

В.Д. Москалюк, І.В. Рудан, В.Д. Сорохан

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕПАТИТУ В У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет

Мета роботи – на підставі аналізу літературних відомостей виділити особливості перебігу гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб, а також основні принципи лікування таких пацієнтів і використовувані препарати у світі й в Україні.

ВІЛ-інфекцію і парентеральні вірусні гепатити відносять до соціально значущих захворювань, які можуть суттєво впливати на демографічну ситуацію в країні. Україна належить до країн із середньою поширеністю HBV, проте даних стосовно частоти виявлення маркерів HBV у хворих на ВІЛ-інфекцією немає.

З опублікованих даних ряду досліджень відомо про взаємний вплив ВІЛ і HBV на перебіг як ВІЛ-інфекції, так і хронічного гепатиту В (ХГВ). Частота розвитку СНІДу і летального висліду, обумовленого СНІД-асоційованими захворюваннями, істотно вища в осіб з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією, яка нині є глобальною проблемою суспільної охорони здоров'я.

Основні принципи лікування хворих на ХГВ-/ВІЛ-інфекцію відповідають таким у пацієнтів з HBV-моноінфекцією. Згідно з опублікованими результатами декількох епідеміологічних досліджень, основним чинником, що зумовлює вислід ХГВ, є рівень ДНК HBV у крові пацієнтів, або вірусне навантаження. Тому мета лікування – пригнітити реплікацію HBV, щоб зменшити запалення і зупинити або уповільнити прогрес фіброзу, запобігши тим самим пізнім ускладненням – цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Всі такі хворі повинні отримувати антиретровірусну терапію (АРТ), незалежно від кількості CD4⁺лімфоцитів.

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

Ключові слова: HBV-інфекція, ВІЛ-інфекція, поєднана інфекція, особливості перебігу, лікування.

За даними ВООЗ, нині у світі нараховується близько 350-400 млн носіїв HBV [1]. За оцінками UNAIDS, з початку епідемії ВІЛ-інфекції у світі інфікувалися ВІЛ 78 млн осіб та 35 млн померли від захворювань, зумовлених СНІДом. На кінець 2017 р. на планеті нараховувалося близько 37 млн людей, які живуть з ВІЛ [2].

Встановлено, що ВІЛ щорічно у світі заражається від 4,3 до 6,6 млн людей, вірусами гепатитів з парентеральним механізмом передачі – від 8 до 35 млн і щорічно помирають близько 13 млн мешканців планети, які страждали цими трьома інфекціями (ВІЛ-інфекція, гепатити В і С) [3].

Вважається, що майже 9 % ВІЛ-інфікованих є носіями HBsAg. У Західній Європі 6-10 % ВІЛ-інфікованих осіб хворі на ХГВ, а у країнах Азії – понад 20 %. В середньому у 16-33 % виявляються маркери інфікування ГС [4]. Попри це, відомості про частоту реєстрації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на території України мізерні й неповні.

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

Домінуючими чинниками, що ускладнюють епідемічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції і парентеральних вірусних гепатитів, крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку. Віковий чинник обумовлений явищами поточної епідемії наркоманії. Нині при гепатиті В встановлено значне збільшення статевого шляху розповсюдження цієї інфекції, як при гетеросексуальних, так і при гомосексуальних контактах. Існує кореляція між числом статевих партнерів і вірогідністю інфікування HBV. У зв'язку з цим, навіть у високорозвинених країнах значна інфікованість наркоманів, а також гомо- і гетеросексуалів з великим числом статевих

партнерів, підтримує високий епідемічний потенціал як HBV-, так і ВІЛ-інфекції [5].

Незважаючи на неухильне зниження в останні роки захворюваності гепатитом В, обумовлене здійсненням програм вакцинації населення проти HBV, кількість інфікованих HBV у світі перебуває приблизно на одному рівні [6]. Різні регіони світу відрізняються різною частотою реєстрації HBV-інфекції у загальній популяції. Україна належить до країн із середньою поширеністю HBV-інфекції [7].

Як було зазначено раніше, HBV і ВІЛ мають спільні шляхи передачі. У той же час контагіозність HBV приблизно в 100 разів вища. Тому близько 70 % ВІЛ-інфікованих осіб є носіями маркерів, наявність яких свідчить про поточну або перенесену HBV-інфекцію [8]. У чоловіків, які практикують секс із чоловіками, частота поєднаної інфекції HBV/ВІЛ вища, ніж у споживачів ін'єкційних наркотиків або гетеросексуалів [9]. У високоендемічних стосовно гепатиту В регіонах передача HBV відбувається в перинатальному періоді або в ранньому дитячому віці і ризик розвитку ХГВ дуже великий. Це призводить до повсюдного поширення гепатиту В серед підлітків і молодих людей, в яких є високий ризик зараження і ВІЛ. Отже, частота реєстрації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих у цих регіонах не залежить від частоти її виявлення в загальній популяції [10].

Проте, у ряді досліджень були виявлені відмінності: так, серед хворих на ВІЛ-інфекцію в Нігерії HBsAg виявляли в 25,9 % випадків, тоді як у донорів крові – тільки в 14,3 % [11]. У країнах Західної Європи і Північної Америки, де HBV-інфекція у дорослих передається, в основному, контактним і статевим шляхом, ситуація більш передбачувана: ХГВ діагностують у середньому в 7,6 % хворих на ВІЛ-інфекцію, тоді як серед популяції в цілому – менше, ніж у 2 % [9]. В Україні, що має схожі із Західною Європою і Північною Америкою шляхи передачі HBV, частота реєстрації ХГВ у дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію в дослідженні, проведеному раніше, склала 5-7 % [12].

Нині виділяють 8 генотипів HBV. Генотип А переважає у мешканців Європи, Північної Америки, Центральної Африки; генотипи В і С – у представників країн Південно-східної Азії. Генотип D, як правило, виявляють у жителів країн Середземноморського регіону, Середнього Сходу, Індії, Росії [13]. Відмінності у частоті виявлення генотипів HBV у ВІЛ-інфікованих і в загальній популяції можуть відображати шляхи передачі HBV та природний перебіг ГВ у різних групах населення. Іспанські дослідники виявили переважання генотипу А HBV серед чоловіків, які практикують секс із чоловіками, тоді як серед споживачів ін'єкційних наркотиків домінував генотип D HBV. В Японії, де переважає в популяції ге-

нотип С HBV, у чоловіків, які практикують секс із чоловіками, майже в усіх виявлявся також генотип А HBV, який рідко виявляється у хворих гетеросексуалів або інфікованих при гемотрансфузіях [14]. Підсумовуючи ці дані, можна стверджувати, що у чоловіків, які практикують секс із чоловіками, хворих на ХГВ/ВІЛ-інфекцію, переважає генотип А HBV.

Хронічна HBV-інфекція – це динамічний процес, що відображає взаємодію між реплікацією HBV та імунною реактивністю хазяїна. Проте не усі пацієнти з хронічною HBV-інфекцією мають хронічний гепатит В. Природний перебіг хронічної HBV-інфекції було розділено на п'ять етапів, зважаючи на наявність HBeAg, рівень ДНК HBV, рівень активності аланінамінотрансферази (АЛТ) і, зрештою, наявність або відсутність елементів запалення в печінці. Нова номенклатура заснована на наявності ознак двох основних характеристик хронічної інфекції: інфекції і гепатиту. Проте, незважаючи на цю номенклатуру, є значна кількість осіб, яких неможливо визначити в одну з фаз захворювання, беручи до уваги певні маркери реплікації HBV-інфекції, а так само маркери активності хвороби. Послідовне вивчення рівнів HBeAg, ДНК HBV і АЛТ в сироватці не дозволяє віднести деяких хворих до однієї з фаз, саме тому результати мають бути індивідуалізовані. Фази хронічної HBV-інфекції не є обов'язково послідовними [15].

Фаза 1 – HBeAg-позитивна хронічна HBV-інфекція, яка раніше називалася «Імунотолерантною фазою». Характеризується наявністю в сироватці HBeAg, дуже високим рівнем ДНК HBV і нормальною активністю АЛТ, відповідно до традиційних порогових значень (верхня межа норми – ВМН – приблизно 40 МО/мл) [16]. Ступінь запально-некротичних змін або фіброзу печінки мінімальний, або їх взагалі немає. Проте високий рівень ДНК HBV і наявність клональних гепатоцитів свідчить про гепатоканцерогенез у цій ранній фазі інфекції [16, 17]. Ця фаза найчастіше буває в осіб, інфікованих перинатально та асоціюється зі збереженою HBV-специфічною Т-клітинною функцією, принаймні до юного віку [18]. Частота спонтанного зниження рівня HBeAg на цій стадії трапляється рідко. Такі хворі високононтагіозні через високий рівень ДНК HBV.

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

Завершення цієї фази буває різним. Більшість пацієнтів можуть досягти сероконверсію HBeAg, пригнічен-

ня ДНК HBV і перехід в HBeAg-негативну фазу інфікування. Інші пацієнти переходять в HBeAg-негативну фазу хронічної HBV-інфекції.

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

У деяких пацієнтів спостерігається рівень ДНК HBV більше 2 000 МО/мл (як правило, нижче 20 000 МО/мл) при стійко нормальній активності АЛТ. Запально-некротичні зміни та прояви фіброзу мінімальні. У більшості таких хворих ризик цирозу або ГЦК дуже низький, якщо хвороба зупиняється на цій фазі хвороби, але зазвичай недуга переходить в хронічну стадію [16]. Елімінація HBsAg і сероконверсія до анти-HBs може відбуватися спонтанно в 1-3 % випадків на рік. Зазвичай у сироватці крові виявляється низький рівень HBsAg (<1000 МО/мл) [19].

Фаза 4 – HBeAg-негативний хронічний гепатит В характеризується відсутністю HBeAg у сироватці крові з визначальним анти-HBe і стійким або мінливим рівнем сироваткової ДНК HBV у середніх і високих межах (часто рівень сироваткової ДНК HBV у цій фазі нижчий, ніж у HBeAg-позитивних хворих), а також мінливою або постійно підвищеною активністю АЛТ. Гістологічно виявляються запально-некротичні зміни і фіброз. У більшості таких хворих спостерігається заміна нуклеотидів у передядерній (precore) ділянці генома і/або основній ядерній (core) ділянці HBV, що у свою чергу знижує або призупиняє експресію HBeAg. Тривалі спонтанні ремісії при HBeAg-негативному ХГВ бувають рідко [16].

Фаза 5 – HBsAg-негативна. У цій фазі HBsAg у сироватці не визначається, є антитіла до HBsAg (анти-HBs), і, можливо, до HBsAg (анти-HBs). Ця фаза також відома як латентна фаза HBV-інфекції. В окремих випадках відсутність HBsAg може бути пов'язана з чутливістю аналізу, використовованого для виявлення HBsAg [20]. Пацієнти в цій фазі мають нормальну активність АЛТ, а ДНК HBV в сироватці крові зазвичай, але не завжди, не виявляється. ДНК HBV (cccDNA) може часто виявлятися в біоптатах печінки [16]. У разі елімінації HBsAg перед розвитком цирозу печінки прогноз покращується, при цьому ризик цирозу, декомпенсації і ГЦК зменшується, і прогноз стає сприятливішим. У разі розвитку цирозу печінки перед зникненням HBsAg зберігається високий ризик ГЦК, тому потрібне тривале спостереження для своєчасного виявлення ГЦК. Імуносупресія може призвести до реактивації HBV у таких пацієнтів [16].

Захворюваність ГГВ у хворих на ВІЛ-інфекцію вища, ніж в осіб без ВІЛ-інфекції. Згідно з даними Kellerman S. et al., наявність ГГВ співвідносилася з приналежністю до чорної раси, зловживанням алкоголем і прийомом психоактивних речовин [21]. Більшість фахівців відзначає велику, порівняно з HBV-моноінфекцією, частоту хронізації HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих. У ряді досліджень було встановлено, що вислід у ХГВ стається приблизно у 23 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів проти 4-7 % – без ВІЛ-інфекції [22]. Варто відзначити, що ризик розвитку ХГВ вищий не лише у ВІЛ-інфікованих, але й у хворих з вродженим або набутим імунodefіцитом, спричиненим лімфопроліферативними захворюваннями, імуносупресивною терапією або підтримувальним гемодіалізом. Вважають, що ХГВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризується тяжчим перебігом порівняно з хворими на HBV-моноінфекцію [23], хоча у хворих з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією некрозапальні процеси в тканині печінки зазвичай слабші. У той же час, реплікація HBV посилює розвиток фіброзу, підвищує ризик розвитку ЦП в 4,2 рази і прискорює настання термінальної стадії хвороби печінки. У пацієнтів з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією і ЦП, первинна гепатома виникає раніше і прогресує швидше, ніж у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Крім того, при поєднаній інфекції частіше спостерігаються багатоголищеві ураження печінки [24]. ВІЛ-інфекція, що супроводжується тяжким імунodefіцитом, мабуть, підвищує у пацієнтів ризик реактивації гепатиту В після сероконверсії HBsAg (анти-HBs виявляють у 60-70 % ВІЛ-інфікованих). При поєднаній HBV-/ВІЛ-інфекції, особливо при малому числі CD4⁺-лімфоцитів, не лише підвищується ризик смерті від хвороби печінки, але й значно зростає гепатотоксичність на тлі здійснення АРТ і після одночасного припинення АРТ та лікування гепатиту В [25]. Навпаки, у більшості клінічних досліджень, в яких діагностичним критерієм ХГВ вважалася наявність HBsAg, не вдалося виявити впливу ХГВ на прогрес ВІЛ-інфекції [23].

Враховуючи несприятливі висліди HBV-інфекції, особливо у ВІЛ-інфікованих, кращим профілактичним методом є вакцинація проти ГВ. Вона має пропонуватися усім ВІЛ-інфікованим. А оскільки ризик інфікування HBV вищий у ВІЛ-інфікованих дорослих, то у всіх осіб з недавно діагностованою ВІЛ-інфекцією необхідно провести скринінг на HBsAg і анти-HBs, щоб визначити тих, у кого є ХГВ і провести щеплення тим, хто неімунний (тобто не має маркера зникнення HBV – HBsAg і анти-HBs-позитивності). Незважаючи на ці рекомендації, тільки невелика частина ВІЛ-інфікованих (9-13 %) отримала повний курс вакцини [26]. Відповідь на вакцинацію залежить від числа CD4⁺-лімфоцитів: при їх кількості 500 клітин/мм³, поява анти-HBs була встановлена у 87 %

пацієнтів, а при кількості менше 350 клітин/мм³ – тільки у 26 %. Введення додаткової дози вакцини при кількості CD4⁺-лімфоцитів, менше 350 клітин/мм³, збільшувало кількість тих, хто відповів до 64 % [27]. Тому при кількості CD4⁺-лімфоцитів 500 клітин/мм³ і більше рекомендують проводити вакцинацію за стандартною схемою, а при кількості CD4⁺-лімфоцитів 350-500 клітин/мм³ вакцину вводять 4 рази. Метааналіз показав, що схеми з чотирьох подвійних (40 мкг) доз вакцини забезпечують більший захисний титр анти-HBs, ніж регулярні стабільні схеми трьох доз 20 мкг [28].

Згідно з опублікованими результатами декількох епідеміологічних досліджень, основним чинником, що зумовлює вислід ХГВ, є рівень ДНК HBV у крові пацієнтів, або вірусне навантаження. Так, у дослідженні REVEAL була виявлена пряма залежність між рівнем вірусного навантаження HBV, вислідами в ЦП і ГЦК [29]. Декомпенсований ЦП – одна з основних причин ушпиталення та смерті хворих з поєднаною HBV/HCV/ВІЛ-інфекцією. Тому вибір оптимальної тактики ведення хворих на ВІЛ-інфекцію з хронічними вірусними гепатитами має дуже важливе значення.

Основні принципи лікування ХГВ у хворих на ВІЛ-інфекцію відповідають таким у пацієнтів з HBV-моноінфекцією. Основна мета лікування – досягти сероконверсії HBsAg і появи антитіл до нього. Проте, за даними резолюції Першої Європейської погоджувальної конференції з лікування ХГВ/ХГС у ВІЛ-інфікованих, досягти цього вдається нечасто, менш ніж у 10 % хворих [30]. Більш реальне завдання – значною мірою і надовго пригнітити реплікацію HBV, щоб зменшити запалення і зупинити або уповільнити прогрес фіброзу, запобігши тим самим пізнім ускладненням (ЦП, ГЦК) і загибелі хворого.

Як зазначено у клінічному керівництві з ведення пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом гепатиту В [15], основною метою лікування таких хворих є поліпшення виживання та якості життя таких осіб шляхом профілактики прогресу захворювання і, отже, розвитку ГЦК. Головною стратегією лікування є індукція довготривалого пригнічення реплікації HBV, тоді як ідеальним результатом терапії буде стійка елімінація HBsAg. Рівень ДНК HBV >2 000 МО/мл, підвищення показника активності АЛТ і/або помірні гістологічні пошкодження печінки вказують на необхідність лікування пацієнта. У свою чергу всі хворі з циротичним ураженням печінки та визначальним рівнем ДНК HBV потребують терапії. Також лікуванню підлягають вагітні жінки з високим вірусним навантаженням для профілактики передачі HBV від матері до дитини, а також пацієнти з імуносупресією, або ті, кому показана хіміотерапія.

HBV суттєво не впливає на природний перебіг ВІЛ-інфекції, а от ВІЛ-інфекція та її лікування можуть суттє-

во вплинути на перебіг гепатиту В. У пацієнтів з ВІЛ-/HBV-коінфекцією може бути найнижчий рівень сероконверсії та вищий сироватковий рівень ДНК HBV [31].

Відповідно до українських і попередніх європейських стандартів лікування гепатиту В у ВІЛ-інфікованих пацієнтів показано [32-35]:

- всім хворим на ХГВ і цироз печінки (за клініко-лабораторними та/або інструментальними ознаками), незалежно від рівнів АЛТ, наявності/відсутності HBeAg чи рівнів ДНК HBV;
- дорослим (старше 18 років) з ХГВ незалежно від HBeAg статусу, для яких є всі наступні умови:
 - а) відсутні клінічні ознаки цирозу;
 - б) мають вік до 30 років (включно);
 - в) мають стійко підвищену активність АЛТ;
 - г) рівень ДНК HBV >20 000 МО/мл;
- особам з позапечінковими проявами ХГВ, у тому числі гломерулонефритом або васкулітом.

Лікування розглядається для:

- 1) осіб з ДНК HBV >2 000 МО/мл та стійко підвищеною активністю АЛТ та помірним чи надмірним запально-некротичним процесом та/чи фіброзом F2-F3 (METAVIR) за результатами біопсії чи неінвазивних методів діагностики. При цьому, якщо ДНК HBV >2 000 МО/мл і має місце помірний чи надмірний запально-некротичний процес, навіть при нормальних рівнях АЛТ, лікування показано;

- 2) HBeAg-позитивних пацієнтів у фазі імунної толерантності старше 30 років з ГЦК в сімейному анамнезі;

- 3) пацієнтів з активним за результатами біопсії ХГВ (незалежно від HBeAg статусу) зі стійко нормальною активністю АЛТ та ДНК HBV >20 000 МО/мл.

Лікування не рекомендується для наступних груп:

- 1) особам без клініко-лабораторних та інструментальних ознак цирозу, незалежно від статусу HBeAg чи віку, для яких виконуються всі з наступних умов: а) стійкі нормальні рівні АЛТ; б) рівень ДНК HBV <2 000 МО/мл;

- 2) HBeAg-позитивним особам віком ≤30 років зі стійким нормальним рівнем АЛТ.

Однак в останніх європейських оновлених рекомендаціях [15] зазначено, що лікуванню підлягають:

- усі пацієнти з хронічним гепатитом В (HBeAg-позитивні або -негативні) з визначальним рівнем ДНК HBV >2 000 МО/мл, АЛТ>ВМН і/або щонайменше з помірними запально-некротичним ураженням печінки або фіброзом;

- особи з компенсованим або декомпенсованим цирозом з будь-яким рівнем ДНК HBV і незалежно від рівня АЛТ;

- хворі з ДНК HBV >20 000 МО/мл і АЛТ >2×ВМН, незалежно від ступеня фіброзу;

- пацієнти з HBeAg-позитивною хронічною HBV-інфекцією, з АЛТ в межах норми і з високим рівнем ДНК HBV, якщо їх вік старше 30 років, незалежно від ступеня гістологічних ознак ураження печінки;

- особи з HBeAg-позитивною або HBeAg-негативною хронічною HBV-інфекцією та обтяженим сімейним анамнезом щодо ГЦК, цирозу і позапечінковими ускладненнями, повинні отримувати лікування, навіть якщо типові показання до лікування не свідчать про його необхідність.

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

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

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

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

При цьому всі ВІЛ-інфіковані особи з HBV-інфекцією повинні отримувати АРТ незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів. Таких хворих слід лікувати тенофовіром або тенофовіром алафенамідом [15].

Європейське та американське керівництво щодо боротьби з ВІЛ-інфікованими пацієнтами також рекомендують проводити АРТ при поєднанні ВІЛ- і HBV-інфекцій, незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів через підвищений ризик розвитку фіброзу, цирозу і ГЦК [36]. Слід уникати відміни АРТ тенофовіром або тенофовіром алафенамідом у людей з ВІЛ- і HBV-коінфекцією через високий ризик тяжкого спалаху гепатиту і декомпенсації після реактивації гепатиту В. Також повинна враховуватися токсичність препарату при АРТ, особливо його вплив на функцію нирок, печінки і щільність кісткової тканини.

В Україні для лікування ХГВ і ВІЛ-інфекції терапевтична тактика визначається вибором зареєстрованих лікарських препаратів. Так, наказ МОЗ України № 613 від 21.06.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит

В у дорослих» [32] при ХГВ та супутній ВІЛ-інфекції чітко рекомендує розпочинати антиретровірусне лікування незалежно від рівня CD4⁺-лімфоцитів. У пацієнтів з ВІЛ та рівнем CD4 ≤500 клітин/мм³ антиретровірусне лікування слід починати незалежно від стадії ураження печінки. Початок АРТ в осіб з цирозом печінки може поліпшити загальне виживання і тому наполегливо рекомендується.

Варто звернути увагу, що прояви синдрому цитолізу суттєво не впливають на рішення про початок лікування чи його відстрочення. Адже підвищення рівня АЛТ у HBV-/ВІЛ-коінфікованих осіб може бути результатом опортуністичних інфекцій (наслідок ВІЛ), гепатотоксичності від АРТ або протитуберкульозних препаратів, вживання алкоголю, кліренсу HBV, відновлення імунітету, ознакою медикаментозної резистентності, реактивації після відміни препарату або суперінфекції гепатитів D, A, C чи E в ендемічних регіонах. Крім того, деякі антиретровірусні препарати, такі як типранавір (в Україні не зареєстрований) або невірапін мають підвищений ризик гепатотоксичності і їх слід уникати в осіб із задоволеною хворобою печінки [35].

Нині в Україні для лікування хворих на гепатит В рекомендується використовувати такі препарати: нуклеозидні аналоги (НА) та пегільовані інтерферони (Пег-ІФН) [32]. Крім вказаних вище препаратів, активністю проти HBV володіють препарати адефовір і емтрицитабін. Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори ламівудин, тенофовір і емтрицитабін ефективні як проти HBV, так і проти ВІЛ.

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

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

Нині є обмежені дані про використання тенофовіру в лікуванні ВІЛ- і HBV-коінфекції. У 72 пацієнтів з ВІЛ-/HBV-коінфекцією зі стабільним пригніченням ВІЛ і ДНК HBV, перехід на АРТ тенофовіром або тенофовіром алафенамідом підтримували пригнічення ВІЛ- і HBV-інфекції >90 % пацієнтів, з кращими показниками швидкості клубочкової фільтрації та щільності кісткової тканини

[37]. Хворі з цирозом печінки і низьким рівнем CD4⁺-лімфоцитів потребують ретельного спостереження в перші місяці після початку АРТ, щоб не пропустити синдром відновлення імунітету і наступної декомпенсації хвороби печінки внаслідок спалахів підвищених рівнів печінкових ферментів [38].

За рекомендаціями BMJ Best Practice [35], пацієнтам, які не потребують лікування ВІЛ-інфекції, кращою терапією є Пег-ІФН-альфа-2а, чи комбінація тенофовіру та емтрицитабіну. Альтернативним лікуванням є комбінація ламівудину з адефовіром, чи ентекавіру з тенофовіром. Якщо ж пацієнт отримує АРТ, для лікування ХГВ використовується комбінація тенофовіру, емтрицитабіну та ламівудину, або ламівудину з адефовіром, або ентекавіру з тенофовіром.

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

Найвищої ефективності від лікування Пег-ІФН слід очікувати у хворих з високою активністю АЛТ (більше 2-5×верхню межу норми) та/або високою гістологічною активністю, відсутністю значного фіброзу або цирозу печінки, низьким вірусним навантаженням, низьким рівнем HBSAg (до 20 000 МО/мл) та переважно генотипом А та В HBV [39].

Також лікування Пег-ІФН слід розглядати (якщо інтерферони не протипоказані) у таких випадках:

- а) лікування НА протипоказане або неефективне;
- б) доступні методи визначення вірусного навантаження ДНК HBV і його генотипування;
- в) доступний інтерферон;
- г) супутнє інфікування вірусом гепатиту D.

Оптимальним результатом лікування вважається стан, при якому ДНК HBV у сироватці крові не визначається впродовж подальшого періоду спостереження (методом ПЛР в режимі реального часу) [32].

Ефективність терапії Пег-ІФН істотно нижча у пацієнтів з генотипом D [40]. Пег-ІФН альфа-2а призначають у дозі 180 мкг, а Пег-ІФН альфа-2b – у дозі 1,5 мкг/кг раз на тиждень. Тривалість терапії становить 48 тижнів, незалежно від наявності або відсутності HBeAg і антитіл до нього. Протипоказання до призначення Пег-ІФН у хворих з поєднаною ВІЛ-/HBV-інфекцією такі ж, як і при HBV-моноінфекції [41].

Оскільки на території України циркулює переважно генотип D HBV [13], пацієнтам з ВІЛ-інфекцією, які потребують терапії з приводу ХГВ, можливе збільшення

тривалості терапії Пег-ІФН до 96 тижнів [42]. У дослідженні, проведеному в Італії, оцінювали ефективність терапії Пег-ІФН-альфа-2а у хворих на ХГВ з генотипом D залежно від тривалості лікування. Пацієнти першої групи отримували 180 мкг Пег-ІФН протягом 48 тижнів, а другої групи – Пег-ІФН по 180 мкг протягом перших 48 тижнів, а потім 135 мкг ще 48 тижнів. Через 1 рік після закінчення терапії стійка вірусологічна відповідь (відсутність у крові ДНК HBV) мала місце у 12 % хворих першої групи і у 29 % – другої (p=0,03), а зниження вмісту HBSAg (<10 МО/мл) реєстрували у 0 і 10 % пацієнтів відповідно. Подовження курсу терапії Пег-ІФН не супроводжувалося підвищенням частоти розвитку небажаних явищ і збільшенням частоти переривання лікування [42].

Якщо на 12-у тижні не досягнуто зниження рівнів HBSAg та/чи ДНК HBV більше ніж на 2 log₁₀ МО/мл, то вирішується питання про припинення лікування Пег-ІФН.

Однак сьогодні в Україні препаратами вибору для лікування дорослих з ВІЛ (включаючи хворих на туберкульоз) є фіксована комбінація: тенофовіру дизопроксил + емтрицитабін + ефавіренц [32].

Схеми лікування на основі тенофовіру є рекомендованою терапією, яка повинна включати тенофовір/ламівудин або тенофовір/емтрицитабін (за умови, що немає протипоказань до тенофовіру), разом з третім препаратом ефавіренз(ц)ем, щоб запобігти виділенню ВІЛ-стійких мутантів. Тенофовір доступний в комбінації з ламівудином або емтрицитабіном і ефавіренз(ц)ем. Ця стратегія лікування досягла високих показників супресії ДНК HBV (90 %), втрати HBeAg (46 %) і втрати HBSAg (12 %) у HBeAg-позитивних пацієнтів через 5 років лікування без ознак резистентності і зниження прогресування в цироз печінки без будь-яких істотних відмінностей у відповіді у пацієнтів з ВІЛ-коінфекцією або без неї [43]. На сьогодні не була описана вірусна резистентність до тенофовіру *in vivo*, хоча резистентні штами були ідентифіковані *in vitro*. Попри те, що ризик розвитку цирозу незначний в осіб з HBV-/ВІЛ-коінфекцією, які довготривало отримують тенофовір у комбінації з ламівудином або емтрицитабіном, ризик ГЦК зберігається, але є низьким.

Ниркову функцію (і, можливо, функцію кісток) слід перевіряти, принаймні, щорічно через вплив на нирковий і кістковий метаболізм. Якщо має місце ниркова токсичність, пов'язана з тенофовіром, дозу тенофовіру слід скорегувати відповідно до ниркового кліренсу [44]. Щоправда застосування тенофовіру протягом 7 років у складі схеми АРТ показало добру переносність препарату. Лише у 2 з 86 пацієнтів було встановлено збільшення рівня креатиніну сироватки крові до 1 міри токсичності. У жодному випадку лікування тенофовіром не

було припинене через розвиток ниркової патології [45]. Якщо ж тенофовір абсолютно протипоказаний, є мало даних щодо кращого альтернативного лікування.

У 2005-2006 рр. були опубліковані результати подвійного, сліпого, плацебо-контрольованого дослідження A1463038, в якому оцінювали ефективність і безпеку препарату ентекавір (бараклюд, фармацевтична компанія Брістоль Майєрс Сквібб), що застосовувався для лікування хворих на ХГВ, а також при поєднаній ВІЛ-/НВВ-інфекції [46]. Терапія препаратом ентекавір була безпечною, оскільки в жодному випадку дослідження не було припинене через розвиток серйозних небажаних явищ або смерть хворого. Частота розвитку небажаних явищ була порівнювана у пацієнтів обох груп (АРТ + ентекавір і АРТ + плацебо). Найчастішими небажаними явищами були біль голови, назофарингіт і діарея. Відтак нині альтернативою лікування хворих на ХГВ без високої активності ВІЛ-інфекції є ентекавір [15].

Щоправда, додавання до АРТ препарату ентекавір не впливало на перебіг ВІЛ-інфекції. Не відмічено змін середніх рівнів РНК ВІЛ, при цьому в жодному випадку не було зареєстровано підвищення рівня РНК ВІЛ більше 1000 копій/мл. У пацієнтів, які отримували лікування ентекавіром протягом 48 тижнів, спостерігали тенденцію до збільшення середньої кількості CD4⁺-лімфоцитів (від 508 клітин/мм³ до лікування до 567 клітин/мм³ через 48 тижнів), тоді як у хворих групи порівняння мало місце деяке їх зниження (з 520 до 485 клітин/мм³) [46].

Таким чином, додавання препарату ентекавір до схеми АРТ, що включала ламівудин, продемонструвало ефективнішу супресію НВВ, ніж тільки АРТ, що включала ламівудин, у пацієнтів з поєднаною ВІЛ-/НВВ-інфекцією, які мали резистентність НВВ до ламівудину. Профіль безпеки препарату ентекавір був зівставний з плацебо при поєднанні обох режимів з АРТ. При цьому не було відзначено будь-якого впливу терапії ентекавіром на перебіг ВІЛ-інфекції. До того ж у 2007-2008 рр. у декількох дослідженнях була продемонстрована здатність ентекавіру пригнічувати зворотну транскриптазу ВІЛ [47]. Тому ентекавір може бути варіантом як частиною активної схеми АРТ (і тільки через його слабку протівірусну активність проти ВІЛ) у людей, в яких тенофовір протипоказаний і, які ніколи не отримували ламівудин (або не мають ламівудин-асоційованої резистентності полімерази НВВ).

Лікування ВІЛ без застосування тенофовіру в схемі може призвести до реактивації ХГВ через асоційоване з АРТ відновлення імунітету. Подібним чином припинення лікування, особливо ламівудин, асоціювалося з реактивацією НВВ, підвищенням активності АЛТ і, в окремих випадках, печінковою декомпенсацією. Якщо антиретровірусний препарат необхідно замінити через

медикаментозну резистентність, ВІЛ або токсичність ліків, то тенофовір і ламівудин або тенофовір/емтрицітабін слід поєднувати з новим антиретровірусним препаратом [48].

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

Використання подвійної анти-ВІЛ та анти-НВВ-терапії спрощує рекомендації для розширення застосування тенофовіру з емтрицітабіном або ламівудином у НВВ/ВІЛ-коінфікованих осіб, незалежно від імунологічних, вірусологічних чи гістологічних міркувань [49].

Інші проблеми з коінфекцією включають перехресну резистентність між препаратами проти ВІЛ та НВВ [50], зростання ступеня ураження печінки через пряму гепатотоксичність [51], або токсичність, пов'язану з АРТ, в результаті якої виникає автоімунний гепатит з підвищенням активності АЛТ і, навіть, фульмінантний гепатит, якщо АРТ адекватно не охоплює обидві ВІЛ- і НВВ-інфекції [52].

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

- Вірусологічна відповідь (ВВ) під час лікування НА – відсутність ДНК НВВ за даними високочутливої ПЛР з межею виявлення 10 МО/мл.

- Первинна відсутність відповіді – зниження концентрації ДНК НВВ <1 log₁₀ МО/мл через 3 міс. після початку терапії.

- Часткова ВВ – зниження рівня ДНК НВВ ≥1 log₁₀ МО/мл, але після 12 міс. терапії ДНК НВВ залишається.

- Вірусологічний рецидив – підвищення рівня ДНК НВВ ≥1 log₁₀ МО/мл порівняно з найменшим вмістом ДНК НВВ, досягнутим на тлі лікування. Він може передувати біохімічному рецидиву, який проявляється збільшенням активності АЛТ.

- Стійка ВВ (СВВ) – рівень ДНК НВВ у крові <2 000 МО/мл протягом 12 міс. і більше після закінчення терапії.

У разі лікування Пег-ІФН α ВВ визначається рівнем сироваткового НВВ ДНК <2000 МО/мл через 6 місяців після терапії [15].

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

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

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

Гістологічна відповідь – зниження активності запально-некротичного процесу (≥ 2 балів за шкалою NAFL або за системою Ishak) без посилення фіброзу порівняно з початковими даними [15].

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

Припинення лікування НА може розглядатися тільки в: осіб без клінічних проявів цирозу, які можуть бути довгий час під ретельним спостереженням з приводу реактивації; якщо є докази втрати HBeAg та сероконверсії до анти-HBe (в осіб, які спочатку були HBeAg-позитивні) і після завершення, принаймні, одного додаткового року лікування; у зв'язку зі стійко нормальним рівнем АЛТ і стійкими рівнями ДНК HBV, що не визначаються тест-системами (де тестування доступно) [53].

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

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

У пацієнтів, які приймають деякі нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ), особливо зидовудин, ставудин і диданозин, можуть спостерігатися явища гепатотоксичності. Так, зидовудин призводить до розвитку анемії і лейкопенії, ставудин має токсичну дію на мітохондрії, а диданозин може стати причиною панкреатиту, проявляє токсичну дію на мітохондрії і сприяє декомпенсації цирозу печінки [53].

Література

1. WHO. Global Hepatitis Report. – 2017. [E-resource]. Retrieved from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf;jsessionid=CA38A4EABD4E35A52C6364B08AA04D1C?sequence=1>

При підозрі на виникнення гепатотоксичності АРВ-препаратів, слід орієнтуватися на існуючі спеціальні шкали [54].

Таблиця 1

Стандартизована шкала ступеня гепатотоксичності [54]

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

При виникненні небажаних явищ необхідно негайно відмінити гепатотоксичні АРВ-препарати і призначити інші, що мають інший профіль токсичності. У ряді випадків (2-8,5 %), у хворих, які отримують схеми АРТ, що містять інгібітори протеази ВІЛ, реєструють підвищення активності АЛТ і АСТ [40]. У пацієнтів з поєднаною HBV-/ВІЛ-інфекцією спостерігався вищий ризик розвитку медикаментозного гепатиту і вищий ризик тяжкого ураження печінки, ніж у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки іншої етіології [55].

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

2. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні. – 27 листопада 2017. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://moz.gov.ua/article/news/epidemichna-situacija-z-vil-infekcii-v-ukraini->

3. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. – Київ, 2016. – № 45. – 130 с.

4. Андрейчин М. А. Епідеміологічні та клініко-патогенетичні зв'язки ВІЛ-інфекції і гемоконтактних вірусних гепатитів / М. А. Андрейчин, Д. Г. Живиця // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: мат. Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (3-4 жовтня 2013 р., м. Алушта). – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2013. – С. 3-4.
5. Епідеміологія : підручник для студ. Вищих мед. Навч. Закладів / М. А. Андрейчин, З. П. Васишин, Н. О. Виноград ; за ред. І. П. Колеснікової. – Вінниця : Нова Книга, 2012. – 576 с.
6. Lee H. Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization / H. Lee, W. Park // *Public Health Nurs.* – 2010. – Vol. 27(2). – P. 148-157.
7. Global epidemiology of hepatitis B virus / B. Custer, S. Sullivan, Th. Hazlet [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 78. – P. 158-168.
8. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment / C. Thio // *Seminars in Liver Disease.* – 2013. – Vol. 63. – P. 125-136.
9. Alter M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection / M.J. Alter // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 84 (Suppl. 1). – P. 6-9.
10. Shao J. Association of hepatitis B and HIV infections in Tanzanian population groups / J. Shao, G. Haukenes, E. Yangi, S. Vollset // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 82. – P. 62-64.
11. Prevalence of hepatitis B surface antigen among blood donors and HIV-infected patients in Jos, Nigeria / C. Uneke, O. Ogbu, P. Inyama [et al.] // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2015. – Vol. 140. – P. 13-16.
12. Герасун Б. А. Вірусний гепатит В. НВ-вірусна інфекція: монографія. – Львів: ЛНМУ, 2009. – 260 с.
13. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe / K. Detering, I. Constantinescu, F.D. Nedelcu [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80 (10). – P. 1707-1711.
14. Distribution of HBV genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications / M. Perez-Olmeda, M. Núñez, J. Garcia-Samaniego [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2013. – Vol. 59. – P. 657-659.
15. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology.* – 2017. – Vol. 67. – P. 370-398. [E-resource]. Retrieved from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>
16. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 167-185.
17. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant / W. S. Mason, U. S. Gill, S. Litwin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 151. – P. 986-998.
18. Kennedy, P.T., Sandalova, E., Jo, J., Gill, U., Ushiro-Lumb, I., Tan, A.T., ... Bertolotti, A. (2012). Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 143, 637-645.
19. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited / M. Cornberg, V.W. Wong, S. Locarnini [et al.] // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66. – P. 398-411. [E-resource]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>.
20. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen / R. Yang, G. Song, W. Guan [et al.] // *J. Virol. Methods.* – 2016. – Vol. 228. – P. 39-47.
21. Kellerman S. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects / S. Kellerman, D. Hanson, A. McNaghten, P. Fleming // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 228. – P. 571-577.
22. Bodsworth N. The influence of HIV-1 infection on the development of the hepatitis B carrier state / N. Bodsworth, D. Cooper, B. Donovan // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 243. – P. 1138-1140.
23. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort / D. Konopnicki, A. Mocroft, S. de Wit [et al.] // *AIDS.* – 2015. – Vol. 569 (6). – P. 593-602.
24. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome / M. Puoti, B. Raffaele, V. Soriano [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 58 (17). – P. 2285-2293.
25. Soriano V. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HTV-HBV international panel / V. Soriano, M. Puoti, M. Bonacini // *AIDS.* – 2015. – Vol. 59 (3). – P. 221-240.
26. Lamagni T. Poor hepatitis B vaccine coverage in injecting drug users: England, 2005 and 2006 / T. Lamagni, K. Davison, V. Hope // *Common Dis. Public Health.* – 2009. – Vol. 42. – P. 174-177.
27. Rey D. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV infected patients. Effects on HIV-1 viral load / D. Rey, V. Krantz, M. Partisani // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 58. – P. 1161-1165.
28. Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-Infected adults / A. Mweemba, A. Zanolini, L. Mulenga [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59(12). – P. 1757-1760.
29. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su et al. // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295 (1). – P. 65-73.
30. Резолюція Першої Європейської согласительной конференції по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных // *Стандарты медицины.* – 2006. – № 1. – С. 39-48.
31. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B / N. A. Terrault, N. H. Bzowej, K. M. Chang [et al.] // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63. – P. 261-283.
32. Наказ МОЗ України № 613 від 21.06.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дорослих». [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_613_VirysGep_B/2016_613_YKPMd_vgB_dor.pdf
33. EACS guidelines 8.1 (October 2016) update. – [E-resource]. Retrieved from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
34. Клінічний протокол діагностики і лікування хронічних вірусних гепатитів (B, C, D, G). – Київ, 2010. – 48 с.
35. BMJ Best Practice. Hepatitis B. – 2015. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/127/pdf/127.pdf>
36. European AIDS Clinical Society // Treatment Guidelines. – 2016. – Vol. 8. – P. 1. [E-resource]. Retrieved from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
37. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults / J. Gallant, J. Brunetta, G. Crofoot [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2016. – Vol. 73. – P. 294-298.
38. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents // Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. – 2016. [E-resource]. Retrieved from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
39. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical? Practices

for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS)/December 1, 2015. [E-resource]. Retrieved from: <http://AIDSinfo.nih.gov>.

40. HIV and viral hepatitis coinfection / Editor Soriano V. – Barcelona, Spain: Permanyer Publisher, 2007. – 118 p.

41. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults / J. K. Rockstroh, S. Bhagani, Y. Benhamou [et al.] // *HIV Medicine*. – 2008. – Vol. 9. – P. 82-88.

42. Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40 kd] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B / P. Lampertico, M. Viganò, G. Di Costanzo [et al.] // *Vienna Austria*, April 14-18 2010. – 45th Annual Meeting of the European Association, for the Study of the Liver (EASL). – Vienna Austria, 2010. – Abstract 98.

43. Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B / Z. Plaza, A. Aguilera, A. Mena [et al.] // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27(14). – P. 2219-2224.

44. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment / J. E. Gallant, M. A. Parish, J. C. Keruly, R. D. Moore // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 80. – P. 1194-1198.

45. The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years / I. Cassetti, J. V. Madruga, A. Etzel [et al.] // *Mexico City Mexico*, August 3-8 2008. – Program and abstracts of the 17-th International AIDS Conference. – Mexico City Mexico, 2008. – Abstract TUPE0057.

46. Week 48 Resistance Surveillance of HIV/HBV Co-Infected Patients Treated with Entecavir in Study A1463038 / R. J. Colonna, R. E. Rose, C. J. Baldick [et al.] // *Denver, CO* 5-8 February 2006. – 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). – Denver CO, 2006. – Poster 832.

47. Audsley J. The Anti-HIV Activity of Entecavir: Serum HIV RNA Decreases and Selection of the M1 84V Mutation Occurs in both ART-naïve and – experienced HIV/HBV-co-infected Individuals / J. Audsley, J. Sasadeusz, A. Mijch // *February 3-6 Boston, USA*. – 15-th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). – Boston, USA, 2008. – Abstract 63.

48. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization. – 2013.

49. Вірусний гепатит В. Позиція ВОЗ. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2016. – 142 с. E-resource: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>

50. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity / J. J. Ott, G. A. Stevens, J. Groeger, S. T. Wiersma // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30(12). – P. 2212-2219.

51. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2095-2128.

52. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide / J. F. Perz, G. L. Armstrong, L. A. Farrington [et al.] // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45(4). – P. 529-538.

53. Soriano V. Care of Patients with Hepatitis C and HIV Co-Infection / V. Soriano, M. Puoti, M. Sulkowski // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18(1). – P. 1-12.

54. Pol S. Chronic hepatitis of drug users: influence of HIV infection / S. Pol, T. Trinh, V. Thiers // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 22. – Abstract 933.

55. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection / M. Sulkowski, D. Thomas, R. Chaisson, R. Moore // *JAMA*. – 2010. – Vol. 323. – P. 74-80.

References

1. WHO. (2017). *Global Hepatitis Report*. [E-resource]. Retrieved from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf;jsessionid=CA38A4EABD4E35A52C6364B08AA04D1C?sequence=1>

2. *Epidemichna sytuatsiya z VIL-infektsiyi v Ukraini* [The epidemic situation with HIV in Ukraine. (November 27th 2017)]. [E-resource]. Retrieved from: <http://moz.gov.ua/article/news/epidemichna-situaciya-z-vil-infekcii-v-ukraini-> [In Ukrainian].

3. *VIL-infektsiya v Ukraini* [HIV infection in Ukraine]. (2016). *Informatsiyyny byuletyn*. Kyiv, 45. 130 p. [In Ukrainian].

4. Andreychyn, M.A., Zhyvytsya, D.H. (2013). *Epidemiolohichni ta kliniko-patohenetychni zvyazky VIL-infektsiyi i hemokontaknykh virusnykh hepatytiv* [Epidemiological and clinical-pathogenetic links of HIV infection and hemocontact viral hepatitis]. *Virusni khvoroby. VIL-infektsiya/SNID: mat. Vseukrayinskoyi nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastyu i plenumu Asotsiatsiyi infektsionistiv Ukrainy (3-4 zhovtnya 2013 r., m. Alushta)*. Ternopil: TDMU Ukrmedknyha, 3-4. [In Ukrainian].

5. Andreychyn, M.A., Vasylyshyn, Z.P., Vynohrad, N.O. ; za red. Kolesnikovoyi, I.P. (2012). *Epidemiolohiya : pidruchnyk dlya stud. vyshchykh med. navch. zakladiv* [Epidemiology: A textbook for students of higher medical schools]. Vinnytsya: Nova Knyha, 576 p. [In Ukrainian].

6. Lee, H., Park, W. (2010). Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization. *Public Health Nurs.*, 27(2), 148-157.

7. Custer, B., Sullivan, S., Hazlet T.K., Iloeje U., Veenstra D.L., Kowdley K.V. (2014) Global epidemiology of hepatitis B virus. *J. Clin. Gastroenterol.*, 78, 158-168.

8. Thio, C. (2013). Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Seminars in Liver Disease*, 63, 125-136.

9. Alter, M.J. (2016). Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of Hepatology*, 84 (Suppl. 1), 6-9.

10. Shao, J., Haukenes, G., Yangi, E., Vollset, S. (2013). Association of hepatitis B and HIV infections in Tanzanian population groups. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 82, 62-64.

11. Uneke, C., Ogbu, O., Inyama, P., Anyanwu, G.I., Njoku, M.O., Idoko, J.H. (2015). Prevalence of hepatitis B surface antigen among blood donors and HIV-infected patients in Jos, Nigeria. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 140, 13-16.

12. Herasun, B.A. (2009). *Virusnyy hepatyt B. HB-virusna infektsiya* [Viral Hepatitis B. HB-Viral Infection]: monohrafiya. Lviv: LNMU, 260 p. [In Ukrainian].

13. Detering, K., Constantinescu, I., Nedelcu, F.D., Gervain, J., Nemecek, V., Srtunecy, O., ... Wedemeyer, H. (2008). Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J. Med. Virol.*, 80(10), 1707-1711.

14. Perez-Olmeda, M., Núñez, M., Garcia-Samaniego, J., Ríos, P., González-Lahoz, J., Soriano, V. (2013). Distribution of HBV

genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 59, 657-659.

15. EASL (2017). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67, 370-398. [E-resource]: <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>

16. EASL clinical practice guidelines (2012). Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.*, 57, 167-185.

17. Mason, W.S., Gill, U.S., Litwin, S., Zhou, Y., Peri, S., Pop, O., ... Kennedy, P.T. (2016). HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*, 151, 986-998.

18. Kennedy, P.T., Sandalova, E., Jo, J., (2012). Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 143, 637-645.

19. Cornberg, M., Wong, V.W., Locarnini, S., Brunetto, M., Janssen, H.L.A., Chan, H.L. (2017). The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J. Hepatol.*, 66, 398-411. [E-resource]. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>.

20. Yang, R., Song, G., Guan, W., Wang, Q., Liu, Y., Wei, L. (2016). The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J. Virol. Methods.*, 228, 39-47.

21. Kellerman, S., Hanson, D., McNaghten, A., Fleming, P. (2013). Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects. *J. Infect. Dis.*, 228, 571-577.

22. Bodsworth, N., Cooper, D., Donovan, B. (2011). The influence of HIV-1 infection on the development of the hepatitis B carrier state. *J. Infect. Dis.*, 243, 1138-1140.

23. Konopnicki, D., Mocroft, A., de Wit, S., Antunes, F., Ledergerber, B., Katlama, C., ... EuroSIDA Group. (2015). Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 569(6), 593-602.

24. Puoti, M., Raffaele, B., Soriano, V., Donato, F., Gaeta, G.B., Quinzan, G.P., ... Vaccher, E. (2014). Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 58(17), 2285-2293.

25. Soriano, V., Puoti, M., Bonacini, M. (2015). Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HTV-HBV international panel. *AIDS*, 59(3), 221-240.

26. Lamagni, T., Davison, K., Hope, V. (2009). Poor hepatitis B vaccine coverage in injecting drug users: England, 2005 and 2006. *Common Dis. Public Health*, 42, 174-177.

27. Rey, D., Krantz, V., Partisani, M. (2010). Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 58, 1161-1165.

28. Mweemba, A., Zanolini, A., Mulenga, L., Emge, D., Chi, B.H., Wandeler, G., Vinikoor, M.J. (2014). Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-Infected adults. *Clin. Infect. Dis.*, 59(12), 1757-1760.

29. Chen, C.J., Yang, H.I., Su, J., Jen, C.L., You, S.L., Lu, S.N., Huang, G.T., Iloeje, U.H. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295(1), 65-73.

30. Rezolyutsiya Pervoy Yevropeyskoy soglasitelnoy konferentsii po lecheniyu khronicheskikh gepatitov B i C u VICH-infitsirovannykh [Resolution of the First European Conciliation Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV-infected individuals]. (2006). *Standarty meditsyny*, 1, 39-48. [In Russian].

31. Terrault, N.A., Bzowej, N.H., Chang, K.M., Hwang, J.P., Jonas, M.M., Murad, M.H. (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63, 261-283.

32. Nakaz MOZ Ukrainy № 613 vid 21.06.2016 r. «Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy. Virusnyy hepatyt B u doroslykh» [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 613 dated June 21, 2016 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid. Viral Hepatitis B in Adults]. [E-resource]. Retrieved from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_613_VirysGep_B/2016_613_YKPMd_vgB_dor.pdf [In Ukrainian].

33. EACS guidelines 8.1 (October 2016) update. – [E-resource]. Retrieved from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

34. *Klinichnyy protokol diahnozyky i likuvannya khronichnykh virusnykh hepatytiv (B, C, D, G)*. [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis (B, C, D, G)]. (2010). Kyiv, 48 p. [In Ukrainian].

35. BMJ Best Practice. *Hepatitis B*. (2015). [E-resource]. Retrieved from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/127/pdf/127.pdf>

36. European AIDS Clinical Society (2016). *Treatment Guidelines*, 8, 1. [E-resource]. Retrieved from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.

37. Gallant, J., Brunetta, J., Crofoot, G., Benson, P., Mills, A., Brinson, C., ... McCallister, S. (2016). Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 73, 294-298.

38. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2016). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. – [E-resource]. Retrieved from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

39. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical? (December 1, 2015). *Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS)*. [E-resource]. Retrieved from: <http://AIDSinfo.nih.gov>.

40. *HIV and viral hepatitis coinfection* (2007). Editor Soriano V. Barcelona, Spain: Permanyer Publisher, 118 p.

41. Rockstroh, J.K., Bhagani, S., Benhamou, Y., Bruno, R., Mauss, S., Peters, L., ... Tural, C. (2008). European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Medicine*, 9, 82-88.

42. Lampertico, P., Vignani, M., Di Costanzo, G., Sagnelli, E., Fasano, M., Di Marco, V., ... Colombo, M. (2010). Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40 kd] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. Vienna Austria, April 14-18 2010. *45th Annual Meeting of the European Association, for the Study of the Liver (EASL)*. Vienna Austria, Abstract 98.

43. Plaza, Z., Aguilera, A., Mena, A., Vispo, E., Sierra-Enguita, R., Tomé, S., ... Poveda, E. (2013). Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. *AIDS*, 27(14), 2219-2224.

44. Gallant, J.E., Parish, M.A., Keruly, J.C., Moore, R.D. (2015). Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin. Infect. Dis.*, 80, 1194-1198.

45. Casetti, I., Madruga, J.V., Etzel, A., Etzel, A., Zhong, L., Cheng, A.K., Enejosa, J. (2008). The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years. *Mexico City Mexico, August 3-8 2008. Program and abstracts of the 17-th International AIDS Conference*. Mexico City Mexico, Abstract TUPE0057.

46. Collonno, R.J., Rose, R.E., Baldick, C.J., Pokornowski, K., Eggers, B., Plym, M., ... Tenney, D.J. (2006). Week 48 Resistance Surveillance of HIV/HBV Co-Infected Patients Treated with Entecavir in Study A1463038. Denver, CO 5-8 February 2006. *13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Denver CO, Poster 832.
47. Audsley, J., Sasadeusz, J., Mijch, A. (2008). The Anti-HIV Activity of Entecavir: Serum HIV RNA Decreases and Selection of the MI 84V Mutation Occurs in both ART-naïve and – experienced HIV/HBV-co-infected Individuals. February 3-6 Boston, USA. *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Boston, USA, Abstract 63.
48. World Health Organization. (2013). *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva.
49. *Virusnyy hepatyt B. Pozytyiya VOOZ* [Viral hepatitis B. The position of WHO]. (2016). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. 142 p. E-resource: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/> [In Ukrainian].
50. Ott, J.J., Stevens, G.A., Groeger, J. Wiersma, S.T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12), 2212-2219.
51. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... Memish, Z.A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2095-2128.
52. Perz, J.F., Armstrong, G.L., Farrington, L.A., Hutin, Y.J., Bell, B.P. (2006). The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.*, 45(4), 529-538.
53. Soriano, V., Puoti, M., Sulkowski, M. (2004). Care of Patients with Hepatitis C and HIV Co-Infection. *AIDS*, 18(1), 1-12.
54. Pol, S., Trinh, T., Thiers, V. (2005). Chronic hepatitis of drug users: influence of HIV infection. *J. Hepatol.*, 22, Abstract 933.
55. Sulkowski, M., Thomas, D., Chaisson, R., Moore, R. (2010). Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 323, 74-80.

THE FEATURES OF THE COURSE OF HEPATITIS B IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS AND ITS TREATMENT

V.D. Moskaliuk, I.V. Rudan, V.D. Sorokhan
Bukovynian State Medical University

SUMMARY. *The purpose of the study - based on the analysis of literary information to highlight the features of the course of hepatitis B in HIV-infected individuals, as well as the basic principles of treatment of these patients and drugs that used for these purpose in the world and in Ukraine.*

HIV and parenteral viral hepatitis belong to socially significant diseases that can significantly affect the demographic situation in the country. Ukraine belongs to countries with an average prevalence of HBV, but there is no data on the frequency of detecting HBV markers in patients with HIV.

From the published data of several studies, the mutual influence of HIV and HBV on the course of both HIV infection and chronic hepatitis B (CHBV) is known. The incidence of AIDS and AIDS-related deaths is significantly higher in people with combined HBV / HIV infection, which is now a global public health problem.

The basic principles of treatment for patients with CHBV / HIV are consistent with those in patients with HBV-monoinfection. According to the published results of several epidemiological studies, the main factor leading

to chronic HCV is the level of HBV DNA in patients' blood or viral load. Therefore, the goal of treatment is to suppress HBV replication to reduce inflammation and to stop or slow down the progression of fibrosis, thereby preventing the late complications of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC). All these patients should receive antiretroviral therapy (ART), regardless of the number of CD4 + lymphocytes.

According to published results of a number of studies, the terminal stage of liver disease is a frequent cause of hospitalization and death of patients with combined HBV / HIV infection. But there are still controversial therapies for people with combined HIV and parenteral viral hepatitis. Therefore, the choice of optimal tactics for the management of these patients and the timely appointment of adequate treatment remains relevant.

Key words: *HBV infection, HIV infection, combined infection, features of the course, treatment.*

Відомості про авторів:

Москалюк В.Д. – д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; vdmoskaliuk@ukr.net

Рудан І.В. – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; rudan.ivanna@gmail.com

Сорохан В.Д. – к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; vasylsorokhan@hotmail.com

Information about authors:

Moskaliuk V. – Doctor of Medicine, Professor of the Department of internal medicine and infectious diseases, Higher state educational establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University»; vdmoskaliuk@ukr.net

Rudan I. – assistant of the Department of internal medicine and infectious diseases, Higher state educational establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University»; rudan.ivanna@gmail.com

Sorokhan V. – Candidate of Medicine, associate professor of the Department of internal medicine and infectious diseases, Higher state educational establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University»; vasylsorokhan@hotmail.com

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 27.08.2018 р.