відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше при HBV-моноінфекції, ніж при ХГВ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією – (28,0±6,3) % проти

($8,0 \pm 3,8$) % ($p < 0,01$). Статистично вагомо рідше був встановлений помірний фіброз печінки (F2) у хворих на ХГВ – ($20,0 \pm 5,7$) %, ніж при комбінованій ХГВ+ВІЛ-інфекції – ($38,0 \pm 6,9$) % ($p < 0,05$). За епідеміологічними даними можна було припустити значно триваліше інфікування HBV при моноінфекції – ($19,4 \pm 3,8$) року проти ($10,2 \pm 2,3$) року при HBV+ВІЛ-коінфекції ($p < 0,05$). Попри це, цироз печінки (F4) з притаманними для нього симптомами встановлений лише у 4 – ($8,0 \pm 3,8$) % представників першої групи і аж в 11 – ($22,0 \pm 5,9$) % – другої ($p < 0,05$, табл. 4.1).

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 середній 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 з 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. 4.2).

Таблиця 4.2 – Ступінь фіброзу печінки при ХГВ 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% \pm m%	n	M% \pm m%
F0	0	0,0 \pm 0,0	4	100,0 \pm 0,0
F1	1	9,1 \pm 8,7	10	90,9 \pm 8,7
F2	3	15,8 \pm 8,4	16	84,2 \pm 8,4
F3	4	80,0 \pm 17,9	1	20,0 \pm 17,9
F4	11	100,0 \pm 0,0	0	0,0 \pm 0,0

Перехрест кривих частоти різних ступенів фіброзу печінки за шкалою METAVIR залежно від глибини імунодефіциту припадає на рівень F2-F3 (рис. 4.1).

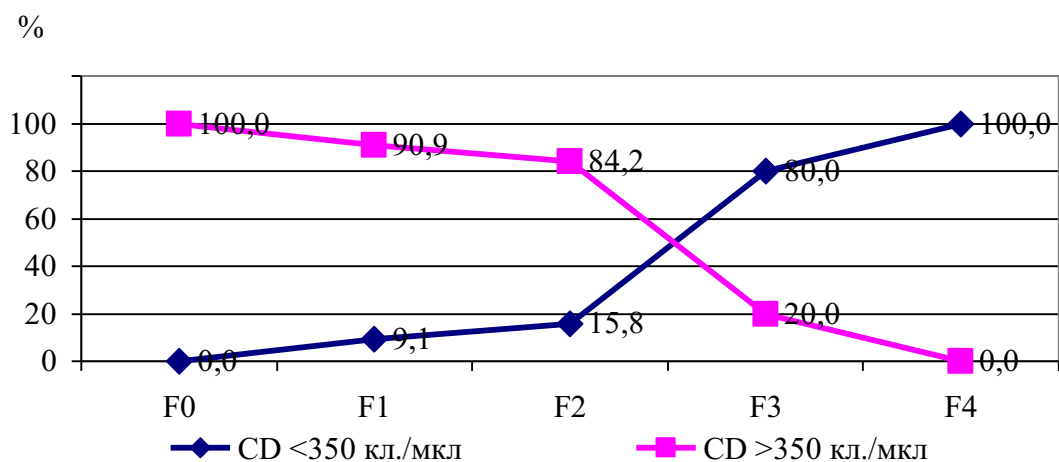


Рис. 4.1 – Частота різних ступенів фіброзу печінки за шкалою METAVIR при ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції залежно від глибини імунодефіциту.

При кореляційному аналізі був 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.

Діагноз хвороби був підтверджений виявленням HBsAg, ДНК HBV, HBeAg, HBcor антитіл сумарних при відсутності HBcor IgM разом з анти-HBe антитілами протягом 12 тиж., а також анти-HIV (в імунному блоті) – у пацієнтів II групи. Усі пацієнти були обстежені на анти-HIV уперше і вперше ж їм був виставлений діагноз ВІЛ-інфекції.

Частина хворих консультована лікарем-психотерапевтом з наданням лікувальної допомоги.

З метою визначення поширеності маркерів теперішньої, перенесеної або «прихованої» HBV-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію були проаналізовані 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 %). В цілому, за даними амбулаторних карт пацієнтів, маркери поточної HBV-інфекції виявлені у 61 (53,5 %) хворого на ВІЛ-інфекцію, який перебував на обліку. Детальне обстеження цих осіб показало, що 8 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 була чоловіками (73,8 %), середній вік пацієнтів – (34,3±2,1) рік. 42 хворих (68,9 %) були споживачами внутрішньовенних ПАР. 11 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. (в середньому 14,5 міс.), у схему якої входив ламівудин.

Маркери перенесеної HBV-інфекції (анти-HBcor IgG) виявлені у 35 зі 114 хворих (30,7 %), у тому числі анти-HBe знайдені в 15 з 35 пацієнтів (42,9 %). В 1 з 15 HBsAg-негативних хворих (6,7 %) з анти-HBcor IgG і анти-HBe виявлена ДНК HBV (<60 МО/мл). Жоден хворий з 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 РНК HCV. Частота виявлення маркерів HBV і HCV в аналізованих хворих представлена на рисунку 4.2.

Виявлення генетичного матеріалу HBV разом з 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.

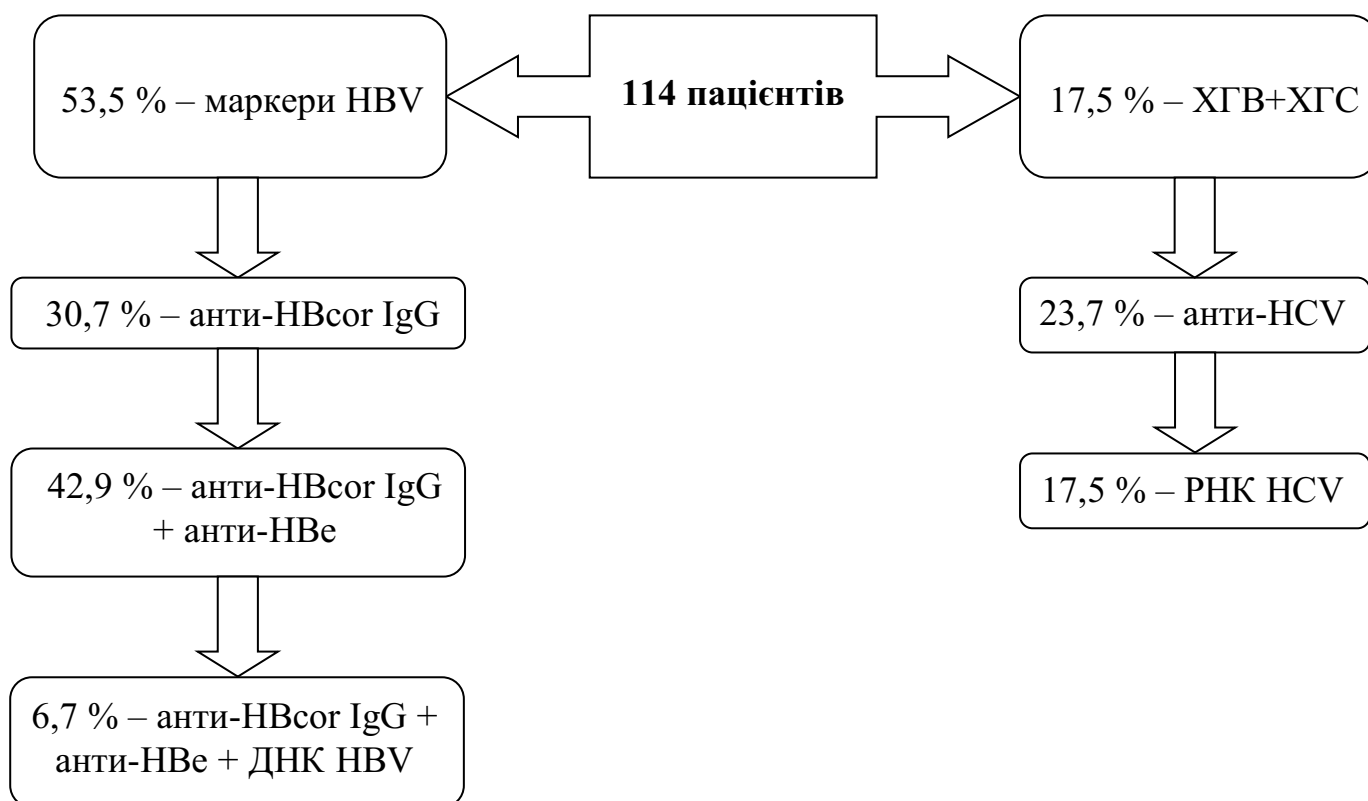


Рис. 4.2 – Частота реєстрації маркерів HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Отже при виявленні анти-HBcor, 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 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 з 27 пацієнтів був виявлений HBeAg. Тривалість спостереження становила 6-9 міс. ДНК HBV зникла у 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 4 випадках з'явилися анти-HBs. Ще у 12 пацієнтів через 6-9 міс. лікування відмічено зниження рівня реплікації ДНК HBV на 2-3 lg МО/мл. Серйозних побічних реакцій на терапію не було. Разом з тим достовірного впливу лікування на реплікацію РНК ВІЛ не виявили.

Для ілюстрації наводимо витяг з амбулаторної карти пацієнта.

Хворий С., 28 років, звернувся в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, схуднення до 7 кг за місяць, відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці, підвищення температури тіла до 37,6 °С, рідкі випорожнення більше 2 разів на добу протягом трьох місяців, ослаблення пам'яті.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2016 р. У минулому – активний ін'єкційний наркоман.

При об'єктивному обстеженні: вгодованість знижена, синці під очима. Слизові оболонки ротової порожнини гіперемовані, вкриті білими нашаруваннями, що знімаються шпателем і швидко відновлюються. Шкіра суха, з численними папулами і розчухами на тулубі і кінцівках. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні лімфатичні вузли, нечутливі при пальпації, щільні.

З боку серцево-судинної системи: пульс 80 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 60 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт здутий, помірно болючий в епігастрії і в навколупупкової ділянці. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2 см за рахунок її лівої частки. Пальпується нижній полюс селезінки.

Випорожнення рідкі, 2-4 рази на добу протягом 3 місяців.

Загальний аналіз крові: ер. – $2,9 \times 10^{12}$ л⁻¹, гем. – 115 г/л, КП – 0,9; лейкоц. – $4,1 \times 10^9$ л⁻¹, еоз. – 1 %, п. – 9 %, с. – 65 %, л. – 14 %, м. – 11 %; ШОЕ – 24 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 24 мкмоль/л, АЛАТ – 62,3 од./л,

АсАТ – 69,2 од./л, ГГТ 58,5 од./л. Методом ELISA виявлено HBsAg та HBeAg, ПЛР кількісна засвідчила ДНК HBV $2,36 \times 10^4$ МО/мл.

Станом на березень 2018 р. кількість CD4⁺-лімфоцитів, встановлена проточним цитофлюориметром, становила 434 кл./мм³ (33,6% норми). Навантаження ВІЛ – 221 тис. копій РНК/мл плазми крові.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, клінічна стадія III (В.20.4). Хронічний гепатит В з помірною біохімічною активністю. Папульозний сверблячий дерматит. Рецидивний кандидоз ротової порожнини.

У березні 2018 р. розпочав АРТ у складі тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренз.

Лікування переносив задовільно і через 6 міс. загальний стан суттєво покращився: відновився апетит, випорожнення в нормувалися, пацієнт поправився на 3 кг.

При об'єктивному обстеженні: лімфаденопатія утримується, однак температура тіла впродовж доби не піднімається вище 37,0°C. Пульс 80 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст. При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, не болючий; печінка збільшена на 1 см, селезінка не пальпується.

Загальний аналіз крові: ер. – $3,2 \times 10^{12} \text{л}^{-1}$, гем. – 126г/л; лейкоц. – $4,8 \times 10^9 \text{л}^{-1}$, еоз. – 2%, п. – 7%, с. – 66%, л. – 18%, м. – 7%; ШОЕ – 19мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 16 мкмоль/л, АЛАТ – 40,4 од./л, АсАТ – 36,5 од./л, ГГТ 37,6 од./л. HBsAg, HBeAg, ДНК HBV не виявлено. Встановлено появу анти-HBs та анти-HBcor, що вказує на досягнення елімінації HBV. Разом з тим кількість CD4⁺-лімфоцитів перебувала на рівні 445 кл./мм³ (34,5 % норми), а навантаження ВІЛ знизилося незначно, становлячи 198 тис. копій РНК/мл.

Таким чином, застосована АРТ першого ряду через 6 міс. лише незначно знизивши ВН ВІЛ і покращивши рівень CD4⁺-лімфоцитів, забезпечила елімінацію HBV із досягненням одужання від ХГВ.

Зважаючи на рідкісну реєстрацію гепатиту D (ГD) у попередні роки, відповідне обстеження до теперішнього часу не входить у план первинного скринінгу на маркери вірусних гепатитів у хворих нашої клініки. Показаннями для обстеження на ГD 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-HBcor IgM 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 %) з 50 пацієнтів (обоє чоловіки віком 23 і 34 роки, які вживали внутрішньовенно ПАР) з 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-моноінфекцію супутньої HDV-інфекції не виявили.

Нині в Україні немає офіційних статистичних даних про захворюваність ГD, тож істинні масштаби його поширення невідомі. Припускаємо, що теперішній рівень захворюваності ГD 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 ГD 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 ГD.

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.

4.2. Хронічна HCV-інфекція у ВІЛ-інфікованих

Під спостереженням було 197 хворих на хронічний гепатит С: у 71 діагностовано хронічну HCV-моноінфекцію, у 77 – ще й супутню ВІЛ-інфекцію, 31 особа мала мікст-інфекцію у вигляді ХГВ+ХГС, а 18 – ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекція. Діагноз ХГС був виставлений на підставі анамнезу, ациклічного перебігу хвороби, клініко-лабораторних даних, отриманих при обстеженні та спостереженні за пацієнтами. Основні характеристики зазначених хворих представлені в таблиці 4.3.

Як і в інших групах, більшість хворих становили чоловіки молодого віку. Аналіз основних клінічних синдромів показав, що в цілому ХГС в усіх групах хворих зберігає типову клінічну картину. Щоправда через скупість клінічних проявів тільки при цілеспрямованому опитуванні встановили, що такі клінічні прояви як астеновегетативний та диспептичний синдроми достовірно частіше турбували хворих на комбіновану HCV- і ВІЛ-інфекцію, ніж тільки на ХГС – (79,2±4,6) % і (83,1±4,3) % проти (64,8±5,7) % і (60,6±5,8)% відповідно ($p < 0,05-0,01$, табл. 4.3).

Гепатоспленомегалія також була найчастішою ознакою поєднаної HCV+ВІЛ та HBV+HCV+ВІЛ-інфекції – (72,7±5,1) % і (77,8±9,8)% відповідно. У той же час збільшення печінки і селезінки реєстрували тільки у кожного другого пацієнта з ХГС ($p < 0,05$). Приблизно з однаковою частотою в усіх групах хворих спостерігали такі симптоми, як зірчасті гемангіоми, долонну еритему, шкірний свербіж. Майже у кожного третього пацієнта з поєднанням ХГВ, ХГС і ВІЛ-інфекції встановили автоімунні позапечінкові прояви, зокрема синдром змішаної поліклональної кріоглобулінемії, а у кожної п'ятої такої особи – ще й зазвичай зумовлений нею шкірний некротизуючий васкуліт. Попри це статистично вагомої різниці у частоті таких проявів у різних групах хворих не виявили, що, ймовірно, пов'язано з малою кількістю пацієнтів в обговорюваній 4-й групі.

Таблиця 4.3 – Основні характеристики хворих на ХГС

Ознака	ХГС, n=71		ХГС+ВІЛ-інфекція, n=77		ХГВ+ХГС, n=31		ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекція, n=18		
	1	2	3	4	3	4	4		
Вік, років	28,1±1,7		30,3±1,5		29,6±2,4		32,6±2,6		
Стать: чол./жін.	54/17		44/33		25/6		11/7		
Астеновегетативний синдром	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	46	64,8±5,7* ²	61	79,2±4,6* ¹	18	58,1±8,9	12	66,7±11,1	
Диспептичний синдром	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	43	60,6±5,8* ²	64	83,1±4,3* ¹	22	71,0±8,1	13	72,2±10,6	
Гепатоспленомегалія	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	35	49,3±5,9* ^{2,4}	59	72,7±5,1* ¹	19	61,3±8,7	14	77,8±9,8* ¹	
Зірчасті гемангіоми	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	23	32,4±5,6	25	32,5±5,3	10	32,3±8,4	6	33,3±11,1	
Долонна еритема	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	7	9,9±3,5	10	13,0±3,8	4	12,9±6,0	3	16,7±8,8	
Свербіж шкіри	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	8	11,3±3,8	12	15,6±4,1	8	25,8±7,9	5	27,8±10,6	
Змішана кріоглобулінемія	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	9	12,7±4,0	14	18,2±4,4	5	16,1±6,6	5	27,8±10,6	
Васкуліт	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%	
	6	8,5±3,3	12	15,6±3,3	4	12,9±6,0	4	22,2±9,8	
Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR									
	F0	18	25,4±5,2* ₂	6	7,8±3,1* ^{1,3}	8	25,8±7,9* ₂	2	11,1±7,4
	F1	23	32,4±5,6	15	19,5±4,5	10	32,3±8,4	3	16,7±8,8
	F2	14	19,7±4,7* ₂	29	37,7±5,5* ^{1,3}	5	16,1±6,6* ₂	6	33,3±11,1
	F3	12	16,9±4,4	9	11,7±3,7	5	16,1±6,6	3	16,7±8,8
	F4	4	5,6±2,7* ²	18	23,4±4,8* ¹	3	9,7±5,3	4	22,2±9,8
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,3±5,5		14,3±8,8		16,6±9,4		26,4±15,3		
АлАТ, од./л	54,6±19,2		75,7±33,4		63,7±26,6		82,2±39,4		
АсАТ, од./л	50,3±18,5		61,5±21,9		70,2±24,9		67,6±31,1		
ГГТ, од./л	49,4±8,8		56,6±23,5		63,5±20,7		80,5±34,3		
ВН НСV, МО/мл	(5,91±0,99)×10 ⁵ * ^{2,3}		(3,42±0,67)×10 ⁶ * ^{1,3,4}		(1,26±0,48)×10 ⁴ * ^{1,2,4}		(6,33±0,71)×10 ⁵ * ^{2,3}		

Примітка. * – достовірна різниця (p<0,05-0,01) порівняно з групою хворих, позначеною надрядковою цифрою (1 – ХГС, 2 – ХГС+ВІЛ-інфекція, 3 – ХГВ+ХГС, 4 – ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекція).

Гепатоспленомегалія також була найчастішою ознакою поєднаної HCV+ВІЛ та HBV+HCV+ВІЛ-інфекції – $(72,7 \pm 5,1) \%$ і $(77,8 \pm 9,8) \%$ відповідно. У той же час збільшення печінки і селезінки реєстрували тільки у кожного другого пацієнта з ХГС ($p < 0,05$). Приблизно з однаковою частотою в усіх групах хворих спостерігали такі симптоми, як зірчасті гемангіоми, долонну еритему, шкірний свербіж. Майже у кожного третього пацієнта з поєднанням ХГВ, ХГС і ВІЛ-інфекції встановили автоімунні позапечінкові прояви, зокрема синдром змішаної поліклональної криоглобулінемії, а у кожної п'ятої такої особи – ще й зазвичай зумовлений нею шкірний некротизуючий васкуліт. Попри це статистично вагомої різниці у частоті таких проявів у різних групах хворих не виявили, що, ймовірно, пов'язано з малою кількістю пацієнтів в обговорюваній 4-й групі.

Аналіз розподілу пацієнтів за ступенем фіброзу печінки виявив відмінності. Так, у групах ХГС і ХГВ+ХГС відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше, ніж при ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією – $(25,4 \pm 5,2) \%$ і $(25,8 \pm 7,9) \%$ проти $(7,8 \pm 3,1) \%$ відповідно ($p < 0,01$). Майже тотожне співвідношення спостерігалось і для помірного ступеня фіброзу F2: його частка у групі хворих на ХГС+ВІЛ-інфекцію була в 1,9-2,3 разу вища, ніж серед ХГС-моноінфікованих, – $(19,7 \pm 4,7) \%$ ($p < 0,05$). Нарешті у $(23,4 \pm 4,8) \%$ хворих на HCV+ВІЛ-мікст-інфекцію процес перейшов у цироз печінки (F4) – значно частіше, ніж при HCV-моноінфекції – $(5,6 \pm 2,7) \%$ ($p < 0,01$), незважаючи на ймовірно триваліше інфікування HCV при моноінфекції (за епідеміологічними даними). Так, середня тривалість інфікування у зазначеній 1-й групі становила $(13,2 \pm 2,2)$, в 2-й – $(7,5 \pm 1,8)$ року ($p < 0,05$). Пацієнти зі ступенями фіброзу F1 та F3 виявлялися в усіх групах практично з однаковою частотою (рис. 4.3). Розподіл ступенів фіброзу печінки у групі хворих на ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекцію практично не відрізнявся від 2-ї групи, однак через недостатню кількість осіб статистично вагомої різниці не встановлено.

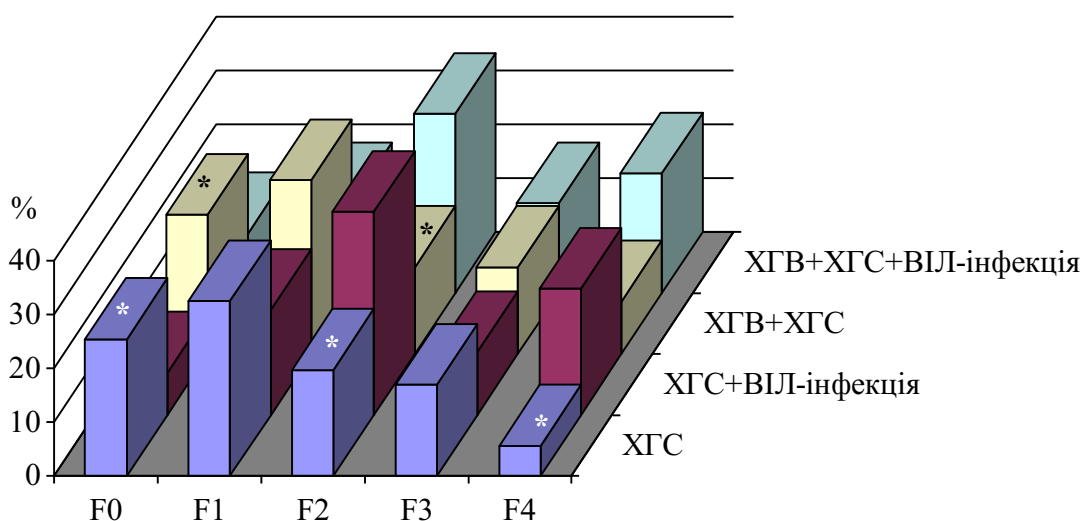


Рис. 4.3 – Розподіл хворих на ХГС у вигляді моно- та коінфекцій за стадіями фіброзу печінки за шкалою METAVIR (* – $p < 0,05$ порівняно з групою хворих на ХГС+ВІЛ-інфекцію).

Шляхом порівняльного аналізу лабораторних показників встановили, що зміни в хворих усіх груп у цілому були типовими для ХГС. Так, в усіх пацієнтів білірубіновий обмін практично не порушувався. А от помірний синдром цитолізу проявлявся в усіх випадках. Попри відсутність достовірної різниці, тенденція до вищої активності АлаТ, АсАТ і ГГТ помітна при комбінації ХГС з ВІЛ-інфекцією і, особливо, при поєднанні усіх трьох захворювань. Високий рівень ВН НСV ($>4,0 \times 10^5$ МО/мл) реєстрували в усіх групах, крім осіб з НВV+НСV-коінфекцією, причому найвищим цей показник був у групі хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції – $(3,42 \pm 0,67) \times 10^6$ МО/мл, а найнижчим при комбінації НВV- і НСV-інфекції – $(1,26 \pm 0,48) \times 10^4$ МО/мл ($p < 0,001$). Зазначений факт підтверджує відомий феномен інтерференції цих вірусів [189,190]. У пацієнтів тільки з ХГС і поєднанням усіх досліджуваних інфекцій ВН НСV утримувалося на рівні 5 Іg МО/мл.

Встановили залежність ступеня фіброзу печінки при ХГС у ВІЛ-інфікованих від ступеня імуносупресії. Так, при початковому рівні $CD4^+$ -Т-лімфоцитів ≤ 350

кл./мкл достовірно частіше, ніж при рівні >350 кл./мкл, визначали стадії фіброзу печінки F3-F4 ($r_s=0,231$, $p<0,001$, табл. 4.4). Подібний зв'язок, ймовірно, існує і при ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекції, однак через малу кількість пацієнтів у зазначеній групі довести його не вдалося.

Таблиця 4.4 – Ступінь фіброзу печінки при ХГС у ВІЛ-інфікованих залежно від рівня $CD4^+$ -Т-лімфоцитів ($n=77$)

Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR	Рівень $CD4^+$ -Т-лімфоцитів, кл./мкл			
	≤ 350 ($n=31$)		>350 ($n=46$)	
	n	M% \pm m%	n	M% \pm m%
F0	0	0,0 \pm 0,0	6	100,0 \pm 0,0
F1	1	6,7 \pm 6,5	14	93,3 \pm 6,5
F2	5	17,2 \pm 7,0	24	82,8 \pm 7,0
F3	7	77,8 \pm 13,9	2	22,2 \pm 13,9
F4	18	100,0 \pm 0,0	0	0,0 \pm 0,0

Перехрест кривих частоти різних ступенів фіброзу печінки за шкалою METAVIR при ХГС на фоні ВІЛ-інфекції залежно від глибини імунодефіциту припадає на рівень F2-F3 (рис. 4.4).

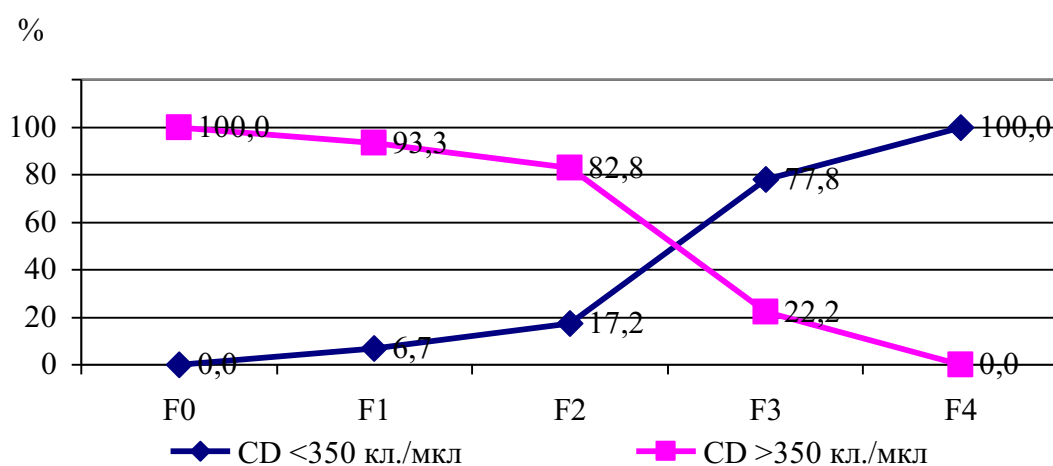


Рис. 4.4 – Частота різних ступенів фіброзу печінки за шкалою METAVIR при ХГС на фоні ВІЛ-інфекції залежно від глибини імунодефіциту.

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГС у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r = -0,80 \dots 0,92$, $p < 0,001$).

Оскільки, як відомо, у хворих на ВІЛ-інфекцію, які не отримують належної АРТ, з часом імунодефіцит очікувано лише наростає, то зазначений часовий інтервал також сприяє і прогресуванню фіброзу. Тому очевидно, що вплив на фіброз печінки зумовлений не лише ступенем імунодефіциту, але й часу персистенції HCV в організмі. Можна припустити, що початковий рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів ≤ 350 кл./мкл є одним з предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих із ХГС.

4.3. Висліди хронічних вірусних гепатитів при ВІЛ-інфекції

Для вивчення перебігу і вислідів хронічних гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було проведено ретроспективне псевдорандомізоване дослідження з глибиною в 5 років. Відібрано 114 медичних карт стаціонарного хворого (ВІЛ-інфекція в асоціації з гепатитами В і С), які були ушпиталені в інфекційне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні.

У результаті аналізу відібраних документів встановлено, що ВІЛ-інфікованих чоловіків з гепатитами В і С було 85 (74,6 %), а жінок – 29 (25,4 %), тобто відношення інфікованих ВІЛ чоловіків до жінок склало 3:1, що збігалось з гендерним розподілом ВІЛ-інфікованих на тодішньому етапі розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Чернівецькій області. Тривалість перебігу ВІЛ-інфекції від моменту виявлення анти-ВІЛ і верифікації діагнозу «ВІЛ-інфекція» становила від 1 до 8 років. На момент ушпиталення АРТ отримували 21,1 % пацієнтів. Майже половина пацієнтів (48,2 %) знали про діагноз «ВІЛ-інфекція»; але не відвідували лікаря в СНІД-центрі, а у 18,4 % діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений пізно, на IV клінічній стадії, і такі особи загинули від ВІЛ-асоційованих інфекцій впродовж року. Вживання наркотиків в анамнезі встановлене у 68,4 % хворих.

Аналіз відібраних історій хвороби показав, що ознаки цирозу печінки були виявлені у 15 пацієнтів (13,2 %). Іншим 50 хворим (43,8 %) був виставлений діагноз

ХВГ з помірною біохімічною активністю (рівень АЛТ перевищував 1,5-2 ВМН), а ще у 49 (43,0 %) – без біохімічної активності. Важливо, що частота виявлення ознак ЦП у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції склала 26,7 %, а в III-IV – 73,3 %, тобто ЦП на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Встановили, що частота загострення ХВГ у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції суттєво вища, а ремісії – нижча, ніж у I-II стадії – $(36,8 \pm 4,5) \%$ проти $(7,0 \pm 2,4) \%$ і $(35,1 \pm 4,5) \%$ і $(7,9 \pm 2,5) \%$ відповідно ($p < 0,001$). Частота цирозу печінки характеризувалася чіткою тенденцією до наростання з поглибленням імунодефіциту, хоча не супроводжувалася достовірністю, що, ймовірно, зумовлено недостатньою кількістю спостережень (табл. 4.5).

Частота реєстрації несприятливих вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із супутнім ХВГ або ЦП наведена в таблицях 4.6 і 4.7.

Таблиця 4.5 – Розподіл пацієнтів з цирозом печінки і хронічним вірусним гепатитом В і С у ВІЛ-інфікованих залежно від прогресу ВІЛ-інфекції

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Цироз печінки		Загострення ХВГ		Ремісія ХВГ		Загальна кількість	
	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%
I-II	4	3,5±1,7	8	7,0±2,4	40	35,1±4,5	52	45,6±4,7
III-IV	11	9,7±2,8	42	36,8±4,5*	9	7,9±2,5*	62	54,4±4,7
Всього	15	13,2±3,2	50	43,8±4,6	49	43,0±4,6	114	100,0±0,0

Примітка. * – достовірна різниця, порівняно з I-II клінічною стадією ВІЛ-інфекції (p<0,001).

Таблиця 4.6 – Частота летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з поєднаною ВІЛ-/HBV-/HCV-інфекцією

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Вислід					
	ремісія ХВГ			цироз печінки		
	абс. число	летальність		абс. число	летальність	
		абс. число	%		абс. число	%
I-II	52	5	4,4	4	1	0,9
III-IV	62	11	9,6	11	4	3,5
Всього	114	16	14,0	15	5	4,4

Розрахунок частоти вислідів у цироз печінки показав, що у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції ця величина дорівнювала 0,17, а у III-IV стадії – 0,33. Відносний ризик розвитку цирозу печінки у ВІЛ-інфікованих складав 0,52. Причому вірогідність летального вислуду при цирозі печінки у ВІЛ-інфікованих у I-II клінічній стадії дорівнювала 0,16, а у III-IV стадії – 0,29 при відносному ризику 0,63. Зниження відносного ризику летального вислуду з урахуванням стадії ВІЛ-інфекції – 0,32.

Таблиця 4.7 – Частота реєстрації різних форм хронічних гепатитів та їх вислідів у ВІЛ-інфікованих

Діагноз хвороби печінки	Кількість		З них померло	
	абс. число	%	абс. число	%
ХГВ, у т.ч. ХГВ+ХГD	45	39,5	7	33,3
ХГС	38	33,3	6	28,6
ХГВ+ХГС	16	14,0	3	14,3
Цироз печінки, асоційований з HBV і/або HCV	15	13,2	5	23,8
Всього	114	100,0	21	100,0

Аналіз 21 медичної карти стаціонарного хворого на ХВГ і ВІЛ-інфекцію, які померли, показав, що основне число летальних вислідів становили чоловіки (71,4%). Середній вік $38,0 \pm 2,0$ роки (від 22 до 54 років); усі померлі – особи працездатного віку (рис. 4.5).

Тривалість перебування у стаціонарі склала в середньому $14,3 \pm 2,5$ доби (від 3 до 28 діб).

Середня тривалість життя пацієнтів від моменту виявлення антитіл до ВІЛ становила $(3,4 \pm 0,6)$ року (від 4 міс. до 9 років). Така коротка середня тривалість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів була обумовлена великою кількістю уперше виявлених хворих вже у IV клінічній стадії.

Розподіл хворих за тривалістю життя від моменту виявлення антитіл до ВІЛ представлений в таблиці 4.8.

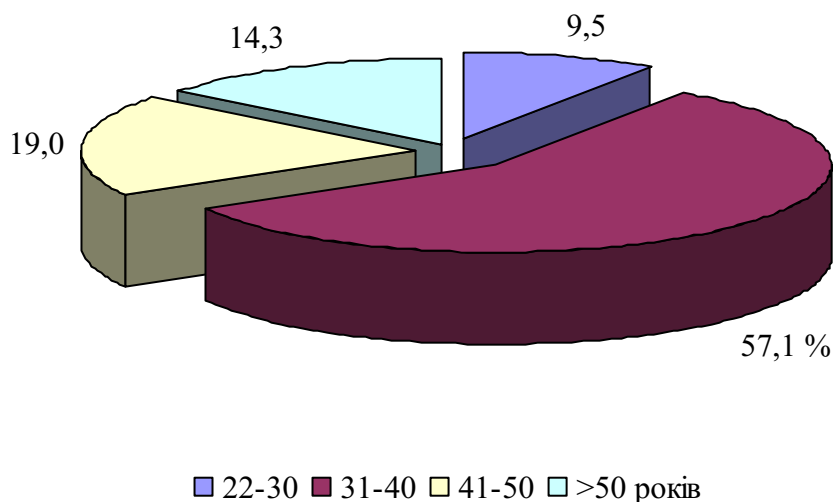


Рис. 4.5 – Вікова структура хворих на ХВГ і ВІЛ-інфекцію, які померли протягом 5 років.

Таблиця 4.8 – Розподіл ВІЛ-інфікованих пацієнтів за тривалістю життя від моменту виявлення антитіл до ВІЛ

Тривалість життя	Кількість	
	абс. число	%

Продовження табл. 4.8

до 1 року	5	23,8
від 1 до 5 років	9	42,9
від 5 до 9 років	7	33,3

Менше 1 року прожили 23,8 % хворих, що пов'язано з їх пізнім зверненням і виявленням ВІЛ-інфекції у цих пацієнтів на термінальній стадії хвороби.

Більше, ніж у половини (13 з 21) причинами смерті були СНІД-асоційовані захворювання (61,9 %). У структурі летальних вислідів від СНІД-індикаторних захворювань туберкульоз був провідною і єдиною причиною смерті у 6 померлих (46,1 %), в яких встановили генералізований перебіг недуги з ураженням внутрішніх органів і лімфовузлів. У таких осіб відзначали ураження трьох і більше органів. При

цьому майже завжди уражалися легені, лімфатичні вузли, селезінка і печінка, а у 2 людей було діагностовано ще й менінгіт і менінгоенцефаліт туберкульозної етіології. Причиною таких високих показників смертності від туберкульозу, очевидно, було пізнє звертання за медичною допомогою і розвиток туберкульозу в термінальній стадії ВІЛ-інфекції.

Друге місце серед померлих від СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз. Він став причиною смерті 4 пацієнтів (30,8 %). У 3 осіб патанатомічно встановлено токсоплазмоз головного мозку, в одній – генералізований токсоплазмоз (з ураженням головного мозку, серця). Як правило, висока летальність від церебрального токсоплазмозу була зумовлена рецидивами захворювання і резистентністю збудника до здійснюваної терапії.

У решти 3 пацієнтів (23,1 %) діагностували ураження центральної нервової системи неуточненої (ймовірно, герпетичної) етіології, а в одного з них (7,7 %) – ще й лімфосаркому.

Летальність, не пов'язана з наявністю СНІД-індикаторних захворювань, спостерігалася у 8 хворих (38,1 %). Серед них провідною причиною смерті була термінальна стадія цирозу печінки вірусної (НСV) і алкогольної етіології у 3 хворих (37,5 %).

У 2 (25,0 %) з обговорюваних 8 хворих діагностували інфекційний ендокардит. Ці особи були активними споживачами ін'єкційних наркотиків.

Також у 2 (25,0 %) пацієнтів із цієї групи реєстрували тяжку бактерійну пневмонію, а в одного (12,5 %) – рак печінки з метастазами.

Таким чином, серед 21 померлого хворого на ВІЛ-інфекцію більше, ніж у половині випадків (61,9 %) причинами смерті були СНІД-індикаторні захворювання. Туберкульоз був провідною причиною летального вислідку (46,1 %) ВІЛ-інфікованих хворих і перебігав переважно в генералізованій формі. Друге місце за частотою смертельних СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз (30,8 %) з ураженням головного мозку та інших органів. Менінгоенцефаліти неуточненої (ймовірно, герпетичної) етіології встановлені у 23,1 % померлих. Важливе місце в структурі летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів займає термінальна стадія

цирозу печінки змішаної етіології – вірусної та алкогольної (38,1 %). Розвиток тяжких бактерійних інфекцій – інфекційного ендокартиту, як наслідок інфікування при вживанні внутрішньовенних наркотичних препаратів, а також пневмонії стали причиною смерті у 4 хворих.

Загострення хронічних гепатитів В і С достовірно частіше встановлено у III-IV клінічній стадії супутньої ВІЛ-інфекції. За цієї ж обставини частіше реєструються й ознаки цирозу печінки, а летальні висліді займають одне з провідних місць у хворих на ВІЛ-інфекцію. Це вказує на необхідність перегляду тактики клінічного ведення цієї категорії пацієнтів.

Резюме

На підставі обстеження хворих на ХГВ і ХГВ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією встановили, що 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. Встановили сильну зворотну кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГВ у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,77...0,89$, $p<0,001$).

У 6,7 % хворих на ВІЛ-інфекцію виявили ДНК HBV разом з маркерами перенесеної HBV-інфекції без одночасного знаходження 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 ПЛР.

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 з 27 пацієнтів – появу анти-HBs.

Встановили, що 4,0 % хворих на ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції ко- або

суперінфіковані HDV, що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці.

Для ХГС характерний зазвичай без- або малосимптомний перебіг. Однак при цілеспрямованому дослідженні встановили, що ряд клінічних і лабораторних проявів (астеновегетативний та диспептичний синдроми, гепатоспленомегалія, кріоглобулінемія, шкірний некротизуючий васкуліт) частіше реєструється у хворих на комбіновану HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекцію, ніж тільки на ХГС. Вірусне навантаження HCV було найвищим у групі хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції, а найнижчим при комбінації HBV- і HCV-інфекції.

Виявили відмінності при аналізі розподілу пацієнтів за ступенем фіброзу печінки. Так, у групах ХГС і ХГВ+ХГС відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше, ніж при ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Майже тотожне співвідношення спостерігалось і для помірного ступеня фіброзу F2. Практично у кожного четвертого хворого на HCV+ВІЛ-мікст-інфекцію процес перейшов у цироз печінки (F4) – значно частіше, ніж при HCV-моноінфекції, незважаючи на ймовірно триваліше інфікування HCV при моноінфекції (за епідеміологічними даними).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГС у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,80...0,92$, $p<0,001$). Можна припустити, що початковий рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів ≤ 350 кл./мкл є одним з предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих із ХГС.

Ретроспективне псевдорандомізоване дослідження показало, що цироз печінки на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Загострення хронічних гепатитів В і С достовірно частіше встановлено у III-IV клінічній стадії супутньої ВІЛ-інфекції. За цієї ж обставини частіше реєструються й ознаки цирозу печінки, а летальні висліді займають одне з провідних місць у хворих на ВІЛ-інфекцію. Це вказує на необхідність перегляду тактики клінічного ведення цієї категорії пацієнтів.

За даними матеріалами опубліковано: [286,287,289]

РОЗДІЛ 5

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

5.1. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з ВІЛ-інфекцією

Під спостереженням перебувало 40 хворих на ВІЛ-моноінфекцію (І група), 77 – з поєднаною ВІЛ-інфекцією/ХГС (ІІ група) і ще 18 – з комбінацією HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції (ІІІ група).

Проаналізувавши клініко-лабораторні характеристики пацієнтів зазначених трьох груп, з'ясували, що при ВІЛ-моноінфекції диспептичний синдром реєстрували в 2,9-3,3 разу, а гепатоспленомегалічний – у 2,0-2,2 разу рідше, ніж при поєднанні ВІЛ-інфекції з ХГС чи з ХГВ і ХГС (в усіх випадках $p < 0,001$).

Серед представників усіх трьох груп на час узяття на облік переважали II і III клінічні стадії ВІЛ-інфекції (табл. 5.1). Попри відсутність достовірності, помітна тенденція до частішої реєстрації IV клінічної стадії серед ВІЛ-моноінфікованих – (25,0±6,8) %, ніж при супутніх вірусних гепатитах – (11,7±3,7) % і (16,7±8,8) % у II і III групі відповідно.

Усі аналізовані групи виявилися приблизно рівноцінними за початковими рівнями вірусного навантаження (ВН) ВІЛ і CD4⁺-лімфоцитів (табл. 5.2). Разом з тим, серед ВІЛ-інфікованих із супутніми ХГС чи ХГВ і ХГС у 2,2-2,6 разу частіше реєстрували осіб із початковим рівнем CD4⁺-лімфоцитів <350 кл./мкл, ніж серед ВІЛ-моноінфікованих (p<0,01).

При здійсненні кореляційного аналізу виявлений середньої сили і сильний зворотний зв'язок між показниками CD4⁺-лімфоцитів та ВН ВІЛ (у хворих тільки на ВІЛ-інфекцію – r=-0,720, p<0,05; при супутньому ХГС – r=-0,763, p<0,01; при комбінації ХГВ, ХГС і ВІЛ-інфекції – r=-0,552, p<0,05). Це свідчить про усталення патологічного процесу та рівновагу між системою імунітету й активністю вірусного процесу.

За відсутності супутніх вірусних гепатитів ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR F0 очікувано встановлювали достовірно частіше, ніж при ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфекції – (32,5±7,4) % проти (7,8±3,1) % і (11,1±7,4) % відповідно, а випадків цирозу печінки не було взагалі. Проміжні ступені фіброзу печінки реєстрували приблизно з однаковою частотою в усіх

Таблиця 5.1 – Основні клінічні характеристики хворих на ХГС

Ознака	ВІЛ-інфекція, n=40	ХГС+ВІЛ- інфекція, n=77	ХГВ+ХГС+ ВІЛ-інфекція, n=18
	1	2	3
Вік, років	34,4±1,9	30,3±1,5	32,6±2,6
Стать: чол./жін.	31/9	44/33	11/7

Астеновегетативний синдром	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%
	30	75,0±6,8	61	79,2±4,6* ¹	12	66,7±11,1
Диспептичний синдром	10	25,0±6,8* ^{2,3}	64	83,1±4,3* ¹	13	72,2±10,6* ¹
Гепатоспленомегалія	14	35,0±7,5* ^{2,3}	59	72,7±5,1* ¹	14	77,8±9,8* ¹
Свербіж шкіри	9	22,5±6,6	12	15,6±4,1	5	27,8±10,6
Змішана кріоглобулінемія	6	15,0±5,6	14	18,2±4,4	5	27,8±10,6
Васкуліт	5	12,5±5,2	12	15,6±3,3	4	22,2±9,8
Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%
I	2	5,0±	7	9,1±3,3	2	11,1±7,4
II	15	37,5±	33	42,9±5,6	7	38,9±11,5
III	13	32,5±	28	36,4±5,5	6	33,3±11,1
IV	10	25,0±6,8	9	11,7±3,7	3	16,7±8,8

Примітка (тут і в табл. 5.2). * – достовірна різниця ($p < 0,05-0,001$) порівняно з групою хворих, позначеною надрядковою цифрою (¹ – ВІЛ-інфекція, ² – ХГС+ВІЛ-інфекція, ³ – ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекція).

Таблиця 5.2 – Основні лабораторні характеристики хворих на ХГС

Ознака	ВІЛ-інфекція, n=40	ХГС+ВІЛ- інфекція, n=77	ХГВ+ХГС+ ВІЛ-інфекція, n=18
	1	2	3
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,5±9,2	14,3±8,8	26,4±15,3
АлАТ, од./л	53,9±12,3	75,7±33,4	82,2±39,4
АсАТ, од./л	49,6±16,2	61,5±21,9	67,6±31,1
ГГТ, од./л	47,3±17,4	56,6±23,5	80,5±34,3
ВН НСV, МО/мл	-	(3,42±0,67)×10 ⁶ * ³	(6,33±0,71)×10 ⁵ * ²
ВН ВІЛ, РНК копій/мл межі коливань	0-286000	0-322000	0-314000

середнє значення	$(103,08 \pm 69,71) \times 10^3$		$(161,12 \pm 83,07) \times 10^3$		$(149,76 \pm 94,54) \times 10^3$	
CD4 ⁺ -лімфоцити, кл./мкл	120-863		94-616		53-658	
межі коливань	363,92±114,28		290,75±94,32		278,40±143,18	
середнє значення	363,92±114,28		290,75±94,32		278,40±143,18	
Ступінь фіброзу печінки за METAVIR	n	M%±m%	n	M%±m%	n	M%±m%
F0	13	32,5±7,4* ²	6	7,8±3,1* ¹	2	11,1±7,4
F1	14	35,0±7,5	15	19,5±4,5	3	16,7±8,8
F2	10	25,0±6,8	29	37,7±5,5	6	33,3±11,1
F3	3	7,5±4,2	9	11,7±3,7	3	16,7±8,8
F4	0	0,0±0,0* ^{2, 3}	18	23,4±4,8* ¹	4	22,2±9,8* ¹
Генотип HCV			n	M%±m%	n	M%±m%
1b		-	44	57,1±5,6	10	55,6±11,7
2-й		-	3	3,9±2,2	1	5,6±5,4
3a		-	21	27,3±5,1	4	22,2±9,8
не типується		-	9	11,7±3,7	3	16,7±8,8

порівнюваних групах. Наявність помірного фіброзу печінки за відсутності супутніх вірусних гепатитів, очевидно, можна пояснити частими токсичними гепатитами у ВІЛ-інфікованих зумовлених вживанням опіоїдів, алкоголю чи інших речовин.

Найчастішим генотипом HCV був 1b, який виявили у $(57,1 \pm 5,6) \%$ і $(55,6 \pm 11,7) \%$ пацієнтів 2-ї і 3-ї груп відповідно. У кожного четвертого-п'ятого хворого встановили 3a генотип, а в $(11,7 \pm 3,7) \%$ і $(16,7 \pm 8,8) \%$ генотип ідентифікувати не вдалося. Лише в одиничних хворих був виявлений 2-й генотип HCV (табл. 5.2). Кореляційної залежності між кількістю РНК HCV і генотипом вірусу не виявлено.

22 хворих на ХГС на фоні ВІЛ-інфекції та 7 осіб із ХГВ і ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією поряд з АРТ отримували ще й різні схеми лікування HCV-інфекції. Враховуючи відсутність клініко-лабораторних відмінностей між цими групами, їх об'єднали в одну, яку за принципом отримуваної противірусної терапії поділили на

дві підгрупи. Для 15 представників першої підгрупи застосовували переважно моногенотипну схему противірусної терапії ХГС (ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо). Другу підгрупу склали 14 хворих, які отримували пангенотипну комбінацію противірусних препаратів прямої дії (ПППД) – софосбувір 400 мг і велпатасвір 100 мг 1 раз на добу внутрішньо. Тривалість терапії за обома схемами становила 12 тиж. Обидві схеми рекомендовані EASL [192].

Це дослідження було відкритим, нерандомізованим, ретроспективним і проспективним. Критерієм ефективності ПВТ вважали досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Ефективність лікування ХГС аналізували згідно з чинними протоколами з визначенням ВН НСV методом ПЛР у крові на 4-у і 12-у тиж терапії, СВВ визначали через 12 тиж після закінчення ПВТ.

Основні клініко-лабораторні характеристики та анамнестичні дані пацієнтів обох груп до початку терапії представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Порівняльні дані клініко-лабораторних характеристик хворих, які отримували різні схеми терапії ХГС

Критерій	Підгрупа хворих	
	I (LDV + SOF), n=15	II (SOF+VEL), n=14
1	2	3
Ймовірна давність ХГС, років	5,6±2,1	6,1±2,6
Ймовірна давність ВІЛ-інфекції, років	5,3±2,4	5,8±1,9
Вік, років	30,8±2,5	31,7±2,0
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,6±10,2	22,1±13,3
АлАТ, од./л	78,4±35,4	80,9±38,5
АсАТ, од./л	64,7±26,3	66,5±30,2
ГГТ, од./л	69,4±27,8	64,0±30,9
Гемоглобін г/л	138,5±18,3	142,3±20,4

Лейкоцити, Г/л		5,5±1,6	6,2±1,4		
Тромбоцити, Г/л		223,8±51,0	196,6±56,7		
Нейтрофіли,	абс. число	2,9±0,7	3,3±1,1		
	%	55,2±12,4	58,1±14,8		
ВН HCV, МО/мл		(4,15±0,76)×10 ⁶	(7,36±1,05)×10 ⁶		
ВН ВІЛ, РНК копій/мл					
межі коливань		0-310000	0-321000		
середнє значення		(172,41±92,20)×10 ³	(149,00±85,13)×10 ³		
CD4 ⁺ -лімфоцити, кл./мкл					
межі коливань		78-603	69-647		
середнє значення		285,69±97,33	277,15±114,67		
Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR		n	M%±m%	n	M%±m%
F0		2	13,3±8,8	1	7,1±6,9
F1		4	26,7±11,4	4	28,6±12,1
1		2		3	

Продовження таблиці 5.3

F2	6	40,0±12,6	6	42,9±13,2
F3	3	20,0±10,3	3	21,4±11,0
F4	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Генотип HCV	n	M%±m%	n	M%±m%
1b	10	66,7±12,2	9	64,3±12,8
2-й	1	6,7±6,5	1	7,1±6,9
3a	0	0,0±0,0	3	21,4±11,0
не типується	2	13,3±8,8	1	7,1±6,9

Достовірних відмінностей за основними показниками між спостережуваними групами пацієнтів до початку терапії ХГС не було. Більшість базових лабораторних показників укладалася в межі їх нормальних значень. У більшості хворих обох груп

встановили помірний фіброз печінки на рівні F2, а у кожного п'ятого – F3. Хворих із цирозом печінки серед лікованих осіб не було.

1b генотип HCV був домінуючим – у 10 пацієнтів I підгрупи – $(66,7 \pm 12,2) \%$ і 9 – II – $(64,3 \pm 12,8) \%$. З огляду на те, що хворим на ХГС, зумовленим 3-м генотипом HCV, використання комбінації ледіпасвір + софосбувір не рекомендоване (саме це стало мотивом для іменування такої терапії моногенотипною), лише у 3 осіб підгрупи II встановили 3a генотип HCV – $(21,4 \pm 11,0) \%$.

Основні характеристики ефективності здійснюваної терапії наведені в таблиці 5.4 і на рисунку 5.1. У разі інфікування 1b, 2-м чи не типованим генотипом HCV моногенотипна терапія (LDV+SOF) через 1 міс. забезпечувала нормалізацію активності амінотрансфераз в 11 з 15 пацієнтів (73,3 %), а через 12 тиж – в усіх 100,0 % лікованих. Натомість результати вірусної кінетики HCV у процесі ПВТ відставали від динаміки синдрому цитолізу. Так, через 4 тиж лікування відсутність РНК HCV встановили лише у 10 осіб (66,7 %), а через

Таблиця 5.4 – Частота досягнення біохімічної та вірусологічної (HCV) відповіді під час і після різних схем етіотропного лікування хворих на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з ХГС та ХГВ+ХГС

Термін обстеження	Показник	Група хворих					
		I (LDV+SOF), генотипи 1b/2/не типується, n=15		II (SOF+VEL), n=14			
				генотипи 1b/2/не типується, n=11		генотип 3a, n=3	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
4 тиж	АлАТ, АсАТ <ВМН	11	73,3	11	100,0	3	100,0
	Відсутність РНК HCV	10	66,7	11	100,0	2	66,7
12 тиж (закінчення лікування)	АлАТ, АсАТ <ВМН	12	100,0	11	100,0	3	100,0
	Відсутність РНК HCV	11	73,3	11	100,0	3	100,0
Через 12 тиж після закінчення лікування	АлАТ, АсАТ <ВМН	10	66,7	11	100,0	3	100,0
	Відсутність РНК HCV	10	66,7	11	100,0	3	100,0

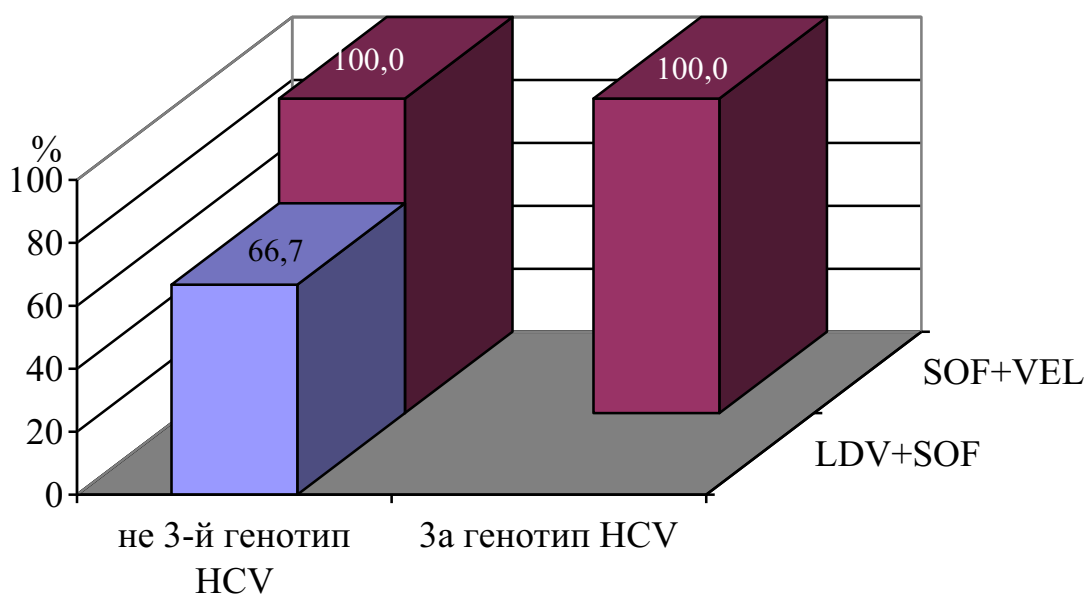


Рис. 5.1 – Частота досягнення СВВ HCV на фоні різних схем лікування Хворих на ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

12 тиж – в 11 (73,3 %). При цьому СВВ була досягнута у 10 пацієнтів, оскільки в 1 хворого на ХГС/ВІЛ-інфекцію зі ступенем фіброзу печінки F3 за шкалою METAVIR стався рецидив після успішної 12-тижневої терапії, а ще 4 особи відразу не відповіли на повний курс лікування. При цьому динаміка активності АлАТ та АсАТ у більшості випадків була паралельною з вірусною кінетикою HCV.

У процесі лікування істотних змін в клінічному перебігу ВІЛ-інфекції у пацієнтів обох груп не виявлено. Лише в одного хворого I підгрупи через 12 тиж терапії спостерігали рецидив оперізувального герпесу.

Усі хворі, які отримували зазначену моногенотипну терапію у складі ледіпасвіру та софосбувіру, змогли закінчити тримісячний курс. Тільки 3 пацієнти скаржились на незначний біль голови, легке загальне нездужання і нудоту. У процесі лікування, попри відсутність достовірності, помітна чітка тенденція до зниження медіани кількості CD4⁺-лімфоцитів лише у I підгрупі хворих (LDV + SOF) – на 74 кл./мкл ($p > 0,05$). Динаміка рівня CD4⁺-лімфоцитів на тлі різних схем терапії ХГС представлена в таблиці 5.5. У той же час, відсотковий вміст CD4⁺-клітин істотно не змінився. Через 12 тиж після завершення курсу лікування ХГС не було жодного пацієнта, в якого б кількість CD4⁺-лімфоцитів була менше 100 кл./мкл, що

зумовлено передусім антиретровірусною терапією, здійснюваною паралельно з лікуванням ХГС.

Таким чином, лише у процесі лікуванні ХГС за моногенотипною схемою відзначено деяке зниження абсолютної кількості CD4⁺-лімфоцитів, тоді як відсотковий вміст клітин практично не змінювався.

Терапія за схемою софосбувір + велпатасвір виявилася ефективнішою – в усіх хворих, незалежно від генотипу HCV, через 12 тиж була досягнута біохімічна та вірусологічна відповідь. Відповідно і СВВ була досягнута у 100,0 % хворих на ВІЛ-інфекцію/ХГС незалежно від генотипу HCV (табл. 5.4). Важливо відзначити, що на 12-у тиж лікування концентрація амінотрансфераз не перевищувала ВМН.

Таблиця 5.5 – Динаміка кількості CD4⁺-лімфоцитів у хворих на поєднану ВІЛ/HCV-інфекцію при різних схемах терапії ХГС

Показник	Група хворих		До лікування	Через 12 тиж (закінчення лікування)	12 тиж після закінчення лікування
CD4 ⁺ -лімфоцити, %	I	M±m	22,3±6,8	23,1±7,0	23,8±6,6
		медіана	23,5	23,0	24,0
	II	M±m	21,1±7,3	22,7±7,9	25,4±8,7
		медіана	22,0	23,5	26,0
CD4 ⁺ -лімфоцити, кл./мкл	I	M±m	285,69±97,33	193,24±85,43	279,33±94,03
		медіана	285	211	282
	II	M±m	277,15±114,67	282,30±126,08	309,92±133,26
		медіана	279	290	306

Зазначене лікування хворі переносили добре, лише в 3 випадках відзначаючи помірні біль голови, втомлюваність і нудоту, що могли бути зумовлені й іншими причинами.

Оцінка вірусологічної та імунологічної ефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих із ХГС, які отримували різні схеми ПППД, не виявила суттєвих відмінностей (табл. 5.6).

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав значнішу ефективність лікування ХГС у хворих на ВІЛ-інфекцію за допомогою пангенотипної комбінації ППД (софосбувір і велпатасвір) порівняно із моногенотипною схемою (ледіпасвір + софосбувір): СВВ була досягнута в усіх пацієнтів II підгрупи і лише у 66,7 % хворих, інфікованих не 3-м генотипом HCV, – I підгрупи. Тільки при використанні моногенотипної терапії суттєво знижувалася кількість CD4⁺-лімфоцитів, що, однак, не позначилося на клінічних проявах прогресу ВІЛ-інфекції. Переносність обох схем терапії була доброю. Виникнення небажаних явищ у жодному випадку не стало причиною припинення лікування.

З метою ілюстрації ефекту від різних схем лікування наводимо витяги з медичних карт стаціонарних хворих.

Хворий М., 29 років, перебував на лікуванні в інфекційному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні з діагнозом «ВІЛ-інфекція, клінічна стадія II (В.20.4). Хронічний гепатит С з помірною біохімічною активністю. Розповсюджений фолікуліт. Оніхомікоз ступнів». Ймовірно, інфікування сталося при статевих контактах з жінками легкої поведінки. До моменту включення хворого в дослідження давність виявлення ХГС і ВІЛ-інфекції становила 6 років. Вживання ПАР заперечує. За 6 міс. до теперішнього огляду в домашніх умовах вживав гепатопротективне лікування, під впливом якого дещо покращилося самопочуття, знизилася активність АЛАТ та АсАТ. Противірусної терапії ХГС пацієнт раніше не отримував.

Таблиця 5.6 – Оцінка вірусологічної та імунологічної ефективності АРТ у ВІЛ-моноінфікованих і ВІЛ-інфікованих із ХГС

Ознака	ВІЛ-інфекція, n=18		I (LDV + SOF), n=15		II (SOF+VEL), n=14	
	до початку терапії	через 12 тиж лікування	до початку терапії	через 12 тиж лікування	до початку терапії	через 12 тиж лікування
ВН ВІЛ, РНК копій/мл						
межі коливань	0-263000	0-258000	0-297000	0-292000	0-302000	0-295000
середнє значення, $\times 10^3$	(97,3 \pm 34,1)	(95,4 \pm 33,8)	(150,2 \pm 70,6)	(144,6 \pm 72,7)	(143,8 \pm 81,3)	(139,4 \pm 83,0)
CD4 ⁺ -лімфоцити, кл./мкл						
межі коливань	144-921	135-938	113-735	120-719	77-709	63-722
середнє значення	372,4 \pm 103,7	357,2 \pm 112,0	331,6 \pm 92,5	323,8 \pm 81,5	286,5 \pm 84,3	269,3 \pm 95,7

Скарги на відчуття важкості в ділянці правого підребер'я, що посилюється при фізичному навантаженні і/або порушеннях в дієті, загальне нездужання, схуднення до 5 кг за місяць.

При огляді: стан відносно задовільний, маса тіла 68 кг. На шкірі в ділянці тулуба і кінцівок рясна папульозна висипка. Нігті на усіх пальцях ніг потовщені, деформовані, «трухляві». Лімфовузли шийні, потиличні, підщелепні, пахвові, пахові – до 1,5 см в діаметрі, при пальпації безболісні, рухливі. У легенях вислуховується везикулярне дихання над усією поверхнею, хрипів немає. Серцеві тони чисті, голосні, ритм правильний. Частота серцевих скорочень – 78 за 1 хв. Артеріальний тиск 115/70 мм рт. ст. Температура тіла 36,8 С. Живіт м'який, не болючий при пальпації, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, край гладкий, рівний, поверхня еластична. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення напіврідкі, близько 3 разів на добу. Вогнищевої і менінгеальної симптоматики немає.

У загальному аналізі крові: гемоглобін – 117 г/л, тромбоцити – 164,0 Г/л, лейкоцити – 5,4 Г/л, абсолютне значення нейтрофілів – 3,4 Г/л. В загальному аналізі сечі патологічних відхилень не виявлено. У біохімічному аналізі крові: загальний білірубін – 10,43 мкмоль/л, АЛАТ – 89,5 од./л, АсАТ – 76,4 од./л, ГГТ – 72 од./л. Показники імунітету: CD4⁺-лімфоцити – 516 кл./мкл (49 %).

Методом ПЛР виявлено РНК HCV у кількості $1,00 \times 10^6$ МО/мл ($4,01 \times 10^6$ копій РНК/мл), 1b генотип. Фібротест F3 A3.

УЗД органів черевної порожнини: гепатомегалія, дифузна зміна паренхіми.

Була призначена моногенотипна терапія у складі: ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо. У зв'язку з тим, що кількість CD4⁺-лімфоцитів перевищувала 350 кл./мкл, АРТ не призначалася.

Через 4 тиж лікування рівень АЛАТ становив 78,3 од./л, АсАТ – 72,0 од./л, ГГТ – 68 од./л. Концентрація РНК HCV знизилася до $2,19 \times 10^4$ МО/мл ($8,78 \times 10^4$ копій РНК/мл). У загальному аналізі крові: гемоглобін – 112 г/л, знизився рівень тромбоцитів (126 Г/л) і лейкоцитів (3,2 Г/л). Скаржився на періодичний помірний біль голови і загальне нездужання.

Через 12 тиж (закінчення лікування) рівень АЛАТ становив 66,6 од./л, АсАТ – 72,4 од./л, ГГТ – 70 од./л. Концентрація РНК HCV знизилася до невизначального рівня. Скарги попередні.

Пацієнт оглянутий через 12 тижнів після завершення терапії: РНК HCV $5,08 \times 10^3$ МО/мл ($1,03 \times 10^4$ копій РНК/мл). В загальному аналізі крові патології не виявлено. У біохімічному аналізі крові – активність АЛАТ становила 83,7 од./л, АсАТ – 80,2 од./л, ГГТ – 79 од./л. Кількість CD4⁺-лімфоцитів – 492 кл./мкл (47 %).

Таким чином, незважаючи на повний курс лікування, у хворого стався вірусологічний рецидив, що супроводжувався і помірною біохімічною активністю.

Хвора С., 32 роки, перебувала на лікуванні в інфекційному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні з діагнозом «ВІЛ-інфекція, клінічна стадія II (В.20.4). Хронічний гепатит С з помірною біохімічною активністю. Тромбоцитопенічна пурпура». Інфікування сталося при внутрішньовенному використанні ПАР: до моменту включення хворої в дослідження давність виявлення ХГС – 6 років, давність виявлення ВІЛ-інфекції – 4 роки. Вживання ПАР за останні 5 років заперечує.

Скарги на загальну слабкість, втомлюваність, часті носові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, втрату маси тіла до 5 кг за місяць.

При огляді: на шкірі в ділянці стегон і живота петехіально-плямиста висипка. Збільшені підщелепні та шийні лімфатичні вузли, неболючі при пальпації, еластичні, м'які. З боку серцево-судинної системи: пульс 82 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст. При аускультатії легень – везикулярне дихання. Температура тіла 36,7°C. Живіт м'який, неболючий при пальпації. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, край рівний, гладкий, поверхня еластична. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення близько 2 разів на добу, їх консистенція непостійна: періодично кал буває рідким чи напівсформованим. Вогнищевих і менінгеальних симптомів немає. Маса тіла 56 кг.

У загальному аналізі крові: гемоглобін – 116 г/л, тромбоцити – 78,0 Г/л; лейкоцити – 7,2 Г/л; абсолютне значення нейтрофілів – 4,4 Г/л. При дослідженні

коагулограми виявлено подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації, зниження рівня фібриногену А. У загальному аналізі сечі патології не виявлено. У біохімічному аналізі крові: загальний білірубін – 19,4 мколь/л, АлАТ – 93,1 од./л, АсАТ – 88,6 од./л, ГГТ – 83 од./л. Показники імунітету: CD4⁺-лімфоцити – 664 кл./мкл (42 %).

Методом ПЛР виявлено РНК HCV у кількості $2,2 \times 10^7$ МО/мл ($1,94 \times 10^8$ копій РНК/мл), 1b генотип. Фібротест F2-F3 A2.

УЗД органів черевної порожнини: гепатомегалія, дифузна зміна паренхіми печінки.

З метою лікування ХГС призначено софосбувір 400 мг і велпатасвір 100 мг 1 раз на добу внутрішньо на курс 12 тиж, а також гемостатичну терапію. АРТ не призначалася.

Через 4 тиж лікування рівень АлАТ становив 75,4 од./л, АсАТ – 70,3 од./л, ГГТ – 67 од./л. Концентрація РНК HCV знизилася до порогового рівня: менше 300 МО/мл. У загальному аналізі крові: гемоглобін – 120 г/л, тромбоцити – 82,0 Г/л; лейкоцити – 7,3 Г/л, інші параметри без відхилень від норми. Почувалася цілком задовільно.

Через 12 тиж (закінчення лікування): РНК HCV не визначається. В загальному аналізі крові тромбоцити – 90,6 Г/л, лейкоцити – 3,2 Г/л, інші показники без відхилень від норми. Печінкові проби так само без відхилень від норми.

Через 12 тиж після завершення терапії: РНК HCV не визначається. В загальному аналізі крові тромбоцитопенія (88,6 Г/л). Інші загальноклінічні та біохімічні показники без відхилень від норми. Кількість CD4⁺-лімфоцитів – 688 кл./мкл (44 %). Отже у пацієнтки була досягнута стійка вірусологічна відповідь.

5.2. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С без ВІЛ-інфекції

Однією з цілей цього дослідження було порівняння ефективності різних схем терапії хворих на ХГС при супутній ВІЛ-інфекції та без неї. Отримані дані від пацієнтів з поєднаною ВІЛ/HCV-інфекцією порівнювали з результатами терапії 37 пацієнтів з ХГС без ВІЛ-інфекції, спостереження за якими здійснювали одночасно з

обстеженням хворих на ВІЛ/НСV-інфекцією. Клінічні та лабораторні показники порівнюваних груп хворих представлені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Основні клініко-лабораторні показники пацієнтів до початку протівірусної терапії ХГС

Показник		ХГС, n=71		ВІЛ-інфекція у поєднанні з ХГС, n=77	
1		2		3	
Ймовірна давність ХГС, років		4,5±1,8		5,9±2,4	
Вік, років		43,4±4,6		31,3±2,3*	
Загальний білірубін, мкмоль/л		16,4±7,3		20,4±11,8	
АлАТ, од./л		83,4±21,1		79,7±37,0	
АсАТ, од./л		67,2±18,5		65,6±28,3	
ГГТ, од./л		76,1±23,6		66,7±29,4	
Гемоглобін г/л		146,3±22,0		140,4±19,4	
Лейкоцити, Г/л		5,2±1,7		5,9±1,5	
Тромбоцити, Г/л		193,1±46,4		210,2±53,9	
Нейтрофіли,	абс. число	2,9±0,8		3,1±0,9	
	%	55,7±14,3		56,7±13,6	
1		2		3	
ВН НCV, МО/мл		$(3,66±1,12) \times 10^6$		$(5,76±0,91) \times 10^6$	
Ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR		n	M%±m%	n	M%±m%
F0		9	12,7±4,0	9	11,7±3,7
F1		19	26,8±5,3	21	27,3±5,1
F2		28	39,4±5,8	32	41,6±5,6
F3		15	21,1±4,8	15	19,5±4,5
F4		0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Генотип НCV		n	M%±m%	n	M%±m%
1b		46	64,8±5,7	50	64,9±5,4
2-й		2	2,8±2,0	3	3,9±2,2
3a		14	19,7±4,7	16	20,8±4,6
не типується		9	12,7±4,0	8	10,4±3,5

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з хворими тільки на ХГС (p<0,05).

Пацієнти в порівнюваних групах за основними параметрами не відрізнялися, за винятком осіб з ХГС без ВІЛ-інфекції, які були достовірно старші за віком ($p < 0,05$).

37 хворих на ХГС і 22 – на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з ХГС отримували дві схеми терапії, описані раніше. Динаміка біохімічної та вірусологічної відповіді пацієнтів, які отримували противірусне лікування ХГС, представлена в таблиці 5.8.

За відсутності ВІЛ-інфекції через 4 тиж моногенотипної терапії хворих, інфікованих не 3-м генотипом HCV, встановили зниження активності АлАТ і АсАТ у 73,7 % з них, а вірусологічну відповідь досягли 68,4 % осіб. Одними з очевидних причин триваючої підвищеної активності амінотрансфераз була реплікація ще не пригніченого вірусу і прогресування хвороби.

Таблиця 5.8 – Частота досягнення біохімічної та вірусологічної (HCV) відповіді під час і після різних схем етіотропного лікування різних груп хворих

Термін обстеження	Показник	Група хворих										
		ХГС, n=37						ВІЛ-інфекція у поєднанні з ХГС, n=22				
		I (LDV + SOF), не 3-й генотип, n=19		II (SOF+VEL), n=18				I (LDV + SOF), не 3-й генотип, n=12		II (SOF+VEL), n=10		
		не 3-й генотип, n=14		генотип 3а, n=4		не 3-й генотип, n=8		генотип 3а, n=2				
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число		
4 тиж	АлАТ, АсАТ <ВМН	14	73,7	14	100,0	4	100,0	8	66,7	8	100,0	2
	Відсутність РНК HCV	13	68,4	13	92,9	3	75,0	7	58,3	8	100,0	2
12 тиж	АлАТ, АсАТ <ВМН	17	89,5	14	100,0	4	100,0	11	91,7	8	100,0	2
	Відсутність РНК HCV	15	78,9	14	100,0	4	100,0	9	75,0	8	100,0	2
СВВ	АлАТ, АсАТ <ВМН	14	73,7	14	100,0	4	100,0	8	66,7	8	100,0	2
	Відсутність РНК HCV	14	73,7	14	100,0	4	100,0	8	66,7	8	100,0	2

Після закінчення 12-тижневого курсу моногенотипна терапія продемонструвала біохімічну відповідь у 89,5 %, а вірусологічну – у 78,9 % хворих, інфікованих не 3-м генотипом HCV. Стійка ж вірусологічна відповідь була досягнута у 73,7 % хворих.

Сучасна схема використання ПППД (софосбувір у поєднанні з велпатасвіром) забезпечувала кращі результати – в усіх пацієнтів, незалежно від генотипу збудника, отримали біохімічну та стійку вірусологічну відповідь.

У разі комбінації ВІЛ-інфекції з ХГС ефективність апробованих схем була подібною з хворими на HCV-моноінфекцію: СВВ при застосуванні моногенотипної терапії досягнута у 66,7 % хворих, та в усіх ВІЛ-інфікованих, які отримували апробовану комбінацію ПППД, незалежно від генотипу збудника.

Переносність обох апробованих схем була цілком задовільною, побічні явища виникали у край рідко. Так, тільки поодинокі пацієнти скаржились на незначний біль голови, легке загальне нездужання і зниження апетиту. Тож усі хворі змогли закінчити повний 12-тижневий курс лікування.

Таким чином, за нашими даними, ефективність лікування імунокомпетентних хворих на ХГС у цілому зіставна з результатами терапії ХГС у ВІЛ-інфікованих осіб. При цьому використання пангенотипної комбінації ПППД – софосбувіру 400 мг і велпатасвіру 100 мг 1 раз на добу внутрішньо демонструє дещо кращу результативність порівняно з моногенотипною протівірусною терапією – ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо. Важливо, що використання таких ПППД не супроводжується виникненням серйозних побічних реакцій і забезпечує високий комплайєнс.

Порівняльний аналіз результатів цього дослідження з результатами терапії ХГС в міжнародних протоколах показав, що частота СВВ у наших пацієнтів зіставна з аналогічними дослідженнями ASTRAL-1, ASTRAL-3, ASTRAL-5 та американських і західноєвропейських науковців щодо терапії ХГС, а також ВІЛ/HCV-коінфекції (табл. 5.9).

Як видно з таблиці 5.9, частота досягнення СВВ, отриманої при використанні різних схем терапії (моно- та пангенотипної) у пацієнтів з ВІЛ/HCV-інфекцією практично відповідає частоті СВВ, виявленої у хворих без ВІЛ-інфекції як у

рандомізованих міжнародних дослідженнях ASTRAL, так і у наших спостереженнях. Разом з тим, застосування комбінації ППД – софосбувіру і велпатасвіру передусім в осіб, інфікованих HCV 1-го генотипу демонструє дещо вищу ефективність, порівняно з моногенотипною противірусною терапією – ледіпасвір + софосбувір: 96,2–98,8 % проти 94,8–95,2 % при ХГС і 95,4–97,6 % проти 83,0–87,5 % при ВІЛ/HCV-коінфекції у міжнародних дослідженнях та 100,0 % проти 73,7 % і 100,0 % проти 66,7 % відповідно, за нашими даними.

Серйозних побічних реакцій та небажаних явищ при жодній використовуваній схемі не виникало.

Важливо відзначити, що новітні комбінації противірусних препаратів прямої дії (глекапревір 100 мг + пібрентасвір 40 мг або елбасвір 100 мг + гразопревір 50 мг), використовувані передусім у разі захворювань, зумовлених мутантними варіантами HCV (поліморфізми NS5A чи NS3 на початковому рівні), за даними міжнародних досліджень, забезпечують практично тотожну ефективність апробованій нами комбінації софосбувіру і велпатасвіру, щоправда застосованих у пацієнтів без поліморфізмів зазначених ділянок генів.

Отже поряд із значно меншою вартістю лікування, апробована пангенотипна комбінація софосбувіру і велпатасвіру досі залишається не менш ефективною, ніж пропоновані новітні комбінації противірусних препаратів прямої дії (глекапревір + пібрентасвір або елбасвір + гразопревір).

Суттєвих змін у клінічному перебігу ВІЛ-інфекції у ВІЛ/HCV-коінфікованих під час лікування ХГС не було. Не встановили і змін вмісту РНК ВІЛ-1 у процесі такої терапії.

Таблиця 5.9 – Порівняння частоти досягнення СВВ (%) у хворих на ХГС і поєднану ВІЛ/НСV-інфекцію в ряді міжнародних досліджень з даними, отриманими в ході цього дослідження

Генотип НСV	Результати американських і західноєвропейських дослідників				Власні результати			
	LDV+SOF [193]		SOF+VEL [194]		ХГС		ВІЛ/ХГС	
	ХГС	ВІЛ/ХГС	ХГС (ASTRAL studies)	ВІЛ/ХГС	LDV+SOF	SOF+VEL	LDV+SOF	SOF+VEL
1-й	94,8–95,2	83,0–87,5	96,2–98,8	95,4–97,6	73,7	100,0	66,7	100,0
3-й	96,7–98,2	71,4–86,7	90,0–97,0	97,3–99,5	-	4/4	-	2/2

Примітка. Враховуючи малу кількість пацієнтів з 3-м генотипом НCV у наших дослідженнях, % досягнення СВВ не виводили, а вказали дріб, в якому чисельник означає абсолютне число осіб, які досягли СВВ, а знаменник – загальну кількість хворих у групі.

Таким чином, лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів варто розпочинати якомога раніше, після встановлення діагнозу хронічного гепатиту, доки немає глибокого фіброзу й клінічних ознак цирозу печінки і хворі не потребують призначення АРТ. У такому разі вірогідність досягнення СВВ при ВІЛ/НСV-коінфекції наближається до результатів терапії хворих тільки на ХГС.

Резюме

Проаналізувавши клініко-лабораторні характеристики хворих на ХГС, ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією і ХГВ, з'ясували, що при ВІЛ-моноінфекції диспептичний синдром реєстрували в 2,9-3,3 разу, а гепатоспленомегалічний – у 2,0-2,2 разу рідше, ніж при поєднанні ВІЛ-інфекції з ХГС чи з ХГВ і ХГС ($p < 0,001$). Серед ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфікованих у 2,2-2,6 разу частіше реєстрували осіб із початковим рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 350 кл./мкл, ніж серед ВІЛ-моноінфікованих ($p < 0,01$).

Встановили середньої сили і сильний зворотний зв'язок між показниками $CD4^+$ -лімфоцитів та ВН ВІЛ (у хворих тільки на ВІЛ-інфекцію – $r = -0,720$, $p < 0,05$; при супутньому ХГС – $r = -0,763$, $p < 0,01$; при комбінації ХГВ, ХГС і ВІЛ-інфекції – $r = -0,552$, $p < 0,05$). Це свідчить про усталення патологічного процесу та рівновагу між системою імунітету й активністю вірусного процесу.

За відсутності супутніх вірусних гепатитів ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR F0 встановлювали достовірно частіше, ніж при ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфекції, а випадків цирозу печінки не було взагалі.

Співвідношення генотипів НCV у нашому дослідженні було подібним для інших регіонів України: домінував 1b, у кожного четвертого-п'ятого хворого встановили 3a генотип, рідше його ідентифікувати не вдалося і лише в одиничних хворих був виявлений 2-й генотип НCV.

Порівняли ефективність рекомендованих EASL переважно моногенотипної схеми протівірусної терапії ХГС (ледіпасвір + софосбувір) та пангенотипної комбінації ПППД – софосбувір + велпатасвір. Тривалість терапії за обома схемами становила 12 тиж.

У разі інфікування 1b, 2-м чи не типованим генотипом HCV моногенотипна терапія через 1 міс. забезпечувала нормалізацію активності амінотрансфераз у 73,3 % пацієнтів, а через 12 тиж – в усіх лікованих. Натомість результати вірусної кінетики HCV у процесі ПВТ відставали від динаміки синдрому цитолізу. СВВ була досягнута у 73,3 % таких пацієнтів. При цьому динаміка активності АлАТ та АсАТ у більшості випадків була паралельною з вірусною кінетикою HCV.

Усі хворі, які отримували зазначену моногенотипну терапію у складі ледіпасвіру та софосбувіру, змогли закінчити тримісячний курс. Тільки 3 пацієнти скаржились на незначний біль голови, легке загальне нездужання і нудоту.

Терапія за схемою софосбувір + велпатасвір забезпечувала СВВ у 100,0 % хворих на ВІЛ-інфекцію/ХГС незалежно від генотипу HCV. Зазначене лікування хворі переносили добре, лише в одиничних випадках відзначаючи помірні біль голови, втомлюваність і нудоту, що могли бути зумовлені й іншими причинами.

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав значнішу ефективність і безпеку лікування ХГС у хворих на ВІЛ-інфекцію за допомогою пангенотипної комбінації ПППД (софосбувір і велпатасвір) порівняно із переважно моногенотипною схемою (ледіпасвір + софосбувір).

У разі комбінації ВІЛ-інфекції з ХГС ефективність апробованих схем була подібною з хворими на HCV-моноінфекцію: СВВ при застосуванні моногенотипної терапії досягнута у 66,7 % хворих, та в усіх ВІЛ-інфікованих, які отримували апробовану пангенотипну комбінацію ПППД.

Порівняльний аналіз результатів цього дослідження з результатами терапії ХГС в міжнародних протоколах показав, що частота СВВ у наших пацієнтів зіставна з аналогічними дослідженнями ASTRAL-1, ASTRAL-3, ASTRAL-5 та американських і західноєвропейських науковців щодо терапії ХГС, а також ВІЛ/HCV-коінфекції.

Поряд із значно меншою вартістю лікування, апробована пангенотипна комбінація софосбувіру і велпатасвіру досі залишається не менш ефективною, ніж пропонувані новітні комбінації противірусних препаратів прямої дії (глекапревір + пібрентасвір або елбасвір + гразопревір).

Лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів варто розпочинати якомога раніше,

після встановлення діагнозу хронічного гепатиту, доки немає глибокого фіброзу й клінічних ознак цирозу печінки і хворі не потребують призначення АРТ. У такому разі вірогідність досягнення СВВ при ВІЛ/НСV-коінфекції наближається до результатів терапії хворих тільки на ХГС.

За даними матеріалами опубліковано: [285,288,293-297]

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність. ВІЛ-інфекцію і парентеральні вірусні гепатити зараховують до соціально значущих захворювань, які можуть впливати і на демографічну ситуацію в країні [1,2]. Крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, домінуючим чинником, що ускладнює епідемічну ситуацію з ВІЛ-інфекції і парентеральним вірусним гепатитам на території України, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку. Віковий чинник обумовлений явищами поточної епідемії наркоманії. За даними ВООЗ, нині у світі налічується близько 350-400 млн людей – носіїв HBV, а HCV інфіковано від 500 млн до 1 млрд людей. Тому HBV і HCV розглядають як етіологічну причину другої за соціально-економічною значущістю епідемії вірусного походження після ВІЛ-інфекції [5,6]. 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 цими трьома інфекціями (ВІЛ-інфекція, гепатити В і С) [7,8]. За оцінками UNAIDS, з початку епідемії ВІЛ-інфекції у світі інфікувалися ВІЛ 78 млн осіб та 35 млн померли від захворювань, зумовлених СНІДом. У 2021 р. число нових випадків ВІЛ-інфекції у світі становило 1,5 млн, що на 32 % менше показника 2010 р., проте значно перевищує узгоджені цільові показники до 2025 р. (370 000 осіб) і 2030 р. (335 000 осіб) відповідно. Число нових випадків ВІЛ-інфекції зросло у більшості регіонів світу – Східній Європі та Центральній Азії, Латинській Америці, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні, Близькому Сході та Північній Африці. Щодня у світі інфікуються ВІЛом 4 000 осіб, з них 1 100 – молоді люди віком 15-24 років, 49 % – це жінки та дівчатка. За результатами останнього моделювання оціночна чисельність ЛЖВ в Україні на кінець 2021 р. становила 245 000 осіб [215 000 – 281 000], у тому числі 200 000 людей на підконтрольних Україні територіях [10].

Єдність механізмів зараження HBV, HCV і ВІЛ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій у пацієнтів [11].

В Україні щорічно реєструється 11-14 тис. нових випадків вірусних гепатитів.

За результатами останнього моделювання оціночна чисельність ЛЖВ в Україні на кінець 2021 р. становила 245 тис. осіб [215 000 – 281 000], у тому числі 200 тис. людей на підконтрольних Україні територіях. У прогнозованому періоді очікується повільне зростання оціночної кількості ЛЖВ до 252 000 на кінець 2025 р., пов'язане в першу чергу зі збільшенням тривалості їх життя. Рівень поширеності ВІЛ серед дорослих віком від 15 років і старше становить 0,66 % [0,58 - 0,76], у віковій групі від 15 до 49 років – 0,94 % [0,82 - 1,08].

Загальна кількість дорослих ЛЖВ досягла свого піку в 2006 р. і після незначного зниження, починаючи з 2013 р., триває тенденція до зростання. З початку епідемії чисельність чоловіків, які живуть з ВІЛ, залишалася вищою, ніж жінок, але за останні роки співвідношення чоловіків та жінок наближається до одиниці. З розширенням профілактичних програм та АРТ в Україні відбуваються кардинальні зміни у віковій структурі ЛЖВ. Кожні 8-10 років медіана віку зсувалася до старшої категорії. Так, на кінець 2021 р. практично половина всіх ЛЖВ в Україні були старшими за 40 років, а вже до кінця 2025 р. половина всіх ЛЖВ будуть старшими за 45 років [193].

Згідно з повідомленням ВООЗ з нагоди Всесвітнього Дня Гепатитів 2017 р., Україна входить до 17 країн світу, в яких зафіксовано високий рівень поширеності хронічного гепатиту, переважно С, і на які припадає 70 % світового економічного тягаря цієї хвороби [23].

Тож в Україні за останні 10 років поширеність хронічних гепатитів і цирозів печінки збільшилася не менше, ніж в 2,5 разу. На диспансерному обліку перебуває понад 280 тис. хворих на хронічний гепатит (652 на 100 тис. населення) і більше 40 тис. хворих на цироз печінки (128 на 100 тис. населення) [54].

Згідно з офіційними статистичними відомостями, на кінець 2021 р. на обліку перебували 4 770 ЛЖВ, інфікованих НВV, з них 3 004 ЛЖВ з ко-інфекцією гепатит С та гепатит В. Загальне число ЛЖВ з коінфекцією ВІЛ/НВV, які отримують тенофовірмісні схеми АРТ, становить 5 167 осіб [49].

З опублікованих даних ряду досліджень відомо про взаємний вплив ВІЛ і НВV і HCV на перебіг як ВІЛ-інфекції, так і ХГВ/ХГС [69,70]. Частота розвитку

термінальної стадії ВІЛ-інфекції – СНІДу і летального вислідку, обумовленого СНІД-асоційованими захворюваннями, істотно вища в осіб з поєднаною інфекцією HBV/ВІЛ і/або HCV/ВІЛ [83]. В інфікованих ВІЛ і HCV хвороба печінки, зумовлена HCV, швидше прогресує в цироз, ніж при HCV-моноінфекції [74,75].

Впровадження в практику охорони здоров'я АРТ дозволило підвищити якість і тривалість життя хворих на ВІЛ-інфекцію [91,92], проте, збільшилася кількість летальних вислідів від хвороб печінки, у тому числі через розвиток гепатотоксичності внаслідок здійснюваної АРТ [103,104]. Частина АРВ-препаратів має гепатотоксичність [55,56] і прояви гепатотоксичності при призначенні ряду АРВ-препаратів реєструються в 3,5 разу частіше у хворих на хронічні гепатити, ніж у пацієнтів за відсутності хвороб печінки [194]. Ремісія в перебігу хронічного гепатиту, а у випадку з ХГС – зникнення вірусної РНК і одужання пацієнта можуть зменшити вірогідність розвитку гепатотоксичності при призначенні хворим в майбутньому антиретровірусних препаратів (АРВП). У зв'язку з цим найбільш актуальним є здійснення терапії ХВГ, особливо на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. Було показано, що краще відповідають на лікування хворі на ХГС з рівнем CD4⁺-лімфоцитів 350 клітин/мкл і більше [195].

Вважається, що майже 9 % ВІЛ-інфікованих є носіями HBsAg. У Західній Європі 6-10 % ВІЛ-інфікованих осіб хворі на ХГВ, а у країнах Азії – понад 20 %. В середньому у 16-33 % виявляються маркери інфікування ГС [196].

Нині при гепатиті В встановлено значне збільшення статевих шляхів 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 високорозвинених країнах значна інфікованість наркоманів, а також гомо- і гетеросексуалів з великим числом статевих партнерів, підтримує високий епідемічний потенціал як HBV-, так і ВІЛ-інфекції [197].

Незважаючи на неухильне зниження в останні роки захворюваності гепатитом В, обумовлене здійсненням програм вакцинації населення проти HBV, кількість інфікованих HBV у світі перебуває приблизно на одному рівні [198]. Різні регіони

світу відрізняються різною частотою реєстрації HBV-інфекції у загальній популяції. Україна належить до країн із середньою поширеністю HBV-інфекції [199]. Попри це, відомості про частоту реєстрації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на території України мізерні й неповні, а даних про частоту реєстрації «прихованої» HBV-інфекції у доступних нам джерелах літератури взагалі не вдалося відшукати.

За оцінкою Державного закладу «Український центр з контролю та моніторингу захворювань Міністерства Охорони Здоров'я України», яка спирається і на ґрунтовні дослідження епідеміологів ВООЗ та Європейського Союзу [200], Україна нині на першому місці серед країн Європи за темпами поширення гепатиту С. Стрімкий ріст ін'єкційної наркоманії, наявність у закладах охорони здоров'я зношеного, технічно застарілого дезінфекційного, стерилізаційного обладнання, яке не дозволяє належним чином забезпечити необхідний рівень дезінфекції та стерилізації виробів медичного призначення, створюють сприятливі передумови для подальшого росту захворюваності [201]. В Україні майже 9-10 % населення інфіковані HCV. В європейських країнах поширеність гепатиту С коливається від 0,13 до 3,26 % [202]. Ще одна проблема в тому, що офіційний реєстр хворих на гепатит С в Україні не ведеться і масштабний скринінг відсутній [203], проте, згідно зі статистичною інформацією, 1 491 074 українців хворіють на гепатит С та 621 281 – на гепатит В. Водночас під медичним наглядом з гепатитом С перебуває лише приблизно 6,2 % осіб, а з гепатитом В ще менше – 3 % [204].

Основні принципи лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих відповідають таким у пацієнтів, не заражених ВІЛ. Починаючи з 2015 р., подвійна терапія хворих на ХГС ПЕГ-інтерфероном альфа-2а і рибавірином, чи потрійна терапія за допомогою софосбувіру, ПЕГ-інтерферону альфа-2а та рибавірину не використовуються. Натомість повсюдно успішно застосовуються противірусні препарати прямої дії – переважно т. з. моно- чи пангенотипні. На якій із зазначених схем лікування зупинити вибір – природне запитання кожного практикуючого лікаря.

Тому, вибір оптимальної тактики ведення і своєчасне призначення терапії гепатиту В і/або С у хворих з поєднаною ВІЛ/ХГВ/ХГС-інфекцією є актуальним. Залишаються невідомими особливості перебігу інфекційного процесу і його

результати при ко- і суперінфікуванні вірусами гепатитів В, С, D у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Враховуючи ряд цих невирішених проблем поєданого перебігу і вислідів вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції, були сформульовані мета і завдання цього дослідження.

Метою дослідження були здійснення епідеміологічного аналізу ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С, оцінка клінічного перебігу і вислідів зазначених захворювань для уточнення концепції епідеміологічного нагляду за ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцією, оптимізації алгоритму терапії таких пацієнтів.

Для досягнення зазначеної мети було поставлено ряд завдань, у тому числі аналіз сучасних проявів епідемічного процесу при ВІЛ-інфекції та гепатитах В і С; визначення частоти виявлення маркерів гепатитів В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію в Чернівецькій області та порівняння її із всеукраїнськими показниками; оцінка особливостей клінічного перебігу і вислідів гепатитів В, D, С та їх поєднання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів; розробка оптимальних алгоритмів ведення пацієнтів з поєднаною інфекцією ХВГ/ВІЛ-інфекція; оцінка ефективності та безпеки інтерферонвмісної терапії ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також противірусними препаратами прямої дії у зіставленні з результатами лікування хворих на HCV-моноінфекцію.

Епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С в Україні та на території Чернівецької області вивчені за період з 2011 по 2021 рр. з використанням відомих і апробованих в епідеміологічних дослідженнях математико-статистичних методів і прийомів.

На Буковині, як і в сусідніх областях, до 2010 р. поширення ВІЛ-інфекції було доволі «активним», в 2010 р. намітилося помірне зниження захворюваності. Аналіз основних сучасних шляхів інфікування ВІЛ у Чернівецькій області тотожний загальноукраїнській закономірності та вказує на зниження частки ін'єкційного шляху (із 38,0 % в 2011 р. до 21,0 % у 2021 р.) при зростанні відсотка гіпотетичного статевого шляху інфікування (відповідно з 23,5 до 33,6 %).

Аналіз структури багаторічної динаміки захворюваності гепатитами В і С дозволяє констатувати, що прояви епідемічного процесу при гепатиті В

характеризувалися достовірним зниженням показника захворюваності гострою формою (середньорічний спад становив 16,3 %) і відзначено зменшення кількості хронічних носіїв HBsAg. На цьому фоні показник захворюваності ХГВ достовірно збільшувався із середньорічною швидкістю приросту +10,4 %. При гепатиті С абсолютне зниження показника захворюваності гострим гепатитом С становило - 42,5 на 100 тис. населення із середньорічною швидкістю спаду -3,6 %. Зазначене зниження супроводжувалося помітним зростанням захворюваності ХГС із середньорічним приростом +11,7 %, що було в 1,8 разу значніше, порівняно зі зростанням показника захворюваності ХГВ.

Зростання числа ВІЛ-інфікованих в асоціації з ХГВ і ХГС стали реєструвати від початку 2000 р. Зіставлення показників поширеності HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції дозволяє констатувати, що є одні й ті ж тенденції в ході епідемічного процесу при зазначених нозологічних формах. Звернена увага на епідеміологічний синергізм, тобто зростання числа інфікованих HCV і ВІЛ серед СІН. Коефіцієнт кореляції між показниками захворюваності нині становить $r=0,936$.

Протягом останніх років у Чернівецькій області захворюваність ХГС неодмінно зростала – з 7,77 на 100 тис. населення в 2019 р. до 18,37 на 100 тис. населення у 2021 р., тобто за останні 3 роки цей показник зріс майже в 2,4 разу. Аналогічну динаміку мали показники захворюваності ХГС в Україні, однак, обласні показники поступаються загальнодержавним в 1,9-2,4 разу.

Аналіз епідеміологічних характеристик когорти ВІЛ/HBV/HCV-коінфікованих у Чернівецькій області показав, що між ними і ВІЛ-моноінфікованими є суттєві відмінності. Встановили тенденцію до більшої частки чоловіків у групі коінфікованих (62,6 %), а у групі ВІЛ-моноінфікованих – жінок (70,2 %). ВІЛ/HCV-коінфіковані виявилися достовірно старшими (Me – 38,0 років), ніж ВІЛ-моноінфіковані (Me – 29,0 років) ($p<0,05$) та мали більшу тривалість інфікування ВІЛ – ($2,66\pm 0,29$) проти ($1,18\pm 0,15$) років ($p<0,05$) у групі ВІЛ-моноінфікованих. Парентеральний шлях інфікування ВІЛ виявився домінуючим у переважної частини коінфікованих осіб (77,5 %), тоді як ВІЛ-моноінфіковані частіше вказували на гіпотетичний статевий – 90,5 %. Частка ВІЛ/HCV-коінфікованих серед ВІЛ-

інфікованих пацієнтів залишалася сталою – 2,6-4,9 %, незважаючи на зменшення частки людей, які вживають ін'єкційні наркотики.

У цілому ці відомості відповідають офіційній інформації МОЗ, згідно з якою найбільш поширеною інфекцією серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається гепатит С, який виявлено у 60 % осіб, а гепатит В діагностовано у 12 % осіб [ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». ВІЛ-Інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень. – 2020. – № 51. – 109 с.].

Отримані нами дані вказують на необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-інфекцію, ХГВ і ХГС усіх верств населення та внесення кардинальних змін у систему профілактики, зокрема впровадження разом із заходами щодо традиційних груп ризику нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення, особливо молодь.

Клінічне дослідження здійснювали в період з 2018 по 2022 р. на базі кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, Чернівецького обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом, інфекційного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні, лабораторії спеціалізованого амбулаторно-поліклінічного відділення профілактики та лікування ВІЛ/СНІДУ комунальної установи Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний наркологічний диспансер», лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом, а також діагностичного центру Буковинського державного медичного університету.

Було обстежено (оцінка скарг, огляд хворих в динаміці з урахуванням яких формувалися основні клінічні синдроми і визначали їх ступінь) 337 осіб (232 чоловіки – 68,8 % і 105 жінок – 31,2 %) віком від 20 до 55 років, середній вік – $(32,8 \pm 0,9)$ року. У цілому серед обстежених осіб було 185 хворих на ВІЛ-інфекцію (48,8 %). Критеріями виключення з дослідження були: вагітність, декомпенсований цироз печінки, декомпенсовані соматичні хвороби, онкопатологія.

У ході вивчення клінічного перебігу і вислідів ХГВ і ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було проведено ретроспективне псевдорандомізоване дослідження. Глибина пошуку – 5 років. Відібрано 114 медичних карт стаціонарного хворого (ВІЛ-інфекція в асоціації з гепатитами В і С), які були ушпиталені в інфекційне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні. Аналіз причин летальних вислідів у хворих на ВІЛ-інфекцію проводили на підставі вивчення матеріалів аутопсії 21 пацієнта.

Виявили, що діагноз тільки ХГВ виставлений 45 пацієнтам (39,5 %); діагноз ХГС – 38 хворим (33,3 %); діагноз ХГВ+ХГС – 20 особам (17,5 %). В цілому, за даними амбулаторних карт пацієнтів, маркери поточної HBV-інфекції виявлені у 61 (53,5 %) хворого на ВІЛ-інфекцію, який перебував на обліку.

Маркери перенесеної HBV-інфекції (анти-HBcor IgG) виявлені у 35 зі 114 хворих (30,7 %), у тому числі анти-HBe знайдені в 15 з 35 пацієнтів (42,9 %). В 1 з 15 HBsAg-негативних хворих (6,7 %) з анти-HBcor IgG і анти-HBe виявлена ДНК HBV (<60 МО/мл). Жоден хворий з 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 РНК HCV.

Виявлення генетичного матеріалу HBV разом з 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. Вважається, що уперше «прихований» гепатит В описали в 1979 р. Tabor E. із співавторами [26]. Клінічне значення «прихованого» гепатиту В полягає в можливості його реактивації з типовим розвитком ГГВ у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, реципієнтів трансплантатів кісткового мозку, печінки, хворих, які отримують імунодепресанти [35] 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 [26.].

Отже при виявленні анти-HBcor, анти-HBe і негативному результаті дослідження на HBsAg рекомендується обстеження пацієнта на ДНК HBV.

На підставі обстеження 50 імунокомпетентних хворих на ХГВ і такої ж кількості коінфікованих ВІЛ+HBV осіб встановили, що 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 ВІН 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. Встановили сильну зворотну кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГВ у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,77...0,89$, $p<0,001$).

Вивчили ефективність терапії 27 хворих на HBV-/ВІЛ-коінфекцію за схемою тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренз. Встановили, що зазначене лікування через 6-9 міс. забезпечує зниження рівня реплікації ДНК HBV аж до її зникнення, сероконверсію HBeAg, серореверсію HBsAg, а в 4 з 27 пацієнтів – появу анти-HBs. Серйозних побічних реакцій на терапію не було. Разом з тим достовірного впливу лікування на реплікацію РНК ВІЛ не виявили.

За нашими даними, 4,0 % хворих на ХГВ на фоні ВІЛ-інфекції ко- або суперінфіковані HDV, що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці. Це вказує на наявність у зазначених хворих безжовтяничної форми хронічного гепатиту В і D.

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.

Дослідження 197 хворих на хронічний гепатит С дало такі результати: у 71 діагностовано хронічну HCV-моноінфекцію, у 77 – ще й супутню ВІЛ-інфекцію, 31 особа мала мікст-інфекцію у вигляді ХГВ+ХГС, а 18 – ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекцію. Для ХГС характерний зазвичай без- або малосимптомний перебіг. Однак при цілеспрямованому дослідженні встановили, що ряд клінічних і лабораторних проявів (астеновегетативний та диспептичний синдроми, гепатоспленомегалія, кріоглобулінемія, шкірний некротизуючий васкуліт) частіше реєструється у хворих на комбіновану HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекцію, ніж тільки на ХГС. Вірусне навантаження HCV було найвищим у групі хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції, а найнижчим при комбінації HBV- і HCV-інфекції.

З літературних джерел відомо, що для ХГС характерні численні позапечінкові прояви, переважно зумовлені автоімунними процесами. Найчастішим з них є синдром змішаної поліклональної кріоглобулінемії, що наявна в 55-70 % хворих на ХГС (зв'язок кріоглобулінів із ГС встановили ще у 1974 р. G. Realdi зі співавт.).

Кріоглобуліни – патологічні білки, властивістю яких є здатність до преципітації або утворення геля в разі охолодження, та розчинення при 37 °С, належать до фракції γ -глобулінів. Кріоглобуліни, що утворюються при ГС, належать до змішаних 2-го та 3-го типів. Ключовою ланкою патогенезу HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії вважають лімфотропність HCV, що проявляється стимуляцією та активацією В-лімфоцитів. Саме це призводить до полі- та моноклональної проліферації у кістковому мозку та печінці. Синтез цими клітинами широкого спектру антитіл, особливо моноклонального ревматологічного фактора, і є підґрунтям для розвитку кріоглобулінемії. Проліферація В-клітин може призводити й до розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми [151].

У частини хворих на ХГС саме розвиток тяжкого кріоглобулінемічного васкуліту з мезангіокапілярним гломерулонефритом та неходжкінська лімфома і є причинами летальності ще до розвитку цирозу печінки та його ускладнень. Злоякісна гіпертензія, зумовлена ураженням нирок, може призводити, у свою чергу, до серцевої недостатності, інфаркту міокарда та інсульту, що також значно погіршує прогноз хвороби. Одночасно такі васкуліти проявляються ураженням інших органів

та систем, зокрема травної системи, легень, органа зору тощо. Кріоглобулінемічний синдром досить часто супроводжується артралгіями, міалгіями, ураженням периферичної (рідше центральної) нервової системи.

Клінічна картина кріоглобулінемічного синдрому характеризується поліморфізмом, залежить від інтенсивності та локалізації судинних уражень.

Кріоглобулінемічний синдром у хворих на ХГС найчастіше проявляється пурпурою, переважно нижніх кінцівок, акроціанозом, поліартралгіями, міалгіями, скутістю рухів, сенсорною полінейропатією (оніміння ніг, парестезія), ураженням нирок, підвищеною чутливістю до холоду; можливе ураження ЦНС [163].

У значної частини хворих (30-40 %) процес поступово переходить у цироз печінки, рідше розвивається гепатоцелюлярна карцинома; часто розвиток цирозу відбувається на тлі зовні спокійного (навіть латентного) ХГС. Цироз печінки найчастіше виникає через 25-30 років від початку хвороби [178].

Шляхом порівняльного аналізу лабораторних показників встановили, що зміни в хворих усіх груп у цілому були типовими для ХГС. Так, в усіх пацієнтів білірубіновий обмін практично не порушувався. А от помірний синдром цитолізу проявлявся в усіх випадках. Попри відсутність достовірної різниці, тенденція до вищої активності АлаТ, АсАТ і ГГТ помітна при комбінації ХГС з ВІЛ-інфекцією і, особливо, при поєднанні усіх трьох захворювань. Високий рівень ВН НСV ($>4,0 \times 10^5$ МО/мл) реєстрували в усіх групах, крім осіб з НВV+НСV-коінфекцією, причому найвищим цей показник був у групі хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції – $(3,42 \pm 0,67) \times 10^6$ МО/мл, а найнижчим при комбінації НВV- і НСV-інфекції – $(1,26 \pm 0,48) \times 10^4$ МО/мл ($p < 0,001$). Зазначений факт підтверджує відомий феномен інтерференції цих вірусів [147]. У пацієнтів тільки з ХГС і поєднанням усіх досліджуваних інфекцій ВН НСV утримувалося на рівні 5 lg МО/мл.

Виявили відмінності при аналізі розподілу пацієнтів за ступенем фіброзу печінки. Так, у групах ХГС і ХГВ+ХГС відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше, ніж при ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Майже тотожне співвідношення спостерігалось і для помірною ступеня фіброзу F2. Практично у кожного четвертого хворого на НСV+ВІЛ-мікст-інфекцію процес перейшов у цироз

печінки (F4) – значно частіше, ніж при HCV-моноінфекції, незважаючи на ймовірно триваліше інфікування HCV при моноінфекції (за епідеміологічними даними).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГС у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r = -0,80 \dots -0,92$, $p < 0,001$). Оскільки, як відомо, у хворих на ВІЛ-інфекцію, які не отримують належної АРТ, з часом імунодефіцит очікувано лише наростає, то зазначений часовий інтервал також сприяє і прогресуванню фіброзу. Тому очевидно, що вплив на фіброз печінки зумовлений не лише ступенем імунодефіциту, але й часу персистенції HCV в організмі. Можна припустити, що початковий рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів ≤ 350 кл./мкл є одним з предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих із ХГС.

Аналіз відібраних на етапі ретроспективного дослідження історій хвороби показав, що ознаки цирозу печінки були виявлені у 15 пацієнтів (13,2 %). Іншим 50 хворим (43,8 %) був виставлений діагноз ХВГ з помірною біохімічною активністю (рівень АЛТ перевищував 1,5-2 ВМН), а ще у 49 (43,0 %) – без біохімічної активності. Важливо, що частота виявлення ознак ЦП у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції склала 26,7 %, а в III-IV – 73,3 %, тобто ЦП на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Встановили, що частота загострення ХВГ у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції суттєво вища, а ремісії – нижча, ніж у I-II стадії – $(36,8 \pm 4,5)$ проти $(7,0 \pm 2,4)$ % і $(35,1 \pm 4,5)$ і $(7,9 \pm 2,5)$ % відповідно ($p < 0,001$). Частота цирозу печінки характеризувалася чіткою тенденцією до наростання з поглибленням імунодефіциту, хоча не супроводжувалася достовірністю, що, ймовірно, зумовлено недостатньою кількістю спостережень.

Розрахунок частоти вислідів у цироз печінки показав, що у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції ця величина дорівнювала 0,17, а у III-IV стадії – 0,33. Відносний ризик розвитку цирозу печінки у ВІЛ-інфікованих складав 0,52. Причому вірогідність летального вислуду при цирозі печінки у ВІЛ-інфікованих у I-II клінічній стадії

дорівнювала 0,16, а у III-IV стадії – 0,29 при відносному ризику 0,63. Зниження відносного ризику летального висліді з урахуванням стадії ВІЛ-інфекції – 0,32.

Таким чином, цироз печінки на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Аналіз 21 медичної карти стаціонарного хворого на ХВГ і ВІЛ-інфекцію, які померли, показав, що основне число летальних вислідів становили чоловіки (71,4 %). Середній вік $38,0 \pm 2,0$ роки (від 22 до 54 років); усі померлі – особи працездатного віку.

Більше, ніж у половини (13 з 21) причинами смерті були СНІД-асоційовані захворювання (61,9 %). У структурі летальних вислідів від СНІД-індикаторних захворювань туберкульоз був провідною і єдиною причиною смерті у 6 померлих (46,1 %), в яких встановили генералізований перебіг недуги з ураженням внутрішніх органів і лімфовузлів. Причиною таких високих показників смертності від туберкульозу, очевидно, було пізнє звертання за медичною допомогою і розвиток туберкульозу в термінальній стадії ВІЛ-інфекції.

Друге місце серед померлих від СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз. Він став причиною смерті 4 пацієнтів (30,8 %). У 3 осіб патанатомічно встановлено токсоплазмоз головного мозку, в одній – генералізований токсоплазмоз (з ураженням головного мозку, серця). Як правило, висока летальність від церебрального токсоплазмозу була зумовлена рецидивами захворювання і резистентністю збудника до здійснюваної терапії.

У решти 3 пацієнтів (23,1 %) діагностували ураження центральної нервової системи неуточненої (ймовірно, герпетичної) етіології, а в одного з них (7,7 %) – ще й лімфосаркому.

Летальність, не пов'язана з наявністю СНІД-індикаторних захворювань, спостерігалася у 8 хворих (38,1 %). Серед них провідною причиною смерті була термінальна стадія цирозу печінки вірусної (НСV) і алкогольної етіології у 3 хворих (37,5 %), що узгоджується з даними інших дослідників про швидший прогрес хронічної хвороби печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ХГС порівняно з хворими

тільки на ХГС, особливо при низькій кількості CD4⁺-лімфоцитів і вживанні «небезпечних доз» алкоголю [85].

У 2 (25,0 %) з обговорюваних 8 хворих діагностували інфекційний ендокардит. Ці особи були активними споживачами ін'єкційних наркотиків.

Також у 2 (25,0 %) пацієнтів із цієї групи реєстрували тяжку бактерійну пневмонію, а в одного (12,5 %) – рак печінки з метастазами.

Таким чином, серед 21 померлого хворого на ВІЛ-інфекцію більше, ніж у половині випадків (61,9 %) причинами смерті були СНІД-індикаторні захворювання. Туберкульоз був провідною причиною летального висліді (46,1 %) ВІЛ-інфікованих хворих і перебігав переважно в генералізованій формі. Друге місце за частотою смертельних СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз (30,8 %) з ураженням головного мозку та інших органів. Менінгоенцефаліти неуточної (ймовірно, герпетичної) етіології встановлені у 23,1 % померлих. Важливе місце в структурі летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів займає термінальна стадія цирозу печінки змішаної етіології – вірусної та алкогольної (38,1 %). Розвиток тяжких бактерійних інфекцій – інфекційного ендокардиту, як наслідок інфікування при вживанні внутрішньовенних наркотичних препаратів, а також пневмонії стали причиною смерті у 4 хворих.

Загострення хронічних гепатитів В і С достовірно частіше встановлено у III-IV клінічній стадії супутньої ВІЛ-інфекції. За цієї ж обставини частіше реєструються й ознаки цирозу печінки, а летальні виследи займають одне з провідних місць у хворих на ВІЛ-інфекцію. Це вказує на необхідність перегляду тактики клінічного ведення цієї категорії пацієнтів.

З метою порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з ВІЛ-інфекцією обстежили 40 хворих на ВІЛ-моноінфекцію (I група), 77 – з поєднаною ВІЛ-інфекцією/ХГС (II група) і ще 18 – з комбінацією HBV-, HCV- і ВІЛ-інфекції (III група).

Проаналізувавши клініко-лабораторні характеристики пацієнтів зазначених трьох груп, з'ясували, що при ВІЛ-моноінфекції диспептичний синдром реєстрували в 2,9-

3,3 разу, а гепатоспленомегалічний – у 2,0-2,2 разу рідше, ніж при поєднанні ВІЛ-інфекції з ХГС чи з ХГВ і ХГС (в усіх випадках $p < 0,001$).

Серед представників усіх трьох груп на час узяття на облік переважали II і III клінічні стадії ВІЛ-інфекції. Попри відсутність достовірності, помітна тенденція до частішої реєстрації IV клінічної стадії серед ВІЛ-моноінфікованих – $(25,0 \pm 6,8) \%$, ніж при супутніх вірусних гепатитах – $(11,7 \pm 3,7)$ і $(16,7 \pm 8,8) \%$ у II і III групі відповідно.

Серед ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфікованих у 2,2-2,6 разу частіше реєстрували осіб із початковим рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 350 кл./мкл, ніж серед ВІЛ-моноінфікованих ($p < 0,01$).

Встановили середньої сили і сильний зворотний зв'язок між показниками $CD4^+$ -лімфоцитів та ВН ВІЛ (у хворих тільки на ВІЛ-інфекцію – $r = -0,720$, $p < 0,05$; при супутньому ХГС – $r = -0,763$, $p < 0,01$; при комбінації ХГВ, ХГС і ВІЛ-інфекції – $r = -0,552$, $p < 0,05$). Це свідчить про усталення патологічного процесу та рівновагу між системою імунітету й активністю вірусного процесу. Така клінічна ситуація очікувана і зрозуміла при виборі тактики ведення диспансерного нагляду та призначення АРТ. Щоправда, в осіб, які ще не мали маніфестних проявів ВІЛ-інфекції, зазначений зв'язок був досить неоднозначним. Так, у частини таких хворих рівень $CD4^+$ -лімфоцитів був у край низьким (< 200 кл./мкл), що може приховувати як справжній СНІД, так і відображати період сероконверсії після недавнього інфікування. Подібним чином і високі показники ВН ВІЛ можуть відображати як СНІД, так і свіже інфікування. Зазначені розбіжності створюють взаємну невідповідність не тільки у встановленні стадійності ВІЛ-інфекції, але й у з'ясуванні потреби АРТ, яка повинна бути вирішена в новій стратегії Fast Track. Відповідно до протоколу АРТ (2010 р.) [Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>], окремі представники мали чіткі імунологічні показання (рівень $CD4^+$ -лімфоцитів < 350 кл./мкл) до негайного призначення АРТ, попри те, що рівень ВН ВІЛ був дуже низьким (< 40 копій РНК/мл). І навпаки, окремі пацієнти мали вірусологічні показання для АРТ (ВН ВІЛ

>55 000 копій РНК/мл крові), однак рівень CD4⁺-лімфоцитів у них перевищував 600 кл./мкл. Така колізія вже обговорювалася у літературі [49].

У зазначених випадках, на нашу думку, передусім імунологічне підґрунтя розвитку СНІДу спонукає до призначення АРТ, попри те, що ще може не бути СНІД-індикаторних захворювань чи радикального падіння числа CD4⁺-лімфоцитів, як це вимагає протокол 2010 р. На сьогодні вже розроблені клінічні настанови стосовно застосування АРТ вже з моменту виявлення ВІЛ-інфекції [26], що усуває недоліки попереднього протоколу.

За відсутності супутніх вірусних гепатитів ступінь фіброзу печінки за шкалою METAVIR F0 очікувано встановлювали достовірно частіше, ніж при ВІЛ/НСV- і ВІЛ/НСV/НВV-коінфекції – (32,5±7,4) % проти (7,8±3,1) і (11,1±7,4) % відповідно, а випадків цирозу печінки не було взагалі. Проміжні ступені фіброзу печінки реєстрували приблизно з однаковою частотою в усіх порівнюваних групах. Наявність помірного фіброзу печінки за відсутності супутніх вірусних гепатитів, очевидно, можна пояснити частими токсичними гепатитами у ВІЛ-інфікованих зумовлених вживанням опіоїдів, алкоголю чи інших речовин.

Найчастішим генотипом НCV був 1b, який виявили у (57,1±5,6) і (55,6±11,7) % пацієнтів 2-ї і 3-ї груп відповідно. У кожного четвертого-п'ятого хворого встановили 3а генотип, а в (11,7±3,7) і (16,7±8,8) % генотип ідентифікувати не вдалося. Лише в одиничних хворих був виявлений 2-й генотип НCV. Подібне співвідношення притаманне і для інших регіонів України [62]. Кореляційної залежності між кількістю РНК НCV і генотипом вірусу не виявлено.

22 хворих на ХГС на фоні ВІЛ-інфекції та 7 осіб із ХГВ і ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією поряд з АРТ отримували ще й різні схеми лікування НCV-інфекції. Враховуючи відсутність клініко-лабораторних відмінностей між цими групами, їх об'єднали в одну, яку за принципом отримуваної противірусної терапії поділили на дві підгрупи. Для 15 представників першої підгрупи застосовували переважно моногенотипну схему противірусної терапії ХГС (ледіпасвір 90 мг + софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо). Другу підгрупу склали 14 хворих, які отримували пангенотипну комбінацію противірусних препаратів прямої дії (ПППД) –

софосбувір 400 мг і велпатасвір 100 мг 1 раз на добу внутрішньо. Тривалість терапії за обома схемами становила 12 тиж. Обидві схеми рекомендовані EASL [89].

Як відомо, ледіпасвір є інгібітором HCV, мішенню якого є білок NS5A, необхідний для реплікації РНК та збирання віріонів HCV. Оскільки NS5A не має ферментативної активності, біохімічне підтвердження пригнічення NS5A під дією ледіпасвіру на даний час неможливе. Дослідження *in vitro* з вибіркової та перехресної резистентності показали, що ледіпасвір діє на NS5A як на об'єкт свого впливу [175].

Софосбувір – уридиновий аналог нуклеотиду. Активний метаболіт софосбувіру включається за допомогою полімерази NS5B в РНК HCV, що призводить до зупинки формування ланцюга РНК. GS-461203 (активний метаболіт софосбувіру) не є інгібітором ДНК- та РНК-полімераз людини та не є інгібітором мітохондріальної РНК-полімерази. [167].

Результати сукупного аналізу пацієнтів, які приймали ледіпасвір/софосбувір у дослідженнях 3 фази (ION-3, ION-1 та ION-2), показали, що 37 пацієнтів (29 із генотипом 1a та 8 із генотипом 1b) підходили для аналізу резистентності через вірусологічну невдачу або передчасне завершення прийому досліджуваного препарату та мали вміст РНК HCV >1000 МО/мл. Дані поглибленого секвенування NS5A та NS5B після початкового рівня були отримані для 37/37 та 36/37 пацієнтів відповідно [143].

Проведено аналіз для вивчення зв'язку між RAV NS5A на початковому рівні та наслідками лікування. Результати сукупного аналізу у дослідженнях 3 фази показали, що в 16 % пацієнтів на початковому рівні встановлена наявність RAV NS5A за популяцію або глибокою послідовністю незалежно від підтипу. RAV NS5A на початковому рівні були значнішими в пацієнтів, у яких зареєстровано рецидив у дослідженнях 3 фази [126].

Після 12-тижневого лікування ледіпасвіром/софосбувіром без рибавіріну пацієнтів, які проходили терапію (група 1 дослідження ION-2), в 4/4 пацієнтів із RAV NS5A на початковому рівні, в яких кратність змін при застосуванні ледіпасвіру становила ≤ 100 , досягли СВВ. У тій самій групі лікування усі пацієнти з RAV

NS5A, в яких кратність змін становила >100 , рецидив був у 4/13 (31 %) порівняно з 3/95 (3 %) у пацієнтів без RAV на початковому рівні або RAV, який містили кратність змін ≤ 100 [174].

Після 12-тижневого курсу лікування ледіпасвіром/софосбувіром з рибавірином у пацієнтів із компенсованим цирозом (SIRIUS, $n=77$), які проходили терапію, 8/8 пацієнтів із RAV NS5A на початковому рівні, які призвели до >100 -кратного зниження чутливості до ледіпасвіру, досягли СВВ12.

Група RAV NS5A, які призвели до >100 -кратного зсуву та спостерігалися в пацієнтів, були наступними заміщеннями у генотипі 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) або у генотипі 1b (Y93H). Частка таких RAV NS5A на початковому рівні, встановлених шляхом поглибленого секвенування, коливалася від дуже низької (граничне значення для аналізу дорівнює 1 %) до високої (основна частина популяції з відібраними зразками плазми) [85].

Заміщення S282T, асоційоване з резистентністю до софосбувіру, не було знайдено у послідовності NS5B на початковому рівні у будь-якого пацієнта у дослідженнях 3 фази за популяцією або поглибленим секвенуванням. СВВ досягнуто в 24 пацієнтів (n у випадку L159F+C316N; $n=1$ у випадку L159F та $n=3$ у випадку N142T), в яких на початковому рівні були наявні варіанти, асоційовані з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів NS5B [86].

З огляду на обмеженість дослідження вплив початковому рівня RAV NS5A на результат лікування пацієнтів із ХГС генотипів 2, 3, 4, 5 або 6 не був оцінений повною мірою. Тому зазначену комбінацію (ледіпасвір + софосбувір) використовують передусім для лікування хворих, інфікованих 1-м генотипом HCV, і відповідно таку схему вважають переважно моногенотипною.

Велпатасвір є інгібітором NS5A HCV – неструктурного білка комплексу реплікації 5A, який відіграє важливу роль у формуванні РНК збудника [93].

Комбінація з фіксованими дозами софосбувіру (400 мг) і велпатасвіру (100 мг), що приймається впродовж 12 тиж (далі – софосбувір/велпатасвір), була схвалена FDA для лікування пацієнтів з HCV-інфекцією генотипу 1, які раніше не отримували терапію, на підставі результатів дослідження ASTRAL-1 [94]. Це було

плацебо-контрольоване дослідження, у рамках якого 624 пацієнти з ХГС генотипів 1, 2, 4, 5 і 6, які раніше не лікувалися (n=423) чи отримували терапію PEG-IFN α з рибавірином чи без нього або інгібіторами протеази (n=201), апробували використання софосбувіру/велпатасвіру впродовж 12 тиж. З 328 хворих з генотипом 1 HCV, включених в дослідження, 323 досягли СВВ. При цьому не було відзначено відмінностей в частоті СВВ залежно від підтипу (98 % 1a і 99 % 1b). У групі зі 121 пацієнта з цирозом (усі генотипи) 120 досягли СВВ (99 %). Наявність початкових мутацій NS5A, що асоціюються з резистентністю, в 11 % осіб з генотипом 1a і 18 % з генотипом 1b HCV, не впливала на частоту СВВ у групі з генотипом 1. В усіх випадках вірусологічної невдачі в дослідженні ASTRAL-1 (2 пацієнти >1 % від загального числа) хворі були інфіковані генотипом 1 і мали початкові мутації, що асоціюються з резистентністю. У плані частоти виникнення небажаних явищ не було встановлено статистично значущих відмінностей у групі, що отримувала софосбувір/велпатасвір, і в групі плацебо [99].

У дослідженні ASTRAL-3 було продемонстровано, що протягом 12 тиж лікування велпатасвіром/софосбувіром в наївних пацієнтів без цирозу, інфікованих HCV з генотипом 3, частота СВВ12 становила 98 % (160/163). Дещо нижчі показники СВВ12 із зазначеною схемою лікування спостерігалися у пацієнтів, які раніше отримували противірусне лікування, або в осіб з цирозом: загальний показник становив 90 % (104/116; 12 випадків відсутності вірусологічної відповіді); 93 % (40/43) в наївних пацієнтів з компенсованим цирозом; 91 % (31/34) у хворих, які раніше лікувалися, з компенсованим цирозом. У дослідженні ASTRAL-5 у хворих на ХГС, інфікованих 3-м генотипом HCV, з ВІЛ-коінфекцією, частота СВВ12 при такій схемі лікування складала 92 % [104].

У дослідженні ASTRAL-5 у наївних пацієнтів та осіб, які раніше отримували лікування, без цирозу або з компенсованим цирозом, інфікованих генотипом 1b і з коінфекцією ВІЛ, частота СВВ12 становила 92 % (11/12, відсутності вірусологічної відповіді не було). Зазначені результати були підтверджені у дослідженнях в реальних умовах [110].

Наше дослідження було відкритим, нерандомізованим, ретроспективним і проспективним. Критерієм ефективності ПВТ вважали досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Ефективність лікування ХГС аналізували згідно з чинними протоколами з визначенням ВН НCV методом ПЛР у крові на 4-у і 12-у тиж терапії, СВВ визначали через 12 тиж після закінчення ПВТ.

Відтак у разі інфікування 1b, 2-м чи не типованим генотипом НCV моногенотипна терапія через 1 міс. забезпечувала нормалізацію активності амінотрансфераз у 73,3 % пацієнтів, а через 12 тиж – в усіх лікованих. Натомість результати вірусної кінетики НCV у процесі ПВТ відставали від динаміки синдрому цитолізу. СВВ була досягнута у 73,3 % таких пацієнтів. При цьому динаміка активності АЛАТ та АсАТ у більшості випадків була паралельною з вірусною кінетикою НCV.

Усі хворі, які отримували зазначену моногенотипну терапію у складі ледіпасвіру та софосбувіру, змогли закінчити тримісячний курс. Тільки 3 пацієнти скаржились на незначний біль голови, легке загальне нездужання і нудоту.

Терапія за схемою софосбувір + велпатасвір забезпечувала СВВ у 100,0 % хворих на ВІЛ-інфекцію/ХГС незалежно від генотипу НCV. Зазначене лікування хворі переносили добре, лише в одиничних випадках відзначаючи помірні біль голови, втомлюваність і нудоту, що могли бути зумовлені й іншими причинами.

Отримані нами дані подібні до результатів дослідження III фази ASTRAL-3 у пацієнтів з НCV-інфекцією генотипу 3, які отримували комбінований препарат з фіксованою дозою софосбувір/велпатасвір протягом 12 тиж. Частота СВВ становила 98 % у наївних пацієнтів без цирозу. У дослідженні ASTRAL-5 у хворих на ХГС, інфікованих 3-м генотипом НCV, з ВІЛ-коінфекцією, частота СВВ12 при такій схемі лікування складала 92 % [189].

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав значнішу ефективність і безпеку лікування ХГС у хворих на ВІЛ-інфекцію за допомогою пангенотипної комбінації ПППД (софосбувір і велпатасвір) порівняно із переважно моногенотипною схемою (ледіпасвір + софосбувір).

Важливо відзначити, що новітні комбінації протівірусних препаратів прямої дії (глекапревір 100 мг + пібрентасвір 40 мг або елбасвір 100 мг + гразопревір 50 мг), використовувані передусім у разі захворювань, зумовлених мутантними варіантами HCV (поліморфізми NS5A чи NS3 на початковому рівні), за даними міжнародних досліджень, забезпечують практично тотожну ефективність апробованій нами комбінації софосбувіру і велпатасвіру, щоправда застосованих у пацієнтів без поліморфізмів зазначених ділянок генів.

Так, у разі ХГС, спричиненому генотипом 1a HCV, СВВ12 досягала 97 %, генотипом 1b HCV – 99 %, а генотипом 3 HCV – 95 % [VIDAL. Справочник лекарственных средств. – <https://www.vidal.ru/drugs/mavyret>; Лекарственный справочник ГЭОТАР. – <https://www.lsgeotar.ru/zepatir-17817.html>].

Отже поряд із значно меншою вартістю лікування, апробована пангенотипна комбінація софосбувіру і велпатасвіру досі залишається не менш ефективною, ніж пропоновані новітні комбінації протівірусних препаратів прямої дії (глекапревір + пібрентасвір або елбасвір + гразопревір).

Однією з цілей цього дослідження було порівняння ефективності різних схем терапії хворих на ХГС при супутній ВІЛ-інфекції та без неї. Отримані дані від пацієнтів з поєднаною ВІЛ/HCV-інфекцією порівнювали з результатами терапії 37 пацієнтів з ХГС без ВІЛ-інфекції, спостереження за якими здійснювали одночасно з обстеженням хворих на ВІЛ/HCV-інфекцією.

У разі комбінації ВІЛ-інфекції з ХГС ефективність апробованих схем була подібною з хворими на HCV-моноінфекцію: СВВ при застосуванні моногенотипної терапії досягнута у 66,7 % хворих, та в усіх ВІЛ-інфікованих, які отримували апробовану пангенотипну комбінацію ППІД.

Порівняльний аналіз результатів цього дослідження з результатами терапії ХГС в міжнародних протоколах показав, що частота СВВ у наших пацієнтів зівставна з аналогічними дослідженнями ASTRAL-1, ASTRAL-3, ASTRAL-5 та американських і західноєвропейських науковців [191] щодо терапії ХГС, а також ВІЛ/HCV-коінфекції.

Частота досягнення СВВ, отриманої при використанні різних схем терапії (моно- та пангенотипної) у пацієнтів з ВІЛ/НСV-інфекцією практично відповідає частоті СВВ, виявленої у хворих без ВІЛ-інфекції як у рандомізованих міжнародних дослідженнях ASTRAL, так і у наших спостереженнях. Разом з тим, застосування комбінації ПППД – софосбувіру і велпатасвіру передусім в осіб, інфікованих НCV 1-го генотипу демонструє дещо вищу ефективність, порівняно з моногенотипною противірусною терапією – ледіпасвір + софосбувір: 96,2–98,8 % проти 94,8–95,2 % при ХГС і 95,4–97,6 % проти 83,0–87,5 % при ВІЛ/НСV-коінфекції у міжнародних дослідженнях та 100,0 % проти 73,7 % і 100,0 % проти 66,7 % відповідно, за нашими даними. Припускаємо, що отримана нами різниця пояснюється дедалі значнішими появою та розповсюдженням резистентних штамів НCV до першої і, відповідно, найдовше використовуваної в Україні схеми ледіпасвір + софосбувір.

Відтак пангенотипна схема привабливіша передусім з огляду на вищу ефективність. Серйозних побічних реакції та небажаних явищ при жодній використовуваній схемі не виникало.

Суттєвих змін у клінічному перебігу ВІЛ-інфекції у ВІЛ/НСV-коінфікованих під час лікування ХГС не було. Не встановили і змін вмісту РНК ВІЛ-1 у процесі такої терапії.

Таким чином, лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів варто розпочинати якомога раніше, після встановлення діагнозу хронічного гепатиту, доки немає глибокого фіброзу й клінічних ознак цирозу печінки і хворі не потребують призначення антиретровірусної терапії. У такому разі вірогідність досягнення СВВ при ВІЛ/НСV-коінфекції наближається до результатів терапії хворих тільки на ХГС.

Отримані нові дані про клініко-епідеміологічні та лабораторні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з хронічними гепатитами В і С повніше висвітлюють сучасні прояви епідемічного процесу при зазначених інфекціях, а також патогенез цих захворювань і дозволяють уточнити концепцію епідеміологічного нагляду за ВІЛ-, HBV- і НCV-інфекцією та оптимізувати алгоритм терапії таких пацієнтів

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі епідеміологічного аналізу, результатів клінічного та лабораторного обстеження хворих на хронічні гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції обґрунтоване нове вирішення важливої задачі клінічної інфектології, яка полягала у встановленні сучасних проявів епідемічного процесу, особливостей перебігу і вислідів дослідженої асоціації захворювань з метою уточнення концепції епідеміологічного нагляду за ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцією, а також оптимізації алгоритму терапії таких пацієнтів.

1. Нині поєднана ВІЛ/HBV/HCV-інфекція є глобальною проблемою суспільної охорони здоров'я. ВІЛ-інфекцію і парентеральні вірусні гепатити зараховують до соціально значущих захворювань, які можуть суттєво впливати на демографічну ситуацію в країні. Крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, домінуючим чинником, що ускладнює епідеміологічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції і парентеральних вірусних гепатитів на території України, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку.

Термінальна стадія хвороби печінки є частою причиною госпіталізації та смерті хворих на поєднану ВІЛ/HBV/HCV-інфекцію. Та досі залишаються дискусійними схеми терапії осіб з поєднаною ВІЛ-інфекцією та парентеральними вірусними гепатитами. Тому вибір оптимальної тактики ведення таких хворих і своєчасне призначення їм адекватного лікування залишається актуальним.

2. Ретроспективний та оперативний епідеміологічний аналіз захворюваності вірусними гепатитами у ВІЛ-інфікованих в Чернівецькій області та Україні встановив достовірне зниження захворюваності гострими гепатитами В і С на фоні зростання захворюваності хронічними формами цих гепатитів. Спільність шляхів передачі HBV, HCV і ВІЛ призводить до епідеміологічного синергізму, що проявляється у збільшенні кількості випадків поєднаної інфекції «хронічний гепатит В+С/ВІЛ-інфекція».

3. ВІЛ/HBV-коінфекція супроводжується на порядок вищим вірусним навантаженням HBV, ніж у хворих тільки на хронічний гепатит В. 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. Встановили сильну зворотну кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при хронічному гепатиті В у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,77\dots0,89$, $p<0,001$).

4. У 6,7 % хворих на ВІЛ-інфекцію виявили ДНК HBV разом з маркерами перенесеної HBV-інфекції без одночасного знаходження HBsAg, що може вказувати на наявність «прихованого» гепатиту В. 4,0 % хворих на хронічний гепатит В на фоні ВІЛ-інфекції ко- або суперінфіковані HDV, що супроводжується високими показниками цитолізу за відсутності жовтяниці.

5. При HCV/ВІЛ-мікст-інфекції цироз печінки (F4) формується достовірно частіше, ніж при HCV-моноінфекції, навіть незважаючи на ймовірно триваліше інфікування HCV при хронічному гепатиті С (за епідеміологічними даними). Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при HCV/ВІЛ-інфекції і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,80\dots0,92$, $p<0,001$). Ймовірно початковий рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів ≤ 350 кл./мкл є одним з предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у таких хворих.

Частота наслідків поєднаної ВІЛ-/HBV-/HCV-інфекції у цироз печінки при I-II клінічній стадії імунодефіциту становила 0,17, а при III-IV стадії – 0,33. Відносний ризик розвитку цирозу печінки у ВІЛ-інфікованих становив 0,52. Причому вірогідність летального наслідку при цирозі печінки у ВІЛ-інфікованих у I-II клінічній стадії дорівнювала 0,16, а у III-IV стадії – 0,29 при відносному ризику 0,63.

6. Хронічні гепатити В і С накладають свій відбиток на перебіг ВІЛ-інфекції. Так, серед ВІЛ/HCV- і ВІЛ/HBV/HCV-коінфікованих у 2,2-2,6 разу частіше реєстрували осіб із початковим рівнем CD4⁺-Т-лімфоцитів <350 кл./мкл, ніж серед ВІЛ-моноінфікованих ($p<0,01$).

Встановили середньої сили і сильний зворотний зв'язок між показниками CD4⁺-лімфоцитів та вірусним навантаженням ВІЛ (у хворих тільки на ВІЛ-інфекцію – $r=-0,720$, $p<0,05$; при супутньому хронічному гепатиті С – $r=-0,763$, $p<0,01$; при комбінації хронічного гепатиту В, С і ВІЛ-інфекції – $r=-0,552$, $p<0,05$).

7. Ефективність лікування імунокомпетентних хворих на хронічний гепатит С у цілому зіставна з результатами терапії ВІЛ-інфікованих осіб із зазначеним гепатитом. При цьому використання пангенотипної комбінації противірусних препаратів прямої дії – софосбувіру і велпатасвіру внутрішньо демонструє кращу результативність і вищий комплайєнс, порівняно з переважно моногенотипною противірусною терапією – ледіпасвір + софосбувір. СВВ була досягнута в усіх пацієнтів II підгрупи і лише у 66,7 % хворих, інфікованих не 3-м генотипом HCV, – I підгрупи.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані в ході епідеміологічного аналізу захворюваності вірусними гепатитами у ВІЛ-інфікованих в Україні дані вказують на необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцію усіх верств населення та внесення кардинальних змін у систему профілактики, зокрема впровадження разом із заходами щодо традиційних груп ризику нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення, особливо молодь.

2. Враховуючи можливість формування «прихованого» гепатиту В на фоні ВІЛ-інфекції, доцільне обстеження таких хворих на генетичний матеріал HBV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції навіть при виявленні анти-HBcor, анти-HBe і негативному результаті дослідження на HBsAg.

3. Противірусне лікування хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції слід починати усім пацієнтам з моменту встановлення діагнозу хронічного гепатиту, поки у них не сформована 3-4 стадія фіброзу печінки і вони не потребують призначення антиретровірусної терапії. При цьому, з огляду на ефективність і безпеку, перевагу варто надавати пангенотипній комбінації противірусних препаратів прямої дії – софосбувіру 400 мг і велпатасвіру 100 мг 1 раз на добу внутрішньо, ніж переважно моногенотипній схемі на основі ледіпасвіру 90 мг і софосбувіру 400 мг 1 раз на добу внутрішньо.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрейчин МА. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах; 2017 Жов 05-06; Житомир. Тернопіль: Укрмедкнига; 2017, с. 3-6.
2. Антоненко Ж, Марциновська В. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 53. Київ: Центр громадського здоров'я; 2022. 115 с.
3. Бабінець ЛС. Актуальні положення європейського (фінського) клінічного протоколу щодо ведення пацієнтів з вірусними гепатитами у первинній лікарській і викладацькій практиці. Сучасна гастроентерологія. 2020;6:52-9. doi: [10.30978/MG-2020-6-52](https://doi.org/10.30978/MG-2020-6-52)
4. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Якість життя хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із вірусним гепатитом С. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;1:38-43. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8608](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8608)
5. Багмут ІЮ, Граматюк СМ. Закономірності порушення енергозабезпечення як механізм ушкодження клітин у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2018;1:51-6.
6. Бондарук ІЮ. Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення [дисертація]. Вінниця; 2019. 130 с.
7. Васильєва НА, Івахів ОЛ, Вишневіська НЮ, Йосик ЯІ, Герасименко ОА. Ефективність противірусної терапії жителів Тернопільщини з хронічними гепатитами В і С, яких лікували за державною програмою. Інфекційні хвороби. 2017;4:36-42. doi: [10.11603/1681-2727.2017.4.8421](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.4.8421)
8. Велика О, Волосевич І, Савчук Д. Антитретровірусна терапія, коморбідність і якість життя ВІЛ-інфікованих людей старшого віку: оптимізація лікування і попередження ускладнень. Звіт за результатами дослідження. Київ; 2019. 57 с.
9. Верба НВ. Особливості функціонування системи цитокінів у хворих на хронічний гепатит С. Актуальна інфектологія. 2020;8(1):86-7.

10. Висоцька ОІ, Голубовська ОА. Актуальні питання протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій в сучасній системі громадського здоров'я України: роль первинної медичної допомоги. Україна. Здоров'я нації. 2018;3:11-6.

11. Висоцький ВІ. Сучасні підходи до ведення хворих з ВІЛ-інфекцією на рівні первинної медичної допомоги. Актуальна інфектологія. 2018;6(5):73-4.

12. Волосевич І, Савчук Д, Лопатенко Г. Дослідження доступності лікування коінфекції, ВІЛ-гепатиту С. Аналітичний звіт. Київ: Центр громадського здоров'я; 2021. 66 с.

13. Гепатит С: рекомендації щодо скринінгу, діагностики та лікування. Керівництво ДННС. Рациональна фармакотерапія. 2020;1-2:18-21.

14. Герасун БА, Зінчук ОМ, Задорожний АМ, Герасун ОБ. Використання методу персоналізованої клітинної терапії у лікуванні хронічних вірусних гепатитів (огляд літератури). Гепатологія. 2019;4:6-17.

15. Голубовська ОА, Висоцька ОІ, Безродна ОВ. Роль первинної медичної допомоги хворим на гемоконтактні інфекції (ВІЛ-інфекція та гепатити В і С). Інфекційні хвороби. 2017;1:5–8. doi: [10.11603/1681-2727.2017.1.7764](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7764)

16. Голубовська О, Душейко Дж, Двалі Ш. Елімінація вірусного гепатиту С: міжнародний досвід. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2017;4:20-1.

17. Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Прокопчук ОВ. Можливості протифіброзної терапії після елімінації вірусу гепатиту С. Інфекційні хвороби. 2018;1:14–20. doi: [10.11603/1681-2727.2018.1.8667](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.1.8667)

18. Господарський ІЯ, Гаврилюк НМ, Прокопчук ОВ. Порівняльна ефективність протифіброзної терапії у хворих на хронічний гепатит С до і після завершення противірусної терапії. Гепатологія. 2017;1:53-60.

19. Грабовий С, Кузін І, Матюшкіна К, Марциновська В, Антоненко Ж. Національна оцінка ситуації ВІЛ/СНІД в Україні станом на початок 2021 року. Київ: Центр громадського здоров'я; 2021. 55 с.

20. Грушко ВВ. Порівняльна характеристика результатів використання адеметіоніну і його віддалених ефектів на показники клітинного імунітету у спортсменів високої професійної майстерності і у хворих на хронічний гепатит С. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;4:75-80. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i4.9629](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i4.9629)

21. Дербак МА, Данканич ЄЕ, Коваль ГМ, Поляк-Товт ВМ, Бучок ОВ, Дербак СЕ. Фактори, що впливають на перебіг хронічного гепатиту С. В: Ганич ТМ, редактор. Матеріали XIII Міжнар. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини; 2020 Кві 03-04; Ужгород. Ужгород; 2020, с. 275-7.

22. Дзюблик ІВ, редактор. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика. Суми; 2018. 236 с.

23. Дубинська ГМ, Коваль ТІ, Сизова ЛМ. Особливості клініко-лабораторних характеристик хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Вісник проблем біології і медицини. 2017;1(4):141-5.

24. Живиця ДГ. ВІЛ-інфекція і старіння: нова проблема в еру ефективної антиретровірусної терапії. Інфекційні хвороби. 2019;3:4-9. doi: [10.11603/1681-2727.2019.3.10629](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.3.10629)

25. Інститут аналітики та адвокації. У Чернівецькій області збільшилася кількість пролікованих від гепатиту С. Час [Інтернет]. 2018[цитовано 2022 Сер 01]. Доступно: <https://chas.cv.ua/ukrnet/44271-u-chernvecky-oblast-zblshilasya-klkst-prolkovanih-vd-gepatitu-s.html>

26. Кабінет Міністрів України. Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року [Інтернет]. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 р. № 1415-р. Київ; 2019[цитовано 2022 Чер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80#Text>

27. Калашник КВ, Рябоконт ЮЮ, Абрамов АВ, Рябоконт ОВ. Вплив поліморфізму гену ІЛ-17 (rs 612242) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність

протівірусної терапії та динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування. Гепатологія. 2019;4:28-39.

28. Калашник КВ, Рябоконт ЮЮ, Абрамов АВ. Роль змін вмісту інтерлейкіну-6 залежно від поліморфізму його гена в ефективності протівірусного лікування хворих на хронічний гепатит С. Актуальна інфектологія. 2018;6(5):261-2.

29. Калашник КВ, Рябоконт ОВ, Царьова ОВ, Рябоконт ЮЮ, Ялова ГВ. Ефективність різних схем протівірусної терапії хворих на хронічний гепатит С, інфікованих 1-м генотипом вірусу. Інфекційні хвороби. 2019;2:15-21. doi: [10.11603/1681-2727.2019.2.10321](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.2.10321)

30. Ключківська Х. Рекомендації EASL (Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки) щодо лікування гепатиту С, редакція 2018 р. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2018;5:44-50.

31. Коваль ТІ. Прогнозування ефективності інтерферонових схем протівірусної терапії хронічного гепатиту С та пошук предикторів стійкої вірусологічної відповіді у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Гепатологія. 2017;3:28-39.

32. Козловська А. Хронічний вірусний гепатит С: сучасні терапевтичні схеми та комбінації. Український медичний часопис. 2019;3:1-4.

33. Комар ОМ, Кізлова НМ. Організаційно-методичні вказівки ведення пацієнтів із вірусним гепатитом С. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;3:63-8. doi: [10.11603/1681-2786.2018.3.9763](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.3.9763)

34. Короленко ВВ. Перспективи стратегії Harm reduction у сфері протидії поширенню ВІЛ-інфекції в Україні. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:5-12.

35. Кравченко ЛА. Особливості клінічного перебігу та ефективність антиретровірусної терапії поєднаної гемоконтактної патології: вірусу імунодефіциту людини та хронічного вірусного гепатиту С. Запорізький медичний журнал. 2017;19(3):347-52. doi: [10.14739/2310-1210.2017.3.100894](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100894)

36. Кубарева ІВ, Волкова АВ, Ноздріна АА. Аналіз структури та динаміки соціально-медичних показників хронічного вірусного гепатиту С в Україні. Фармацевтичний часопис. 2019;2:87-93. doi: [10.11603/2312-0967.2019.2.10185](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10185)

37. Кузін І, Марциновська В, Антоненко Ж. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 51. Київ: Центр громадського здоров'я; 2020. 109 с.

38. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО. Асоціації алелів HLA-DRB1 з розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю у пацієнтів зі СНІД. Вісник наукових досліджень. 2018;2:165-9. doi: [10.11603/2415-8798.2018.2.9130](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9130)

39. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Гавриленко ЛО. Діагностичне та прогностичне значення визначення інтерферону-гамма а спинномозковій рідині при ВІЛ-асоційованих неврологічних захворюваннях. Вісник наукових досліджень. 2018;1:45-50. doi: [10.11603/2415-8798.2018.1.8742](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8742)

40. Литовка СЛ, Іванчук Ю, Поламарчук ПВ, Бацюра ГВ, Бідованець ОЮ, Голубовська ОА, та ін. Вірусний гепатит С. Клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. Київ; 2020[цитовано 2022 Лип 11]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_50_51_kn_vgc.pdf

41. Лішневська АГ, Чемич МД. Залежність епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту С від автоімунного статусу хворих. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах; 2017 Жов 05-06; Житомир. Тернопіль: Укрмедкнига; 2017, с. 90-1.

42. Лучинська ОВ. Взаємодія з громадськістю в системі державного управління у сфері протидії ВІЛ/СНІДу в Україні [дисертація]. Київ; 2018. 225 с.

43. Люльчук МГ. Впровадження в Україні оновленої системи індикаторів раннього запобігання медикаментозній резистентності ВІЛ. Інфекційні хвороби. 2017;1:9-15. doi: [10.11603/1681-2727.2017.1.7765](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7765)

44. Марченко ОГ, Коваль ТІ, Сизова ЛМ, Прийменко НО. Предиктори прогресування ВІЛ-інфекції до призначення та на фоні АРТ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):57-62. doi: [10.31718/2077-1096.19.3.57](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.57)

45. Марченко ОГ. Предиктори прогресування та прогнозування розвитку СНІД-індикаторних опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні

антиретровірусної терапії (ретроспективне когортне дослідження). *ScienceRise: Medical Science*. 2019;5:11-7. doi: [10.15587/2519-4798.2019.179650](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.179650)

46. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Механізми дії інтерферонів та їх застосування в клінічній практиці. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020;8:38-43.

47. Мельник ТО. Моніторинг клінічного перебігу та динаміки лікування хронічного гепатиту В у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини [дисертація]. Вінниця; 2021. 182 с.

48. Михайловська НС, Кулинич ТО, Антипенко ОО. Загальні підходи до ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом в практиці сімейного лікаря. *Запоріжжя*; 2020. 189 с.

49. Міністерство охорони здоров'я України. Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 № 1293 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2019[цитовано 2022 Сер 10]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/07/2019_1292_dod_vil_ditdor.pdf

50. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 січня 2021 № 51 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2022 Лип 27]. Доступно: https://phczt.org.ua/wp-content/uploads/2021/08/nakaz_gepatyt_s_dorosli_51.pdf

51. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги. «Вірусний гепатит В у дорослих». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 січня 2021 № 49 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2022 Лип 27]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_49_standart_vgv_dor.pdf

52. Мороз ЛВ, Алхазов Ю, Абдуллаєва Н, Андросова ОС. Досвід застосування безінтерферонових схем лікування хронічного гепатиту С. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»

Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах; 2017 Жов 05-06; Житомир. Тернопіль: Укрмедкнига; 2017, с. 97-9.

53. Мороз ЛВ, Алхазов Ю, Абдуллаєва Н, Андросова ОС, Гайдук ОА. Порівняльна характеристика ефективності різних схем лікування гепатиту С (Власний досвід). Гепатологія. 2017;3:6-11.

54. Мороз ЛВ, Бондарук ІЮ. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Гепатологія. 2019;2:28-34.

55. Мороз ЛВ, Бондарук ІЮ, Попович ОО. Визначення рівня гіалуронової кислоти у хворих на хронічний вірусний гепатит С на етапах проведення потрійної противірусної терапії. Гепатологія. 2018;4:6-11.

56. Москалюк ВД, Меленко СР. ВІЛ-інфекція/СНІД. Чернівці: БДМУ; 2013. 221 с.

57. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості перебігу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих особі та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;4:56-64. doi: [10.11603/1681-2727.2018.4.9776](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.4.9776)

58. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Сорохан ВД. Особливості перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;3:44-56. doi: [10.11603/1681-2727.2018.3.9422](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.3.9422)

59. Мотрук Д. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дорослих (вибрані положення). Ліки України. 2018;5-6:14-22. doi: [10.37987/1997-9894.2018.5-6\(221-2\).199535](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.5-6(221-2).199535)

60. Ніколайчук МА, Шостакович-корецька ЛР. Динаміка вітаміну D в сироватці крові хворих з хронічним гепатитом С при застосуванні холекальциферолу в комплексі з противірусною терапією. Інфекційні хвороби. 2021;4:32-5. doi: [10.11603/1681-2727.2021.4.12837](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.4.12837)

61. Пашков ІВ. Ефективність лікування хворих з HBeAg(+) маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону. East European Scientific Journal. 2019;7:56-63.

62. Пашков ІВ. Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів [дисертація]. Київ; 2021. 210 с.

63. Пашков ІВ, Федорова СФ. Безпосередні результати лікування нуклеотидними/нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В. Міжнародний медичний журнал. 2019;25(2):76-80.

64. Пінківський ЛЛ. Адеметіонін у лікуванні хворих на хронічний гепатит С. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;21:27.

65. Подаваленко АП, Куш ДВ, Петровська ОД. Характеристика епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції у різних областях України. Інфекційні хвороби. 2017;3:10-7. doi: [10.11603/1681-2727.2017.3.8221](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8221)

66. Попов ММ, Скляр АІ. Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на гострий гепатит В. Інфекційні хвороби. 2017;3:45-51. doi: [10.11603/1681-2727.2017.3.8226](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8226)

67. Ревенко ГО, Маврутенков ВВ. Вплив ВІЛ-інфекції на В-клітинну ланку імунної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021;1:112-5. doi: [10.29254/2077-4214-2021-1-159-112-115](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-112-115)

68. Ревенко ГО, Маврутенков ВВ. Порушення функції В-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2017;1:50-9. doi: [10.11603/1681-2727.2017.1.7772](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7772)

69. Редькін Р, Орловецька Н, Данькевич О. Сучасне лікування хворих на гепатит С без інтерферону вже доступне в Україні! Фармацевт Практик. 2019;4:30-1.

70. Рейзін ВІ, Рудіченко ВМ, Хантіль НМ. Моніторинг стану та лікування хворого з верифікованим гепатитом С із ускладненнями: власні клінічні спостереження. Ліки України. 2018;4:24-9.

71. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.

72. Рябоконт ОВ. Ефективність застосування фіксованої комбінації софосбувіру/ледіпасвіру у хворих на хронічний гепатит С з досвідом противірусного лікування. Thegaria. Український медичний вісник. 2017;6:10-3.

73. Рябоконтъ ОВ, Анікіна ОВ, Сіянова ЛЮ. Ефективність застосування 3D-режиму при лікуванні хворих на хронічний гепатит С у клінічній практиці. Актуальна інфектологія. 2018;6(5):108-9.

74. Рябоконтъ ОВ, Калашник КВ, Царьова ОВ, Іпатова ДП, Рябоконтъ ЮЮ. Ефективність різних схем противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С, інфікованих 3-м генотипом вірусу. Актуальна інфектологія. 2018;6(1):45-8. doi: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125633

75. Рябоконтъ ОВ, Ушеніна НС, Фурик ОО, Савельєв ВГ, Задирака ДА, Оніщенко ТЄ. ВІЛ-інфекція. СНІД-асоційовані інфекції та інвазії. Запоріжжя; 2020. 79 с.

76. Рябоконтъ ОВ, Хелемендик АБ, Рябоконтъ ЮЮ. Моніторинг хворих на хронічний гепатит В без цирозу печінки при визначенні тактики лікування. Патологія. 2018;2:215-20. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141428

77. Савельєва-Кулик НО. Первинна допомога особам із ВІЛ/СНІД: рекомендації IDSA 2020. Український медичний часопис. 2020;4:1-5.

78. Сергеєва ТА. Гепатит С в Україні: захворюваність, поширеність, серопревалентність, серомоніторинг. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;5:5-16.

79. Сергеєва ТА. Епідеміологія гепатиту В в Україні: офіційна статистика, реалії, проблеми, перспективи. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;5:9-20.

80. Сергеєва ТА, Іванчук Ю. Гепатит В в Україні: епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря (за результатами аналізу даних з різних джерел). Київ: Центр громадського здоров'я; 2018. 136 с.

81. Сергеєва ТА, Іванчук Ю. Гепатит С в Україні: епідеміологічна характеристика та оцінка тягаря (за результатами аналізу даних з різних джерел). Київ: Центр громадського здоров'я; 2018. 111 с.

82. Степаненко ВІ, Іванов СВ. Сучасні тенденції щодо захворюваності на ВІЛ/СНІД у світі та в Україні: перспективні заходи вирішення проблеми.

Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2019;4:9-23. doi: [10.30978/UJDVK2019-4-9](https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-4-9)

83. Талалаєв КО, Вастьянов РС, Гойдик ВС, Руснак СВ. Порівняльна характеристика епідеміологічної ситуації з вірусних гепатитів В і С в Причорноморському регіоні, Україні та Європі в період з 2013 по 2017 роки. Вісник морської медицини. 2019;3:13-21. doi: [10.5281/zenodo.3465922](https://doi.org/10.5281/zenodo.3465922)

84. Усиченко КМ, Усиченко ОМ, Бажора ЮІ. Аналіз асоціації поліморфізму генів IL-10, IL-4 і TNF із субпопуляційним складом лімфоцитів периферичної крові у хворих на хронічний гепатит В в залежності від ступеня фіброзу печінки. Одеський медичний журнал. 2017;6:15-9.

85. Устінов ОВ. Вірусний гепатит С у дорослих: спеціалізована та високоспеціалізована допомога (оновлений). Український медичний часопис [Інтернет]. 2016[цитовано 2022 Сер 28];3. Доступно: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/08/VGC2.pdf?upload=>

86. Федяк ІО. Аналіз призначень схем антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованим особам в Україні. Фармацевтичний часопис. 2018;1:130-8. doi: [10.11603/2312-0967.2018.1.8696](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8696)

87. Хелемендик АБ, Фурик ОО, Рябоконт ОВ. Клініко-лабораторна характеристика перебігу гострого гепатиту В на сучасному етапі. Актуальна інфектологія. 2018;6(5):304-5.

88. Хиць АР. Антиретровірусна терапія: рекомендації DHHS. Український медичний часопис [Інтернет]. 2020[цитовано Чер 22];1. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/169680/antiretrovirusna-terapiya-rekomendatsiyi-dhhs>

89. Центр громадського здоров'я. Вірусні гепатити В та С як загроза громадському здоров'ю. Київ; 2020. 22 с.

90. Чабан ТВ, Верба НВ. Порушення показників антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С та їх корекція. Актуальна інфектологія. 2019;7(2):125-6.

91. Чемич ДМ, Лішневська АГ. Зміни рівнів антимітохондріальних антитіл у хворих на хронічний вірусний гепатит С у процесі лікування та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та епідеміологічними даними. Гепатологія. 2017;4:29-36.

92. Чемич МД, Горбачевський АО. Клініко-лабораторні особливості цирозу печінки, асоційованого з вірусами гепатитів. Інфекційні хвороби. 2020;3:66-72. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11251](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11251)

93. Чемич МД, Лішневська АГ. Клініко-лабораторні та імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С у хворих, які отримують противірусну терапію з використанням пегильованих інтерферонів. Гепатологія. 2017;1:32-9.

94. Чібісова ІВ, Аваліані Н, Бобрік ОВ, Вайтер Ч, Воронова КВ, Габовець ТЛ, та ін. Профілактика ВІЛ-інфекції, діагностика, лікування та догляд для ключових груп населення. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2018. 140 с.

95. Шевельова ОВ, Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ. Вплив вірусного навантаження вірусом імунодефіциту людини на виживання хворих із ВІЛ-інфекцією протягом 5 років спостереження. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;2:19-24. doi: [10.11603/1681-2786.2018.2.9363](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.2.9363)

96. Шевченко-Макаренко ОП. Клінічне значення рівня експресії мікроРНК-29А у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(3):83-6.

97. Шевченко-Макаренко ОП, Шостакович-Корецька ЛР, Досенко ВЄ, Древицька ТІ. МікроРНК-122 як біологічний маркер хронічного вірусного гепатиту С. Міжнародний медичний журнал. 2020;1:72-5. doi: [10.37436/2308-5274-2020-1-16](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-1-16)

98. Шевченко-Макаренко ОП, Шостакович-Корецька ЛР, Чикаренко ЗО, Ткаченко ВД, Лісніча ОО. Вивчення якості життя хворих на хронічний вірусний гепатит С. Медичні перспективи. 2017;22(4):81-6. doi: [10.26641/2307-0404.2017.4.117677](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.4.117677)

99. Шевченко оС, Петренко ВІ, Тодоріко ЛД, Погорелова ОО. Ускладнення ВІЛ-інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:85-94. doi: [10.30978/TB2019-2-85](https://doi.org/10.30978/TB2019-2-85)

100. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Волікова ОО, Губар ІО, Суремченко МС, Кушнерова ОА, та ін. Рівень сироваткового бета-2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції. Інфекційні хвороби. 2017;3:18-23. doi: [10.11603/1681-2727.2017.3.8222](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8222)

101. Шостакович-Корецька ЛР, Шевельова ОВ, Волікова ОО, Литвин КЮ, Кушнерова ОА. Проблемні питання проведення антиретровірусної терапії у хворих із ВІЛ-інфекцією. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;3:51-7. doi: [10.11603/1681-2786.2017.3.8162](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.3.8162)

102. Шостакович-Корецька ЛР, Шевельова ОВ, Шевченко-Макаренко ОП. Деякі клініко-епідеміологічні аспекти виживання пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на тлі антиретровірусної терапії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;2:27-32. doi: [10.30978/tb2018-1-27](https://doi.org/10.30978/tb2018-1-27)

103. Шостакович-Корецька ЛР, Шевченко-Макаренко ОП, Тимофєєва ЛВ, Ткаченко ВД. Проблемні питання ефективності лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С за державною програмою та шляхи їх вирішення. Медичні перспективи. 2018;23(3):84-92. doi: [10.26641/2307-0404.2018.3.147962](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147962)

104. Шостакович-Корецька ЛР, Шевченко-Макаренко ОП, Чухалова ІВ, Носенко ОВ. Моніторинг терапії в пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які отримують противірусну терапію гепатиту С та антиретровірусної терапію. Актуальна інфектологія. 2017;5(6):49-51. doi: [10.22141/2312-413x.5.6.2017.122144](https://doi.org/10.22141/2312-413x.5.6.2017.122144)

105. Ялова ГВ, Рябоконтюк ОВ, Рябоконтюк ЮЮ. Ефективність противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С за схемою OBV/PTV/r+DSV±RBV та динаміка вмісту TGF-1b в сироватці крові на тлі лікування. Актуальна інфектологія. 2021;9(1):95.

106. Abad CL, Bello JAG, Cruz AB, Danilovic A, Elias J, Bremer JW, et al. Prevalent subtypes and one-year outcomes of an HIV-cohort from an urban Philippine center. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021[cited 2022 May 17];100(51):e28315. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8701963/pdf/medi-100-e28315.pdf> doi: [10.1097/MD.00000000000028315](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028315)

107. Abner E, Jordan A. HIV "shock and kill" therapy: In need of revision. *Antiviral Res.* 2019;166:19-34. doi: [10.1016/j.antiviral.2019.03.008](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.03.008)

108. Adefolalu AO. Cognitive-behavioural theories and adherence: Application and relevance in antiretroviral therapy. *South Afr J HIV Med* [Internet]. 2018[cited 2022 Jul 09];19(1):762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913775/pdf/HIVMED-19-762.pdf> doi: [10.4102/sajhivmed.v19i1.762](https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.762)

109. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(7):1379-82. doi: [10.1111/jgh.14067](https://doi.org/10.1111/jgh.14067)

110. Aguilar G, Truong HM, Ovelar P, Samudio T, Lopez G, García-Morales C, et al. HIV drug resistance in persons initiating or reinitiating first-line antiretroviral therapy in Paraguay: Results of a National Patient Survey. *J Med Virol.* 2022;94(10):5061-5. doi: [10.1002/jmv.27933](https://doi.org/10.1002/jmv.27933)

111. Ahmed D, Roy D, Cassol E. Examining Relationships between Metabolism and Persistent Inflammation in HIV Patients on Antiretroviral Therapy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 27];2018:6238978. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181007/pdf/MI2018-6238978.pdf> doi: [10.1155/2018/6238978](https://doi.org/10.1155/2018/6238978)

112. Alavi M, Law MG, Valerio H, Grebely J, Amin J, Hajarizadeh B, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol.* 2019;71(2):281-8. doi: [10.1016/j.jhep.2019.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.014)

113. Aljabban J, Danis N, Gurakar M, Khorfan K, Aljabban N, Simsek C, et al. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: An investigation into hepatitis C viral oncogenesis. *Hepatol Forum* [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 22];1(1):1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9344372/pdf/hf-1-001.pdf> doi: [10.14744/hf.2019.0002](https://doi.org/10.14744/hf.2019.0002)

114. Auma AWN, Shive CL, Kostadinova L, Anthony DD. Variable Normalization of Naïve CD4+ Lymphopenia and Markers of Monocyte and T Cell Activation over the Course of Direct-Acting Anti-Viral Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Viruses*. 2021;14(1):50. doi: [10.3390/v14010050](https://doi.org/10.3390/v14010050)

115. Ayano G, Tulu M, Haile K, Assefa D, Habtamu Y, Araya G, et al. A systematic review and meta-analysis of gender difference in epidemiology of HIV, hepatitis B, and hepatitis C infections in people with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2018[cited 2022 May 04];17:16. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935990/pdf/12991_2018_Article_186.pdf doi: [10.1186/s12991-018-0186-2](https://doi.org/10.1186/s12991-018-0186-2)

116. Babu H, Sperk M, Ambikan AT, Rachel G, Viswanathan VK, Tripathy SP, et al. Plasma Metabolic Signature and Abnormalities in HIV-Infected Individuals on Long-Term Successful Antiretroviral Therapy. *Metabolites* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 04];9(10):210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835959/pdf/metabolites-09-00210.pdf> doi: [10.3390/metabo9100210](https://doi.org/10.3390/metabo9100210)

117. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;48:24-32. doi: [10.1016/j.coph.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.003)

118. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology*. 2019;156(2):431-45. doi: [10.1053/j.gastro.2018.10.024](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.024)

119. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018;69(4):810-7. doi: [10.1016/j.jhep.2018.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.010)

120. Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(8):1052-9. doi: [10.1111/apt.15222](https://doi.org/10.1111/apt.15222)

121. Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, Avila-Rios S, Iwuji C, Derache A, et al. Clinical Impact of Pretreatment Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance in People Initiating Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2021;224(3):377-88. doi: [10.1093/infdis/jiaa683](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa683)

122. Bertrand L, Velichkovska M, Toborek M. Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):74-89. doi: [10.1007/s11481-019-09858-x](https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x)

123. Besson C, Noel N, Lancar R, Prevot S, Algarte-Genin M, Rosenthal E, et al. Hepatitis C virus or hepatitis B virus coinfection and lymphoma risk in people living with HIV. *AIDS.* 2020;34(4):599-608. doi: [10.1097/QAD.0000000000002461](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002461)

124. Bischoff J, Mauss S, Cordes C, Lutz T, Scholten S, Moll A, et al. Rates of sustained virological response 12 weeks after the scheduled end of direct-acting antiviral (DAA)-based hepatitis C virus (HCV) therapy from the National German HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy? *HIV Med.* 2018;19(4):299-307. doi: [10.1111/hiv.12579](https://doi.org/10.1111/hiv.12579)

125. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med.* 2019;20a(1):3-11. doi: [10.1111/hiv.12708](https://doi.org/10.1111/hiv.12708)

126. Bradley C, Scott RA, Cox E, Palaniyappan N, Thomson BJ, Ryder SD, et al. Short-term changes observed in multiparametric liver MRI following therapy with direct-acting antivirals in chronic hepatitis C virus patients. *Eur Radiol.* 2019;29(6):3100-07. doi: [10.1007/s00330-018-5788-1](https://doi.org/10.1007/s00330-018-5788-1)

127. Burns JE, Stöhr W, Kinloch-De Loes S, Fox J, Clarke A, Nelson M, et al. Tolerability of four-drug antiretroviral combination therapy in primary HIV-1 infection. *HIV Med.* 2021;22(8):770-4. doi: [10.1111/hiv.13118](https://doi.org/10.1111/hiv.13118)

128. Buskin SE, Lechtenberg RJ, Slaughter FA, Herbeck JT, Kerani RP, Golden MR, et al. A public health approach to monitoring HIV with resistance to HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 29];17(8):e0272958. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9423671/pdf/pone.0272958.pdf> doi:
[10.1371/journal.pone.0272958](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272958)

129. Bychkov D, Young S. Social media as a tool to monitor adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Clin Transl Res.* 2018;3(3):407-10.

130. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, Cacciola I, Cannavò MR, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2019;71(2):265-73. doi: [10.1016/j.jhep.2019.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.027)

131. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10179):1453-64. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)

132. Carrico AW, Hunt PW, Neilands TB, Dilworth SE, Martin JN, Deeks SG, et al. Stimulant Use and Viral Suppression in the Era of Universal Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80(1):89-93. doi: [10.1097/QAI.0000000000001867](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001867)

133. Carvalho JR, Velosa J, Serejo F. Lipids, glucose and iron metabolic alterations in chronic hepatitis C after viral eradication - comparison of the new direct-acting antiviral agents with the old regimens. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(7):857-63. doi: [10.1080/00365521.2018.1473486](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1473486)

134. Celli R, Saffo S, Kamili S, Wiese N, Hayden T, Taddei T, et al. Liver Pathologic Changes After Direct-Acting Antiviral Agent Therapy and Sustained Virologic Response in the Setting of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(4):419-27. doi: [10.5858/arpa.2020-0008-OA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0008-OA)

135. Chang SS, Hu HY, Chen YC, Yen YF, Huang N. Late hepatitis C virus diagnosis among patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma: a case-control study. *BMC Gastroenterol [Internet].* 2022[cited 2022 Sep 17];22(1):425. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02504-6>

136. Chen YS, Huang KH, Wang PM, Chuang CH, Yong CC, Liu YW, et al. The Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy on the Risk of Recurrence after Curative

Resection in Patients with Hepatitis-C-Virus-Related Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):259. doi: [10.3390/medicina58020259](https://doi.org/10.3390/medicina58020259)

137. Cheng TS, Liang PC, Huang CF, Yeh ML, Huang CI, Lin ZY, et al. Real-world effectiveness of direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C patients with genotype-2 infection after completed treatment. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021;37(4):334-345. doi: [10.1002/kjm2.12315](https://doi.org/10.1002/kjm2.12315)

138. Colussi G, Donnini D, Brizzi RF, Maier S, Valenti L, Catena C, et al. Sustained virologic response to direct-acting antiviral agents predicts better outcomes in hepatitis C virus-infected patients: A retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6094-106. doi: [10.3748/wjg.v25.i40.6094](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6094)

139. Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. *Therap Adv Gastroenterol [Internet]*. 2020[cited 2022 Jul 02];13:1756284820942617. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383649/pdf/10.1177_1756284820942617.pdf doi: [10.1177/1756284820942617](https://doi.org/10.1177/1756284820942617)

140. Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, Macera M, Sagnelli E, et al. Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infect Dis Poverty*. 2019;8(1):17. doi: [10.1186/s40249-019-0528-6](https://doi.org/10.1186/s40249-019-0528-6)

141. Corma-Gómez A, Macías J, Lacalle-Remigio JR, Téllez F, Morano L, Rivero A, et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma After Sustained Virological Response to Direct-acting Antivirals in Hepatitis C Infected Patients With Advanced Fibrosis. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2021[cited 2022 May 15];73(7):e2109-e2116. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/73/7/e2109/5885174?login=false> doi: [10.1093/cid/ciaa1111](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1111)

142. Cousineau SE, Erman A, Liu L, Saeed S, Fradette L, Feld JJ, et al. The 8th Canadian Symposium on Hepatitis C virus: "Improving diagnosis and linkage to care". *Can Liver J*. 2020;3(1):3-14. doi: [10.3138/canlivj.2019-0032](https://doi.org/10.3138/canlivj.2019-0032)

143. Couturier J, Winchester LC, Suliburk JW, Wilkerson GK, Podany AT, Agarwal N, et al. Adipocytes impair efficacy of antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 2018;154:140-8. doi: [10.1016/j.antiviral.2018.04.002](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.04.002)

144. Cunha RF, Simões S, Carvalheiro M, Pereira JMA, Costa Q, Ascenso A. Novel Antiretroviral Therapeutic Strategies for HIV. *Molecules* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 31];26(17):5305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8434305/pdf/molecules-26-05305.pdf> doi: [10.3390/molecules26175305](https://doi.org/10.3390/molecules26175305)

145. de Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and Molecular Properties of Human Immunodeficiency Virus-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 11];11:675353. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8117347/pdf/fonc-11-675353.pdf> doi: [10.3389/fonc.2021.675353](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675353)

146. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. Risk and Cost Associated With Drug-Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy in France. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019[cited 2022 Mar 30];6(3):ofz051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440683/pdf/ofz051.pdf> doi: [10.1093/ofid/ofz051](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz051)

147. Dietz J, Susser S, Vermehren J, Peiffer KH, Grammatikos G, Berger A, et al. Patterns of Resistance-Associated Substitutions in Patients With Chronic HCV Infection Following Treatment With Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology.* 2018;154(4):976-88. doi: [10.1053/j.gastro.2017.11.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.007)

148. Do A, Esserman DA, Krishnan S, Lim JK, Taddei TH, Hauser RG 3rd, et al. Excess Weight Gain After Cure of Hepatitis C Infection with Direct-Acting Antivirals. *J Gen Intern Med.* 2020;35(7):2025-34. doi: [10.1007/s11606-020-05782-6](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05782-6)

149. Dong TS, Aby ES, Benhammou JN, Kawamoto J, Han SH, May FP, et al. Metabolic syndrome does not affect sustained virologic response of direct-acting antivirals while hepatitis C clearance improves hemoglobin A1c. *World J Hepatol.* 2018;10(9):612-21. doi: [10.4254/wjh.v10.i9.612](https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i9.612)

150. Eisinger RW, Fauci AS. Ending the HIV/AIDS Pandemic¹. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(3):413-6. doi: [10.3201/eid2403.171797](https://doi.org/10.3201/eid2403.171797)

151. El-Serag HB, Christie IC, Puenpatom A, Castillo D, Kanwal F, Kramer JR. The effects of sustained virological response to direct-acting anti-viral therapy on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1442-7. doi: [10.1111/apt.15240](https://doi.org/10.1111/apt.15240)

152. Enomoto M, Ikura Y, Tamori A, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, et al. Short-term histological evaluations after achieving a sustained virologic response to direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(9):1391-400. doi: [10.1177/2050640618791053](https://doi.org/10.1177/2050640618791053)

153. Etzion O, Dahari H, Yardeni D, Issachar A, Nevo-Shor A, Cohen-Naftaly M, et al. Response guided therapy for reducing duration of direct acting antivirals in chronic hepatitis C infected patients: a Pilot study. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 20];10(1):17820. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575564/pdf/41598_2020_Article_74568.pdf doi: [10.1038/s41598-020-74568-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74568-x)

154. Fabbiani M, Ciccarelli N, Castelli V, Soria A, Borghetti A, Colella E, et al. Hepatitis C virus-related factors associated WITH cognitive performance in HIV-HCV-coinfected patients. *J Neurovirol*. 2019;25(6):866-73. doi: [10.1007/s13365-019-00780-9](https://doi.org/10.1007/s13365-019-00780-9)

155. Fernandes FF, Piedade J, Guimaraes L, Nunes EP, Chaves U, Goldenzon RV, et al. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(12):2187-95. doi: [10.1111/jgh.14707](https://doi.org/10.1111/jgh.14707)

156. Ferrante ND, Newcomb CW, Forde KA, Leonard CE, Torgersen J, Linas BP, et al. The Hepatitis C Care Cascade During the Direct-Acting Antiviral Era in a United States Commercially Insured Population. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 05];9(9):ofac445. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9454032/pdf/ofac445.pdf> doi: [10.1093/ofid/ofac445](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac445)

157. Finocchio T, Coolidge W, Johnson T. The ART of Antiretroviral Therapy in Critically Ill Patients With HIV. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11-12):897-909. doi: [10.1177/0885066618803871](https://doi.org/10.1177/0885066618803871)

158. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2018;32(1):17-23. doi: [10.1097/QAD.0000000000001671](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001671)

159. Fourati S, Rodriguez C, Hézode C, Soulier A, Ruiz I, Poiteau L, et al. Frequent Antiviral Treatment Failures in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 4, Subtype 4r. *Hepatology.* 2019;69(2):513-23. doi: [10.1002/hep.30225](https://doi.org/10.1002/hep.30225)

160. Garland JM, Levinson A, Wing E. Care of Critically Ill Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(6):659-69. doi: [10.1513/AnnalsATS.201909-694CME](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201909-694CME)

161. Girón-Callejas A, García-Morales C, Mendizabal-Burastero R, Román M, Tapia-Trejo D, Pérez-García M, et al. High levels of pretreatment and acquired HIV drug resistance in Nicaragua: results from the first nationally representative survey, 2016. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019[cited 2022 May 16];22(12):e25429. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6924533/pdf/JIA2-22-e25429.pdf> doi: [10.1002/jia2.25429](https://doi.org/10.1002/jia2.25429)

162. Gondwe Y, Kudowa E, Tomoka T, Kasonkanji ED, Kaimila B, Zuze T, et al. Comparison of baseline lymphoma and HIV characteristics in Malawi before and after implementation of universal antiretroviral therapy. *PLoS One* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 27];17(9):e0273408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9436050/pdf/pone.0273408.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0273408](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273408)

163. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, et al. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(6):445-52. doi: [10.17235/reed.2019.6063/2018](https://doi.org/10.17235/reed.2019.6063/2018)

164. Goto A, Rodriguez-Esteban R, Scharf SH, Morris GM. Understanding the genetics of viral drug resistance by integrating clinical data and mining of the scientific

literature. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 28];12(1):14476. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17746-3> doi: [10.1038/s41598-022-17746-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17746-3)

165. Guarino M, Sessa A, Cossiga V, Morando F, Caporaso N, Morisco F, et al. Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: A few lights and many shadows. *World J Gastroenterol*. 2018;24(24):2582-95. doi: [10.3748/wjg.v24.i24.2582](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2582)

166. Haley DF, Edmonds A, Ramirez C, French AL, Tien P, Thio CL, et al. Direct-Acting Antiviral Hepatitis C Treatment Cascade and Barriers to Treatment Initiation Among US Men and Women With and Without HIV. *J Infect Dis*. 2021;223(12):2136-44. doi: [10.1093/infdis/jiaa686](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa686)

167. Halota W, Flisiak R, Olchak A. The overview at daa treatment of chronic hepatitis C in Poland. *Інфекційні хвороби*. 2018;1:5-13. doi: [10.11603/1681-2727.2018.1.8666](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.1.8666)

168. Hayward P. Highlights of AIDS 2022. *Lancet HIV* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 14];9(9):e602. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3018\(22\)00224-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3018(22)00224-7) doi: [10.1016/S2352-3018\(22\)00224-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00224-7)

169. Hlongwa M, Jama NA, Mehlomakulu V, Pass D, Basera W, Nicol E. Barriers and Facilitating Factors to HIV Treatment Among Men in a High-HIV-Burdened District in KwaZulu-Natal, South Africa: A Qualitative Study. *Am J Mens Health* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 30];16(5):15579883221120987. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9459474/pdf/10.1177_15579883221120987.pdf doi: [10.1177/15579883221120987](https://doi.org/10.1177/15579883221120987)

170. Huang CF, Yu ML. Unmet needs of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(3):251-60. doi: [10.3350/cmh.2020.0018](https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0018)

171. Huang P, Wang Y, Yue M, Ge Z, Xia X, Jeyarajan AJ, et al. The risk of hepatitis C virus recurrence in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals after achieving a sustained virological response: A comprehensive analysis. *Liver Int*. 2021;41(10):2341-57. doi: [10.1111/liv.14976](https://doi.org/10.1111/liv.14976)

172. Huang SC, Cheng PN, Liu CH, Yang HC, Su TH, Tseng TC, et al. Serum cytokine/chemokine profiles predict hepatitis B reactivation in HBV/HCV co-infected subjects receiving direct-acting antiviral agents. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(5):920-9. doi: [10.1016/j.jfma.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.09.002)

173. Iliescu EL, Mercan-Stanciu A, Toma L. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):21. doi: [10.1186/s12882-020-1687-1](https://doi.org/10.1186/s12882-020-1687-1)

174. Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Mol Clin Oncol.* 2020;12(2):111-6. doi: [10.3892/mco.2019.1956](https://doi.org/10.3892/mco.2019.1956)

175. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):477-87. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30046-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30046-9)

176. Indolfi G, Serranti D, Resti M. Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(4):298-304. doi: [10.1016/S2352-4642\(18\)30037-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30037-3)

177. Innes H, McDonald SA, Hamill V, Yeung A, Dillon JF, Hayes PC, et al. Declining incidence of hepatitis C related hepatocellular carcinoma in the era of interferon-free therapies: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2022;42(3):561-74. doi: [10.1111/liv.15143](https://doi.org/10.1111/liv.15143)

178. Ioannou GN, Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? *Gastroenterology.* 2019;156(2):446-60. doi: [10.1053/j.gastro.2018.10.033](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.033)

179. Jahun I, Ehoche A, Bamidele M, Yakubu A, Bronson M, Dalhatu I, et al. Evaluation of accuracy and performance of self-reported HIV and antiretroviral therapy status in the Nigeria AIDS Indicator and Impact Survey (2018). *PLoS One* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 30];17(8):e0273748. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9423665/pdf/pone.0273748.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0273748](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273748)

180. Jakharia N, Kottlil S, Chua JV. Quantification of Hepatitis B Surface Antigen: Is there a Role in HIV-Hepatitis B Virus Coinfection? *AIDS Rev.* 2019;21(4):175-83. doi: [10.24875/AIDSRev.19000077](https://doi.org/10.24875/AIDSRev.19000077)

181. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 18];9(9):CD012143. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012143.pub3/full> doi: [10.1002/14651858.CD012143.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3)

182. Jakobsen JC, Nielsen EE, Koretz RL, Gluud C. Do direct acting antivirals cure chronic hepatitis C? *BMJ* [Internet]. 2018[cited 2022 May 10];361:k1382. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049240/pdf/AnnGastroenterol-33-195.pdf> doi: [10.1136/bmj.k1382](https://doi.org/10.1136/bmj.k1382)

183. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2022 May 15];13(10):e0205277. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177189/pdf/pone.0205277.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0205277](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205277)

184. Jung J, Du P, Feldman R, Kong L, Riley T 3rd. Racial/Ethnic and Socioeconomic Disparities in Use of Direct-Acting Antivirals Among Medicare Beneficiaries with Chronic Hepatitis C, 2014-2016. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(11):1236-42. doi: [10.18553/jmcp.2019.25.11.1236](https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.11.1236)

185. Kakubu MAM, Kalonji M, Katoto PDMC. A Case Report of Multiclass HIV Drug-Resistance After an Inappropriate Switch of ARVs with Persistent Unsuppressed Viral Load. *J Int Assoc Provid AIDS Care* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 15];21:23259582221110454. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9310061/pdf/10.1177_23259582221110454.pdf doi: [10.1177/23259582221110454](https://doi.org/10.1177/23259582221110454)

186. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020;71(1):44-55. doi: [10.1002/hep.30823](https://doi.org/10.1002/hep.30823)
187. Kapadia SN, Johnson P, Marks KM, Schackman BR, Bao Y. Hepatitis C Treatment by Nonspecialist Providers in the Direct-acting Antiviral Era. *Med Care*. 2021;59(9):795-800. doi: [10.1097/MLR.0000000000001573](https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001573)
188. Karade S, Chaturbuj DN, Sen S, Joshi RK, Kulkarni SS, Shankar S, et al. HIV drug resistance following a decade of the free antiretroviral therapy programme in India: A review. *Int J Infect Dis*. 2018;66:33-41. doi: [10.1016/j.ijid.2017.10.020](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.10.020)
189. Karmarkar T, Padula WV, Gaskin DJ, Watson E, Rodriguez CV. Characteristics associated with time-to-treatment initiation for chronic Hepatitis C with new direct acting antivirals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(1):86-96. doi: [10.1002/pds.5138](https://doi.org/10.1002/pds.5138)
190. Kemp SA, Charles OJ, Derache A, Smidt W, Martin DP, Iwuji C, et al. HIV-1 Evolutionary Dynamics under Nonsuppressive Antiretroviral Therapy. *mBio* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 29];13(3):e0026922. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9239331/pdf/mbio.00269-22.pdf> doi: [10.1128/mbio.00269-22](https://doi.org/10.1128/mbio.00269-22)
191. Korean Society for AIDS. Summary of 2021 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS in HIV-infected Koreans. *Infect Chemother*. 2021;53(3):592-616. doi: [10.3947/ic.2021.0305](https://doi.org/10.3947/ic.2021.0305)
192. Korenaga M, Murata K, Izumi N, Tamaki N, Yokosuka O, Takehara T, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus by direct-acting antivirals, compared with interferon-based therapy. *Glob Health Med*. 2022;4(4):216-24. doi: [10.35772/ghm.2022.01026](https://doi.org/10.35772/ghm.2022.01026)
193. Korencak M, Byrne M, Richter E, Schultz BT, Juszczak P, Ake JA, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. *JCI Insight* [Internet]. 2019[cited 2022 Jun 20];4(12):e126675. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629105/pdf/jciinsight-4-126675.pdf> doi: [10.1172/jci.insight.126675](https://doi.org/10.1172/jci.insight.126675)

194. Kouroumalis E, Voumvouraki A. Hepatitis C virus: A critical approach to who really needs treatment. *World J Hepatol.* 2022;14(1):1-44. doi: [10.4254/wjh.v14.i1.1](https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.1)
195. Kuo YH, Wang JH, Chang KC, Hung CH, Lu SN, Hu TH, et al. The influence of direct-acting antivirals in hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Invest New Drugs.* 2020;38(1):202-10. doi: [10.1007/s10637-019-00870-9](https://doi.org/10.1007/s10637-019-00870-9)
196. Kuromatsu R, Ide T, Okamura S, Noda Y, Kamachi N, Nakano M, et al. Hepatitis C Virus Elimination Using Direct Acting Antivirals after the Radical Cure of Hepatocellular Carcinoma Suppresses the Recurrence of the Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2022 May 14];14(9):2295. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9103530/pdf/cancers-14-02295.pdf> doi: [10.3390/cancers14092295](https://doi.org/10.3390/cancers14092295)
197. Lam JO, Hurley LB, Chamberland S, Champisi JH, Gittleman LC, Korn DG, et al. Hepatitis C treatment uptake and response among human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in a large integrated healthcare system. *Int J STD AIDS.* 2019;30(7):689-95. doi: [10.1177/0956462419836520](https://doi.org/10.1177/0956462419836520)
198. Lampejo T, Agarwal K, Carey I. Interferon-free direct-acting antiviral therapy for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals: A literature review. *Dig Liver Dis.* 2018;50(2):113-23. doi: [10.1016/j.dld.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.013)
199. Lang R, Krentz HB, Gill MJ. In Defense of Baseline Genotypic Antiretroviral Resistance Testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;83(1):1-2. doi: [10.1097/QAI.0000000000002210](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002210)
200. Larijani MS, Ramezani A, Sadat SM. Updated Studies on the Development of HIV Therapeutic Vaccine. *Curr HIV Res.* 2019;17(2):75-84. doi: [10.2174/1570162X17666190618160608](https://doi.org/10.2174/1570162X17666190618160608)
201. Lau AA, Strebe JK, Sura TV, Hansen LA, Jain MK. Predictors of linkage to hepatitis C virus care among people living with HIV with hepatitis C infection and the impact of loss to HIV follow-up. *Health Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 23];5(3):e645. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9125878/pdf/HSR2-5-e645.pdf> doi: [10.1002/hsr2.645](https://doi.org/10.1002/hsr2.645)

202. Lazarus JV, Roel E, Elsharkawy AM. Hepatitis C Virus Epidemiology and the Impact of Interferon-Free Hepatitis C Virus Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2020[cited 2022 May 22];10(3):a036913. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050577/pdf/cshperspectmed-HEC-a036913.pdf> doi: [10.1101/cshperspect.a036913](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036913)

203. Lee ER, Gao F, Sandstrom P, Ji H. External Quality Assessment for Next-Generation Sequencing-Based HIV Drug Resistance Testing: Unique Requirements and Challenges. *Viruses* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 12];12(5):550. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291216/pdf/viruses-12-00550.pdf> doi: [10.3390/v12050550](https://doi.org/10.3390/v12050550)

204. Li D, Chen H, Li H, Ma Y, Dong L, Dai J, et al. HIV-1 pretreatment drug resistance and genetic transmission network in the southwest border region of China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 20];22(1):741 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9483295/pdf/12879_2022_Article_7734.pdf doi: [10.1186/s12879-022-07734-3](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07734-3).

205. Li J, Casey JL, Greenwald ZR, Yasseen Iii AS, Dickie M, Feld JJ, et al. The 9th Canadian Symposium on Hepatitis C Virus: Advances in HCV research and treatment towards elimination. *Can Liver J*. 2021;4(1):59-71. doi: [10.3138/canlivj-2020-0026](https://doi.org/10.3138/canlivj-2020-0026)

206. Liu CH, Huang YJ, Yang SS, Chang CH, Yang SS, Sun HY, et al. Generic sofosbuvir-based interferon-free direct acting antiviral agents for patients with chronic hepatitis C virus infection: a real-world multicenter observational study. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2022 May 17];8(1):13699. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135833/pdf/41598_2018_Article_32060.pdf doi: [10.1038/s41598-018-32060-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32060-7)

207. Lombardi A, Colaneri M, Vijayagopal KA, Sambo M, Legnazzi P, Sacchi P, et al. Patients with chronic hepatitis C receiving treatment with direct acting antivirals: How is this population changing? *Dig Liver Dis*. 2021;53(4):456-60. doi: [10.1016/j.dld.2020.07.013](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.07.013)

208. Lopez-Osorio MC, Usme-Ciro JA, Martínez JW, Peláez-Carvajal D, Hernández J, Hoyos S, et al. Genetic diversity of hepatitis C virus and resistance associated substitutions to direct-acting antiviral treatment in Colombia. *Virus Res* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 14];318:198847. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168170222001757?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.virusres.2022.198847](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198847)
209. Lund Laursen T, Brøckner Siggard C, Kazankov K, Damgaard Sandahl T, Møller HJ, Ong A, et al. Rapid and persistent decline in soluble CD163 with successful direct-acting antiviral therapy and associations with chronic hepatitis C histology. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(8):986-93. doi: [10.1080/00365521.2018.1481996](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1481996)
210. Lusivika-Nzinga C, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Pol S, Carrat F. The dynamic effect of direct-acting antiviral treatments on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2019;26(12):1489-92. doi: [10.1111/jvh.13186](https://doi.org/10.1111/jvh.13186)
211. Ma J, Non L, Amornsawadwattana S, Olsen MA, Garavaglia Wilson A, Presti RM. Hepatitis C care cascade in HIV patients at an urban clinic in the early direct-acting antiviral era. *Int J STD AIDS*. 2019;30(9):834-42. doi: [10.1177/0956462419832750](https://doi.org/10.1177/0956462419832750)
212. Machado SM, Vignani AG, Leite AG, Diaz ACM, Ferreira PRA, Carnaúba-Júnior D, et al. Effectiveness of direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection in hepatitis C/HIV coinfecting individuals: A multicenter study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020[cited 2022 Jul 24];99(30):e21270. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387014/pdf/medi-99-e21270.pdf> doi: [10.1097/MD.00000000000021270](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021270)
213. Maini MK, Peppas D. Shared immunotherapeutic approaches in HIV and hepatitis B virus: combine and conquer. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(3):157-64. doi: [10.1097/COH.0000000000000621](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000621)
214. Mancuso ME, Linari S, Santagostino E, Bartolozzi D, D'Ambrosio R, Borghi M, et al. High rate of sustained virological response with direct-acting antivirals in haemophiliacs with HCV infection: A multicenter study. *Liver Int*. 2020;40(5):1062-8. doi: [10.1111/liv.14337](https://doi.org/10.1111/liv.14337)

215. Marcus JL, Hurley LB, Chamberland S, Champsi JH, Gittleman LC, Korn DG, et al. Disparities in Initiation of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection in an Insured Population. *Public Health Rep.* 2018;133(4):452-60. doi: [10.1177/0033354918772059](https://doi.org/10.1177/0033354918772059)

216. Maruapula D, Seatla KK, Morerinyane O, Molebatsi K, Giandhari J, de Oliveira T, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations in antiretroviral naïve individuals in Botswana. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 5];101(28):e29577. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/07150/Low_frequency_HIV_1_drug_resistance_mutations_in.4.aspx doi: [10.1097/MD.00000000000029577](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029577)

217. Masroor H, Qazi UM, Masroor A, Saleem A, Khalil G, Abbas K. Coinfection of Hepatitis B and Hepatitis C Virus in Patients With Human Immunodeficiency Virus. *Cureus* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 19];13(7):e16474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396414/pdf/cureus-0013-00000016474.pdf> doi: [10.7759/cureus.16474](https://doi.org/10.7759/cureus.16474)

218. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(3):707-42. doi: [10.1016/j.idc.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.004)

219. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2022;43(1):16-29. doi: [10.1016/j.tips.2021.10.004](https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004)

220. Metzner KJ. Technologies for HIV-1 drug resistance testing: inventory and needs. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022;17(4):222-8. doi: [10.1097/COH.0000000000000737](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000737)

221. Min Thaug Y, Chasela CS, Chew KW, Minior T, Lwin AA, Sein YY, et al. Treatment outcomes and costs of a simplified antiviral treatment strategy for hepatitis C among monoinfected and HIV and/or hepatitis B virus-co-infected patients in Myanmar. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):147-58. doi: [10.1111/jvh.13405](https://doi.org/10.1111/jvh.13405)

222. Mitsumoto-Kaseida F, Murata M, Takayama K, Toyoda K, Ogawa E, Furusyo N, et al. Prevalence and characteristics of occult hepatitis B virus infection in Japanese human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Chemother.* 2020;26(1):28-32. doi: [10.1016/j.jiac.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.06.003)

223. Mondì A, Cozzi-Lepri A, Tavelli A, Rusconi S, Vichi F, Ceccherini-Silberstein F, et al. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 17];22(1):e25227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340053/pdf/JIA2-22-e25227.pdf> doi: [10.1002/jia2.25227](https://doi.org/10.1002/jia2.25227)

224. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. J. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172-80. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30002-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30002-5)

225. Musengimana G, Tuyishime E, Kiromera A, Malamba SS, Mulindabigwi A, Habimana MR, et al. Acquired HIV drug resistance among adults living with HIV receiving first-line antiretroviral therapy in Rwanda: A cross-sectional nationally representative survey. *Antivir Ther* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 17];27(3):13596535221102690. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9263597/pdf/nihms-1812025.pdf> doi: [10.1177/13596535221102690](https://doi.org/10.1177/13596535221102690)

226. Mushtaq S, Mansoor A, Umar M, Khan A, Siddiqi S, Manzoor S. Direct-acting antiviral agents in the treatment of chronic hepatitis C-Real-life experience from clinical practices in Pakistan. *J Med Virol* [Internet]. 2020[cited 2022 May 4]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25745> doi: [10.1002/jmv.25745](https://doi.org/10.1002/jmv.25745)

227. Nagaoki Y, Imamura M, Nishida Y, Daijo K, Teraoka Y, Honda F, et al. The impact of interferon-free direct-acting antivirals on clinical outcome after curative treatment for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: Comparison with interferon-based therapy. *J Med Virol*. 2019 Apr;91(4):650-658. doi: [10.1002/jmv.25352](https://doi.org/10.1002/jmv.25352)

228. Mondì A, Cozzi-Lepri A, Tavelli A, Rusconi S, Vichi F, Ceccherini-Silberstein F, et al. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 17];22(1):e25227. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340053/pdf/JIA2-22-e25227.pdf> doi: [10.1002/jia2.25227](https://doi.org/10.1002/jia2.25227)

229. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. J. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172-80. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30002-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30002-5)

230. Musengimana G, Tuyishime E, Kiromera A, Malamba SS, Mulindabigwi A, Habimana MR, et al. Acquired HIV drug resistance among adults living with HIV receiving first-line antiretroviral therapy in Rwanda: A cross-sectional nationally representative survey. *Antivir Ther* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 17];27(3):13596535221102690. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9263597/pdf/nihms-1812025.pdf> doi: [10.1177/13596535221102690](https://doi.org/10.1177/13596535221102690)

231. Mushtaq S, Mansoor A, Umar M, Khan A, Siddiqi S, Manzoor S. Direct-acting antiviral agents in the treatment of chronic hepatitis C-Real-life experience from clinical practices in Pakistan. *J Med Virol* [Internet]. 2020[cited 2022 May 4]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25745> doi: [10.1002/jmv.25745](https://doi.org/10.1002/jmv.25745)

232. Nagaoki Y, Imamura M, Nishida Y, Daijo K, Teraoka Y, Honda F, et al. The impact of interferon-free direct-acting antivirals on clinical outcome after curative treatment for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: Comparison with interferon-based therapy. *J Med Virol*. 2019 Apr;91(4):650-658. doi: [10.1002/jmv.25352](https://doi.org/10.1002/jmv.25352)

233. Nakamura F, Takeda H, Ueda Y, Takai A, Takahashi K, Eso Y, et al. Mutational spectrum of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C determined by single molecule real-time sequencing. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 30];12(1):7083. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11151-6> doi: [10.1038/s41598-022-11151-6](https://doi.org/10.1038/s41598-022-11151-6)

234. Nephew LD, Wang Y, Mohamed K, Nichols D, Rawl SM, Orman E, et al. Removal of medicaid restrictions were associated with increased hepatitis C virus treatment rates, but disparities persist. *J Viral Hepat*. 2022;29(5):366-74. doi: [10.1111/jvh.13661](https://doi.org/10.1111/jvh.13661)

235. Nguyen DT, Tran TTT, Nghiem NM, Le PT, Vo QM, Day J, et al. Effectiveness of sofosbuvir based direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C virus genotype 6 patients: Real-world experience in Vietnam. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 May 20];15(5):e0233446. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239434/pdf/pone.0233446.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0233446](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233446)
236. Nguyen MH, Lim JK, Burak Ozbay A, Fraysse J, Liou I, Meyer N, et al. Advancing Age and Comorbidity in a US Insured Population-Based Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2019;69(3):959-73. doi: [10.1002/hep.30246](https://doi.org/10.1002/hep.30246).
237. Nguyen MH, Lim JK, Burak Ozbay A, Fraysse J, Liou I, Meyer N, et al. Advancing Age and Comorbidity in a US Insured Population-Based Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2019;69(3):959-73. doi: [10.1002/hep.30246](https://doi.org/10.1002/hep.30246)
238. Olveira A, Domínguez L, Troya J, Arias A, Pulido F, Ryan P, et al. Persistently altered liver test results in hepatitis C patients after sustained virological response with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat*. 2018;25(7):818-24. doi: [10.1111/jvh.12883](https://doi.org/10.1111/jvh.12883)
239. Padhi S, Maharshi S, Gupta GK, Garg K, Nijhawan S. Efficacy and Safety of Direct Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C in Thalassemic Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(7):511-4. doi: [10.1097/MPH.0000000000001217](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001217)
240. Pageaux GP, Nzinga CL, Ganne N, Samuel D, Dorival C, Zoulim F, et al. Clinical outcomes after treatment with direct antiviral agents: beyond the virological response in patients with previous HCV-related decompensated cirrhosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 27];22(1):94. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07076-0> doi: [10.1186/s12879-022-07076-0](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07076-0)
241. Pantazis N, Papastamopoulos V, Antoniadou A, Adamis G, Papparizos V, Metallidis S, et al. Changes in Body Mass Index after Initiation of Antiretroviral Treatment: Differences by Class of Core Drug. *Viruses* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 27];14(8):1677. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9415309/pdf/viruses-14-01677.pdf> doi: [10.3390/v14081677](https://doi.org/10.3390/v14081677).

242. Pearlman B. Management of Hepatitis C-Infected Patients After Sustained Virological Response. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(1):20-4. doi: [10.1002/cld.913](https://doi.org/10.1002/cld.913)
243. Pham TT, Keast SL, Farmer KC, Thompson DM, Rathbun RC, Nesser NJ, et al. Sustained Virologic Response and Costs Associated with Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection in Oklahoma Medicaid. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):664-76. doi: [10.18553/jmcp.2018.24.7.664](https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.7.664)
244. Phanuphak N, Gulick RM. HIV treatment and prevention 2019: current standards of care. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(1):4-12. doi: [10.1097/COH.0000000000000588](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000588)
245. Pietsch V, Deterding K, Attia D, Ringe KI, Heidrich B, Cornberg M, et al. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1188-98. doi: [10.1177/2050640618786067](https://doi.org/10.1177/2050640618786067)
246. Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in "special populations". *Liver Int*. 2018;38(1):28-33. doi: [10.1111/liv.13626](https://doi.org/10.1111/liv.13626)
247. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):396-415. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00472-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00472-6)
248. Qadir MI. Hepatitis in AIDS patients. *Rev Med Virol [Internet]*. 2018[cited 2022 Jul 15];28(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.1956> doi: [10.1002/rmv.1956](https://doi.org/10.1002/rmv.1956)
249. Riabokon YuYu, Kalashnyk KV, Riabokon OV. Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. Запоріжський медичний журнал. 2019;21(1):84-9. doi: [10.14739/2310-1210.2019.1.155826](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155826)
250. Rossetti B, Bai F, Tavelli A, Galli M, Antinori A, Castelli F, Pellizzer G, et al. Evolution of the prevalence of hepatitis C virus infection and hepatitis C virus genotype

distribution in human immunodeficiency virus-infected patients in Italy between 1997 and 2015. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(4):422-7. doi: [10.1016/j.cmi.2017.07.021](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.021)

251. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *J Hepatol*. 2018;69(5):1007-14. doi: [10.1016/j.jhep.2018.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.025)

252. Rubin LH, Maki PM. HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(1):82-95. doi: [10.1007/s11904-019-00421-0](https://doi.org/10.1007/s11904-019-00421-0)

253. Ruiz GO, Herrera CFL, Bohórquez JAM, Betancur JE. Mortality in patients with acquired human immunodeficiency virus infection hospitalized in an intensive care unit during the period 2017-2019. *Sci Rep [Internet]*. 2022[cited 2022 Sep 20];12(1):15644. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9483872/pdf/41598_2022_Article_19904.pdf doi: [10.1038/s41598-022-19904-z](https://doi.org/10.1038/s41598-022-19904-z)

254. Saag MS. HIV 101: fundamentals of antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2019;27(3):123-7.

255. Salvaña EMT, Dungca NT, Arevalo G, Li K, Francisco C, Penalosa C, et al. HIV-1 Subtype Shift in the Philippines is Associated With High Transmitted Drug Resistance, High Viral Loads, and Fast Immunologic Decline. *Int J Infect Dis*. 2022;122:936-43. doi: [10.1016/j.ijid.2022.06.048](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.048)

256. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1379-89. doi: [10.1093/cid/ciz999](https://doi.org/10.1093/cid/ciz999)

257. Simoncini GM, Hou Q, Carlson K, Buchacz K, Tedaldi E, Palella F, et al. Disparities in Treatment with Direct-Acting Hepatitis C Virus Antivirals Persist Among Adults Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus in US Clinics, 2010-2018. *AIDS Patient Care STDS*. 2021;35(10):392-400. doi: [10.1089/apc.2021.0087](https://doi.org/10.1089/apc.2021.0087)

258. Slevin AR, Hart MJ, Van Horn C, Rahman S, Samji NS, Szabo A, et al. Hepatitis C virus direct-acting antiviral nonadherence: Relationship to sustained virologic

response and identification of at-risk patients. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2019;59(1):51-6. doi: [10.1016/j.japh.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.10.020)

259. Spaan M, Bruce M, Agarwal K, Carey I. The role of anti-HBs in hepatitis B reactivation during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2018;23(6):539-42. doi: [10.3851/IMP3259](https://doi.org/10.3851/IMP3259)

260. Spradling PR, Xing J, Rupp LB, Moorman AC, Gordon SC, Lu M, et al. Uptake of and Factors Associated With Direct-acting Antiviral Therapy Among Patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study, 2014 to 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(7):641-7. doi: [10.1097/MCG.0000000000000857](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000857)

261. Szereday L, Meggyes M, Berki T, Miseta A, Farkas N, Gervain J, Par A, et al. Direct-acting antiviral treatment downregulates immune checkpoint inhibitor expression in patients with chronic hepatitis C. *Clin Exp Med*. 2020;20(2):219-30. doi: [10.1007/s10238-020-00618-3](https://doi.org/10.1007/s10238-020-00618-3)

262. Tarasova O, Biziukova N, Kireev D, Lagunin A, Ivanov S, Filimonov D, et al. A Computational Approach for the Prediction of Treatment History and the Effectiveness or Failure of Antiretroviral Therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 23];21(3):748. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037494/pdf/ijms-21-00748.pdf> doi: [10.3390/ijms21030748](https://doi.org/10.3390/ijms21030748)

263. Taylor BS, Tieu HV, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2019;27(1):50-68.

264. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99. doi: [10.1002/hep.29800](https://doi.org/10.1002/hep.29800)

265. Thompson WW, Symum H, Sandul A; DHSc, Gupta N, Patel P, et al. Vital Signs: Hepatitis C Treatment Among Insured Adults - United States, 2019-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(32):1011-7. doi: [10.15585/mmwr.mm7132e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7132e1)

266. Torres AD, Sparvoli JMH, Sparvoli AC, Gonçalves CV. Sustained virologic response rate in chronic hepatitis c patients through direct-acting antivirals therapy. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):394-8. doi: [10.1590/S0004-2803.201900000-79](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-79)

267. Trivedi HD, Patwardhan VR, Malik R. Chronic hepatitis C infection - Noninvasive assessment of liver fibrosis in the era of direct acting antivirals. *Dig Liver Dis.* 2019;51(2):183-9. doi: [10.1016/j.dld.2018.11.016](https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.016)

268. Tsertsvadze T, Gamkrelidze A, Nasrullah M, Sharvadze L, Morgan J, Shadaker S, et al. Treatment outcomes of patients with chronic hepatitis C receiving sofosbuvir-based combination therapy within national hepatitis C elimination program in the country of Georgia. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):30. doi: [10.1186/s12879-019-4741-5](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4741-5)

269. Vermund SH. Community mobilisation to achieve HIV testing and care goals. *Lancet HIV* [Internet]. 2022[cited 2022 Sep 15];9(9):e597-8. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(22\)00218-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(22)00218-1/fulltext) doi: [10.1016/S2352-3018\(22\)00218-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00218-1)

270. Walker KA, Brown GG. HIV-associated executive dysfunction in the era of modern antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(4):357-76. doi: [10.1080/13803395.2017.1349879](https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1349879)

271. Weitzel T, Rodríguez F, Noriega LM, Marcotti A, Duran L, Palavecino C, et al. Hepatitis B and C virus infection among HIV patients within the public and private healthcare systems in Chile: A cross-sectional serosurvey. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 9];15(1):e0227776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6952094/pdf/pone.0227776.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0227776](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227776)

272. Wong RJ, Jain MK, Therapondos G, Shiffman ML, Kshirsagar O, Clark C, et al. Race/ethnicity and insurance status disparities in access to direct acting antivirals for hepatitis C virus treatment. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1329-38. doi: [10.1038/s41395-018-0033-8](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0033-8)

273. Wood BR, Stekler JD. Baseline HIV genotype drug resistance testing: is it time for more or less? *AIDS.* 2022;36(10):1449-51. doi: [10.1097/QAD.0000000000003228](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003228)

274. Yang Y, Wu FP, Wang WJ, Shi JJ, Li YP, Zhang X, et al. Real life efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2 and 3 in northwest China. *World J Gastroenterol.* 2019;25(44):6551-60. doi: [10.3748/wjg.v25.i44.6551](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i44.6551)

275. Yeh ML, Huang CF, Huang CI, Holmes JA, Hsieh MH, Tsai YS, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection. *J Hepatol*. 2020;73(1):62-71. doi: [10.1016/j.jhep.2020.01.027](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.027)

276. Younossi ZM. Disparities in Access to Direct Acting Antiviral Regimens for Hepatitis C Virus (HCV): The Impact of Race and Insurance Status. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1285-6. doi: [10.1038/s41395-018-0200-y](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0200-y)

277. Yu S, Yu C, Li J, Liu S, Wang H, Deng M. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and Meta-analysis. *Virol J* [Internet]. 2020[cited 2022 Aug 4];17(1):127. Available from: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01404-z> doi: [10.1186/s12985-020-01404-z](https://doi.org/10.1186/s12985-020-01404-z)

278. Zhou C, Liang S, Li Y, Zhang Y, Li L, Ye L, et al. Characterization of HIV-1 molecular epidemiology and transmitted drug-resistance in newly diagnosed HIV-infected patients in Sichuan, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 17];22(1):602. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9263063/pdf/12879_2022_Article_7576.pdf doi: [10.1186/s12879-022-07576-z](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07576-z)

279. Zhu W, Liu H, Zhang X. Toward Curative Immunomodulation Strategies for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *ACS Infect Dis*. 2019;5(5):703-12. doi: [10.1021/acsinfecdis.8b00297](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00297)

280. Zhuang L, Li J, Zhang Y, Ji S, Li Y, Zhao Y, et al. Real-World Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Regimens against Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 17];23:100268. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268120301836?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.aohep.2020.09.012](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.012)

281. Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, Zeraatkar D, Chou R, van Holten J, et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinical Medicine* [Internet].

2020[cited 2022 Jul 05];18:100237. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6948236/pdf/main.pdf> doi:
[10.1016/j.eclinm.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007)

282. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Сорохан ВД. Особливості перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;3:44-56. doi: [10.11603/1681-2727.2018.3.9422](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.3.9422).

283. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості перебігу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;4:56-64. doi: [10.11603/1681-2727.2018.4.9776](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.4.9776)).

284. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості хронічної HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Буковинський медичний вісник 2019;23(3):64-71. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.63](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.63).

285. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції та без неї. Інфекційні хвороби. 2022;2:32-8. doi: [10.11603/1681-2727.2022.2.13187](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.2.13187).

286. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції. Медична наука України 2022;18(3):29-35. doi: [10.32345/2664-4738.3.2022.04](https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.04).

287. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Кривецька СС. Сучасний погляд на перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Актуальна Інфектологія. 2021;9(2):35-9.

288. Rudan IV, Moskaliuk VD, Randiuk YuO, Andrushchak MO, Kolotylo TR, Boiko YuI. The comparison of the efficacy of different treatment schemes for patients with chronic hepatitis in combination with HIV-infection. PharmacologyOnLine. 2021;3:1096-102.

289. Boiko YI, Moskaliuk VD, Randuk YuO, Balaniuk IV, Rudan IV, Kolotylo TR, et al. The capacity of HIV in the blood and cerebrospinal fluid depending on the antiretroviral. Journal of Medicine and Life. 2022;15(5):620-4. doi: [10.25122/jml-2021-0333](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0333).

290. Москалюк В.Д., Рудан І.В. Особливості хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції

інфекціоністів і пленуму «Інфекційні хвороби і біобезпека» 16-17 травня 2019 року, м. Хмельницький.

291. Рудан І.В. Порівняння терапії хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції та без неї. Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи. 20 вересня 2022 р. м. Полтава, Україна.

292. Rudan I.V. Treatment schemes for patients with chronic hepatitis C in combination with HIV infection. Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи. 20 вересня 2022 р. м. Полтава, Україна.

293. Rudan I.V. Features of the viral hepatitis C course in HIV-infected persons and their treatment. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 62-63.

294. Rudan I.V. Features of the viral hepatitis B course in HIV-infected persons and their treatment. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 63-64.

295. Рудан І.В. Перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 369-70.

296. В.Д. Москалюк, І.В. Рудан Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції. В: Матеріали X з'їзду інфекціоністів України Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці; 2021 Жов 06-07; Суми. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 66-7.

297. Рудан І.В. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського

державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 367-8.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Сорохан ВД. Особливості перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;3:44-56. doi: [10.11603/1681-2727.2018.3.9422](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.3.9422) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

2. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості перебігу гепатиту С у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування. Інфекційні хвороби. 2018;4:56-64. doi: [10.11603/1681-2727.2018.4.9776](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.4.9776) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

3. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Особливості хронічної HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Буковинський медичний вісник 2019;23(3):64-71. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.63](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.63) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

4. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Порівняння ефективності різних схем терапії хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції та без неї. Інфекційні хвороби. 2022;2:32-8. doi: [10.11603/1681-2727.2022.2.13187](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.2.13187) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

5. Москалюк ВД, Рудан ІВ. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції. Медична наука України 2022;18(3):29-35. doi: [10.32345/2664-4738.3.2022.04](https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.04) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

6. Москалюк ВД, Рудан ІВ, Кривецька СС. Сучасний погляд на перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. Актуальна Інфектологія. 2021;9(2):35-9. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).

7. Rudan IV, Moskaliuk VD, Randiuk YuO, Andrushchak MO, Kolotylo TR, Boiko YuI. The comparison of the efficacy of different treatment schemes for patients with chronic hepatitis in combination with HIV-infection. *PharmacologyOnLine*. 2021;3:1096-102. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Москалюк В.Д., Рудан І.В. Comparison of the efficiency of different treatment schemes of patients with chronic hepatitis in connection with HIV-Infections. *Журнал «Актуальна інфектологія»* 2019;7:2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

9. Рудан І.В. Порівняння терапії хворих на хронічний гепатит С на фоні ВІЛ-інфекції та без неї. Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи. 20 вересня 2022 р. м. Полтава, Україна. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку)*

10. Rudan I.V. Treatment schemes for patients with chronic hepatitis C in combination with HIV infection. Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи. 20 вересня 2022 р. м. Полтава, Україна. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

11. Rudan I.V. Features of the viral hepatitis C course in HIV-infected persons and their treatment. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 62-63. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову)*

12. Rudan I.V. Features of the viral hepatitis B course in HIV-infected persons and their treatment. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 63-64. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

13. Рудан І.В. Перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 369-70. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

14. В.Д. Москалюк, І.В. Рудан Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції.. В: Матеріали X з'їзду інфекціоністів України Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці; 2021 Жов 06-07; Суми. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 66-7. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку)*

15. Рудан І.В. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 367-8. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку)*

16. Рудан І.В. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД. Proceedings of XIII international scientific and practical conference June 15-17, 2022 Chicago. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження*

хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

- 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.) (доповідь, публікація).
- 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) (доповідь, публікація);
- XII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018р.) (доповідь, публікація);
- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі захворювання органів системи дихання, клінічні прояви, ускладнення, діагностика, лікування» (м. Київ, 11-12 лютого 2022 р.).
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.) (стендова доповідь);
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 16,17 травня 2019 р.) (стендова доповідь);

ДОДАТОКБ.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Чернівецького обласного центру
профілактики та боротьби зі СНІДом
Володимир МОЧУЛЬСЬКИЙ



«14» 09 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції з урахуванням ступеня фіброзу печінки у хворих з ВІЛ-інфекцією ХГВ та ХГС».

2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри І.В. Рудан.

3. **Джерело інформації:** Сучасний погляд на перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих, Москалюк В.Д., Рудан І.В., Журнал "Актуальна Інфектологія" том 9, №2, 2021р.

4. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.

5. **Впроваджено:** в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції.

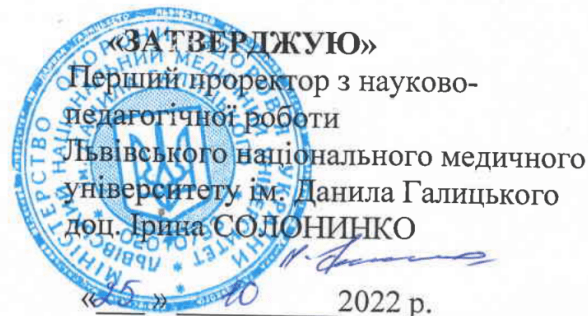
6. **Ефективність впровадження:** Виявили відмінності при аналізі розподілу пацієнтів за ступенем фіброзу печінки. Так, у групах ХГС і ХГВ+ХГС відсутність фіброзних змін (F0) реєстрували достовірно частіше, ніж при ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Майже тотожне співвідношення спостерігалось і для помірного ступеня фіброзу F2. Практично у кожного четвертого хворого на HCV+ВІЛ-мікст-інфекцію процес перейшов у цироз печінки (F4) – значно частіше, ніж при HCV-моноінфекції, незважаючи на ймовірно триваліше інфікування HCV при моноінфекції (за епідеміологічними даними).

Відповідальний за впровадження:

Лікар-інфекціоніст

Дарій СРЕМЕНЧУК

«14» 09 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб дослідження ко-інфекції ВІЛ/ХГВ з додатковим врахуванням деяких серологічних показників».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри І. В. Рудан.
3. **Джерело інформації:** Особливості хронічної НВВ-інфекції у ВІЛ-інфікованих, Москалюк В.Д., Рудан І.В., Буковинський медичний вісник №2, 2019р.
4. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.
5. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

6. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри
інфекційних хвороб
ЛНМУ ім. Д. Галицького
д. мед. наук, професор

Олександр ЗІНЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного медичного університету
доцент Тарас КОБРИН

« 06 » 08 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції у пацієнтів з підозрою на вірусний гепатит В з додатковим врахуванням серологічних показників».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри І. В. Рудан.
3. **Джерело інформації:** Особливості перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб та їх лікування, Москалюк В.Д., Рудан І.В., Сорохан В.Д., Інфекційні хвороби №3(93),2018,
4. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.
5. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
6. **Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри
інфекційних хвороб та
епідеміології ІФНМУ
д. мед. наук, професорка



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька обласна
клінічна лікарня»
Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ

«25» 08 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції з урахуванням ступеня фіброзу печінки у хворих з ВІЛ-інфекцією та ХГС».

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри І.В. Рудан, В.Б. Миндреску.

3. Джерело інформації: Сучасний погляд на перебіг хронічної HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих, Москалюк В.Д., Рудан І.В., Журнал "Актуальна Інфектологія" том 9, №2, 2021р.

4. Термін впровадження: 2021 р. – 2022 р.

5. Впроваджено: в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції.

6. Ефективність впровадження: Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів при ХГС у ВІЛ-інфікованих і ступенем фіброзу печінки за шкалою METAVIR ($r=-0,80...0,92$, $p<0,001$). Можна припустити, що початковий рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів ≤ 350 кл./мкл є одним з предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих із ХГС.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач інфекційного відділення

Валентина МИНДРЕСКУ

«25» 08 2022 р.

