

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. Богомольця
кафедра інфекційних хвороб**

На правах рукопису

Мамедова Ельміра Сартипівна

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-036-085:[612.017.1:616-008

**МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕПАТИТУ С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ
ЗАХВОРЮВАННЯ**

(спеціальність 14.01.13 – «Інфекційні хвороби»)

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

Голубовська Ольга Анатоліївна,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри інфекційних хвороб

Київ — 2015 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
Вступ	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Сучасні уявлення про ВІЛ інфекцію та хронічний гепатит С	11
1.2. Патогенетичні механізми ураження печінки ВІЛ та ВГС	20
1.3. Особливості патогенезу ВГС-інфекції	21
1.4. Особливості патогенезу ВІЛ-інфекції	24
1.5. Вплив ВІЛ-інфекції на прогресування ВГС-інфекції	25
1.6. Вплив ВГС-інфекції на перебіг ВІЛ-інфекції	27
1.7. Особливості терапії ХГС та ВІЛ-інфекції	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.	
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит С/ВІЛ-інфекцію.	32
2.2. Методи дослідження	34
2.3. Принципи лікування хворих на ВІЛ/ХГС	42
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ	
ПЕРЕБІGU ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В ПОЄДНАННІ ІЗ ВІЛ – ІНФЕКЦІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАДІЇ ХВОРОБИ	
3.1. Клінічна характеристика хворих на ХГС в поєданні ВІЛ-інфекцією	45
3.2. Клінічна характеристика хворих ХГС та поєднаною ВІЛ-інфекцією в залежності від рівня CD4+Т-лімфоцитів.	50
3.3. Лабораторна характеристика хворих ХГС в поєданні з ВІЛ-інфекцією та без неї	55
3.3.1. Показники загального аналізу крові у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГС та моноінфекцією ХГС	55
3.3.2. Показники біохімічного аналізу крові у хворих на	57

коінфекцію ВІЛ/ХГС та моноінфекцію ХГС		
3.4. Резюме	59	
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ УЗД (ОЧП?) у		
ХВОРИХ НА ХГС В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ		
4.1. Дані ультразвукового дослідження хворих ХГС в поєданні		
із ВІЛ-інфекцією та без неї	62	
4.2. Дані УЗД хворих на ХГС із поєданою ВІЛ-інфекцією та	65	
без неї в залежності від рівня CD4+Т-лімфоцитів		
4.3. Оцінка наявності та вираженості фіброзу печінки у хворих	69	
ХГС та поєданою ВІЛ-інфекцією з використанням 2D+3D		
візуалізації		
4.4. Резюме	71	
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО		
ГЕПАТИТУ С ПОЄДНАНОГО ІЗ ВІЛ – ІНФЕКЦІЄЮ		
ІНТЕРФЕРОНОМ α ТА РИБАВІРИНОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД		
СТАДІЇ ХВОРОБИ		
5.1. Особливості вірусологічної та біохімічної відповіді на		
противірусну терапію у хворих, коінфікованих гепатитом С та		
ВІЛ, в залежності від генотипу віrusу, стадії захворювання та		
застосування АРТ та адеметіоніну	73	
5.2. Гематологічні ускладнення специфічної противірусної	83	
терапії у хворих з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит С		
5.3. Резюме	85	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ		
ВИСНОВКИ		89
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		98
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ		100
		101

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗТС	Ламівудин
AZT	Азидотимідин
AZT/ЗТС	Азидотимідин /ламівудин
EFV	Ефавіренц
LPV/r	Лопіновір/ритонавір
NFV	Нелфінавір
NVP	Невірапін
TDФ	Тенофовір
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АРТ	Антиретровірусна терапія
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
ВААРТ	Високоактивна антиретровірусна терапія
ВГС	Вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВН	Вірусне навантаження
ГГТП	Гамма-глутамілтранспептідаза
ГЦК	Гепатоцелюлярна карцинома
ЕКГ	Електрокардіограма
ЗТ	Замісна терапія
ІМТ	Індекс маси тіла
IHF	Інтерферон
IФА	Імуноферментний аналіз
Пег-ІФН	Пегільзований інтерферон
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
РВВ	Рання вірусологічна відповідь
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СІН	Споживач ін'єкційних наркотиків
СВВ	Стійка вірусологічна відповідь
СЛШПК	Середня лінійна швидкість порталного кровотоку

СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
УЗД	Ультразвукове дослідження
ХГС	Хронічний гепатит С
ЦП	Цироз печінки
ШВВ	Швидка вірусологічна відповідь

ВСТУП

У сучасному світі вірусні гепатити із гемоконтактним механізмом передавання залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, враховуючи зростання кількості хворих та особливості їх клінічного перебігу, а саме: високий рівень хронізації, розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. За даними ВООЗ понад 2 млрд. осіб у світі інфіковані або перехворіли вірусними гепатитами різної етіології, близько 130–170 мільйонів осіб хронічно інфіковані HCV-інфекцією та 2–3 мільйони новоінфіковані щорічно. Актуальність саме ХГС визначається темпами його поширення, прихованим характером клінічного перебігу, що призводять до пізнього розпізнавання захворювання вже на термінальних стадіях, високою летальністю. В Україні кількість інфікованих вірусами гепатиту В і С складає понад мільйон осіб і за рівнем інфікованості посідає одне з перших місць в Європі [120, 121].

ВІЛ-інфекція стала потужним чинником, що призводить до багатофакторного деструктивного впливу на соціальне та економічне життя суспільства. У найбільш уражених регіонах відзначено зниження середньої очікуваної тривалості життя на 15–20 років. Для країн з негативним приростом населення масштабна епідемія ВІЛ-інфекції посилила існуючі демографічні проблеми. На кінець 2012 року в світі зареєстровано 35,3 млн. ВІЛ-інфікованих, серед яких 2,3 млн. нових випадків. З часу виявлення першого випадку ВІЛ-інфекції у 1987 році і до 2014 року включно в Україні офіційно зареєстровано 245216 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, в т.ч. 65733 випадків захворювання на СНІД та 31999 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом [113].

Зміна останніми роками спектру патології, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією, означає, що для ВІЛ-інфікованих осіб принципового значення

набувають захворювання, що не відігравали раніше істотної ролі. Серед таких захворювань важливе місце займають вірусні ураження печінки, зокрема ХГС, який все більшою мірою визначає смертність ВІЛ-інфікованих хворих [9, 63, 74, 94].

Коінфекція ВГС і ВІЛ досить пошиrena, головним чином тому, що віруси мають спільні шляхи передачі. За даними різних авторів, поширеність ВГС-інфекції серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів варіює від 33 % до 59 %, а серед осіб, що вживають внутрішньовенно різні наркотичні засоби, може перевищувати 80 % [3, 13, 27, 108].

В результаті взаємного впливу ВІЛ і ВГС у коінфікованих хворих можуть спостерігатися серйозні клінічні наслідки. Так, є відомості, що ВГС-інфекція несприятливо впливає на перебіг ВІЛ-інфекції, прискорюючи зниження рівня СД4+клітин [72]. Проведені дослідження дозволяють передбачити, що ВГС може прискорювати прогресію ВІЛ-інфекції із зростанням ризику летальності внаслідок розвитку СНІДу [5, 9, 36, 57].

Між тим, питання щодо перебігу ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається недостатньо вивченим. Поодинокі повідомлення висвітлюють особливості клінічного перебігу та визначають ступінь фібротичних змін у печінці в залежності від віку, статі і тривалості захворювання, вірусного навантаження ВГС у коінфікованих (Шкондіна О.Ф., 2008; Давидюк І.С., 2013). На сьогодні відсутні дослідження щодо комплексної оцінки ефективності ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС. Деякі автори повідомляють про те, що проведення ПВТ ХГС у коінфікованих погіршує прогноз та призводить до підвищення смертності хворих [56].

Отже, питання вивчення особливостей перебігу та оцінки ефективності ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих в залежності від вираженості запального процесу та фібротичних змін у печінці, імунного статусу пацієнта та генотипу ВГС з метою удосконалення надання медичної допомоги хворим на ВІЛ/ХГС коінфекцію представляється на сьогодні актуальним і своєчасним, враховуючи неоднозначність наукової думки з приводу цього питання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№0114U004673) та «Проблеми коінфекції та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (№0114U004672).

Мета роботи. Підвищити ефективність противірусної терапії ХГС пегільзованими інтерферонами та рибавірином хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу, генотипу ВГС та застосування АРТ на основі вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу та морфо-функціональних змін печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу.
2. Дати оцінку ступеню вираженості лабораторних та морфологічних ознак активності запального процесу в печінці у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу та генотипу ВГС.
3. Оцінити ефективність та частоту побічних ефектів ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу та генотипу ВГС.
4. Проаналізувати ефективність ПВТ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС із різним ступенем імунодефіциту на фоні АРТ.
5. Оцінити вплив ПВТ та її поєднання з адеметіоніном у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу.

Об'єкт дослідження: перебіг ХГС на тлі ВІЛ-інфекції.

Предмет дослідження: динаміка клініко-лабораторних та інструментальних параметрів у хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції в процесі лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, серологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

У ході дослідження вперше в Україні проведено комплексне вивчення клініко-лабораторних та інструментальних даних у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС в залежності від рівня клітинного імунітету. Вперше оцінена СВВ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту, генотипу ВГС та застосування АРТ. Вперше вивчено частоту побічних ефектів ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеня імунодефіциту та запропоновано комплексний підхід до діагностики та лікування таких хворих в залежності від імунного статусу.

Практичне значення одержаних результатів.

Впровадження в клінічну практику запропонованого підходу щодо тактики ведення хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту, застосування АРТ, що підвищує вірусологічну відповідь у даної категорії хворих. Впровадження моделі обстеження та тактики ведення пацієнтів дасть суттєвий економічний ефект через економію часу, необхідного для якісного обстеження хворого, зменшить кількість побічних ефектів, зумовлює клінічний та соціальний ефект через поліпшення якості життя хворого.

Матеріали роботи впроваджені в роботу інфекційних відділень Київської міської клінічної лікарні № 5, Вінницької міської клінічної лікарні №1 та Івано-Франківського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів та курсантів факультету удосконалення викладачів.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота виконана здобувачем особисто і полягала в аналітичному огляді світової наукової літератури з даного питання, розробці основних завдань досліджень, самостійному ведені та обстеженні хворих, проведенні клінічних досліджень, інтерпретації загальноклінічних та біохімічних

показників. Здобувачем здійснено статистична обробка результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичної конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» (21-22 травня 2009 р., м. Львів), 5-а IAS конференції «ВІЛ. Патогенез, лікування та профілактика» (19-22 липня 2009 року, ПАР).

Публікації.

Результати дисертації відображені у 9 друкованих працях, з них 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, 2 з яких цитуються у виданнях, включених до міжнародних наукометрических систем, та деклараційний патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежуваних хворих та методів дослідження, трьох розділів оригінальних досліджень аналізу та розділу аналізу і узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 124 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 108 сторінок, ілюстрована 15 таблицями, 19 рисунками. Бібліографія складається із 142 джерел (кирилицею 31, латиницею - 111)

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про ВІЛ-інфекцію та хронічний гепатит С

Незважаючи на великі зрушенні у тактиці ведення хворих, ВІЛ-інфекція і досі є актуальною проблемою, яка потребує активного вивчення. З 1981 року ВІЛ-інфекція зареєстрована в усіх країнах земної кулі, а в країнах Африканського континенту на півдні Сахари кожен п'ятий досі помирає від СНІДу. Там показник очікуваної тривалості життя зменшився на 20 років. Найбільш стрімкі темпи розповсюдження епідемії та показників захворюваності на теперішній час спостерігаються в країнах колишнього СНД. Так, ВІЛ-інфекція продовжує залишатися для України однією з найважливіших проблем суспільної охорони здоров'я, не дивлячись на той значний прогрес у зменшенні рівня захворюваності, підвищення ефективності лікування, що стався у цивілізованому світі. 3-8 серпня 2008 року у Мехіко відбулася 17 Міжнародна конференція з питань ВІЛ-інфекції. На ній було відзначено, що заходи з профілактики ВІЛ призвели до скорочення кількості нових випадків інфікування та зменшення смертності від цього захворювання. Кількість нових випадків зараження за рік зменшилася з 3 млн. у 2001 році до 2,7 млн. осіб у 2007-2008 роках, скоротилася й кількість знову інфікованих серед дітей, хоча зупинити наступ СНІДу поки що не вдалося [133]. У цілому світі на кінець 2008 року налічується 33,4 млн. ВІЛ-інфікованих, 95% яких проживає у країнах з низьким і середнім соціально-економічним розвитком [115].

За період 1987 – 2012 рр. загальна кількість зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України становила 223 530, включаючи дітей з тимчасово неуточненим діагнозом, народжених ВІЛ-інфікованими жінками; кількість випадків СНІДу – 56 373, кількість смертей, обумовлених СНІДом – 28 498.

За весь період спостереження в Україні було зареєстровано 480 випадків ВІЛ-інфекції серед іноземних громадян, у тому числі 79 випадків СНІДу та 43 випадків смертей від СНІДу.

Кількість випадків ВІЛ-інфекції в країні, починаючи з 1999 р., щорічно збільшувалася. Вперше, у 2012 р., у порівнянні з 2011 р., зареєстровано зниження нових випадків ВІЛ-інфекції на 1,6% - з 21 177 (46,2 на 100 тис. нас.) до 20 743 (45,5 на 100 тис. нас.).

Найвищі рівні захворюваності на ВІЛ-інфекцію (у показниках на 100 тис. нас.) у 2012 р. зареєстровано у регіонах з найбільшою кількістю офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), а саме у Дніпропетровській (103,4), Одеській (96,2), Миколаївській (96,0 тис.), Донецькій (85,3) областях, м. Севастополі (60,5), АР Крим (56,1), Херсонській (52,2), Чернігівській (46,8) областях та м. Києві (46,1) [113].

За даними UNAIDS, світова пандемія СНІДу через 27 років від її початку та після загибелі понад 25 млн. осіб, у підсумку, стабілізувалась. У 2007 році кількість померлих від СНІДу в усьому світі зменшувалась два роки поспіль, а кількість нових заражених лише незначно збільшилась порівняно з 2006 роком.

Однак, не всі країни можуть пишатися прогресом у боротьбі зі СНІДом: цей успіх обминув Україну, Росію, Китай, США, Індонезію, Кенію, Мозамбік, Папуа – Нову Гвінею. В цих країнах спостерігалося збільшення кількості нових випадків ВІЛ/СНІДу, причому в Україні темпи поширення ВІЛ-інфекції у 2007 році удвічі вищі, ніж у 2001 році. Якщо, розрахунково, у середньому в Україні у 2001 році було 210 тис. ВІЛ-інфікованих, то у 2007 році – 440 тис. осіб. Померло від ВІЛ-інфекції у 2001 році 4 тис. осіб, у 2007 – 14 тис. [113]. Іншим маловтішним підсумком є ефективність просвітницької діяльності, яка прямо пов’язана з таким станом справ. Низьким є рівень правильних уявлень населенням України з основних питань ВІЛ-інфекції: шляхи передачі, методи профілактики, що таке ВІЛ і СНІД. Так, серед основної вікової групи ризику 15-24 років, така усвідомленість становить 42-43%. Катастрофічним є рівень охоплення АРТ-лікуванням на пізніх етапах розвитку хвороби – усього 8% у

2009 році, тоді як у найближчих сусідів - Румунії, Польщі, Білорусі та Росії цей показник становить відповідно 73%, 36%, 20% та 16% відповідно. І це при тому, що саме вчасно розпочате сучасне АРТ-лікування дозволяє подовжити життя ВІЛ-інфікованого майже на 15-20 років [115].

До появи антиретровірусної терапії (АРТ) з моменту появи перших симптомів СНІДу до смерті у середньому проходило 2 – 4 роки. При відсутності лікування до теперішнього часу можна було очікувати смерті більш ніж 90% інфікованих. Застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) ВІЛ-інфекції призвело до помітного скорочення захворюваності та смертності, що обумовлена ВІЛ. Деякі нозологічні форми, пов’язані із глибоким імунодефіцитом, тепер зустрічаються значно рідше, а медіана очікуваної тривалості життя людини у розвинутих країнах після виявлення ВІЛ-інфекції складає вже більш ніж 35 років. ВІЛ-інфекція перейшла з фатального захворювання у терапевтично контролювану інфекцію [126, 127].

Поліпшення показників, що характеризують життєздатність ВІЛ-інфікованих пацієнтів, обумовлено, двома головними ефектами АРТ: пригніченням реплікації вірусу під дією препаратів (тобто вірусологічна відповідь на АРТ) та підвищенням кількості CD4+Т-лімфоцитів (імунологічна відповідь). Разом з цим, у 10-30% пацієнтів на тлі зникнення вірусу із крові підйом рівнів CD4+Т-лімфоцитів відсутній [9, 122]. У таких хворих залишається головна проблема, що не вирішена – імунодефіцитний стан, зберігається ризик прогресування ВІЛ-інфекції до СНІДу. Окрім цього, у таких хворих зареєстрований більш високий рівень смертності від захворювань, що не асоціюються зі СНІДом. Одним з таких станів є гепатит С [36, 64, 75]. Причини відсутності росту CD4+Т-лімфоцитів при досягненні вірусологічної відповіді на АРТ активно досліджуються, але досі залишаються недостатньо з’ясованими. Нема також чіткої стратегії ведення таких хворих [115].

Деякі дослідження, що були проведені в останні роки, виявили фактори, що впливають на відсутність імунологічної відповіді на проведення АРТ. Так, у роботі Чернишова В.А. із співавторами було показано, що основними

факторами, що гальмують імунологічну відповідь при проведенні АРТ є низький рівень CD4+Т-лімфоцитів на початку лікування, коінфекція гепатитом С, чоловіча стать, парентеральний шлях зараження ВІЛ (2011р.). Також було показано, що з двох інфекцій, що зараз домінують у ВІЛ-інфікованих, а саме туберкульоз та гепатит С, саме останній найчастіше асоціюється з відсутністю відновлення імунної системи. Ці дані підтверджуються іншими дослідниками. Так, у деяких роботах було показано, що у хворих із коінфекцією ВІЛ та ВГС збільшення кількості CD4+Т-лімфоцитів після початку ВААРТ було менш значимим, ніж у пацієнтів, інфікованих тільки ВІЛ [72].

З іншого боку, вірусні гепатити також впливають на перебіг ВІЛ-інфекції, призводячи до зменшення кількості Т-хелперів/індукторів [14, 18, 56].

Також наголошується, що тривалий перебіг ВІЛ-інфекції без АРТ сприяє ослабленню регенераторного потенціалу CD4+Т-лімфоцитів, але не впливає на частоту виникнення вірусологічної відповіді. Показано, що застосування АРТ протягом перших 8 років розвитку ВІЛ-інфекції призводить до більш ефективного відновлення CD4+Т-лімфоцитів у жінок, ніж у чоловіків. Разом з цим, на теперішній час в літературі недостатня кількість досліджень, що показують особливості перебігу коінфекції ВІЛ та гепатиту С, особливо в залежності від кількості CD4+Т-лімфоцитів, при яких здійснюється початок АРТ [54, 131].

Досить актуальним на теперішній час є коінфекція ВІЛ та вірусних гепатитів, особливо гепатиту С. АРТ та застосування комбінації декількох антиретровірусних препаратів призводить до значного зниження частоти захворюваності та смертності від ВІЛ. Але на сьогоднішній день нові комбінації інфекцій, наприклад, коінфекція з гепатитом С, починають все більше впливати на якість життя хворих, наслідки хвороби та загальну летальність. Оскільки змішані інфекції змінюють епідеміологію захворювання, клінічний перебіг та природній перебіг гепатиту С, тому визнання коінфекції ВІЛ та гепатиту С окремим станом, що має певні особливості є дуже важливим моментом на шляху оптимізації тактики ведення пацієнтів із коінфекцією.

Поглиблене розуміння унікальної патофізіології, характеру взаємодій між цими двома інфекціями є вкрай важливим для досягнення максимальної ефективності існуючих схем терапії пацієнтів із коінфекцією ВІЛ та ВГС [88, 131].

ВГС та ВІЛ мають деяку схожість між собою. ВГС (гепатотропний флавівірус) та ВІЛ (лентівірус із сімейства ретровірусів) являють собою віруси з однонитковою РНК, що заключена у капсидну оболонку. Обидва ці віруси мають великий потенціал розмноження в організмі хазяїна. З епідеміологічної точки зору загальні шляхи передавання вірусів збільшують розповсюдженість коінфекції ВІЛ та ВГС у групах ризику [114]. Клінічно у більшості випадків гостра інфекція, що викликана тим чи іншим вірусом, буде прогресувати в хронічну інфекцію без виражених клінічних симптомів, з тривалим латентним періодом. При ВІЛ-інфекції перsistуюча реплікація вірусу в латентний період призводить до прогресуючого зниження кількості CD4+Т-лімфоцитів, що, в свою чергу, призводить до розвитку опортуністичних інфекцій при СНІДі. При ВГС-інфекції перsistуюча реплікація вірусу призводить до ураження гепатоцитів, запального процесу в печінці, активізації зірчастих клітин печінки та розвитку її фіброзу. Надалі, у значного процента інфікованих ВГС пацієнтів буде розвиватися цироз печінки, печінкова недостатність та ГЦК [60, 116, 126].

Незважаючи на схожість, у цих двох вірусів існують суттєві розбіжності, пов'язані із клітинами-мішенями, які вони уражають. Так, при ВІЛ страждають Т-клітини CD4+Т-лімфоцитів, а при ВГС – гепатоцити. При коінфекції відбувається синергічна дія вірусів на клітини-мішені, що сприяє розвитку більш тяжких клінічних проявів та прискоренню прогресування ураження печінки. Поступове зменшення CD4+Т-лімфоцитів, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією, потенційно може призвести до зниження специфічної імунної відповіді та втрати контролю над ВГС та хелперної функції внутрішньо печінкових Т-хелперів, тим самим підвищуючи кількість інфікованих гепатоцитів, прискорюючи ураження печінки та знижуючи відповідь на АРТ [3, 52].

Це пов'язано з широким розповсюдженням останнього – за епідеміологічними оцінками в Україні інфіковано гепатитом С до 3% населення (за даними деяких регіонів – до 10%) та на сьогоднішній день спостерігається епідемія цього захворювання, яка за темпами поширення та кількості хворих перевищує ВІЛ-інфекцію в 4 – 5 разів [140]. За даними літератури коінфекція ВІЛ та гепатиту С сприяє прогресуванню захворювання (як ВІЛ так і гепатиту С), знижує якість життя хворих та ускладнює проведення специфічної терапії, а також знижує її ефективність. Загалом, в світі інфіковано гепатитом С до 700 млн. осіб, мають хронічну форму захворювання 170 млн. осіб. Враховуючи той факт, що ВІЛ та вірусні гепатити мають спільні шляхи передавання, а гепатитом С, у зв'язку з біологічними властивостями збудника інфікуватися у 10 разів легше, ніж ВІЛ, тому очевидним є факт, що кількість хворих з моноінфекцією ХГС значно більше, ніж ВІЛ-інфікованих [98, 111, 131].

В той же час розповсюдженість гепатиту С у ВІЛ-інфікованих осіб дуже велика і складає, у середньому, 40%, а в містах сягає 80 – 90%. Згідно з даними EuroSIDA, у Східній та Південній Європі вона вища (47,7 та 44,9% відповідно), ніж у Північній (24,5%), оскільки у перших двох регіонах значно більше розповсюджено вживання ін'єкційних наркотиків [35, 97, 131].

Розповсюдженість антитіл до ВГС дуже різна у різних групах ризику передавання інфекції: серед чоловіків, що практикують секс з чоловіками, вона складає 7 – 8%; серед хворих на гемофілію – 60 – 70%, а серед ПН, що відносяться до групи найбільшого ризику, виявлена у 80-90%. В популяції СН ВГС передається дуже легко, що ускладнює профілактику зараження [86, 88]. Передавання віrusу може проходити різними шляхами:

- при застосуванні спільних голок та шприців;
- через спільні допоміжні засоби (наприклад, посуд для розведення наркотиків, тампони, вата для фільтрування води тощо);
- при введенні декількох доз наркотиків одним шприцом;
- при випадковому пораненні інфікованою голкою.

Чим тривалішим є застосування внутрішньовенно наркотичних речовин, тим більша вірогідність інфікування [32, 33, 120, 139].

На сьогоднішній день відомо 11 генотипів ВГС, проте їх розповсюдженість у різних регіонах світу та серед різних верств населення неоднакова. Згідно з результатами епідеміологічного дослідження, генотипи 3 та 4 особливо розповсюжені серед ПН, а також серед пацієнтів з коінфекцією ВІЛ та ВГС. Нещодавно було виявлено спалах гострого гепатиту С серед чоловіків, що практикують секс з чоловіками, який був викликаний 4 генотипом ВГС [128]. Оскільки чутливість до специфічної противірусної терапії значно залежить від генотипу вірусу, дуже важливо знати генотип ВГС у хворого для прогнозування перебігу захворювання та чутливості до ПВТ [76, 77, 111].

Нещодавно проведені дослідження гострої ВГС-інфекції у шимпанзе, які найбільш широко застосовуються для моделі цієї інфекції, РНК ВГС можна було виявити протягом одного тижня після інокуляції. Було показано три види віремії, у тому числі і спонтанне стабільне очищення від вірусу, транзиторне очищення від вірусу після хронічної інфекції та перsistуюча хронічна інфекція. Рівень РНК у шимпанзе зі стійкими очищенням від вірусу сягала піку через 4 – 8 тижнів після інокуляції при титрах у діапазоні від 105 до 106 геном-еквівалентів (ГЕ/мл), а потім до 10-го тижня швидко знижувався. Зниження РНК ВГС строго корелювало із вираженими специфічними внутрішньопечінковими відповідями CD4+Т-лімфоцитів, які поступово зменшувалися у тварин, в крові яких досягалось стійке очищення та залишались у тварин з транзиторним очищеннем від вірусу. Периферичні ВГС-специфічні відповіді CD4+Т-лімфоцитів спостерігались у всіх тварин, але вони не корелювали із наслідками інфекції. ВГС-специфічна відповідь CD8+-Т-лімфоцитів в периферичній крові визначити не вдавалось. Але внутрішньопечінкова відповідь CD8+-Т-лімфоцитів співпадала з відповідю CD4+Т-лімфоцитів. Ці спостереження підтверджують, що, на відміну від периферичних Т-клітинних відповідей, внутрішньопечінкові відповіді Т-клітин

відповідають за контроль ВГС-інфекції у період гострої фази та корелюють із наслідками інфекції [2, 11, 107].

Дослідження, що проведені серед пацієнтів із хронічною ВГС-інфекцією, продемонстрували противірусний ефект а-ІНФ. При ХГС щоденно відбувається утворення та руйнування приблизно 10^{12} віріонів. Противірусний ефект а-ІНФ призводить до двофазного зниження рівнів РНК ВГС. Перша фаза руйнування вірусів спостерігається у перші 48 годин, а зниження інтенсивності пропорційно швидкості кліренсу вільних віріонів. Перша фаза демонструє виражену залежність доза-відповідь та відповідає опосередкованому ІНФ-пригніченню віріонів. Після введення а-ІНФ до початку першої фази очищення від віrusу проходить близько 9 годин. Друга фаза руйнування віrusу спостерігається між 48 годинами та 2 тижнями, а зниження інтенсивності руйнування пропорційно втраті клітин, інфікованих ВГС [4, 19, 80, 51].

У другій фазі руйнування віrusу спостерігається зворотна кореляція із рівнем вихідного віrusного навантаження та позитивної кореляції з вихідним рівнем активності АЛТ. Ці спостереження підтверджують, що а-ІНФ скоріше блокує продукцію та вивільнення нових віріонів, ніж попереджує розвиток інфекції *de novo*, або підвищує швидкість очищення організму від віріонів.

Також, у порівнянні із генотипом 2, генотип 1 асоціюється з менш вираженим рівнем блокування продукції віріонів та загибелі клітин, інфікованих ВГС при терапії а-ІНФ, що знаходить підтвердження у відповіді на ПВТ [82].

При ВІЛ-інфекції продукція віріонів відбувається дуже інтенсивно та оцінюється приблизно в 10^{10} віріонів на день. В період гострої ВІЛ-інфекції рівень віремії швидко зростає та досягає піку на 21 день. В гострій фазі подвоєння РНК ВІЛ складає від 7 до 10 годин. Надалі кількість вірусів спонтанно знижується. У середньому через 33 дні після піку віремії реплікація віrusу досягає плато. Протягом 6 місяців наступає стан рівноваги, коли продукція вірусів така ж, як і швидкість очищення від нього. Цей стан клінічно характеризується хронічною безсимптомною фазою захворювання. Вивчення

кінетики ВІЛ дозволило визначити, що у середньому у стадії рівноваги продукується щоденно 73 109 віріонів [133].

За швидким збільшенням РНК ВІЛ при гострій інфекції з'являються активовані ВІЛ-специфічні CD8+Т-лімфоцити, кількість яких поступово знижується по мірі зниження вірусного навантаження, тобто РНК ВІЛ. Хронічна безсимптомна фаза ВІЛ-інфекції характеризується повільним зниженням рівню CD4+Т-лімфоцитів, що асоціюється з швидким відновленням CD4+Т-лімфоцитів, яке оцінюється 10^9 на добу. На більш пізній стадії ВІЛ-інфекції швидкість зниження рівня CD4+Т-лімфоцитів зростає, особливо якщо рівень CD4+Т-лімфоцитів у пацієнта нижче 200 на мкл. Прогресування ВІЛ-інфекції у СНІД є результатом безперервної та швидкої реплікації ВІЛ-1, яка призводить до опосередкованої дії вірусу та імунологічних механізмів виснаження CD4+Т-лімфоцитів [126].

Дослідження кінетики ВІЛ важливо для визначення ефективності різних режимів АРТ. Після вивчення кінетики віrusу, що проведено після початку лікування при гострій ВІЛ-інфекції, виявлений рівень руйнування віrusу в фазу 1-0,2-0,5 днів, а період напіввиведення становить 1,3 – 3 дні. Середній час подвоєння РНК ВІЛ після припинення лікування становить 1,4 дні. Але в інших роботах по дослідженню кінетики ВІЛ отримані результати швидкого зниження рівнів РНК у пацієнтів, що отримували терапію протягом двох тижнів при рівні руйнування віrusу в фазу 1 – 0,3 на день, що було подібно даним, отриманим при гострій інфекції. Показники руйнування віrusу під дією терапії не залежали від рівнів РНК ВІЛ та CD4+Т-лімфоцитів до лікування, що підтверджує відсутність залежності швидкості очищення від віrusу від стадії захворювання [11, 58].

Коінфекція ВІЛ та ВГС характеризується більш високим вірусним навантаженням РНК ВГС, в порівнянні із моноінфекцією ВГС. У пацієнтів з коінфекцією ВІЛ та ВГС рівень CD4+Т-лімфоцитів нижчий на 450 кл/мкл крові асоціюється із значно більш високим рівнем віремії ВГС. У дослідженнях кінетики віrusів після лікування Пег-ІНФ та рибавірином виявлено, що у

пацієнтів з коінфекцією період напіврозпаду віріонів ВГС більш тривалий, ніж у пацієнтів зmonoінфекцією ВГС. Це підтверджує більш низьку швидкість очищення від вірусу на тлі ВІЛ-інфекції. Як і у пацієнтів з monoінфекцією ВГС, у хворих з коінфекцією ВІЛ та ВГС терапія Пег-ІНФ призводила до підвищення очищення від ВГС в 1 фазу, в порівнянні з терапією стандартними ІНФ [67, 70]. Дослідження, що були нещодавно проведені у пацієнтів з коінфекцією, дослідження кінетики ВІЛ після терапії Пег-ІНФ- $\alpha2b$ та рибавірином показали, що ефективність лікування знижується у наступні дні після введення препарату, а послідовні дози препарату прогресивно знижують рівні РНК ВГС. Дослідження зв'язку між рівнями Пег-ІНФ *in vivo* та зниженням РНК ВГС продовжуються [47, 59].

У нещодавно опублікованій роботі досліджували кінетику ВГС та специфічну клітинну відповідь у 12 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ та ВГС, що отримували лікування ІНФ. У трьох з 12 осіб спостерігали відповідь на терапію ІНФ, підвищення вихідного рівня ВГС-специфічної імунної відповіді та підвищення рівнів лімфоцитів у периферичній крові в порівнянні з тими пацієнтами, які не відповідали на лікування. У цих трьох пацієнтів, що відповідали на терапію, спостерігали не тільки зниження РНК ВГС, але й зниження РНК ВІЛ [31]. Розрахункова ефективність інтерферонотерапії при лікуванні ВІЛ та ВГС склала 73% та 72% відповідно; це вказує на схожий ефект противірусної терапії ІНФ як по відношенню до ВІЛ, так і до ВГС. Число периферичних лімфоцитів було вдвічі більшим у тих пацієнтів, що відповідають на терапію, в порівнянні з тими, хто не реагував на терапію. Кількість периферичних натуральних Т-кіллерів (NK-T) зворотно корелювало з вихідними рівнями РНК ВГС, що підтверджує, що вони можуть грати роль в очищенні від вірусу [8].

1.2. Патогенетичні механізми ураження печінки ВІЛ та ВГС

Розподіл підгруп лімфоцитів у печінці значно відрізняється від їх розподілу у периферичній крові та виглядає наступним чином: первинні NK

(38%), NK-T (25%) та Т-клітини (24%) при зменшенному вмісті моноцитів та В-клітин. Процентне співвідношення CD4+Т-лімфоцитів та CD8+Т-лімфоцитів у печінці протилежне тому, яке спостерігається у лімфатичних вузлах та в периферичній крові; кількість CD8+Т-лімфоцитів у два рази перевищує кількість CD4+Т-лімфоцитів [22].

Унікальна імунологія печінки може полегшувати персистенцію вірусів. Гепатоцити можуть презентувати антигени Т-клітинам, незважаючи на втрату ними поверхневих костимуляторних молекул. Цікаво, що для CD8+Т-лімфоцитів, які активізуються гепатоцитами, характерним є короткочасний період цитотоксичності, за яким йде період апоптозу [49]. Активація CD8+Т-лімфоцитів та апоптоз, що йде за нею, можуть бути відповідальні за індукування толерантності до гепатоцит-специфічних антигенів в печінці. Інші підтипи клітин печінки, включаючи клітини ендотелію, купферовські клітини та зрілі дендритні печінкові клітини, також мають властивість презентувати антигени Т-лімфоцитам.

Зірчасті клітини печінки виконують унікальну роль клітин, що сприяють виникненню фіброзу печінки, але вони також можуть реагувати на синтез медіаторів запалення та впливають на клітини запалення. Вони активуються купферовськими клітинами та циркулюючими лейкоцитами. Секреція трансформуючих факторів росту (ТФР1) та (ТФР2) клітинами Купфера та лейкоцитами стимулює проліферацію зірчастих клітин печінки та синтез внутрішньоклітинного матриксу відповідно. Інші цитокіни, що є продуктами лімфоцитів, такі, як інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та ІЛ-4, також стимулюють розвиток внутрішньоклітинного матриксу зірчастими клітинами. На противагу цьому ІНФ пригнічують продукцію внутрішньоклітинного матриксу. Зірчасті клітини також беруть участь у запальному процесі, що виникає у печінці, та в рекрутуванні клітин запалення, таких, як нейтрофіли та мононуклеари, шляхом секреції цитокінів та підвищення експресії поверхневих молекул адгезії, з яким зв'язуються лейкоцити. Регулювання зірчастими клітинами печінки запальної

внутрішньопечінкової відповіді сприяє формуванню фіброзу печінки та розвитку її хронічних захворювань [44].

1.3. Особливості патогенезу ВГС-інфекції у поєднанні з ВІЛ

Гепатоцити є основною мішенню реплікації ВГС в печінці. Визначення РНК ВГС *in situ* за допомогою ПЛР зі зворотною транскрипцією показало, що 51% біоптатів, які отримані від пацієнтів з кінцевими захворюваннями печінки внаслідок ВГС, були позитивними на РНК ВГС. Виявлення РНК ВГС в гепатоцитах *in situ* показало значну кореляцію з підвищеним вмістом РНК ВГС у сироватці. РНК ВГС можна виявити у сироватці крові від одного до трьох тижнів після зараження, а антитіла можуть з'являтися у строки від 2-8 тижнів до 150 днів. Але ці антитіла не є нейтралізуючими. В деяких роботах було показано, що клітинно-опосередкована імунна відповідь є більш важливою для очищення від вірусу, ніж відповідь антитіл. У деяких осіб імунна відповідь може брати участь у патогенезі ВГС-інфекції, здійснюючи руйнування як інфікованих, так і неінфікованих ВГС гепатоцитів [23, 100].

Активовані анти-ВГС CD4+Т-лімфоцити (по класифікації первинні Th-1) та CD8+Т-лімфоцити є головними учасниками клітинно-опосередкованої імунної відповіді, що діють проти ВГС. CD4+Т-лімфоцити активуються шляхом взаємодії головного комплексу гістосумісництва II (МНС II) з презентуючими антиген клітинами, клітинами Купфера, дендритними клітинами та макрофагами. CD8+Т-лімфоцити є МНС I рестрикторами та представляють основний механізм цитотоксичного кліренсу інфікованих клітин. Вважають, що активація та визначення CD4+Т-лімфоцитів необхідні для того, щоб CD8+Т-лімфоцити змогли здійснювати очищення вірусу шляхом цитотоксичної дії. У відповідь на ВГС-інфекцію Th-1 CD4+Т-лімфоцити секретують такі цитокіни, як фактор некрозу пухлин та ІЛ-2. Ці цитокіни відповідають за активацію макрофагів, клітин Купфера та NK-клітин, призводячи до фагоцитозу та неспецифічного лізису інфікованих клітин. Очищення від вірусу при ВГС-інфекції стає можливим завдяки вираженій ВГС-

специфічній відповіді CD4+Т-лімфоцитів та CD8+Т-лімфоцити. Згідно із сучасними даними, сам по собі ВГС не здійснює цитопатичної дії. Свідченням цього є безсимптомний перебіг гострої інфекції у більшості хворих, а високі рівні РНК ВГС поєднується із нормальнюю активністю АЛТ. Цитокіни, що секретуються активованими Т-лімфоцитами, можуть також брати участь у контролі над ВГС, стимулюючи продукцію антитіл до ВГС, що, в свою чергу, поліпшує опсонізацію, виявлення та фагоцитоз інфікованих клітин. Ці процеси можуть також призводити до активації зірчастих клітин у відповідь на ураження, за якою йде відкладення матриксу, фіброз та навіть ЦП [33].

Еволюцію ВГС-специфічної клітинно-опосередкованої імунної відповіді при гострій інфекції ВГС вивчали у пацієнтів, що інфікувалися ВГС парентерально. У роботі з оцінки детермінант очищення від ВГС у період гострої інфекції 5 та 93 пацієнтів, які були інфіковані ВГС на робочому місті, ставали серопозитивними протягом двох тижнів після зараження. У одного пацієнта з п'яти, у якого гостра інфекція закінчилась одужанням, пік активності АЛТ спостерігалась між 7 та 12 тижнями після зараження, тобто в період сероконверсії та появи активованих CD8+Т-лімфоцитів. Спочатку активовані CD8+Т-лімфоцити були виділені із периферичної крові при зниженні секреції ІНФ у відповідь на антигени ВГС. Але надалі ці клітини були фенотипічно змінені, що дозволяло здійснювати секрецію ІНФ. Ці фенотипічні та функціональні зміни співпадали з появою стійкої, вираженої ВГС-специфічної відповіді CD4+Т-лімфоцитів та зниженням надалі РНК вірусу. Ці дані підтверджують, що при гострій ВГС-інфекції первинна деструкція інфікованих клітин, показником якої є підвищена активність АЛТ, опосередковується шляхом активації CD8+Т-лімфоцитів. Закінчення інфекційного процесу можливо лише тоді, коли здійснилися ВГС-специфічні фенотипічні та функціональні зміни Т-лімфоцитів, коли вони стають здатні синтезувати ІНФ. Можливо, ВГС-специфічні CD4+Т-лімфоцити беруть участь в цих змінах. У роботі, що була згадана вище, наголошено, що різке зниження рівнів РНК ВГС не супроводжувалося підвищеннем активності АЛТ; це підтверджує, що процес

очищення від вірусу здійснюється за допомогою механізмів, які не є цитопатичним до гепатоцитів. Організм людини, у якої розвивається хронічна інфекція, не може виробити адекватну кількість CD8+ та CD4+Т-лімфоцитів [43].

У деяких роботах досліджували фенотипи внутрішньопечінкових лімфоцитів та проводили кількісну оцінку числа лімфоцитів та гепатоцитів, що проліферують та знаходяться у стані апоптозу. 42 пацієнта були інфіковані тільки ВГС, та 38 – ВІЛ та ВГС. В цих дослідженнях було виявлено, що кількість порталів клітин CD3+ та CD4+Т-лімфоцитів у пацієнтів з коінфекцією значно знижено, в порівнянні з пацієнтами, що інфіковані тільки ВГС, хоча при цьому число порталів та глобулярних CD8+Т-лімфоцитів не відрізнялося. Число перипортальних гепатоцитів, що мали проліферацію, та глобулярних лімфоцитів в стадії апоптозу зростало у пацієнтів з коінфекцією, в порівнянні з цими ж показниками у моноінфікованих осіб. Не виявлено було також зв'язку між числом CD4+Т-лімфоцитів в печінці та в периферичній крові [1, 16, 42].

1.4. Особливості патогенезу ВІЛ-інфекції стосовно печінки

У період гострої фази ВІЛ-інфекції вірус проникає у лімфоцити та моноцити шляхом взаємодії глікопротеїну gp120 оболонки ВІЛ, молекул клітинної поверхні CD4+Т-лімфоцитів та рецепторів хемокінів CCR5 або CXCR4. Глікопротеїн gp 41 оболонки ВІЛ відповідальний за злиття вірусу із клітинною мембрanoю. Рецептори CCR5 и CXCR4 використовуються вірусом на різних стадіях захворювання та селективне використання кожного з receptorів впливає на патогенез ВІЛ. CCR5 є основним рецептором, що асоціюється у більшості індивідів з передаванням ВІЛ-1 статевим шляхом. Протягом ВІЛ-інфекції може спостерігатися зміна receptorів — з CCR5 на CXCR4. Наявність CXCR4 асоціюється з прискореною втратою CD4+Т-лімфоцитів та прогресуванням хвороби [126].

У період гострої фази ВІЛ-інфекції інфіковані Т-лімфоцити мігрують з поверхні слизової оболонки в регіонарні лімфатичні вузли. Віремія може визначатися в період від одного до двох тижнів з моменту зараження. Первинний пік віремії, який відомий як первинна ВІЛ-інфекція, асоціюється з вираженою ВІЛ-специфічною клітинною та гуморальною відповіддю. Ці відповіді частково контролюють реплікацію ВІЛ, що призводить до зниження рівнів РНК ВІЛ. Приблизно через 6 місяців після початку ВІЛ-інфекції разом з початком субклінічної фази реплікації вірусу досягає стадії рівноваги, при якій продукція віріонів рівна імунному очищенню організму. Рівень РНК ВІЛ у периферичній крові в цей період, який відомий як «точка відліку», широко варіює у різних осіб та має прогностичне значення для визначення вірогідності прогресування до СНІДу [126, 131]. Вважається, що виснаження CD4+Т-лімфоцитів, – це наслідок вторинної відносно апоптозу деструкції клітин. Хоча рівні РНК ВГС не мають прогностичного значення, але є важливою детермінантою вірогідності досягнення вірусологічної відповіді.

Вплив ВІЛ на печінку. Дослідження, у яких використовували метод гібридизації *in situ* і ампліфікаційну ПЛР нуклеїнових кислот, які виділені із популяції отриманих методом сортування активованих флюоресценцією очищених клітин показали, що ВІЛ-1 інфікує не тільки CD4+Т-лімфоцити периферичної крові, але й такі спеціалізовані внутрішньопечінкові імунні клітини, як клітини Купфера, мононуклеари печінки та гепатоцити. Клітини Купфера інфікуються ВІЛ-1 лише у тому випадку, якщо моноцити периферичної крові теж інфіковані. При ВІЛ-інфекції печінка чутлива до асоційованих зі СНІДом опортуністичних інфекцій, тому можливий розвиток різноманітних вторинних уражень, таких як ЦМВ, криптоспоридіоз, дисемінована інфекція, спричинена MAC, а також саркома Капоші та лімфома [28, 91].

1.5. Вплив ВІЛ-інфекції на прогресування ВГС-інфекції

В деяких дослідженнях було показано, що у пацієнтів з комбінованою інфекцією ВІЛ та ВГС фіброз печінки прогресує швидше, ніж у пацієнтів з моноінфекцією, навіть з урахуванням таких факторів, як вік, стать, вживання алкоголю [61, 95].

У осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГС можуть спостерігатися якісні та/або кількісні порушення імунної відповіді на ВГС. ВІЛ-інфекція прискорює прогресування ураження печінки, що пов'язане з ВГС, особливо у пацієнтів з більш вираженим імунодефіцитом, оскільки сприяє підвищенню:

- концентрації ВГС в крові (у 2 – 8 разів), що значно знижує частоту спонтанного видужання при гострому гепатиті С [99, 109];
- ризик передавання ВГС від матері до дитини (у середньому з 6 до 20%), а також статевим шляхом (з 0 до 3%) [55, 77, 83];
- частоти розвитку фіброзу печінки (в 2 – 5 разів), цирозу, печінкової недостатності, ГЦК, а також пов'язаної з цими захворюваннями смертності [62, 95].

У більшості країн Європи захворювання печінки – найпоширеніша причина захворюваності та смертності серед пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС, хоча мають місце дані про те, що ВААРТ, особливо із застосуванням інгібіторів вірусної протеази, може знизити тяжкість ураження печінки та пов'язану з ним смертність [45, 66, 81].

Також відомо, що у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС частіше спостерігаються патологічні процеси, які поглиблюють ураження печінки (токсичний гепатит, пов'язаний із зловживанням алкоголю та застосуванням лікарських засобів, наркотиків, коінфекція з гепатитом В, жирова дистрофія печінки). Все це може поглибити частоту ускладнень захворювання печінки, пов'язаних з ВІЛ/ВГС. Вірогідність тяжкого ураження печінки особливо висока, якщо кількість лімфоцитів CD4+Т-лімфоцитів складає <200 кл/мкл крові. Наприклад, показано, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із CD4+Т-лімфоцитами <200/мкл, що вживають алкоголь у кількості >50 г/добу (у

перерахунку на чистий спирт), розрахункова медіана в часі до розвитку цирозу печінки (ЦП) складає 16 років, в той час як при числі CD4+T-лімфоцитів >200 кл/мкл крові та вживанні алкоголю пацієнтом в кількості менше 50 г/добу (у перерахунку на чистий спирт) цей показник приблизно складає 36 років [85, 132].

Також у ВІЛ-інфікованих рідше спостерігається спонтанна елімінація ВГС при гострому гепатиті С, ніж у осіб, що неінфіковані ВІЛ. Оскільки в гостру фазу ВГС-інфекції РНК ВГС може тимчасово не визначатися, елімінація вірусу повинна підтверджуватися шляхом не менш, ніж двократного (з інтервалом у 6 місяців) визначення вірусного навантаження за допомогою чутливого методу. При цьому, за даними літератури, треба пам'ятати, що у хворих на ХГС та тяжким імунодефіцитом серологічне дослідження крові іноді дає хибно негативний результат, але при застосуванні тест-систем третього покоління для виявлення маркерів ВГС, такі хибно негативні результати зараз зустрічаються дуже рідко [7, 46, 112].

1.6. Вплив ВГС-інфекції на перебіг ВІЛ-інфекції

Вважається, що ВГС-інфекція практично не впливає на ефективність АРТ та на імунологічні, вірусологічні та клінічні прояви прогресування ВІЛ-інфекції [38, 141]. Однак, при зараженні декількома генотипами ВГС такий вплив можливий. Тривалі спостереження, проведені деякими дослідниками, не виявили великих розбіжностей у рівнях, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, смертності між пацієнтами із коінфекцією ВІЛ/ВГС та моноінфекцією гепатиту С, особливо у тих, хто отримує ВААРТ [20, 41, 68]. Але ВІЛ-інфіковані пацієнти з гепатитом С мають підвищений ризик більш тяжкого ураження печінки та пов'язаного з ним підвищенням смертності. У зв'язку з цим рекомендують у групах ризику (СІН, чоловіки, що мають секс з чоловіками та ін.), а також при підвищенні активності амінотрансфераз визначати РНК ВГС в крові,

незважаючи на негативні серологічні маркери дослідження на гепатит С [23, 103].

До початку застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) пізні ускладнення хронічних захворювань печінки, спричинених гепатитом С, зустрічались нечасто, оскільки хворі частіше помирали від ускладнень, спричинених опортуністичними інфекціями внаслідок ВІЛ. Завдяки широкому запровадженню у медичну практику ВААРТ, значно збільшилася тривалість життя хворих, тому термінальні стадії хвороб печінки стали основною причиною смерті хворих з ВІЛ [84]. Незважаючи на те, що спостерігається значний прогрес у лікуванні хронічних вірусних гепатитів, більшість хворих не отримують належної терапії, а в літературі є досить неоднозначні підходи до тактики ведення таких хворих. Це особливо стосується груп ризику – емігрантів, СІН, осіб, які відбувають покарання [87].

Таким чином, встановлено, що коінфекція ВІЛ та ВГС значною мірою погіршує прогноз перебігу ХГС та прискорює процес фіброзу печінки, розвиток ЦП та ГЦК. У типовому перебігу тривалість ХГС сягає 30 років та більше, у той же час як коінфекція ВІЛ та гепатиту С цей період скорочується більш ніж в 2 рази [65, 92]. Згідно з даними іспанських дослідників, ризик переходу ХГС у цироз печінки у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ був в 3,5 разів вищий, ніж у пацієнтів із моноінфекцією ВГС. У дослідженнях, що були проведені Di Martino та ін. (2002) у хворих на ЦП, які були інфіковані ВІЛ та ВГС, ризик декомпенсації та смерті був вищий, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів [50]. Вплив ВГС на перебіг ВІЛ-інфекції дотепер є дискутабельним. Деякі автори вважають, що наявність ХГС не відбувається на перебігу ВІЛ. Але, разом з цим, більшість дослідників вважає, що частота розвитку СНІДу та летального наслідку хвороби, який обумовлений СНІД-індикаторними захворюваннями, значно вищий у осіб із коінфекцією ВІЛ та ВГС [78].

1.7. Особливості терапії хворих на ХГС та ВІЛ-інфекцію

Не вирішеними залишаються питання лікування хворих з коінфекцією ВІЛ та ВГС. За оцінками, у пацієнтів з ВІЛ вилікування від ХГС відбувається лише у 40-60% при 2 та 3 генотипах, та у 25% при 1 генотипі при застосування стандартного інтерферону-альфа. У світі було проведено лише декілька досліджень, що були присвячені оптимізації тактики ведення таких хворих [30, 110, 127].

Так, у дослідженні APRICOT (AIDS Pegasys Ribavirin International Co-infection Trial) було показано, що у деяких пацієнтів з коінфекцією можна досягнути більшого успіху у лікуванні ХГС. В цьому дослідженні брали участь 868 осіб з 19 країн світу. Всіх хворих розділили на три групи: перша отримувала стандартний інтерферон-альфа тричі на тиждень з рибавірином кожен день, друга – Пег-ІНФ-α раз на тиждень з плацебо, третя – Пег-ІНФ-α раз на тиждень з рибавірином кожен день. Тривалість лікування склала 48 тижнів. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) визначалась в разі відсутності РНК ВГС в крові на 24 тижні після закінчення терапії.

СВВ спостерігалась у 40% пацієнтів, що отримували Пег-ІНФ-α з рибавірином, в порівнянні з 20% тих, хто отримував тільки Пег-ІНФ-α та 12% тих, хто отримував альфа-інтерферон тричі на тиждень. За результатами дослідження було встановлено, що лікування ХГС не мало негативного впливу на перебіг ВІЛ-інфекції.

Біля 30% у кожній групі закінчили лікування передчасно. У 15% спостерігалися побічні ефекти, серед них серйозні – у 5%, 10% та 8% відповідно до кожної групи. Найчастіше зустрічалась лейкопенія.

Американське дослідження ACTG A5071 також порівнювало лікування стандартним та пегільованим інтерфероном. Курс лікування та період спостереження після лікування, для оцінки СВВ, також складав 72 тижні. По закінченню терапії СВВ була досягнута у 41% хворих, що приймали Пег-ІНФ-α, та у 12% хворих, що приймали стандартний інтерферон. Пацієнти з 2 та 3 генотипом досягли СВВ 73% хворих, а з 1 генотипом – тільки у 12% хворих.

У дослідженні ANRS HC02-RIBAVIC брали участь 412 осіб. Також порівнювались результати лікування стандартним та Пег-ІНФ-α. Через 72 тижні у 19% хворих, що отримували стандартний інтерферон, було досягнуто СВВ, в порівнянні з 27%, що приймали Пег-ІНФ-α. Приблизно 40% передчасно припинили терапію, а у 30% спостерігались серйозні побічні явища у хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції.

При детальній оцінці таких різних показників ефективності ПВТ ХГС було виявлено, що у дослідженні RIBAVIC більшість учасників були такими, що споживали наркотичні речовини. Але ці всі дослідження показали, що ВІЛ-інфіковані можуть бути вилікуваними від ХГС, та найбільш ефективною є терапія Пег-ІНФ-α з рибавірином [73, 90, 96].

На теперішній час для АРТ ВІЛ-інфекції застосовуються численні комбінації препаратів. Незважаючи на декілька класів препаратів, що застосовуються для терапії, а саме інгібітори вірусної протеази, інгібітори злиття, нуклеозидні та ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ерадикації ВІЛ не відбувається. Тому метою АРТ є пригнічення вірусної реплікації, що дозволяє досягти імунної відповіді у відношенні до більшості потенційно патогенних збудників.Хоча показано, що АРТ ефективно знижує рівні РНК ВІЛ та збільшує CD4+T-лімфоцити, це не має прямого впливу на зниження РНК ВГС або активності АЛТ у пацієнтів зі змішаною інфекцією ВІЛ та ВГС [25, 29]. Тому потрібно подальше вивчення особливостей як природного перебігу коінфекції ВІЛ та ВГС, так і особливостей лікування таких хворих.

АРТ може зумовлювати розвиток побічних реакцій з боку печінки. В роботах з оцінки АРТ використання ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, наприклад невірапіну, асоціювалось із підвищеннем рівнів сироваткових амінотрансфераз, а також тяжкою чи навіть смертельною гепатотоксичністю. Інгібітори протеаз розглядалися як причина гепатотоксичності, особливо при використання схеми з двома інгібіторами протеаз, однак ризик гепатотоксичності може не відрізнятись від такого при використанні інших препаратів для АРТ [6, 106].

ВГС-інфекція у багатьох ВІЛ-інфікованих пацієнтів стає важливим супутнім захворюванням. Це призводить до більш швидкого та більш важкого перебігу зумовленого ВГС захворювання печінки. В порівнянні з пацієнтами інфікованими тільки ВГС, у пацієнтів із коінфекцією визначаються більш високі рівні РНК ВГС (що підвищує ризик парентеральної та вертикальної передачі вірусу), прискорений розвиток фіброзу та підвищення частоти цирозу, більш високий ступінь некротичних та запальних змін при гістологічному дослідженні, сповільнення відповіді на терапію, декомпенсації функції печінки та печінкової недостатності, а також підвищений рівень смертності. Поєднана інфекція ВІЛ та ВГС може виявляти синергічний ефект на прогресування захворювання печінки, обумовленого ВГС. Фактори, що здійснюють вплив на зміну природного перебігу ВГС-інфекції при коінфікуванні ВІЛ потребують подальшого вивчення та пояснення [24, 79, 98].

Грунтуючись на даних наукової літератури, коінфекцію ВІЛ та ВГС необхідно розглядати як окреме особливе захворювання, що відрізняється від моноінфекції як ВІЛ, так і ВГС; коінфекція проявляє себе інакше і потребує скорегованих підходів до скринінгу, діагностики та тактики ведення таких хворих. ВГС-інфекцію можна розглядати як опортуністичну інфекцію, тому всім пацієнтам із ВІЛ-інфекцією показано проводити скринінг на ВГС [48, 93]. Питання вивчення особливостей перебігу та оцінки ефективності ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих в залежності від вираженості запального процесу та фібротичних змін у печінці, імунного статусу пацієнта та генотипу ВГС з метою уdosконалення надання медичної допомоги хворим на ВІЛ/ХГС коінфекцію представляється на сьогодні актуальним і своєчасним, враховуючи неоднозначність наукової думки з приводу цього питання. Лікувати пацієнтів із коінфекцією ВІЛ та ВГС значно складніше, аніж пацієнтів із моноінфекцією ВГС, оскільки такі фактори, як пригнічення функції кісткового мозку при лікування ВГС-інфекції, потенційна гепатотоксичність АРТ та пізні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу можуть складати протипоказання до призначення ІНФ-терапії [4, 69]. Постає питання, коли необхідно розпочинати терапію ВГС-інфекції у

пацієнтів зі змішаною патологією ВІЛ/ХГС; реальні наслідки лікування обох інфекцій у коінфікованих пацієнтів ще необхідно визначити і ця проблема потребує дослідження в майбутньому. Okрім того, необхідно з'ясувати те, чи для досягнення максимальної терапевтичної ефективності у пацієнтів зі змішаною інфекцією можливо необхідним є призначення більш високих доз препаратів чи більша тривалість лікування. Тобто, необхідні подальші ретельні дослідження для визначення найбільш оптимальних схем терапевтичних втручань у пацієнтів з поєднаною ВІЛ та ВГС-інфекцією [72].

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Мамедова Е.С. Сучасний погляд на перебіг та лікування коінфекції ВГС та ВІЛ // Мамедова Е.С., Голубовська О.А., Пронюк Х.О. / Український науково-практичний журнал Туберкульоз, легеневі хвороби, Віл-інфекція: №1 (16) 2014 – С. 77 – 81.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

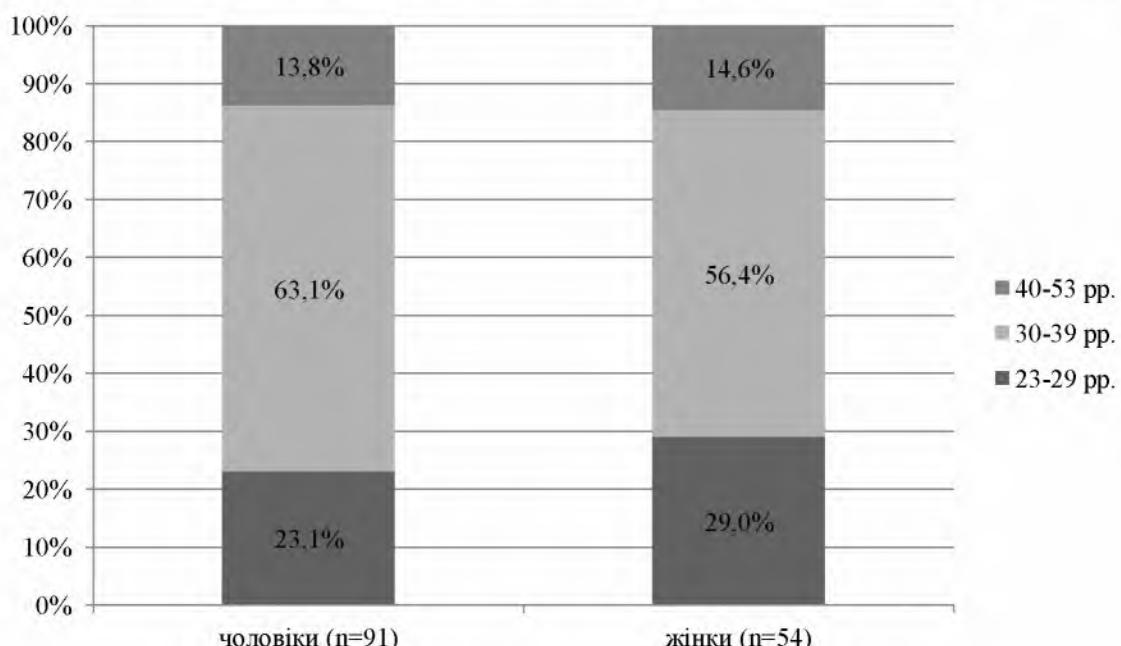
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС

Дослідження проводилося на базі Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали за інформованою згодою хворих.

Всього обстежено 145 хворих, з яких 111 пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС і 34 хворих на моноінфекцію ХГС, що склали контрольну групу дослідження.

Серед всіх обстежених пацієнтів чоловіків було 91 (62,6%), жінок 54 (37,2%). За генотипом ВГС хворі розподілились наступним чином: 3 генотип ВГС визначався у 93 хворих (64,1%), 1 – у 52 (35,9%).

Розподіл пацієнтів за віком в залежності від статі наведені на рисунку 2.1.



40-53 pp.	4 (9,1%)	3 (8,6%)	3 (9,4%)	9 (20,6%)
-----------	----------	----------	----------	-----------

2.2. Методи дослідження

Усім хворим, що увійшли у дослідження проводилось постійне клінічне спостереження. Загальнолабораторні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились в динаміці у відповідних лабораторіях Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та комерційних лабораторіях м. Києва – лабораторія «ДІЛА» (вул. Підвисоцького, 6А), «Synevo» (пр-т Перемоги, 108/1), лабораторія «ДНК – лабораторія» (вул. Виборзька, 70А).

Загальноприйнятими методами досліджували клінічний аналіз крові та сечі, коагулограму. Гематологічні тести проводилися на аналізаторі «Cell-Dyn 3700sl» фірми « Abbott».

Біохімічні дослідження виконані на аналізаторі Express-550 фірми Ciba-Corning (Великобританія) та Cobas 6000 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Ці дослідження важливі для виявлення ознак цитолізу, холестазу та мезенхімально-запального синдрому при ураженні печінки. З метою індикації цитолізу гепатоцитів традиційно досліджують активність амінотрансфераз: аланінової (АлАТ) і аспарагінової (АсАТ), холестазу – рівень загального білірубіна і його фракцій, активність γ -глютамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ).

Підвищення активності ЛФ і ГГТП частіше пов'язане з розвитком вираженого фіброзу й цирозу печінки при ХГС, що спостерігається досить пізно. Підвищення активності ГГТП серед хворих, які увійшли в дослідження, може бути зумовлено більш глибокими порушеннями клітинних мембран гепатоцитів внаслідок впливу декількох пошкоджуючих факторів — ХГС та токсичними речовинами. ГГТП бере участь у трансфері амінокислот через клітинну мембрану та метаболізмі глутатіону (елемент антиоксидантної системи). Підвищенні рівні сироваткового ГГТП у пацієнтів із ХГС асоціюється із вищим ступенем фіброзу та може бути важливим показником прогресування

захворювання. Жовтяниця, особливо виражена, нечасто зустрічається при ГС, однак при загостреннях ХГС, дії інших факторів ушкодження печінки, зокрема токсичного впливу медикаментозних препаратів, наркотичних речовин, рівень загального білірубіна в крові може підвищуватися. Зміни білків крові також виникають або на пізніх стадіях ХГС, або внаслідок розвитку фонових захворювань, яким властиве порушення синтетичної функції печінки [122-124, 137].

Кількість CD4+Т-лімфоцитів визначалась методом проточної цитофлюориметрії (Epics XL C «Becton Coulter,» «Egsi 500» «Becton Coulter»). CD4+Т-лімфоцити виявлялись після мічення лімфоцитів флуоресціюючими моноклональними антитілами анти-CD45, анти-CD3, анти-CD4 та постановкою відповідних ізотипічних контролів.

При постановці діагнозу ХГС користувались класифікацією вірусних гепатитів, яка запропонована Ж.І. Возіановою та пристосована до клінічної практики, а також класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроenterологів (Лос-Анджелес, 1994р.) [118, 135]. При постановці діагнозу ВІЛ-інфекції користувались класифікацією ВООЗ, 2006 р. перегляду. Етіологічно діагноз ХГС підтверджувався виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV IgG +), а також виявленням в крові пацієнтів RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Одноразово, перед початком АРТ, проводилось серологічне обстеження методом імуноферментного аналізу з визначенням специфічних IgM, IgG на ЦМВ-інфекцію, герпетичну групу, токсоплазмоз, сифіліс; обстеження на туберкульоз. Всі хворі були обстежені на маркери вірусного гепатиту В (HBsAg, anti-HBcAg IgG, IgM) та А (anti-HAV IgM), які були негативними у всіх хворих, що увійшли у дослідження.

Серологічні методи дослідження. Серологічні дослідження були проведені за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління. Етіологічно діагноз ХГС серед обстежених хворих, підтверджувався виявленням сумарних

антитіл до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV +) та позитивним РНК ВГС в крові. Виявлення антитіл до ВІЛ здійснювалось за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з подальшим підтвердженням їх специфічності в реакції імуноблотингу («Profi Blot48»).

Молекулярно-біологічні методи дослідження. Якісне та кількісне визначення РНК ВГС, а також генотипування ВГС проводилось всім хворим, що увійшли у дослідження, за допомогою методики Real-Time PCR. Визначення генотипу ВГС є надзвичайно важливим моментом у діагностиці й визначені тактики подального ведення хворих. Генотип дозволяє прогнозувати ефективність терапії й визначити її тривалість. Також, за останніми даними інфікування різними генотипами вірусу призводить до різних морфологічних змін в паренхімі печінки. Відомо, що генотип 1 (особливо, його підтип b) найменш толерантний до найсучасніших методів лікування, тобто до комбінованої терапії пегільзованими інтерферонами й рибавірином. СВВ (негативний результат вірусного навантаження протягом 6 місяців після припинення лікування) вдається досягти не більш, ніж в 40-60% хворих. Для генотипування використовують пряме визначення нуклеотидної послідовності, зворотну гіbridизацію з генотипоспецифічними олігонуклеотидними зондами або аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. У невеликої частини (менш 3% заражених ГС) визначити генотип не вдалося, приблизно в такого ж числа хворих (блізько 4%) визначається відразу кілька генотипів вірусу в крові, найчастіше 1 та 4. В останньому випадку доцільно видавати результат домінуючого вірусу.

Комплексне ультразвукове дослідження печінки (2D-візуалізація, допплерівське колірне картування, 3D+PD-режими). Всім хворим дослідної групи проводили комплексне ультразвукове обстеження. УЗД виконувалося на апараті ультразвукової діагностики VOLUSON – 730 Expert (країна-виробник — Німеччина) після стандартної підготовки, у ранкові години. УЗД проводилось з дотриманням принципів ALARA (as low as reasonably applicable/practicable), що були сформульовані Американським інститутом ультразвуку в медицині (AIUM, 1994). Застосувались лінійний та

конвексійний датчики із частотою 3,5-10 МГц. Ультразвукові зображення сканів зберігались в пам'яті комп'ютера, який вмонтовано в апарат ультразвукового дослідження.

2D – візуалізація. При УЗД органів черевної порожнини в цьому режимі проводиться сканування органів черевної порожнини у двох проекціях – горизонтальній та вертикальній. При цьому оцінюється стан контуру печінки (рівний, дрібнобугристий, крупнобугристий), передньо-задній розмір часток печінки, структура паренхіми печінки (однорідна, помірковано неоднорідна й виражено неоднорідна або «вузловата»), ехогенність печінки (нормальна або підвищена в різному ступені – від незначної до вираженої), діаметр і прохідність ворітної вени, печінкових вен, внутрішньопечінкових жовчних проток і загальної жовчної протоки, наявність реканалізації параумбілікальної вени, повздовжній розмір селезінки, наявність вільної рідини в нижніх місцях черевної порожнини. Всі виміри проводилися за стандартними методиками. Контур печінки вважався рівним, коли можна було простежити її капсулу у вигляді тонкої прямої гіперехогенної лінії, що не має будь-яких дефектів. При наявності незначних дефектів, що не перевищували 1-2 міліметри, контур розцінювався як дрібнобугристий, що виявлялось випадково при скануванні лінійним датчиком із частотою 6-9 Мгц. Терміном «крупнобугристий контур печінки» позначалася його груба деформація (у вигляді «пилки»), що була добре помітна при скануванні конвексним датчиком, традиційно застосовуваним для дослідження органів черевної порожнини. Ехогенність печінки оцінювалася як нормальна при відповідності такій ехогенності паренхіми правої нирки і як незначно підвищена при її підвищенні, що не перешкоджало візуалізації стінок печінкових судин. В нормі ехогенність паренхіми печінки завжди нижча за ехогенність селезінки. При погіршенні візуалізації стінок судин і капсули печінки, але без значного ослаблення ультразвукового сигналу в глибоких відділах паренхіми печінки, ехогенність розцінювалася як помірно підвищена, при виразному згасанні ультразвукового сигналу – як значно підвищена, що відповідало явищу жирової інфільтрації

печінки. При цьому за допомогою методики гістограми можна визначити акустичну щільність різних ділянок печінкової паренхіми [104].

Таким чином, нормальна печінкова паренхіма виглядає як однорідна структура, що переривається v.porta та її гілками, що візуалізуються як тубулярні лінійні структури із ехогенними стінками. Одночасно оцінювали ступінь візуалізації стінок розгалужень ворітної та печінкової вен, стінки жовчного міхура, капсули печінки та діафрагми [100, 101, 104].

Кольорове допплерівське картування. Відомо, що швидкість поширення ультразвуку в однорідному середовищі є постійною. Якщо направити ультразвуковий промінь по напрямку кровоносної судини, то формені елементи крові, що рухаються, будуть виконувати роль відбивачів, викликаючи зміну частоти хвиль. Ефект Допплера полягає в тому, що частота звукових хвиль, що приймається, залежить від швидкості руху джерела випромінювання та спостерігача. Той же ефект спостерігається, якщо в приймач надходять сигнали від рухомого джерела звуку при нерухомому приймачі (датчик). Шляхом зіставлення вихідної частоти ультразвуку зі зміненою частотою відбитого звуку можливо визначити допплерівський зсув й розрахувати швидкість кровоплину. Зміна печінкового кровоплину є доволі ранньою ознакою дифузних змін в паренхімі печінки. Окрім того, метод кольорової допплерографії дозволяє з'ясувати напрямок порталного кровоплину (гепатопетальний - до печінки й гепатофугальний - у зворотному напрямку), що також досить важливо для діагностики особливо важких дифузійних процесів (виражений фіброз/цироз печінки). При визначенні швидкостей кровоплину сканування проводилося таким чином, щоб напрямок поширення ультразвукових хвиль максимально збігався з поздовжнім ходом судини й не перевищував 60 градусів стосовно нього. У випадку, коли напрямок падіння ультразвукового променя не паралельний напрямку руху відбивача, необхідно скорегувати допплерівський зсув на косинус кута між падаючим променем і напрямком руху відбивача [10, 101].

У нашому дослідженні проводили лише визначення середньої лінійної швидкості порталного кровотоку (гепатоленарний). В нормі цей показник становить 16 ± 5 см/сек. [71].

Ще одним варіантом допплерографічного дослідження є режим «енергетичного Допплера» (Power Doppler). При застосуванні енергетичного допплера визначається не значення допплерівського зсуву у відбитому сигналі, а його енергія. Такий підхід дозволяє підвищити чутливість методу до низьких швидкостей, зробити його майже кутонезалежним, однак, втрачається здатність визначення абсолютної швидкості та напрямку потоку [21]. Цей метод незамінний для визначення ступеня васкуляризації тканини (наприклад, паренхіми печінки при різних дифузних патологічних станах) або тих чи інших осередкових утворень у різних органах або ділянці тканини, що досліджується. В нашому дослідженні ми використовували методику енергетичної допплерографії в поєднанні із 3D-візуалізацією, для оцінки ступеня периферичної мікроциркуляції паренхіми печінки.

3D+PD режим (режим тривимірної візуалізації + енергетична допплерографія). Всім пацієнтам, що увійшли в дослідження проводилось комплексне УЗД з проведенням обстеження в 3D+PD режимі. В основі методу тривимірної реконструкції лежить комп'ютерна обробка серії ехотомографічних зрізів (кольорових картограм потоків), отриманих при скануванні потрібної ділянки й прилеглих до неї тканин з певними тимчасовими інтервалами. Результатом комп'ютерної обробки таких зрізів є його об'ємна реконструкція. В поєднанні із режимом енергетичної допплерографії (PD) тривимірна візуалізація дозволяє оцінити стан мікроциркуляції паренхіми печінки (кількість, локалізація, наявність «обриву» судин, їх хід, виміряти швидкість периферійного кровоплину) при різних патологічних станах. Режим тривимірної візуалізації дозволяє побачити такі зміни, як стан внутрішньої поверхні стінок великих венозних судин і периваскулярних просторів печінкової паренхіми, поширення фіброзу в печінці чи жирової інфільтрації в органі [117] (рис 2.2-2.3).

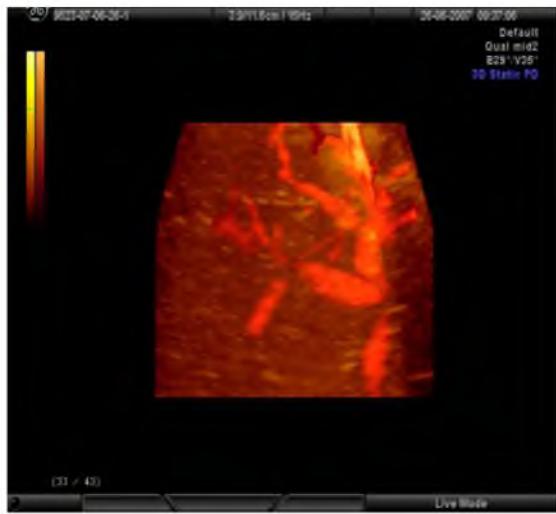


Рис.2.2. 3D+ PD - реконструкція паренхіми печінки у хворого А., 28 років із хронічним С. Візуалізується помірне збіднення судинного рисунку, початкові явища фіброзу.



Рис.2.3. Ділянка тканини печінки хворого К., 30р. із коінфекцією ВІЛ/ХГС з переходом у цироз. Різко збіднений судинний рисунок, деформація і «обрив» судин, наявність гіперехогенного вузла в паренхімі.

Спосіб дослідження в даному режимі виконують наступним чином: у хворого в лежачому положенні на лівому боці за допомогою ультразвукового датчика для 3D-візуалізації при включенному режимі енергетичного допплера (PD) сканують ділянку печінкової паренхіми через міжреберні проміжки (частіше це 4-6 її сегменти), при затримці пацієнтом дихання протягом 15-20 секунд проводиться запис стандартного тривимірного зображення виділеної ділянки паренхіми печінки. Далі в ручному режимі за допомогою функції VOCAL (Virtual Organ Computer Aided anaLysis – програма обчислення об'ємів структур складної форми в тривимірному режимі) виділялася відсканована ділянка (оператор виділяє найбільш інформативну, на його думку, ділянку), уникаючи потрапляння в неї зрізів великих судин (більше 0,5 см в діаметрі).

Необхідним є виділення достатньої за об'ємом ділянки паренхіми печінки (не менше 35-40 см³). В наших пацієнтів середній об'єм ділянки печінкової паренхіми склав 65±5,2 см³. Далі за допомогою функції об'ємної гістограми визначають показник середньої акустичної щільності паренхіми печінки у сірій шкалі (MG – Mean Gray Value), а також показники периферійного кровоплину: **індекс васкуляризації** (VI – Vascularization Index), який відбиває відсотковий вміст судинних елементів в обсязі печінкової тканини, що цікавить; **індекс кровоплину** (FI – Flow Index), який відбиває кількість клітин, що транспортуються на момент дослідження, тобто інтенсивність кровоплину; **індекс кровопостачання** (васкуляризаційно-поточний індекс) (FVI – Flow Vascularization Index), який відображає кількість крові, що проходить через даний об'єм (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Показники об'ємної гістограми у пацієнта із ВІЛ/ХГС-асоційованим цирозом печінки. Значне зростання середньої акустичної щільності, виражене порушення показників мікроциркуляції паренхіми печінки.

Використовуючи дані, отримані при комплексному ультразвуковому обстеженні, здійснювалась оцінка вираженості фіброзу та стеатозу печінки у пацієнтів, що увійшли в дослідження.

При оцінці ступеня фіброзу використовували дані отримані в 2D режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри

ворітної та селезінкової вени, а також показники порталового кровопливу, що доповнювались даними, отриманими при дослідженні в 3D режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної ділянки. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки [17, 100, 134, 138] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика показників мікроциркуляції паренхіми печінки при ультразвуковому дослідженні з використанням 3D+PD режиму в залежності від стадії фіброзу печінки за (META VIR).

Показник	Норма	Стадії фіброзу печінки			
		F 1	F 2	F 3	F 4
Індекс васкуляризації (VI)	$11,1 \pm 2,2$	$10,2 \pm 1,5$	$6,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,02$
Індекс кровопливу (FI)	$44,3 \pm 2,2$	$39,0 \pm 3,4$	$25,2 \pm 0,7$	$23,2 \pm 1,0$	$15,1 \pm 1,5$
Індекс кровопостачання (VFI)	$3,7 \pm 0,9$	$2,5 \pm 0,07$	$1,9 \pm 0,08$	$1,0 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,01$

2.3. Принципи лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС

ВІЛ-інфікованим пацієнтам призначали комбіновані схеми терапії у відповідності з існуючими стандартами. 32 хворих з хронічним гепатитом С отримували високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) до початку лікування ХГС. Кількість пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+T-лімфоцитів, які отримували ВААРТ вказана у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Кількість хворих, що отримували ВААРТ у кожній із дослідних груп

Кількість хворих (n=32)		
I група (більше 500 кл/мкл)	II група (499-350 кл/мкл)	III група (349-250 кл/мкл)
11 осіб (34,38%)	17 осіб (53,12%)	4 особи (12,5%)

Схеми ВААРТ, що застосовувалися:

AZT/3TC + LPV – 9 осіб

AZT/3TC + NFV – 1 особа

AZT/3TC + NVP – 7 осіб

AZT/3TC + EFV – 13 осіб

TDF/3TC + EFV – 1 особа

TDF/3TC + LPV/r – 1 особа

Специфічну комбіновану ПВТ ХГС препаратами пегільованого інтерферону альфа-2в/а та рибавірину пацієнти отримали згідно міжнародних рекомендацій та Наказу МОЗ України № 826 від 30.12.2008. Тривалість терапії визначалась генотипом ВГС та складала щонайменше 24 тижні при інфікуванні 3 генотипом та 48 тижнів при інфікуванні 1 генотипом ВГС у випадку моноінфекції та 48 тижнів незалежно від генотипу у випадку коінфекції ВІЛ/ХГС. Доза пегільованого інтерферону альфа-2в визначалась з розрахунку 1,5мкг/кг 1 раз на тиждень, доза пегільованого інтерферону альфа-2а була стандартною та становила 180 мкг/кг. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта при комбінації з пегільованим інтерфероном альфа-2а; пацієнтів, що отримували пегільований інтерферон альфа-2в дозування рибавірину здійснювалось наступним чином: при генотипах 1,4– 1000 мг при масі тіла ≤ 75 кг, 1200 мг при масі тіла ≥ 75 кг, при 2 та 3 генотипах вірусу – 800 мг. (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Дозування рибавірину при комбінованій ПВТ
в залежності від маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта	Добова доза рибавірину	Кількість капсул по 200 мг
< 65 кг	800 мг	7 (2 вранці, 2 ввечері)
65 – 85 кг	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
86 – 105 кг	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105 кг	1400 мг	4 (3 вранці, 4 ввечері)

Якщо під час лікування пегільзованим інтерфероном-альфа-2 у комбінації з рибавірином спостерігались небажані явища або погіршення лабораторних показників, а саме виникнення лейкопенії, гранулоцитопенії, анемії, тромбоцитопенії, в деяких випадках була проведена корекція доз препаратів відповідно до міжнародних рекомендацій. При наявності анемії (Нв менше 110 г/л) лікування починали з дози рибавірину 600 мг на добу і піднімали в процесі лікування до 1000 мг/доб. У випадку зниження Нв нижче 100 г/л рибавірин відміняли. При зниженні рівнів тромбоцитів нижче $25000 \times 10^6 / \text{л}$ препарати інтерферону також відміняли.

60 хворим (41,4%) із вираженими ознаками астеновегетативного синдрому, пригніченого психічного стану, вираженими ознаками стеатозу печінки додатково до ПВТ ХГС призначався адеметіонін перорально в дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців.

В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL 2010, 2011). Також паралельно із оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали за допомогою Microsoft Excel 2007 та SPSS 13.0. згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду розраховували

середню арифметичну (M), похибку середньоарифметичної (m), стандартне відхилення, мінімум та максимум. Оцінка вірогідності різниць середніх величин у порівнювальних групах (p) проводилась за допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t). З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками було введено коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та вірогідність кореляції (p). Якщо $r = 0$, то кореляційний зв'язок відсутній; від 0,1 до $\pm 0,29$ – слабкий; від $\pm 0,3$ до $\pm 0,69$ – помірний (середній); від $\pm 0,7$ до $\pm 0,99$ – виражений (сильний), ± 1 – повний.

Критичний рівень статистичної значущості (p) приймався рівним 0,05 [129, 130, 136].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С В ПОЄДНАННІ З ВІЛ – ІНФЕКЦІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ХВОРОБИ

3.1. Клінічна характеристика хворих на ХГС в поєднанні з ВІЛ-інфекцією

Проведено аналіз клінічних даних 145 хворих з хронічним гепатитом С: з monoінфекцією ХГС – 34 хворих та 111 пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС. Залежно від рівня CD4+T-лімфоцитів пацієнти із ВІЛ-інфекцією поєднаною з ХГС були розподілені на групи наступним чином: в I групу увійшли 44 хворих з ВІЛ-інфекцією та ХГС з рівнем CD4+T-лімфоцитів > 500 кл/мкл крові; в II групу – 35 хворих із ВІЛ-інфекцією та ХГС з рівнем CD4+T-лімфоцитів 350-499 кл/мкл крові; III групу склали 32 хворих із ВІЛ-інфекцією та ХГС з рівнем CD4+T-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові. Контрольна група складалась із 34 пацієнтів із monoінфекцією ХГС.

Детальний аналіз клінічних ознак ХГС показав, що в обох групах (як у monoінфікованих, так і у коінфікованих ВІЛ/ХГС хворих) захворювання перебігало типово з превалюванням таких симптомів та синдромів, як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-боловий, гепато-, спленомегалія. Висока частота виявлення скарг та клінічних проявів захворювання, особливо серед пацієнтів із monoінфекцією ХГС, в нашому дослідженні може бути обумовлена тим, що більшість хворих знаходились на стаціонарному лікуванні. Загалом у коінфікованих хворих клінічні прояви захворювання реєструвалися частіше ($p<0,05$) в порівнянні із пацієнтами з monoінфекцією ХГС. У хворих на коінфекцію достовірно частіше ($p<0,05$) зустрічалися лімфаденопатія, шкірні ураження, бронхо-легеневий синдром, зниження маси тіла – тобто типові для ВІЛ-інфекції прояви.

Частота та характер виявлення клінічних проявів захворювання серед пацієнтів із моноінфекцією ХГС та коінфекцією ВІЛ/ХГС представлена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика клінічних проявів у хворих на ХГС та в поєднанні з ВІЛ-інфекцією

Клінічні симптоми та синдроми	ВІЛ/ХГС n=111 Абс.ч. (%±m)	ХГС n=34 Абс.ч. (%±m)
Астеновегетативний синдром*	92 (82,9±3,58%)	21 (61,8±8,33%)
Безсоння	67 (60,4±4,64%)	16 (47,1±8,56%)
Диспептичний синдром*	85 (76,6±4,02%)	12 (35,3±8,20%)
Абдомінально-болювий синдром*	45 (40,5±4,66%)	6 (17,7±6,54%)
Лімфаденопатія*	95 (85,6±3,33%)	6 (17,7±6,54%)
Шкірні прояви*	35 (31,5±4,41%)	5 (14,7±6,07%)
Бронхо-легеневий синдром*	32 (28,8±4,30%)	1 (2,9±2,90%)
Артralгії	12 (10,8±2,95%)	3 (8,8±4,86%)
Порушення випорожнень*	43 (38,7±4,62%)	2 (5,9±4,04%)
Зниження маси тіла*	37 (33,3±4,47%)	4 (11,8±5,53%)
Гепатомегалія	85 (76,6 ±4,02%)	22 (64,7±8,20%)
Сplenомегалія	81 (73,0±4,22%)	20 (58,5±8,44%)
Телеангіектазії	14 (12,6±3,15%)	3 (8,8±4,86%)
Жовтяниця	29 (26,3±4,17%)	5 (14,7±6,07%)

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Ст'юдента)

При оцінці характеру супутньої патології встановлено більшу частоту виявлення, серед хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС в порівнянні із пацієнтами з моноінфекцією хронічного холециститу, хронічного панкреатиту (за даними УЗД), гастродуоденіту, що ймовірно зумовлено більш глибокими порушеннями дієти, прийомом алкогольних речовин серед хворих даної групи.

Характер супутньої патології ШКТ у обстежених хворих на ХГС наведений у наступній таблиці (таб. 3.2.).

Таблиця 3.2

Частота виявлення супутньої патології травного тракту у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від CD4+-клітин

Супутня патологія ШКТ	Хворі на ВІЛ/ХГС n=111	Хворі ХГС n=34
Хронічний холецистит	27 (24,3±4.07%)	6 (17,7±6.54%)
Гастродуоденіт*	38 (34,2±4.50%)	2 (5,9±4.04%)
Хронічний панкреатит	35 (31,5±4.41%)	6 (17,7±6.54%)

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Ст'юдента)

Пацієнти із коінфекцією ВІЛ/ХГС характеризувались нижчою масою тіла, в порівнянні із ХГС моноінфікованими хворими, так середні значення ІМТ у групі коінфікованих становили $24,8 \text{ кг}/\text{м}^2$, та $26,7 \text{ кг}/\text{м}^2$ у групі хворих з моноінфекцією.

В обох групах домінували прояви астеновегетативного та диспесичного характеру. Астеновегетативний синдром частіше зустрічався серед пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС в порівнянні з моноінфікованими пацієнтами: у 92 (82,9%) хворих та у 21 (61,8%) відповідно. Серед пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС превалював помірної вираженості астеновегетативний синдром – у 54 (58,7%) хворих, в той час, як серед моноінфікованих пацієнтів переважав незначно виражений астеновегетативний синдром – у 14 (66,7%) хворих. Вираженість астеновегетативного синдрому серед моно- та коінфікованих пацієнтів представлена на рис. 3.1.

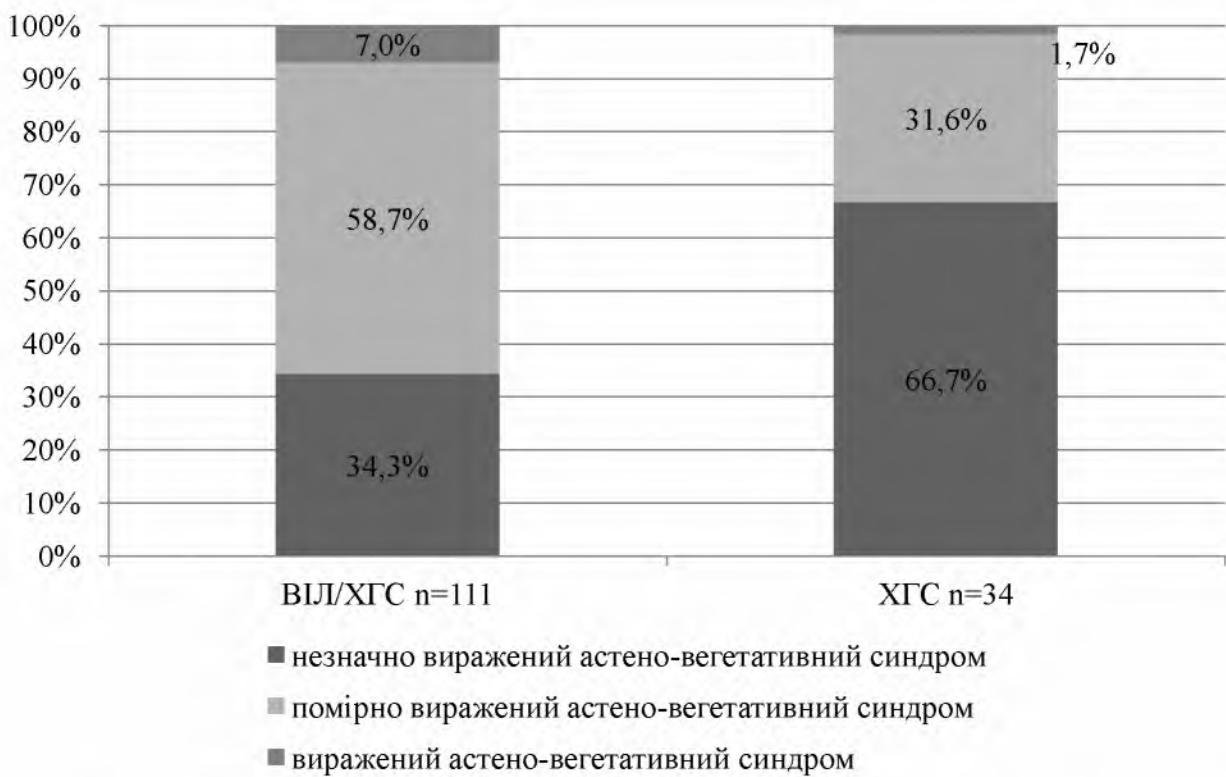


Рис. 3.1. Вираженість астеновегетативного синдрому серед моноінфікованих ХГС та коінфікованих ВІЛ/ХГС, %

Диспесичний синдром визначався у 85 (76,6%) хворих із коінфекцією ВІЛ/ХГС на противагу 12 (35,3%) хворим із моноінфекцією ХГС. Вираженість диспесичного синдрому була вищою у пацієнтів із коінфекцією, так серед пацієнтів даної групи незначно виражений диспесичний синдром реєструвався у 34 (40,0%) пацієнтів, помірно виражений – у 48 (56,8%), виражений – у 3 (3,2%) пацієнтів. В той час, як у пацієнтів із моноінфекцією ХГС, переважав незначно виражений диспесичний синдром – у 20 (58,8%), помірно виражений визначався у 14 (41,2%) пацієнтів, виражений диспесичний синдром не реєструвався у жодного пацієнта даної групи (рис. 3.2).

Також відзначалась різниця в проявах болевого синдрому в животі. На тяжкість та болі в ділянці правого підребер'я та епігастральній ділянці скаржилось 45 (40,5%) пацієнтів із коінфекцією, та 9 (23,7%) пацієнтів із моноінфекцією ХГС.

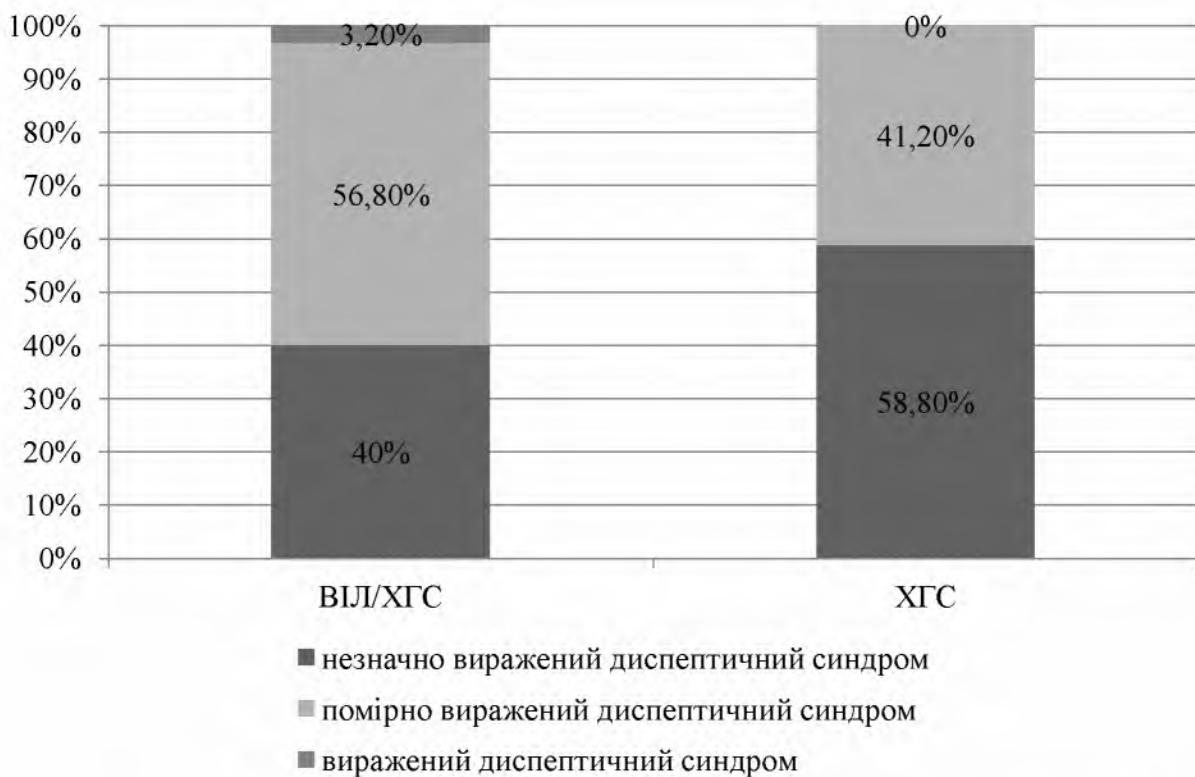


Рис. 3.2. Вираженість диспесичного синдрому серед пацієнтів із моно- та коінфекцією ВІЛ/ХГС, %

Клінічні загострення в анамнезі також частіше визначались серед пацієнтів з коінфекцією – у 24 (21,6%) хворих, проти – 4 (11,7%) моноінфікованих хворих, однак їх частота серед коінфікованих хворих може бути пов’язана як із перебігом ХГС, так із більшою частотою супутньої патології. Зміни емоційної сфери, у вигляді емоційної лабільноті, депресивних розладів виявлялись у 25 (22,5%) коінфікованих хворих, проти 4 (11,7%) моноінфікованих пацієнтів.

Комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження показало, що у 84 з 111 хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС (75,7%) були діагностовані опортуністичні захворювання: грибкові (71,2%), паразитарні (9%), вірусні (16,2%), бактеріальні (27,9%) інфекції, частота реєстрації яких значно зростала при зменшенні кількості СД4+-Т-лімфоцитів менше 350 кл/мкл та ускладнювала призначення та проведення ПВТ ХГС.

3.2. Клінічна характеристика хворих ХГС та ХГС поєднаною з ВІЛ-інфекцією, залежно від рівня CD4+Т-лімфоцитів

Детальний аналіз клінічних характеристик ХГС у ВІЛ-інфікованих показав, що гепатит у цієї категорії перебігав типово з вираженими ознаками окремих клінічних синдромів, що залежали від імунного статусу хворих. У клінічній картині превалювали такі типові для ХГС синдроми, як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-боловий, гепато-, спленомегалія, які реєструвалися практично з однаковою частотою у хворих з кількістю СД4+-Т-лімфоцитів > 350 кл/мкл. У хворих із ХГС та ВІЛ-інфекцією клінічні прояви захворювання реєструвалися частіше порівняно з пацієнтами без ВІЛ. При оцінці клінічних проявів захворювання у хворих з ХГС та поєднаною ВІЛ-інфекцією залежно від рівня CD4+Т-лімфоцитів встановлено, що в III групі частота клінічних проявів була значно вищою в порівнянні з хворими I групи та групи контролю. Серед хворих із ХГС та ВІЛ-інфекцією з рівнем CD4+Т-лімфоцитів > 500 кл/мкл крові відсутність скарг виявлялась у 11 (25,0%) хворих та суттєво не відрізнялась від хворих з ХГС без супутньої ВІЛ-інфекції – у 9 хворих (26,5%) ($p>0,05$). В той час, як клінічні прояви захворювання реєструвались достовірно частіше серед хворих III групи в порівнянні, як з I групою, так і групою контролю.

У переважної більшості обстежених з коінфекцією ВІЛ/ХГС II та III груп відмічались типові поєднання проявів ХГС з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції: генералізованою лімфаденопатією, ураженням шкіри (себорейний дерматит, псоріаз), бронхо-легеневим синдромом, зниженням маси тіла, порушенням випорожнень тощо. Зазначені симптомокомплекси закономірно виявлялися при рівні СД4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл (табл.3.3).

Сplenомегалія	29 (65,9±7,15%)	26 (74,3±7,39%)	26 (81,3±6,90%)*	20 (58,8±8,44%)
Телеангіектазії	4 (9,1±4,33%)	5 (14,3±5,91%)	5 (15,6±6,42%)	3 (8,8±4,86%)
Жовтяниця	8 (18,2±5,81%)	9 (25,7±7,39%)	12 (37,5±8,56%)*	5 (14,7±6,07%)

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Ст'юдента)

Диспесичний синдром визначався у 85 (76,6%) хворих із ХГС та ВІЛ-інфекцією. Серед них пацієнтів III групи було 27 (84,5%) ($p<0,05$), в той час, як пацієнтів II групи 28 (80,0%) та 30 (68,2%) серед пацієнтів I групи. В той же час частота виявлення диспептичного синдрому серед моноінфікованих пацієнтів контрольної групи сягала 35,3%. Вираженість диспесичного синдрому була найвищою у пацієнтів III групи із коінфекцією ВІЛ/ХГС та рівнем CD4+T-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові в порівнянні як з пацієнтами II та I групи, так і контрольною групою. Вираженість та частота виявлення диспептичного синдрому суттєво не відрізнялась між пацієнтами I групи із коінфекцією ВІЛ/ХГС та рівнем CD4+T-лімфоцитів >500 кл/мкл крові в порівнянні із контрольною групою моноінфікованих пацієнтів. В II групі хворих із ВІЛ/ХГС та вмістом CD4+T-лімфоцитів 350-499 кл/мкл крові спостерігалась тенденція до більшої частоти виявлення та вираженості диспептичного синдрому в порівнянні із контрольною групою, однак дані не були достовірними. Так у хворих III групи незначно виражений диспесичний синдром реєструвався у 26,3% хворих, проти 63,5% хворих II групи; у 60,8% хворих I групи та 63,2% серед пацієнтів групи контролю. Помірно виражений диспесичний синдром реєструвався у 64,7% хворих III групи, 41,5% хворих II групи, 36,0% хворих I групи та 36,8% хворих групи контролю. Виражений диспесичний синдром реєструвався у 9,0% хворих III групи, 5,0% пацієнтів II групи, лише у 2,2% хворих I групи, серед пацієнтів групи контролю виражений диспесичний синдром не реєструвався у жодного хворого. Отже, більша частота та вираженість диспесичного синдрому реєструвалась серед пацієнтів з ХГС поєднаною з ВІЛ-інфекцією при рівні CD4+T-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові

в порівнянні з пацієнтами з моноінфекцією ХГС та коінфекцією ВІЛ/ХГС та рівнем CD4+Т-лімфоцитів > 500 кл/мкл крові (рис. 3.3).

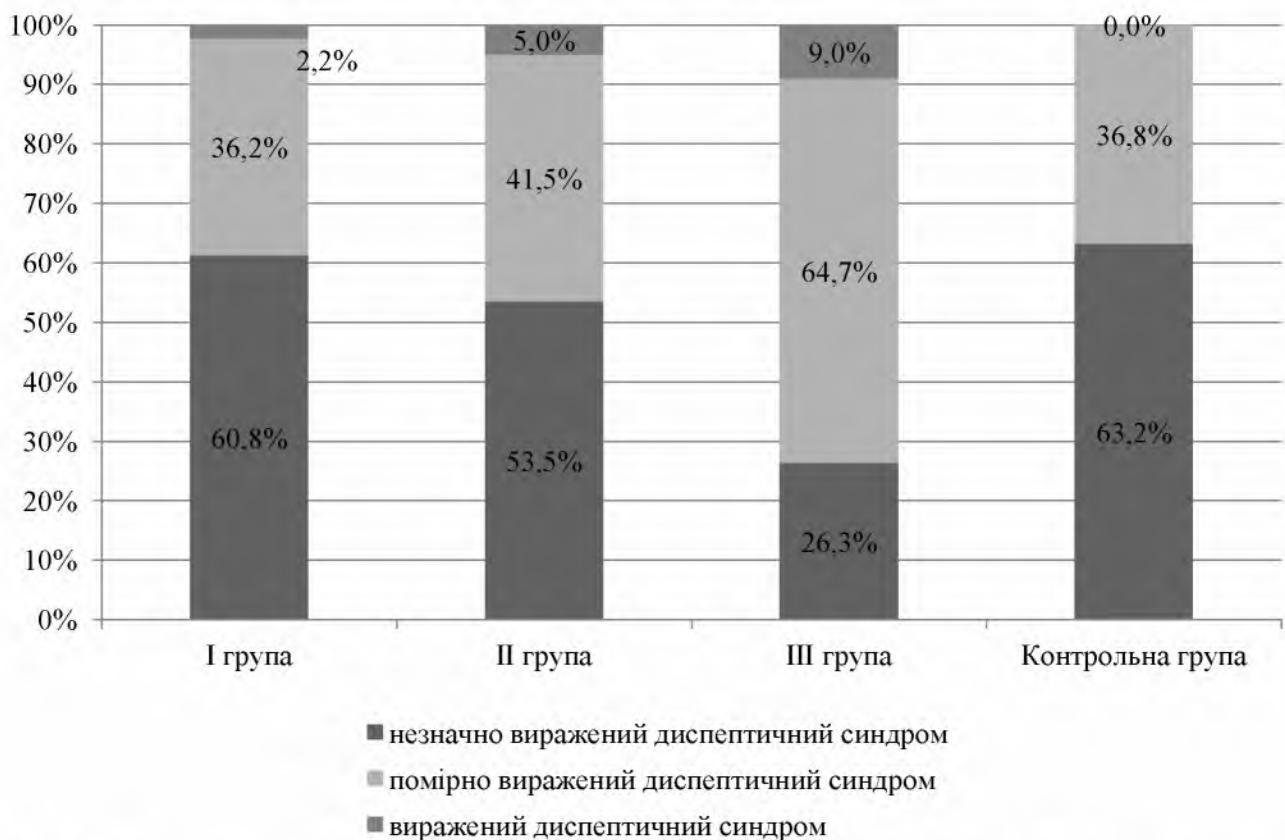


Рис.3.3. Вираженість диспесичного синдрому у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів.

При оцінці частоти абдомінально-болового синдрому виявлено, що болі, відчуття тяжкості в животі значно частіше спостерігалось у хворих III групи в порівнянні з хворими I групи та групи контролю: у 17 (53,1%) хворих проти 13 (29,6%) хворих та 6 (17,7%) хворих відповідно ($p<0,05$). Більша частота болового синдрому серед пацієнтів III групи може бути обумовлена частішим виявленням супутньої патології шлунково-кишкового тракту, такої як зміни підшлункової залози, хронічний холецистит, гастродуоденіт.

Супутня хронічна патологія травного тракту (хронічний холецистит, гастродуоденіт, панкреатит) мала місце у переважної більшості хворих з ВІЛ/ХГС коінфекцією (60,3%), при СД4+-лімфоцитах >350 кл/мкл на рівні контрольної групи, при СД4+-лімфоцитах <350 кл/мкл вдвічі частіше ($p<0,01$) (табл.3.4).

Таблиця 3.4.

Частота виявлення супутньої патології травного тракту у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від CD4+-T-лімфоцитів

Супутня патологія ШКТ	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група n=34
	I група n=44	II група n=35	III група n=32	
	Абс.ч. (%±m)	Абс.ч. (%±m)	Абс.ч. (%±m)	
Хронічний холецистит	7 (15,9±5,51%)	9 (25,7±7,39%)	11 (34,4 ±8,40%)*	6 (17,7±6,54%)
Гастродуоденіт	13 (29,6±6,88%)*	12 (34,3±8,02%)*	13 (40,6±8,68%)*	2 (5,9±4,04%)
Хронічний панкреатит	9 (20,5±6,08%)	13 (37,1±8,17%)	13 (40,6±8,68%)*	6 (17,7±6,54%)

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Ст'юдента)

Астеновегетативний синдром значно частіше виявлявся серед хворих III групи, як при порівнянні з I групою коінфікованих пацієнтів із рівнем CD4+T-лімфоцитів >500 кл/мкл крові, так і контрольною групою. Частота астеновегетативного синдрому була на 28,7% та 35,1% вищою серед хворих III групи в порівнянні з хворими I групи та групи контролю, його частота виявлення становила: 96,9% (31 хворий), 68,2% (30 хворих) та 61,8% (21 хворий) відповідно. При оцінці вираженості астеновегетативного синдрому встановлено, що серед хворих III групи переважав помірний та виражений астеновегетативний синдром: незначно виражений визначався у 4 (12,9%) хворих, помірно виражений – у 17 (54,8%) хворих, значно виражений – у 10 (32,3%) хворих. В той же час серед пацієнтів I групи із рівнем CD4+T-лімфоцитів >500 кл/мкл крові вираженість астеновегетативного синдрому практично не відрізнялась від пацієнтів контрольної групи: переважав незначно виражений у 13 (61,9%) астеновегетативний синдром, незначно виражений реєструвався у 7 (33,3%) хворих, та виражений у 1 (4,7%) хворого (рис. 3.4.).

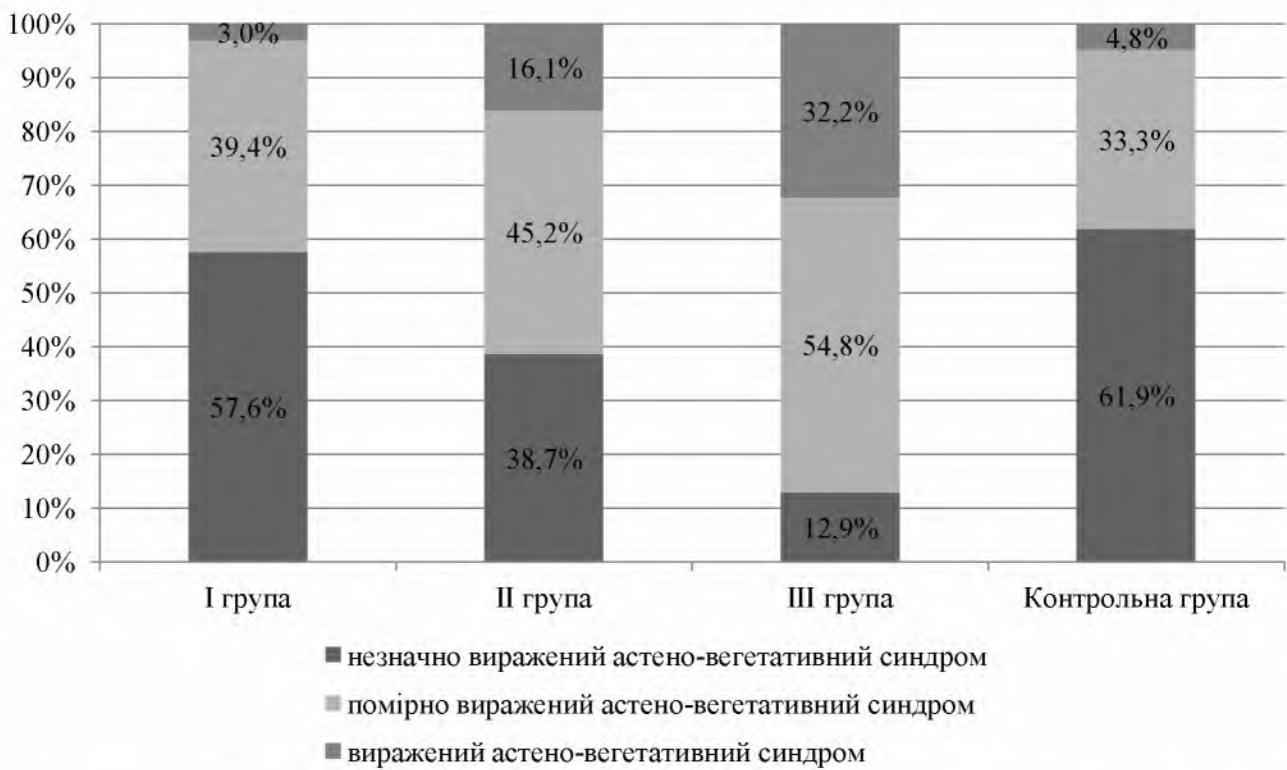


Рис. 3.4. Вираженість диспесичного синдрому у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів.

3.3. Лабораторна характеристика хворих на ХГС в поєднанні з ВІЛ-інфекцією та без неї

3.3.1. Показники загального аналізу крові у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГС та monoінфекцією ХГС

При оцінці даних загального аналізу крові було встановлено, що серед коінфікованих пацієнтів значно частіше у порівнянні із моноінфікованими пацієнтами виявлялися такі зміни, як лейкопенія, анемія та тромбоцитопенія (табл. 3.5).

Серед хворих контрольної групи частота виявлення лейкопенії становила 5,9% (2 пацієнтів), а в групі коінфікованих цей показник становив 25,2% (28 пацієнтів) до початку специфічної противірусної терапії ($p<0,01$). Частота лейкопенії зростала із поглибленим імунодефіциту, а її вираженість мала прямий середньої сили кореляційний зв'язок із кількістю CD4+Т-лімфоцитів

(22,9%) – II групи та 10 (31,2%) хворих III групи; частота виявлення тромбоцитопенії серед хворих контрольної групи склала 8,8% (3 хворих).

3.3.2. Показники біохімічного аналізу крові у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС та моноінфекцію ХГС

При оцінці біохімічних показників крові було встановлено, що частота виявлення підвищення активності трансаміназ була значно вищою серед коінфікованих пацієнтів у порівнянні із моноінфікованими хворими (рис. 3.5). Так серед коінфікованих пацієнтів підвищення активності АСТ реєструвалось у 64,4% хворих проти 56% серед моноінфікованих; підвищення активності АЛТ реєструвалось у 67,5% коінфікованих проти 56,6% моноінфікованих; підвищення активності ЛФ – у 31,5% хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС проти 11,8% хворих контрольної групи; підвищення рівнів ГГТП визначалось у 34,3% коінфікованих проти 16,8% моноінфікованих пацієнтів. Різниця була достовірною для частоти підвищення активності АЛТ, ЛФ та ГГТП ($p<0,05$) та на межі для АСТ ($p=0,06$).

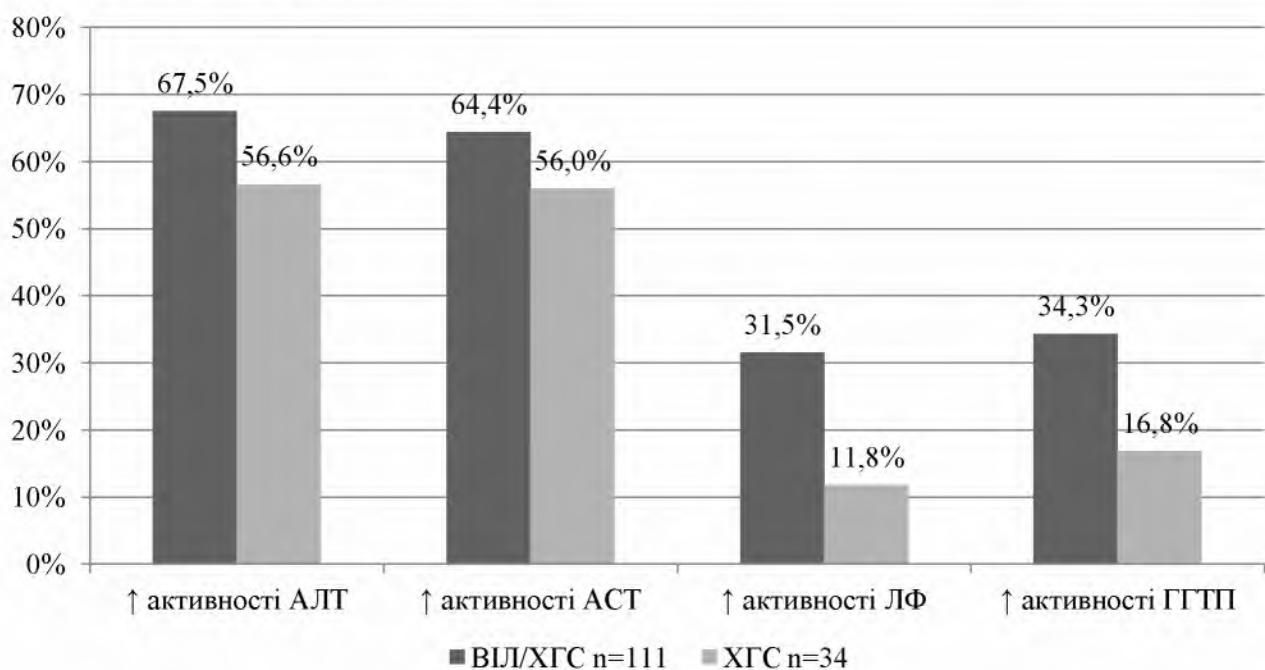


Рис. 3.5. Частота виявлення підвищеної активності печінкових ферментів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС у порівнянні з моноінфекцією ХГС.

Середні значення активності печінкових ферментів та рівню білірубіну у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС у порівнянні з моноінфікованими ХГС наведені в таблиці 3.6. Було встановлено, що найвища активність печінкових ферментів визначалась у хворих із коінфекцією та вираженим імунодефіцитом; була виявлена достовірна різниця між середніми значеннями всіх печінкових ферментів між III групою та контрольною групою.

Таблиця 3.6.

Середні значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості Т-клітин CD4+

Показники	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група n=34
	I група n=44	II група n=35	III група n=32	
АЛТ, ОД/л	64,5±14,6	93,8±21,4	135,0±33,4*	57,8±14,0
АСТ, ОД/л	78,2±18,0	94,2±24,1	139,1±25,0*	55,7±12,4
ГГТП, ОД/л	126,0±38,4	135,6±32,1	156,8±28,2*	67,5±19,9
ЛФ, ОД/л	200,1±52,0	280,3±64,3	387,4±68,3*	181,1±58,1
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,3±2,1	16,8±2,3	17,2±2,3	17,4±2,7

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Ст'юдента)

Найвища активність АЛТ реєструвалась серед хворих III групи, із вмістом CD4+T-лімфоцитів < 350 кл/мкл крові. Середні значення активності АЛТ серед хворих даної групи склали 135,0±33,4 Од/л та суттєво відрізнялись від таких в I групі – 64,5±14,6Од/л та контрольній групі – 57,8±14,0 Од/л (р<0,05). Середні значення активності АЛТ серед хворих II групи становили 93,8±21,4Од/л.

Середні значення активності АСТ також були значно вищими серед хворих III групи, як в порівнянні із I та II групою, так і з групою контролю. Середні значення активності АСТ в I групі становили – 78,2±18,0 Од/л, у II групі – 94,2±24,1 Од/л, III групі – 139,1±25,0 Од/л. Середні значення активності АСТ в контрольній групі становило – 55,7±12,4 Од/л. Таким чином, у всіх

підгрупах коінфікованих пацієнтів активність АСТ булавищою в порівнянні із групою моноінфікованих пацієнтів, та сягала найвищих рівнів у III групі.

При оцінці активності ГГТП було встановлено, що рівні ГГТП були значно вищими серед всіх підгруп коінфікованих пацієнтів в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами. Високі значення ГГТП у групі коінфікованих пацієнтів ймовірно обумовлені більш глибокими ураженнями клітинних мембрани гепатоцитів, ймовірним більш вираженим токсичним впливом медикаментозних препаратів, більшою частотою вживання алкоголю серед пацієнтів даної групи. Так середні значення ГГТП у хворих I групи склали – $126,0 \pm 38,4$ Од/л, у II групі – $135,6 \pm 32,1$ Од/л, у III групі - $156,8 \pm 28,2$ Од/л, на противагу контрольній групі, в якій середні значення ГГТП становили – $67,5 \pm 19,9$ Од/л ($p < 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз рівнів білірубіну серед ко- та моноінфікованих хворих не виявив між ними статистичної різниці: середні значення рівню загального білірубіну в групі коінфікованих пацієнтів склали $17,9 \pm 2,1$ мкмоль/л, в групі моноінфікованих – $17,4 \pm 2,7$ мкмоль/л. Середні значення загального білірубіну в I, II, III та контрольній групі склали відповідно: $18,3 \pm 2,1$ мкмоль/л, $16,8 \pm 2,3$ мкмоль/л, $17,2 \pm 2,3$ мкмоль/л та $17,4 \pm 2,7$ мкмоль/л. Рівень білірубіну статистично істотно не відрізняється в усіх групах.

3.4. Резюме

Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення.

Детальний аналіз клінічних характеристик ХГС у ВІЛ-інфікованих показав, що гепатит у цієї категорії перебігав типово з вираженими ознаками окремих клінічних синдромів, що залежали від імунного статусу хворих. У клінічній картині превалювали такі типові для ХГС синдроми, як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-боловий, гепато-, спленомегалія, які реєструвалися практично з однаковою частотою у хворих з кількістю СД4+-

Т-лімфоцитів > 350 кл/мкл. У переважної більшості обстежених з коінфекцією ВІЛ/ХГС II та III груп відмічались типові поєднання проявів ХГС з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції: генералізованою лімфаденопатією, ураженням шкіри (себорейний дерматит, псоріаз), бронхо-легеневим синдромом, зниженням маси тіла, порушенням випорожнень тощо. Зазначені симптомокомплекси закономірно виявлялися при рівні СД4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл.

Астеновегетативний та диспептичний синдроми значно частіше виявлялися серед хворих III та II групи, та були більш вираженими як при порівнянні з I групою, так і контрольною групою дослідних хворих.

Також відмічалась різниця в проявах бальового синдрому в животі. Пацієнти із коінфекцією частіше подавали скарги на тяжкість та болі в області правого підребер'я та епігастральній ділянці, що може бути обумовлено частішим виявленням супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

При оцінці даних загального аналізу крові було встановлено, що серед коінфікованих пацієнтів значно частіше виявлялась лейкопенія, а також анемія в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами. Частота виявлення лейкопенії та анемії зростали із поглибленим імунодефіциту, а їх вираженість мала прямий середньої сили кореляційний зв'язок із кількістю CD4+-Т-лімфоцитів (відповідно, $r=0,31$, $r=0,34$).

При оцінці біохімічного профілю пацієнтів було встановлено, що найвища активність печінкових ферментів визначалась у хворих із коінфекцією та вираженим імунодефіцитом.

Підсумовуючи все вище зазначене, можна зробити наступний висновок: ВІЛ-інфекція обтяжує клініко-лабораторний перебіг хронічного гепатиту С, призводить до більш вираженої симптоматичної картини, більшої частоти клінічних загострень за умови зниження рівня CD4+-Т-лімфоцитів < 500 кл/мкл крові. В той же час наявність ВІЛ-інфекції з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів > 500 кл/мкл крові практично на впливає на перебіг захворювання, який за частотою та вираженістю скарг та клініко-лабораторних ознак, практично не відрізняється від клінічного перебігу ХГС без супутньої ВІЛ-інфекції.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Мамедова Э.С. Гематологические нарушения у больных хроническим гепатитом С коинфицированных ВИЧ, эффективность их коррекции // «Военная медицина». – 2014. – №3 – с.58-61.
2. Мамедова Э.С. Особенности вирусологического ответа у больных, коинфицированных гепатитом С и ВИЧ, в зависимости от стадии болезни // «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» - №1 (12) 2013 – С. 82-85.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ УЗД ХВОРИХ НА ХГС
В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

4.1. Дані ультразвукового дослідження хворих на ХГС в поєданні із ВІЛ-інфекцією та без неї

Всім хворим, що увійшли у дослідження проводилося комплексне УЗД органів черевної порожнини в 2D режимі, що доповнювалось даними, отриманими в 3D+PD режимі. За даними ультразвукового дослідження здійснювались оцінка розмірів печінки – передньо-задній розмір правої та лівої долі, однорідності паренхіми, розмірів ворітної та селезінкової вени, оцінка середньої лінійної швидкості порталного кровоплину, лінійних розмірів та площині селезінки, а також її структури, оцінка стану підшлункової залози та жовчного міхура, оцінка наявності та вираженості гепатолієнального синдрому, оцінка лімфатичних структур черевної порожнини. За допомогою УЗД в 3D+PD режимі здійснювалась оцінка показників мікроциркуляції та середньої акустичної щільності паренхіми печінки, оцінка перипортальних просторів, вираженості та поширеності фіброзу.

Частота виявлення основних змін показників УЗД ОЧП у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС у порівнянні з контрольною групою наведена у таблиці 4.1.

При оцінці розмірів печінки за даними УЗД в 2D-режимі встановлено, що серед пацієнтів із коінфекцією гепатомегалія відзначалась у 93,7% (104 хворих), а серед моноінфікованих хворих – у 82,4% (28 хворих). У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС передньо-задній розмір правої долі печінки був значно більшим, ніж у хворих контрольної групи: $16,4 \pm 1,6$ см та $14,8 \pm 0,8$ см відповідно ($p < 0,05$). Також була значною різниця в розмірах лівої долі печінки в обох

відповідний показник склав $1,3 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$). Середні значення розмірів селезінкової вени також були більшими у хворих із коінфекцією в порівнянні з моноінфікованими пацієнтами: $0,8 \pm 0,1$ см проти $0,7 \pm 0,1$ см ($p > 0,05$).

Середня лінійна швидкість порталового кровопливу (СЛШПК) була нижчою серед хворих із коінфекцією, в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами, та склада: $12,4 \pm 1,8$ та $13,6 \pm 1,1$ см/с відповідно.

Частою знахідкою серед коінфікованих пацієнтів було виявлення збільшених ЛВ черевної порожнини, які виявлялись у 57 (51,4%) пацієнтів із ХГС поєднаною з ВІЛ-інфекцією на противагу 4 (11,7%) хворих з моноінфекцією ХГС.

Часто при УЗД було виявлено стеатоз печінки, як в групі моно- так і коінфікованих пацієнтів. При оцінці ступеня стеатозу печінки використовували дані, отримані в 2D режимі, такі як підвищення ехогенності паренхіми, зниження ехогенності стінок порталової вени та її периферичних гілок, погіршення візуалізації капсули печінки та діафрагми, а також наявність дистального затухання УЗ, що доповнювались даними отриманими при дослідженні в 3D режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення жирової інфільтрації, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної ділянки в порівнянні із показниками середньої акустичної щільності у сірій шкалі. На основі отриманих даних оцінювався ступінь стеатозу печінки за 3-х ступеневою шкалою. Так, стеатоз печінки в групі коінфікованих виявлявся у 57 (51,3%) хворих, а у групі моноінфікованих у 16 (47,0%). Висока частота виявлення стеатозу печінки у нашому дослідженні ймовірно обумовлена великою часткою пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом ВГС, який, відповідно до даних світової літератури, асоціюється із розвитком вірус-асоційованого стеатозу печінки у хворих на ХГС. Також, висока частота виявлення стеатозу печінки у групі коінфікованих може бути обумовлена й токсичним впливом, в тому числі медикаментозних препаратів.

Таким чином, для хворих на ХГС із поєднаною ВІЛ-інфекцією характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-

режимі. Частіше виявлялись та більш вираженими серед хворих даної групи були гепато – та спленомегалія, ознаки порталної гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК), частішими були зміни з боку підшлункової залози. Також, при оцінці гепатолієнального синдрому між двома групами встановлено, що для групи коінфікованих пацієнтів була характерна більша його вираженість в порівнянні із групою моноінфікованих.

4.2. Дані УЗД хворих на ХГС із ВІЛ-інфекцією та без неї в залежності від рівня CD4+Т-лімфоцитів

Порівняння результатів УЗД при розподілі пацієнтів із ХГС та ВІЛ-інфекцією залежно від рівня CD4+Т-лімфоцитів показало, що в групі з вираженим зниженням CD4+Т-лімфоцитів пропорція пацієнтів із аномальною сонографічною картиною значно більша (рис.4.1).

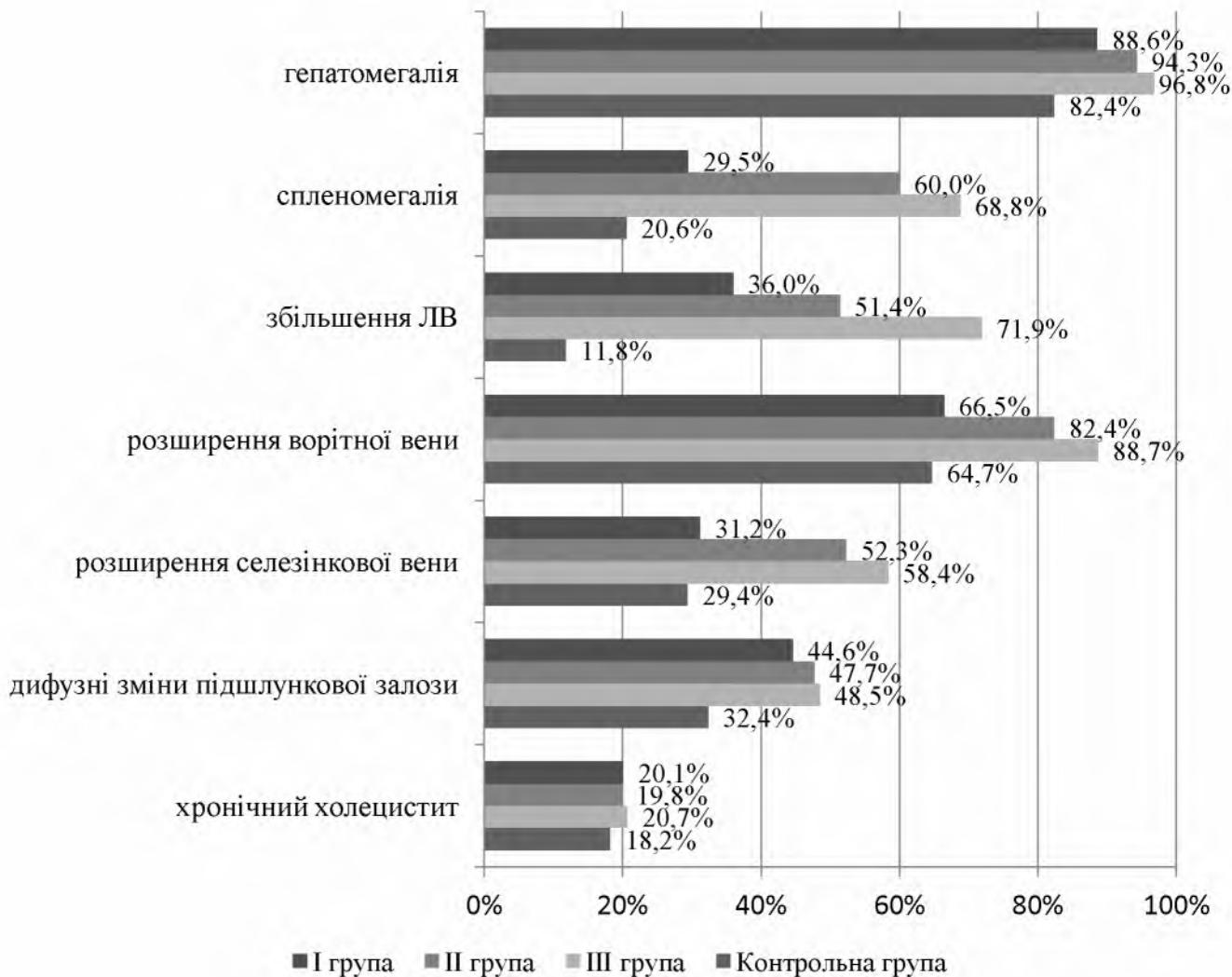


Рис. 4.1 Дані УЗД в 2D режимі хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+Т-лімфоцитів.

Збільшення розмірів печінки виявлялось у 39 (96,8%) хворих ІІ групи та у 28 (82,4%) хворих контрольної групи. Таким чином, гепатомегалія була найчастішою знахідкою серед усіх груп пацієнтів, однак не корелювала із рівнем CD4+ Т-лімфоцитів (табл. 4.2). Середні значення передньо-заднього розміру правої та лівої долі печінки були найвищими серед хворих ІІ групи, як в порівнянні із хворими І так і з групою контролю ($p<0,05$), та суттєво не відрізнялись від таких у ІІ групі. Значення передньо-заднього розміру правої долі печінки для І, ІІ, ІІІ та контрольної групи становили: $15,1\pm0,7$, $16,2\pm0,8$, $17,1\pm0,5$ та $14,8\pm0,6$ см відповідно. Середні значення передньо-заднього розміру лівої долі печінки склали: $7,8\pm0,3$, $8,2\pm0,3$, $8,8\pm0,4$ та $7,7\pm0,3$ см

відповідно для I, II, III та контрольної групи. В той час, I та контрольна група істотно не відрізнялись між собою за розмірами правої та лівої долі печінки ($p>0,05$).

Таблиця 4.2.

Середні значення показників УЗД ОЧП в 2D режимі у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів

Показники	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група $n=34$
	I група $n=44$	II група $n=35$	III група $n=32$	
Передньо-задній розмір правої долі печінки, см	$15,1\pm0,7$	$16,2\pm0,8$	$17,1\pm0,5^*$	$14,8\pm0,6$
Передньо-задній розмір лівої долі печінки, см	$7,8\pm0,3$	$8,2\pm0,3$	$8,8\pm0,4^*$	$7,7\pm0,3$
Площа селезінки, см^2	$70,1\pm9,2$	$78,0\pm8,9$	$83,4\pm8,7^*$	$60,0\pm7,8$
Середня лінійна швидкість порталного кровоплину, $\text{см}/\text{с}$	$13,5\pm1,9$	$12,5\pm1,0$	$11,1\pm0,5^*$	$13,6\pm1,1$
Діаметр ворітної вени, см	$1,4\pm0,1$	$1,5\pm0,1$	$1,7\pm0,2^*$	$1,3\pm0,1$

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Ст'юдента).

Частою знахідкою були зміни зі сторони селезінки, так спленомегалія виявлялась у 87,8% серед всіх коінфікованих пацієнтів та мала виражену кореляцію із рівнем CD4+-Т-лімфоцитів. У більшості пацієнтів визначалось підвищення ехогенності паренхіми селезінки, більше того було відмічено зростання ехогенності паренхіми селезінки пропорційне до зниження вмісту CD4+-Т-лімфоцитів, однак дана знахідка не була статистично значущою ($p>0,05$). Інші зміни зі сторони селезінки включали 2 (1,8%) випадки виявлення гіперехогенних вогнищевих утворень, які виявлялися лише у групі із вираженим імунодефіцитом (CD4+-Т-лімфоцитів <350 кл/мкл крові) та були віднесені до гранульом.

Сplenомегалія значно частіше виявлялась серед хворих III групи – у 22 (68,8%), як в порівнянні із I групою – 13 (29,5%) ($p<0,05$), так і контрольною групою – у 7 (20,6%) ($p<0,05$) хворих відповідно. Пацієнти III та II групи суттєво не відрізнялися між собою за частотою виявлення спленомегалії ($p>0,05$). Середні значення площі селезінки також були більшими серед хворих III групи $83,4\pm8,7\text{cm}^2$ у порівнянні з контрольною групою, де цей показник становив $60,0\pm7,8\text{cm}^2$ ($p<0,05$).

Збільшення нирок відмічалось у 18,7% пацієнтів коінфікованих, та у кожногоmonoінфікованого пацієнта; не було виявлено кореляції між реномегалією та рівнем CD4+T-лімфоцитів. Нормальна ехогенність паренхіми нирок виявлялась у 62,7% коінфікованих пацієнтів, в той час, як 37,3% хворих мали різні ступені підвищення ехогенності ниркової паренхіми. Пацієнти із виражено зниженим рівнем CD4+T-лімфоцитів характеризувались вищою пропорцією підвищеної ехогенності ниркової паренхіми.

Збільшені лімфатичні вузли виявлялись у 51,4% коінфікованих пацієнтів та корелювали із їхнім рівнем CD4+T-лімфоцитів. Так, серед пацієнтів I групи, при рівні CD4+T-лімфоцитів >500 кл/мкл крові збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини виявлялись у 16 (36,4%) хворих, у пацієнтів II групи частота виявлення збільшених лімфатичних вузлів черевної порожнини становила 51,4% (18 хворих), у хворих III групи – становила 71,9% (23 хворих) відповідно, в той час, як серед пацієнтів контрольної групи збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини виявлялись у 4 (11,7%) хворих ($p<0,05$). Середній діаметр лімфатичних вузлів становив 1,9 см, мінімальний діаметр становив – 0,6 см, а максимальний 2,7 см. Збільшені лімфатичні вузли виявлялись в області воріт печінки у 73,7%, парааортальні лімфатичні вузли у 68,4%, в області воріт селезінки у 15,8% випадків. У більшості випадків виявляли збільшені лімфатичні вузли декількох локалізацій.

Показники середньої лінійної швидкості порталного кровопливу, що реєструвались під час проведення колірної допплерографії, були найнижчими серед хворих III групи у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$), що

ймовірно обумовлено найбільшою кількістю пацієнтів із вираженим фіброзом печінки у даній дослідній групі. Діаметр ворітної вени становив $1,7 \pm 0,2$ см у хворих III групи, $1,5 \pm 0,1$ см у хворих II групи, проти $1,4 \pm 0,1$ та $1,3 \pm 0,1$ см у I та контрольній групі відповідно. В той же час I та контрольна група істотно не відрізнялись за даним параметром. Таким чином більш виражені ознаки порталової гіпертензії були характерними саме для пацієнтів III групи, а також II групи.

Дифузні зміни підшлункової залози у вигляді підвищення ехогенності, «розмитості» паренхіми залози, наявності гіперехогенних лінійних включень (фіброзні розростання), нерівності, зазубреності контурів залози найчастіше виявлялись серед хворих із коінфекцією ВІЛ/ХГС, що ймовірно обумовлено більшою частотою зловживання алкоголем серед пацієнтів даної групи.

Таким чином, для хворих III групи характерними були найбільш виражена гепатомегалія в порівнянні, як із хворими контрольної групи. Також для хворих III та II групи характерною була висока частота спленомегалії (68,8%) та більша її вираженість. Розширення магістральних судин черевної порожнини, ворітної та селезінкової вени, також було більш виражені у хворих III та II групи із вираженим та помірним імунодефіцитом, як в порівнянні з контрольною групою, що разом із значно зниженими показниками СЛШПК свідчить про нарстаючі ознаки порталової гіпертензії. Частота виявлення та вираженість гепато-, спленомегалії, частота виявлення збільшених лімфатичних вузлів черевної порожнини корелювали із рівнем CD4+T-лімфоцитів.

4.3 Оцінка наявності та вираженості фіброзу печінки у хворих на ХГС та ВІЛ-інфекцію з використанням 2D+3D візуалізації

З метою оцінки ступеня фіброзу печінки використовували дані, отримані при УЗД в 2D режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вени, а також показники порталового кровопливу, що доповнювались даними отриманими при дослідженні в 3D режимі в поєднанні із енергетичною допплерографією (PD-

режим), при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення ділянок фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки у хворих, що увійшли у дослідження. Хворі кожної дослідної групи залежно від стадії фіброзу печінки були розділені на підгрупи зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 та F 3-4.

В результаті комплексного ультразвукового дослідження встановлено, що вираженість фіброзу печінки булавищою серед коінфікованих хворих в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами. У хворих даної групи частіше реєструвався тяжкий фіброз (F 3-4) – у 33 (29,7%) проти 8 (18,2%) моноінфікованих хворих (рис 4.2).

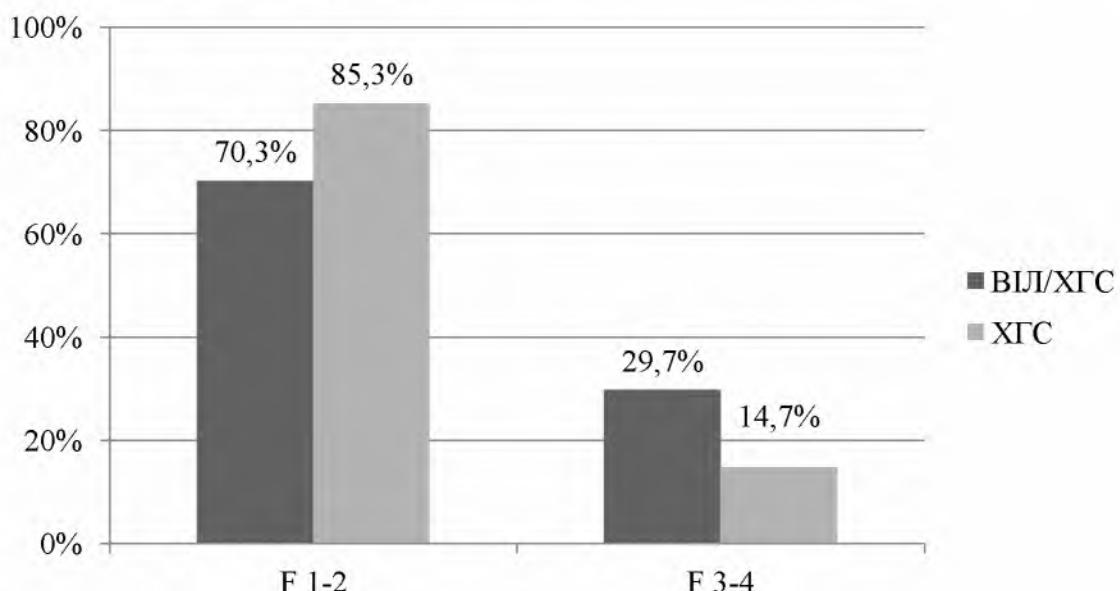


Рис 4.2. Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГС в поєднанні із коінфекцією ВІЛ та без неї.

Однак, при розподілі пацієнтів із ХГС та поєднаною ВІЛ-інфекцією на підгрупи в залежності від рівня CD4+T-лімфоцитів встановлено, що у хворих III групи, із вмістом CD4+T-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові, значно частіше реєструвався тяжкий фіброз із трансформацією в цироз печінки (F 3-4) – у 15 (46,8%) хворих, в порівнянні, як із хворими контрольної групи – у 5 (14,7%) хворих, так із хворими I групи, із рівнем CD4+T-лімфоцитів >500 кл/мкл крові - у 8 (18,2%) хворих ($p<0,05$). У пацієнтів II групи із вмістом CD4+T-лімфоцитів

250-349 кл/мкл крові виражений фіброз виявлявся у 10 (28,6%) хворих. Крім того, серед хворих із рівнем CD4+Т-лімфоцитів > 500 кл/мкл крові, початкові стадії фіброзу визначались значно частіше, аніж у хворих III групи – у 81,8% та 53,2% відповідно ($p<0,05$) (рис. 4.3). Відмічалась тенденція до зростання частоти важкого фіброзу у II групі в порівнянні із контрольною групою, різниця в частоті виявлення тяжкого фіброзу у III групі хворих в порівнянні із контрольною групою була значною.

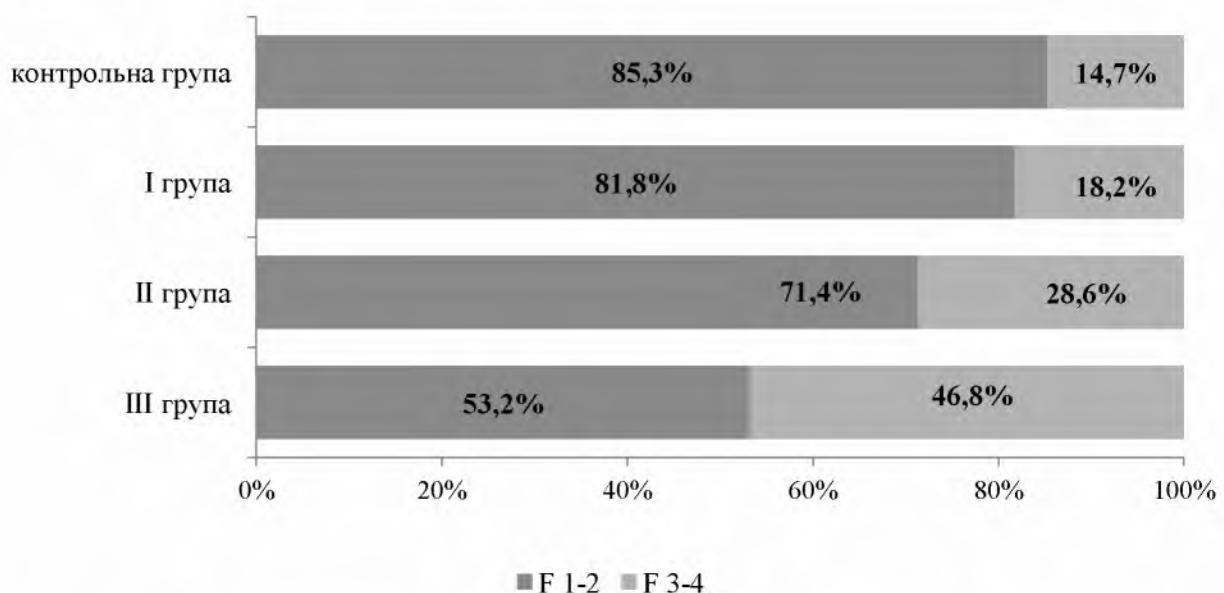


Рис. 4.3 Вираженість фіброзу печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+Т-лімфоцитів.

При оцінці відносного ризику прогресування фіброзу печінки до його виражених стадій (F3-4) у коінфікованих ВІЛ/ХГС з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл підтверджено вплив зниження їх рівня на швидкість прогресування фіброзу печінки ($RR=2,1$, 95% ДІ= $1,2-3,6$). При цьому відносний ризик розвитку виражених стадій фіброзу у коінфікованих хворих у порівнянні з контрольною групою становить 2,02 (95% ДІ= $0,9-4,8$), що говорить про те, що наявність коінфекції ВІЛ, навіть за умови високих значень CD4+-Т-лімфоцитів пришвидшує прогресування фіброзу печінки, однак, звичайно, є не єдиним фактором ризику.

4.4. Резюме.

Враховуючи все наведене у даному розділі можна зробити наступні узагальнення.

Для хворих ХГС із поєднаною ВІЛ-інфекцією характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-режимі. Частіше виявлялись та більш вираженими серед хворих даної групи були гепато- та спленомегалія, були більш вираженими ознаки порталової гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК). Спленомегалія виявлялась у 87,8% серед всіх коінфікованих пацієнтів та мала виражену кореляцію із рівнем CD4+T-лімфоцитів.

Частою знахідкою були збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини, які виявлялись у 51,4% коінфікованих пацієнтів та зворотньо корелювали із їхнім рівнем CD4+T-лімфоцитів.

Було встановлено, що вираженість фіброзу печінки булавищою серед коінфікованих хворих в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами. Так, у хворих даної групи частіше реєструвався виражений фіброз (F 3-4) – у 33 (29,7 %) проти 8 (18,2 %) моноінфікованих хворих. При розподілі пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС на підгрупи в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів було встановлено, що вираженість фіброзу печінки зростала із зниженням вмісту CD4+-Т-лімфоцитів у коінфікованих ВІЛ/ХГС. При оцінці відносного ризику прогресування фіброзу печінки до його виражених стадій (F3-4) у коінфікованих ВІЛ/ХГС з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл підтверджено вплив зниження їх рівня на швидкість прогресування фіброзу печінки ($RR=2,1$, 95 % ДІ=1,2–3,6). При цьому відносний ризик розвитку виражених стадій фіброзу у коінфікованих хворих у порівнянні з контрольною групою становить 2,02 (95 % ДІ=0,9–4,8), що говорить про те, що наявність коінфекції ВІЛ, навіть за умови високих значень CD4+-Т-лімфоцитів пришвидшує прогресування фіброзу печінки, однак, звичайно, є не єдиним фактором ризику.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Мамедова Е.С., Корчинський М.Ч. Зміни при УЗД у пацієнтів з коінфекцією ХГС/ВІЛ залежно від рівня клітин CD4 // «Інфекційні хвороби» - №4 (78). – 2014. – с. 24-30.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПОЄДНАНОГО З ВІЛ – ІНФЕКЦІЮ
ІНТЕРФЕРОНОМ α ТА РИБАВІРИНОМ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАДІЇ ХВОРОБИ

5.1. Особливості вірусологічної та біохімічної відповіді на противірусну терапію у хворих, коінфікованих гепатитом С та ВІЛ, в залежності від генотипу вірусу, стадії захворювання та застосування АРТ та адеметіоніну

Всі пацієнти отримували комбіновану ПВТ Пег-ІФН альфа-2в і рибавірином у відповідності з міжнародними рекомендаціями з лікування ХГС. Тривалість терапії у випадку коінфекції з ВІЛ складала 48 тижнів незалежно від генотипу вірусу; при моноінфекції – 48 тижнів для 1 генотипу та 24 тижні для 2/3 генотипу. Доза пегільованого інтерферону альфа-2в визначалась з розрахунку 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень, доза пегільованого інтерферону альфа-2а була стандартною та становила 180 мкг/кг. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта при комбінації з пегільованим інтерфероном альфа-2а; пацієнтів, що отримували пегільований інтерферон альфа-2в дозування рибавірину здійснювалось наступним чином: при 1,4 генотипах – 1000 мг при масі тіла ≤ 75 кг, 1200 мг при масі тіла ≥ 75 кг, при 2 та 3 генотипах вірусу – 800 мг. При наявності анемії (Нb менше 110 г/л) лікування починали з дози рибавірину 600 мг на добу і піднімали в процесі лікування до 1000 мг/добу. При зниженні рівня тромбоцитів нижче $25\ 000 \times 10^6/\text{л}$ препарати інтерферону також відміняли [53, 69, 115, 119].

У випадку розвитку нейтропенії задля її корекції призначався гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор в дозі 300 мкг п/ш один раз або

двічі на тиждень (в залежності від виразності нейтропенії та клінічного статусу хворого, але не більше, ніж 20 ін'єкцій) [138].

В ході терапії всім хворим проводили біохімічні дослідження крові з визначенням активності трансфераз, білірубіну та його фракцій, визначення вірусного навантаження (ВІЛ та ВГС), визначення генотипу ВГС до початку терапії, у хворих основної групи визначали рівні CD4+Т-лімфоцитів. Ефективність лікування оцінювали за динамікою зниження вірусного навантаження під час терапії та під час спостереження після лікування протягом 24 тижнів. ШВВ реєструвалась за умови негативного результату ПЛР РНК ВГС на 4 тижневі лікування; рання – після 12-го тижня лікування; безпосередня – одразу по закінченню лікування та стійка вірусологічна відповідь (СВВ) при негативному результаті РНК ВГС через 24 тижні по завершенні курсу специфічної противірусної терапії.

Частота досягнення вірусологічної відповіді хворими різних груп наведена на рис.5.1.

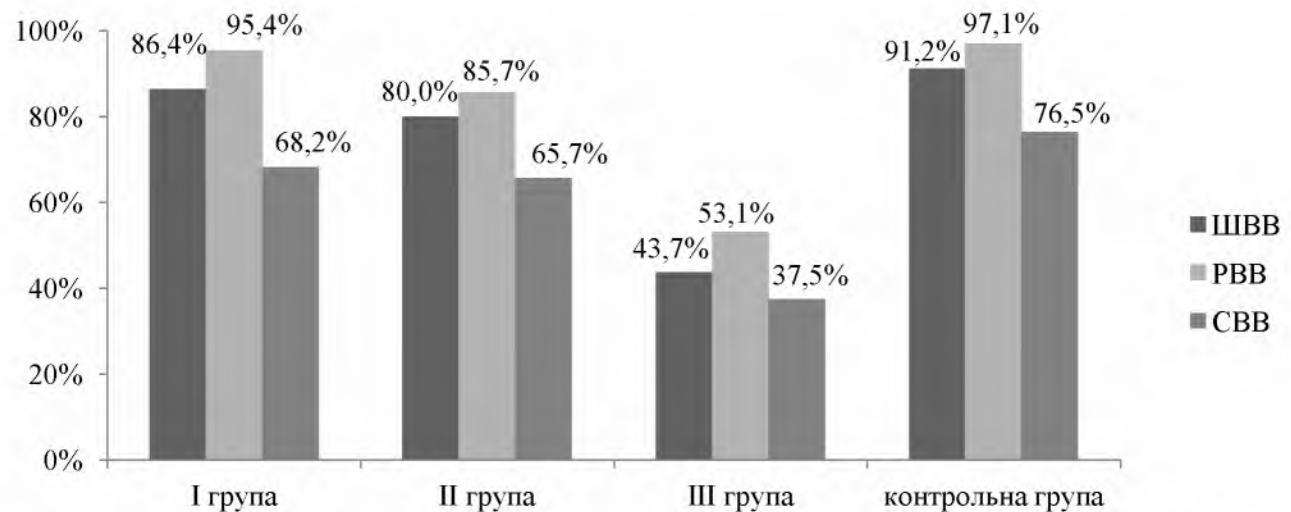


Рис. 5.1. Частота досягнення вірусологічної відповіді ВІЛ/ХГС коінфікованими в залежності від рівня CD4+Т-лімфоцитів.

ШВВ досягалася практично з однаковою частотою у хворих контрольної, I та II груп (відповідно 91,2%, 86,4% та 80,0%, $p>0,05$ у порівнянні з контрольною групою). Найнижча частота досягнення ШВВ визначалась у III групі, із вираженим імунодефіцитом, та становила 43,7%. Схожа тенденція була

відзначена її у досягненні РВВ: частота її досягнення була високою і становила у хворих цих груп: 97,1%, 95,4% і 85,7% ($p>0,05$ у порівнянні з контрольною групою).

Кінцева мета терапії – СВВ – була досягнута у 66 хворих (59,5 %) на коінфекцію ВІЛ/ХГС, що значно нижче, ніж у хворих контрольної групи (у 26 хворих – 76,5 %) за рахунок більш частішого розвитку рецидивів захворювання у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС.

Отримані дані свідчать про те, що частота досягнення СВВ при проведенні комбінованої ПВТ хворим з коінфекцією ВІЛ/ХГС при збереженні високої кількості CD4+T-лімфоцитів (>500 кл/мкл крові) не відрізняється від такої в групі хворих з лише ХГС (68,2% і 76,5% відповідно). В міру зниження кількості CD4+T-лімфоцитів відмічається зниження частоти СВВ при порівнянні I та II груп, що однак не є статистично значущим результатом. Більш суттєва різниця спостерігається при порівнянні I та III груп (68,2% проти 37,5%, $p<0,05$).

Найнижча частота досягнення СВВ спостерігалася у III групі (37,5%), де також була найменша кількість хворих, що досягли швидку та ранню вірусологічну відповідь. Однак варто зазначити, що застосування АРТ у хворих даної групи мало позитивний вплив і на ефективність лікування ХГС. Так частота досягнення СВВ у хворих III групи, які отримували АРТ, становила 50 % на противагу тим хворим, що її не отримували (35,7 %). Призначення АРТ перед початком ПВТ ХГС в інших групах суттєвого позитивного впливу не мало, частота досягнення СВВ була практично однаковою (рис. 5.2).

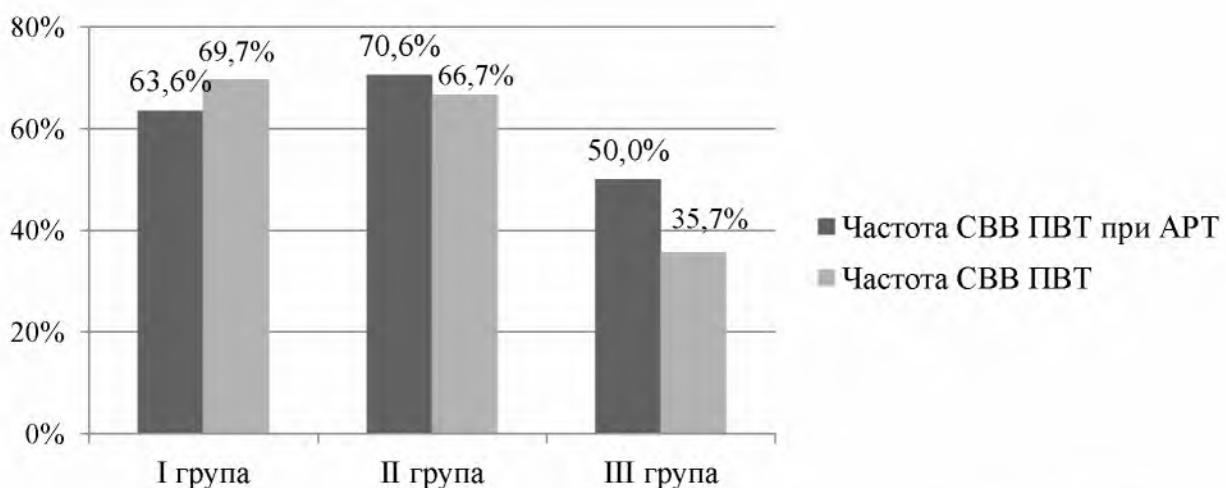


Рис. 5.2 Вплив АРТ на досягнення СВВ при проведенні ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС.

Під час аналізу впливу генотипу ВГС на ефективність специфічної ПВТ встановлено, що в кожній групі хворі з 3 генотипом вірусу відповідали на лікування краще (рис. 5.3). При цьому, частота досягнення СВВ хворими контрольної групи, інфікованими 1 і 3 генотипами ВГС становила відповідно 63,6 % та 82,6 %, що практично не відрізняється від результатів, отриманих в I групі (56,3 % та 75,0 %). Найнижча частота досягнення СВВ реєструвалася у хворих II та III групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (як у порівнянні з контрольною, так і з I групою).

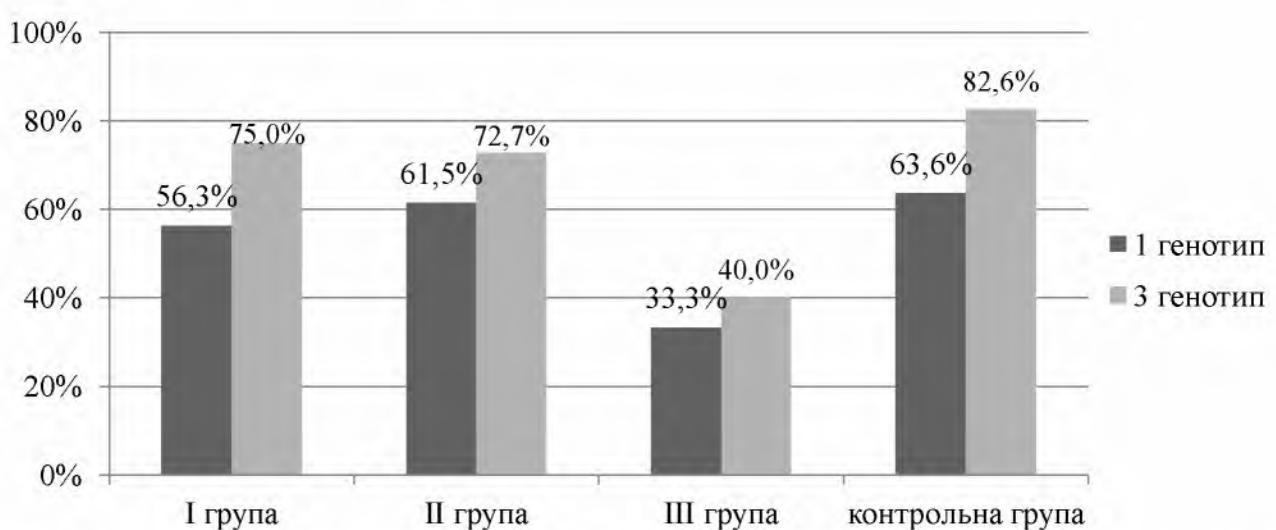


Рис. 5.3. Частота досягнення СВВ серед досліджуваних груп в залежності від генотипу ВГС.

Було встановлено, що найнижча частота досягнення біохімічної відповіді, так же як і вірусологічної, реєструвалась серед хворих III групи із вираженим імунодефіцитом (74%). В той час, як частота досягнення біохімічної відповіді суттєво не відрізнялась між пацієнтами I, II та контрольної групи (рис. 5.4). Така низька частота досягнення біохімічної відповіді серед хворих III групи ймовірно обумовлена більш глибоким порушенням клітинних мембрани гепатоцитів.

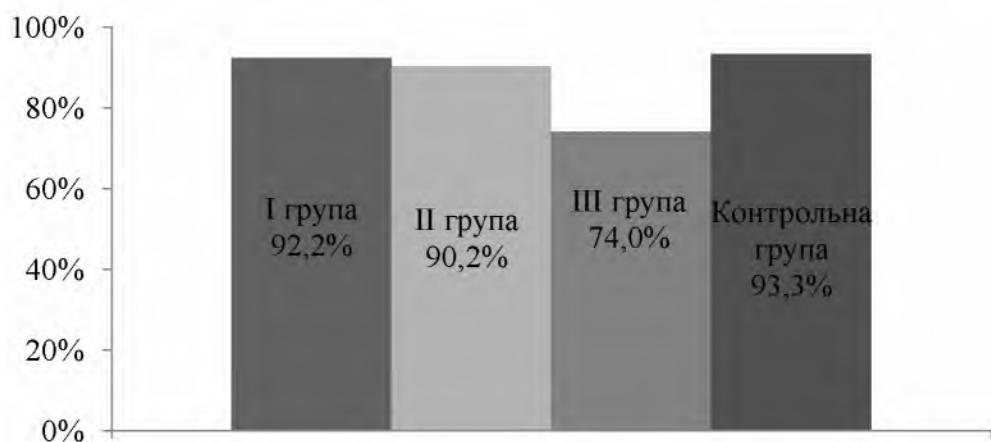


Рис. 5.4. Частота досягнення біохімічної відповіді при проведенні ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+-T-лімфоцитів.

Додавання до схем лікування адеметіоніну мало позитивний ефект на клініко-лабораторний перебіг захворювання. У хворих, які його отримували, відзначалося підвищення апетиту, зменшення шкірного свербежу, зменшилася частота безсоння, спостерігалася більш швидка нормалізація амінотрансфераз. Однак суттєвого впливу на ефективність ПВТ додавання адеметіоніну не мало, окрім I групи, де при його застосуванні СВВ була досягнута у 13 хворих (81,3%) (рис.5.5).

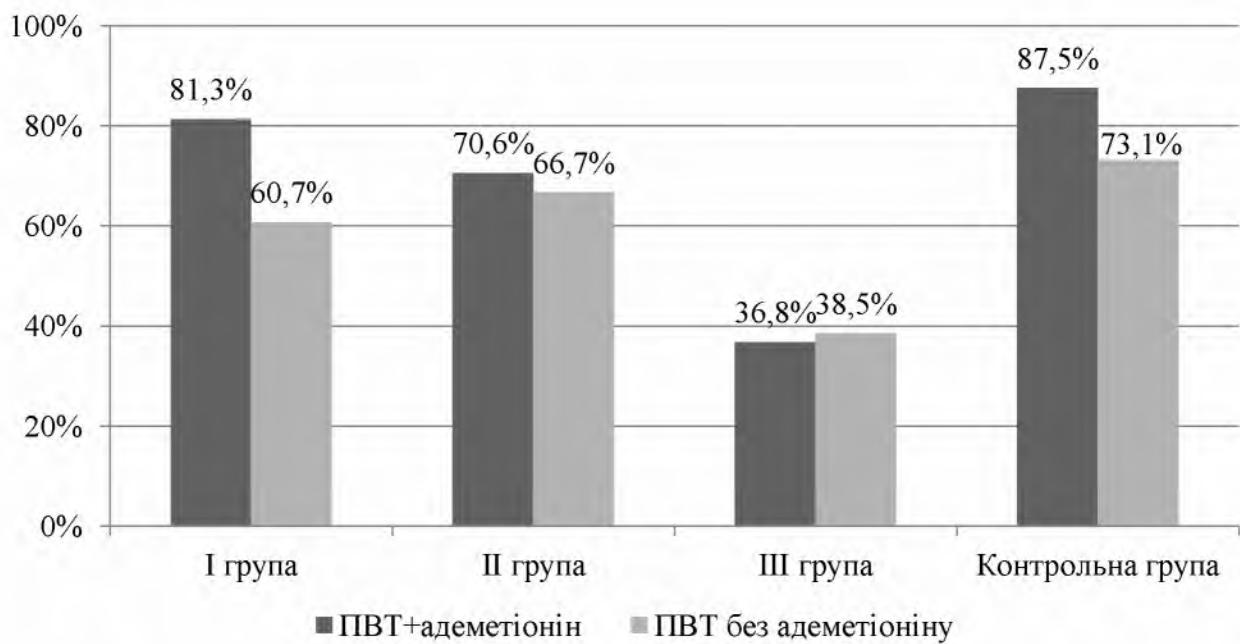


Рис.5.5. Частота досягнення СВВ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості CD4+-клітин та застосування адеметіоніну.

Так СВВ була досягнута у 32 хворих дослідної групи (61,5%), що отримували адеметіонін та у 34 (57,6%) хворих, які його не отримували. У контрольній групі частота досягнення СВВ також суттєво не відрізнялася: вона становила 75% (6 хворих) серед тих, що додатково отримували адеметіонін та 76,9% (20 хворих) серед хворих, які його не отримували.

Наводимо вибірково деякі карти хворих.

Пацієнт Ганна 030302, 1981 р.н. Перебуває на диспансерному обліку.

Знаходилась на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні для хворих на ВІЛ/СНІД 02.06.2003-08.07.2003. В відділенні обстежена клінічно, лабораторно, інструментально. Шлях інфікування: парентеральний (систематичне вживання внутрішньовенних наркотичних речовин з 1997 року).

I IFA 21-22.05.2003р.: № 2543 виявлені антитіла до ВІЛ.

II IFA 30-31.05.2003р.: № 2543 виявлені антитіла до ВІЛ.

Імунний блот 27.06.2003р. № 920: gp160+, gp 120+, p 68+, p 55 тінь, p 52+, p 41+, p 34+, p 24/25+, p 18-.

Ліквор 25.06.2003р.: цитоз – 34 клітини (98% лімфоцити, 2% нейтрофіли), білок – 0.4 г/л, глюкоза – 2.8 ммол/л, реакція Панді ++, МБТ -.

ПЦР ліквора 25.06.2003р.: CMV-, EBV-, HSV1, 2-.

Загальний аналіз крові 07.07.2003р.: гемоглобін – 62 г/л, лейкоцити – 4.6 ×10⁹/л, еритроцити – 1.9×10¹²/л, тромбоцити - 91×10⁹/л, ШОЕ – 75 мм/год., лейкоцитарна формула: сегментоядерні - 55%, паличкоядерні – 25%, лімфоцити – 17%, моноцити – 1%, юні – 2%.

Біохімічний аналіз крові 07.07.2003р.: АСТ- 78, АЛТ – 58. загальний білірубін 12 мкмоль/л (прямий - 0), тимолова проба – 11 ОД, глюкоза 5,7 ммол/л, сечовина -10,2 ммол/л.

Маркери вірусних гепатитів №1066 04.06.2003р.: аHCV+, HBsAg-.

УЗД органів черевної порожнини: гепатосplenомегалія, ознаки хронічного гепатиту, хронічного холециститу, перегин жовчного міхура в тілі, хронічний панкреатит, хронічний пієлонефрит.

Після повного клініко-лабораторно-інструментального обстеження встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція. IV клінічна стадія. Вогнищевий туберкульоз з ураженням верхньої долі лівої легені, фаза інфільтрації. Туберкульозний менінгоенцефаліт. Інфекційний ендокардит, перикардит. СН II А-В. Хронічний пієлонефрит, період загострення. ХНН. Хронічна HCV, аHCV+, період ремісії. Вторинна гіпохромна анемія тяжкого ступеню. Кандидоз слизової ротової порожнини.

На диспансерний облік в АПВ КМЦ СНІДу поставлена 28.08.2003 року з діагнозом: ВІЛ-інфекція. IV клінічна стадія. Генералізований туберкульоз з ураженням лівої легені, ЦНС (менінгоенцефаліт). Інфекційний ендокардит, перикардит. СН II А-В. Хронічний пієлонефрит, період загострення. ХНН. Хронічна HCV, аHCV+, період ремісії. Вторинна гіпохромна анемія тяжкого ступеню. Кандидоз слизової ротової порожнини.

CD 4+73 кл/мкл 16.12.2003р.

Пацієнка знаходилась під постійним спостереженням лікарів-інфекціоністів центру СНІДу, лікаря-фтизіатра.

З 31.08.2004 року призначена ВААРТ по схемі AZT/3TC+EFV. CD 4+154 кл/мкл 30.08.2004р.

З 16.11.2006 року в програмі замісної підтримувальної терапії: Еднок 12МГ.

На момент початку противірусної терапії ХВГС: ВІЛ-інфекція. IV клінічна стадія. Генералізований туберкульоз з ураженням лівої легені, ЦНС (менінгоенцефаліт) (2003р.). ХВГС, aHCV+, RNA HCV+, фаза реплікації вірусу, генотип 1В, помірного ступеню активності.

CD 4+ 724 кл (28.6%) 24.06.2008р.

Вірусне навантаження: 75 РНК/копій мл 11.07.2008р.

З 15.07.2008 року розпочате лікування ХГС: Пегасіс 180 мкг, ребетол 1000 мг.

Пацієнтика закінчила 48-тижневий курс лікування ХГС.

Результати лікування ХГС (таблиця 5.1)

Таблиця 5.1.

Результати лікування ХГС пацієнта Ганни 030302, 1981 р.н.

Тижні лікування	4 тиждень	12 тиждень	24 тиждень	36 тиждень	48 тиждень	72 тиждень
ПЦР РНК HCV якісно	виявлена	не виявлена	не виявлена	не виявлена	не виявлена	не виявлена
CD 4+	-	451 (30,7%)		527 (29,9%)	379 (33,8%)	268 (33%)

Отримана стійка вірусологічна відповідь в результаті комбінованої противірусної терапії ХГС.

Під час лікування ХГС спостерігались гематологічні зміни у вигляді лейкопенії, для коригування даних змін використовували стимулятори лейкопоезу під контролем загального аналізу крові; анемія (зменшення дози

ребетолу до 800мг на добу, застосування стимуляторів еритропоезу під контролем загального аналізу крові), порушення функції щитовидної залози: підвищення рівня ТТГ, АТПО, корекція L-тироксином під спостереженням ендокринолога; 14.08.2008 розкриття та дренування абсцесу верхньої щелепи. Під час проведення лікування у пацієнтки відмічався грипоподібний синдром, астенічний синдром.

Пацієнт Наталя 030016, 1978 р.н. На диспансерному обліку в КМЦ СНІДу з 20.10.2003 року. Направлена на дообстеження у зв'язку з виявленням антитіл до ВІЛ під час вагітності в жіночий консультації по місцю проживання. Обстежена клінічно, лабораторно. інструментально. Встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція. І клінічна стадія. Генералізована лімфаденопатія. Вагітність 12 тижнів. Хронічна НСВ-інфекція (aHCV+).

Шлях інфікування: ймовірно парентеральний (епізодичне вживання внутрішньовенних наркотичних речовин у 1993-1996 роках)

I IФА 21-13.01.2003р. : № 1477/1498 виявлені антитіла до ВІЛ

II IФА 17.01.2003р. : № 159 виявлені антитіла до ВІЛ

Імунний блот 27.06.2003р. № 920: gp160+, gp 120+, p 68+, p 55 +, p 52+, p 41+, p 34+, p 24/25+, p 18+.

CD 4+ 566 кл 04.02.2003р.

З метою профілактики вертикальної трансмісії отримувала AZT 300 мг 2 рази на добу з 36 тижня вагітності.

З 02.09.2004 року приймає ВААРТ по схемі AZT/3TC+NVP (CD 4+ 93 кл 11.6% 04.08.2004р., CD 4+ 140 кл 11.7% 26.08.2004р.) .

На момент початку противірусної терапії ХГС діагноз: ВІЛ-інфекція. III клінічна стадія. ХГС, aHCV+, RNA HCV+, фаза реплікації вірусу, генотип 1B, помірного ступеню активності. Орофарингеальний кандидоз в анамнезі.

CD 4+ 384 кл (27.3%) 07.04.2008р.

Вірусне навантаження 75 РНК/копій мл 03.01.2008р.

З 23.06.2008 року розпочате лікування ХГС: Пегасіс 180 мкг, ребетол 1000 мг.

Пацієнта закінчила 48-тижневий курс лікування ХГС (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Результати лікування ХГС пацієнта Наталії 030016, 1978 р.н.

Тижні лікування	4 тиждень	12 тиждень	24 тиждень	36 тиждень	48 тиждень	72 тиждень
ПЦР РНК HCV якісно	виявлена	виявлена	не виявлена	не виявлена	не виявлена	не виявлена
ПЦР РНК HCV кількісно		не виявлена				
CD 4+		289 (36%)	221 (33.3%)	253 (25.1%)	255 (21.8%)	322 (31.7%)

Отримана стійка вірусологічна відповідь в результаті комбінованої протиєрусної терапії ХВС.

Під час проведення лікування у пацієнтки відмічався грипоподібний синдром, астенічний синдром. В лабораторних показниках - лейкопенія, з метою корекції показників були використані стимулятори лейкопоезу (нейпоген 30 млн. МО під контролем загального аналізу крові).

Пацієнт Дмитро 070482, 1980 р.н. На диспансерному обліку в КМЦ СНІДу з 20.06.2007 року. Поставлений на диспансерний облік в зв'язку з виявленням в крові методом ІФА антитіл до ВІЛ та даних епідеміологічного анамнезу: епізодичне вживання внутрішньовенних наркотичних речовин. Під час постановки на диспансерний облік встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція. I клінічна стадія. Перsistуюча генералізована лімфаденопатія. Хронічна HCV-інфекція (aHCV+).

I ІФА 11.05.2007р. : № 2653 виявлені антитіла до ВІЛ

II ІФА 18.05.2007р. : № 070482 виявлені антитіла до ВІЛ

CD 4+ 797 кл 14.06.2007р.

ВААРТ не отримував.

На момент початку противірусної терапії ХГС діагноз: ВІЛ-інфекція. І клінічна стадія. Персистуюча генералізована лімфаденопатія. ХГС, аHCV+, RNA HCV+, фаза реплікації вірусу, генотип 3A, помірного ступеню активності. CD 4+ 657 кл (36.5%) 17.07.2008р.

3 01.01.2008 року розпочате лікування ХГС: Пегінtron 120 мкг, ребетол 800 мг.

Пацієнт закінчив 48-тижневий курс лікування ХГС (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3.

Результати лікування ХВГС пацієнта Дмитра 070482, 1980 р.н.

Тижні лікування	4 тиж- день	12 тиж- день	24 тиж- день	36 тижд- ень	48 тиж- день	72 тиж- день
ПЦР РНК HCV якісно	не вияв- лена	не вияв- лена	не вияв- лена	не вияв- лена	не вияв- лена	не вияв- лена
CD 4+		529 (38.5%)	365 (46.1%)		348 (37.8%)	598 (31.6%)

Отримана стійка вірусологічна відповідь в результаті комбінованої противірусної терапії ХГС.

Під час лікування спостерігався грипоподібний синдром після введення пегельованого інтерферону, в лабораторних показниках з 4-го тижня лікування відмічалась лейкопенія.

Пацієнт Дмитро 010189, 1982 р.н. На диспансерному обліку в КМЦ СНІДу з 22.05.2001 року. Поставлений на диспансерний облік в зв'язку з виявленням в крові методом ІФА антитіл до ВІЛ та даних епідеміологічного анамнезу: вживання внутрішньовенних наркотичних речовин на протязі останніх двох років. Під час постановки на диспансерний облік встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція. ІІІ клінічна стадія. Хронічний вірусний гепатит С (аHCV+), період ремісії. Орофаренгіальний кандидоз.

I ІФА 07.05.2001 року.: №1279 виявлені антитіла до ВІЛ.

II ІФА 14.05.2001 року: №1359 виявлені антитіла до ВІЛ.

CD 4+ 745 кл 23.07.2002 року.

Імунний блот 25.11.2003 року №396,3: gp160+, gp120+, p65+, p55+, p52+, p41+, p34+, p24/25+, p18-.

ВААРТ не отримував.

З 17.10.2006 року приймав ВААРТ по схемі AZT/3TC+EFV (CD4+ 233 кл 14,6% 26.09.2006 року).

12.10.09 початок противірусної терапії ХГС діагноз: ВІЛ-інфекція. III клінічна стадія. ХГС, aHCV+, RNA HCV+, фаза реплікації вірусу, генотип 3B, помірного ступеню активності. Орофаренгіальний кандидоз в анамнезі.

CD 4+ 474 кл (24,1%) 30.09.2009 року.

Вірусне навантаження від 31.08.2009 року <75 РНК/копій/мл.

З 12.10.2009 року розпочато лікування ХГС: Пегінтрон 120 мкг, ребетол 1000 мг.

Пацієнт закінчив 48-тиижневий курс лікування ХГС.

ПЦР РНК HCV якісно: 4 тиждень – виявлена; 12 тиждень – не виявлена; 24 тиждень – не виявлена; 36 тиждень – не виявлена; 48 тиждень – не виявлена;

ПЦР РНК HCV кількісно: на 12 тижні не виявлено; 24 тиждень – не виявлено; 36 тиждень – не виявлено; 48 тиждень – не виявлено;

CD 4+ 474 кл (24,1%) 30.11.2009 р., 284 (18,1%) 25.02.2010 р., 316 кл (26,4%) 20.05.2010 р., 334 (20,7%) 25.10.2010 р.

Отримана стійка вірусологічна відповідь в результаті комбінованої противірусної терапії ХВС.

Під час проведення лікування у пацієнта відмічався грипоподібний синдром, астенічний синдром. В лабораторних показниках – лейкопенія, з метою корекції показників були використані стимулятори лейкопоезу (нейпоген 30 млн. МО під контролем загального аналізу крові).

Пацієнт Валерій 050841, 1979 р.н. На диспансерному обліку в КМЦ СНІДу з 26.10.2005 року. Поставлений на диспансерний облік в зв'язку з виявленням в крові методом ІФА антитіл до ВІЛ та даних епідеміологічного

анамнезу: вживання внутрішньовенних наркотичних речовин на протязі останніх десяти років. Під час постановки на диспансерний облік встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція. III клінічна стадія. Хронічний вірусний гепатит С (aHCV+), період ремісії. Орофаренгіальний кандидоз. Мікробна екзема. Ангіопатія сітківки. Синдром сухого ока.

I ІФА 17.10.2005 року.: №4221 виявлені антитіла до ВІЛ.

II ІФА 20.10.2005 року: №841 виявлені антитіла до ВІЛ.

CD 4+ 248 (22,9%) кл 07.11.2005 року.

Імунний блот 30.05.2006 року №1925.3: gp160+, gp120+, p65+ сп, p55+, p52 тінь, p41+, p34+, p24/25+, p18-.

ВААРТ не отримував.

З 20.10.2006 року приймав ВААРТ по схемі AZT/3TC+EFV (CD4+ 298 кл 18.6% 17.11.2006 року).

З 13.03.2007 року заміна схеми на d4T+3TC+EFV (CD4+ 277 кл 23.6% від 12.03.2007)

З 06.06.2008 року заміна схеми ВААРТ на AZT/3TC+Lpv/pv (CD4+ 267 кл 18.0% 22.05.2008 р.; ВН від 22.05.2008 р. 165 РНК/копій/мл.)

11.07.08 початок противірусної терапії ХГС діагноз: ВІЛ-інфекція. III клінічна стадія. ХГС, aHCV+, RNA HCV+, фаза реплікації вірусу, генотип 1B, помірного ступеню активності. Орофаренгіальний кандидоз в анамнезі.

CD 4+ 559 кл (20,2%) 25.06.2008 року.

Вірусне навантаження на початок не визначається.

З 11.07.2008 року розпочато лікування ХГС: Пегінтрон 150 мкг, ребетол 1000 мг.

Пацієнт закінчив 48-тиижневий курс лікування ХГС.

ПЦР РНК HCV якісно: 4 тиждень – виявлена; 12 тиждень – не виявлена; 24 тиждень – не виявлена; 36 тиждень – не виявлена; 48 тиждень – не виявлена;

ПЦР РНК HCV кількісно: на 12 тижні не виявлено; 24 тиждень – не виявлено; 36 тиждень – не виявлено; 48 тиждень – не виявлено;

СД 4+ 509 кл (20,2%) 25.06.2008 р., 364 (27,1%) 29.01.2009 р., 304 кл (32,2%) 09.06.2009 р.

Отримана стійка вірусологічна відповідь в результаті комбінованої противірусної терапії ХВС.

Під час проведення лікування у пацієнта відмічався грипоподібний синдром, астенічний синдром. В лабораторних показниках – лейкопенія, з метою корекції показників були використані стимулятори лейкопоезу (нейпоген 30 млн. МО під контролем загального аналізу крові).

Пацієнт Наталія 080297, 1973 р.н. На диспансерному обліку в КМЦ СНІДу з 21.03.2008 року. Направлена на дообстеження у зв'язку з виявленням антитіл до ВІЛ у чоловіка. Обстежена клінічно, лабораторно, інструментально. Встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція. II клінічна стадія. Себорейний дерматит. Хронічний гепатит, період ремісії.

Шлях інфікування: статевий.

I ІФА 4-6.03.2008 р. № 3045 виявлені антитіла до ВІЛ

II ІФА 17.03.2008 р. № 297 виявлені антитіла до ВІЛ

Імунний блот 14.10.2008 р. № 3836.2: gp160+, gp120+, p68+, p55+, p52+, gp41+, p34+.

СД 4 +348 кл 21.03.2008 р.

З 25.07.2008 року розпочато лікуванні ХВГС: Пегінтрон 120 мкг, Ребетол 1000 капсул.

З 16.01.2009 року заміна схеми лікування ХВГС в зв'язку з вірусологічною неефективністю: Пегасіс 180 мкг, Ребетол 1000 мг.

Пацієнка закінчила 48-тижневий курс лікування ХВГС.

ПЦР РНК HCV якісно: 4 тиждень – виявлена; 12 тиждень – виявлена; 24 тиждень – не виявлена; 36 тиждень – не виявлена; 48 тиждень – не виявлена; 72 тиждень – не виявлена;

ПЦР РНК HCV кількісно: на 4 тижні – 25400; на 12 тижні - 14200; 24 тиждень – не виявлено; 36 тиждень – не виявлено; 48 тиждень – не виявлено; 72 тиждень – не виявлено;

СД 4+ 312 кл (19,6%) 02.06.2008 р., 157 кл (25,0%) 14.10.2008 р., 178 кл (23,2%) 16.04.2009 р., 129 кл (20,7%) 28.10.2009 р., 332 (17,0%) 01.07.2010 р.

Отримана стійка вірусологічна відповідь в результаті комбінованої противірусної терапії ХГВС.

Під час проведення лікування у пацієнтки відмічався виражений астенічний синдром. В лабораторних показниках - лейкопенія, з метою корекції показників були використані стимулятори лейкопоезу (нейпоген 30 млн. МО під контролем загального аналізу крові).

З 23.04.2010 року приймає ВААРТ по схемі TDF/FTC+EFV (СД 4+190 кл 13.04.2010 р.).

На момент початку терапії діагноз: ВІЛ-інфекція, II клінічна стадія. Себорейний дерматит в анамнезі. ХВГС, aHCV+, RNA HCV-, генотип 1a (противірусне лікування з 25.07.2008 року по 14.12.2009 рік). Орофаренгіальний кандидоз.

Вірусне навантаження 40 РНК/копій мл 10.06.2015 р.

З 05.06.2015 року заміна схеми ВААРТ по схемі: TDF/FTC/EFV (СД 4+576 кл 05.06.2015 р.).

На момент заміни схеми терапії діагноз: ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія. Орофаренгіальний кандидоз в анамнезі. Себорейний дерматит. ХВГС (2007 рік). Herpes zoster (2009 рік), період ремісії.

5.2. Гематологічні ускладнення специфічної противірусної терапії у хворих з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит С

Однією з важливих передумов недостатньої ефективності комбінованої терапії треба вважати розвиток побічних ефектів, зокрема гематологічних, які змушують припиняти ПВТ достроково або переходити на монотерапію Пег-ІНФ або знижувати дози противірусних препаратів.

Нейтропенія, яку трактують як зниження абсолютноого числа нейтрофілів нижче 1500 кл/мкл крові, зустрічається у 60% хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС, що отримають комбіновану терапію Пег-ІНФ плюс рибавірин. З них близько 5-

28% ВІЛ-інфікованих хворих потребують модифікацію дози препаратів, що в свою чергу визначає вірогідність досягнення СВВ та утримання комплайєнсу до лікування [105].

Під час проведення ПВТ ХГС у хворих найчастіше спостерігався розвиток анемії та нейтропенії, при чому їх частота була найвищою у хворих з вираженим імунодефіцитом. За результатами наших спостережень зниження абсолютноого числа нейтрофілів у пацієнтів з ХГС виникало, як правило, на 12–15 тижні терапії, в той час як при наявності коінфекції наступало раніше – 10–12 тиждень.

Аналіз отриманих даних вказує на те, що вірогідність розвитку нейтропенії на фоні комбінованої ПВТ майже однаакова (20 і 23 % відповідно) серед пацієнтів з моноінфекцією ХГС та за наявності коінфекції при умові високого рівня CD4+-клітин (>500 кл/мкл крові). В міру пригнічення функції імунної системи відмічається більш часте зниження абсолютноого числа нейтрофілів: статистично значуща різниця результатів відзначається при порівнянні частоти нейтропенії у групах II та I (66 % проти 23 %, $p<0,05$), в той час як порівняння частоти між групами III та II (75 % проти 66 %) суттєвої різниці не виявило (рис. 5.6).

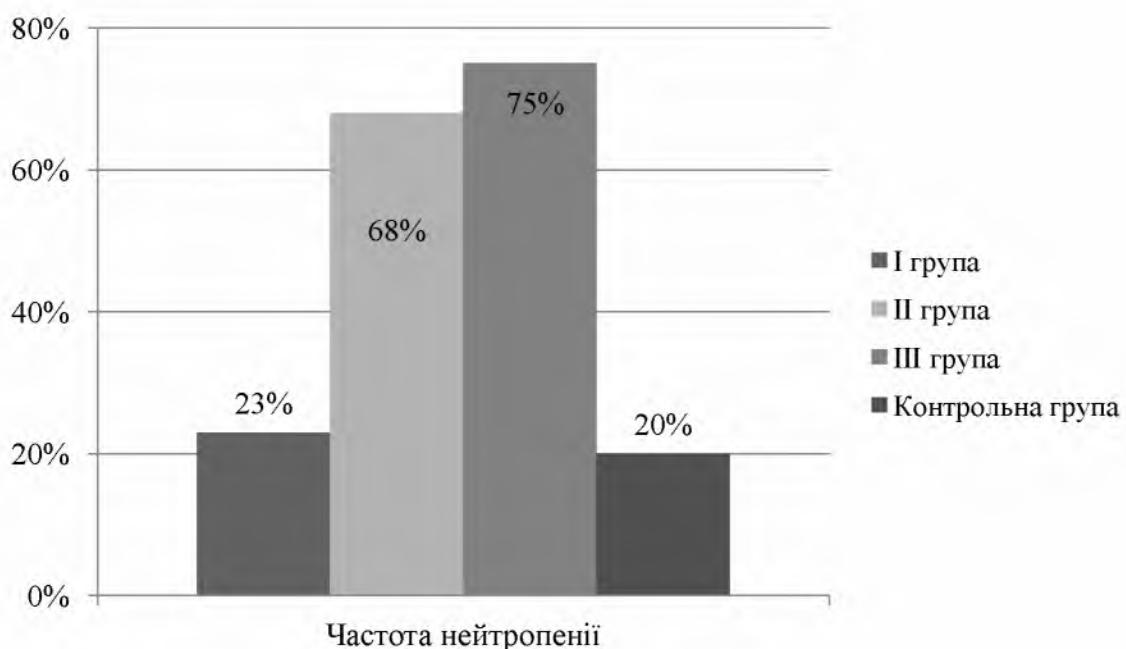


Рис 5.6. Частота розвитку нейтропенії у хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС в залежності від кількості CD4+Т-лімфоцитів у порівнянні з контрольною групою на фоні комбінованої ПВТ (Пег-ІНФ+рибавірин).

Застосування гранулоцитопоетинів та еритропоетину, серед коінфікованих пацієнтів, частіше використовувалось у хворих III групи. Найменша частота хворих, що отримувала еритропоетин, спостерігалась у хворих I групи. Серед пацієнтів контрольної групи необхідності в призначенні еритропоетину не виникло, частота призначення гранулоцитопоетинів була значно нижчою в порівнянні із групою коінфікованих пацієнтів ($p<0,05$). При цьому відміна ПВТ гепатиту С в зв'язку із гематологічними порушеннями була необхідна у одного пацієнта першої групи та одного хворого третьої групи. Корекції дози рибавірину потребували двоє хворих першої групи, один хворий другої групи та троє хворих III групи (рис. 5.7).

У випадку розвитку нейтропенії задля її корекції призначався гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор в дозі 300 мкг п/ш один раз або двічі на тиждень (в залежності від виразності нейтропенії та клінічного статусу хворого, але не більше, ніж 20 ін'єкцій). Загальна тривалість корекції за допомогою колонієстимулюючого фактора для пацієнтів контрольної групи склала 12-14 тижнів; першої групи, незалежно від рівня CD4+Т-лімфоцитів, - 24-26 тижнів.

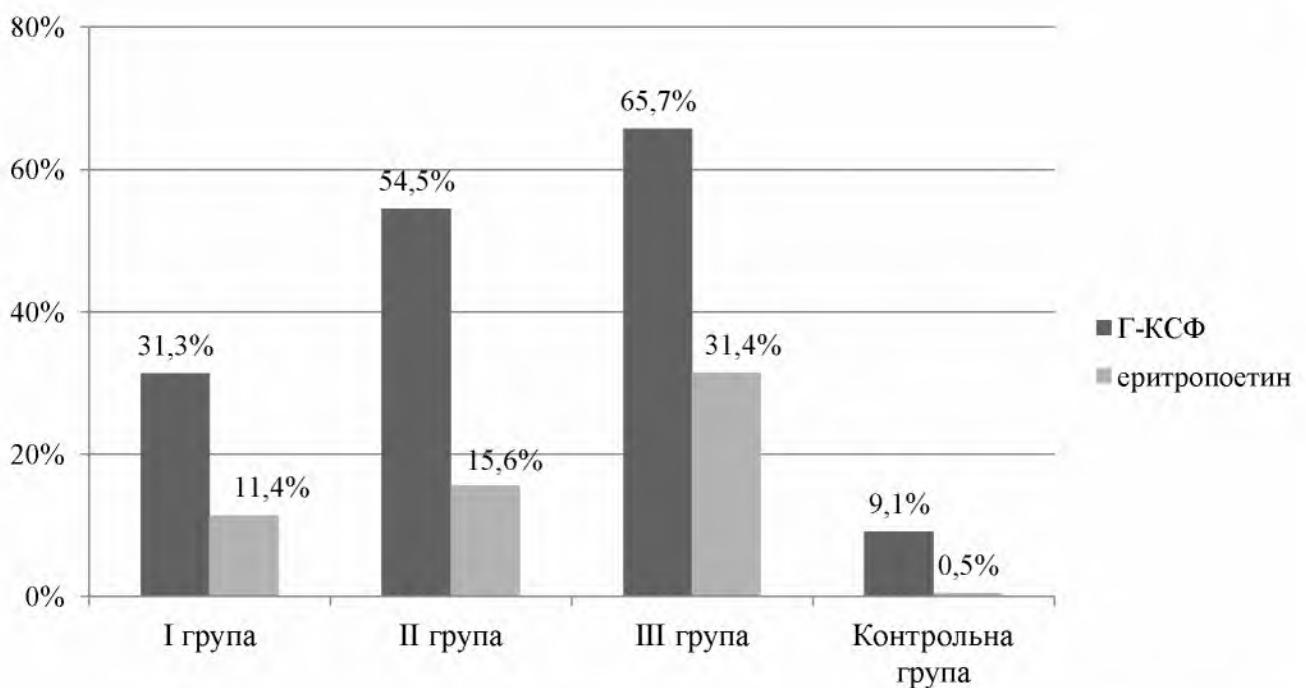


Рис 5.7. Частота застосування гранулоцитопоетинів та еритропоетину у коінфікованих на фоні ПВТ.

У хворих із коінфекцією ВІЛ/ХГС, що отримували гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор, значно рідше зустрічались такі клінічні симптоми, як слабкість (у 18,8 % проти 56,3 %, $p<0,05$) та грибкові ураження ротоглотки (у 9,4 % проти 31,3 %, $p<0,05$) на відміну від тих, хто його не отримував.

5.3. Резюме.

Всі пацієнти отримували комбіновану ПВТ Пег-ІФН альфа і рибавірином у відповідності з міжнародними рекомендаціями по лікуванню ХГС.

ШВВ досягалася практично з однаковою частотою у хворих контрольної, I та II груп. Схожа тенденція була відзначена і у досягненні РВВ: частота її досягнення була високою і становила у хворих цих груп ($p>0,05$). У III групі ШВВ і РВВ було досягнуто меншою кількістю хворих (43,7% і 53,1% відповідно).

Кінцева мета терапії – СВВ – була досягнута у 66 хворих (59,5 %) на коінфекцію ВІЛ/ХГС, що значно нижче, ніж у хворих контрольної групи (у 26 хворих – 76,5 %) за рахунок більш частішого розвитку рецидивів захворювання

у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС. Найнижча частота досягнення СВВ спостерігалася у III групі. Застосування АРТ у хворих даної групи мало позитивний вплив і на ефективність лікування ХГС. Так частота досягнення СВВ у хворих III групи, які отримували АРТ, становила 50 % на противагу тим хворим, що її не отримували (35,7 %). Призначення АРТ перед початком ПВТ ХГС в інших групах суттєвого позитивного впливу не мало, частота досягнення СВВ була практично однаковою.

В кожній групі хворі з 3 генотипом вірусу відповідали на лікування краще. Найнижча частота досягнення СВВ реєструвалася у хворих II та III групи, інфікованих 1 генотипом ВГС.

При оцінці біохімічної відповіді було встановлено, що найнижча частота її досягнення (так же як і вірусологічної) реєструвалася серед хворих III групи із вираженим імунодефіцитом і становила 74 %. В той час, як частота досягнення біохімічної відповіді суттєво не відрізнялась між пацієнтами I, II та контрольної групи.

Додавання адеметіоніну до схем ПВТ позитивно впливає на переносимість лікування у всіх групах, однак підвищує ефективність ПВТ тільки при високому рівні CD4+T-лімфоцитів (>500 кл/мкл): частота досягнення СВВ при додаванні адеметіоніну досягає 81,3 % проти 60,7 % серед хворих, яким його не призначали.

У хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС в порівнянні з хворими ХГС на тлі проведення комбінованої противірусної терапії відмічається більш ранній розвиток інтерферон-обумовленої нейтропенії (на 10-12 тижні). Привертає увагу той факт, що частота виникнення нейтропенії зростає зі зменшенням рівня CD4+T-лімфоцитів і сягає 75% в хворих із кількістю CD+T-лімфоцитів <350 кл/мкл (на відміну від 20% серед хворих контрольної групи, $p<0,05$). У випадку розвитку нейтропенії задля її корекції призначався гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор в дозі 300 мкг п/ш один раз або двічі на тиждень (в залежності від виразності нейтропенії та клінічного статусу хворого, але не більше, ніж 20 ін'єкцій). Загальна тривалість корекції за допомогою

колоніестимулюючого фактора для пацієнтів контрольної групи склала 12-14 тижнів; першої групи, незалежно від рівня CD4+Т-лімфоцитів, - 24-26 тижнів. У хворих із коінфекцією ВІЛ/ХГС, що отримували гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор, значно рідше зустрічались такі клінічні симптоми, як слабкість (у 18,8 % проти 56,3 %, p<0,05) та грибкові ураження ротоглотки (у 9,4 % проти 31,3 %, p<0,05) на відміну від тих, хто його не отримував.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Мамедова Э.С. Гематологические нарушения у больных хроническим гепатитом С коинфицированных ВИЧ, эффективность их коррекции // «Военная медицина». – 2014. – №3 – с.58-61.
2. Голубовська О.А. Нейтропенія як ускладнення специфічної противірусної терапії у хворих з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит С / Голубовська О.А., Мамедова Е.С, Безродна О.В. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії – випуск №39. – 2013. – с. 64-69.
3. Мамедова Э.С. Особенности вирусологического ответа у больных, коинфицированных гепатитом С и ВИЧ, в зависимости от стадии болезни // «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» - №1 (12) 2013 – С. 82-85.
4. Пат. №74047 України, (51) МПК (2012.01) A61K 31/00. Спосіб лікування хронічного гепатиту С на тлі ВІЛ-інфекції/ Мамедова Е.С., Голубовська О. А.; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – № u201205304; заявл. 28.04.2012; опубл. 10.10.2012, Бюл. №19, 2012.
5. E. Mamedova, K. Lezhentsev. Overcoming barriers to access substitution treatment as a powerful tool for effective HAART management for clients. Experience of Ukraine / E. Mamedova, K. Lezhentsev // Materials of 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, - 17-20 July 2011, Rome. – Rome, 2011. – Abstract: A-361-0210-00081

6. Mamedova E, Lezhensev K. Effective integration of ARV treatment and substitution treatment in managing patients with AIDS stage. / *Fifth IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19–22 July 2009* (<http://www.ias2009.org/> abstract.aspx?elementId=200721776, accessed 10 February 2010).
7. Єгорова Т.А. Клінічна ефективність і безпека лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих // Єгорова Т.А., Юрченко Т.В., Мамедова Е.С., Кравченко О.М., Мартиненко О.П. / Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» 21-22 травня 2009 р. м. Львів. – С. 8-10.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

ВІЛ/СНІД став потужним чинником, що призводить до багатофакторного деструктивного впливу на соціальне та економічне життя суспільства. У найбільш уражених СНІДом регіонах відзначено зниження середньої очікуваної тривалості життя на 15-20 років. Для країн з негативним приростом населення масштабна епідемія ВІЛ-інфекції посилила існуючи демографічні проблеми. Економічний збиток від епідемії обумовлюється, в першу чергу, збільшенням непрацездатного населення. Починаючи з 1995 р., завдяки впровадженню заходів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини попереджено більше 350 тисяч випадків інфікування немовлят. В країнах з високим рівнем доходів число нових випадків ВІЛ серед дітей та число матерів і дітей, померлих у зв'язку з ВІЛ-інфекцією, фактично дорівнює нулю.

Найважливішим успіхом протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу стала зміна у тенденції показника смертності на глобальному рівні, безумовно, за рахунок розширення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ). У 2012 р., у порівнянні з 2003 р., зафіксовано двадцятикратне зростання рівня охоплення АРТ. На теперішній час, сучасні лікарські препарати, при їх постійному прийомі протягом тривалого часу, дозволяють запобігти у ВІЛ-інфікованої особи розвитку смертельно небезпечних станів та хвороб, а також повністю зберегти її соціальну активність і працездатність.

Проте, у 26 країнах світу СНІД залишається у п'ятірці причин передчасної смертності (до 65 років, за критерієм ВООЗ) та непрацездатності. До таких країн належать Колумбія, Гайана, М'янма, Росія, Україна та країни Африки на південь від Сахари. Майже 90% захворювань, обумовлених СНІДом, в Регіоні Східної Європі та Центральної Азії (СЄЦА) припадає на Російську Федерацію та Україну.

Регіон Східної Європи та Центральної Азії – єдиний регіон світу, де масштаби епідемії ВІЛ-інфекції продовжують зростати. З 2000 р. число ЛЖВ у Регіоні практично потроїлося. Проте, протягом останніх років зусилля світової

охорони здоров'я у протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу призвели до вражаючих успіхів, що були досягнуті в напрямку намічених цілей Глобальної Стратегії ЮНЕЙДС на 2011-2015 роки, більш відомою як Стратегія «Прямування до Нуля»: Нуль нових випадків інфікування; Нуль смертей, пов'язаних зі СНІДом; Нуль дискримінації.

Епідемія ВІЛ-інфекції у регіоні СЄЦА переважно поширюється за рахунок інфікування збудником ВІЛ-інфекції осіб з груп підвищеного ризику (ГПР), а саме споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), робітників комерційного сексу (РКС), чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками (ЧСЧ) та їх статевих партнерів. За оцінками ВООЗ близько 80% випадків зараження ВІЛ в Регіоні асоційовані з ін'єкційним наркospоживанням.

Сьогодні Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за кількістю ВІЛ-позитивних осіб. За оціночними даними, на початок 2013 р., в країні мешкало 238 тис. дорослих ЛЖВ. Показник поширеності ВІЛ у віковій групі 15-49 років становив 0,62% та залишається одним з найвищих серед країн Західної Європи та СЄЦА. Ці дані відрізняються від даних офіційної статистики щодо кількості ВІЛ-позитивних осіб, які на кінець відповідного періоду перебували під медичним наглядом у спеціалізованих закладах охорони здоров'я (134,3 тис. осіб). Відмінність між цими показниками свідчить про те, що на сьогоднішній день тільки кожна друга людина, яка живе з ВІЛ, звернулася за медичною допомогою та перебуває на обліку у закладі, що здійснює медичний нагляд за ВІЛ-позитивними особами. За період 1987-2013рр. в Україні офіційно зареєстровано 245 216 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 65 733 випадків захворювання на СНІД та 31 999 смертей від захворювань, зумовлених СНІДом.

Вперше у 2012 р. в Україні зареєстровано певне зниження нових випадків ВІЛ-інфекції на 1,6% – 20 743 осіб (45,5 на 100 тис. населення). За даними 2013 р. зафіксовано зростання кількості осіб з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції – 21 631 (47,6 на 100 тис. населення, темп приросту + 4,6%).

У 1997 році у зв'язку із стрімким поширенням вірусного гепатиту у осіб, що вживають наркотичні речовини, у м. Києві було відкрито спеціалізоване відділення в міській клінічний лікарні №5 (КМКЛ №5). У 1998 році було госпіталізовано 495 СІН, хворих на гострі вірусні гепатити, серед яких 10,5% виявились інфікованими ВІЛ.

З 1998 року існує Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом в структурі КМКЛ №5. Центр СНІДу проводить комплексне обстеження — клінічні, біохімічні імунологічні, серологічні та інструментальні, у хворих, що поступали до інфекційного відділення та перебували під наглядом в амбулаторно-поліклінічному відділенні Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом. Основним шляхом передачі ВІЛ в м. Києві з 1998 р. до 2007 р., включно, був парентеральний, переважно через введення наркотичних речовин ін'єкційним шляхом. У 2008 р. в Україні відбулася зміна домінуючих шляхів передачі ВІЛ – зі штучного парентерального при вживанні ін'єкційних наркотиків, на статевий, переважно при гетеросексуальних контактах.

Дослідження проводилося на базі Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали за інформованою згодою хворих.

Всього обстежено 145 хворих, з яких 111 пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС і 34 хворих на моноінфекцію ХГС. Серед всіх обстежених пацієнтів чоловіків було 91 (62,6%), жінок – 54 (37,2%). Вік обстежених – від 23 до 53 років, середній – $38,5 \pm 6,3$ роки. У віковій структурі переважали хворі молодого та середнього віку, більшість з яких (85,1%) складали особи віком 23-39 рр. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 20 років і складала: у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС – $12,1 \pm 1,2$ роки, на моноінфекцію – $16,0 \pm 2,5$ роки. 99 (89,2%) хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС та 27 (79,4%) групи зіставлення в анамнезі вживали внутрішньовенні наркотичні речовини. За генотипом ВГС

хворі розподілились наступним чином: З генотип ВГС визначався у 93 хворих (64,1%), 1 – у 52 (35,9%).

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ХГС дослідної групи зустрічались з різними клінічними стадіями, а саме: I, II, III та IV стадії ВІЛ-інфекції. В даній групі в анамнезі хвороби зустрічались опортуністичні інфекції: грибкові (71,2%), паразитарні (9%), вірусні (16,2%), бактеріальні (27,9%) інфекції, частота реєстрації яких значно зростала при зменшенні кількості СД4+-Т-лімфоцитів менше 350 кл/мкл та.

При встановленні діагнозу ХГС користувались класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.). Діагноз ХГС підтверджувався виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С NS3, NS4, NS5 (anti HCV+), а також виявленням в крові пацієнтів RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (ВООЗ, 2006) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Антитіла до ВІЛ-1, 2 в крові виявляли методом ІФА з подальшим підтвердженням їх специфічності в реакції імуноблотингу (Profi Blot 48), вірусне навантаження ВІЛ – у ПЛР. Лабораторні та додаткові дослідження ВІЛ-інфікованим призначалися відповідно до діагностованої патології із залученням консультантів. Аналіз отриманих клінічних даних і діагностику опортуністичних захворювань здійснювали відповідно до стандартних протоколів із використанням класифікацій, наведених у МКХ 10 (Наказ МОЗ України №551 від 12.07.2010 р).

Одноразово, перед початком АРТ, проводилося серологічне обстеження методом імуноферментного аналізу з визначенням специфічних IgM, IgG на CMV-інфекцію, герпетичну групу, токсоплазмоз, сифіліс; обстеження на туберкульоз (рентгенографія ОГП). Всі хворі були обстежені на маркери

вірусних гепатитів В (HBsAg, anti HBcAg IgG, IgM) та А (anti HAV IgM), які були негативними у всіх хворих.

Хворим, які увійшли в дослідження, проводилося повне клініко-лабораторне обстеження з проведеним УЗД ОЧП з метою оцінки вираженості фіброзу, що базувались на оцінці стандартного двохвимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних отриманих при сканування в тривимірному режимі в поєднанні із енергетичною допплерографією (3D+PD) (патент України №35695 від 25.09.08; патент України №34631 від 11.08.08).

Кількість CD4+-Т-лімфоцитів визначалася методом проточної цитофлюориметрії (Epics Xl Calibur «Becton Coulter»,Egsi 500 «Becton Coulter»), CD4+-Т-лімфоцити виявлялись після мічення флуоресціюючими моноклональними антитілами анти-CD45, анти-CD3, анти-CD4 та постановки відповідних ізотипічних контролів.

В залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів пацієнти з ВІЛ/ХГС-коінфекцією були розподілені на групи:

- I – 44 (39,6%) хворих з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >500 кл/мкл крові;
- II – 35 (31,6%) хворих з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів 350-499 кл/мкл крові;
- III – 32 (28,8%) хворих з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові.

За статтю, віком, генотипом ВГС групи були репрезентативними.

Частина ВІЛ/ХГС коінфікованих хворих (32 особи) отримувала АРТ до початку лікування ХГС (табл.2). Показання до початку та критерії ефективності АРТ визначались згідно клінічним протоколом (Наказ МОЗ України №551 від 12.07.2010 р). В І групі АРТ призначали 11 хворим (34,38%), в ІІ – 17 (53,12%), а в ІІІ – 4 (12,5%). Застосовувалися наступні схеми АРТ: AZT/3TC + EFV (13 хворих), AZT/3TC + LPV (9 хворих), AZT/3TC + NVP (7 хворих), AZT/3TC + NFV (1 хворий), TDF/3TC + EFV (1 хворий), TDF/3TC + LPV/r (1 хворий).

Специфічну комбіновану ПВТ ХГС препаратами пегільованого інтерферону альфа-2а/альфа-2в та рибавірину пацієнти отримали згідно

міжнародних рекомендацій та Наказу МОЗ України № 826 від 30.12.2008. Тривалість терапії складала 48 тижнів при 1 та 3 генотипі ВГС у ВІЛ-інфікованих. Доза пегільованого інтерферону альфа-2а становила 180 мкг/кг на тиждень, пегільованого інтерферону альфа-2в – 1,5 мкг/кг маси тіла. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії становила 1000-1200 мг/добу при 1 генотипі ВГС та 800 мг/добу – при 3-му. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL, 2011). Критеріями ефективності ПВТ ХГС були показники біохімічної та вірусологічної відповіді.

60 хворим (41,4%) із вираженими ознаками астеновегетативного синдрому, пригніченого психічного стану, вираженими ознаками стеатозу печінки додатково до ПВТ ХГС призначався адеметіонін перорально в дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців.

Детальний аналіз клінічних характеристик ХГС у ВІЛ-інфікованих показав, що гепатит у цієї категорії перебігав типово з вираженими ознаками окремих клінічних синдромів, що залежали від імунного статусу хворих. У клінічній картині превалювали такі типові для ХГС синдроми, як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-болюсний, гепато-, спленомегалія, які реєструвались практично з однаковою частотою у хворих з кількістю СД4+-Т-лімфоцитів > 350 кл/мкл. У переважної більшості обстежених з коінфекцією ВІЛ/ХГС II та III груп відмічались типові поєднання проявів ХГС з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції: генералізованою лімфаденопатією, ураженням шкіри (себорейний дерматит, псоріаз), бронхо-легеневим синдромом, зниженням маси тіла, порушенням випорожнень тощо. Зазначені симptomокомплекси закономірно виявлялися при рівні СД4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл.

Астеновегетативний та диспептичний синдроми значно частіше виявлялися серед хворих III та II групи, та були більш вираженими як при порівнянні з I групою, так і контрольною групою дослідних хворих.

Також відмічалась різниця в проявах болювого синдрому в животі. Пацієнти із коінфекцією частіше подавали скарги на тяжкість та болі в області

правого підребер'я та епігастральній ділянці, що може бути обумовлено частішим виявленням супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

При оцінці даних загального аналізу крові було встановлено, що серед коінфікованих пацієнтів значно частіше виявлялась лейкопенія, а також анемія в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами. Частота виявлення лейкопенії та анемії зростали із поглибленим імунодефіциту, а їх вираженість мала прямий середньої сили кореляційний зв'язок із кількістю CD4+-Т-лімфоцитів (відповідно, $r=0,31$, $r=0,34$).

При оцінці біохімічного профілю пацієнтів було встановлено, що найвища активність печінкових ферментів визначалась у хворих із коінфекцією та вираженим імунодефіцитом.

Для хворих ХГС із поєднаною ВІЛ-інфекцією характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-режимі. Частіше виявлялись та більш вираженими серед хворих даної групи були гепато- та спленомегалія, були більш вираженими ознаки порталової гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК). Сplenомегалія виявлялась у 87,8% серед всіх коінфікованих пацієнтів та мала виражену кореляцію із рівнем CD4+Т-лімфоцитів.

Частою знахідкою були збільшені лімфатичні вузли черевної порожнини, які виявлялись у 51,4% коінфікованих пацієнтів та зворотно корелювали із їхнім рівнем CD4+Т-лімфоцитів.

Було встановлено, що вираженість фіброзу печінки була вищою серед коінфікованих хворих в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами. Так, у хворих даної групи частіше реєструвався виражений фіброз (F 3-4) – у 33 (29,7 %) проти 8 (18,2 %) моноінфікованих хворих. При розподілі пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС на підгрупи в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів було встановлено, що вираженість фіброзу печінки зростала із зниженням вмісту CD4+-Т-лімфоцитів у коінфікованих ВІЛ/ХГС. При оцінці відносного ризику прогресування фіброзу печінки до його виражених стадій (F3-4) у коінфікованих ВІЛ/ХГС з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл

підтверджено вплив зниження їх рівня на швидкість прогресування фіброзу печінки ($RR=2,1$, 95 % ДІ=1,2–3,6). При цьому відносний ризик розвитку виражених стадій фіброзу у коінфікованих хворих у порівнянні з контрольною групою становить 2,02 (95 % ДІ=0,9-4,8), що говорить про те, що наявність коінфекції ВІЛ, навіть за умови високих значень CD4+-Т-лімфоцитів пришвидшує прогресування фіброзу печінки, однак, звичайно, є не єдиним фактором ризику.

Всі пацієнти отримували комбіновану ПВТ Пег-ІФН альфа і рибавірином у відповідності з міжнародними рекомендаціями по лікуванню ХГС. ШВВ досягалася практично з однаковою частотою у хворих контрольної, І та ІІ груп. Схожа тенденція була відзначена й у досягненні РВВ: частота її досягнення була високою і становила у хворих цих груп ($p>0,05$). У ІІІ групі ШВВ і РВВ було досягнуто меншою кількістю хворих (43,7% і 53,1% відповідно).

Кінцева мета терапії – СВВ – була досягнута у 66 хворих (59,5 %) на коінфекцію ВІЛ/ХГС, що значно нижче, ніж у хворих контрольної групи (у 26 хворих – 76,5 %) за рахунок більш частішого розвитку рецидивів захворювання у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС. Найнижча частота досягнення СВВ спостерігалася у ІІІ групі. Застосування АРТ у хворих даної групи мало позитивний вплив і на ефективність лікування ХГС. Так частота досягнення СВВ у хворих ІІІ групи, які отримували АРТ, становила 50 % на противагу тим хворим, що її не отримували (35,7 %). Призначення АРТ перед початком ПВТ ХГС в інших групах суттєвого позитивного впливу не мало, частота досягнення СВВ була практично однаковою.

В кожній групі хворі з 3 генотипом вірусу відповідали на лікування краще. Найнижча частота досягнення СВВ реєструвалася у хворих ІІ та ІІІ групи, інфікованих 1 генотипом ВГС.

При оцінці біохімічної відповіді було встановлено, що найнижча частота її досягнення (так же як і вірусологічної) реєструвалася серед хворих ІІІ групи із вираженим імунодефіцитом і становила 74 %. В той час, як частота досягнення біохімічної відповіді суттєво не відрізнялась між пацієнтами І, ІІ та

контрольної групи.

Додавання адеметіоніну до схем ПВТ позитивно впливає на переносимість лікування у всіх групах, однак підвищує ефективність ПВТ тільки при високому рівні CD4+Т-лімфоцитів (>500 кл/мкл): частота досягнення СВВ при додаванні адеметіоніну досягає 81,3 % проти 60,7 % серед хворих, яким його не призначали.

У хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС в порівнянні з хворими ХГС на тлі проведення комбінованої противірусної терапії відмічається більш ранній розвиток інтерферон-обумовленої нейтропенії (на 10-12 тижні). Привертає увагу той факт, що частота виникнення нейтропенії зростає зі зменшенням рівня CD4+Т-лімфоцитів і сягає 75% в хворих із кількістю CD+Т-лімфоцитів <350 кл/мкл (на відміну від 20% серед хворих контрольної групи, $p<0,05$). У випадку розвитку нейтропенії задля її корекції призначався гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор в дозі 300 мкг п/ш один раз або двічі на тиждень (в залежності від виразності нейтропенії та клінічного статусу хворого, але не більше, ніж 20 ін'єкцій). Загальна тривалість корекції за допомогою колоніестимулюючого фактора для пацієнтів контрольної групи склала 12-14 тижнів; першої групи, незалежно від рівня CD4+Т-лімфоцитів, - 24-26 тижнів. У хворих із коінфекцією ВІЛ/ХГС, що отримували гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор, значно рідше зустрічались такі клінічні симптоми, як слабкість (у 18,8 % проти 56,3 %, $p<0,05$) та грибкові ураження ротоглотки (у 9,4 % проти 31,3 %, $p<0,05$) на відміну від тих, хто його не отримував.

ВИСНОВКИ

1) У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС із рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >350 кл/мкл клінічні ознаки перебігу ХГС не відрізнялися від таких у контрольної групи. Переважали такі симптоми як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-боловий, гепато-, спленомегалія, частота яких збільшувалася зі зниженням кількості CD4+-Т-лімфоцитів. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС зі зниженням CD4+-клітин <350 кл/мкл достовірно частіше зустрічалися такі симптоми, як шкірний висип (56,3% проти 14,7% в контрольній групі, $p<0,05$), лімфаденопатія (93,6% проти 17,7% в контрольній групі, $p<0,05$), зниження маси тіла (62,5% проти 11,8%, $p<0,05$).

2) У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС частіше реєструється виражений фіброз печінки F3-4 (29,7% серед коінфікованих проти 18,2% хворих контрольної групи) і його частота зростає з поглибленим імунодефіцитом. Так у хворих із кількістю CD4+-клітин >500 кл/мкл частота розвитку продвинутих стадій фіброзу печінки F3-F4 становила 18,2%, а у хворих з кількістю CD4+-клітин <350 кл/мкл – 46,8% ($p < 0,01$). Встановлено, що зниження CD4+-Т-лімфоцитів <350 кл/мкл є фактором, що пришвидшує прогресування фіброзу (RR=2,1, 95% ДІ=1,2-3,6).

3) При оцінці біохімічної активності запального процесу в печінці було встановлено, що найвища активність печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП та ЛФ) визначалась у хворих із коінфекцією та вираженим імунодефіцитом (кількість CD4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл). Вираженість цитолітичного синдрому корелювала з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів ($r=-0,35$). У той же час достовірної різниці між середніми значеннями ферментемії у хворих I, II та контрольної груп виявлено не було.

4) Застосування ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС та рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >350 кл/мкл має високу ефективність. Так СВВ була досягнута у 68,2% та 65,7% хворих I та II груп, що практично не відрізняється від результату в контрольній групі (76,5%). Значно нижчою є частота

досягнення СВВ (37,5%) у III групі, де також була найменша кількість хворих, що досягли швидку та ранню вірусологічну відповідь. Під час аналізу впливу генотипу ВГС на ефективність специфічної ПВТ встановлено, що в кожній групі хворі з 3 генотипом ВГС відповідали на лікування краще. Таким чином, найнижча частота досягнення СВВ реєструвалася у хворих III групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (33,3%).

5) Найчастішим побічним ефектом ПВТ ХГС була нейтропенія. Її частота корелювала зі ступенем імунодефіциту: так при високому рівні CD4+ >500 кл/мкл вона не відрізнялася від частоти її виникнення при моноінфекції ХГС (23% і 20%) і становила 75% при вираженому імунодефіциті (при рівні CD4+-клітин< 350 кл/мкл).

6) Застосування АРТ перед початком ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з вираженим імунодефіцитом (кількість CD4+<350 кл/мкл) має позитивний вплив на частоту досягнення СВВ. У хворих, які отримують АРТ, її частота склала 50%, що перевищує цей показник серед хворих, які не отримували АРТ (35,7%).

7) Додавання адеметіоніну до схем ПВТ позитивно впливає на переносимість лікування у всіх групах, однак підвищує ефективність ПВТ тільки при високому рівні CD4+T-лімфоцитів (>500 кл/мкл): частота досягнення СВВ при додаванні адеметіоніну досягає 81,3% проти 60,7% серед хворих, яким його не призначали.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 1) Проводити специфічну противірусну терапію ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з компенсованим захворюванням печінки у хворих із кількістю CD4+-клітин $>350\text{кл}/\text{мкл}$.
- 2) Перед проведенням ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в вираженим імунодефіцитом (при рівні CD4+-клітин $<350\text{ кл}/\text{мкл}$) доцільно призначати АРТ при стабільному стані хворого та відсутності опортуністичних інфекцій.
- 3) Хворим на коінфекцію ВІЛ/ХГС із вираженим астеновегетативним синдромом, пригніченням психічного стану та вираженими ознаками стеатозу печінки доцільно додавати до схем ПВТ адеметіонін (400 мг 2 рази на добу протягом 4-6 тижнів).
- 4) У випадку розвитку нейтропенії під час ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з метою її корекції рекомендується призначати гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор у дозуванні 300 мкг п/ш один 1-2 рази на тиждень (в залежності від ступеню нейтропенії та клінічного статусу хворого).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients on antiretroviral therapy / [D. Fuster, R. Planas, R. Muga та ін.]. // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2004. – №20. – C. 1293–1297.
2. Albert M. Plasmacytoid dendritic cells move down on the list of suspects: in search of the immune pathogenesis of chronic hepatitis / M. Albert, J. Decalf, S. Pol. // C. J. Hepatol.. – 2008. – №49. – C. 1069–1078.
3. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M.J. Alter. // J. Hepatol. – 2006. – №44. – C. 6–9.
4. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver [Електронний ресурс] / [R. Myers, A. Ramji, M. Bilodeau та ін.] // Can J Gastroenterol Vol 26 No 6 June 2012. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B4C6C4F8-3C0B-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf>.
5. Anderson K. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study / K. Anderson, J. Guest, D. Kimland. // Clin. Infect. Dis. – 2004. – №39. – C. 1507–1513.
6. Antiretroviral and anti-hepatitis C virus direct-acting antiviral-related hepatotoxicity / H.Han, R. Agarwal, V. Martel-Laferriere, D. Dieterich. // Clin Liver Dis.. – 2013. – №17. – C. 657–670.
7. Antibody negative HCV infection in HIV-positive individuals // [S. Georg, D. Klinzman, W. Schmidt та ін.]. // Antiviral. Therapy. – 2000. – №5. – C. 70.
8. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus [Електронний ресурс] / A.Iorio, E. Marchesini, T. Awad, L. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.bibliotecacochrane.com/PDF/CD004888.pdf>.

9. Babik J. Impact of highly active antiretroviral therapy and immunologic status on hepatitis C virus quasispecies diversity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients / J. Babik, M. Holodniy.. // J. Virol.. – 2003. – №77. – С. 1940–1950.
10. Bolondi L. Doppler ultrasound in portal hypertension / L. Bolondi, S. Gaiani, F. Piscaglia. // Current Trends in Digestive Ultrasonography. – 1997. – С. 255–284.
11. Bräu N. Chronic hepatitis C in patients with HIV/AIDS: a new challenge in antiviral therapy / N. Bräu. // J Antimicrob Chemother.. – 2005. – №56. – С. 991–995.
12. Bräu N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin / N. Bräu. // Semin Liver Dis.. – 2005. – №25. – С. 33–51.
13. Bruix J. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update [Електронний ресурс] / J. Bruix, M. Sherman // Hepatology. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/HCCUpdate2010.pdf
14. Chang K. Regulatory T. cells and the liver: a new piece of the puzzle. / K.M. Chang. // Hepatology. – 2005. – №41. – С. 700–702.
15. Chevaliez S. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes / S. Chevaliez, J. Pawlotsky. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2008. – №22. – С. 1031 – 1048.
16. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects / [A. De Luca, B. Ledergerber, M. Battegay та ін.]. // Arch. Intern. Med.. – 2002. – №162. – С. 2125–2132.
17. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis / [C. Lackner, G. Struber, B. Liegl та ін.]. // Hepatology. – 2005. – №41. – С. 1376–82.

18. Deming P. Coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: challenges and therapeutic advances. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists / P. Deming, I. McNicholl. // Pharmacotherapy. – 2011. – №31. – C. 357–368..
19. Diagnosis, management, and threatment of hepatitis C: an update / [M. Ghany, D. Strader, D. Thomas та ін.]. // Hepatology. – 2009. – №49. – C. 1335–74.
20. Dore G. The management of HIV and hepatitis C virus coinfection / G. Dore, J. Sasadensz. // Coinfection HIV & viral Hepatitis. A guide for clinical management. Australion Society for HIV Medicine Inc.. – 2005. – C. 14–19.
21. Color Doppler ultrasound of the liver circulation / [I. Grgurević, B. Boozari, M. Kujundžić та ін.]. // Lijec Vjesn.. – 2009. – C. 211–217.
22. Connolly A. Levels of serum markers of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection according to HIV status and antiretroviral use / A. Connolly, J. Turner, M. Núñez. // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2011. – №27. – C. 719–725.
23. Determinants of the quantity of hepatitis C virus RNA / [D. Thomas, J. Astemborski, D. Vlahov та ін.]. // J. Infect. Dis.. – 2000. – №181. – C. 844–851.
24. Does hepatitis C viremia or genotype predict the risk of mortality in individuals co-infected with HIV? / [J. Rockstroh, L. Peters, D. Grint та ін.]. // J Hepatol.. – 2013. – №59. – C. 213–220.
25. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa- 2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection / [M. Opravil, J. Sasadeusz, D. Cooper та ін.]. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.. – 2008. – №47. – C. 36–49.
26. Effect of GSTM1-Polymorphism on Disease Progression and Oxidative Stress in HIV Infection: Modulation by HIV/HCV Co-Infection and Alcohol Consumption [Електронний ресурс] / [M. Parsons, A. Campa, S. Lai та ін.] // J AIDS Clin Res.. –

2013. – Режим доступу до ресурсу:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887471/pdf/nihms539342.pdf>.

27. Effect of Micronutrient Supplementation on Disease Progression in Asymptomatic, Antiretroviral-Naive, HIV-Infected Adults in Botswana A Randomized Clinical Trial / [M. Baum, A. Campa, S. Lai та ін.]. // JAMA. – 2013. – C. 2154–2163.
28. Efficacy and safety of combination therapy with interferon alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients / [A. Landau, D. Batisse, J. Van Huyen та ін.]. // AIDS. – 2000. – №14. – C. 839–844.
29. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients with advanced immunosuppression / [J. Mira, A. Gutierrez-Valencia, L. Gil Ide та ін.]. // Clin. Infect. Dis.. – 2009. – №49. – C. 84–91.
30. Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfected patients: role of comorbidities and physicians' perceptions / [M. Winnock, F. Bani-Sadr, E. Pambrun та ін.]. // HIV Med.. – 2013. – №14. – C. 430–436.
31. Hadigan C. Hepatitis C virus infection and coinfection with human immunodeficiency virus: challenges and advancements in management / C. Hadigan, S. Kottilil. // JAMA.. – 2011. – №306. – C. 294–301.
32. Hagan L. Best strategies for global HCV eradication / L. Hagan, R. Schinazi. // Liver Int.. – 2013. – №33. – C. 68–79.
33. Hajarizadeh B. Epidemiology and natural history of HCV infection / B. Hajarizadeh, J. Grebely, G. Dore. // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. – №10. – C. 553–562.
34. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality [Електронний ресурс] / [N.

Mühlberger, R. Schwarzer, B. Lettmeier та ін.] // BMC Public Health. – 2009. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/34>.

35. Hepatitis B and hepatitis C in EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS progression and response to HAART / [J. Rockstroh, D. Konopnicki, V. Soriano та ін.]. // Presented at: 11th Conference on Retroviruses and opportunistic infections. San Francisco, Calif; February 8—11.— 2004. – Abstract 799.

36. Hepatitis C virus/HIV coinfection and responses to initial antiretroviral treatment / [L. Hua, J. Andersen, E. Daar та ін.]. // AIDS.. – 2013. – №27. – С. 2725–2734.

37. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications / [V. Soriano, J. García-Samaniegoa, R. Rodríguez-Rosado та ін.]. // Journal of Hepatology. – 1999. – №31. – С. 119–123.

38. Hepatitis C and progression of HIV disease / [M. Sulkowski, R. Moore, S. Mehta та ін.]. // JAMA. – 2002. – №288. – С. 199–206.

39. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease?/ [John M., Flexman J., French M.A.] // AIDS.- 1998,- Vol. 12 (17).- P. 2289-2293.

40. Hepatitis C virus load in associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs/ [Daar E.S., Lynn H., Donfield S. et al.] //J. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 183.— R 589-595.

41. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C / [J. Garcia-Samaniego, M. Rodriguez, J. Berenguer та ін.]. // Am. J. Gastroenterol.. – 2001. – №96. – С. 179–183.

42. Hepatocellular carcinoma in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus / [D. Dimitroulis, S. Valsami, E. Spartalis та ін.]. // World J Hepatol.. – 2013. – №5. – С. 323–327.

43. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical finding / [G. Barbaro, G. Di Lorenza, A. Asti ta ih.]. // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – №97. – C. 2198–2205.
44. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients / [R. Labarga, V. Soriano, M. Vispo ta ih.]. // J. Infect. Dis.. – 2007. – №196. – C. 670–676.
45. Histological response to pegIFNalpha-2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection / [E. Lissen, N. Clumeck, R. Sola ta ih.]. // AIDS. – 2006. – №20. – C. 2175–2181.
46. HIV infection increases HCV-induced hepatocyte apoptosis / [J. Jang, R. Shao, W. Lin ta ih.]. // J Hepatol.. – 2011. – №54. – C. 612–620.
47. HLA-E variants are associated with sustained virological response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients on hepatitis C virus therapy / [M. Guzmán-Fulgencio, J. Berenguer, N. Rallón ta ih.]. // AIDS. – 2013. – №27. – C. 1231–1238.
48. Hospitalized HIV-HCV coinfectied patients. A French national survey made in June 2001 / [D. Salmon-Ceron, P. Gouezel, E. Delarocque-Astagneau ta ih.]. // Medecine et maladies infectieuses. – 2003. – №33. – C. 78—83.
49. Human immunodeficiency virus and hepatitis C infections induce distinct immunologic imprints in peripheral mononuclear cells / [S. Kottilil, M. Yan,, K. Reitano ta ih.]. // Hepatology. – 2009. – №50. – C. 34–45.
50. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis / [B. Soto, A. Sanchez-Quijano, L. Rodrigo ta ih.]. // J. Hepatology. – 1997. – №26. – C. 1–5.
51. Hwang S. Hepatitis C virus infection: an overview / S. J. Hwang. // J. Clin. Microbiol. Immunol. Infect.. – 2001. – C. 227–234.
52. Immune recovery is associated with persistant rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected

subjects / [R. Chung, S. Evans, Y. Yang ta ih.]. // AIDS. – 2002. – №16. – C. 1915–1923.

53. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin / [M. Núñez, A. Ocampo, K. Aguirrebengoa ta ih.]. // J Viral Hepat.. – 2008. – №15. – C. 363–369.

54. Incidence of and risk factors for sever hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy / [F. Wit, G. Wever, J. Weel ta ih.]. // J. Infect. Dis.. – 2002. – №186. – C. 23—31.

55. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with human immunodeficiency virus type 1/ Italian Study Group for HCV Infection in Children / [P. Tovo, E. Palomba, G. Ferraris ta ih.]. // Clin. Infect. Dis.. – 1997. – №25. – C. 1121–1124.

56. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy / [J. Rockstroh, A. Mocroft, V. Soriano ta ih.]. // Journal of Infectious Diseases. – 2005. – №192. – C. 992—1002.

57. Ingiliz P. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression / P. Ingiliz, J. Rockstroh. // 46. Curr Opin HIV AIDS.. – 2015. – №10. – C. 303–308.

58. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: re=ationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease / M.Eyster, M. Fried, A. Di Bisceglie, J. Goedert. // Blood. – 1994. – №84. – C. 1020–1023..

59. James P. Optimizing hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus (HCV) coinfected patients: Analysis of HCV viral kinetics on treatment. / P. James, D. Wong. // Can J Infect Dis Med Microbiol.. – 2012. – №23. – C. 31–35.

60. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol / [D. Salmon-Ceron, C. Lewden, P. Morlat P ta ih.]. // Journal of Hepatology. – 2005. – №42. – C. 799—805.

61. Liver Enzyme Alterations in HCV-Monoinfected and HCV/HIV-Coinfected Patients / [K. Langohr, A. Sanvisens, D. Fuster та ін.]. // Open AIDS J.. – 2008. – №2. – C. 82–88.
62. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients / [Y. Benhamou, M. Bochet, V. Di Martino та ін.]. // Hepatology. – 1999. – №30. – C. 1054–1058.
63. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / [R. Weber, C. Sabin, N. Friis-Moller та ін.]. // Arch. Intern. Med.. – 2006. – №166. – C. 1632—1641.
64. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 study) / [E. Rosenthal, G. Pialoux, N. Bernard та ін.]. // J. Viral Hepat. – 2007. – №14. – C. 183–188.
65. Lymphocytopenia in HIV-infected patients ongoing interferon therapy for chronic hepatitis C / [V. Soriano, R. Bravo, J. Garcia-Samaniego та ін.]. // AIDS. – 1994. – №8. – C. 1621–1622.
66. Maier I. Hepatitis C and HIV co-infection; a review / I. Maier, G. Wu. // World J Gastroenterol. – 2002. – №15. – C. 577–579.
67. Management and treatment of hepatitis C virus in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection: A practical guide for health care professionals / [P. Côté, J. Baril, M. Hébert та ін.]. // Can J Infect Dis Med Microbiol. ... – 2007. – №18. – C. 293–303.
68. Management and treatment of chronic hepatitis C in HIV patients / P. Barreiro, E. Vispo, P. Labarga, V. Soriano. // Semin Liver Dis.. – 2012. – №32. – C. 138–146.
69. Management of hepatitis C. A national clinical guideline [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.

70. Managing HCV/HIV coinfection / [F. Danish, S. Koul,, F. Subhani ta ih.]. // Indian J Sex Transm Dis.. – 2009. – №30. – C. 120–121.
71. Measurement of normal portal venous blood flow by Doppler ultrasound / [H. Brown, M. Halliwell, R. Qamar ta ih.]. // Gut.. – 1989. – C. 503–509.
72. Mendes-Corrêa M. Management of HIV and hepatitis virus coinfection / M. Mendes-Corrêa, M. Núñez. // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2010. – №15. – C. 2497–2516.
73. Mitochondrial toxicity is associated with virological response in patients with HIV and hepatitis C viruscoinfection treated with ribavirin and highly active antiretroviral therapy / [T. Reiberger, L. Kosi, J. Maresch ta ih.]. // J Infect Dis.. – 2010. – №202. – C. 156–60.
74. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine / [Cacoub R, Geffray L, Rosenthal E. et al.] // Clin. Infect. Dis.- 2001.- Vol. 32.- P. 1207-1214.
75. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) / [E. Rosenthal, M. Poiree, C. Pradier ta ih.]. // AIDS. – 2003. – №17. – C. 1803–1809.
76. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis / [S. Darby, D. Ewart, P. Giangrande ta ih.]. // Lancet. – 1997. – №350. – C. 1425–1431.
77. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV transmission / [A. Zanetti, E. Tanzi, S. Paccagnini ta ih.]. // Lancet. – 1995. – №395. – C. 289–291.
78. Operskalski Eva A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies / A. Operskalski Eva, A. Kovacs. // Curr HIV/AIDS Rep. – 2011. – №8. – C. 12–22.

79. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients / [F. Torriani, M. Rodriguez-Torres,, J. Rockstroh ta ih.]. // The New England Journal of Medicine. – 2004. – №351. – C. 438—450.
80. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons / [R. Chung, J. Andersen, P. Volberding ta ih.]. // Chung RT et al. The New England Journal of Medicine,. – 2004. – №351. – C. 451—459.
81. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfected patients / [M. Laguno, J. Murillas, J. Blanco ta ih.]. // AIDS. – 2004. – №18. – C. 27—36.
82. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIVinfected patients: a randomized controlled trial. / [F. Carrat, F. Bani-Sadr, S. Pol ta ih.]. // JAMA. – 2004. – №292. – C. 2839—2848..
83. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study / [D. Thomas, S. Villiano, K. Riester ta ih.]. // J. Infect. Dis.. – 1998. – №177. – C. 1480—1488.
84. Petrovic L. HIV/HCV coinfection: histopathologic findings, natural history,fibrosis, and impact of antiretroviral treatment: a review article / L. Petrovic. // Liver International. – 2007. – C. 598—606.
85. Poles M. Hepatitis C Virus/Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Clinical Management Issues / M. Poles, D. Dieterich. // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – №31. – C. 154—61.
86. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine / [F. Saillour, F. Dabis, M. Dupon ta ih.]. // BMJ. – 1996. – №313. – C. 461—464.
87. Preclinical characterization of PF-00868554, a potent nonnucleoside inhibitor of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase / [S. Shi, K. Herlihy, J. Graham ta ih.]. // Antimicrob. Agents. Chemother.. – 2009. – №53. – C. 2544—2552.

88. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus / K.Sherman, S. Rouster, R. Chung, N. Rajacic3. // Journal of Infectious Diseases. – 1991. – №163. – C. 414—415.
89. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus / [P. Hayashi, N. Flynn, S. McCurdy та ін.]. // Journal of Medical Virology. – 1991. – №33. – C. 177—180.
90. R1626 plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin / [P. Pockros, D. Nelson, E. Godofsky та ін.]. // Hepatology. – 2008. – №48. – C. 385—397.
91. Rate and predictors of success in the retreatment of chronic hepatitis C virus in HIV/ hepatitis C Virus coinfecte patients with prior nonresponse or relapse / [R. Labarga, E. Vispo, P. Barreiro та ін.]. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.. – 2010. – №53. – C. 364—368.
92. Relapses of chronic hepatitis C in HIV-infected who responded to interferon therapy / [V. Soriano, R. Bravo, J. Garcia-Samaniego та ін.]. // AIDS. – 1997. – №11. – C. 400—401.
93. Response- guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecte with HIV: a pilot trial / [E. Van den Eynde, M. Crespo, J. Esteban та ін.]/// Clin. Infect. Dis.. – 2009. – №48. – C. 1152—1159.
94. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfecte drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study. / [C. Smit, C. van den Berg, R. Geskus та ін.]. // J Acquir Immune Defic Syndr.. – 2008. – №47. – C. 221—225.
95. Risk of liver decompensation among HIV/hepatitis C virus-coinfecte individuals with advanced fibrosis: implications for the timing of therapy / [J. Macías, M. Márquez, F. Téllez та ін.]. // Clin Infect Dis.. – 2013. – №57. – C. 1401—1408.

96. Robust antiviral activity of R1626, a novel nucleoside analog: a randomized, placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis / [S. Roberts, G. Cooksley, G. Dore ta ih.]. // Hepatology. – 2008. – №48. – C. 398—406.
97. Rockstroh J. F12/4: influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EUROSIDA Cohort. / J.K. Rockstroh. // Ninth European AIDS Conference (EACS): 1st EACS Resistance and Pharmacology Workshop, Warsaw, 25—29 October 2003.
98. Rotman Y. Coinfection with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus: Virological, Immunological, and Clinical Outcomes / Y. Rotman, T. Jake Liang. // JOURNAL OF VIROLOGY. – 2009. – C. 7366–7374.
99. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections / [K. Sherman, J. O'Brien, A. Gutierrez ta ih.]. // J. Clin. Microbiol.. – 1993. – №31. – C. 2679–2682.
100. Saverymuttu S. Ultra-soundscanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis / S. Saverymuttu, A. Joseph, J. Maxwell. // Brit. Med. J.. – 1986. – C. 13–15.
101. Scoult L. M. Doppler ultrasound clinical application / Scoult L. M., Zavin M. L., Taylor K. J. W. // Radiology. - 1990. - Vol. 174. - C. 309-319.
102. Seeff L. B. Natural history of chronic hepatitis C / Seeff L. B.// Hepatology. – 2002. – Vol. 36, N. 5, suppl. 1. – C. 35-46.
103. Sulkowski M. HCV therapy in HIV-infected patients / M.S. Sulkowski. // Liver Int.– 2013. – №33. – C. 63–67.
104. The Accuracy of Sonography in Predicting Steatosis and Fibrosisin Chronic Hepatitis C / [C. Chen, S. Lin, C. Yang ta ih.]. // Dig. Dis. Sci. – N 6. – 2008. – C. 1699–1706.
105. The association of cytopenias and weight loss with hepatitis C virus virologic response in HIV/HCV-coinfected patients treated with PEG-IFN and RBV /

J.Slim, D. Mildvan, J. Han, E. Korner. // J Int Assoc Provid AIDS Care.. – 2013. – №12. – C. 354–62.

106. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy / [D. Melvin, J. Lee, E. Belsey та ін.]. // AIDS. – 2000. – №14. – C. 463—465.

107. The incidence, predictors and management of anaemia and its association with virological response in HCV / HIV-coinfected persons treated with long-term pegylated interferon alfa 2a and ribavirin / [A. Butt, T. Umbleja, J. Andersen, та ін.]. // Aliment Pharmacol Ther.. – 2011. – №33. – C. 1234–1244.

108. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study / [V. Di Martino, P. Rufat, N. Boyer та ін.]. // Hepatology. – 2001. – №34. – C. 1193–1199.

109. Thomas D. HIV/HCV coinfection: comorbidity and clinical implications / D.L. Thomas. // Advanced Studies in Medicine. – 2005. – №5. – C. 352–355.

110. Vogel M. The treatment of chronic hepatitis C virus infection in HIV co-infection / M. Vogel, J. Rockstroh // Eur J Med Res.. – 2009. – №14. – C. 507–515.

111. World Health Organization. Hepatitis C - global surveillance update // Wkly. Epidemiol. Rec.. – 2000. – №75. – C. 17–28.

112. Блохина Н.П. Клинические аспекты гепатита С у ВИЧ-инфицированных. – Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информационный бюллетень. – 2003. – 32 с.

113. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюллетень. №41. – Київ, 2014.

114. Вірусні гепатити і рак печінки // за ред. Андрейчина М.А. – ТДМУ Укрмедкнига, 2010 рік – 188 с.

115. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации.— М: ГОЭТАР-Медиа, 2006.- С. 16-20.

116. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни в 3-х тт. - "Здоров'я", К.- 2000.- т1.- 854 с.
117. Возианова Ж.И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С / Возианова Ж. И., Голубовская О. А. // Журнал академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 484-495.
118. Возіанова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // Журнал практичного лікаря. – 2002. - №6. – С. 7-14.
119. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. – Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. – 53 с. – режим доступа: www.who.int.ru
120. Гепатит С як загальномедична проблема/ Гураль А.А., Сергеєва В.Ф., Марієвський В.Ф. та ін.// "Інфекційні хвороби — загальномедична проблема" Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль, "Укрмедкнига". – 2006. – С. 463-464.
121. Голубовська О.А. Можливості неінвазивного контролю за ефективністю терапії хворих на хронічний гепатит С// Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наук. праць Гол. військ. мед. клін. центру«ГВКГ» МО України. Вип.15. Київ, 2010,с. 61–64.
122. Громашевская Л.Л. Биохимические исследования при гепатите С: решенные и нерешенные проблемы// Лаб. диагностика.-1998.-№3.-С.3-8
123. Громашевская Л.Л. Особенности биохимических исследований при вирусных гепатитах В и С: прошлое, настоящее и будущее// Лаб. диагностика.- 2001.-№3.- С. 3-10
124. Громашевская Л.Л., Пинский Л.Л Нарушения метаболических процессов в внеклеточном матриксе, их регуляции при развитии фиброза печени// Лабораторная диагностика.-2004.-N4.-C.3-8

125. Давидюк І. О. . Клініко-діагностичні особливості перебігу хронічного гепатиту С у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13 "інфекційні хвороби" / Давидюк Ірина Олександрівна – Київ, 2013. – 16 с.
126. Інфекційні хвороби за ред. Голубовської О.А. ВСВ Медицина, 2012 рік.
127. Канестри М.Р. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией//Дисс. канд. мед.наук.-Москва.-2001.-31 с.
128. Карпов В.В. Хронический гепатит С//Иммунопатол., аллергол., инфектол.- 2000.2.-С.55-74.
129. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К. : МОРИОН, 2002. — 160 с
130. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. - К.: МОРИОН, 2002. – 640 с.
131. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДЕ. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ // Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.
132. Муляр Н.Ф. Хронический вирусный гепатит у ВИЧ-инфицированных // Материалы VI Российского съезда врачей инфекционистов 29—31 октября 2005 г. М,— С. 51.
133. Онищенко Г.Г. Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжается// Вакцинация,— 2001,— № 2 (14).— С. 8—9.
134. Пат. №32829 України, (51) МПК А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень васкуляризації печінкової паренхіми у хворих на хронічний гепатит С / Голубовская О. А. ; заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. - u200803500 ; заявл. 19.03.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. №10.

135. Парентеральні вірусні гепатити, посібник за ред. Дзюблік І.В., Київ, 2005 рік.
136. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств : метод. рек. / Чубенко А. В., Бабич П. Н., Лапач С. Н., [и др.] - К. : Издательский дом «Авиценна», 2003. - 60 с.
137. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит//М.: Медицина.-2002.-384 с.
138. Степанов Ю.М. Раціональна гематологія – Дніпропетровськ, 2005 рік
139. Телегін Д.Є. Сучасний стан проблеми хронічного гепатиту В: досягнення і перспективи// Здоров'я України, 3(29) за вересень 2013 року, 62-63.
140. Федорченко С.В. Хронічна HCV-інфекція. – Київ, Медицина, 2010 рік
141. Шахгильдян В.И. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: проблемы и стратегия лечения / В.И. Шахгильдян //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 2003. - №1 (16). - С. 11-13.
142. Шкондіна О. Ф. Особливості перебігу хронічного гепатиту С в залежності від генотипу віrusу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13 "інфекційні хвороби" / Шкондіна Олена Феліксівна – Київ, 2008. – 25 с.