

Abstract

O. A. Golubovska,  
V. I. Vysotskyi,  
*Bogomolets National Medical Uni-  
versity, Kyiv, Ukraine*

SOME ASPECTS OF MANAGEMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH PATHOLOGY OF DIGESTIVE SYSTEM IN CONTEXT OF FAMILY MEDICINE PRACTICE

**Introduction.** In the current situation of the HIV-infection epidemic, every 100-th citizen of Ukraine aged between 15 and 49 is infected with HIV. It is one of the highest rates among countries in the European Region. The issue of retaining HIV-positive patients in the medical surveillance system and support for adherence to ART treatment are becoming particularly relevant. At the same time, the comorbidity of HIV-infection with digestive system lesion is one of the main elements of pathological changes, both in the progression of HIV infection and in the occurrence of various complications leading to interruptions or failure to receive continuous antiretroviral therapy (ART).

**The purpose of the study** is to examine the features of the digestive system lesions of HIV-infected patients and their impact on the effectiveness of antiretroviral therapy.

**Materials and methods.** The study was conducted on randomly selected 215 HIV-infected patients in compliance with the bioethical and scientific standards, in accordance with industry standards and clinical guidelines approved by the Ministry of Health of Ukraine.

**Results and Discussion.** Patients were divided into two comparison groups: the main group (MG) had 158 (73.5%) of HIV-infected persons with pathology of the digestive system, the controlled group (CG) had 57 (26.5%) of HIV-infected patients with no signs of gastric lesions of the gastrointestinal tract. Among the lesions of the digestive system in HIV-infected patients, hepatitis of viral and/or toxic genesis, chronic inflammatory diseases of the esophagus and gastroduodenal zone, chronic pancreatitis and cholecystitis were most often observed. In 61.4%, the pathology of the digestive tract was combined. When evaluating the efficacy of ART, no statistical difference was found between MG and CG in the frequency of the virologic response and the level of viral load at the beginning of the study and at 6 months of follow-up. However, MG patients had a worse immunologic response compared to CG, they were significantly more likely to switch the initial ART regimen, have breaks in treatment and development of adverse reactions. Patients treated for comorbid digestive system disorders had ART replacements less frequently and after 6 months of treatment they had an average level of CD4 + lymphocytes, which corresponded to the normal value.

**Conclusions.** A significant majority of the examined patients with HIV-infection had digestive system lesions (73.5%). HIV-infected patients with digestive system pathology had more treatment interruptions, switch of ART regimens, and a worse immunological response, compared with the controlled group. Untreated diseases of the digestive system could be predictors of an increased break rate of ART, switch of treatment regimens, and decreased treatment efficacy. The introduction of an integrated, patient-oriented approach to the management of these nosologies in family medicine practice is proposed.

**Keywords:** HIV infection, digestive system, chronic viral hepatitis, family medicine.

Corresponding author: vysotskyiv@gmail.com

#### Резюме

О. А. Голубовська,  
В. І. Висоцький,  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
Київ, Україна

#### ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ В КОНТЕКСТІ ПРАКТИКИ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

**Вступ.** В сучасних умовах епідемії ВІЛ-інфекції, коли кожен сотий громадянин України у віці від 15 до 49 років інфікований ВІЛ, що є одним із найвищих показників серед країн Європейського регіону, набувають особливої актуальності питання утримання ВІЛ-позитивних пацієнтів у системі медичного нагляду та підтримки прихильності до лікування АРТ. Разом з тим, коморбідність ВІЛ-інфекції із ураженнями органів травної системи є одним з основних елементів патологічних змін як прогресування ВІЛ-інфекції, так і виникнення різноманітних ускладнень, що призводять до перерв чи відмов отримання безперервної антиретровірусної терапії (АРТ). **Мета роботи** – вивчення особливостей уражень органів травної системи ВІЛ-інфікованих пацієнтів та їх вплив на ефективність проведення антиретровірусної терапії.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження рандомізовано відібраних 215 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з дотриманням вимог біоетичних норм та наукових стандартів, згідно з галузевими стандартами та клінічними настановами, затвердженими наказами МОЗ України.

**Результати і їх обговорення.** Пацієнти були розподілені на дві групи порівняння: основну групу (ОГ) склали 158 (73,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб з патологією травної системи, контрольну групу (КГ) – 57 (26,5 %) ВІЛ-інфікованих без ознак ураження шлунково-кишкового тракту. Серед уражень органів травлення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастіше спостерігалися гепатити вірусного та/або токсичного генезу, хронічні запальні хвороби стравоходу та гастродуоденальної зони, хронічні панкреатит та холецистит. У 61,4 % патологія травного тракту мала комбінований характер. При оцінці ефективності АРТ не виявлено статистичної різниці між ОГ та КГ по частоті вірусологічної відповіді та рівню вірусного навантаження на початку дослідження та через 6 місяців спостереження, проте хворі ОГ мали гіршу імунологічну відповідь у порівнянні з КГ, у них достовірно частіше була заміна стартової схеми АРТ, перерви в лікуванні та розвиток побічних реакцій. Пацієнти, що отримували лікування коморбідних захворювань травної системи, рідше

мали заміни схем АРТ та через 6 міс. лікування мали середній рівень CD4+ лімфоцитів, який відповідав нормальним значенням.

**Висновки.** Переважна кількість обстежених пацієнтів з ВІЛ інфекцією мали ураження травної системи (73,5 %). ВІЛ-інфіковані пацієнти з патологією травної системи мали більшу кількість перерв в лікуванні, заміні АРТ і гіршу імунологічну відповідь, у порівнянні з контрольною групою, а не проліковані хвороби травної системи можуть бути предиктором збільшення частоти перерв в АРТ, заміні її схем та зниження ефективності лікування. Пропонується впровадження інтегрованого, пацієнт-орієнтованого підходу до ведення цих нозологій в практиці сімейної медицини.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, травна система, хронічні вірусні гепатити, сімейна медицина.

**Автор, відповідальний за листування:** [vysotskyiv@gmail.com](mailto:vysotskyiv@gmail.com)

## Вступ

Одним з пріоритетних завдань державної політики України у сфері охорони здоров'я та соціального розвитку є протидія поширенню захворювань з найбільшим негативним соціально-демографічним та економічним впливом, згідно з Державною стратегією протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року. Ці та поєднані з ними захворювання формують основний тягар інфекційних хвороб в нашій країні, призводять до тяжких наслідків для здоров'я громадян, втрати працездатності та передчасної смертності, обумовлюють появу множинних коморбідних станів та захворювань, а також мають прямий вплив на зниження якості та тривалості життя [1]. Кількість нових випадків інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та смертей від синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) продовжує зростати в єдиному регіоні у світі, а саме регіоні Східної Європи та Центральної Азії, до якого територіально належить і Україна. На сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції в Україні переважно уражаються особи працездатного віку із зростанням частки нових випадків захворювання у віковій групі старше 50 років. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, в нашій країні на початок 2018 р. проживало 244000 ВІЛ-позитивних людей, з одним із найвищих показників інфікування ВІЛ серед країн регіону, а саме кожного сотого громадянина України у віці від 15 до 49 років [2].

Разом з тим, встановлено, що ураження органів травної системи є одним з основних елементів патологічних змін прогресування ВІЛ-інфекції з погіршенням імунного статусу, а пока-

зники CD4, CD8 та ВН ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначають різноманітність і вираженість клінічних симптомів, внаслідок ураження органів шлунково-кишкового тракту. У зв'язку з цим, рекомендовано оцінювати імунограми ВІЛ-інфікованих пацієнтів не лише в контексті визначення імунного статусу і активності вірусу, але й для прогнозування та / або попередження виникнення гастроентерологічної патології та її симптоматики у ВІЛ-інфікованих. Патогенетично ураження травної системи при ВІЛ-інфекції може бути викликано як прямим впливом вірусу на шлунково-кишковий тракт та опортуністичними інфекціями, так і опосередкованим впливом в процесі хронічної системної запальної реакції і імунодефіцитного стану, а також може бути результатом тривалого прийому лікарських препаратів (антибіотики, протигрибкові препарати та ін.). Крім цього, наявність ВІЛ у людини не виключає появи або прогресування коморбідних захворювань травної системи. Все це може призводити до ускладнень та перерв або відмови отримання безперервної антиретровірусної терапії (АРТ) [3]. Порушення нормального функціонування лімфоїдної тканини кишечника і його мікрофлори вважається важливим прогностичним фактором прогресування ВІЛ-інфекції. Лімфоїдна тканина кишечника інфікується на ранніх стадіях зараження ВІЛ, що поступово призводить до порушення архітектоники і функцій цієї системи органів, вірусні частинки виявляються в фолікулярних дендритних клітинах, що відбивається на імунній відповіді. Підкреслюється, що лікування уражень шлунково-кишкового тракту при ВІЛ-інфекції являє собою складну область терапії, яка вимагає особливих підходів і мультидисциплінарної взаємодії [4].

Важливо, що структурні та функціональні порушення роботи шлунково-кишкового тракту пов'язані також з наявністю дисбіотичної кишкової спільноти в ході ВІЛ-інфекції, ураженням слизової оболонки, мікробною транслокацією та периферичною імунною активацією. Так, від стану метаболічної активності мікробів травного тракту залежить і необхідність нових терапевтичних підходів для корекції функції мікробіоти шлунково-кишкового тракту. Ряд авторів підкреслюють важливість розробки нових технологій вивчення ключових бактерій та механізмів тривалої терапії на основі мікробіомів, що впливають на імунітет слизової кишківника та стан всієї травної системи при ВІЛ-інфекції. Тобто, стратегії, спрямовані на одночасне відновлення ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, подавлення реплікації вірусу, зменшення кількості резервуарів ВІЛ у пацієнтів, а також на виправлення імунного дисбалансу слизової оболонки та метаболізму кишківника, вбачаються перспективними і ключовими для успіху зусиль з лікування ВІЛ-інфекції [5, 6].

Хвороби органів травлення (ХОТ) в Україні у загальній структурі поширеності за класами хвороб серед усього населення займають 3-є місце (9,8 %), у структурі захворюваності – 7-е місце (4,1 %). Індекс накопичення хвороб за класом ХОТ серед дорослого населення України за 4 роки зріс на 3,4 %. Основними нозологіями, що формують поширеність та захворюваність ХОТ, є гастрит і дуоденіт (23,7 %), хронічний холецистит і холангіт (21,1 %), виразкова хвороба (13,3 %), хвороби підшлункової залози (14,4 %). Враховуючи, що від гастроентерологічних захворювань страждають всі вікові групи населення, а більшість пацієнтів знаходиться в працездатній групі, підкреслюється медико-соціальна актуальність захворювань органів травлення та їх вплив на необхідність посилення організаційних стратегій охорони здоров'я [7, 8].

Відмічається позитивний факт результативного виконання ряду завдань Загальнодержавної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 рр. [9] в частині забезпечення доступу до безперервної антиретровірусної терапії (АРТ) для 100 відсотків пацієнтів на ВІЛ-інфекцію, які цього потребують, із збільшенням вдвічі, порівняно з 2013 р., кількості ВІЛ-інфікованих осіб, що знаходяться на АРТ, з 55,8 до 102,4 тисяч осіб (ціль – 118 тисяч). Разом з тим, варто зазначити, що в Україні залишається значний відсоток ВІЛ-інфікованих людей (ЛЖВ), які недостатньо охоп-

лені доглядом для забезпечення ефективного лікування. Не вдалось поки що досягти 100 % охоплення медико-соціальними послугами ВІЛ-позитивних людей, які перебувають на обліку в закладах охорони здоров'я. Хоча відсоток ЛЖВ, які пройшли медичний нагляд у 2018 році, збільшився до 82,5 %, порівняно з 74,9 % у 2013 році, але майже 18 % пацієнтів з різних причин не відвідали впродовж 2018 року медичний заклад. Погіршилась також ситуація із забезпеченням надання комплексу послуг з догляду і підтримки для ЛЖВ: відсоток охоплених цими послугами дорослих, які живуть з ВІЛ, зменшився з 55,3 % до 35,9 %, дітей – з 82,8 % до 23,4 % (ціль для усіх вікових груп ЛЖВ – 100 %), хоча догляд та підтримка дуже важливі для утримання ВІЛ-позитивних пацієнтів у системі медичного нагляду та підтримки прихильності до лікування АРТ [10].

Враховуючи це, особливо важливою стає проблема підвищення ефективності лікування, проведення своєчасного і ефективного моніторингу та супроводу лікування, контроль за побічними реакціями, лікування як опортуністичних інфекцій, так і інших соматичних станів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що передбачається стратегічними та оперативними цілями Державної стратегії протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам до 2030 року в частині забезпечення всебічного доступу до лікування ВІЛ-інфекції [1].

Зважаючи на частоту коморбідності ВІЛ-інфекції із захворюваннями органів травної системи, актуальним питанням залишається вивчення можливих ризиків ускладнень, перерв чи відмов від отримання безперервної АРТ внаслідок гастропатології, поширеної в Україні, що дуже важливо для попередження порушень прихильності ВІЛ-позитивних пацієнтів до лікування АРТ.

Беручи до уваги вищезазначене, для покращення постійного доступу до безперервного лікування АРТ для усіх хворих на ВІЛ-інфекцію, які цього потребують, ще більше зростає значення децентралізації надання ВІЛ-сервісних послуг до рівня закладів первинної медичної допомоги (ПМД), саме на яких покладено забезпечення постійної, координованої та всебічної медичної допомоги для всіх категорій пацієнтів, незалежно від їх пацієнтів та нозології захворювання [11]. Що стає особливо важливим, беручи до уваги точку зору Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо необхідності

значного розширення функцій та посилення ролі сімейного лікаря, як ключової фігури надання первинної медичної допомоги (ПМД) в усіх країнах світу [12].

В контексті реалізації завдань протидії поширення ВІЛ-інфекції в умовах реформування системи охорони здоров'я України на сімейного лікаря покладається здійснення медичного обслуговування населення також із питань ВІЛ-інфекції та супутньої патології, безпосередньо пов'язаних з наданням ПМД, відповідно до наказу МОЗ України № 504 від 19.03.2018 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги», який визначає завдання, зміст і вимоги щодо організації та забезпечення надання ПМД в Україні. Глобальна конференція з первинної медико-санітарної допомоги в м. Астані, Казахстан у жовтні 2018 року схвалила нову декларацію, яка підкреслила критично важливу роль ПМД у всьому світі та відновила політичну підтримку первинної медичної допомоги з боку урядів, неурядових організацій, професійних організацій, наукових шкіл та глобальних організацій охорони здоров'я та розвитку [13]. Так, Адміністрація США з ресурсів і служб охорони здоров'я (HRSA) наголошує на важливості ПМД надавати скоординовану та всебічну інтегровану допомогу, а також управляти численними потребами пацієнтів у сфері охорони здоров'я, в тому числі тестування на вірусні гепатити, вакцинації, іншу профілактику, догляд та лікування саме на рівні ПМД, що може збільшити доступ до лікування та покращити результати здоров'я для пацієнтів груп ризику та пацієнтів із хронічною інфекцією [14]. Зазначається важливість впровадження Національних політик тестування на гепатит В у закладах ПМД для підвищення якості діагностики конкретного пацієнта та подальшого вивчення всіх його потреб у точці діагностики [15].

Враховуючи, що ВІЛ-інфекція стала хронічною хворобою з майже нормальною тривалістю життя при умові отримання АРТ, сімейні лікарі ПМД в США зазвичай надають довгострокову комплексну всебічну допомогу особам із ВІЛ-інфекцією, добре розуміючи вплив діагнозу ВІЛ-інфекції пацієнта на членів його сім'ї та їх оточення [16]. Ряд авторів підкреслюють, що більш активне залучення пацієнтів груп ризику та працівників ПМД до лікування, точкове тестування на гепатити В і С та впорядковані алгоритми управління гепатитом С, такі як усунення потреби в генотипізації, ще більше сприятимуть

ефективному моделюванню догляду за пацієнтом та громадою [17].

Профілактика та управління коінфекцією вірусних гепатитів є важливими для зменшення захворюваності та смертності. Новіші варіанти лікування, як правило, становлять менший ризик значної системної токсичності і краще переносяться. Сімейні лікарі, які опікуються хворими на ВІЛ-інфекцію, відіграють ключову роль у виявленні та лікуванні багатьох із хронічних гастроентерологічних ускладнень у таких пацієнтів. Крім того, багато пацієнтів з ВІЛ-інфекцією приймають препарати, які взаємодіють із антиретровірусними препаратами, що часто застосовуються (наприклад, безрецептурні антациди, інгібітори протонної помпи, антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну), тому необхідний ретельний огляд всіх ліків, що приймає ВІЛ-позитивний пацієнт [18]. Лікарі первинної медичної допомоги також часто беруть участь в моніторингу пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Оновлені керівництва із скринінгу надають сімейним лікарям важливу роль в оцінці пацієнтів з ризиком інфікування ВІЛ, виявленні інфікованих і рекомендації щодо варіантів лікування. Хоча сімейні лікарі можуть направити деяких пацієнтів до спеціаліста з ВІЛ для терапії, вони можуть продовжувати надавати переривчасту або постійну допомогу цим пацієнтам. Крім того, для сімейних лікарів важливо вміти вчасно розпізнавати ускладнення АРТ та потенційні взаємодії лікарських засобів [19, 20].

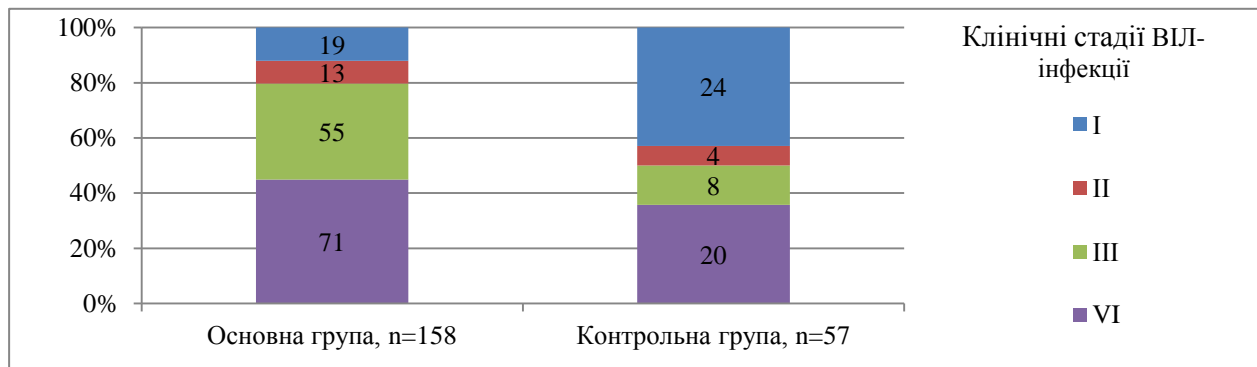
**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 215 пацієнтів с ВІЛ-інфекцією, що перебували в 2017–2019 рр. під наглядом у різних регіональних центрах ВІЛ/СНІД Одеської, Херсонської, Миколаївської, Дніпропетровської областей України та Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом КМКЛ №5 м. Києва, що є клінічною базою кафедри інфекційних хвороб та Навчально-наукового центру – Українського тренінгового центру сімейної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. При проведенні дослідження виконувались вимоги існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації [21], та відповідно до затверджених комісією з питань біоетичної експертизи протоколів дослідження. Обстежені хворі перебували під медичним спостереженням лікарів центрів ВІЛ/СНІД та лікарів-

спеціалістів відповідно до потреб пацієнтів (кардіологів, гастроентерологів, нефрологів тощо). Джерелом інформації слугувала медична документація, затверджена МОЗ України, а саме медичні карти амбулаторних пацієнтів, історії хвороб стаціонарного лікування, контрольні карти диспансерного нагляду досліджуваних пацієнтів. Для встановлення клінічного діагнозу всі пацієнти були обстежені згідно з галузевими стандартами та клінічними настановами, затвердженими наказами МОЗ України. Лабораторні (загально клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні) та інструментальні (УЗД, ЕКГ, ЕГДС, променеві методи) дослідження проводились у динаміці з урахуванням стану пацієнтів та характеру супутньої патології. Відбір пацієнтів проводився методом рандомізованої вибірки. Вірогідність отриманих результатів статистично досліджена за допомогою програмного забезпечення у пакеті EZR 1.41 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan).

**Результати дослідження та обговорення**

Серед 215 обстежених хворих на ВІЛ-інфекцію незначно переважали чоловіки 112 (52,1 %) проти 103 (47,9 %) жінок,  $p > 0,05$ . Середній вік склав  $36,7 \pm 0,99$  років (Мо = 42, Ме = 40). Хворих з I клінічною стадією було 44 (20,5 %), II – 17 (7,9 %), III – 65 (30,2 %), IV – 89 (41,4 %). Всі 215 (100 %) хворих отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Пацієнти, що ввійшли у дослідження, були розподілені на дві групи порівняння: основну групу (ОГ) склали 158 (73,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб з патологією травної системи, контрольну групу (КГ) – 57 (26,5 %) ВІЛ-інфікованих без ознак ураження шлунково-кишкового тракту.

Середній вік пацієнтів ОГ склав  $38,8 \pm 1,1$  рік (Мо = Ме = 42), в КГ –  $31,3 \pm 2$  (Мо = 32, Ме = 26),  $p < 0,01$ . За статтю в ОГ переважали чоловіки – 89 (56,3 %) проти 69 (43,7 %) жінок, різниця виявилася недостовірною,  $p > 0,05$ , проте в КГ переважали жінки 34 (59,6 %) проти 23 (40,4 %) чоловіків з достовірною різницею,  $p < 0,05$ . За клінічною стадією ВІЛ-інфекції хворі ОГ та КГ розподілилися наступним чином (рис. 1).



**Рисунок 1 – Розподіл хворих ОГ та КГ по клінічним стадіям ВІЛ-інфекції**

В ОГ у порівнянні з КГ було достовірно менше хворих з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції – 12,0 % проти 237 %,  $p < 0,001$  і достовірно більше з III клінічною стадією,  $p < 0,01$ . Кількість хворих з II та VI клінічними стадіями статистично в групах не відрізнялась – 8,2 % проти 7,0 % та 44,9 % проти 35,1 %, відповідно,  $p > 0,05$ . Різниця між групами по віку та частоті I клінічної стадії може бути певною мірою пояснена тим, що частота виявлення патології травної системи зростає з віком та на більш просунутих стадіях імунodefіциту.

Було проаналізовано частоту виявлення уражень різних відділів травної системи у пацієнтів ОГ, одержані дані наведені в табл. 1.

Серед уражень органів травлення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастіше спостерігалися гепатити вірусного та/або токсичного генезу – 138 спостережень у 124 (78,5 %) хворих, хронічні запальні хвороби стравоходу та гастроуденальної зони – 65 спостережень у 49 (31,0 %) хворих, хронічний панкреатит у 45 (28,5 %) хворих та хронічний холецистит у 34 (21,5 %) хворих. У переважній кількості хворих 97 (61,4 %) патологія травного тракту мала комбінований характер і лише у 61 (38,6 %) хворого ураження травної системи спостерігались як монопатологія без залучення інших її відділів.

Таблиця 1 – Ураження травної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Діагноз	Абс.	%
Хронічний гепатит С (ХГС)	99	62,7
Хронічний гепатит В (ХГВ)	12	7,6
Хронічний гепатит нез'ясованої етіології	27	17,1
Гастро-езофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)	13	8,2
Гастрит	26	16,5
Гастродуоденіт	17	10,8
Виразкова хвороба	9	5,7
Панкреатит	45	28,5
Холецистит	34	21,5
Коліт	3	1,9

Одним з питань, що стояло перед даним дослідженням, було визначити вплив патології травного тракту у ВІЛ-інфікованих хворих на результати лікування основного захворювання, тобто на ефективність АРТ у хворих ОГ та КГ. За критерії ефективності АРТ було взято імунологічну і вірусологічну відповіді на тлі лікування патологій травної системи. Оцінка цих показників здійснювалася на момент початку дослідження та через 6 місяців спостереження. Слід зазначити, що не завжди вдавалося провести відповідне обстеження всіх хворих у встановлені терміни, що було пов'язано з певними особливостями як пацієнтів, які не завжди дотримувались рекомендованих термінів обстеження, так і з не завжди забезпеченим наданням їм повних обсягів медичної допомоги, наприклад, недостатністю можливостей проведення лабора-

торного дослідження, тому в різні контрольні періоди аналізувалися дані різної кількості хворих.

Антиретровірусну терапію отримували всі 215 хворих, що увійшли в дослідження. Схеми лікування призначалися відповідно до існуючих рекомендацій [22] і включали абакавір (АВС) Зидовудин (AZT, ZDV) ламівудин (ЗТС), тенофовір (TDF), емтрицитабін (FTC) ефаверенз (EFV), невірапін (NVP), етраверин (ETR), лопінавір без/або в поєднанні з рітонавіром (LPV/r), атазанавір (ATV), ритонавір (RTV), долутегравір (DTG) тощо.

Для оцінки ефективності АРТ було проведено порівняння рівнів вірусного навантаження (ВН) та CD4+лімфоцитів у хворих ОГ та КГ на момент включення в дослідження та через 6 місяців, отримані дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2 – Динаміка рівнів ВН та CD4+лімфоцитів у хворих ОГ та КГ на тлі АРТ

Показник	на початку		p	через 6 міс		p
	ОГ n = 152	КГ n = 54		ОГ n = 149	КГ n = 50	
ВН < 40 копій/мл, n (%)	119 (78,3 %)	41 (73,6 %)	p > 0,05	129 (86,6 %)	44 (88,0 %)	p > 0,05
ВН середнє M ± m, (копій/мл)	109995,2 ± 38207,8	92642,5 ± 34264,9	p = 0,736	86923,3 ± 35421,1	80236,4 ± 31269,2	p = 0,8876
Рівень CD4+ середній (M ± m, клітин/мл)	539,6 ± 36,4	564,0 ± 50,5	p = 0,69	612,8 ± 42,6	762,4 ± 61,3	p = 0,046

Мінімальна кількість вірусу імунодефіциту людини, що визначається сучасними лабораторними методами, дорівнює 40 копій/мл, тому значення вірусного навантаження < 40 копій/мл розглядалось як вірусне навантаження, що не визначається і є однією з цілей лікування – вірусологічна відповідь. Як на початку дослідження, так і через 6 місяців спостереження, питома вага хворих в ОГ та КГ, що досягли вірусологічної

відповіді, статистично не відрізнялися, а серед тих, у кого вірусологічна відповідь не була досягнута, рівні ВН в ОГ та КГ також не мали суттєвої статистичної різниці в точках контролю.

Деякі інші результати були одержані при порівнянні другого показника ефективності АРТ – імунологічної відповіді – зростання кількості CD4+лімфоцитів на тлі лікування. На початку дослідження середні показники рівнів

CD4+лімфоцитів в ОГ та КГ не мали статистичної різниці та зросли в обох групах через 6 місяців терапії, проте рівень CD4+ у хворих КГ був достовірно вищим, ніж в ОГ,  $p < 0,05$ . Тобто пацієнти, що мали патологію з боку травної системи, мали гіршу імунологічну відповідь, у порівнянні з пацієнтами, що не мали захворювань шлунково-кишкового тракту.

Призначені схеми протягом всього періоду спостереження одержували 123 (77,8 %) пацієнтів ОГ та 52 (91,2 %) КГ, у решти проводились заміни стартової схеми АРТ. В ОГ достовірно частіше, ніж в КГ (у 35 (22,2 %) хворих проти 5

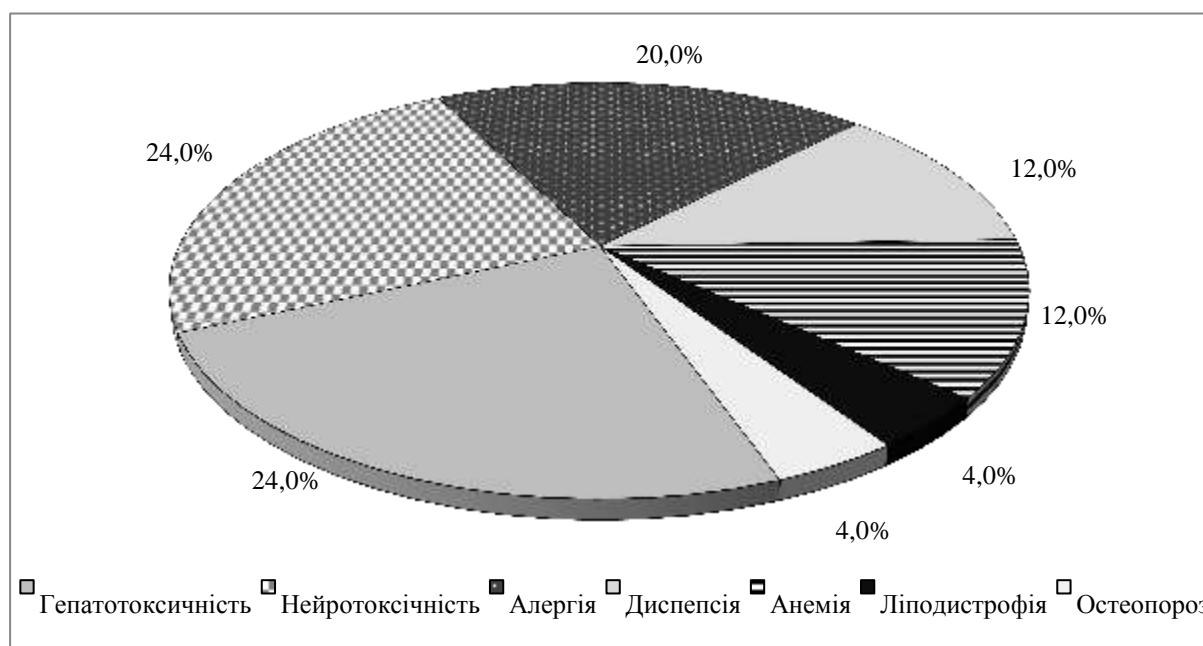
(8,8 %),  $p < 0,05$ ). Причини заміни схеми АРТ в групах розподілилися наступним чином (табл. 3). У результаті проведення корекції лікування досягалась відносно оптимальна схема АРТ. Ефективність лікування аналізувалася в цілому, без урахування конкретних препаратів та їх поєднання, оскільки основною метою корекції схем був вибір найкращої для кожного пацієнта в певних умовах тактики лікування та ведення (наявність супутньої патології, індивідуальна переносимість, сумісність препаратів, стан прихильності до лікування пацієнта, тощо).

**Таблиця 3 – Причини заміни стартової схеми АРТ**

Причини	Основна група n = 35		Контрольна група n = 5		p
	n	%	n	%	
Відсутність препаратів	1	2,9	1	20,0	$p > 0,05$
Відсутність прихильності	6	17,1	2	40,0	$p > 0,05$
Неефективність	3	8,6	1	20,0	$p > 0,05$
Побічна дія	25	71,4	1	20,0	$p < 0,05$

Відсутність препаратів зумовлювалась особливостями постачання ліків в деяких Центрах ВІЛ/СНІД, відсутність прихильності у хворих проявлялася у тому, що вони відмовлялися приймати деякі схеми внаслідок великої кількості таблеток на один прийом, а відсутність зниження рівня вірусного навантаження розглядалась як неефективність лікування. Всі ці причини

замін схем АРТ спостерігалися в ОГ та КГ з однаковою частотою. Звертає на себе увагу, що у хворих ОГ достовірно частіше заміна препаратів відбувалась через побічну дію стартової схеми АРТ. У 1 (20%) хворого КГ побічна дія проявилась розвитком алергічної реакції, а прояви побічної дії в ОГ наведені на рис. 2.



**Рисунок 2 – Побічна дія АРТ в ОГ**



Найчастішими проявами побічної дії були гепатотоксичність та нейротоксичність (пов'язана з прийомом ефаверенза) по 6 випадків, алергія (5 випадків). Рідше спостерігались анемія та диспепсія (нудота, блювання, діарея тощо) – по 3 випадки. По одному випадку спостерігалися ліподистрофія та остеопороз. Безпосередньо на органи травної системи АРТ негативно впливала у 9 (36%) хворих ОГ – гепатотоксична дія та розвиток диспепсичного синдрому, в той час як в КГ таких проявів не було.

Крім замін схем АРТ, у 6 (3,8%) хворих ОГ були перерви в прийомі АРТ, а в КГ перерв в лікуванні не було. Найчастішою причиною перерв був розвиток диспепсичного синдрому – нудота у 3 (50%) хворих, діарея у 1 (16,7%). У 2 (33,3%) перерва була зумовлена розвитком алергічної реакції. Тобто наявність фоновієї патології з боку шлунково-кишкового тракту підвищує вірогідність розвитку побічних явищ, що потребують заміни схеми АРТ або призводять до переривання лікування.

Було проаналізовано вплив лікування супутньої патології травної системи на ефективність АРТ у хворих ОГ. Для цього основну групу було розподілено на дві підгрупи в залежності від про-

ведення або не проведення лікування захворювань травної системи під час АРТ. 1 підгрупа складалась з 48 (30,4%) осіб, які отримували етіотропну та/або патогенетичну терапію, 2 підгрупа – з 110 (69,6%) осіб, які такого лікування не отримували. Лікування проводилось відповідно до встановленого діагнозу, згідно з галузевими стандартами та клінічними настановами, затвердженими наказами МОЗ України [22].

Ефективність лікування аналізувалася в цілому, без урахування конкретних препаратів та їх поєднання, оскільки основною метою корекції схем був вибір найкращої для кожного пацієнта тактики лікування та ведення в певних умовах (наявність супутньої патології, індивідуальна переносимість, сумісність препаратів, стан прихильності до лікування пацієнта, тощо).

Проведено аналіз ефективності по динаміці ВН та рівнів CD4+ АРТ в 1-й та 2-й підгрупах ОГ, результати якого наведені в табл. 4. На момент початку дослідження не було обстежено 6 хворих 2-й підгрупи, через 6 місяців лікування – 2 хворих 1-й підгрупи та 7 хворих 2-й підгрупи, тому кількість обстежених виявилась меншою чисельності підгруп.

**Таблиця 4 – Динаміка рівнів ВН та CD4+лімфоцитів у пацієнтів 1-й та 2-й підгруп основної групи на тлі АРТ**

Показник	На початку		p	Через 6 міс		p
	1 підгрупа n = 48	2 підгрупа n = 104		1 підгрупа n = 46	2 підгрупа n = 103	
ВН < 40 копій/мл n (%)	40 (83,3 %)	79 (76,0 %)	p > 0,05	43 (93,4 %)	86 (83,5 %)	p > 0,05
ВН середнє M ± m, (копій/мл)	111346 ± 60108,6	109646,6 ± 45921,0	p = 0,982	79356,2 ± 38126,4	81783,7 ± 41627,4	p = 0,966
Рівень CD4+ середній (M ± m, клітин/мл)	258,1 ± 87,8	559,6 ± 38,2	p = 0,0047	495,3 ± 97,8	649,9 ± 33,2	p = 0,1365

На момент початку дослідження та через 6 місяців спостереження у 1-й та 2-й підгрупах ОГ не було статистичної різниці між кількістю хворих з вірусологічною відповіддю та рівнем вірусного навантаження у тих хворих, що не досягли вірусологічної відповіді (зниження ВН до рівня, що не визначається методами молекулярно-генетичного дослідження). Звертає на себе увагу, що у пацієнтів 1-ї підгрупи, які отримували лікування з приводу захворювань травної системи, на початку дослідження був достовірно нижчий рівень CD4+лімфоцитів у порівнянні з пацієнтами, які такого лікування не отримували, p < 0,01.

Середній показник рівня CD4+лімфоцитів у пацієнтів 2-й підгрупи відповідав нормальним значенням (перевищує значення 500 кл/мл), в той час як у пацієнтів 1-й підгрупи він відповідав рівню, що свідчить про наявність імунодефіциту. Слід відмітити також, що при розподілі пацієнтів цих підгруп по клінічним стадіям ВІЛ-інфекції в 1-й підгрупі було достовірно більше виявлено пацієнтів з IV клінічною стадією (31 (63,6 %) проти 48 (43,5 %) в другій підгрупі, p < 0,05), не було пацієнтів з I клінічною стадією (в 2-й групі – 14 (12,9 %) пацієнтів), а кількість пацієнтів з II та III клінічною стадією в підгрупах статистично

не відрізнялася,  $p > 0,05$ . Разом з тим, через 6 місяців спостереження у пацієнтів 1-ї підгрупи, що отримували лікування супутньої патології травної системи, середній рівень CD4+ лімфоцитів вже відповідав нормальним значенням і статистично не відрізнявся від показників хворих 2-ї підгрупи, які мали достовірно вищий рівень CD4+лімфоцитів на початку дослідження. При аналізі факторів, які можуть впливати на ефективність терапії, було встановлено, що в 2-й підгрупі частіше спостерігались перерви в прийомі АРТ – 5 пацієнтів (4,5 %) проти 1 (2,1 %) в 1-й підгрупі,  $p > 0,05$ . Також слід зазначити, що в 1-й групі пацієнтів, які отримували лікування з приводу захворювань травної системи, не було відмічено замін схем АРТ, проте всі заміни відбувались у пацієнтів 2-ї підгрупи – 35 (31,8 %),  $p < 0,001$  та були пов'язані переважно із побічною дією ліків, в тому числі розвитком гепатотоксичності та диспепсичного синдрому.

Таким чином, проведено дослідження продемонструвало, що наявність непролікованих коморбідних захворювань органів травлення при ВІЛ-інфекції може бути предиктором зниження ефективності АРТ у таких пацієнтів. В зв'язку з цим, вбачається доцільним звернути особливу увагу лікарів первинної медичної допомоги, насамперед сімейних лікарів, на вчасне виявлення, лікування та моніторинг типових захворювань травної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Особливої актуальності це набуває в розрізі сьогоденної поточної практики закладів ПМД, коли на сімейних лікарів покладається здійснення медичного обслуговування пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ведення їх супутньої соматичної патології, безпосередньо пов'язаних з наданням ПМД, відповідно до наказу МОЗ України № 504

### Висновки

1. Переважна кількість обстежених ВІЛ-інфікованих пацієнтів (73,5 %) мали ураження травної системи, найчастішими серед яких виявилися хронічні гепатити вірусного та токсичного генезу (78,5 %), запальні хвороби стравоходу та гастродуоденальної зони (31,0 %), хронічний панкреатит (28,5 %) та хронічний холецистит (21,5 %).

2. На фоні АРТ в групі пацієнтів з патологією травної системи через 6 місяців спостереження спостерігалась більша кількість перерв в лікуванні, замін АРТ та гірша імунологічна відповідь, у порівнянні з контрольною групою.

від 19.03.2018 р. Також на базі закладів ПМД здійснюється сероепідеміологічний моніторинг поширення ВІЛ-інфекції, офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції серед громадян, включно із структурою шляхів передачі ВІЛ, а також нових випадків смерті серед ВІЛ-інфікованих, згідно з наказом МОЗ України № 180 від 05.03.2013. Таким чином, зазначені обсяги робіт поточної практики сімейної медицини вже починають формувати сучасний інтегрований, пацієнт-орієнтований підхід до ведення цих нозологій в практиці сімейної медицини, що гармонізується із міжнародними стратегіями боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції. Так, в рамках Програми PEPFAR – Надзвичайної ініціативи Президента США з надання допомоги у боротьбі з ВІЛ/СНІД, яка співпрацює з міжнародною спільнотою у всьому світі, в тому числі і з Україною, наголошується на особливу важливість розширення впровадження моніторингу та догляду, орієнтованого на пацієнта. Це стає найкращою практикою як для задоволення потреб пацієнта, так і більш широких цілей досягнення епідемічного контролю, коли всі люди, які живуть з ВІЛ, повинні бути ідентифіковані, негайно направлені на лікування та утримані на ефективному лікуванні до пригнічення репродукції ВІЛ. Враховуючи вищезазначене, впровадження сучасного пацієнт-орієнтованого підходу до ведення ВІЛ-позитивних пацієнтів із ураженнями травної системи в практику сімейної медицини сприятиме забезпеченню своєчасної діагностики, дотримання прихильності до лікування гастроентерологічної патології та постійному всебічному моніторингу ефективності АРТ у даній категорії пацієнтів.

3. Наявність непролікованих захворювань органів травлення у ВІЛ-позитивних пацієнтів може бути тим фактором, що призвів до збільшення частоти перерв в АРТ, заміни її схем та зниження ефективності АРТ лікування.

4. Інтегрований, пацієнт-орієнтований підхід до ведення цих нозологій в практиці сімейної медицини із залученням спеціалістів різних профілів сприятиме забезпеченню як своєчасної діагностики та лікуванню гастроентерологічної патології у ВІЛ-позитивних пацієнтів, так і постійному всебічному моніторингу ефективності АРТ у даній категорії пацієнтів і поза межами спеціалізованих закладів ВІЛ/СНІД.

**Перспективи подальших досліджень**

Планується поглибити вивчення особливостей перебігу та ведення ВІЛ-інфекції з коморбідною патологією травної системи в практиці сімейної медицини.

**Конфлікт інтересів**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами/Джерела фінансування**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи НМУ імені О. О. Богомольця «Розробка системи протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій на рівні первинної медичної допомоги в

контексті охорони громадського здоров'я України», фінансування МОЗ України за кошти Державного Бюджету України (№ державної реєстрації 0118U001212).

**Відомості про авторів**

Голубовська Ольга Анатоліївна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601;

Висоцький Володимир Ігорович, асистент навчально-наукового центру – Українського тренінгового центру сімейної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601.

**References (список літератури)**

1. Rozporiadzenia kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27.11.2019 #1415-p. *Pro shvalennia derzhavnoi strategii protidii VIL-infekcii/SNID, tuberkulozu ta virusnim hepatitom do 2030-roku*. [Cabinet of Ministers of Ukraine Decree. About Approval of the State Strategy for Counteraction of HIV / AIDS, Tuberculosis and Viral Hepatitis for the Period up to 2030]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-%D1%80>
2. *Statistika z VIL/SNID*. Centr Gromadskogo zdorovia Ministerstva ohoronu zdorovay Ukrainy [HIV/AIDS statistics. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine]. Режим доступу: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
3. Kholpakova NV, Kurmangulov AA, Mel'nikov AA, Uvarova NA, Petrova UA. [Clinical, amnestic and immunological parameters in HIV-infected patients with gastroenterological diseases. HIV]. *Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(1):78-83. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-78-83>
4. Khasanova GM, Urunova DM, Akhmedzhanova ZI, Giyasova GM, Chernikova AA, Khasanova AN. [Defeat of the gastrointestinal tract in HIV infection]. *Pacific Medical Journal*. 2019;(3):24-28. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.24-28>
5. Crakes KR, Jiang G. Gut Microbiome Alterations During HIV/SIV Infection: Implications for HIV Cure. *Front. Microbiol.* 2019; (10):1-10. Retrieved from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01104>
6. Tincati C, Douek DC, Marchetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther.* 2016;(19). <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0103-1>
7. Gandzyuk VA. [The digestive diseases in Ukraine. Dynamics of prevalence rates and mortality 2002–2015]. *Science of the XXI century: problems and prospects of researches.* 2017;Vol.3, August:11-15. Retrieved from: <http://archive.ws-conference.com/xvorobi-organiv-travlennya-v-ukra%D1%97ni-dinamika-poshirenosti-ta-smertnosti-2002-2015-rr/>
8. Stepanov YM, Skirda IY, Petishko OP. [Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine]. *Gastroenterologia.* 2019;53(1):1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450
9. Zakon Ukraini. Zagalnoderzhavna ciliova socialna programa protudii HIV-infektsii/SNID na 2014–2018 roky. [Law of Ukraine. On approval of the National Targeted Social Program for Combating HIV/AIDS for 2014–

- 2018]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1708-18>
10. Kuzin I, Martsinovska V, Antonenko G, za redaktsiiey Kurpita V. *HIV-infektsiia v Ukraini. Informatiinii biuleten # 50* [HIV-infection in Ukraine. Newsletter # 50]. Kyiv: Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, 2019. 112 p. Режим доступу: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV\\_in\\_UA\\_50\\_2019.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_50_2019.pdf)
  11. World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach*. Second edition. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016. 432 p. Retrieved from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)
  12. Dr. Margaret Chan, Director-General of the World Health Organization. The Rising Importance of Family Medicine. *Keynote address at the 2013 World Congress of the World Organization of Family Doctors*. Czech Republic, Prague: 26 June 2013. Retrieved from: [https://www.who.int/dg/speeches/2013/family\\_medicine\\_20130626/en/](https://www.who.int/dg/speeches/2013/family_medicine_20130626/en/)
  13. *Global Conference on Primary Health Care*. Kazakhstan, Astana: 25-26 October 2018. Retrieved from: <https://www.who.int/primary-health/conference-phc>
  14. *Hepatitis and Primary Care Integration*. The Health Resources and Services Administration (HRSA). 2019. Retrieved from: <https://www.hrsa.gov/library/hepatitis-and-primary-care-integration>
  15. Richmond J, Smith E, Wallace J, Duncan D, Lucke J. Hepatitis B testing and diagnosis experiences of patients and primary care professionals in Australia. *AFP*. 2017; 46(7):513-519. Retrieved from: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/july/hepatitis-b-testing-and-diagnosis-experiences-of-patients-and-primary-care-professionals-in-australia/>
  16. Goldschmidt RH, Chu C, Dong BJ. Initial Management of Patients with HIV Infection. *Am Fam Physician*. 2016;94(9):708-716. Retrieved from: <https://www.aafp.org/afp/2016/1101/p708.htm#>
  17. Howell J, Pedrana A, Cowie BC, Doyle J, Getahun A, Ward J, Gane E, Cunningham C, Wallace J, Lee A, Malani J, Thompson A, Hellard ME. Aiming for the elimination of viral hepatitis in Australia, New Zealand, and the Pacific Islands and Territories: Where are we now and barriers to meeting World Health Organization targets by 2030. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):40-48. doi: 10.1111/jgh.14457. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.14457>
  18. Chu C, Pollock LC, Selwyn PA. HIV-Associated Complications: A Systems-Based Approach. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):161-169. Retrieved from: <https://www.aafp.org/afp/2017/0801/p161.pdf>
  19. Romanelli F, Matheny SC. HIV Infection: The Role of Primary Care. *Am Fam Physician*. 2009;80(9):946-952. Retrieved from: <https://www.aafp.org/afp/2009/1101/p946.htm>
  20. Cheng QJ, Engelage EM, Grogan TR, Currier JS, Hoffman RM. Who Provides Primary Care? An Assessment of HIV Patient and Provider Practices and Preferences. *J AIDS Clin Res*. 2014 Nov;5(11). PubMed PMID: 25914854; PubMed Central PMCID: PMC4409003. doi: 10.4172/2155-6113.1000366
  21. *The World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved from: <https://web.archive.org/web/20140101202246/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b/>
  22. *Reiester medico-technologichnikh dokumentiv. Derzhavne pidpruiemstvo "Derzhavniy ekspertniy centr Ministerstva ohoronu zdorovay Ukrainy"*. [Registry of medical technological documents. The State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine]. Retrieved from: <https://dec.gov.ua/mtd/home/>

(received 20.02.2020, published online 29.03.2020)

(одержано 20.02.2020, опубліковано 29.03.2020)