ВИВЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЗАЛОЗ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗАДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ЇХ ЗДОРОВ'Я, ЯКОСТІ ТА ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ
(огляд літератури)

STUDYING ENDOCRINE GLAND DYSFUNCTION IN HIV-INFECTED PATIENTS TO IMPROVE THEIR HEALTH, QUALITY OF LIFE, AND LIFE EXPECTANCY
(Literature Review)

Сергій Пивовар (Sergiy Pyvovar)*, доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини №2 ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна (Lviv Medical University, Lviv, Ukraine)
https://orcid.org/0000-0002-9991-8027
Аліна Циснецька (Alina Tsysnetska), кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри внутрішньої медицини №2 ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна (Lviv Medical University, Lviv, Ukraine)
https://orcid.org/0000-0002-5728-3422
Андрій Файник (Andrii Fainyk), кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна (Lviv Medical University, Lviv, Ukraine)
https://orcid.org/0000-0002-5104-3647
*Автор для листування/Corresponding author: sn_p@ukr.net

Анотація. У статті розглянуто актуальні питання ендокринних порушень у людей, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з акцентом на вплив ВІЛ-інфекції та антиретровірусної терапії на функціональний стан залоз внутрішньої секреції, метаболізм кісткової тканини та композиційний склад тіла. Висвітлено сучасну епідеміологічну ситуацію щодо поширення ВІЛ-інфекції у світі та Україні, проблеми доступу до життєво необхідного лікування й актуальність своєчасного виявлення супутніх патологічних станів.
Проаналізовано особливості дисфункції надниркових залоз у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, зокрема потенційний вплив інгібіторів протеаз, включно з ритонавіром, на метаболізм інгаляційних та ін'єкційних глюкокортикоїдів. Розглянуто поширеність гіпогонадизму, особливості його гормональної діагностики з урахуванням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, а також порушення кісткового метаболізму, дефіцит вітаміну D і підвищення ризику переломів. Окрему увагу приділено диференціації ВІЛ-асоційованого виснаження, що супроводжується саркопенією, та синдрому ліподистрофії, а також можливостям застосування гормональної терапії за відповідними клінічними показаннями.
Обґрунтовано необхідність комплексного міждисциплінарного підходу до діагностики, профілактики та корекції ендокринних і метаболічних порушень у людей, які живуть із ВІЛ. Перспективними напрямами визначено проведення подальших міжнародних і міжгалузевих досліджень, удосконалення доказової фармакотерапії, оцінювання ефективності, безпеки та фармакоекономічної доцільності застосування лікарських засобів, а також упровадження телемедицини, телефармації та технологій штучного інтелекту. Наголошено на значенні медико-фармацевтичного права, міжпрофесійної взаємодії та інтеграції результатів досліджень у

підготовку медичних і фармацевтичних фахівців та клінічну практику.
Зроблено висновок, що своєчасне виявлення ендокринних порушень, належний моніторинг гормональних і метаболічних показників та індивідуалізація фармакотерапії є важливими умовами профілактики ускладнень, підвищення ефективності лікування й покращення якості життя людей, які живуть із ВІЛ.
Ключові слова: вірус імунодефіциту людини, гормони, залози внутрішньої секреції, лікування, метаболізм, надниркова недостатність, лікар, пацієнт, лікарські засоби.

Abstract. This article examines current issues regarding endocrine disorders in people living with human immunodeficiency virus (HIV), focusing on the impact of HIV infection and antiretroviral therapy on the functional status of endocrine glands, bone metabolism, and body composition. It outlines the current epidemiological situation concerning the prevalence of HIV globally and in Ukraine, challenges in accessing life-saving treatment, and the importance of the timely detection of comorbid pathological conditions.
The article analyzes the characteristics of adrenal dysfunction in patients with HIV, specifically the potential impact of protease inhibitors – including ritonavir – on the metabolism of inhaled and injectable glucocorticoids. It discusses the prevalence of hypogonadism and the specifics of its hormonal diagnosis (considering sex hormone-binding globulin levels), as well as disturbances in bone metabolism, vitamin D deficiency, and an increased risk of fractures. Particular attention is given to distinguishing between HIV-associated wasting (accompanied by sarcopenia) and lipodystrophy syndrome, as well as the potential use of hormone therapy based on appropriate clinical indications.
The necessity of a comprehensive, interdisciplinary approach to the diagnosis, prevention, and management of endocrine and metabolic disorders in people living with HIV is substantiated. Promising areas include conducting further international and interdisciplinary research, refining evidence-based pharmacotherapy, evaluating the efficacy, safety, and pharmacoeconomic viability of medicinal products, as well as implementing telemedicine, telepharmacy, and artificial intelligence technologies. Emphasis is placed on the importance of medical and pharmaceutical law, interprofessional collaboration, and the integration of research findings into the training of medical and pharmaceutical professionals and into clinical practice.
It is concluded that the timely detection of endocrine disorders, proper monitoring of hormonal and metabolic parameters, and the individualization of pharmacotherapy are essential for preventing complications, enhancing treatment efficacy, and improving the quality of life for people living with HIV.
Keywords: human immunodeficiency virus, hormones, endocrine glands, treatment, metabolism, adrenal insufficiency, doctor, patient, medicine.

Вступ. За статистичними даними, на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекцію) хворіють до 34 млн пацієнтів у країнах світу, із них більше 1,4 млн у США [1].

За оцінками експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, станом на кінець 2025 року, складається наступна ситуація [2]:

- за статистичними даними, на ВІЛ-інфекцію хворіють до 34 млн пацієнтів у країнах світу, із них більше 1,4 млн у США;
- лікування отримували близько 32 мільйонів громадян, які живуть з ВІЛ;
- з 2010 року кількість нових випадків ВІЛ-інфекції зменшилася на 42%;
- смертей, пов'язаних зі синдромом набутого імунодефіциту людини (СНІДом) зменшилася на на 57%;
- 9 мільйонів людей досі не мають доступу до життєво важливого лікування ВІЛ, забезпечення відповідною фармакотерапією і лікарськими засобами;

- кількість нових інфекцій продовжує зростати в кількох регіонах, особливо серед ключових груп населення, включаючи чоловіків, які мають секс з чоловіками, працівників секс-індустрії, людей, які вживають заборонені для обігу ін'єкційні наркотичні засоби (психотропні речовини), трансгендерних осіб та осіб, що перебувають у в'язницях.

В Україні (станом на середину 2026 року) налічується понад 116 тисяч громадян, які живуть з ВІЛ і офіційно, які через закдади охорони здоров'я, отримують антиретровірусну терапію (АРТ) [3].

Моніторинг свідчить про те, що в країні кількість хворих інфікованих ВІЛ/СНІД надалі буде лише зростати, з урахуванням воєнного стану та соціально-економічної ситуації. У багатьох країнах, наприклад, у тих, що розташовані в Африці на південь від Сахари, ВІЛ залишається епідемічним захворюванням, яке вражає приблизно 23,5 млн громадян [1]. Крім того, кількість ВІЛ-інфікованих швидко зростає в країнах Азії та інших частинах світу.

Серед хворих на ВІЛ-інфекцію поширені наступні розлади здоров'я, а саме:

- ендокринні порушення;
- ураження надниркових та статевих залоз, щитоподібної залози (ЩЗ);
- порушення кальцієвого обміну та інші метаболічні розлади.

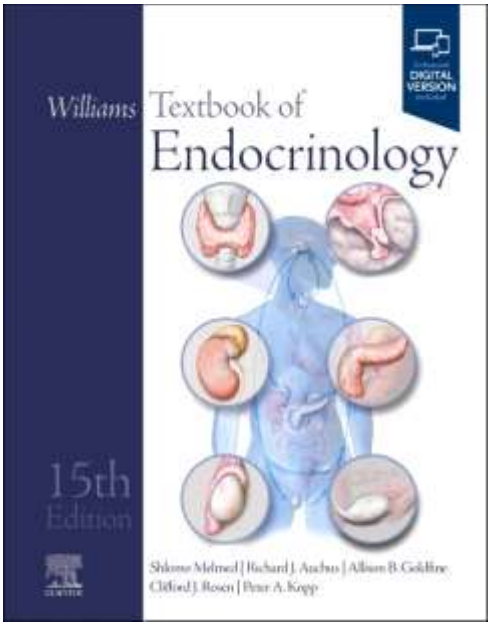


Рис. 1. Основні ендокринні порушення при ВІЛ-інфекції та чинники, що ускладнюють їх діагностику й лікування [4].

Разом з тим, ВІЛ-інфекція сама по собі та пов'язані з нею інші інфекційні патогени, активація імунної системи, цитокіни та АРТ можуть впливати на ендокринну функцію. Ендокринні розлади при ВІЛ-інфекції здатні призвести до значних ускладнень, тому їх важливо діагностувати. Взаємодія між компонентами АРТ та іншими лікарськими препаратами можуть також сприяти виникненню ендокринних порушень, з урахуванням підвищення виживаності пацієнтів. Проте діагностика та лікування ендокринних захворювань можуть бути складними у зв'язку з мінливим харчовим статусом та ефектами різноманітних препаратів (різні клініко-фармакологічні групи), що застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції (Рис. 1) [4].

Метою роботи є дослідження впливу ВІЛ-інфекції на організм людини (пацієнта), вплив захворювання на функцію залоз внутрішньої секреції, фармакотерапія та лікування.

Матеріали та методи. Опрацьовано рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я, American Academy of Family Physicians, Міністерства охорони здоров'я України, Нацональної служби здоров'я, щодо оцінки питань впливу ВІЛ на функцію залоз внутрішньої секреції.

Використано наступні методи дослідження, а саме: бібліографічний, документальний, ретроспективний, системний, порівняльний, нормативно-правовий, лабораторний та клініко-фармакологічний огляд.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Вищого приватного навчального закладу «Львівський медичний університет» на тему «Удосконалення системи обігу лікарських засобів під час фармакотерапії на засадах доказової та судово-медичної фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348, термін виконання 2021-2026).

Результати та обговорення. Важливість досліджень для клінічної практики в Україні щодо впливу ВІЛ-інфекції на організм людини, а це є фундаментом для формування національних протоколів лікування, зниження смертності та покращення якості життя і здоровья пацієнтів. Розуміння патогенезу вірусу дозволяє Міністерству охорони здоров'я України оновлювати Стандарти медичної допомоги «ВІЛ-інфекція», впроваджувати найефективніші схеми АРТ та створювати інтегровані програми профілактики. Так, наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 червня 2025 року № 916 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція»" сімейні лікарі та інфекціоністи в Україні отримали чіткі алгоритми, тобто як [5]:

- **проводити** дотестове інформування;
- **інтерпретувати** хронічні запальні процеси, викликані ВІЛ (кардіоваскулярні ризики, нейроВІЛ);
- **вести** пацієнта в умовах воєнного стану, коли критично важливо забезпечити безперервність, безпечність, якість, доступність лікування, фармакотерапії та лікарськими засобами.

Тобто, сучасні дослідження впливу ВІЛ на організм пацієнта мають фундаментальне значення в Україні для подальшого розвитку сучасної клініко-фармакологічної, медико-фармацевтичної та соціально-економічної пракики. Завдяки переходу ВІЛ-інфекції з категорії смертельних хвороб до статусу контрольованого хронічного захворювання, фокус сучасної медицини і фармації змістився на вивчення системних ускладнень, викликаних тривалою вірусною супресією, персистуючим запаленням, особливостями лікування пацієнтів та забезпечення їх в умовах воєнного стану лікарськими засобами всіх клініко-фармакологічних, класифікаційно правових і номенклатурно-правових груп за для покращення їх здоровья, якості і тривалості життя.

Дисфункцію надниркових залоз можна запідозрити у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на пізніх стадіях за наявності втоми, гіпонатріємії та інших характерних ознак цього

стану. Хоча клінічно виражена дисфункція кори надниркових залоз у пацієнтів із СНІД зустрічається відносно рідко, у цієї групи населення можна виявити незначне зниження функціонального резерву кори наднирників. Порушення функцій надниркових залоз найчастіше розвивається в результаті руйнування їх тканини цитомегаловірусом (ЦМВ) у хворих на ВІЛ-інфекцію на пізній стадії, а також може бути викликано лікарськими препаратами, ураженнями гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) при опортуністичній інфекції, ідіопатичним запаленням; резистентністю до кортизолу. Крім того, серед ВІЛ-інфікованих з перерозподілом жирової тканини можливі деякі прояви синдрому Кушинга, проте справжня хвороба Іценка-Кушинга зустрічається рідко.

Біохімічні ознаки надниркової недостатності (НН) часто виявляють у госпіталізованих хворих на СНІД, причому 17% з 74 пацієнтів, обстежених за допомогою козинтропінового тесту, продемонстрували порушення секреції кортизолу (на 60-й хвилині < 18 мкг/мл). У 4% пацієнтів виникають клінічні прояви НН. Серед хворих із її клінічними проявами, у тому числі гіпонатріємія, у 30% пацієнтів можлива недостатність функціонального резерву.

ЦМВ-адреналіт – найпоширеніша причина НН при СНІДі, що викликана руйнуванням тканин надниркових залоз внаслідок опортуністичної інфекції приблизно у 40-90% пацієнтів за даними аутопсії. Проте руйнування надниркових залоз, спричинене ЦМВ, зазвичай уражає менше ніж 50% тканини органа, отже, ймовірність розвитку НН невелика. ЦМВ-інфекція рідко розвивається у пацієнтів з добре збереженою імунною функцією на тлі високоактивної АРТ. До інших мікроорганізмів та процесів, що беруть участь у руйнуванні надниркових залоз при ВІЛ-інфекції, належать Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare, Cryptococcus, а також крововиливи. Крім того, ураження ГГС, що призводять до третинної чи вторинної НН, іноді можуть бути спричинені патогенними мікроорганізмами (наприклад, токсоплазмою, Cryptococcus та ЦМВ). Ідіопатичний некроз аденогіпофіза відбувається приблизно у 10% пацієнтів, за даними аутопсії, і може бути пов'язаний з прямою дією ВІЛ.

Поряд із цим, у ВІЛ-інфікованих можливе підвищення вмісту кортизолу. Найчастіше його розглядають як реакцію на стрес у поєднанні з низькою масою тіла або прогресуванням захворювання. Дослідження, що демонструють зменшення співвідношення дегідроепіандростерону (ДГЕА) до кортизола в козинтропіновому тесті, вказують на зрушення наднирникового метаболізму у бік синтезу кортизолу, що, можливо, відбувається внаслідок недостатності 17-, 20-ліаз. Цитокінова модуляція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГНС) може також сприяти підвищенню рівня кортизолу. Було показано, що інтерлейкін-1 (ІЛ-1), синтезований у серединному ядрі гіпоталамуса, бере участь у збільшенні вмісту кортикотропін-рилізинг-гормону та секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) in vitro та у дослідженнях на тваринах. Своєю чергою, вищі рівні кортизолу та його значні добові коливання можуть призвести до зниження активації Т-клітинної ланки імунітету. У поодиноких випадках у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією розвивалась

резистентність до глюкокортикоїдів, а також симптоми хвороби Аддісона, зокрема гіперпігментацію, в умовах гіперкортизонізму та підвищеного рівня АКТГ [6].

Лікарські засоби можуть сприяти розвитку НН у хворих на ВІЛ-інфекцію, а саме (Табл. 1)*:

- ✓ кетоконазол – протигрибковий препарат, що інгібує фермент – 11β-гідроксилазу, а цей ефект зазвичай не виникає під час застосування флуконазолу, ітраконазолу та інших більш пізніх похідних імідазолу;
- ✓ фенітоїн, опіати і рифампіцин також впливають на метаболізм кортизолу. Наприклад, розвитку НН може сприяти застосування рифампіцину при лікуванні хворих на туберкульоз зі зниженим функціональним резервом кори надниркових залоз;
- ✓ мегестрол, потужне синтетичне похідне прогестагену, що використовується як стимулятор апетиту, має властивості глюкокортикоїдів і зменшує кількість АКТГ. Різка відміна зазначеного препарату може прискорити розвиток НН, і таких пацієнтів необхідно обстежити на наявність НН та за необхідності ввести глюкокортикоїди у дозі, що відповідає фізіологічному рівню, після відміни мегестролу. Крім того, мегестрол здатний знизити функцію статевих залоз;
- ✓ при одночасному застосуванні флутиказону та ритонавіру описано випадки синдрому Кушинга внаслідок інгібування CYP3A4. Зазначена комбінація препаратів може бути причиною тяжких проявів гіперкортицизму та розвитку НН після припинення прийому флутиказону. Тому, після відміни припарату необхідна тривала фізіологічна замісна терапія глюкокортикоїдами до відновлення ГГНС. Крім того, НН зареєстрована приблизно у 5% пацієнтів, які отримують глюкокортикоіди внутрішньосуглобово разом з інгібіторами протеази (ІП), особливо з ритонавіром, при цьому ризик зростає серед пацієнтів, які отримали більше двох ін'єкцій за попередні 6 місяців [7].

Таблиця 1. Основні ендокринні та метаболічні ефекти лікарських засобів, що використовуються в терапії ВІЛ-інфекції*.

Залоза внутрішньої секреції / порушення метаболізму	**Лікарський засіб**	**Механізм дії**	**Ефект**
Надниркова залоза	Ритонавір	Інгібітор CYP3A4, який знижує метаболізм флутиказону і, можливо, глюкокортикоїдів	Характерні ознаки синдрому Кушинга зі зниженими показниками АКТГ/кортизолу
	Кетоконазол	Інгібування 11β-гідроксилази	НН
	Мегестрол	Синтетичний прогестагенний препарат із	НН

		глюкокортикоїдними властивостями	
	Рифампіцин	Підвищений метаболізм кортизолу	НН
Яєчники /яєчки	Мегестрол	Зниження рівня гонадотропних гормонів	Гіпогонадизм
	Кетоконазол	Інгібує фермент, що розщеплює бічний ланцюг	Гіпогонадизм
	Інгібітори протеаз	Непостійні ефекти спричиняють гіперпролактинемію безпосередньо або через антагонізм із дофаміном	Можливий гіпогонадизм
	Анаболічні стероїди	Зниження рівня гонадотропних гормонів	Гіпогонадизм
ЩЗ	Рифампіцин	Збільшення печінкового кліренсу тиреоїдних гормонів	Зниження рівня тироксину
	Інтерферон	Аутоімунний тиреоїдит	Минущий вплив на функцію ЩЗ
Вода та електроліти	Триметоприм	Структурна подібність до амілориду з інгібуванням канальцевої секреції калію	Гіперкаліємія
	Тенофовір	Фанконі-подібний синдром, втрата фосфатів	Гіпокаліємія
Кальцій	Інгібітори протеаз	Минущі ефекти, що пригнічують 1α-гідроксилювання 25-гідроксивітаміну D	Гіпокаліємія
	Рифабутин	Індукує цитохром Р450 і змінює метаболізм вітаміну D	Недостатність вітаміну D
	Фоскарнет натрію	Утворення комплексів із кальцієм	Зниження концентрації кальцію, магнію
	Пентамідин	Втрата магнію нирками	Гіпокаліємія
	Кетоконазол	Інгібує синтез 1,25-дигідроксивітаміну D	Гіпокаліємія
Кісткова тканина	Тенофовір	Втрата фосфатів і тубулопатія	Втрата кісткової маси

	Ефавіренз	Нестача вітаміну D	Втрата кісткової маси
Вуглеводний обмін	Інгібітори протеаз	Минущі ефекти, інгібування GLUT4-опосередкованого транспорту глюкози	Гіперглікемія
	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Минущі ефекти, інгібування мітохондріальної ДНК-полімерази γ	Гіперглікемія
	Пентамідин	Подразнення острівцевих клітин і вивільнення інсуліну	Гіпоглікемія з подальшою гіперглікемією
Композиційний склад тіла	Інгібітори протеаз	Зворотне пригнічення передачі сигналу через SREBP-1 і PPARγ у підшкірно-жировій клітковині	Втрата підшкірно-жирової клітковини
	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Зворотне пригнічення мітохондріальної ДНК-полімерази-γ у підшкірно-жировій клітковини	Втрата підшкірної жирової клітковини
Ліпіди	Інгібітори протеази	Минуще зниження кліренсу ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та тригліцеридів, опосередковане ліпопротеїнліпазою	Гіпертригліцеридемія
	Анаболічні стероїди	Можливий вплив на печінкову ліпазу та лецитин-холестерол-ацилтрансферазу	Зниження ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ)

***Примітка.** GLUT4 – глюкозний транспортер 4 типу; SREBP-1 – білок, що зв'язує стерол-регуляторні елементи 1; PPAR – рецептор, що активується проліфератором пероксисом.*

Важливо лікарю необхідно обстежити ВІЛ-інфікованих пацієнтів із симптомами НН, особливо при виявленні гіпонатріємії та факторів ризику розвитку дисфункції кори надниркових. Наприклад, у разі дисемінованої ЦМВ-інфекції, а також тих, кому нещодавно призначали мегестрол. Оцінку стану ГГНС слід здійснювати так само, як і в інших пацієнтів з підозрою на дисфункцію надниркових залоз. Стимуляційний козинтропіновий тест зазвичай є першим етапом, за винятком пацієнтів з підозрою на

недавній розвиток недостатності гіпоталамуса або гіпофіза. У таких пацієнтів за відсутності протипоказань може виникнути необхідність дослідження ранкового рівня кортизолу, проведення проб з метирапононом або на толерантність до інсуліну. Після підтвердження НН лікарі проводять пробу з АКТГ та відповідні інструментальні дослідження для визначення локалізації ураження. У пацієнтів з клінічними симптомами НН та підвищеним рівнем кортизолу можлива резистентність до останнього, яку діагностують шляхом дослідження глюкокортикоїдних рецепторів моноцитів у крові. Водночас у хворих із симптомами гіперфункції надниркових залоз, низьким рівнем кортизолу та АКТГ слід припускати застосування екзогенних глюкокортикоїдів або взаємодію з препаратами АРТ.

Дисфункція статевих залоз у чоловіків. Дисфункція статевих залоз поширена серед ВІЛ-інфікованих чоловіків із втратою маси тіла на пізній стадії захворювання. Початкові дослідження показали біохімічні ознаки гіпогонадизму у поєднанні з посиленням тяжкості захворювання приблизно у 50% чоловіків, хворих на СНІД. Серед ВІЛ-інфікованих чоловіків із низькою масою тіла гіпогонадизм був відзначений у 20%. Пізні дослідження вказують на нижчу поширеність гіпогонадизму (близько 9-16% випадків) [8].

Механізми гіпогонадизму у ВІЛ-інфікованих можуть бути обумовлені тяжким захворюванням або впливом недостатнього харчування на секрецію гонадотропіну, дією лікарських засобів або в поодиноких випадках руйнуванням тканин при опортуністичних інфекціях. Найчастіше гіпогонадизм є вторинним за своєю природою при низьких або нормальних (у випадках, коли очікуване відхилення) рівні гонадотропіну, як було у 91% пацієнтів зі зниженим рівнем вільного тестостерону під час високоактивної АРТ у швейцарській когорті ВІЛ-інфікованих. Первинний гіпогонадизм зустрічається рідше та може бути викликаний впливом цитокінів на сім'яники: здатністю фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α) інгібувати стероїдогенез за допомогою впливу на фермент розщеплення бічного ланцюга, а також здатністю ІЛ-1 інгібувати стероїдогенез клітин Лейдига та зв'язування лютенизуючого гормону з рецепторами. Встановлено, що у групі чоловіків з середнім віком 45 років рівень гонадотропінів підвищений у 16% обстежених – як показник визначення гіпогонадизму (на фоні зниженого загального тестостерону в ранковий час). Про опортуністичні інфекції яєчок повідомляють рідко. Їх залучення до патологічного процесу при опортуністичних інфекціях або системних новоутвореннях, включно з ЦМВ, токсоплазмозом, саркомою Капоші та тестикулярною лімфомою, відмічено у ≤ 25% хворих на СНІД.

Крім того, ряд лікарських засобів може впливати на систему гіпоталамус-гіпофіз-гонади, а саме:

- ✓ кетоконазол пригнічує ферменти, що беруть участь у процесі стероїдогенезу в яєчках;
- ✓ мегестрол, який використовують для підвищення апетиту (синтетичний прогестагенний агент), пригнічує секрецію гонадотропіну й призводить до гіпогонадизму;

✓ фармакотерапія перепаратами нгупи опіатів впливає на секрецію гонадотропін-рилізинг-гормону, що може призвести до гіпогонадотропного гіпогонадизму.

Лікарю важливо вивчення описаних випадків щодо підвищення рівня пролактину (ПРН) та гінекомастії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У дослідженні «випадок-контроль» гінекомастія відзначена у 1,8% із 2275 ВІЛ-інфікованих, що була пов'язана з гіпогонадизмом, гепатитом С та корелювала зі ступенем ліпоатрофії (втрата підшкірного жиру, зумовлена застосуванням АРТ). Концентрація тиреотропного гормону (ТТГ) була дещо вищою, хоча кількість осіб з гіпотиреозом не збільшилась [9].

Гіперпролактинемія зареєстрована у 21% ВІЛ-інфікованих чоловіків із стабільним перебігом ВІЛ-інфекції. Встановлено її зв'язок із вживанням опіоїдів та збільшенням кількості CD4-лімфоцитів, але не зі змінами композиційного складу тіла або гінекомастією. Також у пацієнтів, які отримали ІП, описано підвищення вмісту ПРН у поєднанні з галактореєю. Механізм цього ефекту залишається нез’ясованим і може стосуватись прямої стимуляції секреції ПРН специфічними ІП або впливу на систему Р450 що призводить до потенціювання дофамін-антагонічної дії інших препаратів. Агоністи дофаміну слід обережно призначати ВІЛ-інфікованим чоловікам, які отримують ІП, через ймовірність взаємодії цих препаратів.

Рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, збільшений у 30-55% ВІЛ-інфікованих. З огляду на це при діагностуванні гіпогонадизму рекомендовано орієнтуватися на біодоступний (вільний) тестостерон, оскільки визначення лише загального тестостерону може призвести до хибної оцінки поширеності справжнього гіпогонадизму в цій групі пацієнтів. Орієнтуючись лише на рівень загального тестостерону, можна пропустити до 33 % пацієнтів з гіпогонадизмом.

Окрім того, пацієнтам, у яких гострі та хронічні захворювання можуть сприяти виникненню гіпогонадизму, рекомендовано повторну оцінку функцій статевих залоз шляхом вимірювання ранкового рівня вільного тестостерону після досягнення ремісії, оскільки ендогенна функція залоз може відновитися з поліпшенням стану здоров'я. Для пацієнтів, у яких зберігається гіпогонадизм, доцільне проведення фізіологічної замісної терапії тестостероном після відповідного діагностичного обстеження для з'ясування причини гіпогонадизму. На відміну від потенційної користі анаболічних стероїдів у корекції маси тіла при ВІЛ-асоційованому виснаженні, застосування анаболічних стероїдів окремо або в комбінації з тестостероном для лікування гіпогонадизму у ВІЛ-інфікованих людей не дало жодного позитивного результату.

Дисфункція статевих залоз у жінок. Аменорея розвивається приблизно у 25% ВІЛ-інфікованих та може бути наслідком зниження синтезу гонадотропіну, пов'язаного зі стресом від захворювання. На противагу цьому, відсутність овуляції можна відзначити у 50% ВІЛ-інфікованих у зв'язку зі зниженням кількості CD4-лімфоцитів. Серед них зміни менструальної функції реєструють утричі частіше, ніж у пацієнток з нормальним перебігом овуляцій. Настання ранньої менопаузи зафіксовано у понад 8% ВІЛ-інфікованих жінок. Концентрація андрогенів у таких пацієнток часто знижена. Було продемонстровано, що їх рівень був нижчим більш ніж на 50% ВІЛ-інфікованих жінок

зі значною втратою маси тіла та у понад 1/3 пацієнток без втрати маси тіла, як порівняти зі здоровими жінками відповідного віку. Це пояснюється зрушенням внутрішньонадниркового метаболізму у бік синтезу кортизолу та зменшенням синтезу андрогенів, особливо у жінок зі значним зниженням маси тіла.

Функція ЩЗ [10]. Зміна роботи ЩЗ поширена серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Рівень тироксин-зв'язуючого глобуліну у них збільшений і обернено пропорційний кількості CD4-лімфоцитів. Ці порушення також можуть бути пов’язані зі стресом у пацієнтів з прогресуючим захворюванням або супутньою патологією, як і в інших пацієнтів із синдромом псевдодисфункції ЩЗ. Проте деякі дослідження за участю дорослих людей показали, що зміст реверсивного трийодтироніну (Т3р) не підвищується на тлі зниження кількості Т3р, хоча цього можна було б очікувати при захворюваннях, не пов'язаних з ураженням ЩЗ. Поряд із синдромом псевдодисфункції ЩЗ великі скринінгові дослідження показали підвищену поширеність первинного гіпотиреозу (ГТ) у ВІЛ-інфікованих. У низці робіт вивчали поширеність дисфункції ЩЗ на фоні високоактивної АРТ. В дослідженні за участю 1565 ВІЛ-інфікованих пацієнтів поширеність клінічно вираженого ГТ склала 2,5%, а клінічно вираженого гіпертиреозу – 1%. У 4% пацієнтів відзначали субклінічний ГТ і навіть відхилення від норми результатів дослідження ЩЗ, пов'язані захворюваннями інших органів (17%). І навпаки – у 76% пацієнтів функції ЩЗ були в нормі. Терапія ВІЛ-інфекції не викликала дисфункції ЩЗ [11]. На вибірці з 2437 ВІЛ-інфікованих Nelson M. et al. продемонстрували, що показники поширеності гіпертиреозу та ГТ окремо складають 1% [12]. Використання специфічних антиретровірусних препаратів, включно з ІП та ефавірензом, асоціювалося з дисфункцією ЩЗ, проте такий результат було отримано не у всіх дослідженнях.

Збільшення вмісту ТТГ було продемонстровано у дітей віком 1,5 року із відставанням у фізичному розвитку. Концентрація тетрайодтироніну (Т4) була нормальною, але тести на тиреотропін-рилізинг-гормон показали патологічне посилення відповіді з боку ТТГ, а також прискорення темпів зростання при застосуванні левотироксину. Було продемонстровано збільшення рівня антитіл до тиреоглобуліну у 34% ВІЛ-інфікованих дітей із клінічними симптомами. Підвищений вміст ТТГ було виявлено у 28% ВІЛ-інфікованих дітей, особливо при тяжкому імунодефіциті. На противагу цьому, у більшому дослідженні дітей, інфікованих у перинатальному періоді, було виявлено зниження кількості загального Т3р, загального та вільного Т4, а також підвищення вмісту Т3р, тироксин-зв'язуючого глобуліну та ТТГ з негативними результатами тесту на аутоантитіла. Це свідчить про картину псевдодисфункції ЩЗ, особливо у пацієнтів із СНІДом. ВІЛ-інфікованих дітей із затримкою фізичного розвитку потрібно обстежити на наявність ГТ, проте частіше дослідження функцій ЩЗ будуть відображати захворювання інших органів та тяжкість імунних порушень [13].

Останнім часом дисфункцію ЩЗ описують разом з синдромом відновлення імунітету, при якому аутоімунне захворювання виникає у зв'язку з використанням активної АРТ та поліпшенням імунної функції зазвичай у терміни від 12 до 36 міс. У

цьому контексті найчастіше повідомляють про хворобу Грейвса (3% у жінок та 0,2% у чоловіків) [14].

Також її розвиток описують після проведення терапії ІЛ-2 у ВІЛ-інфікованих. На додаток до аутоімунних причин є повідомлення про захворювання ЩЗ, пов'язані з морфологічними змінами та інфекціями, що уражають ЩЗ. Пневмоцистний тиреоїдит викликає картину захворювання, подібну до тиреоїдиту, що характеризується гіпертиреозом, за яким настає ГТ. Він може виникнути в результаті використання інгаляційного пентамідину на тлі позалегеневих пневмоцистних інфекцій [15].

У хворих на СНІД у тканині ЩЗ при аутопсії нерідко виявляють ЦМВ, Mycobacterium avium-intracellulare, Cryptococcus. Поряд із цим, не було зв'язку з клінічно вираженим ураженням ЩЗ. Є дані про клінічні прояви абсцесів у ЩЗ, спричинені Aspergillus та Rhodococcus equi. Зміни ГГС під впливом опортуністичних інфекцій, таких як токсоплазмоз та ЦМВ-інфекція, здатні викликати вторинний/третинний ГТ.

На функцію ЩЗ також можуть впливати лікарські препарати. Так, рифампіцин змінює печінковий кліренс Т4, застосування інтерферонів пов'язане із збільшенням частоти ГТ на фоні АІТ.

Водно-сольовий баланс. У хворих на ВІЛ/СНІД часто виникають порушення водно-сольового балансу. Гіпонатріємія розвивається у понад 50% хворих і найчастіше пов'язана із синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАУП). Також часто відзначається гіперкаліємія, яка може з'явитись на фоні прийому різних лікарських засобів, таких як триметоприм. Рідше гіперкаліємія може бути пов'язана з НН. Гіпонатріємія (концентрація Na<130 ммоль/л) розвивається у 40-60% госпіталізованих хворих на ВІЛ/СНІД та у 20% амбулаторних хворих. СНСАУП (пацієнти з гіперволемією, низьким рівнем натрію в сироватці крові, а також неадекватно підвищеною осмолярністю сечі) діагностують у 23-47% пацієнтів з гіпонатріємією. СНСАУП може бути спричинений різними інфекціями та пухлинами. Його лікують обмеженням прийому рідини та введенням гіпертонічних розчинів у важких випадках.

Як уже згадувалося, НН реєструється у 30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів з дегідратацією та гіпонатріємією. Дегідратація (діарея, блювання) з надлишком осмотично вільної води та порушенням її видалення (ВІЛ-нефропатія) може призвести до гіпонатріємії у ВІЛ-інфікованих, особливо які перебувають на стаціонарному лікуванні. Терапію забезпечують поповненням об’єму рідини. Гіпоренінновий гіпоальдостеронізм, як правило, пов'язаний з гіперкаліємією, може бути ще однією причиною гіпонатріємії, і для його лікування застосовують мінералокортикоїди. Використання лікарських засобів, таких як відарабін, міконазол і пентамідин, теж призводить до гіпонатріємії. Гіпернатріємія також може бути спричинена індукованим фоскарнетом натрію нецукровим нирковим діабетом.

Порушення калієвого обміну. Гіперкаліємія спостерігається у 20-53% пацієнтів зі СНІДом, які отримують триметоприм, через його структурну схожість з амілоридом та інгібування канальцевої екскреції К. Серед інших можливих причин: пентамідин-асоційована канальцева нефропатія, ВІЛ-нефропатія (гломерулосклероз),

гіпоальдостеронізм. Фізіологічні дослідження та вивчення балансу калію при первинній НН та в поодиноких випадках ВІЛ-інфікованих зі зниженим вмістом реніну також свідчать про неадекватну відповідь з боку альдостерону на гіперкаліємію у хворих на ВІЛ. Фанконі-подібний синдром з канальцевою дисфункцією, втратою фосфатів та гіпокаліємією був описаний при використанні тенофовіру, рідше адефовірану, цидофовіру та диданозину [16].

Гіпокальціємія часто спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. На основі визначення концентрації кальцію з поправкою на рівень альбуміну вона була виявлена у 6,5% пацієнтів із великої когорти ВІЛ-інфікованих зі СНІДом. Рівень кальцію поступово знижувався в міру прогресування захворювання. Серед пацієнтів із гіпокальціємією у 48% відмічено дефіцит вітаміну D, але очікуваного збільшення вмісту ПТГ у більшості не було [17, 18, 19].

Крім того, демонструється на зниження секреції паратгормону (ПТГ) у хворих на СНІД, механізм якого невідомий.

Крім того, зниження кількості ПТГ можливе в умовах гіпомагніємії при тяжкому захворюванні або у зв'язку з втратою магнію нирками. Дефіцит вітаміну D може бути спричинений порушенням всмоктування при СНІД-ентеропатії або специфічними ефектами антиретровірусних препаратів (наприклад, інгібуванням 1α-гідроксилювання 25-гідроксивітаміну D при використанні ІП). Виражена недостатність вітаміну D аліментарного походження також була описана у ВІЛ-інфікованих дітей. Описано випадки синдрому Фанконі у ВІЛ-інфікованих дорослих, що характеризується посиленням екскреції фосфатів та остеомаляцією у зв'язку із застосуванням тенофовіру та цидофовіру. Остеомаляція була пов'язана з використанням рифабутину для елімінації Mycobacterium avium-intracellulare у ВІЛ-інфікованого пацієнта. Так, рифабутин індукує цитохром Р450, що може вплинути на метаболізм вітаміну Д. Інші препарати, що індукують Р450, можуть мати такий самий ефект. Ряд лікарських засобів впливає на гомеостаз кальцію. В свою чергу, фоскарнет натрію утворює комплекси з кальцієм, що знижує кількість іонізованого кальцію та може викликати серйозну гіпомагніємію. Терапія пентамідином асоціюється з втратою магнію нирками та тяжкою гіпомагніємією, яка, у свою чергу, здатна призвести до гіпокальціємії за рахунок зниження вивільнення ПТГ чи чутливості рецепторів до нього.

Встановлено, що кетоконазол інгібує синтез 1,25-дигідроксивітаміну Д. Поряд із цим, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією гіперкальціємія може бути викликана надмірним синтезом 1,25-дигідроксивітаміну Д на фоні гранулематозного ураження (туберкульозу) або лімфоми; локальною резорбцією кістки остеокластами внаслідок дисемінованої ЦМВ-інфекції; активацією Т-лімфотропним вірусом людини 1-го типу протеїну, спорідненого з ПТГ. Гіперкальціємія, пов'язана з синдромом відновлення імунітету, була описана на тлі початку проведення АРТ у хворих на туберкульоз, у яких відновлення імунної системи призводило до підвищеної гранулематозної активності та синтезу 1,25-дигідроксивітаміну D.

Дослідження, проведені під час АРТ, дають оцінку поширеності та факторів ризику прогресування втрати кісткової маси у ВІЛ-інфікованих. Під час обстеження 671

пацієнта з ВІЛ-інфекцією Bonjoch A., Figueras M., Estany C. et al. твиявили остеопенію у 47,5%, остеопороз у 23%. Темпи прогресування до формування остеопенії та остеопорозу склали відповідно 12,5 та 15,6% протягом 2,5 років спостереження, 18 та 29% протягом 5 років спостереження. У цій великій когорті факторами, пов'язаними з прогресуванням втрати кісткової маси, були: вік, чоловіча стать, нижчий індекс маси тіла (ІМТ), використання ІП та тенофовіру [20].

Значна втрата кісткової маси також була виявлена серед ВІЛ-інфікованих жінок у постменопаузі, і цей прояв прогресував у постменопаузі, а також за наявності традиційних факторів ризику, пов'язаних із втратою кісткової тканини. У поздовжньому аналізі ВІЛ-інфікованих жінок у постменопаузі Yin M.T. et al. продемонстрували збільшення вмісту маркерів резорбції кістки та втрати кісткової маси у перерахунку на рік у ВІЛ-інфікованих жінок, як порівняти з не-ВІЛ-інфікованими представниками контрольної групи [21].

Переконливі докази негативного впливу тенофовіру щодо кісткової маси відображені у дослідженнях, у яких пацієнти із групи ризику інфікування ВІЛ приймали препарат як монотерапію для первинної профілактики. У таких хворих втрата кісткової маси в середньому становила близько 1%, як порівняти з контрольною групою, протягом 2 років спостереження. Більш виражені ефекти розвиваються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжчим станом та іншими коморбідними захворюваннями [22, 23, 24].

Результати проведених досліджень свідчать про те, що імунологічні фактори, зокрема активація Т-клітин [25], низький рівень лімфоцитів CD4 [26] і коінфікування вірусами гепатиту В і С, тісно пов'язані зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩК), особливо у жінок [27]. Ці дані вказують на необхідність оцінювати та відстежувати МЩК у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зі специфічними факторами ризику, такими як літній вік, довгострокове застосування АРТ, низький ІМТ, гіпогонадизм, гепатит, низька кількість CD4, а також використання тенофовіру.

Гіпогонадизм, нестача соматотропного гормону (СТГ) у дорослих, а також зниження вітаміну D, можуть сприяти зниженню МЩК у ВІЛ-інфікованих. Саме зі зниженням концентрації СТГ й пояснюється розвиток остеопорозу у хворих із центральним ожирінням.

У дослідженні за участю амбулаторних пацієнтів у Лондоні поширеність дефіциту 25-гідроксивітаміну D (< 20 нг/мл) та тяжкої його недостатності (< 10 нг/мл) становить відповідно 58,5 та 12,6% [28]. У великій когорті з 2044 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що знаходилися під динамічним наглядом, у Брюсселі поширеність тяжкої недостатності вітаміну D (< 10 нг/мл), склала 32,4% [29]. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які брали участь у дослідженні, захворювання на пізніх стадіях (CD4 < 200 клітин/мм³) і поточне використання ефавірензу характеризуються вираженою асоціацією з тяжкою недостатністю вітаміну D [30]. У детальних дослідженнях зіставлення випадків відносний ризик недостатності вітаміну D у ВІЛ-інфікованих, як порівняти з не-ВІЛ-інфікованими, як правило, вищий на 1,46, хоча ця відмінність не досягла статистичної значущості [31]. Тенофовір може збільшити рівень ПТГ і метаболізм кісткової тканини, що потенційно пов'язані з впливом на реабсорбцію фосфатів у проксимальних канальцях

нирок або іншими ефектами. ІП здатні інгібувати 1α-гідроксилазу та, в результаті, призвести до недостатності вітаміну D [17, 18].

У дослідженнях за участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували високоактивну АРТ, вивчали маркери резорбції та формування кісток. Були виявлені докази посиленого метаболізму кісткової тканини. Було оцінено рівень кісткових маркерів у сироватці крові та сечі у 73 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ІП. Продемонстровано зворотна залежність між збільшенням кількості кісткового ізоферменту лужної фосфатази в сироватці крові і телопептиду в сечі з Т-і Z-показниками МЩК, виміряними за допомогою двох-енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), що вказує на підвищення швидкості метаболізму обміну кісткової тканини на фоні лікування ІП. В результаті вивчення RANKL було показано знижений вміст розчинного RANKL у ВІЛ-інфікованих, що свідчить проти ролі активації цієї системи як механізм посилення відновлення кісткової тканини у цих пацієнтів. З іншого боку, виявлено збільшення кількості остеопротегерину у ВІЛ-інфікованих жінок з низькою МЩК, що може вказувати на його компенсаторне збільшення в умовах низької МЩК та високу швидкість кісткової резорбції [32].

У низці досліджень розглядали частоту переломів у ВІЛ-інфікованих, так:

- у регістровому дослідженні на основі американських клініцістів загальна поширеність переломів склала 2,87 проти 1,77 випадків на 100 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як порівняти зі здоровими [33];
- у великому когортному дослідженні, проведеному в Європі, значно збільшені скориговані співвідношення ризиків перелому кісток тазостегнового суглоба та інших основних переломів, що склали 4,7 та 1,8, зі збільшеним відносним ризиком переломів у літніх ВІЛ-інфікованих пацієнтів [34];
- у когорті чоловіків щодо дослідження Управління у справах ветеранів Womack J.A. et al. показали, про збільшення частоти патологічних переломів, яке тісно пов'язане з вищим показником крихкості, низькою МЩК, наявністю порушень, пов'язаних із вживанням алкоголю, приналежністю до європеоїдної раси, використанням інгібіторів H^+,K^+-АТФази (інгібітори протонної помпи) та ІП [35];
- у дослідженні за участю жінок прижиттєві патологічні переломи значно частіше зустрічалися у ВІЛ-інфікованих, як порівняти з не-ВІЛ-інфікованими (ВР 1,7; 95% ДІ 1,1-2,6). Використання шкали FRAX (від англ. Fracture Risk Assessment Tool – інструмент оцінки ризику переломів) для прогнозування ймовірності патологічних переломів показало відносно низьку чутливість при хорошій специфічності у ВІЛ-інфікованих [36];
- на відміну від даних про МЩК, довгострокові дані нерандомізованих когорт демонструють, що поєднане використання ІП та ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази асоціюється зі зниженням частоти переломів, враховуючи ту обставину, що ефекти окремих препаратів різні. Низький рівень CD4-лімфоцитів, наявність гепатиту та цукрового діабету (ЦД) незалежно один від одного пов'язані з підвищенням ризику переломів [37];

- дані свідчать про те, що загальний ефект АРТ може покращити стан кісткової тканини за рахунок впливу на посилення імунної функції та вірусологічні фактори, але несприятливі ефекти специфічних засобів АРТ на кістки також можуть відігравати важливу роль [38].

Наразі існують обмежені свідчнення щодо зниження кісткової маси у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Результати проведених досліджень за участю хворих із ідіопатичним зниженням кісткової маси та високою швидкістю кісткового метаболізму дозволяють припускати, що олендронова кислота ефективно підвищує МЩК у ВІЛ-інфікованих. У дослідженнях продемонстровано підвищення МЩК в поперековому відділі хребта з 3,4 до 5,2% за 42 тижні при хорошій переносимості у порівняно небагатьох пацієнтів. При використанні тривалих діючих бісфосфонатів (наприклад, золедронової кислоти) було виявлено ще більш виражену зміну МЩК хребта, яка склала 8,9 % за 2 роки в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні. Важливо відзначити, що суттєві відмінності між групами щодо МЩК та показників кісткового метаболізму зберігалися між групами через 5 років після введення фінальної дози, що вказувало на потужний стійкий ефект після застосування протягом короткого часу [39].

Попри те, що дослідження вказують на високу поширеність дефіциту вітаміну D при ВІЛ-інфекції та вплив його відновлення на рівень ПТГ й маркери кісткового метаболізму, не отримано даних, які вказували б на дію вітаміну D на МЩК у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів з дефіцитом цього вітаміну. Застосування тестостерону у високих дозах (200 мг/тиждень) у чоловіків із ВІЛ-кахексією підвищує МЩК.

Зниження МЩК також виявлено у ВІЛ-інфікованих дітей. Було продемонстровано зниження МЩК у поєднанні зі збільшенням вмісту телопептиду та ПТГ у дівчаток віком 9 років, інфікованих у перинатальному періоді. У дослідженні, завершенному у 2013 р., ВІЛ-інфіковані діти у віці від 12 до 13 років характеризувалися більшою частотою зниження МЩК, як порівняти з дітьми, у яких підтверджено контакт з ВІЛ, але у не було зафіксовано інфікування, хоча ці відмінності зникали після внесення поправок на ІМТ, це може пояснювати розбіжності у МЩК [40]. Серед молодих людей у віці від 20 до 25 років (стадія 5 статевого розвитку за шкалою Таннера), інфікованих ВІЛ або внутрішньоутробно, чи в підлітковому віці, МЩК, а також товщина компактної та губчастої речовини кістки, за даними КТ високої роздільної здатності, були зменшеними, що вказує на зниження величини пікової кісткової маси у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [41]. Тоді як концентрація маркерів резорбції кістки збільшувалася, у ВІЛ-інфікованих дітей було виявлено зниження рівня остеокальцину, що свідчить про зниження остеоутворення та відносне розходження між підвищеною резорбцією та зниженим остеосинтезу у цій групі. Аналогічно даним щодо дорослих пацієнтів, у дітей при ВІЛ-інфекції МЩК пов'язана з ІФР-1, що вказує на можливий вплив низького рівня СТГ на кістки. Спостерігали зміну МЩК у динаміці понад 1 рік, щоб порівняти зміни у ВІЛ-інфікованих дітей та у контрольній групі. Вони продемонстрували відносне зниження МЩК всього тіла за відсутності збільшення МЩК хребта та зростання метаболізму кісткової тканини. Застосування вітаміну D (100 000 МО колекальциферолу

кожні 2 міс. і препарату кальцію 1 г/доба) у дітей не призводило до збільшення МЩК тканини протягом 2 років.

Продемонстровано поширеність асептичного некрозу, яка склала 4,4% у групі 339 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких не було симптомів захворювання. Повідомляють про достовірний зв'язок між активністю даного процесу та попереднім використанням системних глюкокортикоїдів. До інших потенційних факторів належать наявність антикардіоліпінових антитіл, а також регулярні заняття культуризмом. Крім того, фактором, що асоціюється з асептичним некрозом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, може стати вживання алкоголю. Результати недавнього аналізу даних щодо ВІЛ-інфікованих пацієнтів показали, що некроз кістки був пов'язаний з впливом одного або декількох препаратів АРТ, а також з високим вмістом тригліцеридів, холестерину та сироваткового імуноглобуліну Е [42]. Про роль зміненої коагуляції та запалення свідчить збільшення рівня D-димеру у хворих на остеонекроз [43].

СТГ та ІФР-1. У ВІЛ-інфікованих виникають суттєві порушення у системі СТГ/ІФР-1. При ВІЛ-асоційованому виснаженні та значному зниженні маси тіла підвищений рівень СТГ у поєднанні зі зниженою концентрацією ІФР-1 є типовим для резистентності до СТГ, що спостерігається при порушенні харчування. Водночас в умовах накопичення вісцерального жиру результати серійного визначення рівня СТГ та середня амплітуда піків секреції цього гормону протягом ночі були зниженими, тоді як частота піків секреції СТГ не відрізнялася від такої у здорових без ліподистрофії, як порівняти за віком та ІМТ. Зниження рівня СТГ чітко прогнозувалося за підвищенням кількості вісцерального жиру. Експерименти з введенням аципімоксу, похідного нікотинової кислоти, що блокує ліполіз периферичних тканин і знижує рівень вільних жирних кислот, свідчать про їх роль у пригніченні вивільнення СТГ. Пік секреції СТГ під дією стеринів, тригліцеридів та фосфоліпідів (СТРГ) посилювався у відповідь на аципімокс у зворотній залежності від зміни вмісту вільних жирних кислот. Дослідження ВІЛ-інфікованих пацієнтів дозволяють висунути схему, згідно з якою збільшений рівень соматостатину, знижений вміст греліну та посилений ліполіз сприяють зниженню секреції СТГ у ВІЛ-інфікованих з вісцеральним ожирінням та ліподистрофічними змінами у розподілі жирової тканини.

Дефіцит СТГ – потенційна причина затримки росту у ВІЛ-інфікованих дітей. Лікування із застосуванням СТГ призводить до поліпшення у них ауксологічних параметрів. Посилення протеолізу білка 3, що зв'язує ІФР (IGFBP3 англ. IGF-binding protein 3), і зниження кількості ІФР-1, IGFBP3, а також кислотно-лабільних субодиниць потрійного комплексу IGFBP3 продемонстровані у ВІЛ-інфікованих дітей з недостатнім зростанням маси тіла та відставанням у фізичному розвитку. Чутливість ІФР-1 та IGFBP3 до СТГ у ВІЛ-інфікованих дітей може бути ослаблена, що вказує на ступінь несприйнятливості до СТГ у цій групі хворих. Ці реакції можуть нормалізуватися зі збільшенням маси тіла та поліпшенням імунної функції у відповідь на АРТ. Недостатність СТГ здатна порушити нормальний розвиток тимусу у ВІЛ-інфікованих дітей. СТГ був використаний для стимуляції зростання таких дітей з нормальними реакціями СТГ на стимулююче тестування. У дітей з ВІЛ-інфекцією зниження секреції

СТГ пов'язане із надмірним накопиченням вісцерального жиру. У дорослих застосування СТГ схвалено Food and Drug Administration (FDA) для лікування ВІЛ-асоційованого виснаження. Можливе й використання аналога СТРГ, тезамореліну, що схвалено FDA для зниження надмірного накопичення вісцерального жиру при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії [44].

Вуглеводний обмін. Порушення гомеостазу глюкози траплялися відносно рідко до призначення АРТ, але вони можуть виникати в результаті використання специфічних антиретровірусних засобів і часто розвиваються у поєднанні з дисліпідемією та перерозподілом жиру в період терапії. Підшлункова залоза (ПЗ) нерідко стає ціллю для опортуністичної інфекції та злоякісних пухлин у при ВІЛ. Однак ендокринна дисфункція рідко проявляється клінічно, за винятком випадків вираженої зміни ПЗ внаслідок лімфоми або саркоми Капоші. Наприклад, опортуністичні інфекції ПЗ виявляють при патологоанатомічному дослідженні, але рідко бувають клінічно значущими. Найчастіше панкреатит та гіпоглікемія виникають при використанні деяких ліків, таких як пентамідин, диданозин або залцитабін. Гіпоглікемія може розвинутися внаслідок введення пентамідину на тлі подразнення острівцевих клітин та вивільнення інсуліну, особливо в умовах високодозної терапії та азотемії. Надалі хронічна гіперглікемія внаслідок деструкції β-клітин ПЗ можлива внаслідок використання пентамідину. Застосування мегестролу провокує розвиток вперше виявленого ЦД внаслідок сильної глюкокортикоїдної дії препарату. Панкреатит часто зустрічається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і нерідко пов'язаний з ефектами лікарських засобів, таких як пентамідин, сульфаметоксазол + триметоприм, диданозин та залцитабін. У великому дослідженні за участі майже 6000 пацієнтів, які перебували під наглядом протягом 23 460 пацієнто-років у клініці Джона Хопкінса, частота гострого панкреатиту становила 5,1 на 1000 пацієнтів. Низька кількість CD4-лімфоцитів, застосування пентамідину у вигляді аерозолю та приналежність до жіночої статі асоціювалися з розвитком панкреатиту. Використання специфічної АРТ не асоціювалася з цим. У дослідженні EuroSIDA відзначено меншу захворюваність на панкреатит з 2001 р. (1,27 на 1000 пацієнтів), а низька кількість лімфоцитів CD4 була предиктором розвитку панкреатиту.

Інсулінорезистентність і ЦД порівняно широко розповсюджені у ВІЛ-інфікованих. ЦД розвивається у 3,1 рази частіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують комбіновану АРТ, ніж у контрольній групі. Підвищений ІМТ, ліподистрофія, низька кількість CD4-лімфоцитів та вплив специфічних, старіших препаратів АРТ (ставудин та індинавір), - прогностичні фактори розвитку ЦД у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [45]. Глікований гемоглобін може бути хибно заниженим у ВІЛ-інфікованих, особливо при збільшенні середнього обсягу еритроцитів внаслідок впливу специфічних препаратів АРТ.

Резистентність до інсуліну у ВІЛ-інфікованих може бути викликана безпосередньо порушенням розподілу жирової тканини (наприклад, прогресуванням центрального ожиріння, втратою периферичної підшкірної жирової клітковини, а також пов'язаними з цим молекулярними змінами). До останніх належать зміна концентрації цитокінів (наприклад, низький рівень адипонектину, підвищену кількість резистину чи

ФНП-α) або інших процесів, зокрема мітохондріальну дисфункцію, посилення ліполізу, протеолізу, підвищення експресії супресора-1 цитокінової сигналізації (SOCS1), підвищене накопичення жиру в м'язах та печінці. Збільшення інтенсивності запальних процесів після початку АРТ пов'язане з розвитком ЦД у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [46], метаболічні зміни можуть виникнути в результаті стійкої мікробної транслокації через гастроінтестинальний бар'єр, що призводить до підвищення рівня ліпополісахаридів в крові, попри супресію вірусу [47]. Продемонстровано, що метаболічні порушення при ВІЛ-інфекції пов'язані з підвищенням рівня ретинол-зв'язуючого білка 4 (RB4), а це може надалі сприяти розвитку інсулінорезистентності [48]. Іноді з'являються АТ до рецепторів інсуліну на початку проведення АРТ через синдромом відновлення імунітету [49]. Крім того, накопичується великий обсяг даних, що підтверджує прямий вплив специфічних антиретровірусних препаратів на зниження чутливості до інсуліну. Було показано, що ІП зменшують захоплення глюкози шляхом інгібування транспортної функції GLUT4 (транспортера глюкози типу 4) in vitro та знижують чутливість до інсуліну in vivo. Також було описано зміну апоптозу β-клітин та порушення секреції інсуліну [50].

Лікування при змінах метаболізму та композиційного складу тіла (КСТ) у ВІЛ-інфікованих. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявлено низку змін КСТ та метаболізму. Ці зміни проявляються різною мірою, мають багатофакторну природу та частково пов'язані безпосередньо з самим ВІЛ, запаленням, специфічними антиретровірусними препаратами, а також із взаємодією цих факторів. Важливо, що деякі з цих змін можуть сприяти підвищенню ризику серцево-судинних захворювань, але реагують на зміну тактики АРТ або способу життя, застосування певних варіантів лікарської терапії (наприклад, для покращення чутливості до ліпідів або інсуліну).

Виснаження з самого початку вважали загальним проявом прогресуючої ВІЛ-інфекції, яка тоді була відома як хвороба виснаження. Синдром виснаження при ВІЛ-інфекції характеризується втратою понад 10 % вихідної маси протягом 3 міс. Ще одна з ознак – 8-9% непропорційна втрата м'язової маси тіла з відносним збереженням жирової тканини, особливо у чоловіків. У жінок жирова маса може знижуватися диспропорційно в міру прогресування захворювання. Втрата м'язової маси тіла відбувається на ранніх стадіях і може передувати загальному зниженню ваги. М'язова атрофія, слабкість та збільшення витрат енергії у стані спокою є також проявами цієї патології. Було виявлено, що витрата енергії знижується в період швидкої втрати маси тіла, але меншою мірою, ніж при зменшенні калорійності споживаної їжі. Цитокіни, що синтезуються при тяжких захворюваннях, здатні збільшити енергетичні витрати та знизити апетит. Крім того, постійна втрата маси тіла може бути пов'язана із захворюванням шлунково-кишкового тракту, у тому числі мальабсорбцією. Зниження маси тіла – значний прогностичний показник рівня смертності при ВІЛ-інфекції з огляду на те, що ІМТ менше 18,4 кг/м² пов'язаний з 2,2-кратним збільшенням рівня смертності, а ІМТ менше 16,0 кг/м² – з 4,4-кратним збільшенням. Гіпогонадизм виявляють у 30-50% чоловіків із ВІЛ-асоційованим виснаженням, він може сприяти втраті м'язової маси тіла.

Всупереч традиційній теорії виснаження новітні дані свідчать про те, що ВІЛ-інфекція може бути пов'язана з надмірною масою тіла та ожирінням, особливо в розвинених країнах на фоні великого поширення ожиріння [51].

В одному з досліджень, проведених у великій міській клініці на півдні США щодо ВІЛ-інфікованих пацієнтів встановлено, що [52]:

- поширеність зниження маси тіла склала менше 10%, а надлишкової маси тіла та ожиріння 44%, попри високе вірусне навантаження на початку АРТ;0
- у 20% пацієнтів на тлі АРТ маса тіла збільшилася в діапазоні від нормальної до надлишкової або від надлишкової до ожиріння;
- у пацієнтів з більш тяжкою дисфункцією імунної системи, що приймали ІП, була тенденція до найбільш вираженого збільшення маси тіла при проведенні АРТ.

Найчастішою зміною КСТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є втрата черевної та периферичної підшкірної жирової клітковини, у тому числі на обличчі. До інших змін, які також можна помітити належить відносна збереженість центральної жирової клітковини з накопиченням тканини у верхній частині тіла. Крім того, ектопічні жирові відкладення можна виявити в шийно-грудній ділянці. Також збільшується відкладення жиру в печінці та м'язах, що пов'язано з резистентністю до інсуліну. У проспективних дослідженнях АРТ-наївних пацієнтів, яким було розпочато терапію ІП, початковий набір маси як у периферичних підшкірних, так і в центральних жирових депо відзначений після усунення катаболічного виснаження за умови боротьби з вірусною інфекцією. Ці зміни супроводжуються подальшим зменшенням кількості периферичного жиру і відносним збереженням і навіть збільшенням абсолютного вмісту центрального жиру. Новітні дані з дослідження перерозподілу жирової тканини та зміни обміну речовин при ВІЛ-інфекції демонструють, що збільшення вмісту вісцерального жиру та зменшення вмісту тканини на кінцівках, незалежно один від одного, асоціюються зі збільшенням смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Причина відносного накопичення жиру за центральним типом залишається невідомою. Відсутні відомості про те, чи цей процес є прямим наслідком застосування специфічних антиретровірусних препаратів. ІП можуть чинити пряму дію на ліпогенез (шляхом інгібування ядерного білку 1, що зв'язує стерол-регулюючі елементи, та зниження експресії γ-рецептора, активованого проліфератором пероксиму). Генетичний поліморфізм може призводити до зміни КСТ та обміну речовин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з АРТ. Однонуклеотидні поліморфізми в гені білка резистину – прогностичні чинники розвитку дисліпідемії, резистентності до інсуліну, а також втрати жиру кінцівок у відповідь на специфічну АРТ. За даними того ж дослідження, поліморфізми в гені гемохроматозу та специфічних гаплотипах мітохондріальних клітин супроводжувалися підвищеними втратами жирової тканини кінцівок. Специфічні гаплотипи гена Fas, рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR) та адренергічних рецепторів також асоціювалися з розвитком ліпоатрофії.

Ранні молекулярні зміни у жировій тканині пацієнтів з подальшою втратою периферичної тканини. Було продемонстровано, що знижена експресія мРНК, що кодує

ліпопротеїнліпазу та фактори транскрипції, такі як білок 1, що зв’язує регуляторний елемент стеролів (SREBP1), гамма-рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами (PPARγ) і сімейство CCAAT/енхансер-зв'язуваних білків (C/ЄВР), в підшкірній жировій клітковині стегна була пов'язана з втратою тканини. Одночасно було виявлено підвищення рівня мРНК, що кодує 11β-гідрокси-стероїддегідрогеназу 1-го типу та фактор транскрипції C/ЄВРВ, у жировій тканині в пацієнтів зі збереженою підшкірною жировою масою. Зміни розподілу жиру найчастіше відзначали з моменту появи високоактивної АРТ, проте патологічний розподіл жиру можливий і в АРТ-наївних пацієнтів. Це свідчить про те, що вірусні фактори також можуть робити внесок. Дисфункція жирової тканини може бути пов'язана з вірусним акцесорним білком Vpr, що здатний одночасно коактивувати глюкокортикоїдний рецептор і пригнічувати PPARY.

Зміни розподілу жиру у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частково подібні до таких при синдромі Кушинга з шийно-грудним накопиченням жиру та його центральним розподілом. Проте специфічні ознаки істинного синдрому Кушинга, такі як слабкість проксимальних м'язів, плетора, тонка шкіра, синці та фіолетові стрії, відсутні, тому такі зміни є псевдосиндром Кушинга. Спостерігався нормальний рівень кортизолу та адекватне пригнічення його синтезу у відповідь на введення дексаметазону ВІЛ-інфікованим пацієнтам з кушінгоїдними симптомами. Було порівняно ВІЛ-інфікованих пацієнтів, на фоні ІП-асоційованої ліподистрофії, із здоровими волонтерами та пацієнтами із істинним синдромом Кушинга. На відміну від останніх, у пацієнтів з ІП-асоційованою ліподистрофією добові коливання рівня кортизолу були в межах норми. Вміст кортизолу в добовій сечі був зниженим, а концентрація 17-гідроксистероїдів була підвищеною, як порівняти з контрольною групою. У ВІЛ-інфікованих зі змінами розподілу жиру було продемонстровано посилення експресії 11β-гідроксистероїддегідрогенази в підшкірно жировій тканині та збільшення співвідношення кортизола в сечі та метаболітів кортизолу, що може свідчити про підвищений синтез кортизола. Крім того, як було зазначено вище, вірусні білки можуть активувати глюкокортикоїдний рецептор у специфічних жирових депо.

Відзначено й інші порушення метаболізму стероїдів у поєднанні зі змінами розподілу жиру. Під час аналізу було продемонстровано, що розвиток ліподистрофії пов'язано зі зниженим рівнем ДГЕА, підвищеним співвідношенням кортизол/ДГЕА і підйомом рівня інтерферону α. Збільшення регенерації кортизолу у зміненому жировому депо може сприяти резистентності до інсуліну та подальшого перерозподілу жиру.

Тестостерон успішно використовували для збільшення м'язової маси тіла у чоловіків з ВІЛ-асоційованим виснаженням. Рандомізовані дослідження підтверджують позитивну дію на м'язову масу тіла (+2,0 кг протягом 6 місяців) внутрішньом'язового введення тестостерону чоловікам з гіпогонадизмом та виснаженням при ВІЛ-інфекції, а також на покращення якості життя. Хоча в обмеженій кількості досліджень показано клінічну ефективність анаболічних стероїдів у ВІЛ-інфікованих зі виснаженням, ці препарати сильно пригнічують ендогенну функцію статевих залоз і можуть сприяти розвитку гіпогонадизму. Метилтестостерон та анаболічні стероїди можуть спричинити

порушення печінки, зокрема печінкову пурпуру, погіршення функцій печінки та потенційно злоякісні новоутворення. Крім того, оксандролон у високих дозах пригнічував рівень ендогенного тестостерону, значно підвищував активність амінотрансфераз та збільшував вміст ЛПНГ [53]. Нандролон (100 мг внутрішньом'язово кожні 2 тижні) ефективно збільшує масу тіла та м'язову масу у ВІЛ-інфікованих жінок. Анаболічні стероїди зумовлюють зменшення рівня ЛПВГ та розвиток інших побічних ефектів, включаючи вплив на печінку, та не мають переваг перед природним тестостероном у лікуванні гіпогонадизму, пов'язаного з ВІЛ-виснаженням. Можливість короткочасного застосування анаболічних стероїдів розглядають у еугонадних пацієнтів з тяжким виснаженням, проте призначення слід уникати через можливість розвитку несприятливих наслідків.

ДГЕА можна призначати для покращення настрою та усунення депресії у ВІЛ-інфікованих із субсиндромальною депресією та дистимією, однак його застосування не було стандартизовано, зокрема щодо цього препарат, як і раніше, залишається експериментальним.

У низці досліджень вивчали застосування андрогенів у ВІЛ-інфікованих жінок із низькою масою тіла. Тестостерон застосовували за допомогою трансдермальних пластирів, що забезпечувало поступлення препарату у низькій фізіологічній дозі від 150 до 300 мкг/добу. У дослідженнях з використанням 150 мкг/добу функціональна можливість і м'язова сила значно покращувалися з тенденцією до збільшення м'язової маси тіла протягом 6 міс. Гірсутизм та вірилізація не були відзначені. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, яке проводилося протягом 18 міс у ВІЛ-інфікованих жінок з відносною андрогенною недостатністю, показало, що препарат у дозі 300 мкг/добу забезпечує збільшення м'язової маси і МЩК, а також зменшення ознак депресії [54]. У попередніх дослідженнях вивчали вплив ДГЕА на рівні андрогенів у ВІЛ-інфікованих жінок у пременопаузі, проте клінічна цінність цієї стратегії не встановлена.

За даними опублікованих рандомізованих досліджень, мегестрол збільшує масу тіла на 3-4 кг протягом 12 тижнів при підвищенні калорійності їжі. Проте ця зміна відбувається майже повністю за рахунок жирової маси без збільшення м'язової маси тіла. Крім того, застосування мегестролу через його глюкокортикоїдні властивості пов'язано з рядом побічних дій, які включають гіпогонадизм та гіперглікемію, НН за умови різкої відміни препарату.

При ВІЛ-асоційованому виснаженні використовують й низку інших засобів. Так, талідомід блокує дію ФНП-α та зменшує виразки стравоходу у хворих на СНІД. Клінічні дослідження демонструють незначний сприятливий короткочасний ефект препарату на масу тіла, проте також були відзначені значні супутні небажані явища, у тому числі висипання та лихоманка. Хоріонічний гонадотропін у досліджені на тваринах призводить до збільшення рівня тестостерону та може чинити незалежні ефекти, що гальмують розвиток саркоми Капоші. Відсутні дані рандомізованих контрольованих досліджень для визначення впливу препарату на виснаження у людей.

У пацієнтів з ВІЛ-асоційованим виснаженням можлива типова картина резистентності до СТГ, що пов'язана з харчуванням. У цих пацієнтів виявлено підвищення вмісту СТГ і водночас низький рівень ІФР-1 – основного фактору, що опосередковує дію СТГ на м'язи. СТГ застосовувався для збільшення м'язової маси тіла у пацієнтів із саркопенією та ВІЛ-асоційованим виснаженням. Серед пацієнтів з ВІЛ-виснаженням було проведено дослідження щодо застосування високих супрафізіологічних доз СТГ (0,1 мг/кг на добу). Відносно невеликий, але значущий впливи на масу тіла (1,6 кг) зареєстровано протягом 3 місяців у плацебо-контрольованому дослідженні. Введення СТГ у дозі 0,1 мг/кг також показало збільшення ефективності під час тестування з навантаженням на біговій доріжці, поліпшення якості життя, а також поглинання кисню поперечно смугастими м'язами та його використання у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим виснаженням. Високі дози СТГ пов'язані з побічними ефектами, що включають гіперглікемію та затримку рідини, а також препарат погано толерується при довгостроковому використанні. У високих дозах СТГ демонстрував збільшення маси вилочкової залози та кількості циркулюючих CD4-клітин [55], а в низьких дозах (0,7 мг/добу) – індукцію ВІЛ-1 специфічного Т-клітинної імунної відповіді у пацієнтів на ефективній АРТ. Необхідні подальші дослідження цього напрямку.

Під час високоактивної АРТ виснаження слід відрізняти від ліпоатрофії, яка зазвичай пов'язана з використанням антиретровірусних засобів. Тоді як істинне ВІЛ-асоційоване виснаження супроводжується саркопенією і потребує анаболічного лікування для збільшення м'язової маси, наявність важкої ліпострофії свідчить про необхідність використання терапевтичної тактики для усунення втрати жирової тканини.

Перехід на менш токсичний препарати або ІП при проведенні АРТ може бути ефективним для покращення змін у розподілі жирової тканини. Наприклад, одне з досліджень довело, що перехід від терапії лопінавіром + ритонавіром до поєднання атазанавіру та ритонавіру забезпечував поліпшення транспорту глюкози в м'язи, знижував рівень тригліцеридів (в середньому на 182 мг/дл) та зменшував кількість вісцерального жиру на 25% [56]. Інші дослідження показали значне збільшення обсягу підшкірної жирової клітковини та зниження кількості вісцеральної жирової тканини після перемикання на стратегію АРТ, засновану на застосуванні нетимідинового аналога [57]. Зміна способу життя та силові тренування зазвичай не здатні забезпечити зворотний розвиток втрати підшкірної жирової тканини. Поряд із цим, зміна способу життя у поєднанні з фізичними вправами здатна підвищити рівень ЛПВГ та змінити стан вісцерального ожиріння, знизити глюкозу в ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проте це суттєво не впливає на КСТ. Наразі доступні обмежені дані про використання тестостерону у ВІЛ-інфікованих чоловіків з відносною андрогенною недостатністю та накопиченням абдомінального жиру (співвідношення обводу талії та стегна > 0,95 або обвід >100 см) [58]. Застосування тестостерону місцево не забезпечило корекцію розподілу жирової тканини, але зменшило на 15% загальний вміст жиру, як порівняти з плацебо, протягом 24 тижнів. При цьому значущого впливу на рівні глюкози та інсуліну не було виявлено.

Однак вплив високих доз тестостерону та анаболічних стероїдів на параметри ліпідного обміну може обмежувати застосування цього класу лікарських засобів для зниження вісцерального жиру у ВІЛ-інфікованих. Більше того, нещодавні дослідження серед літніх не-ВІЛ-інфікованих пацієнтів чоловічої статі дозволяють припустити, що використання тестостерону може бути пов'язане із збільшенням кількості випадків серцево-судинних захворювань. Застосування тестостерону у ВІЛ-інфікованих чоловіків має обмежуватись лише підтвердженим гіпогонадизмом, за якого лікування може нормалізувати м'язову масу тіла та кісткову тканину.

Через здатність посилювати порушення обміну глюкози СТГ не було схвалено FDA для лікування ВІЛ-асоційованої ліподистрофії [59].

Поряд із цим, стимулятори секреції СТГ успішно використовували для збільшення м'язової маси тіла та зниження обсягу вісцерального жиру та жирової клітковини тулуба. При цьому вони не мали значних впливів на обмін глюкози. У комплексному аналізі результатів двох великих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень III фази за участю понад 800 пацієнтів СТРГ (1-44) (тезаморелін) зменшував кількість вісцеральної жирової тканини на 15,4%, як порівняти з плацебо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з центральним ожирінням. Було відзначено нормалізацію вмісту тригліцеридів, що становить 43 мг/дл, загального холестерину, а також відношення загального холестерину до фракції ЛПВГ. Подальші поліпшення КСТ відбувалися протягом 12 міс. [60]. Цікаво, що не відзначено клінічно значущого зменшення маси підшкірної жирової тканини, тому застосування СТРГ (1-44) виявилося селективним для вісцеральної жирової тканини. Використання СТРГ (1-44) було зумовлено фізіологічним збільшенням рівня ІФР-1 і не пов'язане з підвищенням вмісту глюкози або інсуліну на відміну від низьких доз СТГ. Більш виражене зменшення обсягу вісцерального жиру було пов'язане з поліпшенням показників ліпідів і глюкози, а також адипонектину, що вказує на метаболічні поліпшення зі зниженням кількості вісцеральної жирової тканини [61]. Істотніше зменшення маси вісцерального жиру було пов'язане з нормалізацією рівнів ліпідів та глюкози, а також адипонектину, що свідчить про нормалізацію метаболізму зі зниженням вісцеральної жирової тканини. Припинення застосування СТГ і СТРГ призводить до повторного відкладення вісцерального жиру. СТРГ (1-44) схвалено FDA для лікування центрального ожиріння у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 2010 році.

Встановлено, що метформін (МТ) особливо підходить для застосування у пацієнтів зі значним комбінованим ожирінням та підвищеними концентраціями вільних жирних кислот, у яких резистентність до інсуліну частково зумовлена збільшенням синтезу глюкози печінкою. Крім того, МТ має помірно сприятливий вплив на рівень ліпідів. У хворих на гіперліпідемію МТ продемонстрував здатність знижувати кількість тригліцеридів та ЛПНГ, не впливаючи несприятливо на інші параметри. Помірне зниження рівня тригліцеридів плазми крові на 10-20%, як вважають, спричинене зменшенням синтезу ЛПДНГ.

Ефекти МТ були досліджені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із накопиченням жиру за центральним типом та резистентністю до інсуліну. Застосовуючи препарату в дозі 500

мг 2 рази на день у рандомізованому плацебо-контрольованому 12-тижневому дослідженні було продемонстровано значне зниження резистентність до інсуліну, ДАТ, концентрації тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногену. Була зареєстрована тенденція до зменшення обсягу черевного вісцерального жиру, завдяки чому знижується ризик розвитку серцево-судинних захворювань у таких пацієнтів [62]. МТ продовжував чинити ефект більше 9 міс [63]. Інші дослідження застосування метформіну у ВІЛ-інфікованих також демонструють загальну нормалізацію маркерів чутливості до інсуліну, але менш стійку дію на вісцеральну жирову тканину [64]. У рандомізованому дослідженні ефекти МТ в комплексі з систематичними силовими тренуваннями були зіставлені з впливом тільки МТ. Додавання систематичних силових тренувань до терапії МТ додатково сприяло зменшенню центрального ожиріння, АТ та інсулінорезистентності. Як порівняти зі зміною способу життя, МТ продемонстрував значне зниження кальцифікації вінцевих артерій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Втрата підшкірного жиру у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може додатково сприяти розвитку інсулінорезистентності шляхом обмеження периферичної утилізації глюкози та тригліцеридів. З цієї причини увага була зосереджена на інсулін-сенсибілізуючих стратегіях, дія яких може бути спрямована на посилення підшкірного ліпогенезу. Було показано, що тіазолідиндіони сприяють ліпогенезу в першу чергу за рахунок активації PPARγ. Попри те, що ці препарати впливають як на печінкову, так і на периферичну інсулінорезистентність, основний ефект – посилення периферичної утилізації глюкози. Терапевтична ефективність тіазолідиндіонів була поставлена під питання у не-ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких застосування росиглітазону (але не піоглітазону (ПГ)) було пов'язане з підвищенням рівня смертності [65]. Відзначено, що маса тіла збільшувалася у відповідь на тіазолідиндіони на відміну від МТ. Проте, з урахуванням описаного впливу тіазолідиндіонів на чутливість до інсуліну через PPARγ, а також на ліпогенез ця терапевтична стратегія була досліджена у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зі зниженням рівня підшкірного жиру та резистентністю до інсуліну. У 3-місячному рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні за участю 28 пацієнтів було показано, що росиглітазон покращує чутливість тканин до інсуліну, рівень адіпонектину та вільних жирних кислот, коригує їх кількість. Натомість ефекту росиглітазону на підшкірну жирову тканину не зареєстровано протягом 48 тижнів у пацієнтів з ліпоатрофією, відібраних за втратою жирової тканини, але не за інсулінорезистентністю [66]. Рівень адипонектину значно збільшувався, резистин знижувався у відповідь застосування росиглитазона серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Росиглітазон може бути ефективним щодо збільшення кількості підшкірного жиру в окремих субпопуляціях ВІЛ-інфікованих, особливо за наявності резистентності до інсуліну, однак його важливі несприятливі ефекти на вміст ліпідів, зокрема ЛПНГ, дозволили припустити, що ПГ у цьому відношенні міг бути більш доцільним. Було проведено дослідження в якому вивчали ефект застосування ПГ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з підтвердженою ліпоатрофією у великому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні [67]. ПГ збільшував обсяг периферичної жирової тканини та підвищував рівень ЛПВГ, що

дало змогу застосовувати його у ВІЛ-інфікованих з резистентністю до інсуліну та жировою атрофією.

У ВІЛ-інфікованих вміст лептину зазвичай знижений у зв'язку з втратою жирової тканини та ліпоатрофією. Перші невеликі дослідження з введенням лептину ВІЛ-інфікованим пацієнтам з ліпоатрофією та зниженим рівнем лептину продемонстрували значне поліпшення чутливості до інсуліну, кількості ЛПВГ, тригліцеридів, а також зниження маси вісцерального жиру та жирової тканини тулуба [68]. Серед пацієнтів з ліпоатрофією в комплексі з ліпогіпертрофією та низьким рівнем лептину введення лептину призводило до поліпшення вмісту загального холестерину та не-ЛПВЩ-холестерину, а також глюкози, але не змінювало ЛПВГ, тригліцериди. Оскільки лептин знижує апетит, його введення може зумовлювати втрату маси тіла. Необхідні подальші дослідження для розуміння клінічної ролі лептину у покращенні параметрів обміну речовин та перерозподілу жирової тканини у ВІЛ-інфікованих.

Проведення міждержавних, міжгалузевих та мільтидисциплінарних науково-теоретичних, клініко-практичних і медико-фармацевтичних досліджень є фундаментальною основою для ефективної протидії ВІЛ/СНІДу та пов'язаних із ним патологій про що свідчать публікації провідних європейських і світового рівня вчених, як Гайдучок І.Г., Лінський І.В., Регеда М.С., Гуменюк О.М., Волошина Н.П., Федоров Ю.В., Волошин-Гапонов І.К., Шаповалова В.О., Рябуха О.І., Мацко Н.В., Попович В.І., Артемчук А.О., Чуєв Ю.Ф., Довжук В.В., Тітаренко Ю.А., Ishcheikin K.E., Mike K.S. Chan, які розробляють і впроваджують нові методики лікування із застосуванням телемедицини (телефармації, суперінтелекту /штучного інтелекту/), законодавчі ініціати на принципах медико-фармацевтичного права, підбору та фармакоенономічного обгрунтування комбінації сучасних лікарських засобів (в тому числі, виготовлення в умовах аптеки), проведення доказової фармакотерапії, доказової медицини і доказової фармації та вивчення їх впливу на організм пацієнта, що безпосередньо формують сучасну підготовку студентів-медиків і студентів-фармацевтів, а також щоденну клінічну практику лікарів і фармацевтів закладів охорони здоров’я щодо наступних напрямків досліджень, а саме (Табл. 2) [69-117]:

- ✓ патогенез та імунна десфункція;
- ✓ оптимізація АРТ та коморбідність;
- ✓ поведінкові та епідеміологічні фактори.

Таблиця 2. Основні напрями досліджень у сфері ВІЛ-інфекції та їх значення для клінічної практики й підготовки медичних і фармацевтичних фахівців.

Напрямок досліджень	Вплив на організм людини	Значення для клінічної практики в Україні
Патогенез та імунна деструкція	ВІЛ має високу тропність до клітин імунної системи (CD4+ лімфоцитів), знищення яких веде до повної втрати контролю над інфекційними процесами.	Дослідження допомагають визначити критичні пороги (наприклад, зниження CD4 нижче 350 клітин/мм³), що сигналізують про ризик

		атипового перебігу герпесвірусних чи опортуністичних інфекцій.
Оптимізація АРТ та коморбідність	Сучасні схеми АРТ (особливо на основі інгібіторів інтегрази, як-от долутегравір/DTG) краще переносяться, але хронічна інфекція все одно провокує кардіометаболічні порушення, нейрокогнітивні розлади та остеопороз.	Наукові дані зумовлюють вибір схем першого ряду в національних стандартах (наприклад, схеми TLD: TDF/3TC/DTG) та вимагають від сімейних лікарів раннього скринінгу супутніх хронічних хвороб.
Поведінкові та епідеміологічні фактори	Соціальні, медичні та поведінкові фактори (наприклад, у ключових групах) напряму впливають на швидкість прогресування хвороби через несвоєчасний початок лікування.	Проведення інтегрованих біоповедінкових досліджень та оцінка факторів пізньої діагностики дають змогу впроваджувати ефективні інтервенції, такі як індексне самотестування чи доконтактна профілактика.

Зазначений комплексний підхід, шо пов’язаний із проведенням міждержавних, міжгалузевих та мільтидисциплінарних науково-теоретичних, клініко-практичних і медико-фармацевтичних досліджень є критично важливим з кількох причин (Рис. 2).

Подолання проблеми пізнього виявлення ВІЛ-інфекції в Україні потребує комплексного підходу, що поєднує вдосконалення діагностичних алгоритмів, забезпечення безперервності АРТ, оптимізацію організації медичної та фармацевтичної допомоги й розвиток нормативно-правового регулювання. Особливої актуальності ці питання набувають в умовах воєнного стану, який створює додаткові перешкоди для своєчасного тестування, доступу до лікування та безперервного медичного спостереження. Основні проблеми пізньої діагностики ВІЛ-інфекції в Україні та стратегічні напрями їх подолання узагальнено на Рис. 3.

Наведена схема відображає взаємозв’язок між проблемами своєчасного виявлення ВІЛ-інфекції та необхідністю системних змін в організації медичної й фармацевтичної допомоги. Пізня діагностика асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих клінічних наслідків, тоді як недостатня обізнаність населення щодо власного ВІЛ-статусу обмежує можливості своєчасного залучення пацієнтів до лікування. Це обґрунтовує необхідність удосконалення алгоритмів тестування та дослідження факторів, які перешкоджають ранньому встановленню діагнозу.

Окремого значення набуває забезпечення безперервності АРТ в умовах воєнного стану. Порушення логістичних ланцюгів, переміщення населення та обмеження доступу до закладів охорони здоров’я можуть ускладнювати отримання лікарських засобів і регулярне медичне спостереження. У зв’язку з цим важливими напрямами є оптимізація

постачання антиретровірусних препаратів, координація роботи лікарів і фармацевтів та впровадження підходів, спрямованих на своєчасний початок лікування й утримання пацієнтів у системі медичної допомоги.



Рис. 2. Комплексний підхід до подолання проблем ВІЛ/СНІДу.



Рис. 3. Ключові проблеми пізньої діагностики ВІЛ-інфекції в Україні та стратегічні напрями їх подолання

Важливим інструментом реалізації зазначених заходів є нормативно-правове забезпечення, яке має враховувати результати клінічних досліджень, принципи доказової медицини та актуальні міжнародні рекомендації. Зокрема, Стандарт медичної допомоги «ВІЛ-інфекція», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 червня 2025 року № 916, визначає нормативні засади надання медичної допомоги людям, які живуть із ВІЛ. Його положення слід розглядати в контексті постійного вдосконалення клінічних алгоритмів і організаційних механізмів надання допомоги.

Отже, подолання пізньої діагностики ВІЛ-інфекції потребує узгодженого впровадження клінічних, організаційних і нормативно-правових заходів. У системі правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт» особливого значення набувають доступність тестування, своєчасне призначення АРТ, безперервне забезпечення лікарськими засобами та належний супровід пацієнтів. Комплексна реалізація цих напрямів може сприяти ранньому виявленню ВІЛ-інфекції, підвищенню прихильності до лікування та покращенню результатів медичної допомоги.

Висновки. ВІЛ-інфекція залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, що потребує комплексних заходів профілактики, своєчасної діагностики та забезпечення доступу до ефективної АРТ. Попри зменшення кількості нових випадків інфікування та смертей, пов'язаних зі СНІДом, значна кількість людей у світі досі не має доступу до

життєво необхідного лікування. Особливої уваги потребують ключові групи населення та регіони, у яких зберігається високий рівень поширення ВІЛ-інфекції.

В Україні проблема ВІЛ-інфекції залишається актуальною з огляду на соціально-економічні наслідки воєнного стану, міграційні процеси та можливі обмеження доступу до медичної допомоги. Забезпечення безперервності антиретровірусної терапії, належного моніторингу стану здоров'я та доступності лікарських засобів є важливими передумовами зниження ризику ускладнень і покращення якості життя людей, які живуть із ВІЛ.

Ендокринні порушення становлять важливу складову коморбідної патології у людей, які живуть із ВІЛ. До клінічно значущих проблем належать дисфункція надниркових і статевих залоз, порушення функції щитоподібної залози, розлади кальцієвого обміну та інші метаболічні зміни. Їх виникнення може бути пов'язане як із перебігом ВІЛ-інфекції та супутніми опортуністичними захворюваннями, так і з впливом лікарських засобів, що застосовуються під час лікування.

Ендокринні та метаболічні порушення можуть варіювати від субклінічних змін до тяжких станів, зокрема надниркової недостатності та цукрового діабету. Це обґрунтовує необхідність систематичного клінічного спостереження, своєчасного виявлення симптомів гормональної дисфункції, проведення відповідних лабораторних та інструментальних досліджень і належної оцінки можливих небажаних реакцій на фармакотерапію. Раннє виявлення таких порушень сприятиме індивідуалізації лікування, профілактиці ускладнень і збереженню якості життя пацієнтів.

Перспективним напрямом удосконалення медичної та фармацевтичної допомоги людям, які живуть із ВІЛ, є розвиток міжнародної міжгалузевої та мультидисциплінарної співпраці. Вона має охоплювати клінічну ендокринологію, інфектологію, фармакологію, фармацію, медичну інформатику та медико-фармацевтичне право. Особливого значення набувають упровадження доказових підходів до діагностики й лікування, оцінювання ефективності та безпеки лікарських засобів, а також фармакоекономічне обґрунтування терапевтичних стратегій.

Подальшого вивчення потребують можливості використання телемедицини, телефармації та технологій штучного інтелекту для дистанційного моніторингу стану пацієнтів, виявлення ризиків ендокринних ускладнень і підвищення доступності медичної та фармацевтичної допомоги. Водночас застосування цих технологій має ґрунтуватися на принципах доказовості, безпеки, захисту персональних даних і дотримання вимог законодавства.

Важливими перспективами подальших досліджень є розроблення та оцінювання персоналізованих підходів до корекції ендокринних і метаболічних порушень у людей, які живуть із ВІЛ, дослідження взаємодій лікарських засобів, оптимізація схем фармакотерапії та визначення їх клінічної й економічної ефективності. Отримані результати доцільно використовувати для вдосконалення клінічної практики, підготовки медичних і фармацевтичних фахівців та формування міждисциплінарних освітніх програм.

Отже, своєчасне виявлення та належна корекція ендокринних порушень у людей, які живуть із ВІЛ, мають розглядатися як важливі складові комплексної медичної та фармацевтичної допомоги. Поєднання доказової медицини, доказової фармації, раціональної фармакотерапії, цифрових технологій і міждисциплінарної взаємодії створює передумови для зниження ризику ускладнень, підвищення ефективності лікування та покращення тривалості й якості життя пацієнтів.

Розкриття інформації щодо конфлікту інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Автори стверджують, що це дослідження не отримало жодного спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

Література.

1. Global HIV & AIDS statistics - Fact sheet. *UNAIDS*. 27.07.2026. URL: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet
2. WHO: Integration, innovation and community leadership key to ending HIV, hepatitis and STIs. *WHO*. 27.06.2026. URL: https://www.who.int/news/item/27-07-2026-who--integration--innovation-and-community-leadership-key-to-ending-hiv--hepatitis-and-stis
3. Статистика з ВІЛ Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.07.2026. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. 01.07.2026. URL: https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vil/statistika-z-vil
4. Melmed S., Auchus R.J., Goldfine A.B., et al. Williams Textbook of Endocrinology. 15th ed. *Elsevier*. 2025. Page Count 1862. URL: https://www.eu.elsevierhealth.com/williams-textbook-of-endocrinology-9780323932301.html
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 червня 2025 року № 916 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція»". *МОЗ України*. 03.06.2025. URL: https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-03-06-2025-916-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-vil-infekciya
6. Patterson S., Moran P., Epel E. et al. Cortisol patterns are associated with T cell activation in HIV. *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. P. e63429. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063429
7. Hyle E.P., Wood B.R.. Backman E.S. et al. High frequency of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction after local corticosteroid injection in HIV-infected patients on protease inhibitor therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013. Vol. 63. Issue 5. P. 602-608. DOI: https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829b662b
8. Monroe A.K., Dobs A.S., Palella F.J. et al. Morning free and total testosterone in HIV-infected men: implications for the assessment of hypo-gonadism. *AIDS Res. Ther.* 2014. Vol. 11. Article number 6. DOI: https://doi.org/10.1186/1742-6405-11-6
9. Biglía A., Blanco J.L., Martinez E. et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. P. 1514-1519. DOI: https://doi.org/10.1086/425363

10. Ryabukha O. An Innovative Multidisciplinary Approach to Thyroid Research: Modern Problems and Solutions. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2025. Vol. 5. No 4. P. 13-29. DOI: https://doi.org/10.53933/mc22b767
11. Koutkia P., Canavan B., Breu J., Grinspoon S. Effects of growth hormone-releasing hormone on bone turnover in human immunodeficiency virus-infected men with fat accumulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. Issue 4. P. 2154-2160. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2004-1466
12. Nelson M., Powles T., Zeitlin A. et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAARTera. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009. Vol. 50. Issue 1. P. 113-114. DOI: https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31818ce835
13. Chiarelli F., Galli L., Verrotti A. et al. Thyroid function in children with perinatal human immu-nodeficiency virus type 1 infection. *Thyroid*. 2000. Vol. 10. Issue 6. P. 499-505. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.499
14. Chen F., Day S.L., Metcalfe R.A. et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of Metcalfe Real Chara patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore).* 2005. Vol. 84. Issue 2. P. 98-106. DOI: https://doi.org/10.1097/01.md.0000159082.45703.90
15. Jimenez C., Moran Sinestrettimore. Graves' disease after interleukin-2 therapy in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Thyroid*. 2004. Vol. 14. Issue 12. P. 1097-1102. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1097
16. Mathew G., Knaus S.J. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J. Gen. Intern. Med.* 2006. Vol. 21. P. C3-C5. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00518.x
17. Fedorov Y., & Kovpak A. Vitamin D Toxicity and Clinical Consequences of Hypervitaminosis. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2025. Vol. 5. No 2. P. 1-8. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v5i2.186
18. Osyntseva A. The Potential of Vitamin D in Tuberculosis Pharmacotherapy: Retrospective, Marketing Review, and Application Prospects. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2025. Vol. 5. No 1. P. 1-15. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v5i1.172
19. Hassan A., Mashayekhi, Hashi R. et al. Narrative Review on Parathyroid Gland Disorders in Individuals Living with HIV: An Update. *Metabolites*. 2025. Vol. 15. Issue 11. 704. DOI: https://doi.org/10.3390/metabo15110704
20. Bonjoch A., Figueras M., Estany C. et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS*. 2010. Vol. 24. Issue 18. P. 2827-2833. DOI: https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340a28d
21. Yin M.T., Zhang C.A., McMahon D.J. et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. Issue 2. P. 554-562. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2011-2197
22. Cotter A.G., Vrouenraets S.M., Brady J.J. et al. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically sup-pressed HIV-1 infected patients; a substudy of the PREPARE study. *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. Issue 4. P. 1659-1666. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2012-3686
23. Rasmussen T.A., Jensen D., Tolstrup M. et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. Issue 3. P. e32445. DOI: 10.1371/journal.pone.0032445
24. Liu A.Y, Vittinghoff E., Sellmeyer D.E. et al. Bone mineral density in HIV-negative men par-ticipating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. P. e23688. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023688
25. Gazzola L., Bellistri G.M., Tincati J. et al. Association between peripheral T-lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients. *J. Transl. Med.* 2013. Vol. 11. Article number 51. DOI: https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-51
26. Casado J.L., Banon S., Andres R. et al. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos. Int.* 2014. Vol. 25. P. 1071-1079. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-013-2506-3
27. Lawson-Ayayi S., Cazanave C., Kpozehouen A. et al. Chronic viral hepatitis is associated with low bone mineral density in HIV-infected patients, ANRS CO 3 Aquitaine cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013. Vol. 62. Issue 4. P. 430-435. DOI: https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182845d88
28. Gedela K., Edwards S.G., Benn P., et al. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV-positive, antiretroviral treatment-naive patients in a single centre study. *Int. J. STD AIDS.* 2013. Vol. 25. No 7. P. 488-492. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.103484
29. Falutz J., Allas S., Mamputu J.C. et al. Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. *AIDS*. 2008. Vol. 22. Issue 14. P. 1719-1728. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830a5058
30. Theodorou M., Serste T., Van Gossum M., et al. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin. Nutr.* 2014. Vol. 33. P. 274-279. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.04.018
31. Sherwood J.E., Mesner O.C., Weintrob A.C. et al. Vitamin D deficiency and its association with low bone mineral density, HIV-related factors, hospitalization, and death in a predominantly black HIV-infected cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55. P. 1727-1736. DOI: 10.1093/cid/cis785
32. Dolan S.E., Huang J.S., Killilea K.M. et al. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*. 2004. Vol. 18. P. 475-483. DOI: 10.1097/00002030-200402200-00014.
33. Triant V.A., Brown T.T., Lee H., et al. Fracture prevalence among human immunode-ficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. Issue 9. P. 3499-3504. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2008-0828
34. Guerri-Fernandez R., Vestergaard P., Carbonell C. et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J. Bone Miner, Res.* 2013. Vol. 28. Issue 6. P. 1259-1263. DOI: https://doi.org/10.1002/jbmr.1874

35. Womack J.A., Goulet J.L., Gibert C. et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 56. Issue 10. P. 1498-1504.38. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/cit056
36. Pepe J., Isidori A.M., Falciano M. et al. The combination of FRAX and ageing male symptoms scale better identifies treated HIV males at risk for major fracture. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2012. Vol. 77. Issue 5. P. 672-678. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04452.x
37. Young B., Dao C.N., Buchacz K. et al. Increased rates of bone fracture among HIV-infected per-sons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52. Issue 8. P. 1061-1068. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciq242
38. Mundy L.M., Youk A.O., McComsey G.A., et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population. *AIDS.* 2012. Vol. 26. Issue 9. P. 1073-1082. DOI: https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328351997f
39. Bolland M.J., Grey A., Horne A.M. et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 1922-1928. DOI: https:// doi: 10.1002/jbmr.3712
40. DiMeglio L.A., Wang J., Siberry G.K. et al. Bone mineral density in children and adolescents with perinatal HIV infection. *AIDS*. 2013. Vol. 27. Issue 2. P. 211-220. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835a9b80
41. Yin M.T., Lund E., Shah J. et al. Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life. *AIDS*. 2014. Vol. 28. Issue 3. P. 345-353. DOI: https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000070
42. Mazzotta E., Agostinone A., Rosso R. et al. Osteonecrosis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: a multicentric case-control study. *J. Bone Miner. Metab.* 2011. Vol. 29. P. 383-388. DOI: https://doi.org/10.1007/s00774-010-0245-5
43. Morse C.G., Dodd L.E., Nghiem K. et al. Elevations in D-dimer and C-reactive protein are associ-ated with the development of osteonecrosis of the hip in HIV-infected adults. *AIDS*. 2013. Vol. 27. Issue 4. P. 591-595. DOI: https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835c206a
44. Tesamorelin: The Only FDA-Approved GHRH Analog. *Peptidepedia*. 6.05.2026. URL: https://peptidepedia.org/performance/tesamorelin
45. Rasmussen L.D., Mathiesen E.R., Kronborg G. et al. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 9. P. e44575. P. 1-8. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044575
46. Brown T.T., Tassiopoulos K., Bosch R.J. et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patientsafter initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. Issue 10. P. 2244-2249. DOI: https://doi.org/10.2337/dc10-0633
47. Pedersen K.K., Pedersen M., Troseid M. et al. Microbial translocation in HIV infection is associ-ated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction. *J. Acquir.*

Immune Defic. Syndr. 2013. Vol. 64. Issue 5. P. 425-433. DOI: https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829f919d
48. Han S.H., Chin B.S., Lee H.S. et al. Serum retinol-binding protein 4 correlates with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia in HIV-infected subjects receiving highly active antiretroviral ther-apy. *Metabolism*. 2009. Vol. 58. P. 1523-1529. DOI: https://doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.021
49. Pastorio C., Richard K., Usmani S. et al. Retinol Binding Protein 4 reactivates latent HIV-1 by triggering canonical NF-κB, JAK/STAT5 and JNK signalling. *Sig. Transduct. Target Ther*. 2025. Vol. 10. Article number: 326. P. 1-13. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-025-02424-3
50. Zhang S., Carper M.J., Lei X. et al. Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce beta-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol*. Metab, 2009. Vol. 296. Issue 4. P. E925-E935. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.90445.2008
51. Semu H., Zack R.M., Liu E., et al. Prevalence and Risk Factors for Overweight and Obesity among HIV-Infected Adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2016. Vol. 15. Issue 6. P. 512-521. DOI: https://doi.org/10.1177/2325957414542574
52. Crum-Cianflone N., Tejidor R., Medina S., Barahona I., Ganesan A.. Obesity among Patients with HIV: The Latest Epidemic. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008. Vol. 22. Issue 12. P. 925-930. doi: https://doi.org/10.1089/apc.2008.0082
53. Grunfeld C., Kotler D.P., Dobs A. et al. Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2006. Vol. 41. Issue 3. P. 304-314. DOI: https://doi.org/10.1097/01.qai.0000197546.56131.40
54. Sharma A, Cohen H, Freeman R. et al. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged HIV-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas*. 2011. 70. 3. P. 295-301. URL: https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(11)00294-5/abstract
55. Herasimtschuk A.A., Hansen B.R., Langkilde A. et al. Low-dose growth hormone for 40 weeks induces HIV-1-specific T cell responses in patients on effective combination anti-retroviral therapy. *Clin. Exp. Immunol*. 2013. Vol. 173. 3. P. 444-453. DOI: https://doi.org/10.1111/cei.12141
56. Carr A., Workman C., Smith D.E. et al. Abacavir substitution for nucleo-side analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA*. 2002. Vol. 288. Issue 2. P. 207-215. URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195099
57. Tebas P., Zhang J., Hafner R. et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J. Antimicrob. Chemother*. 2009. Vol. 63. Issue 5. P. 998-1005. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkp071

58. Fitch K., Abbara S.. Lee H. et al. Effects of lifestyle modification and metformin on athero-sclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS*. 2012. Vol. 26. Issue 5. P. 587-597. DOI: https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834f33cc
59. Parks M.H. Center for Drug Evaluation and Research Application Number: 22-505 Summary Review (Reference ID: 2861789). *U.S. Food and Drug Administration*. 11.09.2010. P. 1-20. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022505Orig1s000SumR.pdf
60. Falutz J., Mamputu J.C., Potvin D. et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety exten sion data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. Issue 11. P. 4291-4304. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2010-0490
61. Stanley T.L., Falutz J., Marsolais C. et al. Reduction in visceral adiposity is associated with an improved metabolic profile in HIV-infected patients receiving tesamorelin. *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 54. Issue 11. P. 1642-1651. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/cis251
62. Hadigan C., Corcoran C., Basgoz N. et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000. Vol. 284. Issue 4. P. 472-477. DOI: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192922
63. Hadigan C., Rabe J., Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of car-diovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. Issue 10. P. 4611-4615. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2002-020709
64. Mulligan K., Yang Y., Wininger D.A. et al. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist to hip ratio. *AIDS*. 2007. Vol. 21. P. 47-57. URL: https://www.ovid.com/jnls/aidsonline/abstract/10.1097/qad.0b013e328011220e~effects-of-metformin-and-rosiglitazone-in-hiv-infected?redirectionsource=fulltextview
65. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. No 24. P. 2457-2471. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072761
66. Carr A., Workman C., Carey D. et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoat-rophy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2004. Vol. 363. Issue 9407. P. 429-438. URL: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)15489-5/abstract
67. Slama L., Lanoy E., Valantin M.A. et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystro-phy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir. Ther.* 2008. Vol. 13. Issue 1. P. 67-76. DOI: https://doi.org/10.1177/13596535080130010
68. Mulligan K., Khatami H., Schwarz J.M. et al. The effects of recombinant human leptin on viscerated lipoatrophy and hypoleptinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 1137-1144. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1588
69. Hayduchok I.G., Shapovalova V.O., Ishcheikin K.E., Chopyak V.V. et al. Pharmacoeconomic approaches for pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava*. 2022. No 1-2. P. 70-79. DOI: https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2021(11)

70. Haiduchok I., Ryabukha O., Popovych V., Tsysnetska, A., Kovpak A. et al. Medical and Pharmaceutical Law as a source of studying the academic discipline "fundamentals of medical knowledge", Forensic-PharmaceuticaL, Forensic-Medical, AND Socio-Economic Risks of burnout of Doctors to eliminate crimes in healthcare institutions. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2026. Vol. 7. No 1. P. 1-59. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v7i1.83
71. Regeda M.S., Shkliarskyi N.V. Significance of prooxidant-antioxidant process disturbances in the pathogenesis of experimental pneumonia and adrena-line-induced myocardial damage. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2024. No 2 (100). P. 58-64. DOI: https://doi.org/10.25040/ecpb2024.02.058
72. Shapovalov V. Recipra as a Proposed Successor to Ethics (An Advance Contribution from Vision 2035 Revision 2027). Conceptual Future. 2026. Vol. 1. No. 1. P. 27-34. DOI: https://doi.org/10.53933/74jg8j51
73. Trump D.J. Inaugurating the Era of Super Intelligence. Executive Orders. *The White House*. 29.09.2026. URL: https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/2026/09/inaugurating-the-era-of-super-intelligence/
74. Matsko N., Pokhmurska-Hudym N., Tolopko S., Ferko M., Ambrozevych Z., & Ambrozevych V. Physical Therapy and Occupational Therapy for Nervous System Diseases: Quality of Life, Safety, and Life Expectancy (Part 1 – Multiple Sclerosis). *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 4. P. 14-38. DOI: https://doi.org/10.53933/zmr2cg84
75. Shapovalova V. Telemedicine and Telepharmacy in Modern Healthcare: Innovations, Medical Technologies, Digital Transformation. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2025. Vol. 5. 3. P. 1-19. DOI: https://doi.org/10.53933/r7f5xj91
76. Нестеренко В., Шевченко О., Алієва Т., & Вінніков А. ВІЛ-інфекція в Україні в умовах повномасштабної війни: епідеміологічна ситуація, нормативно-правове регулювання та перспективи профілактики і вакцинації. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2025. Том 94. № 4. С. 102-121. DOI: https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.4.nsh
77. Haiduchok I., Gumenyuk O., Malekh N., et al. Pharmaceutical and Medical Law in the field of health care: Ensuring the Availability of the Latest Medical Technologies and Circulation of Medicinal products for Patients. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2024. Vol. 5. No. 1. P. 1-17. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v5i1.65
78. Ivankiv O.L., Regeda M.S., Diachok I.L. Significance of immune system parameter changes for the pathogenesis of experimental allergic alveolitis and pneumonia. Morphologia. 2025. Vol. 19. No 4. P. 42-46. DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.42-46
79. Popovych V., & Koshel I. Early Clinical Effects and Anti-Adhesive Activity of Phytoniring Drugs BNO1012/1016 And BNO1030 in a Critical "Window of Opportunity" for Prevention of Progression of Respiratory Infections. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2026. Vol. 6. No 3. P. 17-30. DOI: https://doi.org/10.53933/431kgk10
80. Shapovalov V., Nelson E., & Shapovalova V. Evolving Authorship – Contribution and Continuity in Human-SI Collaboration. *Conceptual Future*. 2026. Vol. 1. No 1. P. 35-42. DOI: https://doi.org/10.53933/tam4dx44

81. Haiduchok I., Gumenyuk O., Ryabukha O., Kovalyshyn O., & Kozova N. Concerning the Training of Students in the Specialty "Physical Therapy, Occupational Therapy" at the Medical Faculty of the Lviv Medical University: First summary. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2025. Vol. 6. No 1. P. 1-19. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i1.71
82. Федоров Ю., Ковпак А. Сучасна науково-дослідна робота викладачів протягом 2020-2024 років та перспективи її розвитку на період до 2030 року у Львівському Медичному Університеті. *Актуальні проблеми медицини та фармації*. 2025. Vol. 6. No 1. P. 1-22. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i1.74
83. Shapovalova V., Shapovalov V., & Osyntseva A. Training of Pharmacist Organizers: Features of Specialization and Educational Components. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2025. Vol. 6. No 1. P. 1-25. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i1.73
84. Pyvovar S., & Rudyk I. Lysosomal Storage Diseases and Cardiovascular System (Review article). *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2025. Vol. 6. 1. P. 1-12. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i1.72
85. Pyvovar S., Tsysnetska A., & Fainyk A. Iodine Deficiency – A Problem That does not Leave Humanity (Review article). *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2025. Vol. 6. No 2. P. 1-14. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i2.76
86. Ryabukha O. Mathematical Methods in Biomedical Studies: The Need for New Approaches to Study of Follicular Thyrocytes. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol. 2. No 2. P. 1-17. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v2i2.47
87. Shapovalova V., Lavoshnyk O., Osyntseva A., Derkach A., & Shapovalov V. Pharmacy Business in Relation to Staff Shortage: Pharmaceutical Law, F-Management and F-Economics, how Training Shapes the Competences of future Leaders. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2025. Vol. 6. No 2. P. 1-47. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i2.77
88. Ryabukha O. Multidisciplinary Studies of the Thyroid Gland's Synthetic Activity under Conditions of Iodine Deficiency Using Correlation Analysis. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023. Vol. 3. No 3. P. 1-15. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v3i3.104
89. Shapovalov V., Nelson E., Shapovalov V., & Shapovalova V. Concept 2035 Refresh 2027: Conceptual Architecture, Development from Working Draft v0.11 to v0.21, and an Implementation Agenda. *Conceptual Future*. 2026. Vol. 1. No 1. P. 1-18. DOI: https://doi.org/10.53933/ctdq0461
90. Tsysnetska A., Chernikhovskyi M., & Vujtsyk Y. Multidisciplinary Approach and Personalized Treatment of Vascular Benign Neoplasms and Skin Malformations. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 2. P. 92-105. DOI: https://doi.org/10.53933/ktt1h130
91. Shapovalova V., Osyntseva A., Shapovalov V., & Shapovalov V. Evolution of Pharmaceutical Professions: Current Trends, Expanding Roles, and Development Prospects. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2026. Vol. 7. No 1. P. 1-22. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v7i1.82
92. Dumanchuk N., Fartushok T., Fartushok N., Baran S., & Pyrih I. Prevention, detection and treatment of iron deficiency anaemia: clinical and pharmaceutical aspects of the disease and circulation (use) of medicinal plants, medicinal products, dietary supplements and dietary

nutrition. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2026. Vol. 7. No 1. P. 1-36. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v7i1.81
93. Popovych V. Allergic Rhinitis: Principles of Diagnosis and Treatment According to modern Guidelines. Analytical review. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2025. Vol. 6. No 2. P. 1-20. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v6i2.78
94. Shapovalova V.A., Datkhayev U.M., Shapovalov V.V. Introduction to pharmaceutical law and forensic pharmacy. The Third International scientific congress of scientists of Europe: Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists" East–West"(January 11, 2019). *Premier Publishing sro Vienna: Austria.* 2019. P. 43-49. URL: https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/9615898c-8a71-4c2c-a17d-b2a92b8c7cb6/content
95. Artemchuk A., Artemchuk O., & Artemchuk K. Modern Features of Clinical Content, Transformation and Comorbidization of States of Dependence, Effectiveness of Step-By-Step Treatment of Combatants and Civilians Under Martial Law. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 3. P. 63-90. DOI: https://doi.org/10.53933/gqxrpw15
96. Shapovalova V. Monkeypox Virus – New Challenges of Modernity: Experimental Organizational and Legal, Clinical and Pharmacological Studies. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol. 2. No 3. P. 1-15. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v2i3.54
97. Nevzghoda O., Nevzghoda A., & Chuiev Y. Clinical Evaluation of the Results of Treatment of Severe Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by SARS-COV-2 in Patients with Pneumonia and Pneumo-Pleurofibrosis Using Modern Pharmacotherapy to Protect Public Health. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 1. P. 16-38. DOI: https://doi.org/10.53933/qdzmtx24
98. Shapovalova V., Osyntseva A., Shapovalov V., Shapovalov V. Pharmaceutical care in self-medication: ABC/VED analysis of over-the-counter antiallergic medicines. *Czech and Slovak Pharmacy*. 2026. Vol. 75. Issue 2. P. E9-15. DOI: 10.36290/csf.2026.024. URL: https://csfarmacie.cz/en/artkey/csf-202602-0012_pharmaceutical-care-in-self-medication-abc-ved-analysis-of-over-the-counter-antiallergic-medicines.php?l=en
99. Chernenko M., Nehreba T., Voloshyna N., Vasylovskyy V., Pohulaieva T., & Voloshyn-Haponov I. Relevance of Impact of Non-Drug Methods on Neuroplasticity in System of Neurorehabilitation: Multilevel Neuroplastic Effects of Electromagnetic Fields Caused by Transcranial Magnetic Stimulation. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2025. Vol. 5. No 3. P. 45-62. DOI: https://doi.org/10.53933/cr4ryv89
100. Shapovalov V., Shapovalova V., Osyntseva A., Shapovalov V. Microbiome Therapies as an Emerging Therapeutic Approaches of Biomedicine: International Regulatory Approaches and Ethical Challenges. *Drugs. Drug. Candidates*. 2026. Vol. 5. Issue 3. 37. DOI: https://doi.org/10.3390/ddc5030037
101. Dovzhuk V., Dovzhuk N., & Shapovalov V. Multidisciplinary Study of the Quality of Medicines USA – Ukraine: The Role of the FDA and the National Regulator. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 1. P. 71-90. DOI: https://doi.org/10.53933/566gbf46
102. Shapovalov V., Shapovalova V., Shapovalov V., Veits O., Diachenko A., & Osyntseva A. Vision 2035 – Medico-Pharmaceutical Law for Human Security. ISBN: 979-8-9942371-3-

7. *Sheridan Wyoming: Scientific Research Establishment of Innovations for Future LLC*. 2026. P. 1-92. DOI: https://doi.org/10.53933/b91avw28
103. Titarenko I., & Zabulonov Y. Use of a Combined Complex of Laser and Proton-Plasma Therapy in Clinical Practice. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 2. P. 61-79. https://doi.org/10.53933/vtqn8a35
104. Салманов А.Г., Лазоришинець В.В., Антипкін Ю.Г., Щеглов Д.В., Тодуров Б.М., Гайдучок І.Г. та інші. *Війна в Україні та антимікробна резистентність.* За ред. А.Г. Салманова. *Київ: ФО-П Білецький Р.Г.* 2025. 705 с. DOI 10.64165/monograf25-wiuaar9786178530303
URL: https://agrarmedia.com/images/PDFs/2025/war_in_ukraine.pdf
105. Nikitin O., Kordubailo I., Nishkumay O., Chan M. K.,Wong M. B., Klokol D., Zaytseva O., & Reznikov H. Assessment of the Fractures Risk in Patients with Nephrolithiasis. SSP Modern Pharmacy and Medicine. 2025. Vol. 5. No 4. P. 30-36. DOI: https://doi.org/10.53933/0waq5n36
106. Skutella T., Chan M.K., Wong M.B., Nishkumai O., & Klokol D. Organ-Specific Characterization of Progenitor/Precursor Stem Cell Exosomal Regenerative Signatures Reveals Distinct Paracrine Mechanisms for Tissue Repair and Inflammation Resolution. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2026. Vol. 6. No 3. P. 50-62. DOI: https://doi.org/10.53933/dgjpvd97
107. Chan M.K., Wong M.B., Pan S.Y., Chernykh V., Shyshkina N., Yemeliyanova M., Klokol D., Nishkumai O., Alvin G., Kobzev O., Dubynska S., & Lakey J. Carcinogenicity And Oncogenicity of Precursor/Progenitor Stem Cells of the Xenogeneic Origin: The Balb/C-3t3 Cell Transformation Assay. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2025. Vol. 5. No 3. P. 20-37. DOI: https://doi.org/10.53933/61x4gw93
108. Shapovalova V. Post-Traumatic Stress Disorder: Administration, Clinical and Pharmacological, Organizational and Legal, Pharmaceutical Management, Recent Case Studies. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2024. Vol. 4. No 1. P. 1-8. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v4i1.123
109. Shapovalov V., & Linsky I. Forensic and pharmaceutical study of the pharmacotherapy of opioid withdrawal syndrome among patients-offenders with different levels of opium addiction on a base of evidence based pharmacy. *Farmatsevtychnyi Zhurnal*. 2012. No 1. P. 20-27. URL: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/546
110. Shapovalov V., & Linskiy I. Forensic pharmacy, forensic narcology: scoring method of the predisposing to psychical and behavioral frustrations health by reason of psychoactive substances abusing. *Farmatsevtychnyi Zhurnal*. 2010. No 1. P. 36-41. URL: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/864
111. Hayduchok I., Shapovalov V. COVID-19: multidisciplinary researches of forensic and pharmaceutical risks and causal relationships of unqualified medical care for patients during pandemic. 2022. *SSP Modern Law and Practice*. Vol. 2. No. 1. P. 1-25. DOI: https://DOI.org/10.53933/sspmlp.v2i1.39

112. Shapovalova V. Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Conditions of Coronavirus Disease: Pharmacoeconomic Experimental Study. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023. Vol. 3. No 3. P. 1-11. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v3i3.101
113. Chuiev Y., & Shapovalova V. Interdisciplinary Pharmacoeconomic Study of Pharmacotherapy of Cupping of Drunk Forms of Alcohol Dependence: Clinical and Pharmacological, Organizational, Legal and Marketing Experiment. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1. No 2. P. 1-12. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmpm.v1i2.24
114. Shapovalov V., & Veits O. Medical and Pharmaceutical Law in Erasmus+: Study of the Disciplines by Medical Students as a Basis for Training of Healthcare Professionals in Prevention of Medical Errors and Crimes. *SSP Modern Law and Practice*. 2024. Vol. 4. No 4. P. 1-17. DOI: https://doi.org/10.53933/sspmlp.v4i4.169
115. Haiduchok I., & Gumenyuk O. Modern Educational Activity Aimed at Training Highly Qualified Specialists – Doctors and Pharmacists, Who are able to Solve Professional Tasks and Take Responsibility for Their Solution in the System of Legal Relations "Doctor-Patient-Pharmacist". *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2024. Vol. 5. No 2. P. 1-21. DOI: https://doi.org/10.52914/apmp.v5i2.67
116. Shapovalov V., Gubaryeva O., Zakalyk H., Shuvar N., Veits O., & Diachenko A. The Method of "Psychological Support" as a Feature Preventing Crime and Bullying Among Minors and Youth Based on the WHO Recommendations and US Experience. *SSP Modern Law and Practice*. 2026. Vol. 6. No 2. P. 1-52. DOI: https://doi.org/10.53933/a6ngjf20
117. Іванов С.В., Шупенько М.М. Оптимізація клініко-правових аспектів обстеження та лікування пацієнтів з ІПСШ при розробленні методів моніторингу й оцінки програмних заходів з ВІЛ/СНІДу в Україні. *Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія*. 2011. № 1 (40). С. 17-22. URL: https://kiai.com.ua/ua/archive/2011/1%2840%29/pages-17-22/optimizaciya-kliniko-pravovih-aspektiv-obstezhennya-ta-likuvannya-paciientiv-z-ipssh-pri-rozroblenni-metodiv-monitoringu-y-ocinki-programnih-zahodiv-z-vil-snidu-v-ukrayini