

ПРИЧИНИ СМЕРТІ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ НА ТЛІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ – ЗМІНА ПАРАДИГМИ

А.Г. Дьяченко^{2*}, С.Л. Грабовий¹, О.П. Панченко¹, Л.М. Панасенко¹

¹Сумський обласний Центр профілактики і боротьби зі СНІДом,

²Сумський державний університет

Вступ.

В разі відсутності лікування ВІЛ-інфекція неминуче закінчується смертю з медіаною виживання від сероконверсії 8-10 років [15]. Широке впровадження комбінованої антиретровірусної терапії (кАРТ) у багатьох країнах у середині 1990-х призвело до швидкого і різкого зниження смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб [11,13]. Якщо ранні схеми кАРТ часто включали препарати з побічною дією, які обмежували їх ефективність, ліки, що застосовуються в рамках сучасних комбінацій АРТ, як правило, легше переносяться, мають менше побічних ефектів і більш поблажливі до незначних порушень в дотриманні призначеної схеми лікування. В результаті імунологічні та вірусологічні відповіді на кАРТ продовжують поліпшуватися з плином часу, що веде до постійного скорочення смертності від ВІЛ/СНІД-асоційованих хвороб [2,9]. Оскільки ризик розвитку синдрому набутого імунодефіциту у ВІЛ-інфікованих осіб знижується, а тривалість життя збільшується, смерть від загальних хвороб, не зв'язаних з інфекцією, частішає [5,8,16]. Згідно опублікованих даних, існує зв'язок між деякими схемами АРТ і гепатотоксичністю, ураженням нирок та інфарктом міокарду [6,17]. Водночас деякі дослідники вважають, що АРТ, навпаки, зменшує захворюваність на окремі, не пов'язані з ВІЛ/СНІДом хвороби та смертність від них [4,12]. З огляду на це, ВІЛ-інфекція в даний час сприймається багатьма науковцями як звичайне хронічне захворювання. Більш того, вперше медичне співтовариство почало обговорювати можливість того, що середня очікувана тривалість життя (ОТЖ) ВІЛ-інфікованих може тепер наблизитися до такої, яка притаманна загальній популяції. З огляду на це, метою роботи є аналіз причин смерті ВІЛ-інфікованих осіб після впровадження кАРТ у регіонах з обмеженими ресурсами, а саме – в Сумській області України.

Матеріали і методи дослідження.

Об'єктом дослідження були звітні форми № 2 «Звіт про осіб зі станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)» первинної облікової документації № 502-1/0 «Реєстраційна карта ВІЛ-інфікованої особи», затверджена наказом МОЗ та Держкомстату України від 24.12.2004 р. № 640/663, та № 502-2/0 «Повідомлення про

зміни в Реєстраційній карті ВІЛ-інфікованої особи», протоколи випадків смерті хворих з ВІЛ-асоційованим туберкульозом.

Хоча при аналізі причин смерті ВІЛ-інфікованих осіб за 2010 – 2013 рр. не зовсім коректно застосовувати екстенсивні показники через невеликі абсолютні цифри, все ж для більшої наочності окрім абсолютних значень показників приводимо також співвідношення у відсотках.

Результати дослідження.

Перший випадок ВІЛ-інфекції був зареєстрований в області у 1988 році. До 1995 року включно ВІЛ-інфекція не виявлялася. Початком швидкого поширення захворювання можна вважати 1996 рік, коли почали реєструватися випадки ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН).

Всього за період з 1988 по 31 грудня 2014 року офіційно зареєстровано 2106 ВІЛ-інфікованих, в т.ч. за період, що досліджується (2010 – 2013 рр.) – 797 (37,8% від загальної кількості).

Перший випадок захворювання на СНІД в області зареєстрований у 1997р., а станом на 1.01.2014 діагноз СНІД офіційно встановлений 564 особам.

Таблиця 1. Кількість захворювань на СНІД у 2002–2013 рр. і кількість ВІЛ-інфікованих, померлих від хвороб, обумовлених СНІДом, та від інших захворювань (абс/%)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Кількість випадків в СНІДу	15	16	14	21	52	12	52	65	67	61	56	93
Кількість померлих від СНІДу	1066,	646,	861,	945	1058,	1442,	1240	2264,	1942,	1738,	1235,	1934,
Кількість померлих від інших захвор	533,	753,	538,	1155	741,	1957,	1860	1235,	2657,	2761,	2264,	3665,

ЮВ.												
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

За весь період спостережень померли від хвороб, обумовлених СНІДом, 170 осіб, в т.ч. за період, що аналізується – 67 осіб (39,4%). Протягом усього періоду спостереження відбувається досить повільне, але постійне зростання смертності ВІЛ-інфікованих осіб від хвороб, обумовлених СНІДом, та від інших захворювань, що обумовлене зростаючою кількістю ВІЛ-інфікованих (табл.1). Згідно наведених даних, спостерігається чітка тенденція збільшення частки померлих від інших захворювань серед усіх померлих ВІЛ-інфікованих. В останні чотири роки вона значно перевищує 50%.

Всього за період, що аналізується померли 194 особи (рис.1), в т.ч.:

- від СНІДу – 67 осіб (35% від усіх померлих);
- від інших захворювань – 107 осіб (55% від усіх померлих);
- від інших причин (суїцид, передозування наркотиків, нещасний випадок та ін.) – 18 осіб (9% від усіх померлих).
- причину смерті двох осіб встановити не вдалося.

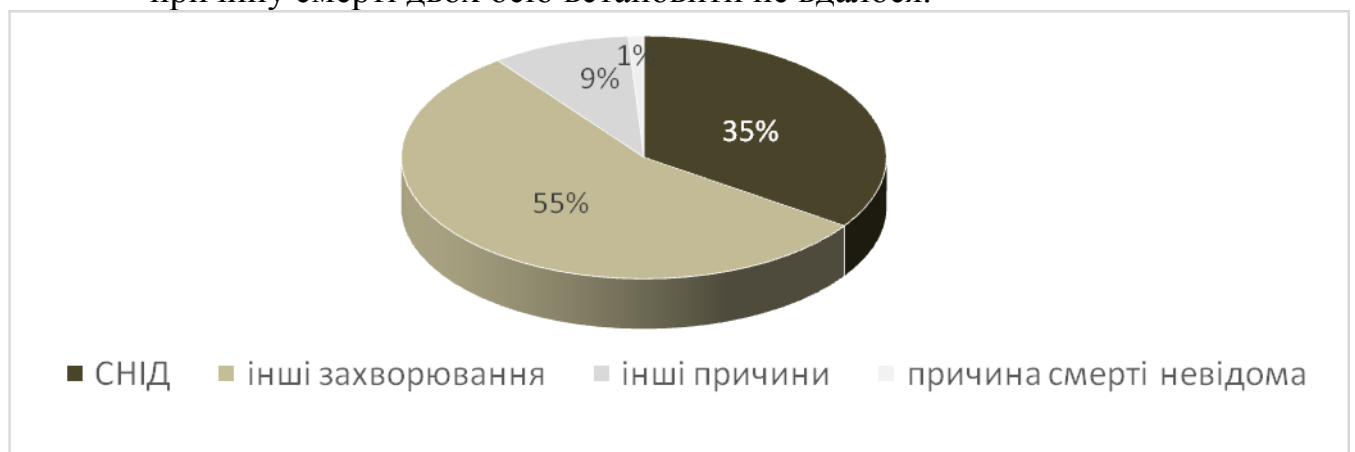


Рисунок 1. Розподіл ВІЛ-інфікованих за причинами смерті.

Таблиця 2. Розподіл померлих від СНІДу за категоріями населення та шляхами передачі

Категорії населення	2010	2011	2012	2013	Всього (абс)	Всього (%)
Мешканці міста	17	9	9	15	50	74,6
Мешканці села	2	8	3	4	17	25,4
Чоловіки	16	14	10	9	49	73,1
Жінки	3	3	2	10	18	26,9
20-29 років	2	4	2	2	10	14,9
30-39 років	12	10	7	15	44	65,7
40-49 років	5	2	3	2	12	17,9
50 років і старші	0	1	0	0	1	1,5
Парентеральний шлях інфікування,	8	9	6	11	34	50,7

У т.ч.							
чоловіки		8	9	6	7	30	-
жінки		0	0	0	4	4	-
Статевий шлях інфікування		7	8	6	8	29	43,3
Невизначений шлях інфікування		4	0	0	0	4	6,0
Причини обстеження на наявність антитіл до ВІЛ	захворювання та стани, асоційовані з ВІЛ-інфекцією (код 113.2)	11	8	6	5	30	44,8
	вживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом (код 102)	4	5	4	7	20	29,9
	Вагітність (код 109)	0	1	0	3	4	6,0
	перебування в установах виконання покарань (код 112)	0	1	2	0	3	4,5
	інфекції, що передаються статевим шляхом (код 104)	1	1	0	0	2	3,0
	інші причини	3	1	0	4	8	11,8

Відсоток померлих від СНІДу міських жителів становив 74,6%. Кількість померлих мешканців села залишається незначною (табл.2). Смертність серед чоловіків в 2,7 рази більше, ніж серед жінок, що пояснюється значною часткою СІН серед померлих ВІЛ-інфікованих чоловіків (30 з 34). Всього за чотири останніх роки померло 49 чоловіків і 18 жінок. У 2013 році різко збільшилась кількість померлих жінок і вперше за історію спостережень перевищила число померлих чоловіків. 66 з 67 померлих – люди репродуктивного та працездатного віку. Дві третини з них – у віці 30 – 39 років.

В залежності від *шляхів передачі* структура померлих виглядає наступним чином (рис.2):

- інфікування при ін'єкційному споживанні наркотиків – 34 особи (50,7%);
- інфікування при незахищених статевих контактах – 29 осіб (43,3%);
- шлях інфікування невизначений – 4 особи (6%).

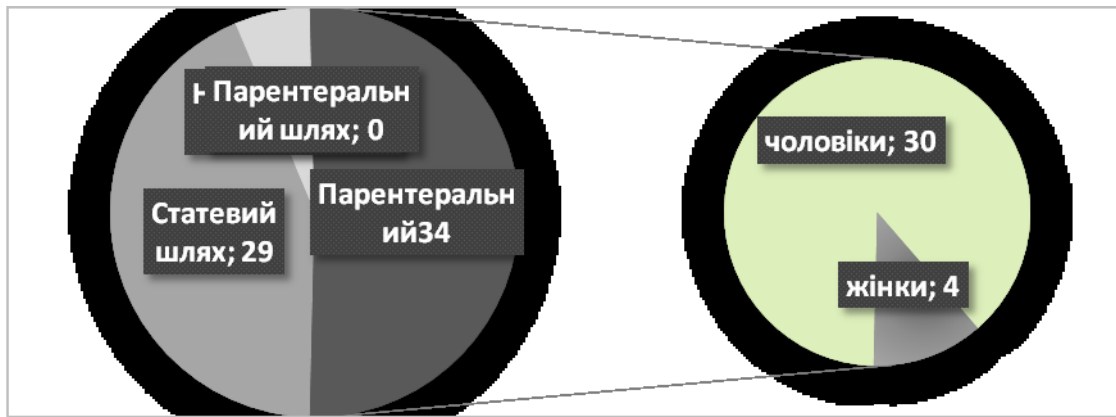


Рис. 2. Розподіл померлих за шляхами передачі.

Характеристика причин обстеження на наявність антитіл до ВІЛ у досліджуваної когорти виглядає наступним чином (рис. 3):

- захворювання та стани, асоційовані з ВІЛ-інфекцією – 30 осіб (44,8%);
- вживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом – 20 осіб (29,9%);
- вагітність – 4 особи (6%);
- перебування в установах виконання покарань – 3 особи (4,5%);
- інфекції, що передаються статевим шляхом – 2 особи (3%);
- інші причини – 8 осіб (11,8%).

Проаналізовано *чотири відрізки часу захворювання померлих*, які дозволяє встановити звітно-облікова документація, а саме:

- 1) період від моменту лабораторного дослідження на наявність антитіл до ВІЛ до постановки на диспансерний облік;
- 2) період від моменту взяття на диспансерний облік до встановлення IV клінічної стадії;
- 3) період від моменту взяття на диспансерний облік до моменту смерті;
- 4) період від встановлення IV клінічної стадії до моменту смерті.



Рисунок 3. Розподіл ВІЛ-інфікованих за причинами обстеження на наявність антитіл до ВІЛ.

Період від моменту лабораторного дослідження на наявність антитіл до ВІЛ до постановки на диспансерний облік серед померлих від СНІДу за проміжок часу, що аналізується (рис.4):

- 60 особам (89,6%) діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений протягом першого року після виявлення ВІЛ-інфекції;
- 4 особи (6%) стали на облік наступного року після лабораторного виявлення ВІЛ-інфекції;
- 3 особи (4,4%) поставлені на облік протягом 2 і більше років після обстеження.

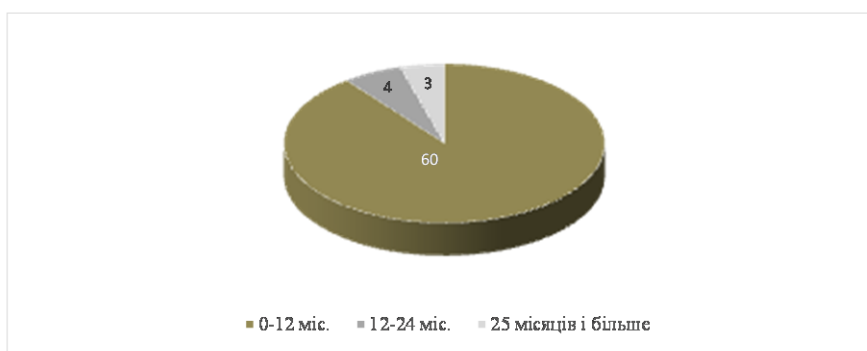


Рисунок 4. Розподіл померлих за часом, який пройшов від лабораторного підтвердження наявності антитіл до ВІЛ до встановлення клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції.

Період від моменту взяття на диспансерний облік до встановлення IV клінічної стадії (рис.5). В середньому від моменту встановлення діагнозу «ВІЛ-інфекція» до розвитку IV клінічної стадії проходило 2 роки:

- у 33 осіб (49,3%) IV клінічна стадія була діагностована протягом першого року;
- у 24 осіб (35,8%) IV клінічну стадію було встановлено між 1 і 5 роками після реєстрації захворювання;
- у 7 осіб (10,5%) IV клінічна стадія зареєстрована через 6-10 років;
- у 3 осіб (4,5%) IV клінічна стадія розвинулася через 11-12 років.

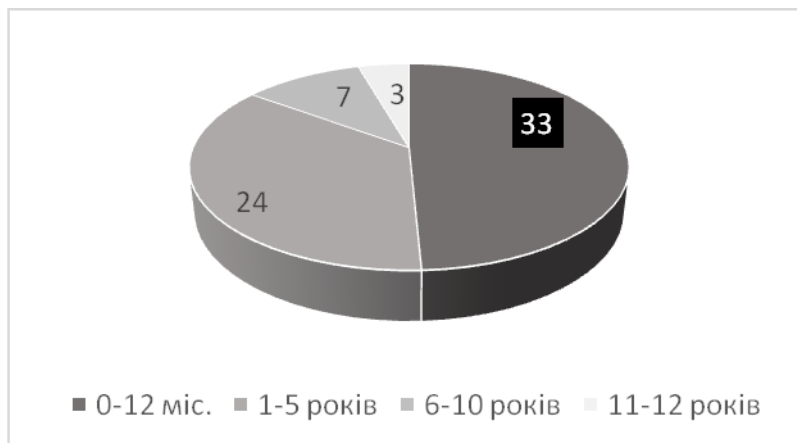


Рисунок 5. Розподіл померлих за часом, який пройшов від встановлення клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції до встановлення IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції.

Період від моменту взяття на диспансерний облік до смерті (рис.6):

- 16 особам (23,9%) діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений в період до 1 року до смерті;
- 35 осіб (52,2%) померли протягом періоду від 1 до 5 років з моменту встановлення діагнозу «ВІЛ-інфекція», з них 9 (13,4%) – через рік, 26 (38,8%) – через 2-5 років;
- 11 осіб (16,4%) через 6 – 10 років;
- 5 осіб (7,5%) прожили 11-13 років після постановки діагнозу ВІЛ-інфекції.

Отже, 23,9% хворих прожили менше року від моменту взяття на диспансерний облік, ще 13,4% прожили трохи більше року. Тобто близько 40% осіб стають на облік в пізній стадії ВІЛ-інфекції, що не дозволяє надавати ефективну медичну допомогу таким хворим.

Період від встановлення IV клінічної стадії до моменту смерті (рис.7):

- 38 осіб (56,7%) хворих на СНІД померли протягом першого року після встановлення IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції;

- 12 (17,9%) – через рік;
- 14 осіб (20,9%) прожили від 2 до 5 років;
- дві особи (3%) померли через 6 та одна (1,5%) через 12 років після встановлення IV клінічної стадії.

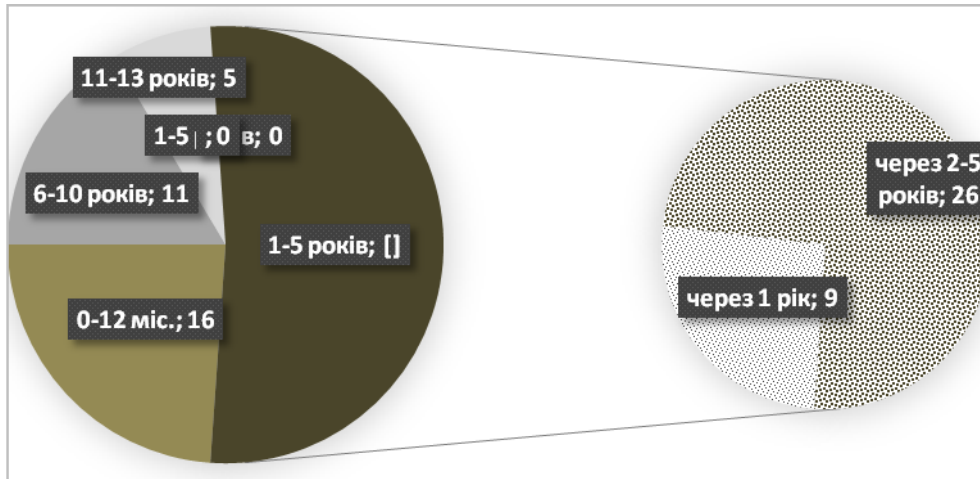


Рисунок 6. Розподіл померлих за часом, який пройшов від встановлення клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції до смерті.

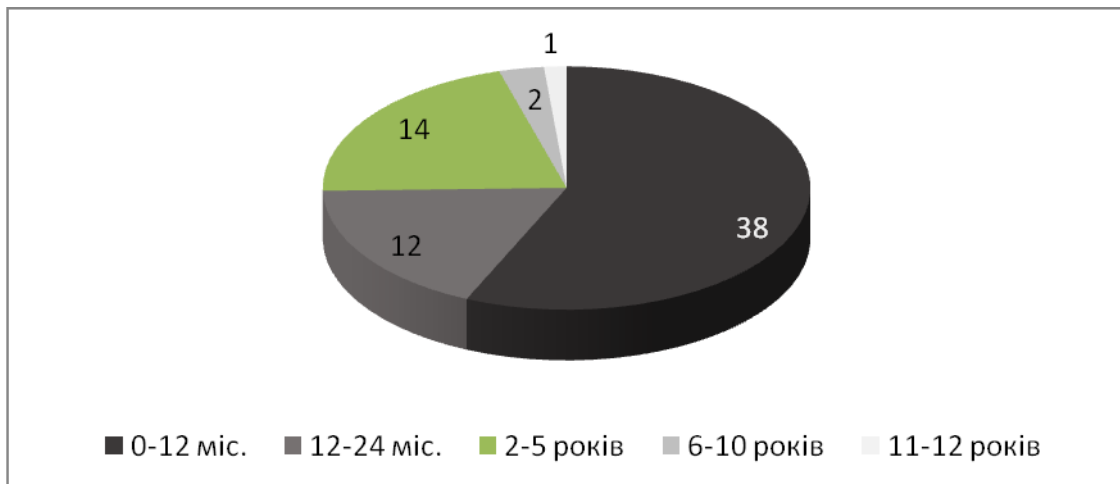


Рисунок 7. Розподіл померлих за часом, який пройшов від встановлення IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції до смерті.

Таким чином 74,6% осіб (50 з 67) померли протягом перших двох років після встановлення IV клінічної стадії. Це пов'язано з недоліками диспансерного нагляду за ВІЛ-інфікованими, коли IV-ту стадію ВІЛ-інфекції встановлюють вже помираючим хворим, та відмовою хворих від диспансерного нагляду.

Основною причиною смерті серед СНІД-індикаторних захворювань був туберкульоз різних локалізацій – 44 особи (65,7%) (рис.8). На другому місці синдром виснаження, пов'язаний з ВІЛ – 8 осіб (11,9%), потім

бактеріальні інфекції – 5 (7,5%), інші СНІД-індикаторні захворювання – 10 осіб (14,9%).

СНІД-індикаторні захворювання, серед яких переважали туберкульоз (29 осіб, 22,8%) та бактеріальні інфекції (6 осіб, 4,7%), домінували і серед причин смерті від інших захворювань (127 осіб). Це свідчить про відсутність чітких патологоанатомічних та клініко-лабораторних критеріїв, які б дозволяли встановити причинно-наслідковий зв'язок між розвитком ВІЛ-інфекції на фоні туберкульозу і навпаки. Немає також чітко сформульованої нормативної бази з даного питання.



Рисунок 8. СНІД-індикаторні хвороби, які спричинили смерть у померлих від СНІДу.

Серед причин смерті від захворювань, які не пов'язані з ВІЛ-інфекцією, переважають серцево-судинні (16 померлих, 12,6%) та онкологічні (10 померлих, 7,9%) хвороби (рис.9).

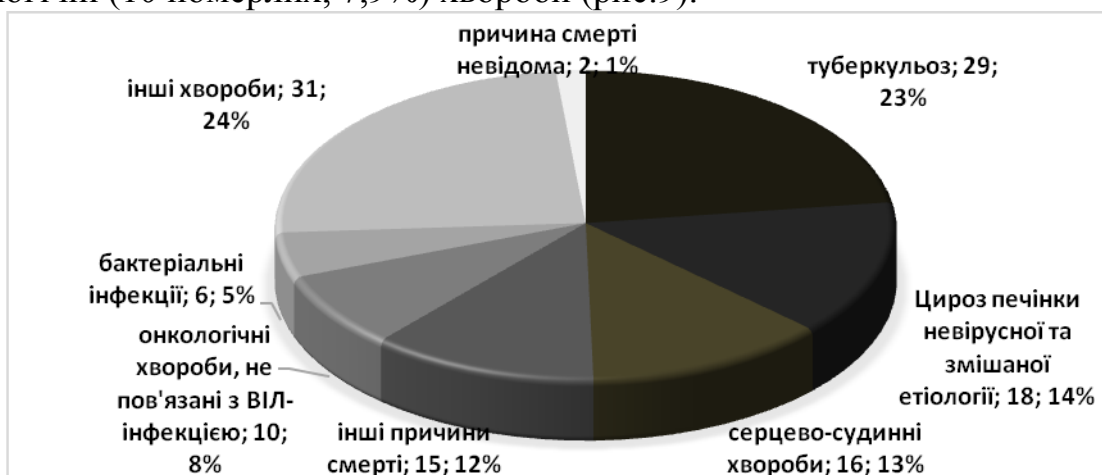


Рисунок 9. Причини смерті померлих від хвороб і станів, не пов'язаних зі СНІДом.



Рисунок 10. Розподіл померлих в залежності від отримання АРТ і термінів її призначення.

Обговорення результатів.

Впровадження комбінованої антиретровірусної терапії докорінно змінило природний перебіг ВІЛ-інфекції, дозволило ВІЛ-інфікованим особам вести майже нормальний спосіб життя, внаслідок чого у розвинених країнах ВІЛ-інфекція перетворилась на хронічне захворювання. Наші дані підтверджують високу ефективність АРТ. Дійсно, лише 15 осіб (22,4%), померлих від СНІДу за період, що аналізується, отримували антиретровірусну терапію (рис.10). З них 2 особи померли менше ніж через 1 місяць після початку АРТ, від 1 до 6 міс – 3 особи, від 7 до 9 міс – 3 особи, від 10 до 12 міс – 3 особи, від 1 року і більше – 4 особи. Тобто 11 з 15 ВІЛ-інфікованих померли протягом першого року після призначення АРТ. Причиною ранньої смерті на тлі АРТ, на нашу думку, є пізні її призначення та брак прихильності до довічної терапії. Три з чотирьох осіб, які померли через рік і більше після призначення АРТ, самовільно її припинили. Ще одна жінка хоч і мала високу прихильність до АРТ, померла від мультирезистентного туберкульозу. Раніше ми показали, що комбінована АРТ при своєчасному її призначенні та ретельному виконанні протоколу лікування викликає повну або часткову вірусологічну та імунологічну відповіді [1]. Це різко зменшує смертність від СНІДу. Так, із 194 ВІЛ-інфікованих осіб, які померли за період спостереження, лише у 67 (35%) безпосередньою причиною смерті стали СНІД та СНІД-асоційовані хвороби. Водночас підвищується смертність від інших причин: 107 (55%) пацієнтів померли від хвороб, не пов'язаних зі СНІДом. Слід зазначити, що зараз у світі серед ВІЛ-інфікованих зростає тенденція збільшення коморбідності та смертності, які не пов'язані зі СНІДом. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів 2/3 випадків смерті в останні роки є наслідком мультиморбідності – захворювань, асоційованих не з ВІЛ-інфекцією, а з в'язом (серцево-судинні хвороби, захворювання нирок, печінки, пухлини, не пов'язані зі

СНІДом, тощо [3,10]. Ризик появи таких захворювань підвищується в 1,5-2 рази [18]. Окрім певних хвороб наслідки мультиморбідності включають в себе також обмежену функціональну спроможність з погіршенням якості життя, збільшення витрат на охорону здоров'я і зниження виживання [7,14,19]. Наше дослідження показує зменшення частки пов'язаною зі СНІДом захворюваності і смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб й різке збільшення не пов'язаною зі СНІДом мультиморбідності. На нашу думку, настав час зосередитися на визначенні факторів, пов'язаних з мультиморбідністю ВІЛ-інфікованих осіб та груп підвищеного ризику, щоб забезпечити краще розуміння патогенезу не пов'язаних зі СНІДом станів, а також звернути увагу на значне розповсюдження нерозпізнаних і нелікованих мультиморбідних станів у цій популяції.

Однією з головних проблем, які виникають при аналізі причин смерті ВІЛ-інфікованих осіб, є точний посмертний діагноз, оскільки туберкульоз, бактеріальні інфекції та деякі інші входять до складу як ВІЛ/СНІД-асоційованих, так і не асоційованих (інших) захворювань. Рекомендовані МОЗ критерії причин смерті є значною мірою суб'єктивні, не мають кількісного виміру й часто допускають альтернативне тлумачення. Це часто приводить до того, що дані Держкомстату України не співпадають з даними, які фіксують Центри профілактики і боротьби зі СНІДом. Ми також зіткнулись з цією проблемою. Причиною недосконалості існуючої системи критеріїв є, на наш погляд, те, що вони ґрунтуються майже виключно на клінічній картині хвороби, оцінка якої часто суб'єктивна. Пропонуємо патогенетично обґрунтовані критерії диференціальної діагностики причин смерті ВІЛ-інфікованих осіб. Основних критеріїв три: стадія ВІЛ-інфекції при започаткуванні АРТ, термін АРВ-лікування, вірусне навантаження. Ми виходимо з того, що адекватна, тривала (6 міс і більше) АРТ повністю блокує вірусну репродукцію, що припиняє подальший розвиток ВІЛ-асоційованих хвороб, але АРТ не здатна припинити патологічний процес на 3-4 стадії ВІЛ-інфекції, тобто на етапі СНІДу. Тому якщо смерть ВІЛ-інфікованого сталася через 1 рік і більше після початку АРТ, можна стверджувати, що її причиною стали «інші хвороби». Додатковим показником відсутності активності інфекційного процесу може бути останній вірусологічний аналіз. Якщо смерть сталася протягом 6-12 міс після початку АРТ, вирішальним стає діагноз на початку лікування (стадія ВІЛ-інфекції). В разі 3-4 стадії ВІЛ-інфекції вона, скоріше за все, спричинила смерть пацієнта, при 1-2 стадії – причиною смерті були сторонні («інші») захворювання. В той же час кількість CD4+ Т-лімфоцитів, на нашу думку, не має суттєвого діагностичного значення. Вона свідчить лише про ступінь імуносупресії.

Таким чином, поява АРТ привела до зміни парадигми ВІЛ-інфекції: якщо природний перебіг хвороби відзначається надзвичайною

агресивністю, що через короткий час приводить до деградації імунної системи, появи грізних поліетиологічних ускладнень, наслідком яких є неминуча смерть, то АРТ практично усунула вірогідність появи опортуністичних та інших ускладнень, різко підвищила якість та тривалість життя. Водночас у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які мусять пожиттєво приймати АРТ, значно зріс рівень хвороб, які притаманні похилому віку.

Висновки.

1. В структурі смертності ВІЛ-інфікованих осіб на території Сумської області домінує туберкульоз: 73 особи (37,6%) зі 194 вмерло від туберкульозу, в т.ч. 44 особи (65,7%) померли від хвороб, обумовлених СНІДом, 29 осіб (22,8%) – від хвороб, не пов'язаних зі СНІДом.

2. Більше ніж три чверті померлих від СНІДу не отримували АРТ. 11 з 15 осіб отримували АРТ менше одного року, 4 особи, які отримували препарати більше одного року, перервали лікування. Таким чином АРТ знижує майже до нуля ризик смерті від хвороб, обумовлених СНІДом.

3. Майже половина всіх смертей від СНІДу сталася в результаті пізньої діагностики термінальної стадії ВІЛ-інфекції, що обумовлено відмовою від диспансерного спостереження або недоліками у його здійсненні, серед яких відсутність соціального супроводу хворих на ВІЛ-інфекцію за межами обласного центру.

4. Назріла необхідність у розробці чітких підходів до кодування захворюваності і смертності у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД за МКХ-Х, особливо в умовах одночасної епідемії туберкульозу та ВІЛ-інфекції.

Список літератури

1. Грабовий С.Л., Дьяченко А.Г., Панченко О.П., Панасенко Л.М. Ефективність антиретровірусної терапії в умовах обмеженої ресурсної бази //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.-2014.-№2.-

2. Bansi L., Sabin C., Delpech V. et al. Trends over calendar time in antiretroviral treatment success and failure in HIV clinic populations// HIV Med.- 2010.-V.11.-P.432–438.

3. Deeks S.G., Phillips A.N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity// BMJ.- 2009.-V.338.-P.a3172.

4. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A. Major clinical outcomes in antiretroviral (ART) naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study// J. Infect. Dis.-2008.- V.197(8).-P.1133–1144.

5. French A.L., Gawel S.H., Hershov R. et al. Trends in mortality and causes of death among women with HIV in the United States: a 10-year study// J. Acquir. Immune Defic. Syndr.-2009.- V.51(4).-P.399–406.

6. Friis-Moller N., Reiss P., Sabin C.A. et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction// *N. Engl. J. Med.* - 2007. - V.356(17). - P. 1723–1735.

7. Gijzen R., Hoeymans N., Schellevis F.G. et al. Causes and consequences of comorbidity: a review// *J. Clin.Epidemiol.* - 2001.- V.54.- P.661–74.

8. Hessol N.A., Kalinowski A., Benning L. et al. Mortality among participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women's Interagency HIV Study// *Clin. Infect. Dis.* - 2007. - V.44(2).-P.287–294.

9. Lampe F.C., Smith C.J., Madge S. et al. Success of clinical care for human immunodeficiency virus infection according to demographic group among sexually infected patients in a routine clinic population, 1999 to 2004// *Arch. Int. Med.*- 2007.-V.167.-P.692–700.

10. Lewden C., May T., Rosenthal E. et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic)// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*- 2008.-V.48.-P.590–598.

11. Mocroft A., Ledergerber B., Katlama C. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study// *Lancet.*- 2003.- V.362.-P.22–29.

12. Moore R.D., Gebo K.A., Lucas G.M. et al. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status// *Clin. Infect. Dis.* - 2008.-V.47(8).-P.1102–1104.

13. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection// *N. Engl. J. Med.*- 1998.-V.338.-P.853–860.

14. Parekh A.K., Barton M.B. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system// *JAMA.* - 2010.- V.303.-P.1303–4.

15. Porter K., Johnson A.M., Phillips A.N., Darbyshire J.H. The practical significance of potential biases in estimates of the AIDS incubation period distribution in the UK Register of HIV Seroconverters// *AIDS.*-1999. - V.13.- P.1943–1951.

16. Smit C., Geskus R., Walker S. et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion// *AIDS.*- 2006.- V.20(5).-P.741–749.

17. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Chaisson R.E. et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection// *JAMA.*- 2000.-V.283(1).-P.74–80.

18. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007.- V.92. - P. 2506–2512.

19. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly// Arch. Intern. Med. - 2002.- V.162. - P. 2269–76.

Причини смерті ВІЛ-інфікованих осіб на тлі антиретровірусної терапії – зміна парадигми [Текст] / А.Г. Дьяченко, С.Л. Грабовий, О.П. Панченко, Л.М. Панасенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 4(19). - С. 98-105.