

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диспансерное наблюдение, лечение и
профилактика вирусных гепатитов у
подростков и взрослых больных ВИЧ-
инфекцией

Москва - 2007

Данные рекомендации разработаны Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом с учетом протоколов ВОЗ для европейского региона «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», «Профилактика гепатитов А, В, С и воздействия других гепатотоксических факторов у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом» и при методической поддержке Европейского бюро ВОЗ.

Работу над рекомендациями осуществляли:

д.м.н., профессор А.В. Кравченко (Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора),

к.м.н. Н.Ю. Ганкина (Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями),

к.м.н. В.Г. Канестри (Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора),

к.м.н. С.Л. Максимов (Московский медико-стоматологический Университет),

д.м.н. О.Г. Юрин (Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора).

Содержание

IX. Стратегии профилактики.....	69
1. Вакцинация против гепатитов В и А.....	69
1.1. Гепатит В.....	69
1.2. Гепатит А.....	70
2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку.....	71
2.1. Профилактика передачи ВГВ.....	71
2.2. Профилактика передачи ВГС.....	72
3. Профилактика и снижение риска инфицирования	72
3.1. Безопасное сексуальное поведение.....	72
3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков... ..	72
4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень.....	73
5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови.....	73
6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях.....	73
Библиография.....	75
Приложение 1. Лабораторная диагностика гепатита С.....	76
Приложение 2. Биохимические методы оценки фиброза печени.....	78
Приложение 3. Опросники для выявления злоупотребления алкоголем.....	80
Приложение 4. Ведение больных с терминальной стадией заболевания печени	82
Приложение 5. Направления исследований и новые методы лечения.....	85

Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусные
АРТ	антиретровирусная терапия
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГА	вирус гепатита А
ВГС	вирус гепатита С
ВГВ	вирус гепатита В
ВИЧ	вирус иммунодефицита человекА
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗТО	заместительная терапия опиоидами
ИФН	интерферон
ИП	ингибиторы протеазы
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ЛЖВС	люди, живущие с ВИЧ/СПИДом
МДМА	3, 4-метилендиоксиметамфетамин
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
МНО	международное нормализованное отношение
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОТП	ортотопическая трансплантация печени
ПЕГ-ИФН	пегилированный интерферон
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТА	транскрипционная амплификация
ТБ	Туберкулез
ТСЗП	терминальная стадия заболевания печени
ТТГ	тиреотропный гормон
УВО	устойчивый вирусологический ответ
ЭКГ	Электрокардиография

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), широко распространена в Европе среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Более того, в отличие от других районов мира, заболеваемость гепатитом С в данной группе населения продолжает расти. Однако, лечение гепатита С получают лишь немногие ВИЧ-инфицированные пациенты. Одновременное наличие двух инфекций сильно осложняет ведение таких больных.

До начала применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) поздние осложнения хронических заболеваний печени, обусловленных ВГС-инфекцией, встречались редко, поскольку больные умирали от последствий вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) тяжелого иммунодефицита. Разработка схем ВААРТ позволила значительно снизить заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов, вследствие чего в настоящее время на первый план выходят осложнения заболеваний печени, обусловленные хронической ВГС-инфекцией. Теперь терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП) стала ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитами С и В (1). Несмотря на существование эффективных методов лечения хронических вирусных гепатитов (2–5), большинство больных не получают лечения, что еще больше подчеркивает необходимость разработки соответствующих клинических рекомендаций, повышения доступности лечения и расширения сферы его применения путем комплексного медицинского обслуживания. Это особенно касается групп риска – иммигрантов, потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), заключенных, лиц, страдающих психическими расстройствами и злоупотребляющих алкоголем, но не ограничивается ими.

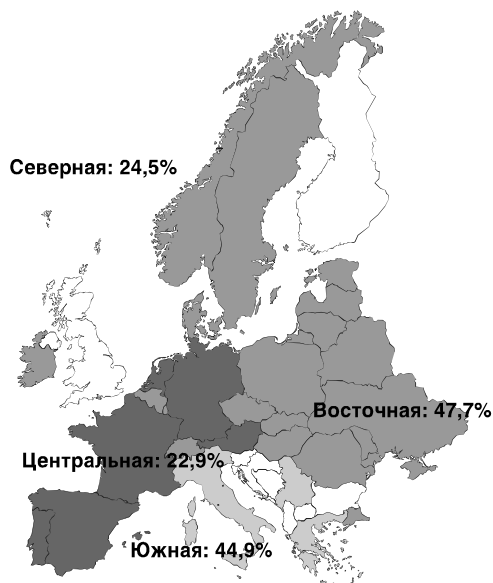
1. Распространенность, факторы риска и пути передачи

В мире насчитывается около 180 млн. хронических носителей ВГС. Пути передачи ВГС и ВИЧ перекрываются, поэтому в Европе часто встречается коинфекция обоими вирусами.

1.1. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных

Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в Европейском регионе ВОЗ очень велика и составляет, в среднем, 40%, а в городах достигает 50–90%. Согласно данным исследования EuroSIDA (рис. 1), в Восточной и Южной Европе она выше (47,7 и 44,9% соответственно), чем в Северной (24,5%), поскольку в первых двух регионах гораздо шире распространено употребление инъекционных наркотиков (6).

Рис. 1. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных в Европе

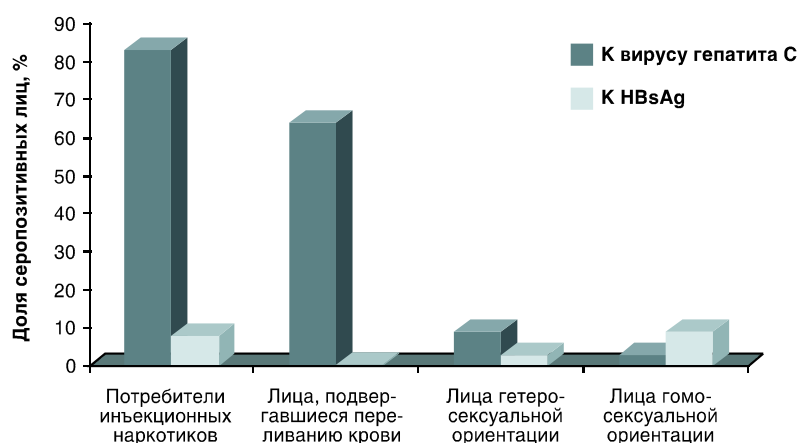


Источник: Rockstroh J et al., 2003 (7).

Распространенность антител к ВГС сильно колеблется в разных группах риска передачи ВИЧ: среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) она составляет 7–8%, среди больных гемофилией – 60–70%, а среди ПИН, относящихся к группе наибольшего риска, выявлена у 80–90% (рис. 2) (8–12). В популяции ПИН ВГС передается очень легко, что осложняет профилактику заражения. Передача вируса может происходить несколькими путями:

- При пользовании общими иглами и шприцами;
- через общие вспомогательные средства (например, емкости для разведения наркотика, соломинки, тампонов, жгута и ваты для фильтрования);
- при введении нескольких доз наркотика одним шприцем;
- при случайном уколе иглой.

Рис. 2. Распространенность антител к ВГС и в ВГВ в разных группах риска передачи ВИЧ



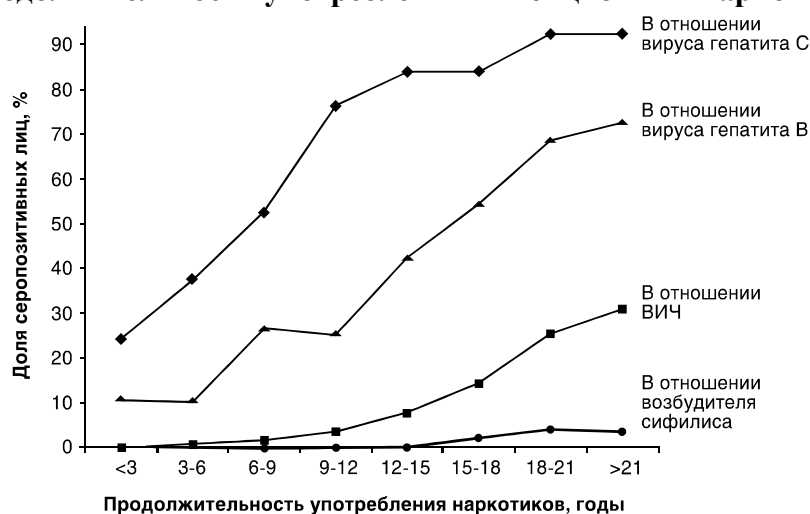
Источник: Alter, 2006 (13).

Прим. ред. Справа наверху – Анти-ВГС Анти-HBsAg

Под осью: ПИН Реципиенты крови Гетеросексуалы МСМ

Чем продолжительнее период употребления наркотиков, тем выше распространенность ВГС-инфекции (рис. 3).

Рис. 3. Распространенность ВГС-инфекции среди ПИН в зависимости от продолжительности употребления инъекционных наркотиков



Источник: Quaglio et al. 2003 (14).

Прим. ред.: Справа, сверху вниз ВГС+ ВГВ+ ВИЧ+ ТРНА+*

* РПГА с антигенами *Treponema pallidum*

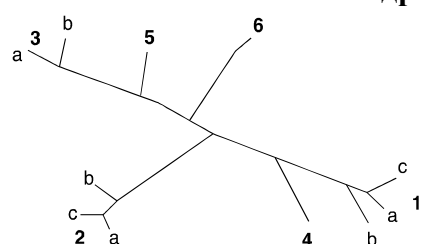
1.2. Основные пути передачи ВГС.

Основные пути передачи ВГС - парентеральный и вертикальный (от матери ребенку); половым путем вирус передается редко. В Европе заражение чаще всего происходит при употреблении инъекционных наркотиков. Несмотря на низкие значения передачи ВГС при половых контактах в моногамных парах, менее 1% случаев (15), все чаще сообщается о заражении этой инфекцией МСМ (16). Частота передачи ВГС при бытовых контактах составляет, в среднем, 4% (0–11%) (17). Среди других факторов риска – тауировка и случайные уколы загрязненными кровью иглами при медицинских процедурах (18).

1.3. Генотипы ВГС

Исследования по генотипированию ВГС, проведенные в различных регионах мира, выявили значительную генетическую гетерогенность вируса. В настоящее время выделяют шесть основных генотипов вируса, различия в нуклеотидной последовательности геномов которых составляют до 30% (рис. 4). Кроме того, с помощью филогенетического анализа каждый генотип можно разделить на отдельные подтипы и изоляты.

Рис. 4. Филогенетическое древо генотипов и подтипов ВГС

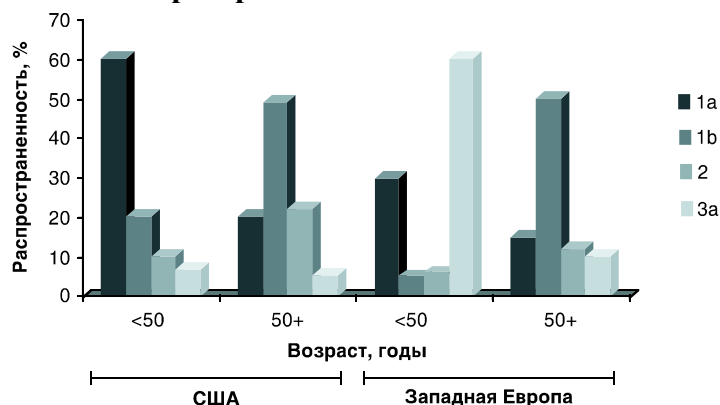


Источник: Francisus A, 2006 (19).

Согласно результатам эпидемиологических исследований, генотипы 3 и 4 ВГС особенно распространены среди ПИН, а также среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС. Недавно, среди MSM, были выявлены случаи острого гепатита С, вызванного ВГС генотипа 4 (16).

Распространенность отдельных генотипов вируса гепатита С в разных районах мира различна. Поскольку чувствительность к стандартному (на 2005 г.) лечению пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИФН) и рибавирином зависит от генотипа вируса, важно знать, вирусом какого генотипа инфицирован пациент, и какова распространенность генотипов в разных странах.

Рис. 5. Распространенность генотипов 1–3 в США и Западной Европе



Источник: Simmonds et al., 1996 и Zeuzem S et al., 1996 (20, 21).

2. Охват пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС лечением гепатита С

Существует несколько причин, почему лишь немногие пациенты с сочетанной инфекцией (0–23%) получают лечение гепатита С (22).

- Данные об эффективности применения ПЕГ-ИФН и рибавирина при гепатите С у ВИЧ-инфицированных были опубликованы только в 2004 г., и пока эти препараты малодоступны в клинической практике.
- Для большого числа пациентов, продолжающих употреблять наркотики, заместительная терапия и/или антиретровирусная терапия (АРТ) остается недоступной.
- Во многих странах не разработаны рекомендации по диагностике и лечению гепатита С.
- Оценка тяжести течения и лечение гепатита С требуют высокой технической оснащенности клиники и квалификации врача.
- При лечении гепатита С часто наблюдаются нейropsychологические побочные эффекты лечения и проявления токсичности используемых препаратов.
- Лечение стоит очень дорого.

3. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГС-инфекции

3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГС-инфекции

- В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС, даже с учетом таких факторов, как возраст, пол и употребления алкоголя (23).
- У людей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС могут наблюдаться качественные и/или количественные нарушения иммунного ответа на ВГС. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование связанного с ВГС-инфекцией поражения печени, особенно у

пациентов с более выраженным иммунодефицитом, поскольку способствует повышению:

- ◊ концентрации ВГС в крови (в 2–8 раз), что значительно снижает частоту спонтанного выздоровления при остром гепатите С (24);
 - ◊ риска передачи ВГС от матери ребенку (в среднем, с 6 до 20%), а также половым путем (с 0 до 3%);
 - ◊ частоты развития фиброза печени (в 2–5 раз), цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также связанной с этими заболеваниями смертности (25).
- В некоторых странах Европы заболевания печени – ведущая причина заболеваемости и смертности среди пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, хотя имеются данные, что ВААРТ, особенно с применением ингибиторов протеазы (ИП), может снижать тяжесть поражения печени и связанную с ним смертность (1).
 - У пациентов с сочетанной инфекцией часто наблюдаются сопутствующие патологические процессы, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, гепатит В, жировая дистрофия печени, злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков), что может увеличить частоту осложнений заболеваний печени, связанных с ВГС-инфекцией. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока, если число лимфоцитов CD4+ составляет <200/мкл (6, 23, 25, 26). Показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+ <200/мкл, употребляющих алкоголь в количестве >50 г/сутки (в пересчете на чистый спирт), рассчитанная медиана времени до развития цирроза печени составляет 16 лет, в то время как при числе лимфоцитов CD4+ >200/мкл и употреблении алкоголя пациентом в количестве ≤50 г/сутки (в пересчете на чистый спирт) этот показатель равен 36 годам (26).
 - Спонтанная элиминация ВГС гораздо реже наблюдается при остром гепатите С у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у лиц с нормальным иммунитетом. Поскольку в острой фазе ВГС-инфекции РНК ВГС может временно не определяться, элиминация вируса должна быть подтверждена путем не менее чем двукратного (с интервалом 6 месяцев) определения вирусной РНК с помощью чувствительного метода (27, 28).
 - У больных хронической ВГС-инфекцией и с тяжелым иммунодефицитом, серологическое исследование крови иногда дает ложноотрицательный результат.¹ Однако, при использовании тест-систем третьего поколения для выявления маркеров вируса гепатита С, такие ложноотрицательные результаты теперь встречаются крайне редко (27, 28).

3.2. Влияние ВГС-инфекции на течение ВИЧ-инфекции

ВГС-инфекция практически не влияет ни на эффективность АРТ, ни на иммунологические, вирусологические и клинические проявления прогрессирования ВИЧ-инфекции. Однако при одновременном заражении несколькими определенными генотипами ВГС такое влияние возможно (29).

Длительные наблюдения, проведенные в ходе различных исследований, не выявили больших различий в уровнях, связанной с ВИЧ-инфекцией, смертности между пациентами с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ и пациентами с моноинфекцией ВИЧ, особенно получавших ВААРТ (6). Однако, ВИЧ-инфицированные пациенты с гепатитом С имеют повышенный риск появления поражения печени, повышения смер-

¹ В связи с этим в группах риска (например, у ПИН и МСМ), а также при тяжелом иммунодефиците и необъяснимом подъеме активности АлАТ, необходимо определять РНК ВГС несмотря на отрицательный результат серологического исследования на гепатит С.

ности от болезни печени и риск развития гепатотоксичности вследствие назначения антиретровирусных (АРВ) препаратов (30).

II. Выявление ВГС и ВИЧ

1. Оценка риска инфицирования ВГС и диагностика гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

1.1. Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса

Этап 1. Всех ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо обследовать на антитела к ВГС.

- Важно помнить, что у пациентов острой ВГС-инфекцией, антитела к ВГС могут не определяться в первые 3–8 недель после заражения. При отрицательном результате тестирования на анти-ВГС и инфицировании ВИЧ при гетеросексуальном контакте, отсутствии других поведенческих факторов риска заражения, повторное обследование на ВГС-инфекцию проводить необязательно. При сохранении риска заражения ВГС, например, у ПИН или МСМ, имеющих многочисленных половых партнеров, исследование на антитела к ВГС рекомендуется повторять каждые 1–2 года (31).
- Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или перенесенной инфекции. При хронической инфекции антитела персистируют неопределенно долгое время. При спонтанной или ставшей следствием противовирусной терапии элиминации ВГС из организма пациентов титры антител могут снижаться иногда вплоть до полного их исчезновения.
- ВИЧ-инфекция может ослаблять антительный ответ на ВГС-инфекцию (27), поэтому для выявления антител к ВГС у пациентов с коинфекцией следует использовать тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) второго или третьего поколения.
- Если у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом антитела к ВГС отсутствуют, но имеются отклонения в биохимических показателях функции печени или клинические признаки заболевания печени, рекомендуется провести определение РНК ВГС.

Этап 2. При обнаружении антител к ВГС необходимо провести определение РНК ВГС для подтверждения или исключения активной репликации вируса..

- РНК ВГС может быть обнаружена в крови спустя несколько дней после заражения.
- Персистенция РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев после заражения свидетельствует о наличии/развитии хронического гепатита С (27, 31).
- РНК ВГС в крови можно определить методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или методом транскрипционной амплификации (ТА).
- РНК ВГС можно определять качественными или количественными методами:
 - ◊ для диагностических целей достаточно качественного анализа;
 - ◊ количественный анализ (определение вирусной нагрузки) имеет большое значение для оценки состояния пациента, который будет получать лечение против ВГС-инфекции.
- При высокой вирусной нагрузке до начала лечения [пороговым значением (cut-off) принято считать 2 млн. копий/мл или 400 000 МЕ/мл], устойчивый вирусологический ответ (УВО) на лечение достигается реже (32). После 48 недель лечения ПЕГ-ИФН и рибавирином, УВО развивается в 60% случаев у пациентов, инфицированных 2 и 3 генотипами ВГС, либо генотипом 1 при концентрации РНК ВГС $\leq 400\,000$ МЕ/мл. В то же время, при инфицировании генотипом 1 и концентрации РНК ВГС до начала терапии $>400\,000$ МЕ/мл этот показатель составляет лишь 18% (2–5, 32).
- Важно учитывать, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС уровень вирусной нагрузки ВГС, в среднем, в 5-10 раз выше, чем у пациентов,

инфицированных только ВГС. Этим также может объясняться более высокая частота передачи ВГС новорожденным от матерей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с перинатальной передачей при моноинфекции ВГС. В связи с этим целесообразно применять тест-системы с широким диапазоном значений.

Этап 3. Для прогноза ответа на лечение необходимо определить генотип ВГС.

Как видно из табл. 1, моноинфекция ВГС и коинфекция ВИЧ/ВГС различаются по распределению отдельных генотипов ВГС среди пациентов ХГС.

Таблица 1. Распределение генотипов ВГС при моно- и коинфекции, %

	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4
Моноинфекция HCV	65	12	19	3
Сочетанная инфекция ВИЧ/ВГС	60	5	28	8

Источник: Fried et al., 2002; Tottiani et al., 2004 (33, 34).

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, особенно у ПИН и больных гемофилией, чаще обнаруживают инфицирование более чем одним генотипом ВГС (>5% случаев) (29, 35).
- Генотип ВГС является основным прогностическим маркером УВО на лечение, как у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, так и у больных моноинфекцией ВГС, не инфицированных ВИЧ.
 - ◊ При генотипах, отличных от 1 и 4, частота УВО обычно высокая: 73% в исследовании ACTG 5071 (Группа по клиническим испытаниям в области СПИДа) (4), 62% в исследовании APRICOT (Международное клиническое исследование пегасиса и рибавирина у ВИЧ-инфицированных с коинфекцией) (3), 53% - в исследовании университета Барселоны (5), 44% в исследовании RIBAVIC (2) и 72% исследовании PRESCO (113).
 - ◊ При инфицировании генотипом 1 частота УВО по данным исследований APRICOT (3), RIBAVIC (2) и ACTG 507 (4) составила 29%, 17% и 14% соответственно, тогда как в исследовании Барселонского университета этот показатель у пациентов, инфицированных генотипами 1 и 4, равнялся 38% (5), а в исследовании PRESCO – 36% (113).

Более подробные сведения о лабораторных тестах на ВГС представлены в Приложении 1.

1.2. Оценка тяжести течения гепатита С

- Для оценки тяжести течения гепатита С, необходимо попытаться определить, как давно произошло заражение. Обычно моментом заражения считают дату первого контакта, который мог сопровождаться риском заражения ВГС (дата первой инъекции наркотика и т.д.).
- При принятии решения о начале лечения основное внимание должно быть направлено на оценку хронического заболевания печени, сопутствующих заболеваний и состояний.

1.2.1. Клинические симптомы болезни печени

В большинстве случаев, ХГС протекает бессимптомно или симптомы и жалобы больных носят неспецифический характер (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и т.д.). К сожалению, яркая клиническая картина болезни печени развивается и может быть выявлена на поздних стадиях болезни печени (цирроз печени).

Клинические признаки цирроза печени:

- «сосудистые звездочки»;
- «пальмарная эритема»;
- гинекомастия;
- изменение размеров и формы печени;
- спленомегалия;
- пальцы в виде барабанных палочек;
- расширенные вены передней брюшной стенки;
- симптомы печеночной недостаточности (асцит, желтуха, энцефалопатия и т.д.).

1.2.2. Биохимические показатели

Определяют следующие биохимические показатели:

- активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ)^{2,3};
- активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (может повышаться при циррозе);
- активность щелочных фосфатаз (для выявления другой возможной причины заболевания печени);
- уровень билирубина;
- уровень альбумина;
- протромбиновое время.

1.2.3. Шкала Чайлд–Пью

Шкала Чайлд–Пью позволяет оценить тяжесть ТСЗП на основании клинических и биохимических признаков; индекс по шкале Чайлд–Пью следует определять у всех пациентов с циррозом печени (36).

Клинические и биохимические показатели	Баллы		
	1	2	3
Билирубин	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Альбумин	>3,5 г/дл	2,8–3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Асцит	Отсутствует	Умеренный ^а	Тяжелый, упорный ^б
Энцефалопатия	Отсутствует	Умеренная (стадия I–II)	Тяжелая (стадия III–IV)
Протромбиновое время ^в	>60%	40–60%	<40%

^а Поддается лечению; ^б плохо поддается лечению; ^в в некоторых европейских странах теперь заменено на международное нормализованное отношение (МНО) со следующими значениями для классификации по Чайлд–Пью: МНО <1,70 = 1 балл; 1,71–2,20 = 2 балла; >2,20 = 3 балла.

Источник: Pugh et al., 1973 (36).

Классификация по шкале Чайлд–Пью:

- класс А (5–6 баллов) – компенсированный цирроз;
- класс В (7–9 баллов) – субкомпенсированный цирроз;
- класс С (10–15 баллов) – декомпенсированный цирроз.

1.2.4. УЗИ

С помощью УЗИ печени (особенно дуплексного) можно обнаружить:

- цирроз - характерное изменение размеров и формы печени;

² Активность АлАТ не всегда отражает стадию фиброза, особенно у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Нормальная активность этого фермента не должна быть единственным основанием для отсрочки лечения. Более точную информацию может дать биопсия печени. По данным исследования RIBAVIC, если исходный уровень АлАТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы, вероятность УВО была выше.

³ Активность АсАТ необходимо оценивать на начальном этапе комплексного обследования для исключения других причин заболевания печени (например, при алкогольной интоксикации повышается активность АсАТ и ГГТ).

- жировую дистрофию - повышение экзогенности;
- возможно, ГЦК на ранней стадии: одиночный узел, реже - множественные поражения.

1.2.5. Гистологическое исследование

Биопсия печени – стандартная методика, которая используется для определения тяжести заболевания печени (показания для проведения биопсии приведены в таблице № 3). Это исследование особенно важно для пациентов, у которых предположительно невелика вероятность достижения УВО (генотип 1 и высокая вирусная нагрузка) или повышен риск побочных эффектов. Биопсия дает возможность оценить:

- степень фиброза, а также активность некровоспалительного процесса;
- наличие сопутствующих патологических процессов (жировая дистрофия печени, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, гепатит В).

Показания для биопсии	Биопсия не требуется
Генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК ВГС (>400 000 МЕ/мл) Сопутствующие заболевания и состояния: - злоупотребление алкоголем - сочетанная инфекция вирусами гепатита В и/или дельта - подозрение на гепатотоксичность лекарственных препаратов	Генотипы 2 и 3 Генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК ВГС (≤400 000 МЕ/мл) Клинические признаки цирроза

Биопсию должен выполнять опытный врач, поскольку у 1 из 200 пациентов возможны серьезные осложнения. Исследовать биоптаты должен специалист-патоморфолог, поскольку даже слабо выраженные различия могут влиять на классификацию тяжести заболевания. Эти ограничения препятствуют широкому применению биопсии у всех инфицированных ВГС пациентов (см. раздел II.1.2.7 ниже, где перечислены клинические ситуации, не требующие проведения биопсии).

Активность (выраженность воспаления) и стадия (выраженность фиброза) – две основные гистологические характеристики хронического гепатита С, которые учитываются в имеющихся классификациях (Ishak, Knodell, METAVIR). Эти классификации позволяют получить воспроизводимые показатели оценки тяжести фиброза печени; воспроизводимость показателей оценки воспаления несколько хуже (табл. 4) (37, 38).

Активность (A)		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Тяжелый (3)	A3	A3	A3

A0 – активность отсутствует; A1 – минимальная; A2 – умеренная; A3 – высокая; на основании гистологии.

Индекс фиброза (F)
F0: портальный фиброз отсутствует
F1: портальный фиброз без септ
F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы без цирроза
F4: цирроз
<i>Источник:</i> Simmonds et al., 1996 (20).

В системе METAVIR для оценки гистологических изменений в печени при хроническом гепатите С используют 2 шкалы: по одной определяют активность некрвоспалительного процесса (А), по второй – выраженность фиброза (F). Стадия фиброза и активность воспалительного процесса, как правило, коррелируют друг с другом, но примерно у трети пациентов наблюдаются расхождения. При отсутствии фиброза (F0) или в его начальной стадии (F1) лечение, независимо от генотипа ВГС, можно отложить (см. табл. 4а).

1.2.6. Неинвазивные методы выявления фиброза печени

Разработаны неинвазивные методы оценки фиброза печени, основанные на определении сывороточных маркеров (например, FibroTest™), либо на процедурах визуализации (например, FibroScan™). Существуют несколько неинвазивных методов оценки воспаления и фиброза для пациентов с ВГС-моноинфекцией. Эти методы учитывают серологические показатели и сывороточные маркеры фиброза и позволяют отличить стадии фиброза 0–2 (по классификации METAVIR) от стадий 3 и 4. Неинвазивные методы достаточно надежны, лучше переносятся пациентами и примерно в половине случаев позволяют отказаться от биопсии.

Недавно появились заменяющие биопсию печени неинвазивные методы, которые могут использоваться и у пациентов с коинфекцией (39). Среди них – набор биохимических анализов для определения выраженности воспаления и фиброза печени (например, определение индекса Форнса, одобренное недавно для обследования пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС) (40), и ультразвуковая эластография печени, позволяющая оценить тяжесть фиброза (Приложение 2) (41, 42).

1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени

Эксперты 1-й Европейской согласительной конференции по лечению гепатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией не считают биопсию печени необходимой, если уже имеются показания для проведения лечения (43). Начинать лечение без биопсии и без оценки тяжести гепатита другими методами рекомендуется в следующих случаях:

- инфекция вызвана генотипами ВГС 2 или 3;
- инфекция вызвана генотипом 1 ВГС при низкой вирусной нагрузке;
- веских противопоказаний нет, а пациент хочет лечиться. В таких случаях частота УВО составляет 40–60% (2–5).

Учитывая недостатки биопсии и более быстрое прогрессирование фиброза при гепатите С у ВИЧ-инфицированных, лечение следует предлагать также в тех случаях, когда пациент отказывается от биопсии или нет возможности ее провести.

1.3. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

1.3.1. Психические расстройства

- Необходимо провести исходную оценку психического состояния, поскольку лечение препаратами ИФН может вызвать и обострить депрессию. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита С откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. В некоторых случаях до начала лечения показан профилактический прием антидепрессантов.
- При легких психических расстройствах лечение гепатита С не откладывают, но одновременно с ним пациента консультируют у психиатра и/или назначают антидепрессанты.

1.3.2. Злоупотребление алкоголем

- При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем (см. Приложение 3).
- Употребление больших количеств алкоголя (50 г/сутки и более в пересчете на чистый спирт) при гепатите С способствует развитию фиброза печени; по данным биопсии, это независимый прогностический фактор. Такое количество алкоголя эквивалентно 5 или более стандартным порциям (1 стандартная порция – 10 г этанола – содержится в 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков).
- Есть данные о том, что алкоголь в дозе не менее 80 мл/сут в пересчете на чистый спирт и хронические гепатиты В и С взаимно усиливают повреждающее действие на печень (44). Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве более 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГС, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при гепатитах В и С, снижает эффективность лечения и ухудшает соблюдение режима терапии.
- Злоупотребление алкоголем – относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов препаратов ИФН (45).
- Необходимо оказывать пациентам психологическую, социальную и медицинскую помощь, которая позволила бы им прекратить употребление алкоголя или снизить его до <10 г/сутки в пересчете на чистый спирт.

1.3.3. Употребление наркотических веществ

- Заместительная терапия опиоидами не должна препятствовать лечению гепатита С.
- Вопрос о лечении гепатита С у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально (см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).
- Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

1.3.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

Необходим тщательный сбор анамнеза с особым вниманием к тем факторам, которые усугубляют поражение печени. Обследование включает:

- выявление вирусных заболеваний печени¹;
- выявление туберкулеза (ТБ) и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП); лечить эти заболевания нужно до того, как будет начато лечение гепатита С.⁴

Приняв решение о начале лечения гепатита С, определяют:

- уровень тиреотропного гормона (ТТГ);
- количество антител к пероксидазе, гладким мышцам, митохондриальным антигенам печени и почек (анти-LKM1), а также антинуклеарных антител;
- уровень креатинина в сыворотке;
- уровень белка в моче;
- уровень глюкозы в плазме;
- уровень ферритина в сыворотке.
- Регистрируют ЭКГ (для выявления ишемической болезни сердца, которая при вызванной лечением анемии может перейти в декомпенсированную фазу).
- Проводят тест на беременность⁵.

⁴ См. инструкцию «Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией Туберкулез и ВИЧ-инфекция» и Европейские рекомендации по инфекциям, передаваемым половым путем (46).

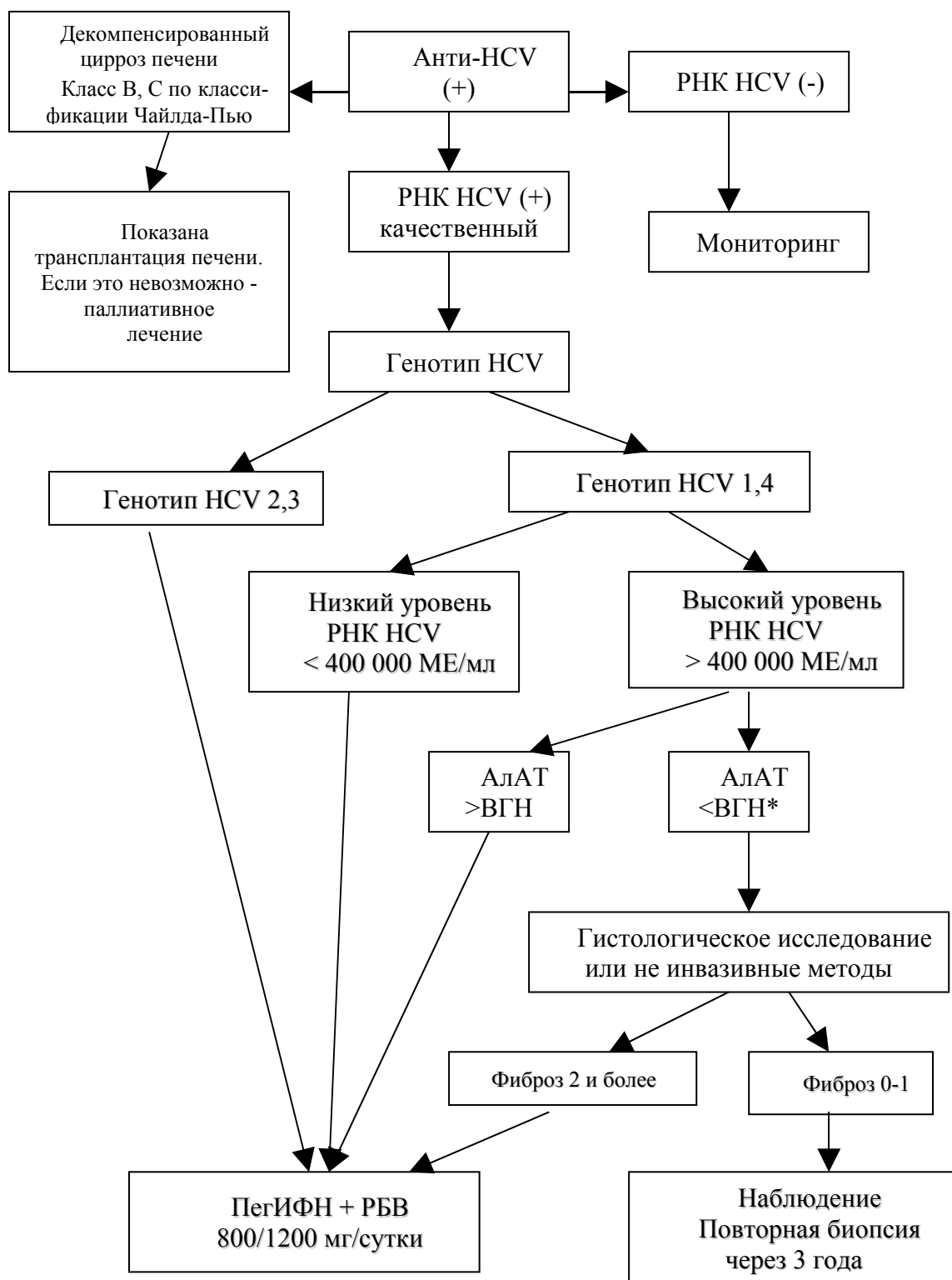
⁵ Пациенткам нужно объяснить, что рибавирин обладает тератогенностью и противопоказан во время беременности, поэтому в период лечения и в течение 6 месяцев после его окончания следует избегать зачатия; кроме того,

пациентки должны знать, что из-за более высокой концентрации ВГС в крови у ВИЧ-инфицированных частота передачи вируса детям составляет примерно 20%, в то время как при гепатите С без ВИЧ-инфекции – лишь 7–8% (47).

1.4. Алгоритм лабораторной диагностики и лечения гепатита С

Ниже приведен предпочтительный алгоритм, основанный на генотипировании вируса

Рис.6 Алгоритм обследования и лечения ХГС у больных ВИЧ-инфекцией



* - Уровень АлАТ не превышает верхнюю границу нормы. Не менее 3-х исследований в течение последних 6 месяцев.

В соответствии с алгоритмом 1, решение о начале лечения принимают, главным образом, на основании определения генотипа и концентрации ВГС. Биопсию печени проводят только при выявлении у пациента ВГС генотипа 1, высокой вирусной нагрузке и нормальном уровне АлАТ, низкой эффективности лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином.

- При положительных на ВИЧ/ВГС серологических реакциях диагноз хронического гепатита С подтверждают путем качественного определения РНК ВГС.
- В случае выявления РНК ВГС определяют генотип вируса.
- При генотипах 2 или 3, которые чаще обнаруживаются у ПИН, всем больным, у которых нет противопоказаний (о противопоказаниях см. раздел III.2.3), предлагают лечение без предварительной биопсии печени.
- При генотипе 1 необходимо определить концентрацию РНК ВГС, поскольку успех лечения зависит от вирусной нагрузки. Такое исследование обычно доступно везде, где определяют вирусную нагрузку при ВИЧ-инфекции.
- Если невозможно провести исследование на месте, пациента направляют к специалисту, либо образец крови отправляют на генотипирование в централизованную лабораторию.
 - ◊ При генотипе 1 и низкой концентрации РНК ВГС ($\leq 400\ 000$ МЕ/мл) рекомендуется начинать лечение без биопсии печени.
 - ◊ При высокой концентрации РНК ВГС ($> 400\ 000$ МЕ/мл) рекомендуется провести биопсию, чтобы оценить выраженность фиброза и выявить пациентов с тяжелым поражением печени.
- При выраженном фиброзе (стадии F2–F4) лечение начинают *немедленно*.
- При легком фиброзе (стадии F0–F1) лечение можно отложить, поскольку вероятность достижения УВО невелика.

2. Оценка риска заражения ВИЧ и диагностика ВИЧ/СПИДа у пациентов с ВГС-инфекцией

Всем пациентам с ВГС-инфекцией предлагают обследование на ВИЧ-инфекцию и соответствующее консультирование, поскольку пути передачи этих инфекций совпадают, а инфицирование ВИЧ делает течение гепатита С более тяжелым. Медработники должны объяснить пациентам причины проведения обследования и подчеркнуть, что это важно для выбора правильной тактики лечения. Однако пациенты имеют право отказаться от обследования на ВИЧ-инфекцию.

Первичная оценка ВИЧ-статуса включает:

- дотестовое консультирование;
- анализ на антитела к ВИЧ (как правило, с использованием ИФА и/или экспресс-тестов); положительный результат подтверждается иммуноблоттингом;
- послетестовое консультирование (независимо от результатов последнего), включающее рекомендации по снижению поведенческого риска передачи ВИЧ.

Разработка тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов требует более углубленного клинического обследования. Последнее включает:

- выявление клинических симптомов;
- физикальное обследование;

- оценку психического состояния и готовности к лечению;
- стандартные лабораторные исследования;
- подсчет числа CD4+лимфоцитов для определения тяжести иммунодефицита;
- по возможности, определение вирусной нагрузки;
- при необходимости, тест на беременность;
- выявление сопутствующих заболеваний, включая гепатит В, ТБ и психические расстройства;
- другие исследования в зависимости от состояния пациента.

Таблица 5. Обследование пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС: первичное и перед началом лечения

	Исследование	Первичное обследование	Обследование перед началом лечения
ВГС-инфекция	- качественное определение РНК ВГС	+	
	- aminотрансферазы (АлАТ, АсАТ), ГГТП, щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин, протромбиновое время	+	
	- генотип ВГС		+
	- количественное определение РНК ВГС		+
	- УЗИ печени	+	
	- гистологическое исследование, неинвазивные маркеры фиброза		+
ВИЧ-инфекция^а	- число CD4 +лимфоцитов	+	
	- РНК ВИЧ	+	
	- текущая схема АРТ		+
Сопутствующие заболевания и состояния	- серологическое исследование на ВГВ	+	
	- серологическое исследование на ВГА	+	
	- диагностика ТБ	+	
	- уровень ТТГ		+
	- аутоантитела		+
	- креатинин в сыворотке, протеинурия		+
	- глюкоза в плазме		+
	- ферритин в сыворотке		+
	- количественная оценка потребления алкоголя	+	
	- оценка потребления наркотиков	+	
	- тест на беременность		+
	- ЭКГ (у лиц >50 лет или при наличии заболеваний сердца)		+
	- консультация психиатра при наличии в анамнезе психических заболеваний		+

^а Подробнее о первичном обследовании см. рекомендации «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

III. Ведение пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ

Ключевые вопросы, возникающие при ведении пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, – необходимость лечения каждого из заболеваний, и когда начинать лечение, если оно необходимо. По результатам клинического и лабораторного обследования пациентов можно разделить на следующие четыре категории:

1. лечение гепатита С или ВИЧ-инфекции не требуется;
2. нужно лечить только гепатит С;
3. нужно лечить только ВИЧ-инфекцию;
4. нужно лечить оба заболевания.

1. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении

Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ не нуждаются в лечении ни того, ни другого заболевания при соблюдении следующих условий:

- число CD4+лимфоцитов >350 /мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- имеются антитела к ВГС при отсутствии репликации РНК ВГС.⁶
- Если лечение *не требуется*, мониторинг состояния пациента проводят каждые 6 месяцев (клиническое обследование и показатели функции печени) и каждые 3 года исследуют признаки поражения печени (с использованием неинвазивных методов).

2. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита С

Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в лечении только гепатита С при соблюдении следующих условий:

- число CD4+лимфоцитов >350 /мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- выявлен активный либо хронический гепатит С⁸.

Лечение гепатита С позволяет за определенный период времени добиться элиминации ВГС. У всех пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность лечения ВГС-инфекции (в ситуациях, когда польза от лечения перевешивает его риск) по двум основным причинам:

- У ВИЧ-инфицированных пациентов заболевание печени прогрессирует до терминальной стадии быстрее и в более раннем возрасте, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.
- У пациентов с сочетанной инфекцией риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов после начала АРТ выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Следовательно, успешное лечение гепатита С облегчает последующее ведение пациентов, получающих АРТ.

2.1. Показания к лечению гепатита С

- Генотип ВГС 2 или 3, независимо от концентрации РНК ВГС или гистологических изменений.
- Генотип ВГС 1 при концентрации РНК ВГС $\leq 400\,000$ МЕ/мл, независимо от гистологических изменений.

⁶ У некоторых пациентов может выявляться РНК ВГС, но вирус относится к генотипу 1 или 4 и симптомы заболевания слабо выражены. В этих случаях лечение не проводится; рекомендуется ежегодное обследование, а через 3 года – определение стадии фиброза печени.

⁸ При тяжелом фиброзе лечение ВГС-инфекции должно быть приоритетным.

- Генотип ВГС 1 или 4 при концентрации РНК ВГС >400 000 МЕ/мл и умеренном/тяжелом фиброзе.

2.2. Прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа

Вероятность достижения УВО выше при наличии следующих факторов, оцениваемых на момент начала лечения (32):

- генотип ВГС 2 или 3;
- вирусная нагрузка $\leq 400\ 000$ МЕ/мл;
- отсутствие цирроза печени;
- возраст <40 лет;
- активность АЛАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

2.3. Противопоказания к лечению гепатита С

Противопоказания к лечению гепатита С следующие:

- беременность (из-за токсичности ИФН и рибавирина);^{7, 9, 10}
- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или сердечная недостаточность);
- психические расстройства в настоящее время или в прошлом;
- злоупотребление алкоголем (>50 г/сут в пересчете на чистый спирт);
- цирроз печени (классы В и С по классификации Чайлд–Пью)^{8, 11}.

2.4. Лечение острого гепатита С

- Лечение острого гепатита С может снизить риск хронизации заболевания (51). Поэтому если в течение 3 месяцев от начала болезни (которое определяют по клиническим и/или лабораторным данным) не произошло спонтанного исчезновения из крови РНК ВГС, рекомендуется лечение ПЕГ-ИФН на протяжении 6 месяцев (51).
- Применение комбинированной терапии при остром гепатите С в этой группе пациентов пока не изучено.

2.5. Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы)

Всем пациентам назначают комбинированную терапию с использованием ПЕГ-ИФН α -2а или α -2b и рибавирина. Для ПЕГ-ИФН α -2а стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, для ПЕГ-ИФН α -2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю (2–5).

Очень важно правильно подобрать дозу рибавирина. В большинстве клинических испытаний у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС использовали фиксированную дозу 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза), независимо от генотипа ВГС. Однако исследования, проведенные с участием пациентов с моноинфекцией ВГС, подтвердили эффективность дозы рибавирина 1000–1200 мг в сутки в 2 приема при инфицировании генотипами 1 и 4 и 800 мг в сутки – генотипами 2 и 3 (49). В исследовании PRESCO у больных сочетанной инфекцией применяли дозу рибавирина в зависимости от массы тела (1000-1200 мг/сутки), что позволило добиться более высоких показателей УВО (113).

На сегодняшний день рекомендации таковы:

- для пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ вне зависимости от генотипа ВГС начальная доза рибавирина составляет ежедневно 800 мг в сутки (400 мг утром и 400 мг вечером) при массе тела < 60 кг, 1000 мг (400 мг утром и 600 мг вечером) при

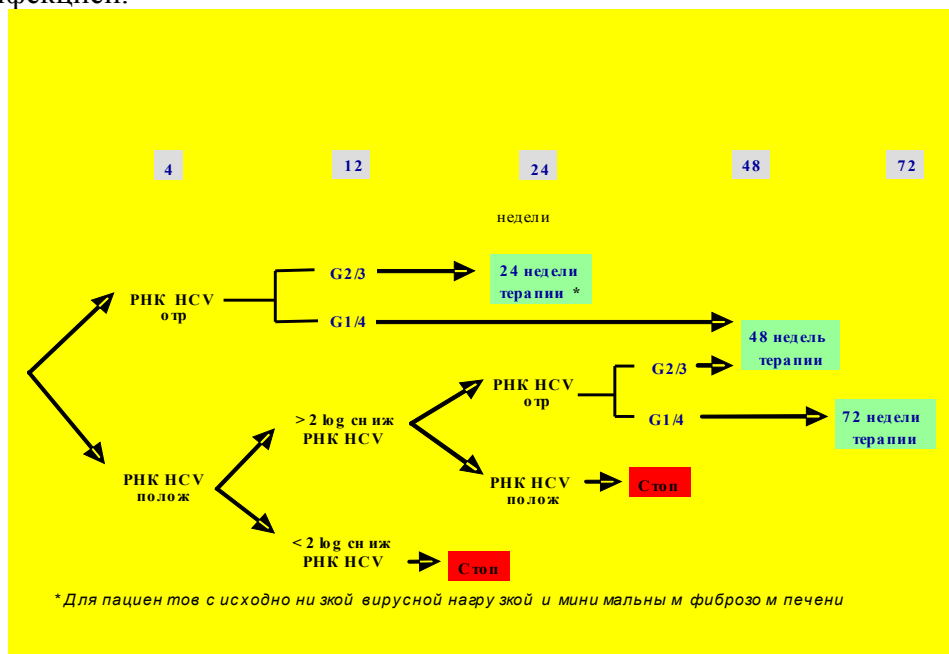
⁷⁹ Согласно немногочисленным данным, интерферон не влияет на эмбрион и плод.

⁸¹¹ Такие пациенты очень плохо переносят ИНФ (49); однако после устранения декомпенсации иногда можно начать лечение (50) и в этих случаях методом выбора является трансплантация печени

массе тела 60-75 кг и 1200 мг в сутки при массе тела > 75 кг (по 600 мг утром и вечером) (114).

- Тактика лечения пациентов определяется результатами качественного определения РНК ВГС через 4 недели, количественного определения через 12 недель, а затем качественного определения через 24 и 48 недель (алгоритм 2) (114)..
 - ◊ Если через 4 недели после начала лечения РНК ВГС не определяется (качественный тест), то у больных 2 и 3 генотипами ВГС продолжительность лечения может составить 24 недели, а 1 и 4 генотипами – 48 недель (при исходно низком уровне РНК ВГС и отсутствии или минимальных признаках фиброза).
 - ◊ Если через 12 недель после начала лечения концентрация РНК ВГС снизилась менее чем на 2 log, лечение прекращают, поскольку вероятность успеха, независимо от генотипа вируса, не превышает 1–2%; в противном случае лечение продолжают.
 - ◊ Через 24 недели после начала лечения дополнительно проводят качественное определение РНК ВГС; при определяемом уровне ВГС лечение прекращают; у остальных пациентов лечение продолжают до 48-72 недель, после чего повторяют качественное определение РНК для оценки его эффективности.
 - ◊ Отрицательный результат определения РНК ВГС через 48-96 недель после начала лечения (через 24 недели после окончания терапии) свидетельствует о достижении УВО.
- Пациентов с циррозом следует направить к специалисту для предварительной оценки тяжести заболевания.

Рис. 7. Алгоритм лечения ХГС Пегинтерфероном и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией.



Источник: адаптировано из Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al., Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV–HIV International Panel. AIDS 2007, V21.-P.1073-1089(114).

2.6. Продолжительность лечения

В зависимости от генотипа, исходной концентрации РНК ВГС, ответа на терапию через 4 недели лечения длительность предполагаемой терапии гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов может варьировать от 24 до 72 недель. Однако оно может быть прекращено раньше в зависимости от концентрации РНК ВГС после 12-недельной терапии или при наличии РНК ВГС (качественный тест) через 24 недели лечения (см. алгоритм 2) (114).

При генотипах ВГС 2 и 3 частота рецидивов намного выше, если курс лечения продолжается 6 месяцев, а не год (5, 53), поэтому курс лечения у таких пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ должен составлять 1 год. Исключение составляют пациенты 2 и 3 генотипом, у которых до начала лечения уровень РНК ВГС был менее 400 000 МЕ/мл, отсутствовали признаки выраженного фиброза, и имел место сверххраный вирусологический ответ на лечение (через 4 недели терапии РНК ВГС не обнаруживали). Продолжительность терапии у таких пациентов может составлять 24 недели (114). Кроме того, у пациентов с 1 и 4 генотипами ВГС, у которых не наблюдали сверххранного вирусологического ответа, терапию хронического гепатита С целесообразно продолжить до 72 недель (114).

3. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции

Пациенты, которым требуется лечение только ВИЧ/СПИДа, должны удовлетворять хотя бы одному из условий представленных ниже:

- наличие симптомов вторичных заболеваний или число CD4+лимфоцитов ≤ 350 /мкл или концентрация РНК ВИЧ $>100\ 000$ копий/мл (при CD4+ 351-500 клеток/мкл); и
- есть антитела к ВГС, но репликация РНК ВГС отсутствует, либо при наличии гепатита С имеются противопоказания к его лечению (необходимо учитывать то, что они могут быть временными). См. раздел III.2.3 о противопоказаниях.

3.1. Начало ВААРТ

АРТ у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями по лечению пациентов с моноинфекцией ВИЧ (54). (Подробнее см. в рекомендациях «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Число CD4+лимфоцитов и клинические симптомы вторичных заболеваний	Рекомендации
Абсолютные:	
CD4+ <200 клеток/мкл или наличие клинических симптомов (стадии 2В, 4А, 4Б или 4В, фаза прогрессирования)	ВААРТ
Относительные:	
При отсутствии клинических симптомов: CD4+ 200–350 клеток/мкл; CD4+ 351–500 клеток/мкл и вирусной нагрузке ВИЧ $>100\ 000$ копий/мл	ВААРТ показана при высокой вирусной нагрузке, быстром снижении числа CD4+лимфоцитов; лечение следует начинать до того, как число CD4+лимфоцитов упадет <200 клеток/мкл.

3.2. Выбор схемы ВААРТ

Выбирая схему первого ряда для пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, следует учитывать следующие моменты:

- приверженность лечению (лучше выбрать схему с приемом препаратов 1 раз в сутки);
- гепатотоксичность нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (острое поражение печени, как при лечении неврирапином);
- лекарственные взаимодействия диданозина и зидовудина с рибавирином, эфавирензом и ПЕГ-ИНФ (возможна тяжелая депрессия);
- заместительная терапия опиоидами (ЗТО): фармакокинетические взаимодействия между ННИОТ и метадоном или бупренорфином (требуется коррекция доз);
- сопутствующие заболевания, в том числе психические;
- те же факторы, что и при моноинфекции ВИЧ: активность АРВ-препаратов, возможность перехода в будущем на другие схемы, стоимость и доступность лечения.

3.3. Схемы ВААРТ первого ряда

Таблица 7. Схемы ВААРТ первого ряда для пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, не получающих лечения хронического гепатита С				
	Схема ВААРТ	Комбинация препаратов		
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин	Ламивудин	Эфавиренз ^в
Альтернативные схемы первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин или Фосфазид ^а или Ставудин ^б	Ламивудин	Эфавиренз ^в
	2 НИОТ + 1 ИП усиленный	Зидовудин или Фосфазид ^а или Ставудин ^б	Ламивудин	Лопинавир/ритонавир
^а Лечение фосфазидом показано при снижении уровня гемоглобина (но не ниже 95 г/л) или нейтрофилов (но не ниже 1000 клеток/мкл). ^б Лечение ставудином показано при снижении уровня гемоглобина (ниже 95 г/л) или нейтрофилов (ниже 1000 клеток/мкл). Использование ставудина может привести к стеатозу печени. ^в Противопоказан беременным женщинам (особенно в 1 триместре беременности). Не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность и пациентам, работающим по ночам.				

- При проявлениях токсичности и серьезных побочных эффектах рекомендуется заменить один АРВ-препарат первого ряда на другой этого же ряда, отличающийся по профилю токсичности.

В отсутствие иммунологического или вирусологического ответа на АРТ (по результатам определения числа CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки) переходят на одну из схем второго ряда (подробнее см. в рекомендациях «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

3.4. Схемы ВААРТ второго ряда

Если имеется возможность исследовать резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам, то в схеме ВААРТ второго ряда рекомендуется заменить именно те препараты, к которым была обнаружена устойчивость вируса. При отсутствии возможности определения резистентности ВИЧ следует полностью изменить схему ВААРТ – заменить все 3 препарата, при этом, один из препаратов должен относиться к новой группе лекарственных средств.

- Если схемой первого ряда был классический вариант, включавший 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) + 1 ННИОТ, то в схему второго ряда лучше ввести в качестве основного препарата усиленный ритонавиром ингибитор протеазы (ИП) и добавить 2 новых НИОТ (абакавир + диданозин).
- В случае использования в схеме первого ряда 2 НИОТ и усиленного ИП в схему второго ряда следует включить 2 новых НИОТ (абакавир + диданозин) и ННИОТ

(эфавиренз) (подробнее см. в рекомандациях «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*»).

- Комбинации ставудина с диданозином следует избегать из-за токсического действия на митохондрии, ведущего к жировой дистрофии печени и, возможно, прогрессированию фиброза (56).
- Комбинация тенофовира с диданозином также противопоказана из-за нежелательных фармакологических взаимодействий.

4. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ-инфекции

При сочетанной инфекции существуют следующие критерии лечения обоих заболеваний:

- наличие симптомов вторичных заболеваний или число CD4+ лимфоцитов ≤ 350 /мкл (независимо от наличия симптомов) или вирусная нагрузка ВИЧ $>100\,000$ копий/мл (при CD4+ 351-500 клеток/мкл);
- острый или хронический гепатит С.⁹¹²

4.1. Стратегия начала лечения

См. табл. 8 ниже.

- У пациентов с сочетанной инфекцией при тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4+ <200 клеток/мкл) или при наличии клинических симптомов вторичных заболеваний лечение гепатита С начинают только после того, как число лимфоцитов CD4+ будет повышено с помощью ВААРТ и полностью регрессируют симптомы вторичных заболеваний.
- Если число CD4+ лимфоцитов составляет 200–350 клеток/мкл, при отсутствии клинических симптомов вторичных заболеваний, лучше начать с лечения гепатита С, чтобы избежать взаимодействий между АРВ-препаратами и препаратами, используемыми для лечения гепатита, а также чтобы облегчить соблюдение режима лечения. Через 12 месяцев, после окончания курса лечения гепатита С, начинают ВААРТ.
- Если ВААРТ необходима или уже начата, нужно удостовериться в стабильности ее проведения на протяжении нескольких месяцев (приверженность лечению, отсутствие побочных эффектов, число лимфоцитов CD4+ >200 клеток/мкл) и только затем приступить к лечению гепатита С. ВААРТ при этом продолжают, но перед началом приема рибавирина заменяют диданозин, зидовудин или ставудин другими препаратами (абакавир, фосфазид и т.п.).
- В некоторых случаях по просьбе пациента можно прервать ВААРТ на период лечения гепатита С (но только при условии, что число CD4+ лимфоцитов никогда не опускалось ниже 200 клеток/мкл). После окончания терапии гепатита С или при снижении числа CD4+ лимфоцитов до уровня менее 200 клеток/мкл обычно возвращаются к первоначальной схеме ВААРТ.
- При исходно низком числе CD4+ лимфоцитов (<200 клеток/мкл) пациенты хуже переносят лечение гепатита С, а риск развития вторичных заболеваний повышен, поскольку терапия ИНФ часто сопровождается уменьшением числа CD4+ лимфоцитов в крови, хотя процентное содержание их не меняется (2–5).

⁹¹² При поздних стадиях фиброза лечение гепатита С должно быть приоритетным.

Пациенты	Показания для ВААРТ	Лечение гепатита С
Не получают лечения	Абсолютные показания: CD4+ лимфоциты <200 клеток/мкл или клинические симптомы вторичных заболеваний	Начинают ВААРТ, удостоверяются в ее эффективности, стабильности и хорошей переносимости, затем приступают к лечению гепатита С (обычно через 3-6 месяцев после начала ВААРТ)
	Относительные показания: Нет симптомов вторичных заболеваний, CD4+лимфоциты 200–350 клеток/мкл; CD4+лимфоциты 351–500 клеток/мкл и РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл	Сначала лечат гепатит С, затем начинают ВААРТ При снижении CD4+лимфоцитов < 200 клеток/мкл начинают ВААРТ
	Нет показаний: Нет симптомов вторичных заболеваний, CD4+лимфоциты >500 клеток/мкл	Начинают с лечения гепатита С При снижении CD4+лимфоцитов < 200 клеток/мкл начинают ВААРТ
Получают ВААРТ	Диданозин и зидовудин заменяют другими препаратами. Допустимо прервать ВААРТ до окончания лечения гепатита С (если число CD4+ никогда не опускалось <300–350 клеток/мкл, а пациент просит прервать лечение)	Лечение гепатита С, если число CD4 >200 клеток/мкл При снижении CD4+лимфоцитов < 200 клеток/мкл начинают ВААРТ

4.2. Рекомендации по применению АРВ-препаратов при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции

	Схема ВААРТ	Комбинация препаратов		
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Абакавир ^а или Фосфазид	Ламивудин	Эфавиренз ^б
Альтернативные схемы первого ряда	2 НИОТ + 1 ИП усиленный	Абакавир ^а или Фосфазид ^а или Ставудин ^б	Ламивудин	Лопинавир/ритонавир ^г

^а Лечение фосфазидом показано при снижении уровня гемоглобина (но не ниже 95 г/л) или нейтрофилов (но не ниже 1000 клеток/мкл).
^б Лечение ставудином показано при снижении уровня гемоглобина (ниже 95 г/л) или нейтрофилов (ниже 1000 клеток/мкл). Использование ставудина может привести к стеатозу печени.
^в При уровнях активности АсАТ и/или АлАТ менее 2,5 верхней границы нормы (ВГН).
^г Предпочтителен при уровнях активности АсАТ и/или АлАТ >2,5 ВГН.
^д Возможно, существует взаимодействие между абакавиром и рибавирином.

Зидовудин

При одновременном приеме с рибавирином зидовудин чаще вызывает анемию, но не тяжелую нейтропению. По возможности в период лечения гепатита С зидовудин следует заменить другим НИОТ, например фосфазидом. Применение фосфазидом значительно реже, по сравнению с зидовудином, приводит к развитию анемии. Вероятно, при одновременном назначении фосфазидом и рибавирина не потребуется уменьшения суточной дозы рибавирина из-за развития анемии. Для уточнения частоты развития нежелательных явлений при сочетанном использовании фосфазидом и рибавирина необходимо проведение дополнительных исследований.

Диданозин

Показано, что назначение диданозина в сочетании с рибавирином ассоциировалось со значительным повышением риска молочнокислого ацидоза и панкреатита (57, 58), а также с неожиданно высокой частотой печеночной недостаточности у пациентов с циррозом (59). Поэтому при циррозе диданозин противопоказан, а при менее тяжелом поражении печени препарат надо применять с осторожностью, если пациент одновременно получает ПЕГ-ИНФ и рибавирин. Противопоказан одновременный прием ставудина и диданозина в сочетании с рибавирином.

Эфавиренз

Эфавиренз и ПЕГ-ИНФ могут сочетаться в одной схеме лечения, но начинать прием препаратов нужно последовательно, поскольку оба они могут вызвать психические расстройства. Если эфавиренз переносится хорошо, к нему можно добавить ПЕГ-ИНФ.

Ингибиторы протеазы

Вывод о возможном отрицательном влиянии ИП на достижение УВО при лечении гепатита С ПЕГ-ИНФ и рибавирином сделан в ходе анализа в подгруппах больных только в одном исследовании (25). Поскольку убедительных доказательств такого отрицательного воздействия нет, ИП можно не исключать из схем АРТ, рекомендованных для пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ. Наименьшую частоту гепатотоксичности регистрировали при использовании лопинавира и фосампренавира в сочетании с низкими дозами ритонавира, а также нелфинавира (114).

4.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов

Риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов (повышение активности АлАТ или АсАТ по крайней мере вдвое по сравнению с верхней границей нормы) при коинфекции ВГС/ВИЧ выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции (30, 60–64). Однако факторы риска и частота проявления гепатотоксичности не были изучены на больших группах пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ. Тем не менее, в нескольких исследованиях (30, 60–64) были выявлены такие независимые факторы риска гепатотоксичности, как:

- предшествовавшее повышение активности аминотрансфераз (превышение верхней границы нормы до степени \geq III);
- более высокая исходная активность АлАТ;
- коинфекция другими вирусами;
- высокие уровни АРВ-препаратов в сыворотке;
- выраженность иммунодефицита (64).

Все современные АРВ-препараты оказывают гепатотоксическое действие, но четкой связи между отдельными препаратами или их классами и развитием гепатотоксичности не выявлено. Сравнение разных схем ВААРТ (с использованием одного ИП, нескольких ИП, или ННИОТ) дает противоречивые результаты в выборках, где было недостаточно пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ.

- Острое токсическое поражение печени: в когортном исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной инфекцией ВГС или без нее при использовании нелфинавира в течение первых 12 недель лечения и ритонавира в полной дозе (600 мг 2 раза в сутки) наблюдались явления гепатотоксичности (62). Однако в большинстве случаев повышение активности печеночных ферментов протекает бессимптомно и обычно проходит самостоятельно. Невирапин не противопоказан пациентам с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ. Однако в отсутствие симптомов гепатита необходимо внимательное наблюдение за пациентом. Большинство экспертов не рекомендуют применять невирапин при нарушении функции печени.
- Хроническое токсическое поражение печени: продолжительное применение НИОТ (особенно тех, которые прочно связываются с митохондриальной ДНК-полимеразой, например, диданозин и ставудин) повышает риск токсического действия на митохондрии, при котором наблюдается поражение различных органов, включая печень. В результате может развиваться жировая дистрофия печени и усугубляться уже имеющийся фиброз, особенно при одновременном гепатотоксическом действии ИП.

4.4. Коррекция дозы АРВ-препаратов у пациентов с циррозом

- При циррозе метаболизм АРВ-препаратов (ИП, ННИОТ), как и большинства других препаратов, метаболизм которых осуществляется в печени, ухудшается (65, 66).
- Зависимость между высокой сывороточной концентрацией и токсическим действием установлена не для всех АРВ-препаратов, но четко показана для некоторых ИП (например, нелфинавира, лопинавира, ампренавира) и такого ННИОТ, как эфавиренз (67–70).
- Из НИОТ только зидовудин и абакавир метаболизируются в печени ферментами, не относящимися к изоферментам цитохрома Р450 (СYP) (65, 66). Следовательно, при декомпенсированном циррозе нужно снижать дозы ИП, ННИОТ, зидовудина и абакавира во избежание риска накопления препаратов. Однако конкретные рекомендации по подбору доз АРВ-препаратов у таких пациентов немногочисленны.

Таблица 10. Рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов у пациентов с ТСЗП			
АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизменном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) снижение суточной дозы.
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин	80% выводится почками	Данных нет	Коррекция дозы не требуется
Ставудин	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени.
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита.
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизменном виде	Накопление препарата	Избегать назначения
ННИОТ			
Невирапин	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска развития тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4).
Эфавиренз	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется Данных мало	При повышении аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата.
ИП			
Нелфинавир	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Индинавир	Печень (изоферменты СYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить по крайней мере до: - 600 мг 3 раза в сутки без ритонавира или - 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.
Саквинавир	Печень (изоферменты СYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир/ритонавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Атазанавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Снизить дозу на 50%

АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
Ампренавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Снизить дозу: - до 450 мг 2 раза в сутки (если класс А по Чайлд–Пью); - до 300 мг 2 раза в сутки (если класс В–С по Чайлд–Пью).
Фосампренавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	При тяжелом заболевании печени препарат противопоказан.

Источник: Wyles & Gerber, 2005; Salmon & Taburet, 2005 (65, 66).

Рекомендации

- При компенсированном циррозе печени АРВ-препараты обычно назначают в полной дозе (если нет особых рекомендаций).
- Если есть возможность, то при первом контрольном посещении врача определяют сывороточные концентрации АРВ-препаратов и при необходимости производят коррекцию доз.
- При декомпенсированном циррозе печени и невозможности контроля сывороточной концентрации препаратов следует:
 - ◊ избегать назначения ННИОТ;
 - ◊ снизить суточную дозу зидовудина и абакавира;
 - ◊ снизить суточную дозу большинства ИП (точные данные отсутствуют).

5. Наблюдение за ходом лечения

В ходе лечения пациенты с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в тщательном наблюдении. О наблюдении за пациентами, получающими АРТ, см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

При терапии гепатита С ежемесячно оценивают, как пациент переносит лечение. Необходимые исследования и их частота перечислены в таблице №11.

		До лечения	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	20 нед	24 нед	32 нед	36 нед	48 нед	72 нед	96 нед
Переносимость	Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов*		1-я 2-я 4-я нед	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	CD4+лимфоциты	+	+		+			+		+	+	+	+
	ТТГ	+			+			+		+	+		
Эффективность	Количественное определение РНК ВГС	+			+								
	Качественное определение РНК ВГС		+					+		+	+	+	+
	Количественное определение РНК ВИЧ	+			+			+		+	+	+	+
	АсАТ, АлаТ	+	+		+			+		+	+	+	+

* Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов проводят также в течение 1-й и 2-й недели.

5.1. Оценка вирусологического ответа

См. таблицу №11 выше.

Через 4 недели лечения проводят качественный тест на наличие РНК ВГС. Отсутствие РНК ВГС после 4 недель терапии (сверхранный вирусологический ответ) является хорошим прогностическим признаком достижения УВО и определяет продолжительность терапии.

Определяют концентрацию РНК ВГС в сыворотке перед началом лечения и через 12 недель после начала лечения, используя один и тот же метод с нижним порогом чувствительности 50 МЕ/мл.

- Если после 12 недель лечения концентрация РНК ВГС уменьшилась, по крайней мере, на 2 log (ранний вирусологический ответ), лечение продолжают.
- В противном случае лечение прекращают, поскольку достижение УВО маловероятно (прогностическая ценность отрицательного результата составляет 99–100%). Это правило применимо независимо от выявленного генотипа ВГС.

Определение снижения концентрации РНК ВГС через 12 недель после начала терапии имеет большое значение для оптимизации лечения. Такой подход позволяет начинать лечение во всех случаях, когда нет противопоказаний, поскольку при неудаче его можно прекратить через 12 недель.

Позднее проводят качественные определения РНК ВГС по следующей схеме:

- Через 24 недели: если в сыворотке по-прежнему обнаруживается РНК ВГС, лечение прекращают, так как достижение УВО маловероятно (прогностическая ценность отрицательного результата – 100%).
- Через 48-72 недели: после окончания курса лечения.
- Через 72-96 недель: отрицательный результат качественного определения РНК ВГС через 6 месяцев после окончания лечения указывает на достижение УВО. Рецидив гепатита С в дальнейшем маловероятен.
- Через 12–24 месяца после окончания лечения целесообразно провести дополнительное определение РНК ВГС.

5.2. Оценка гистологического ответа

Повторную биопсию печени проводят лишь в тех случаях, когда не достигнут УВО, так как результат гистологического исследования может повлиять на тактику лечения гепатита С.

5.3. Наблюдение за переносимостью лечения

См. таблицу №11 выше.

Через 1, 2 и 4 недели лечения проводят исследование общего анализа крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уровень билирубина; затем эти исследования повторяют ежемесячно. Ежемесячно определяют также число CD4+ лимфоцитов. По усмотрению врача могут проводиться дополнительные лабораторные исследования, в том числе определение уровня ТТГ (по крайней мере, 1 раз в 3 месяца).

5.4. Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином

У большинства больных терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином дает нежелательные явления, в некоторых случаях тяжелые (2–5, 71). Необходимо пытаться предупредить побочное действие их, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и ПЕГ-ИФН важно на протяжении всего курса лечения, особенно, в пер-

вые 12 недель терапии. Избегать снижения дозы рибавирина можно назначением эритропоэтина (72). Однако если во время лечения развились тяжелые побочные эффекты, или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей и нет возможности назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов (см. раздел 5.4.2 ниже).

5.4.1. Анемия и нейтропения

- Анемия (уровень гемоглобина <10 г/дл) наблюдается у 30% пациентов, получающих препараты ПЕГ-ИФН в сочетании с рибавирином, ухудшая качество их жизни (2–5, 71).
- При одновременном приеме зидовудина, а также при низком исходном уровне гемоглобина анемия выражена сильнее.
- Зидовудин необходимо заменить другим АРВ-препаратом.
- Нейтропения (число нейтрофилов <1000/мкл) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции, по-видимому, развиваются редко (2–5, 71).

5.4.2. Коррекция доз ПЕГ-ИФН и рибавирина

Таблица 12. Коррекция доз ПЕГ-ИФН и рибавирина при развитии побочных эффектов и проявлении токсичности					
	Снижение дозы рибавирина до 600 мг/сут	Отмена рибавирина	Снижение дозы ПЕГ-ИФН на 70, 50 или 25%	Отмена ПЕГ-ИФН	Отмена обоих препаратов
Абсолютное число нейтрофилов			<750/мкл	<500/мкл	
Число тромбоцитов			25 000–50 000/мкл		<25 000/мкл
Гемоглобин - в отсутствие заболевания сердца	8,5–10 г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобин - заболевание сердца (стабильное состояние)	снижение на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения	<12 г/дл, несмотря на прием сниженной дозы в течение 4 недель			

Источник: European Medicine Agency, 2006a, 2006b (73, 74).

- Дозу рибавирина необходимо снизить до 600 мг в сутки (200 мг утром и 400 мг вечером) в любом из следующих случаев:
 - ◊ уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <10 г/дл, но остается $\geq 8,5$ г/дл;
 - ◊ уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) падает на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).
- Прием рибавирина необходимо отменить в любом из следующих случаев:
 - ◊ уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <8,5 г/дл;
 - ◊ уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) остается <12 г/дл после 4 недель приема сниженной дозы рибавирина.

Если уровень гемоглобина нормализовался, можно вновь назначить рибавирин в дозе 600 мг в сутки; по усмотрению лечащего врача дозу можно повысить до 800 мг в сутки (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

- В случае непереносимости рибавирина продолжают монотерапию ПЕГ-ИФН.
- Если число нейтрофилов <750/мкл, дозу ПЕГ-ИФН снижают, как указано в таблице №12 (53). При снижении абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до >1000/мкл. Затем лечение возобновляют, назначая половинную дозу ПЕГ-ИФН, и постоянно следят за числом нейтрофилов.
- Если число тромбоцитов <50 000/мкл, дозу ПЕГ-ИФН снижают вдвое. Если число тромбоцитов <25 000/мкл, рекомендуется прекратить лечение.

5.4.3. Гриппоподобные симптомы

- При появлении гриппоподобных симптомов назначают парацетамол (можно, в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ПЕГ-ИФН.
- Низкое количество тромбоцитов – относительное противопоказание к применению ацетилсалициловой кислоты, диклофенака или ибупрофена, поскольку эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов.
- Если тяжелые побочные эффекты сохраняются, несмотря на симптоматическое лечение, необходимо снизить дозу ПЕГ-ИФН. Обычно достаточно снижения до 75 или 50% от исходной дозы.

5.4.4. Тошнота

Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза в сутки).

5.4.5. Депрессия

- Депрессия развивается часто и требует профилактической симптоматической терапии. При наличии в анамнезе невротической или малой депрессии антидепрессанты назначают до начала терапии ПЕГ-ИФН. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют следующие препараты и дозы:
 - ◊ ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты – все в начальной дозе 20 мг в сутки;
 - ◊ такие антидепрессанты, как доксепин; начальная доза 50 мг в сутки.
- При подборе схемы лечения лучше посоветоваться с опытным психиатром.
- При депрессивных или других тяжелых невротических расстройствах в анамнезе для смягчения дестабилизирующего действия препаратов ИФН требуется специализированное медикаментозное лечение.
- Если в прошлом пациент госпитализировался по поводу большой депрессии или психоза, препараты ИФН, как правило, противопоказаны. В крупных контролируемых испытаниях частота попыток суицида (удавшихся и неудавшихся), случаев психоза и большой депрессии не превышает 1% (2–5, 71). Выбор тактики лечения необходимо согласовать с психиатром.
- Если в прошлом пациент употреблял инъекционные наркотики, следует избегать бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать привыкание.

5.4.6. Дисфункция щитовидной железы

У 7% пациентов применение препаратов ИФН приводит к нарушению функции щитовидной железы, однако отменять лечение не требуется.

- При гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами.

- Для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы (75).

5.5. Поддержка приверженности лечению

Даже в отсутствие противопоказаний к лечению препаратами ИФН приверженность лечению в популяции пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ низкая, в основном из-за побочных эффектов и токсичности препаратов. Однако некоторые пациенты, первоначально отказавшиеся от лечения, соглашаются на него позднее, после соответствующего обучения и участия в программах взаимопомощи. При необходимости, пациенты могут продолжать работать, но продолжительность рабочего дня корректируют с учетом особенностей лечения и его побочных эффектов.

Существенную роль в повышении приверженности лечению играет консультирование. Необходимо, чтобы врач:

- прислушивался к жалобам пациента;
- объяснял ему, как распознавать побочные эффекты и бороться с ними;
- обсуждал с пациентом, как улучшить соблюдение режима лечения.

Повысить уровень приверженности лечению помогает комплексный подход с участием разных специалистов. В лечении должны участвовать врачи, медицинские сестры, психиатры (при необходимости), социальные работники и/или представители других служб.

Эффективными оказались такие методы, как прием препаратов под наблюдением медработника, создание дискуссионных групп и руководств для пациентов, «горячих линий» и служб психологической поддержки. Более подробно о поддержке приверженности лечению см. в рекомендациях *«Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»*.

5.6. Ведение пациентов, не ответивших на лечение

Любая схема лечения ВГС-инфекции может оказаться неэффективной. Под неэффективностью подразумевается целый спектр вариантов – от отсутствия снижения концентрации РНК ВГС в процессе лечения, до рецидивов после достижения вирусологического ответа. Решение о проведении повторного курса лечения ПЕГ-ИФН и рибавирином следует принимать с учетом таких факторов, как:

- тип ответа на лечение;
- переносимость первого курса;
- тяжесть поражения печени;
- генотип ВГС.

Если у пациентов с подтвержденным биопсией тяжелым фиброзом или циррозом реакция на лечение через 12–24 недели отсутствует, для замедления либо предотвращения прогрессирования болезни, можно продолжать монотерапию ПЕГ-ИФН. Ранее, в четырех крупных исследованиях было установлено, что при отсутствии вирусологического ответа, у 35% больных можно достигнуть гистологический ответ (2–5). Однако, сведений о дозах, продолжительности такого поддерживающего лечения и его преимуществах у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ крайне мало; для выяснения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

5.7. Ведение пациентов с терминальной стадией заболевания печени (ТСЗП)^{10,13}

5.7.1. Выявление гепатоцеллюлярной карциномы

Для выявления ГЦК у пациентов с циррозом печени каждые 4–6 месяцев проводят УЗИ и измеряют уровень α -фетопротеина (43). Показано, что на фоне ВИЧ-инфекции ГЦК развивается раньше и прогрессирует быстрее (76). При обнаружении патологии, пациента направляют в специализированный центр для диагностики, определения стадии болезни и лечения (лечение возможно лишь на ранней стадии ГЦК) (77).

5.7.2. Выявление варикозного расширения вен пищевода

Рекомендуется ежегодно проводить эндоскопию, в частности для выявления варикозно расширенных вен пищевода и желудка (43). При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β -адреноблокаторы (при варикозном расширении >2 степени рекомендуется перевязка варикозных вен) (78). Чаще всего назначают пропранолол в дозе 40–160 мг в сутки, что позволяет добиться снижения частоты сердечных сокращений на 30%.

5.8. Лекарственные взаимодействия

5.8.1. Взаимодействия между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С

Необходимо помнить о возможных взаимодействиях между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С, поскольку именно такими взаимодействиями отчасти объясняется высокая частота побочных эффектов при одновременном лечении обоих заболеваний.

- Рибавирин конкурирует за фосфорилирование с аналогами тимидина и цитозина, например, зидовудином и ставудином (79, 80). Однако в контролируемых испытаниях рибавирин не влиял на эффективность комбинированной АРТ (81).
- Препараты ИФН обладают умеренным антиретровирусным действием, возможно, компенсирующим отрицательное влияние рибавирина на эффективность АРТ (82).
- Рибавирин повышает уровень фосфорилирования диданозина (83–87), что может объяснять некоторые побочные эффекты, возникающие при одновременном приеме этих препаратов (56–58).

5.8.2. Взаимодействие между рекреационными наркотиками, опиоидами для заместительной терапии, препаратами для лечения гепатита С и АРВ-препаратами

- Взаимодействий между опиоидами и препаратами для лечения гепатита С не обнаружено.
- Все ИП и ННИОТ – это субстраты и мощные ингибиторы либо индукторы системы изоферментов цитохрома P450 (CYP). Наркотические вещества различных классов, в том числе бензодиазепины, амфетамины и опиоиды, также метаболизируются печенью и могут взаимодействовать с АРВ-препаратами. Сообщалось о передозировке вследствие взаимодействий между амфетаминами (МДМА) и ИП, в частности, ритонавиром.
- При заместительной терапии опиоидами АРВ-препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (невирапин, эфавиренз и все ИП), могут понижать сывороточную концентрацию метадона, приводя к развитию абстинентного синдрома и увеличивая риск рецидива употребления героина.
- ИП могут ингибировать или усиливать метаболизм опиоидов, поэтому нужно тщательно следить за появлением у пациентов проявлений токсичности и абстинентного

^{10,13} Подробнее о ТСЗП см. Приложение 4.

синдрома. Последний обычно проявляется в первые 4–10 суток после начала АРТ. Решить проблему, как правило, помогает повышение дозы опиоида на 10 мг каждые сутки, начиная с 8–10-го дня лечения ИП.

5.9. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хроническом гепатите С

- Лечение больных туберкулезом (ТБ) с сочетанными инфекциями, вызванными ВГС или вирусом гепатита В (ВГВ), чаще приводит к гепатотоксическим эффектам, чем в отсутствие сопутствующих инфекций (59 и 24% соответственно) (88).
- Все наиболее распространенные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) гепатотоксичны.
- Наибольшей гепатотоксичностью обладает пиразинамид. Этот препарат не назначают больным ТБ с тяжелыми хроническими поражениями печени (89).
- При печеночной недостаточности дозы противотуберкулезных средств не снижают.
- При декомпенсированном циррозе печени пиразинамид не назначают.
- Для лечения сопутствующего фульминантного гепатита можно применять стрептомицин, этамбутол и препараты резерва, например, фторхинолоны. Необходима консультация специалиста.
- При серьезных нарушениях функции печени выбирают противотуберкулезные средства с наименьшей гепатотоксичностью (рифабутин, амикацин, офлоксацин, левофлоксацин и т.п.). Перед началом лечения нужно проконсультироваться со специалистом.
- Для своевременного выявления признаков гепатотоксического действия препаратов ежемесячно определяют биохимические показатели функции печени.

IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

Каждое медицинское учреждение должно на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в учреждение (при дальнейших расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной инфекцией ВГС;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получающих:
 - ◊ только лечение гепатита С;
 - ◊ только АРТ;
 - ◊ лечение обеих инфекций;
- число пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, умерших за данный период времени, с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, в частности, несчастный случай, отравление наркотиками, суицид).

Библиография

1. Salmon-Ceron D et al. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol. *Journal of Hepatology*, 2005, 42: 799–805.
2. Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292:2839–2848.
3. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:438–450.
4. Chung RT et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:451–459.
5. Laguno M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfecting patients. *AIDS*, 2004, 18:F27–F36.
6. Rockstroh JK et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 15, 192(6):992–1002.
7. Rockstroh JK et al. F12/4: influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EUROSIDA Cohort. *Ninth European AIDS Conference (EACS): 1st EACS Resistance and Pharmacology Workshop, Warsaw, 25–29 October 2003*.
8. Sherman KE et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:414–415.
9. Salmon-Ceron et al. Hospitalized HIV-HCV coinfecting patients. A French national survey made in June 2001. *Medecine et maladies infectieuses*, 2003, 33:78–83.
10. Saillour F et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine. *BMJ*, 1996, 313:461–464.
11. Hayashi PH et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Medical Virology*, 1991, 33: 177–180.
12. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clinical Liver Disease*, 2003, 7(1):179–194.
13. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S6–S9.
14. Quaglio GL et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10(5):394–400.
15. D'Oliveira A Jr et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12(3):330–332.
16. Chaix M-L et al. Homosexually transmitted HCV acute infection related to a clustered genotype 4 HCV in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. In: *Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, 22–25 February 2005 (Abstract 122).
17. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Interfamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7(2):93–103.
18. Jager J et al., eds. *Hepatitis C and injecting drug use: impact, costs and policy options*. Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2004 (EMCDDA Monographs).
19. Franciscus A. HCV Genotype and quasi-species. *HCSFACT Sheet*. Hepatitis C Support Project, 2006 (http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype_FS.pdf, accessed 28 February 2006).
20. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517–524.
21. Zeuzem S et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(2 Suppl.):3–10.
22. Salmon D et al. Therapeutic management of hepatitis and HIV infection in coinfecting patients: results of a survey performed before the 2005 Consensus Conference. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S2–S5.
23. Poynard T et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:257–265.
24. Grebely J et al. Effect of HIV coinfection on spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in the downtown Eastside of Vancouver. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24–27 July, 2005* (Abstract No. TuPe1.1C18).
25. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S28–S34.
26. Benhamou Y et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*, 1999, 30:1054–1058.
27. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S40–S43.
28. Thio CL et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38(2):575–577.
29. Van Asten L, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS*, 2004, 18(17):2319–2324.
30. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Safety*, 2005, 28(1):53–66.
31. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36(5 Suppl. 1):S65–S73.
32. Thomas D. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(Suppl. 1):S40–S43.
33. Fried MW et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(13):975–982.

34. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351(5):438–450.
35. Leruez-Ville M et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay: effectiveness and limits. *Journal of Medical Virology*, 1998, 55(1):18–23.
36. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646–649.
37. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344(7):495–500.
38. Friedman SL. Score Metavir Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *American Journal of Medicine*, 1999, 107(6B):27S–30S.
39. Kelleher TB, Afdha NL. Assessment of liver fibrosis in coinfecting patients. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S126–S131.
40. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 4(5):538–544.
41. Ce Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2):175–179.
42. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5):538–544.
43. Alberti A et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Coinfecting Patients. *Journal of Hepatology*, 2005, 42(5):615–624.
44. Hassan MM. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206–1213.
45. Samet JH et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antiviral Therapy*, 2005, 10(1):83–93.
46. European STD Guidelines. *International Journal of STD & AIDS*, 2001, 12(10) Supplement 3.
47. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005, 192(11):1880–1889.
48. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980, 52(1):99–112.
49. Hadziyannis SJ et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140(5):346–355.
50. Marrache F et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(4):421–428.
51. Vogel M et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(2):207–211.
52. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palm G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S (The ECC Jury). Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients, 21 March 2005. *Journal of Hepatology*, 2005, 42(5):615–624.
53. Perez-Olmeda M et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):1023–1028.
54. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach: 2003 revision*. Geneva, World Health Organization, 2004.
55. Patel SM et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 35(2):120–125.
56. Moreno A et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV-HCV coinfecting patients receiving didanosine. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:133–138.
57. Salmon-Ceron D et al. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *The Lancet*, 2001, 357:1803.
58. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV-HCV coinfection. *The Lancet* 2001, 357:280–281.
59. Mauss S. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*, 2004, 18(13):F21–25.
60. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12:1256.
61. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283:74–80.
62. Wit FW et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186:23–31.
63. Aceti A et al. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:41–48.
64. Torti C et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV coinfecting patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infectious Diseases*, 2005, 5:58.
65. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetic in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40:174–181.
66. Salmon D, Taburet AM. Antiretroviral agents in HIV-infected patients with cirrhosis. Actuality on HIV in 2005. *La Presse medicale*, 2005, 34, 10(Suppl. 1):S451–S52, 45.
67. Regazzi M et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfecting subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49(2):643–649.
68. Arribas JR et al. Lopinavir/Ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(3):280–287.

69. Veronese L et al. Single-dose pharmacokinetics of Amprenavir, a human Immunodeficiency Virus Type 1 protease inhibitor in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 821–826.
70. Dominguez S et al. The HEPADOSE Study: evaluation of protease inhibitors and non-nucleoside analogue plasma concentrations in HIV/HCV and HIV-infected patients. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio Janeiro, 24–27 July 2005* (Abstract No. WePp0305; <http://www.aegis.com/conferences/IASHIVPT/2005/WePp0305.pdf>, accessed 28 February 2006).
71. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15(Suppl.E):156–163.
72. Sulkowski MS et al. Epoetin alfa once weekly improves anaemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(4):504–506.
73. European Medicine Agency. Dosage adjustment of ribavirin Rebetol. London, 2006 (www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/H-246-PI-en.pdf, accessed 28 February 2006).
74. European Medicine Agency. Dosage adjustment interferon Pegasys and Viraferon Peg. London, 2006 (<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/pegasys/H-395-PI-en.pdf> and <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Viraferonpeg/H-329-PI-en.pdf>, accessed 28 February 2006).
75. Moncoucy X et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology and Clinical Biology*, 2005, 29(4):339–345.
76. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):1–9.
77. Hoofnagle JH. Hepatocellular carcinoma: summary and recommendations. *Gastroenterology*, 2004, 127:S319–S323.
78. Samonakis DN et al. Management of portal hypertension. *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80(949):634–641.
79. Vogt MW et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science*, 1987, 235:1376–1379.
80. Sim SM et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1998, 14:1661–1667.
81. Salmon-Ceron D et al. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST–ANRS HC1 trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1295–1304.
82. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S119–S125.
83. Baba M et al. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, 31:1613–1617.
84. Hoggard PG, et al. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1231–1236.
85. Balzarini J et al. Mechanisms of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266:21:509–514.
86. Harvie P et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'-dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996, 279:1009–1017.
87. Japour AJ et al. A phase-1 study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination of didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1996, 13:235–246.
88. Ungo JR et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157(6 Pt 1):1871–1876.
89. Yee D et al. Incidence of serious side-effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(11):1472–1477.
90. Hollingsworth RC et al. Serum HCV RNA levels assessed by quantitative NASBA: stability of viral load over time, and lack of correlation with liver disease. The Trent HCV Study Group. *Journal of Hepatology*, 1996, 25(3):301–306.
91. Forns X, Bukh J. Methods for determining the hepatitis C virus genotype. *Viral Hepatitis Reviews*, 1998, 4:1–19.
92. Wai CT et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38(2):518–526.
93. Forns X et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1):986–992.
94. Ziolk M et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005, 41(1):48–54.
95. Imbert-Bismut F et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*, 2001, 357(9262):1069–1075.
96. Castera L et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, 128(2):343–350.
97. Patel K et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*, 2004, 41(6):935–942.
98. Kelleher TB et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(1):78–84.
99. Rosenberg WM et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 2004, 127(6):1704–1713.
100. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA, Journal of the American Medical Association*, 1984, 252:1905–1907.
101. Babor TF et al. *AUDIT, the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care* (2nd ed.). Geneva, World Health Organization, 2001 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf, accessed 29 March 2006).
102. Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Current Opinion in Oncology*, 2002, 14:538–542.

103. Garcia-Samaniego J et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96:179–183.
104. Davila JA et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 2004, 127:1372–1380.
105. Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*, 2001, 3:421–430.
106. Daniele B et al. alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127:S108–S112.
107. Samuel D et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(1):3–6.
108. Tzakis AG et al. Transplantation in HIV + patients. *Transplantation*, 1990, 49:354–358.
109. Miro JM et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain: March 2005. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2005, 23(6):353–362.
110. Ragni MV et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(10):1412–1420.
111. Bhopale GM, Nanda RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2005, 32(3):146–153.
112. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*, 2005, 436(18):953–960.
113. Soriano V, Nunñez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV-HCV coinfecting patients. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, November 2006* [abstract LB-2].
114. Soriano V., Puoti M., Sulkowski M., et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV–HIV International Panel. *AIDS*, 2007, 21:1073–1089.

V. Эпидемиология и естественное течение гепатита В

1. Распространенность хронического гепатита В

В мире насчитывается примерно 400 млн людей, хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) и около миллиона ежегодно умирают от связанных с ВГВ-инфекцией заболеваний. Распространенность ВГВ среди населения в разных странах колеблется от 0,1 до 20% (1). Такой разброс обусловлен, в основном, разным возрастом, в котором происходит заражение. Риск перехода острой ВГВ-инфекции в хроническое заболевание с возрастом снижается: при перинатальном заражении он составляет 90%, для детей 1–5 лет – 25–50%, для детей старше 5 лет и взрослых – 1–5% (2).

Около 45% населения Земли живет в высоко эндемичных по хронической ВГВ-инфекции регионах, где поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) определяется у $\geq 8\%$ населения, 43% – в умеренно эндемичных (HBsAg определяется у 2–7% населения) и 12% – в низко эндемичных регионах (HBsAg определяется у 0,6–2%). К регионам с умеренной распространенностью относятся Восточная и Южная Европа, а также Российская Федерация, с низкой – Северная и Западная Европа (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность хронического гепатита В (2)

Регион	Распространенность носительства ВГВ	Основные пути передачи
Республики Средней Азии, некоторые страны Восточной Европы	Высокая ($\geq 8\%$)	Перинатальный В детстве (горизонтальный)
Страны Западной и Северной Европы	Низкая ($< 2\%$)	Половой При потреблении инъекционных наркотиков
Другие страны	Промежуточная (2–7%)	В раннем детстве (горизонтальный)

2. Пути передачи и факторы риска

ВГВ выявляется в крови и других биологических жидкостях (сперме, слюне, отделяемом носоглотки) и может передаваться половым путем либо при контакте с зараженной кровью или другими биологическими жидкостями. К четырем основным путям передачи относятся:

- половой;
- от матери ребенку во время родов;
- парентеральный (кровь–кровь);
- при контакте с другими инфицированными биологическими жидкостями.

Самый распространенный путь передачи ВГВ в мире – перинатальный. Если беременная женщины является носителем HBsAg (и, кроме того, HBeAg), риск заражения новорожденного и формирования у него носительства ВГВ составляет 90%. Каждый четвертый из зараженных перинатально детей впоследствии умирает от хронического заболевания печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (2). Среди других факторов риска передачи ВГВ следует отметить:

- переливание крови и/или продуктов крови;
- потребление инъекционных наркотиков, татуировки, другие манипуляции, связанные с повреждением кожи;
- незащищенные проникающие половые контакты, особенно анальные и вагинальные;
- трансплантация органов;
- работа в медицинских учреждениях;
- гемодиализ.

В странах с низкой распространенностью ВГВ-инфекции заболевание чаще всего встречается среди подростков и молодежи. В этих группах ВГВ-инфекция обычно передается половым путем и при потреблении инъекционных наркотиков (2).

3. Генотипы вируса

Известно семь основных генотипов ВГВ (А–G). В Европе чаще встречаются генотипы А и D. У пациентов, инфицированных этими генотипами ВГВ, наблюдается сходная частота сероконверсии по HBeAg и регистрируются сходные показатели заболеваемости и смертности, связанные с поражениями печени. Однако при инфицировании ВГВ генотипа А (сероконверсия по HBeAg) чаще наблюдается стойкая биохимическая и вирусологическая ремиссия заболевания, чем при заражении ВГВ генотипа D (3). Не обнаружено зависимости эффективности лечения пациентов ламивудином и адефовиrom от генотипа ВГВ, как это было установлено для интерферона (ИНФ).

4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВГВ и ВИЧ имеют общие пути передачи и сходные эндемичные регионы, однако контагиозность ВГВ примерно в 100 раз выше. В связи с этим более чем у 70% ВИЧ-инфицированных лиц обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной ВГВ-инфекции (2, 4). У мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), частота сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ выше, чем у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) или гетеросексуалов (5). Риск хронического гепатита В выше у ВИЧ-инфицированных, а также при врожденном или приобретенном иммунодефиците, вызванном лимфопролиферативными заболеваниями, иммуносупрессивной терапией или поддерживающим гемодиализом. Связанные с ВГВ-инфекцией заболевания печени, в том числе цирроз и его осложнения, у ВИЧ-инфицированных пациентов протекают тяжелее (6).

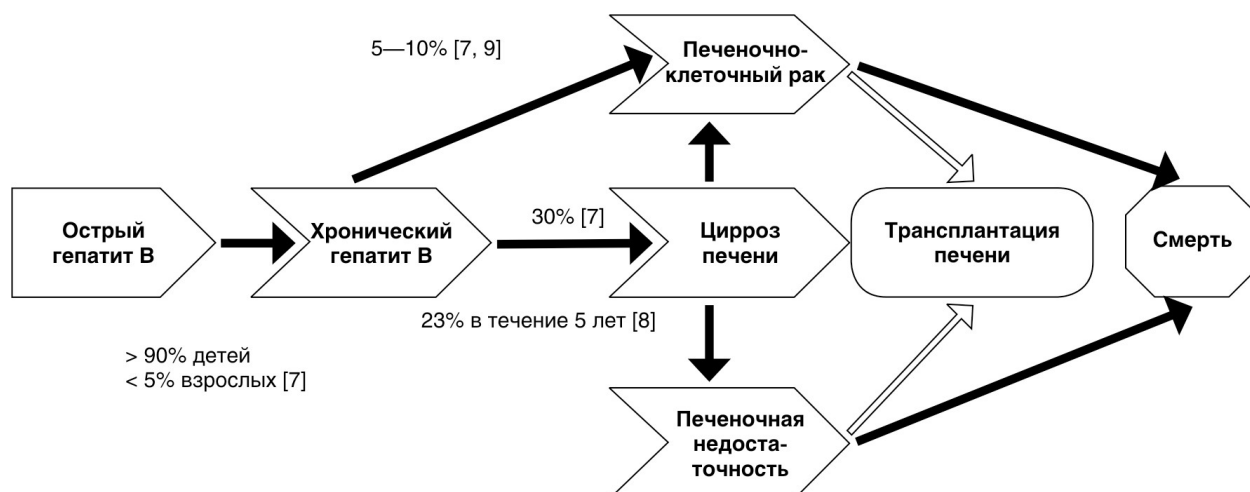
5. Естественное течение гепатита В

У 90–95% взрослых в результате острой ВГВ-инфекции формируется клеточный иммунный ответ на широкий спектр антигенов возбудителя. Это приводит к элиминации вируса и выработке защитных антител к HBsAg. Менее чем у 1% взрослых развивается молниеносный гепатит, у оставшихся 5–10% – хроническая ВГВ-инфекция (2).

5.1. Осложнения хронического гепатита В

У 30% пациентов с активным хроническим гепатитом В в среднем через 30 лет развивается цирроз печени. Примерно у каждого четвертого пациента с циррозом печени, обусловленным гепатитом В, в течение 5 лет развивается печеночная недостаточность, еще у 5–10% – рак печени. В отсутствие лечения около 15% больных циррозом печени умирают в течение 5 лет (рис. 1).

Рис. 1. Естественное течение хронической ВГВ-инфекции



ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

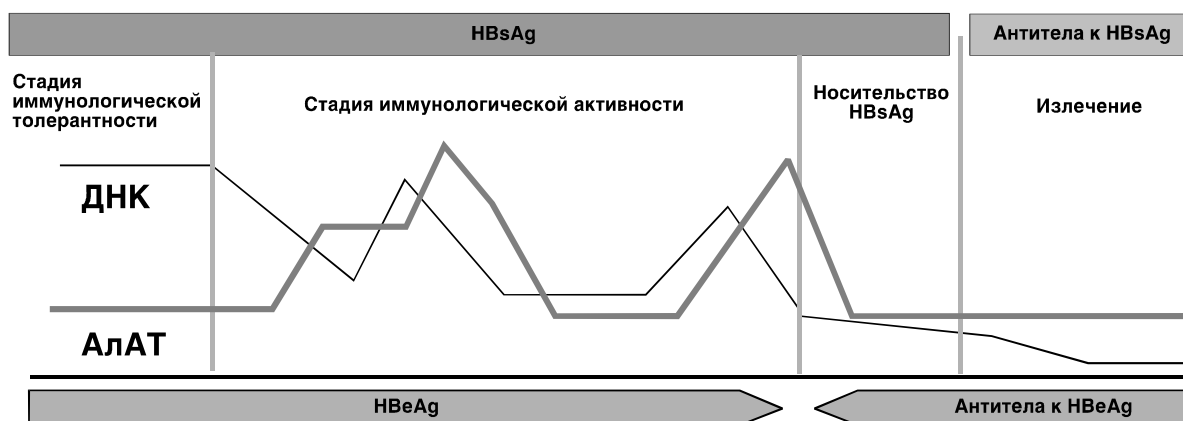
У части пациентов с хроническим гепатитом В развивается ГЦК. Риск возникновения ГЦК повышен у взрослых мужчин с циррозом печени, заразившихся гепатитом В в раннем детстве. В 60–90% случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени, но только у 5% больных циррозом возникает злокачественная опухоль. До 80% случаев злокачественных поражений печени в мире связаны с ВГВ. Без лечения (хирургическое, лучевая терапия, химиотерапия, чрескожная деструкция опухоли этанолом) медиана продолжительности жизни пациентов с ГЦК составляет менее 3 месяцев (2).

5.2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции

Хроническая ВГВ-инфекция, как правило, продолжается многие годы и проходит за это время несколько фаз (рис. 2 ниже) (2).

- Фаза иммунологической толерантности. Наблюдается у молодых лиц, у которых определяется HBeAg и высокая концентрация ДНК ВГВ (2×10^4 – 2×10^8 МЕ/мл), а активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) постоянно в норме.
- Фаза иммунологической активности. Хронический гепатит В, при котором HBeAg может, как определяться, так и не определяться, концентрация ДНК ВГВ умеренная (2×10^3 – 2×10^7 МЕ/мл) при постоянно повышенной активности АлАТ. Временами отмечаются клинические проявления заболевания.
- Нерепликативная фаза соответствует неактивному носительству HBsAg. Оно возникает после спонтанного или обусловленного лечением исчезновения HBeAg и появления антител к нему (сероконверсия по HBeAg). Концентрация ДНК ВГВ обычно $< 2 \times 10^3$ МЕ/мл (часто вообще не определяется), активность АлАТ в норме или слегка повышена. У небольшого числа хронических носителей инфекции (до 1% в год) видимо происходит спонтанное излечение, и у них перестает определяться HBsAg (7).

Рис. 2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции (2)



АлАТ – аланинаминотрансфераза; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; HBeAg – антиген е ВГВ; HBsAg – поверхностный антиген ВГВ.

У взрослых ВГВ-инфекция обычно протекает следующим образом:

- ранняя репликативная фаза – хронический активный гепатит В, при котором определяется HBeAg;
- поздняя низкорепликативная или нерепликативная фаза – сероконверсия по HBeAg;
- ремиссия или «инактивация» заболевания печени.

Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg (появление антител к HBeAg) обычно сопровождается:

- снижением уровня ДНК ВГВ (<19 МЕ/мл или <105 копий/мл);
- нормализацией активности печеночных ферментов;
- разрешением некрвоспалительного процесса в ткани печени (по результатам гистологического исследования биоптатов).

Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5–20% в год. В некоторых случаях при этом возникают мутации в области генома пре-С, которые приводят к нарушению продукции HBeAg и появлению так называемых «ускользающих» вариантов ВГВ. Мутантные вирусы с изменениями в участках генома пре-С и С появляются в условиях селективного иммунного прессинга и сохраняют способность активно реплицироваться (8). Пациенты с инфекцией такого типа – хронический гепатит В без HBeAg – идентифицируются по наличию антител к HBeAg и высокой концентрации ДНК ВГВ в отсутствие HBeAg. Такая специфическая инфекция чаще всего встречается в Восточной Азии и Южной Европе, поскольку там шире распространены генотипы ВГВ, не относящиеся к генотипу А и в большей степени склонные к мутированию.

6. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГВ-инфекции

6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГВ-инфекции

- У ВИЧ-инфицированных пациентов гепатит В встречается чаще и протекает тяжелее (6, 9).
- У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ некрвоспалительные процессы в ткани печени обычно менее выражены. Однако активная репликация ВГВ усугубляет развитие фиброза и повышает риск развития цирроза (в 4,2 раза чаще); при этом быстрее наступает терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП).
- У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени ГЦК возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Кроме того,

при сочетанной инфекции чаще наблюдаются многоочаговые поражения печени (10).

- ВИЧ-инфекция, особенно сопровождающаяся тяжелым иммунодефицитом, по видимому, повышает у пациентов риск реактивации гепатита В после сероконверсии по HBsAg (антитела к HBsAg обнаруживают у 60–70% ВИЧ-инфицированных) (11).
- При сочетанной инфекции ВИЧ-1 и ВГВ, особенно при малом числе лимфоцитов CD4, повышается риск смерти от заболеваний печени.

6.2. Влияние ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции

- В большинстве клинических исследований, в которых диагностическим критерием хронической ВГВ-инфекции считалось наличие HBsAg, не удалось обнаружить влияния ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции. (6).
- Однако при сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ возрастает риск заболеваемости и смертности, связанных с поражениями печени, а также более выражена гепатотоксичность на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) и после одновременного прекращения АРТ и лечения гепатита В.

VI. Выявление ВГВ и ВИЧ

1. Оценка риска инфицирования ВГВ и диагностика гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статуса

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть:

- обследованы на наличие HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев указывает на хронический гепатит В);
- обследованы на наличие антител к HBcAg;
- проверены на проведенную в прошлом вакцинацию против гепатита В (определяются антитела к HBsAg).

Наличие только антител к HBcAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о латентной инфекции. В этих редких случаях рекомендуется провести определение ДНК ВГВ (см. ниже).

1.2. Оценка тяжести гепатита В

Дальнейшие исследования проводят для принятия решения о лечении гепатита. Тяжесть гепатита оценивают на основании данных клинического и лабораторного исследования.

1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени

Необходимо выявить признаки и симптомы поражения печени. От наличия или отсутствия клинических признаков цирроза печени зависит тактика лечения пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ. Клинические признаки цирроза печени:

- «сосудистые звездочки»;
- «пальмарная эритема»;
- гинекомастия;
- изменение размеров и формы печени;
- спленомегалия;
- пальцы в виде барабанных палочек;
- расширенные вены передней брюшной стенки;
- симптомы печеночной недостаточности (асцит, желтуха, энцефалопатия, склонность к кровотечениям и т.д.).

Тяжесть поражения печени и прогноз при циррозе легко оценить по шкале Чайлд–Пью, позволяющей прогнозировать выживаемость (таблица 2):

- класс А (5–6 баллов) → компенсированный цирроз печени;
- класс В (7–9 баллов) → компенсированный цирроз печени;
- класс С (10–15 баллов) → декомпенсированный цирроз печени.

Таблица 2. Классификация по Чайлд–Пью

Клинические и биохимические параметры	Баллы		
	1	2	3
Билирубин	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Альбумин	>3,5 г/дл	2,8–3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Асцит	Отсутствует	Умеренный ^а	Выраженный/стойкий ^б
Энцефалопатия	Отсутствует	Легкая и среднетяжелая (I–II стадия)	Тяжелая (III–IV стадия)

Протромбиновое время^a	>60%	40–60%	<40%
---	------	--------	------

^a Поддается лечению; ^b плохо поддается лечению; ^b в некоторых европейских странах теперь заменено на международное нормализованное отношение (МНО) со следующими значениями для классификации по Чайлд–Пью: МНО <1,70 = 1 балл; 1,71–2,20 = 2 балла; >2,20 = 3 балла.

Источник: Pugh RNH et al., 1973 (12)

1.2.2. Активность АЛАТ

- Предпочтительно исследовать активность АЛАТ несколько раз, так как этот показатель подвержен значительным колебаниям.
- Повышение активности АЛАТ указывает на воспалительный процесс в печени.
- Если активность АЛАТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, повышается риск цирроза печени.
- Нормальная активность АЛАТ не исключает прогрессирование гепатита, особенно у пациентов, у которых не обнаруживается HBeAg.
- Активность печеночных ферментов следует определять регулярно. При нормальной активности АЛАТ исследование проводят 1 раз в 6 месяцев. Если повышение активности печеночных ферментов сохраняется в течение хотя бы 3 месяцев, показано лечение гепатита В.

1.2.3. Определение HBeAg

- У пациентов с HBeAg, независимо от активности АЛАТ, концентрация ДНК ВГВ почти всегда высокая.
- Прогрессирование заболевания печени возможно и в отсутствие HBeAg.
- В обоих случаях показано качественное и количественное определение ДНК ВГВ, так как результаты серологических тестов вместе с концентрацией ДНК ВГВ могут определять тактику лечения. При ограниченных возможностях в первую очередь определяют концентрацию ДНК ВГВ.

1.2.4. Концентрация ДНК ВГВ

- Результаты исследования следует выражать в международных единицах (МЕ) на миллилитр (1 МЕ в зависимости от метода исследования равна 5,4–5,8 копий/мл). Эта единица измерения стандартизирована ВОЗ для количественного определения ДНК ВГВ. Результаты можно выражать также в виде десятичного логарифма (\log_{10}) МЕ/мл. Это позволяет точно определить исходную концентрацию ДНК и оценить изменения этого показателя в ходе лечения.
- Если первоначальная концентрация ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, особенно при наличии повышенной активности АЛАТ или других признаков нарушения функции печени, исследование повторяют, по крайней мере, 1 раз в полгода. Это необходимо, поскольку у таких пациентов концентрация ДНК ВГВ может значительно колебаться.
- Разные методы определения ДНК ВГВ дают разные абсолютные результаты, следовательно, основанные на них показания к лечению являются только ориентировочными.
- В процессе наблюдения у каждого конкретного пациента используют какой-то один метод определения ДНК ВГВ. Если планируется использовать другой метод, необходимо хотя бы дважды провести параллельные исследования старым и новым методом.
- Если при первичной лабораторной диагностике обнаружены только антитела к HBeAg, это может свидетельствовать о наличии латентной ВГВ-инфекции (таблица №3). Диагноз латентной инфекции обычно ставится при наличии ДНК ВГВ в очень малых количествах, которые можно определить только высокочувствительными ме-

тодами, и отсутствии HBsAg. Латентная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается чаще, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ, но ее клиническое значение неизвестно. Данных, указывающих на необходимость активного выявления или лечения латентной ВГВ-инфекции, пока нет.

Таблица 3. Классификация хронической ВГВ-инфекции в зависимости от результатов лабораторных исследований (13)

	HBsAg	Анти-HBs*	Анти-HBc**	HBeAg	Анти-HBe***	ДНК ВГВ
Хронический активный гепатит В						
HBeAg определяется	+	–	+	+	–	+
HBeAg не определяется ^a	+	–	+	–	+	+
Латентная ВГВ-инфекция	–	–	+	–	+	+ ^b
Состояние неактивного носительства HBsAg	+	–	+	–	+	–

^a Мутации в пре-С участке.

^b Выявляется только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

* Анти-HBs – антитела к HBsAg; ** Анти-HBc – антитела к HBcAg; *** Анти-HBe – антитела к HBeAg

- Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией, у которых HBeAg не определяется, отличаются от неактивных носителей ВГВ тем, что у них концентрация ДНК ВГВ $>10^4$ копий/мл (>2000 МЕ/мл), повышена активность АлАТ, и отмечаются некровоспалительные изменения в печени. Согласно литературным данным, при таком HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В особенно высок риск прогрессирования фиброза печени (14, 15). И, наоборот, у неактивных носителей HBsAg ДНК ВГВ, как правило, не определяется.

1.2.5. УЗИ и другие исследования

С помощью УЗИ печени (если возможно, предпочтительно дуплексное) можно выявить:

- цирроз печени (изменение размеров и формы органа);
- жировую дистрофию печени (повышение эхогенности);
- возможно, ранние стадии ГЦК (чаще одиночный узел, реже множественные поражения).

По возможности у пациентов с циррозом печени проводят также:

- определение уровня α -фетопротеина сыворотки (маркер ГЦК);
- эзофагогастродуоденоскопию для выявления варикозного расширения вен пищевода (риск кровотечения).

При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β -адреноблокаторы – чаще всего пропранолол в дозе, позволяющей снизить частоту сердечных сокращений, по крайней мере, на 25–30% (может потребоваться доза 40–160 мг в сутки) (16).

1.2.6. Гистологическое исследование

Биопсия печени имеет ряд преимуществ:

- широкая доступность;
- возможность выявления и оценки тяжести некроза, воспаления и фиброза;
- возможность исключения других причин поражения печени (оппортунистические инфекции, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, жировая дистрофия и т. д.);

- возможность оценки состояния печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени, у которых активность АлАТ сыворотки в норме.

Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза – две основные гистологические характеристики, которые учитываются в предложенных классификациях хронического гепатита. Оценка результатов биопсии печени с помощью системы METAVIR (табл. 4) дает воспроизводимые результаты при оценке выраженности фиброза, воспроизводимость показателей воспаления несколько хуже. В двух третях случаев оценки выраженности фиброза и активности гепатита согласуются друг с другом.

Таблица 4. Активность и стадия фиброза по классификации Metavir (17)				
Оценка активности (A)				
		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Выраженный (3)	A3	A3	A3

A0 = отсутствие активности; A1 = минимальная активность; A2 = умеренная активность; A3 = высокая активность; на основании гистологии.

Таблица 4а.
Оценка фиброза (F)
F0: портальный фиброз отсутствует
F1: звездчатый портальный фиброз без септ
F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы без цирроза
F4: цирроз
Источник: Simmonds et al., 1996 (18).

Выраженность фиброза можно достаточно точно оценить с помощью неинвазивных методов, например исследования маркеров фиброза в сыворотке (FibroTest™) или ультразвуковой эластографии печени (FibroScan™). Эти методы, если они доступны, могут применяться вместо биопсии печени (19–22) (табл. 4а выше).

В разделе III ниже приведен алгоритм диагностики ВГВ-инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также схемы лечения для пациентов с сочетанной инфекцией.

1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени

Решение о начале лечения ВГВ-инфекции не требует проведения гистологической оценки у всех пациентов. В частности, вопрос о начале лечения ВГВ-инфекции можно рассматривать без биопсии, если:

- имеются клинические признаки цирроза печени;
- число CD4+лимфоцитов <350/мкл и имеются показания к АРТ (см. раздел III.3.1 ниже);
- концентрация ДНК ВГВ $\geq 20\,000$ МЕ/мл при наличии HBeAg или ≥ 2000 при отсутствии HBe-антигена;
- клинические признаки цирроза отсутствуют, число CD4+лимфоцитов >350/мкл, активность АлАТ более чем вдвое превышает верхнюю границу нормы.

2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

2.1. Психические расстройства

- Психические расстройства не являются противопоказанием к лечению ВГВ-инфекции.
- Перед назначением ИФН необходимо убедиться в отсутствии психических расстройств. Пациентам с острыми психическими расстройствами ИФН не назначают. При среднетяжелой или тяжелой депрессии лечение откладывают до тех пор, пока состояние больного не улучшится.

2.2. Злоупотребление алкоголем

- При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем (см. рекомендации «*Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией Гепатит С и ВИЧ-инфекция*», Приложение 3).
- Потребление больших количеств (≥ 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) алкоголя ведет к прогрессированию фиброза печени у пациентов с ВГВ-инфекцией, который может быть выявлен при биопсии печени, независимо от наличия других прогностических факторов. Такое количество алкоголя соответствует 5 или более стандартным порциям алкоголя в сутки (одна стандартная порция содержит примерно 10 г чистого спирта и соответствует 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков).
- Имеются данные о том, что потребление алкоголя в количестве ≥ 80 мл/сут и хронические инфекции, вызванные ВГВ и вирусом гепатита С (ВГС), взаимно усиливают повреждающее действие на ткань печени (синергическое действие) (23).
- Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве > 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГВ, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при гепатитах В и С, а также снижает эффективность лечения и приверженность к нему.
- Злоупотребление алкоголем – относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов этих препаратов (24).
- Пациентам необходима психологическая, социальная и медицинская помощь для того, чтобы они прекратили прием алкоголя или снизить его количество до < 10 г/сут в пересчете на чистый спирт.

2.3. Потребление наркотиков

- Заместительная терапия опиоидами не является противопоказанием для лечения вирусных гепатитов.
- Вопрос о лечении ВГВ-инфекции у ПИН должен решаться индивидуально.
- Таким пациентам необходима комплексная психологическая и социальная поддержка.

2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

При сборе анамнеза обращают особое внимание на заболевания и состояния, которые могут способствовать прогрессированию поражения печени. Определяют наличие других вирусных заболеваний печени, туберкулеза (ТБ) и беременности. При хронической ВГВ-инфекции, особенно у ПИН, проводят определение серологических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита D (ВГD). Если на фоне лечения ВГВ-инфекции активность АЛАТ остается повышенной, к антиретровирусным препаратам (АРВ-

препаратам) можно добавить ПЕГ-ИФН, но эффективность и переносимость такой комбинации при гепатите В у ВИЧ-инфицированных не установлена (25).

3. Оценка риска ВИЧ-инфекции и ее диагностика у пациентов с ВГВ-инфекцией

Всем пациентам с ВГВ-инфекцией предлагают пройти тестирование на ВИЧ и соответствующее консультирование, поскольку пути передачи ВИЧ и ВГВ совпадают, а ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита В. Врач должен объяснить пациенту причины, по которым ему предлагают это исследование, и подчеркнуть его важность для выбора правильной тактики лечения. Однако пациент имеет право отказаться от тестирования на ВИЧ.

Первичная оценка ВИЧ-статуса должно включать:

- дотестовое консультирование;
- серологические тесты для определения антител к ВИЧ (обычно ИФА и/или экспресс-тесты) с последующим подтверждением положительного результата методом иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование, независимо от его результата, включающее рекомендации по снижению поведенческого риска передачи ВИЧ.

Определение тактики ведения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ требует углубленного клинического обследования. Более подробная информация представлена в рекомендациях *«Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»*.

VII. Ведение пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ

По результатам клинического и лабораторного исследований пациентов можно разделить на три группы:

1. лечение гепатита В или ВИЧ-инфекции не требуется;
2. нужно лечить только гепатит В;
3. нужно лечить только ВИЧ-инфекцию или оба заболевания.

Основной вопрос при лечении пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ – когда начинать лечение каждого из заболеваний. При принятии решения основываются на анализе следующих параметров:

- концентрация ДНК ВГВ;
- тяжесть заболевания печени;
- число CD4+лимфоцитов и показания к АРТ;
- противопоказания.

Лечение ВГВ-инфекции, независимо от числа CD4+лимфоцитов, показано при наличии признаков активного заболевания печени (высокая активность АлАТ, высокая концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови, наличие некровоспалительных изменений или фиброза по данным биопсии печени).

1. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении

Лечение не требуется при наличии следующих условий:

- число CD4+ лимфоцитов ≥ 350 /мкл;
- отсутствие клинических симптомов вторичных заболеваний;
- легкая или не прогрессирующая форма гепатита В (ДНК ВГВ $< 20\,000$ МЕ/мл при наличии HBeAg или ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл в отсутствие HBeAg; активность АлАТ в норме; отсутствие тяжелого поражения печени по данным биопсии).

Поскольку неотложное лечение не требуется, ограничиваются тщательным наблюдением, включающим:

- определение числа CD4+лимфоцитов каждые 3–6 месяцев;
- клиническое обследование для исключения симптомов ВИЧ-инфекции каждые 3–6 месяцев;
- при неактивной ВГВ-инфекции определение активности АлАТ каждые 6 месяцев (реактивация гепатита возможна даже после многолетней ремиссии), а также определение уровня α -фетопротейна или УЗИ печени для исключения ГЦК.
- при наличии HBeAg, повышенной активности АлАТ и компенсированной функции печени наблюдение в течение 3–6 месяцев перед началом лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по HBeAg.

2. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита В

Лечение только гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ показано в следующих случаях:

- число CD4+лимфоцитов > 350 /мкл;
- отсутствие клинических симптомов вторичных заболеваний;
- концентрация ДНК ВГВ $\geq 20\,000$ МЕ/мл при наличии HBeAg или ДНК ВГВ ≥ 2000 МЕ/мл в отсутствие HBeAg;

- клинические проявления цирроза печени при определяемой концентрации ДНК ВГВ (>200 МЕ/мл);
- гистологические признаки активного гепатита [оценка по системе METAVIR \geq A2 (активность) или \geq F2 (фиброз)] либо постоянно повышенная активность АлАТ в отсутствие других причин ее повышения.

2.1. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ (дозы и схемы)

Широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний эффективности лечения гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ не проводилось. Рекомендации по лечению и наблюдению должны основываться на имеющемся опыте и на данных о лечении пациентов с ВГВ-моноинфекцией.

Для лечения гепатита В рекомендуется использовать следующие препараты – пегилированный ИФН (ПЕГ-ИФН) α -2a, стандартный ИФН α -2a или α -2b, адефовир, энтекавир, телбивудин.

2.1.1. ПЕГ-ИФН

Показано, что применение ПЕГ-ИФН наиболее эффективно при наличии у пациента HBeAg, активности АлАТ, более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы, низкой концентрации ДНК ВГВ и генотипе А ВГВ. ПЕГ-ИФН становится стандартным препаратом для лечения гепатита В и является препаратом выбора у пациентов с указанными выше характеристиками и числом CD4+лимфоцитов >500/мкл.

Дозы и режим введения ПЕГ-ИФН α -2a (2б):

- 180 мкг в неделю в течение 48 недель, независимо от наличия или отсутствия HBeAg и антител к нему.
- В Российской Федерации для лечения больных хроническим гепатитом В зарегистрирован также пегилированный ИФН α -2b в дозе 1,5 мкг/кг/неделя.

Противопоказания

Абсолютные:

- беременность и кормление грудью;
- декомпенсированное заболевание печени (в связи с повышением риска тромбоцитопении, смерти от печеночной недостаточности или сепсиса);
- психическое расстройство в отсутствие лечения;
- выраженная лейкопения или тромбоцитопения;
- нестабильная стенокардия, сахарный диабет или артериальная гипертония;
- заболевание, сопровождающееся судорогами, в отсутствие лечения.

Относительные:

- аутоиммунные заболевания (например, псориаз, ревматоидный артрит);
- депрессия или психические заболевания в анамнезе.

2.1.2. Адефовир

При использовании адефовира (нуклеотидный аналог) наблюдается быстрое и эффективное подавление репликации ДНК ВГВ. При небольшой продолжительности лечения устойчивость к адефовиру наблюдается очень редко (3% через 2 года). Однако недавно показано, что после 5 лет монотерапии адефовиром частота устойчивости возросла до 28% (27). Адефовир назначают по 10 мг внутрь 1 раз в сутки (28). На территории Российской Федерации препарат адефовир не зарегистрирован.

2.1.3. Энтекавир

В соответствии с международными рекомендациями больным сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ показана терапия энтекавиром. У больных сочетанной патологией ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом В суточная доза энтекавира составляет 1,0 мг вне зависимости от чувствительности ВГВ к ламивудину. Продолжительность терапии энтекавиром не установлена (29). В 2007 г. были опубликованы данные о появлении мутации ВИЧ в кодоне M184V обратной транскриптазы, вследствие которой развивается резистентность ВИЧ к ламивудину и другим антиретровирусным препаратам (53,54,55,56). В связи с полученными данными не рекомендуется применять препарат энтекавир для лечения хронического гепатита В у больных инфекцией ВИЧ, не получающих ВААРТ. Больным сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ назначение энтекавира, в первую очередь, показано при наличии устойчивости ВГВ к ламивудину. Энтекавир назначают в качестве 4-го препарата, дополнительно к ВААРТ.

2.1.4. Телбивудин

Телбивудин, синтетический тимидиновый нуклеозидный аналог, блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В (ВГВ). Телбивудин обладает специфичной антивирусной активностью против ВГВ. Препарат не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая вирус иммунодефицита человека. Телбивудин в дозе 600 мг/сут в течение 52 недель у 75.3% HBeAg-положительных пациентов приводит к снижению ДНК ВГВ $<5 \log_{10}$ копий/мл, нормализации уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), исчезновению HBeAg. По данным биопсии снижение выраженности воспаления при отсутствии признаков прогрессирования фиброза отмечалось у 71% больных, получавших телбивудин.

Снижение уровня ДНК ВГВ ниже границы чувствительности (менее 300 копий/мл) при применении телбивудина в дозе 600 мг/сут в течение 52 недель отмечалось у 60.0% HBeAg-положительных и у 88.3% HBeAg-негативных пациентов. Развитие генотипической устойчивости к телбивудину наблюдалось у 3.0% HBeAg-положительных и 2.1% HBeAg-негативных пациентов. У больных с подтвержденной резистентностью к телбивудину также отмечалось уменьшение концентрации АЛТ и ДНК ВГВ по сравнению с исходным уровнем, однако у части этих пациентов терапевтическое действие препарата было менее выраженным (57,58,59).

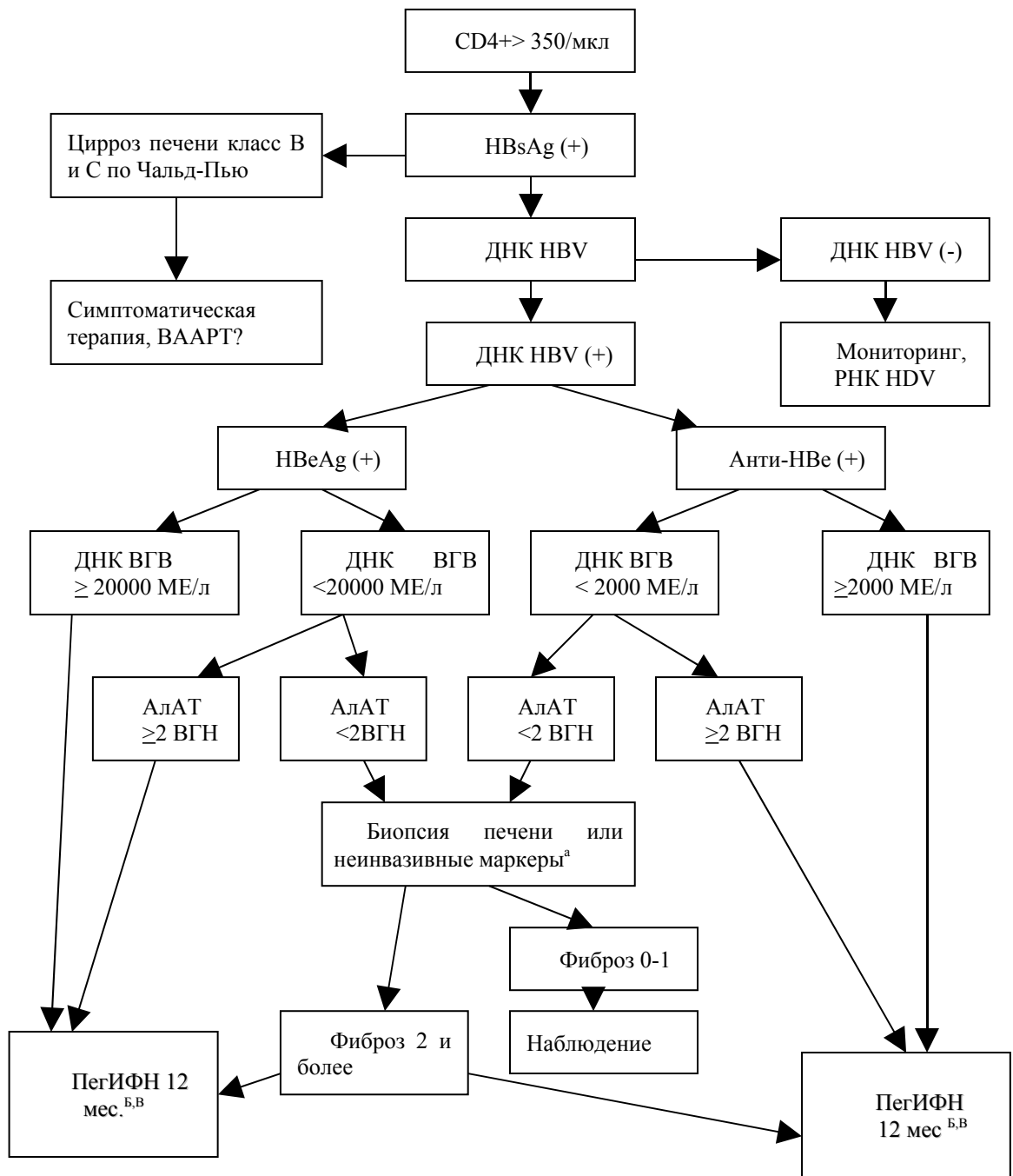
Для лечения хронического гепатита В рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В настоящее время исследования по эффективности и безопасности лечения хронического гепатита В препаратом телбивудин у больных ВИЧ-инфекцией еще не завершены.

2.2. Алгоритм диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ

2.2.1. Алгоритм

Этот подход основан на определении ДНК ВГВ (при отсутствии клинических признаков цирроза печени, класс А по классификации Чальда-Пью) и уровня активности АЛТ (рисунок 3.).

Рис. 3. Алгоритм 1



^а Неинвазивные маркеры: FibroTest (сывороточные маркеры), FibroScan (метод визуализации).

^б ПЕГ-ИФН является препаратом выбора у пациентов сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, не нуждающихся в АРТ. Если ПЕГ-ИФН недоступен, у пациентов с числом CD4+лимфоцитов 350–500/мкл можно рассмотреть начало ВААРТ.

^в Преждевременное начало ВААРТ может приводить к появлению побочных эффектов и развитию устойчивости ВИЧ к ламивудину; это может создавать проблемы при проведении ВААРТ в будущем.

2.2.2. Тактика лечения пациентов сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ при декомпенсированном циррозе печени (29)

- При декомпенсированном циррозе печени лечение должно быть длительным, скорее всего, пожизненным, поскольку усиление репликации вируса после прекращения лечения может привести к быстрому клиническому ухудшению.
- Адефовир безопасен при декомпенсированном циррозе печени, и его применение часто сопровождается заметным клиническим улучшением. Однако длительное (в течение 5 лет) применение адефовира в 28% случаев приводит к развитию устойчивости к препарату у пациентов с моноинфекцией ВГВ. В связи с этим во время лечения этим препаратом рекомендуется каждые 6 месяцев определять концентрацию ДНК ВГВ, чтобы вовремя выявить развитие устойчивости. Если концентрация ДНКВГВ возросла более чем в 10 раз, следует провести генотипирование. ИФН при декомпенсированном циррозе печени противопоказан из-за плохой переносимости препарата.
- Возможно раннее назначение ВААРТ (при количестве CD4-лимфоцитов > 350 клеток/мкл) с включением в схему ламивудина. Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени (См. раздел 3.1.3.).

3. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний

Для таких пациентов схемы лечения выбирают с учетом того, что некоторые АРВ-препараты, например ламивудин и тенофовир (препарат тенофовир не зарегистрирован на территории РФ), активны как в отношении ВГВ, так и в отношении ВИЧ (30—32).

3.1. Рекомендации по лечению гепатита В

3.1.1. Пациенты с числом CD4+лимфоцитов 200–350 клеток/мкл и клиническими симптомами ВИЧ-инфекции

Решение о лечении ВГВ-инфекции у таких пациентов основывается в основном на наличии ДНК ВГВ.

- При наличии ДНК ВГВ в схему ВААРТ включают ламивудин в стандартной дозе для лечения ВИЧ-инфекции (150 мг 2 раза в сутки).
- При развитии резистентности ВИЧ к ламивудину, но сохранении к нему чувствительности ВГВ необходимо учитывать высокую вероятность обострения ВГВ при замене ламивудина другим НИОТ (в отсутствие тенофовира). В этой ситуации, возможно, использование следующей тактики: 1. подбор препаратов в схему ВААРТ на основе исследования резистентности ВИЧ, при этом, в качестве 4 препарата оставить ламивудин, к которому сохранена чувствительность ВГВ; 2. в качестве 4 препарата вместо ламивудина назначить телбивудин или энтекавир.

3.1.2. Пациенты с числом CD4+лимфоцитов <200 клеток/мкл

Если число CD4+лимфоцитов <200/мкл, высок риск тяжелого обострения гепатита В (вплоть до летального исхода) вследствие развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне ВААРТ. В этом случае, независимо от показаний к лечению гепатита В, схема ВААРТ должна включать ламивудин.

3.1.3. ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническими проявлениями цирроза печени

- Клинически выраженный цирроз печени является абсолютным показанием к лечению.
- Пороговое значение ДНК ВГВ для начала лечения гепатита В ниже, чем у пациентов без цирроза (>200 МЕ/мл, то есть как только начинает определяться).
- При компенсированном циррозе печени не существует противопоказаний к применению каких-либо препаратов.
- При декомпенсированном циррозе печени показано паллиативное лечение.
- У пациентов с циррозом необходимо периодически проводить клиническое обследование, исследование функции печени и определение концентрации препаратов в сыворотке.
- Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени. Если это невозможно, необходимо избегать назначения диданозина и ставудина и тщательно наблюдать за пациентами, получающими схемы с ингибиторами протеазы (ИП). Рекомендации по подбору доз АРВ-препаратов у пациентов с терминальной стадией заболевания печени (ТСЗП) представлены в рекомендациях «Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией Гепатит С и ВИЧ-инфекция».

3.2. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции

3.2.1. Начало ВААРТ

ВААРТ у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями, разработанными для пациентов с моноинфекцией ВИЧ (таблица №5). Более подробная информация представлена в рекомендациях «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

Число CD4+ лимфоцитов и клинические симптомы вторичных заболеваний	Рекомендации
Абсолютные:	
CD4+ <200 клеток/мкл или наличие клинических симптомов (стадии 2В, 4А, 4Б или 4В, фаза прогрессирования)	ВААРТ
Относительные:	
При отсутствии клинических симптомов CD4+ 200–350 клеток/мкл или CD4+ 351–500 клеток/мкл при вирусной нагрузке ВИЧ >100 000 копий/мл	ВААРТ показана при высокой вирусной нагрузке, быстром снижении числа CD4+лимфоцитов; лечение следует начинать до того, как число CD4+лимфоцитов упадет <200 клеток/мкл.

3.2.2. Схемы ВААРТ первого ряда

	Схема ВААРТ	Комбинация препаратов		
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин	Ламивудин	Эфавиренз ^в
Альтернативные схемы первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин или Фосфазид ^а или Ставудин ^б	Ламивудин	Эфавиренз ^в
	2 НИОТ + 1 ИП усиленный	Зидовудин или Фосфазид ^а или Ставудин ^б	Ламивудин	Лопинавир/ритонавир

^a Лечение фосфазидом показано при снижении уровня гемоглобина (но не ниже 95 г/л) или нейтрофилов (но не ниже 1000 клеток/мкл).

^b Лечение ставудином показано при снижении уровня гемоглобина (ниже 95 г/л) или нейтрофилов (ниже 1000 клеток/мкл). Использование ставудина может привести к стеатозу печени.

^в Противопоказан беременным женщинам (особенно в 1 триместре беременности). Не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность и пациентам, работающим по ночам.

3.2.3. Схемы ВААРТ второго ряда

Таблица 7. Схемы ВААРТ второго ряда для пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ	
Применявшаяся схема первого ряда	Рекомендуемая схема второго ряда
Эфавиренз (или невирапин) + зидовудин (или фосфазид или ставудин) + ламивудин*	Атазанавир (или атазанавир+ритонавир) + абакавир + диданозин
Атазанавир + зидовудин (или фосфазид или ставудин) + ламивудин*	Эфавиренз (или лопинавир+ритонавир) + абакавир + диданозин
Лопинавир+ритонавир + зидовудин (или фосфазид или ставудин) + ламивудин*	Эфавиренз (или дарунавир+ритонавир) + абакавир + диданозин

Примечание: В схемы ВААРТ второго ряда необходимо включать ламивудин для лечения гепатита В.* При развитии резистентности ВИЧ к ламивудину, но сохранении к нему чувствительности ВГВ необходимо учитывать высокую вероятность обострения ВГВ при замене ламивудина другим НИОТ (в отсутствие тенофовира). В этой ситуации, возможно, использование следующей тактики: 1. подбор препаратов в схему ВААРТ на основе исследования резистентности ВИЧ, при этом, в качестве 4 препарата оставить ламивудин, к которому сохранена чувствительность ВГВ; 2. в качестве 4 препарата вместо ламивудина назначить телбивудин или энтекавир.

3.3. Пациенты с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, инфицированные устойчивыми к ламивудину штаммами ВГВ

- У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ устойчивость к ламивудину развивается быстрее даже при назначении препарата в высоких дозах (300 мг/сут). После 2 и 4 лет лечения она наблюдается почти у 50 и 90% больных соответственно (36, 37).
- При подозрении на устойчивость к ламивудину проводят соответствующие лабораторные исследования (38, 39). Если это невозможно, устойчивость диагностируют по росту концентрации ДНК ВГВ в крови (более чем в 10 раз при соблюдении режима лечения). При выявлении устойчивости к ламивудину к схеме ВААРТ добавляют энтекавир в дозе 1,0 г в сутки (40–42).

4. Наблюдение и оценка эффективности лечения у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ

4.1. Критерии эффективности лечения гепатита В

Лечение считается эффективным, если достигается:

- устойчивая нормализация уровня АлАТ;
- стойкое подавление репликации ДНК ВГВ [снижение концентрации, по крайней мере, в 10 раз через 3 месяца лечения и до неопределяемых значений (<200 МЕ/мл) в последующем] (43);
- устойчивая сероконверсия по HBeAg у пациентов, у которых он изначально определялся. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и при лечении нуклеотидными или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) это явление наблюдается очень редко.

4.1.1. Мониторинг концентрации ДНК ВГВ

См. таблице №8. Следует также отметить, что:

- При наличии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ <20 000 МЕ/мл, а также в отсутствие HBeAg и при концентрации ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл определение ДНК ВГВ необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев.

- Во время лечения (включая назначение АРВ-препаратов с двойной активностью) начальным ответом считается снижение концентрации ДНК ВГВ, по крайней мере, в 10 раз в течение первых 1–3 месяцев. Затем концентрацию ДНК ВГВ определяют 1 раз в 3 месяца или, если это невозможно, по крайней мере, 1 раз в 6 месяцев.
- Если концентрация ДНК ВГВ возросла в 10 раз и более при соблюдении пациентом режима лечения, следует заподозрить развитие устойчивости. По возможности наличие устойчивости подтверждают соответствующими исследованиями.

		До лечения	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Эффективность	АлАТ	+		+	+	+	
	ДНК ВГВ	+			+	+(если возможно)	+

4.1.2. Мониторинг активности АлАТ

- Если до начала лечения активность АлАТ была в пределах нормы, ее еще раз определяют через месяц, а затем каждые 3 месяца во время лечения. Если лечение не проводят, исследование повторяют 1 раз в 3–6 месяцев.
- У пациентов, получающих ИП и/или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке определяют ежемесячно в течение первых 3 месяцев после начала любой новой схемы АРТ. Затем исследование проводят каждые 3 месяца, чтобы вовремя диагностировать проявления гепатотоксичности препаратов.

4.2. Мониторинг и оценка эффективности ВААРТ у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ

- Каждые 3 месяца определяют число CD4+лимфоцитов.
- По возможности, 1 раз в 3 месяца определяют концентрацию РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка).
 Более подробная информация представлена в рекомендациях «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

4.3. Мониторинг приверженности лечению

- Консультирование помогает избежать перерывов в лечении гепатита В.
- Пациенты должны знать о побочных действиях назначенных им лекарственных средств и обращаться к врачу при появлении первых симптомов токсичности.
- Если пациент не знает, как проявляются побочные эффекты препаратов, которые он получает, то он может не сообщить о них врачу. Это снижает приверженность лечению и его эффективность, а также повышает риск развития лекарственной устойчивости.
 Более подробная информация представлена в рекомендациях «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

4.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности

Все медицинские работники должны знать, какими побочными эффектами обладают назначенные пациенту препараты, для того чтобы вовремя выявить и устранить их.

Гепатотоксичность – важный побочный эффект АРТ, который может повышать заболеваемость и смертность у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ. Тактика

при проявлениях гепатотоксичности зависит главным образом от ее клинических проявлений, тяжести и патогенеза.

4.4.1. Синдром восстановления иммунитета у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ

Поражение печени при хроническом гепатите В является в большой степени иммуноопосредованным. Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, ослабляет воспалительную реакцию в ткани печени у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ. Подавление репликации ВИЧ на фоне ВААРТ проявляется синдромом восстановления иммунитета. При этом в первые недели лечения возможно обострение гепатита. Как правило, это происходит у пациентов с очень низким числом CD4+лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл) и/или очень высокой концентрацией РНК ВИЧ до начала лечения (44). Для профилактики реактивации ВГВ-инфекции в схему ВААРТ включают препараты с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ) (см. выше).

4.4.2. Гепатотоксичность, связанная с приемом лекарственных препаратов

- Проявления гепатотоксичности могут также наблюдаться у пациентов, принимающих некоторые НИОТ, особенно зидовудин, ставудин и диданозин. Использование этих препаратов может приводить к развитию мелкокапельной жировой дистрофии печени с молочнокислым ацидозом (в исключительных случаях). Это очень тяжелое осложнение, характеризующееся высокой смертностью. При молочнокислом ацидозе необходимо немедленно отменить гепатотоксичные АРВ-препараты и назначить другие, обладающие другим профилем токсичности.
- Частота случаев выраженной гепатотоксичности (3–4 степень), ассоциированной с НИОТ, сравнительно низкая, но может значительно возрастать у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС (45, 46).
- Основные проявления токсичности невирапина - гепатотоксичность и реакция гиперчувствительности (сыпь). Эти проявления могут быть тяжелыми и угрожать жизни. В целом, побочные эффекты при применении невирапина встречаются редко, причем у женщин в 3–7 раз чаще, чем у мужчин (47).
- У больных ВИЧ-инфекцией женщин с числом CD4+ лимфоцитов >250/мкл риск тяжелого гепатотоксического действия невирапина в 10 раз выше, чем у пациентов с CD4+ <250/мкл.
- Гепатотоксичность и кожные реакции чаще всего наблюдаются в первые 6 недель лечения невирапином; назначение препарата в течение этого периода в половинной дозе заметно снижает риск побочных действий.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ИП, довольно часто (в 2–8,5% случаев) наблюдается повышение активности АлАТ и АсАТ (48, 49).
- У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ наблюдался более высокий риск развития лекарственного гепатита и более высокий риск тяжелого поражения печени, чем у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени другой этиологии.
- При отсутствии других сопутствующих факторов тактика лечения зависит главным образом от тяжести гепатотоксичности (таблица №9).

Степень токсичности	Повышение АлАТ и АсАТ относительно верхней границы нормы	Повышение относительно исходного уровня
1	1,25–2,5 раз	1,25–2,5 раз
2	2,6–5 раз	2,6–3,5 раз
3	5,1–10 раз	3,6–5 раз
4	>10 раз	>5 раз

- При тяжелой гепатотоксичности рекомендуется перейти к другой, более безопасной схеме АРТ.
- При легкой или умеренной гепатотоксичности (1–2 степень) можно продолжать лечение по той же схеме, но внимательно следить за активностью печеночных ферментов.

4.4.3. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронической ВГВ-инфекции (51, 52)

- Частота проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов гораздо выше у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ или ВГС (59%), чем в ее отсутствие (24%) (52).
- Гепатотоксичными являются такие часто применяющиеся противотуберкулезные препараты, как изониазид, рифампицин, пиразинамид.
- Наибольшей гепатотоксичностью обладают пиразинамид и изониазид, поэтому необходимо избегать назначения этих препаратов пациентам с туберкулезом и сопутствующими хроническими заболеваниями печени.
- Снижать дозу противотуберкулезных препаратов при печеночной недостаточности не требуется.
- При декомпенсированном заболевании печени не назначают рифампицин.
- У больных фульминантным гепатитом можно применять стрептомицин, этамбутол и препараты резерва, например, фторхинолоны. Перед этим необходимо проконсультироваться с фтизиатром.
- При нарушении функции печени можно назначать противотуберкулезные препараты с менее выраженной гепатотоксичностью (рифабутин, амикацин, офлоксацин, левофлоксацин). В таких особых случаях перед началом лечения необходимо проконсультироваться с опытным фтизиатром.
- Гепатотоксичность проявляется в первые 2 месяца лечения противотуберкулезными препаратами, поэтому в этот период нужно внимательно следить за показателями функции печени.

VIII. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

В каждом медицинском учреждении необходимо на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- Число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в учреждение (при дальнейших расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ (обнаружен HBsAg);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом В;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом В, получающих:
 - ◊ ВААРТ с ламивудином;
 - ◊ ВААРТ без ламивудина;
 - ◊ препараты для лечения только гепатита В (например ИНФ или Пег-ИНФ);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, вакцинированных против гепатита В;
- число умерших пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, например несчастный случай, отравление наркотиками, суицид).

Библиография

1. Custer B et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004, 38(10 Suppl):S158–S168.
2. World Health Organization. *Hepatitis B*. Geneva, WHO, 2002 (http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whoedscsrlyo2002_2.pdf, accessed 29 March 2006).
3. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*, 2004, 40(4):790–792.
4. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23:125–136.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44, Suppl 1:S6–S9.
6. Konopnicki D et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6):593–601.
7. Niederau K et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334:1422–1427.
8. Conjeevaram HS, Suk-Fong Lok A. Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:S90–S103.
9. Thio CL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet*, 2002, 360(9349):1921–1926.
10. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):2285–2293.
11. Levine OS et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users; association with drug injection patterns. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142(3):331–341.
12. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646–649.
13. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002, 2(8):478–486.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34(6):1225–1241.
15. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(Suppl. 1):S160–163.
16. Wildur K, Sidhur K. Beta blocker prophylaxis for patients with variceal haemorrhage. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005, 39(5):435–440.
17. Bedossa P, Poynard T, METAVIR Comparative Group. Inte- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 20:15–20.
18. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517–524.
19. Myers R et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 39:222–230.
20. Sandrin L et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2003, 29:1705–1713.
21. De Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2).
22. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5).
23. Hassan MM et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206–1213.
24. Lucas GM et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 outcomes treatment in an urban clinic. *AIDS*, 2002, 16:767–774.
25. Ferenci P, Formann E, Romeo R. Successful treatment of chronic hepatitis D with a short course of peginterferon alfa-2a. *American Journal of Gastroenterology*, 2005, 100(7):1626–1627.
26. Cooksley W. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with chronic hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*, 2004, 24(Suppl. 1):45–53.
27. S Hadziyannis et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. Paper to the American Association for the Study of Liver Diseases, 11–15 November, 2005, San Francisco, California. Poster Number LB14.
28. Marcellin P et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:808–816.
29. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS*, 2005, 19(3):221–240.
30. Bani-Sadr F et al. Ninety-six week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild type hepatitis B virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1062–1064.
31. Dore G et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:1185–1192.
32. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus coinfecting individuals. *AIDS*, 2003, 17:F7–F10.
33. Gish R et al. Dose range study of pharmacokinetics, safety and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1734–1740.
34. Bang L, Scott L. Emtricitabine. *Drugs*, 2003, 63:2413–2424.
35. Allavena C et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1 infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(3):300–306.

36. Bessesen M et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28:1032–1035.
37. Benhamou Y et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30:1302–1306.
38. Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 12 Suppl 1:67–71.
39. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 Suppl 3:S333–S337.
40. Lada O et al. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:353–363.
41. Nunez M et al. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-coinfected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS*, 2002, 16:2352–2354.
42. Schildgen O et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, 18 (17):2325–2327.
43. Mommeja-Marin H et al. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic hepatitis B infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*, 2003, 37:1309–1319.
44. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:129–132.
45. Dieterich DT et al. Drug-induced liver injury associated with the use of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38 Suppl 2:S80–S89.
46. Martinez E et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261–1268.
47. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, 35(1):182–189.
48. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23(2):183–194.
49. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283(1):74–80.
50. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38 Suppl 2:S65–S72.
51. Aaron L et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10(5):388–398.
52. Pan L et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(16):2518–2521.
53. McMahon M, Jilek B, Brennan T, et al. The anti-hepatitis B drug entecavir inhibits HIV-1 replication and selects HIV-1 variants resistant to ARV drugs. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 136LB.
54. MA McMahon, BL Jilek, TP Brennan, and others. The HBV Drug Entecavir - Effects on HIV-1 Replication and Resistance. *New England Journal of Medicine* 356(25): 2614-2621. June 21, 2007.
55. MS Hirsch. Entecavir Surprise. *New England Journal of Medicine* 356(25): 2641-2643. June 21, 2007.
56. Supplement to the *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006*. April 30, 2007
57. Lai CL, Gane E, Hsu CW, et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine. *Hepatology*. 2006;44:222A. [Abstract 91]
58. Bzowej N, Chan H, Lai CL, et al. A randomized trial of telbivudine vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: week 52 results. *Hepatology*. 2006;44:563A. [Abstract 1005]
59. Idenix Pharmaceuticals (via PR Newswire). Sebivo (Telbivudine) Approved in European Union as a New Treatment for Chronic Hepatitis B Patients. *Press release*. April 30, 2007.

IX. Стратегии профилактики

Мероприятия по ограничению распространения вирусных гепатитов включают:

- вакцинацию против гепатитов В и А;
- профилактику передачи вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) от матери ребенку;
- снижение риска вирусных гепатитов (пропаганда безопасного полового поведения и снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков);
- консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень;
- профилактику передачи вирусных гепатитов при переливании крови и продуктов крови;
- профилактику передачи вирусных гепатитов в медицинских учреждениях.

1. Вакцинация против гепатитов В и А

1.1. Гепатит В

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам без сочетанной инфекции ВГВ показана вакцинация против гепатита В.

Ниже представлена схема вакцинации ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов против гепатита В (1, 2):

- Вакцинация против гепатита В у пациентов с уровнем лимфоцитов CD4+ >500/мкл начинается с введения общепринятой дозы вакцины против гепатита В (20 мкг) в 0-й и 1-й месяц, а затем 3-й раз – между 6 и 12 месяцами.
- Если число лимфоцитов CD4+ равно 200–500/мкл, рекомендуется интенсивная схема вакцинации. Вакцину вводят в дозе 20 мкг 4 раза (месяцы 0-, 1-, 2- и 12-й). При неэффективности первого курса вакцинации [уровень антител к поверхностному антигену ВГВ (HBsAg) <10 МЕ/л] вводят дополнительные дозы вакцины или проводят полный курс вакцинации в дозе 40 мкг 4 раза (месяцы 0-, 1-, 2- и 6–12-й) (3).
- Считается, что адекватным ответом на вакцинацию является появление поствакцинальных антител к HBsAg в титре >100 МЕ/л (или, по крайней мере, не <10 МЕ/л). В исследованиях, посвященных вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов против гепатита В, вакцину вводили как 3 (месяцы 0-, 1- и 6-й), так и 4 (месяцы 0-, 1-, 2- и 12-й) раза (3, 4).
- Пациенты с числом лимфоцитов CD4+ <200/мкл должны сначала получать антиретровирусную терапию (АРТ). Вакцинацию откладывают до клинически значимого восстановления иммунитета. Ее предпочтительно проводить, когда число лимфоцитов CD4 превысит 200/мкл.
- По сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, у ВИЧ-инфицированных лиц:
 - ◊ меньше вероятность ответа на вакцинацию против гепатита В;
 - ◊ приблизительно в 30 раз снижен средний титр поствакцинальных антител;
 - ◊ быстрее снижается «защитный» титр поствакцинальных антител (на 40% в год по сравнению с 5% у не инфицированных ВИЧ).
- Введение дополнительных доз вакцины в массовом порядке не рекомендуется. Напряженность поствакцинального иммунитета может со временем падать, подвергая пациента риску развития острого гепатита В в случае инфицирования. У ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется рано начинать мониторинг титра антител к HBsAg. Ревакцинацию проводят, когда этот показатель становится <10 МЕ/л.

Эффективность вакцинации против гепатита В зависит от числа лимфоцитов CD4+ (таблица №1).

Число лимфоцитов CD4+/ мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к HBsAg >10 МЕ/л, %
>500	87
>350 (стандартная доза вакцины)	39
>350 (удвоенная доза вакцины)	64
<350	26 ^a

^a При тяжелом иммунодефиците следует оценить соотношение пользы вакцинации и риска гепатита В.

Категории взрослых лиц с повышенным риском инфицирования ВГВ, подлежащие вакцинации против гепатита В:

- половые партнеры больных ВГВ;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ);
- работники коммерческого секса;
- другие лица, имеющие многочисленных половых партнеров;
- пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП);
- потребители инъекционных наркотиков (ПИН);
- заключенные, независимо от пола;
- больные, находящиеся на гемодиализе;
- медицинские работники, контактирующие с кровью или ее компонентами.

1.2. Гепатит А

- Вакцинация против гепатита А показана всем пациентам с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ и ВГВ/ВИЧ, не инфицированным вирусом гепатита А (ВГА) и имеющим высокий риск заражения им.
- Эффективность вакцинации против гепатита А у ВИЧ-инфицированных лиц снижена и зависит от числа лимфоцитов CD4+.
- Если поствакцинальный иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов формируется, то средний титр антител к вирусу ВГА примерно в 10 раз ниже, чем у лиц без ВИЧ-инфекции.
- Минимальный титр антител, необходимый для предупреждения гепатита А, неизвестен. В таблице № 2 представлены результаты исследования эффективности вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов против гепатита А, в котором за минимальный титр поствакцинальных антител к ВГА было принято значение 33 МЕ/л.

Число лимфоцитов CD4/мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к ВГА >33 МЕ/л, %	
	Через 7 мес	Через 9 мес
≥500	73	67
200–499	53	69
<200	11	9 ^a

^a При тяжелом иммунодефиците необходимо оценить соотношение пользы вакцинации и риска гепатита А

- Несмотря на сниженный ответ пациентов с иммунодефицитом на вакцинацию против гепатита А, ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию при любом числе лимфоцитов CD4. При тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 <200/мкл) одновременно проводится пассивная иммунизация (введение иммуноглобулина).
- Пациентам, не отвечающим на вакцинацию против гепатита А, необходимо провести ревакцинацию сразу же после повышения уровня лимфоцитов CD4+ в

ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) (в идеале ≥ 500 /мкл).

Существует ряд противопоказаний к вакцинации против гепатита А, о которых необходимо помнить, хотя вакцина против гепатита А является инактивированной и соблюдение особых предосторожностей при вакцинации пациентов с иммунодефицитом не требуется.

- Вакцину против гепатита А не применяют, если в прошлом она вызывала тяжелую аллергическую реакцию.
- У пациентов со среднетяжелым или тяжелым острым заболеванием вакцинацию откладывают до улучшения состояния больного.
- Безопасность вакцины против гепатита А во время беременности не определялась. Инактивированная вакцина теоретически не должна представлять опасности для плода. Вопрос о вакцинации решают после оценки соотношения риска вакцинации и риска гепатита А и его осложнений.

2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку

2.1. Профилактика передачи ВГВ

- В рамках пренатальной диагностики гепатита В все ВИЧ-инфицированные беременные женщины должны пройти исследование на HBsAg.
- Всем беременным с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ, нуждающимся или не нуждающимся в АРТ по состоянию собственного здоровья, в состав АРТ включают ламивудин, поскольку он эффективен против обоих вирусов.
- Риск передачи ВГВ снижается при подавлении репликации вируса. АРТ у беременных с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ проводят по тем же схемам, как и у беременных женщин с моноинфекцией ВИЧ.
- Вакцинация новорожденных против гепатита В в первые 12 часов после рождения предупреждает инфекцию в 95% случаев (7). Одновременное применение иммуноглобулина против гепатита В малоэффективно, поэтому его назначают после оценки соотношения пользы и стоимости.
- Если у матери выявлен HBsAg, новорожденному в первые 12 часов после рождения вводят вакцину, содержащую HBsAg и 0,5 мл иммуноглобулина против гепатита В. Далее у этих детей вакцинацию можно проводить по обычному графику – 3 дозы вакцины (месяцы 0-, 1- и 6-й). Если новорожденный весит менее 2000 г, иммуногенность 1-й дозы вакцины снижена. В этом случае вводят 4 дозы вакцины (месяцы 0-, 1-, 2–3- и 6–7-й) (8).
- У детей, рожденных HBsAg-положительными матерями, необходимо провести исследование на HBsAg и антитела к нему в возрасте 9 и 18 месяцев. Если титр антител ниже 10 МЕ/мл, необходимо повторить полную серию вакцинации (3 дозы). Определять у этих детей антитела к ядерному антигену ВГВ (HBcAg) нецелесообразно, потому что пассивно приобретенные материнские антитела могут выявляться у ребенка до возраста 24 месяцев.
- Если к моменту родов статус беременной женщины в отношении ВГВ неизвестен, а позже выявлена ВГВ-инфекция, в течение первых 7 суток жизни новорожденному можно ввести иммуноглобулин против гепатита В. Если данные о ВГВ-статусе у матери отсутствуют, а вес ребенка при рождении менее 2000 г, вакцину и иммуноглобулин назначают одновременно сразу после рождения.
- Если мать не инфицирована ВГВ, 1-ю дозу вакцины против гепатита В новорожденному вводят в родильном доме. Исключение составляют дети, вес которых при рождении менее 2000 г. Поскольку иммуногенность вакцины против гепатита В в этой

группе снижена, вакцинацию необходимо отложить, пока ребенку не исполнится 1 месяц (9).

2.2. Профилактика передачи ВГС

- Частота передачи ВГС от ВИЧ-инфицированной матери ребенку высока и составляет 5–20% (10). Если возможно, женщинам детородного возраста предлагают пройти курс лечения гепатита С до беременности. Несмотря на выявление нескольких факторов риска передачи ВГС от матери ребенку, на сегодняшний день не существует вмешательств по предупреждению вертикальной передачи ВГС.
- Обычно для предупреждения передачи ВИЧ от матери ребенку, беременным женщинам предлагают плановое кесарево сечение. Однако, если вирусная нагрузка <1000 копий/мл, возможны естественные роды. Согласно имеющимся данным, те же рекомендации применимы для женщин с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ (11, 12).
- Профилактика эмбриопатии, вызванной рибавирином, включает:
 - ◊ проведение теста на беременность до начала лечения гепатита С и ежемесячно во время лечения;
 - ◊ проведение консультирования (для женщины и ее полового партнера) о необходимости избегать зачатия и использовать презервативы, пока хотя бы один из них принимает рибавирин и в течение, по крайней мере, 6 месяцев после окончания лечения.

3. Профилактика и снижение риска инфицирования

3.1. Безопасное сексуальное поведение

- Консультирование по вопросам безопасного сексуального поведения и использования презервативов при любых формах проникающих половых контактов необходимо проводить как для общей популяции, так и для уязвимых групп (работники коммерческого секса, ПИН, МСМ и т. д.). Презервативы являются эффективным средством предупреждения половой передачи ВИЧ, ВГВ и ВГС.
- Половая передача ВГА наблюдается в основном у МСМ, практикующих орально-анальные контакты. Для профилактики заражения применяют разрезанный вдоль презерватив либо пищевую пластиковую пленку, которыми закрывают перианальную область перед оральным контактом.

3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков

- ПИН входят в группу повышенного риска заражения вирусами, передающимися с кровью (ВИЧ, ВГА, ВГВ, ВГС и вирус гепатита D), не только из-за особенностей сексуального поведения, но также из-за практики совместного использования инъекционного оборудования. В некоторых европейских странах более 70% случаев ВИЧ-инфекции выявляется в этой популяции (13).
- Эффективные стратегии, основанные на принципах доказательной медицины и направленные на снижение риска передачи ВГВ и ВГС при инъекционном потреблении наркотиков, включают:
 - ◊ вовлечение ПИН в программы снижения вреда, в ходе которых, в частности, проводится обмен шприцев и игл, а также заместительная терапия опиоидами;
 - ◊ консультирование лиц, практикующих опасные формы сексуального и инъекционного поведения (особенно инфицированных ВГВ и/или ВГС).

4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень

Все пациенты должны пройти консультирование с предоставлением следующих рекомендаций, направленных на уменьшение вредных воздействий на печень:

- Необходимо снизить потребление алкоголя до 10 г/сутки пересчете на чистый спирт или полностью отказаться от его употребления.
- Следует бросить курить, поскольку по данным некоторых исследований, курение повышало риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хроническим гепатитом В. Алкоголь и курение могут действовать синергично (14).
- Обнаружено, что основной активный компонент конопли – эндоканнабиноид (входит в состав марихуаны и гашиша) обладает целым спектром физиологических и патофизиологических воздействий. Недавно показано, что эти воздействия играют роль в нарушении печеночного кровотока при циррозе печени (15).
- Особенности питания, по-видимому, не влияют на активность или тяжесть гепатита В. Однако избыток железа снижает эффективность лечения интерферонами и повышает риск ГЦК. Таким образом, необходимо избегать назначения препаратов железа пациентам, у которых нет дефицита этого элемента (16).
- Избыток витамина А оказывает прямое гепатотоксическое действие, поэтому этот витамин назначают только при его дефиците (17).
- С осторожностью следует применять лекарственные травы (лучше отказаться от них совсем). Многие лекарственные растения оказывают выраженное гепатотоксическое действие (18), например, ларрея трехзубчатая, окопник лекарственный, дубровник, плаун пильчатый и перец опьяняющий (кава-кава). Из-за отсутствия стандартов на пищевые добавки их составы и дозировки могут варьировать в широких пределах.
- При наличии сопутствующей жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии рекомендуют:
 - ◊ снижение веса;
 - ◊ достижение и поддержание нормального уровня триглицеридов сыворотки;
 - ◊ лечение сахарного диабета.

5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови.

Мероприятия, направленные на профилактику передачи возбудителей вирусных гепатитов при переливании крови и продуктов крови, включают:

- определение HBsAg и антител к ВГС во всех продуктах крови;
- определение антител к HBsAg и количественное определение РНК ВГС¹¹;
- инактивацию вирусов в препаратах, получаемых из плазмы.

6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях

Поскольку выявить всех лиц, инфицированных передающимися с кровью патогенами, невозможно, разработаны рекомендации по профилактике ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов у медицинских работников. Согласно этим рекомендациям, всех пациентов следует считать потенциальными носителями возбудителей этих инфекций. Кровь и другие биологические жидкости считаются потенциальными источниками заражения, и при контакте с ними необходимо применять универсальные меры защиты. Мероприятия по профилактике вирусных гепатитов в медицинских учреждениях включают:

- контроль распространения инфекции, в частности тщательную стерилизацию медицинских и стоматологических инструментов и оборудования;
- борьбу с чрезмерным использованием парентерального введения препаратов и пропаганду методик безопасных инъекций среди медицинских работников;

¹¹ Даже проведение такого скрининга не может полностью исключить риск передачи инфекции.

- обязательную вакцинацию всех медицинских работников, контактирующих с кровью или ее компонентами, против гепатита В.

Профилактику гепатитов В и С в медицинских учреждениях проводят так же, как профилактику ВИЧ-инфекции.

Библиография

1. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1478–1484.
2. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928–2929.
3. Rey D et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 2000, 18:1161–1165.
4. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7 Suppl 1:7–8.
5. Fonseca MO et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 2005, 22:2902–2908.
6. Kemper CA et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(8):1327–1331.
7. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (the Pink Book) 8th edition. Atlanta, Centers for Disease Control, National Immunization Program, 2004.
8. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. *2003 Report of the Committee on Infectious Disease* (the Red Book) 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:328.
9. Mast EE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis b virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54(RR-16):1–31.
10. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1880–1890.
11. Pembrey L, Newell ML, Tovob PA. The management of HCV-infected pregnant women and their children, European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(3):515–525.
12. Ferrero S et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy. *Minerva Ginecologica*, 2005, 57(6):627–635
13. Nardone A. Transmission of HIV/AIDS in Europe continuing. *Eurosurveillance*, 2005: 10(11) (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051124.asp#1> accessed 16 February 2006).
14. Yu M, et al. Prospective study of hepatocarcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:1039.
15. Gabbay E et al. Endocannabinoids and liver disease: a review. *Liver International*, 2005, 25(5):921–926.
16. Mandishona E et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*, 1998, 27:1563–1566.
17. Shintaku T et al. Hepatic histopathology of a vitamin A overdose in mouse liver. *Journal of Electron Microscopy*, 1998, 47(3):263–267.
18. Estes JD et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Archives of Surgery*, 2003, 138(8):852–858.

Приложение 1. Лабораторная диагностика гепатита С (31)

Определение антител к ВГС

Обследование пациентов на ВГС-инфекцию начинают с определения антител к ВГС. Сегодня доступны высокочувствительные методы, например, иммуноферментный анализ (ИФА), с помощью которого определяют специфические антитела к ВГС. При этом выявляют смесь антител к различным антигенным детерминантам ВГС: к белку нуклеокапсида, неструктурным белкам NS3 и NS4, а в тестах третьего поколения – к NS5 (1, 6). Чувствительность и специфичность современных методов определения антител к ВГС в ИФА при нормальном иммунитете и активной репликации вируса (наличие РНК ВГС) превышают 99%. Важно помнить, что при остром гепатите С в первые 3–8 недель после заражения антитела могут не определяться.

Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или о перенесенной в прошлом инфекции. При хронической инфекции антитела присутствуют в течение неопределенно долгого периода времени, но в случае элиминации вируса (спонтанного или в результате лечения) их титр может снижаться (они могут даже исчезнуть совсем).

Для подтверждения положительных результатов ИФА в популяциях низкого риска, например у здоровых доноров крови, раньше применяли различные тесты, в частности иммуноблоттинг. Сейчас этот подход устарел в связи с высокой эффективностью современного ИФА и общедоступностью анализа на РНК ВГС. В банках донорской крови недавно внедрена система NAT-тестирования (Nucleic Acid Testing - определение нуклеиновых кислот). В рамках этой системы анализируют объединенные образцы крови, полученные от нескольких доноров; при обнаружении РНК ВГС исследуют каждый из образцов, входящих в данную смесь. После введения такого тестирования вероятность передачи ВГС через донорскую кровь снизилась примерно до 1 случая на 1 миллион переливаний крови.

Качественное определение РНК ВГС

РНК ВГС можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения. Качественные методы определения РНК в целом чувствительнее большинства современных количественных методов. Однако чувствительность новейших количественных методов очень высока, и в будущем они, возможно, вытеснят качественные.

Процедура качественного определения начинается с выделения РНК из клинических образцов. В большинстве диагностических центров этот процесс полностью автоматизирован, что повышает воспроизводимость результатов. Затем РНК амплифицируется с помощью ПЦР, либо транскрипционной амплификации (ТА).

В настоящее время в продаже имеются два набора для качественного определения РНК ВГС: набор, основанный на ПЦР (Cobas Amplicor HCV, версия 2.0, фирма Roche), чувствительность которого составляет 50 МЕ/мл, и набор, в котором используется ТА (Versant HCV RNA, фирма Bayer) – его чувствительность достигает 5–10 МЕ/мл. Специфичность обоих диагностикумов близка к 100%. «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) - аналитическая чувствительность тест-системы - 5×10^3 ГЭ РНК ВГС в плазме периферической крови.

Количественное определение РНК ВГС

При хронической ВГС-инфекции концентрация РНК ВГС в крови почти не меняется со временем (90). Концентрацию РНК ВГС определяют двумя методами.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Метод основан на амплификации вирусной РНК в присутствии определенного количества стандарта – синтетической РНК. По окончании ПЦР измеряют соотношение амплифицированной вирусной матрицы и стандартных ампликонов. Недавно разработан метод ПЦР в режиме реального времени, у которого много преимуществ – простота, быстрота, более широкий линейный диапазон концентраций РНК ВГС и крайне малый риск контаминации. Сейчас новый метод постепенно заменяет обычные методики ПЦР.

2. Метод разветвленной ДНК

Другой способ количественного определения РНК ВГС – амплификация сигнала. При этом выделенный из вириона вирусный геном гибридизуется в растворе с соответствующими зондами. Получившиеся гибридные молекулы иммобилизуются в лунках микропланшетов. Дополнительные зонды связывают вирусную РНК с молекулами-усилителями разветвленной ДНК. Амплификация сигнала при гибридизации разветвленной ДНК с олигонуклеотидными зондами, конъюгированными со щелочной фосфатазой, позволяет выявить и определить количество РНК ВГС.

Определение генотипа ВГС (91)

Для определения генотипа ВГС применяются два метода.

Наиболее распространен метод обратной транскрипции–ПЦР (ОТ–ПЦР), основанный на анализе 5'-нетранслируемой области генома ВГС. Ошибки при определении генотипа редки, но возможны при исследовании генотипа 1 и некоторых изолятов генотипа 4; при определении подтипа ошибки происходят в 15–20% случаев. Это обусловлено высокой консервативностью нуклеотидной последовательности данной области генома. На территории РФ зарегистрирована отечественная тест-система «АмплиСенс-50-R HCV-генотип» для амплификации участков кДНК вируса гепатита С, генотипов 1a, 1b, 2, 3a (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

- Генотип ВГС можно также определить выявлением типоспецифических антител. При разработке методик конкурентного ИФА (Murex HCV EIA) и иммуноблоттинга (RIBA, Chiron Corp) было использовано несколько антигенных детерминант, выявленных в составе белка NS4 и белков нуклеокапсида ВГС.

Показано, что точность определения антител к ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов снижена. Кроме того, отмечены случаи сероконверсии в период ВААРТ (скорее всего, вследствие восстановления иммунитета). Однако методы ИФА последнего поколения используют сразу несколько антигенов ВГС и характеризуются высокой чувствительностью определения антител к ВГС у этой группы пациентов. Недавно в образцах сыворотки крови, взятых у 559 ВИЧ-инфицированных ПИН и у 944 ПИН без ВИЧ-инфекции, выявляли антитела к ВГС с помощью метода ИФА третьего поколения и РНК ВГС с помощью одного из общепринятых методов. Антитела к ВГС были обнаружены у 547 (97,8%) ВИЧ-инфицированных, и только у одного ВИЧ-инфицированного без антител к ВГС была найдена РНК ВГС (27, 28). Сходные данные были получены при исследовании пациентов без ВИЧ-инфекции. Таким образом, новейшие методы определения антител к ВГС позволяют получать достаточно надежные результаты у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ.

Приложение 2. Биохимические методы оценки фиброза печени

Таблица 13. Первые сообщения, касающиеся основных биохимических методов оценки фиброза печени										
	Число пациентов	Сывороточные маркеры	Выраженный фиброз	ППХК ^а (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	ЩЦП ^б	ЩОП ^в	Примечания
Непрямые методы										
Wai et al. (92)	192	Отношение активности АсАТ к числу тромбоцитов	≥3 по системе Ishak	0,88 (0,80–0,96)	≤1,5	41%	95%	88%	64%	Простой метод; точно предсказывает выраженный фиброз и цирроз
Forns et al. (93)	476	Индекс Форнса (возраст, активность ГГТ, холестерин, число тромбоцитов)	≥2 по системе METAVIR	0,86	<4,2	94%	51%	40%	96%	Незначительный фиброз выявляет примерно в половине случаев; уровень холестерина позволяет учесть влияние вмешивающихся факторов
Ziol et al. (94)	327	FibroScan™ (УЗ-эластография печени)	≥2 по системе METAVIR	0,79 (0,73–0,84)	>8,7	56%	91%	88%	56%	Хорошо выявляет цирроз; достоинство метода – непрерывность значений
Imbert-Bismut et al. (95)	134	FibroTest™ (α ₂ -макроглобулины, α ₂ -глобулины, γ-глобулины, аполиipoprotein A ₁ , общий билирубин, ГГТ)	≥2 по системе METAVIR	0,87 (стандартное отклонение 0,34)	0,30	87%	59%	63%	85%	Ложноположительные результаты при воспалении и гемолизе; тест подтвержден на большой выборке
Castera et al. (96)	183	Комбинация FibroScan™ и FibroTest™	≥2 по системе METAVIR	0,88 (0,82–0,92)		Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Сочетание методов повышает эффективность диагностики
Прямые методы										
Patel et al. (97)	402	Fibrospect (гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, α ₂ -макроглобулин)	≥2 по системе METAVIR	0,831	0,36	77%	73%	74%	76%	На всех стадиях отсутствует неопределенный результат

Kelleher et al. (98)	95	Индекс SHASTA (гиалуроновая кислота, альбумин, АсАТ)	≥3 по системе Ishak	0,87	0,30	88%	72%	55%	94%	Выявляет ранние стадии фиброза у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ
Rosenberg et al. (99)	1021	ELF (пропептид коллагена III типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, гиалуроновая кислота)	3 или 4 по системе Шейера	0,80 (0,76–0,85)	0,102	90,5%	41%	99%	92%	Одобен для диагностики заболеваний различной этиологии; высокая воспроизводимость, возможность автоматизации

^a ППХК - Площадь под характеристической кривой; ^b ПЦПР - Прогностическая ценность положительного результата; ^c ПЦОР -Прогностическая ценность отрицательного результата.

Приложение 3. Опросники для выявления злоупотребления алкоголем

Ниже дан краткий обзор самых распространенных опросников для выявления пристрастия к алкоголю.

Опросник CAGE

Название опросника (100) составлено из первых букв английских ключевых слов четырех следующих вопросов (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener):

1. Вы когда-либо чувствовали, что вам необходимо меньше (Cut down) пить? (да/нет)
2. Вас раздражают (Annoyed) люди, которые осуждают ваше пристрастие к спиртному? (да/нет)
3. Вы когда-нибудь испытывали чувство вины (Guilty) по поводу вашего пристрастия к алкоголю? (да/нет)
4. У вас когда-нибудь возникало желание выпить с утра, как только вы проснулись (Eye-opener), чтобы привести в порядок нервы и взбодриться? (да/нет):

Оценка ответов: 0 баллов (нет) или 1 балл (да); более высокий балл указывает на проблемы с алкоголем. Общая сумма 2 балла или больше означает клинически значимое злоупотребление алкоголем.

Опросник AUDIT

Опросник AUDIT (101) был разработан как простой метод скрининга злоупотребления алкоголем, алкогольной зависимости и вредных последствий алкоголизма (таблица №14 ниже). Достоинства этого опросника:

- международная стандартизация (единственный опросник, который используется для скрининга, разработанный для международного применения);
- позволяет определить опасные и вредные последствия злоупотребления алкоголем, а также возможную зависимость от алкоголя;
- краткий, быстрый и универсальный тест;
- предназначен для работников первичной медицинской помощи;
- нацелен на оценку употребления алкоголя за последнее время.

Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше, скорее всего, означает, что употребление алкоголя наносит вред здоровью.

Таблица 14. Опросник AUDIT				
1. Как часто вы употребляете спиртные напитки?				
(0) Никогда	(1) Раз в месяц или реже	(2) 2–4 раза в месяц	(3) 2–3 раза в неделю	(4) 4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций алкоголя вы обычно употребляете в те дни, когда пьете спиртные напитки?				
(0) 1–2	(1) 3–4	(2) 5–6	(3) 7–9	(4) 10 или более
3. Как часто вы употребляете 6 или более стандартных порций алкоголя?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
4. Как часто за последний год вы, начав пить, не могли остановиться?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
5. Как часто за последний год вы не выполняли свои обязанности из-за употребления спиртных напитков?				

(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
6. Как часто за последний год вам требовалось опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после приема спиртных напитков накануне вечером?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
7. Как часто за последний год вы испытывали чувство вины или угрызения совести из-за своего пьянства?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
8. Как часто за последний год вы не могли вспомнить, что происходило накануне вечером, из-за того, что были пьяны?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
9. Пострадал ли кто-нибудь или вы сами в результате вашего пьянства?				
(0) Нет	(2) Да, но не за последний год		(4) Да, за последний год	
10. Ваши родные, друзья, врачи или другие медицинские работники были обеспокоены тем, что вы пьете и предлагали вам бросить пить?				
(0) Нет	(2) Да, но не за последний год		(4) Да, за последний год	
<i>Источник: Baber et al., 2001 (101).</i>				

Приложение 4. Ведение больных с терминальной стадией заболевания печени

Гепатоцеллюлярная карцинома

Поскольку продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в развитых странах, где имеется доступ к ВААРТ, возросла, то у тех, кто в прежнее время умер бы от осложнений СПИДа, может развиваться ГЦК. Предполагается, что клиническая значимость этой проблемы в популяциях ВИЧ-инфицированных будет расти (76, 102-104).

Ранняя диагностика ГЦК особенно важна у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, поскольку у них опухоль прогрессирует быстрее и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции неизлечима (59). Следовательно, решающее значение приобретает профилактика ГЦК.

В 2000 году Европейская гепатологическая ассоциация (EASL) разработала рекомендации по ведению пациентов с ГЦК (в настоящее время они перерабатываются) (105). Однако с учетом больших различий в эпидемиологии этого заболевания и доступности лечения в разных географических регионах универсальная применимость таких рекомендаций кажется проблематичной. Рекомендации по лечению ГЦК у ВИЧ-инфицированных пациентов не разработаны.

Ранняя диагностика ГЦК

В рекомендациях Европейской гепатологической ассоциации от 2000 года указаны критерии отбора пациентов и периодичность обследований (105). Если есть возможность трансплантации печени, пациентов с циррозом печени обследуют каждые 6 месяцев. Такой интервал скрининга установлен для того, чтобы выявлять опухоли, не превышающие 3 см в диаметре. При тревожных результатах обследования пациента направляют в специализированный центр для диагностики и определения стадии заболевания.

Скрининг пациентов с циррозом печени для выявления ГЦК обычно заключается в проведении УЗИ и измерении уровня α -фетопротейна с интервалом в 6 месяцев (77, 106). Уровень α -фетопротейна >400 нг/мл подтверждает диагноз ГЦК.

Лечение ГЦК

Лечение ГЦК подразделяют на радикальное и паллиативное (77, 105). Радикальное лечение включает:

- хирургическое удаление опухоли;
- трансплантацию печени;
- эмболизацию печеночной артерии;
- чрескожную инъекцию этанола при небольших опухолях, которые не предполагается удалять хирургическим путем; в рандомизированных контролируемых испытаниях и в одном мета-анализе продемонстрировано некоторое увеличение выживаемости после химиоэмболизации.

Чаще всего хирургическое удаление опухоли и трансплантация печени невозможны из-за цирроза или поздней стадии ГЦК на момент постановки диагноза.

Ранняя стадия ГЦК

Ранней стадией ГЦК считается одиночная опухоль диаметром <5 см или до трех опухолей диаметром <3 см каждая при сохранной функции печени (4, 8). В отсутствие ВИЧ-инфекции возможно успешное радикальное лечение, хотя его эффективность и последующая выживаемость варьируют. При хирургическом удалении опухоли и трансплантации печени в 60-70% случаев достигается пятилетняя выживаемость. Однако частота рецидивов достигает 50% через 3 года и 70% через 5 лет.

Чрескожная инъекция этанола примерно в 80% случаев приводит к полному разрушению опухоли, если ее размеры не превышают 3 см. При крупных или множественных опухолях эффективность метода ниже (105).

Поздняя стадия ГЦК

Примерно у половины пациентов диагноз ГЦК устанавливают на поздней стадии заболевания (77, 105). В этих случаях обычно назначают паллиативное (местное или общее) лечение (4). Единственный метод паллиативного лечения, который повышает выживаемость (при условии тщательного отбора пациентов), – химиоэмболизация печеночной артерии.

Профилактика и рецидивы

У ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, имеются такие дополнительные факторы риска развития ГЦК, как злоупотребление алкоголем и сопутствующий гепатит В. ВИЧ-инфицированным пациентам настоятельно рекомендуется вакцинация против гепатита В. При обнаружении у ВИЧ-инфицированных хронического гепатита С последний необходимо лечить комбинацией ИФН с рибавирином.

Ортопическая трансплантация печени

При терминальной стадии гепатита единственным методом лечения остается ортопическая трансплантация печени (ОТП). Данные, накопленные за последние 5 лет в Северной Америке и Европе, свидетельствуют о том, что 3-летняя выживаемость у отобранных ВИЧ-инфицированных реципиентов печени сходна с таковой у реципиентов без ВИЧ-инфекции (107–110). Следовательно, сама по себе ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к трансплантации печени.

Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов выживаемость при ТСЗП ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции, решать, возможна ли OTP, следует при появлении первых признаков печеночной недостаточности. Современные критерии отбора ВИЧ-инфицированных пациентов для трансплантации печени:

- отсутствие в анамнезе связанных с ВИЧ-инфекцией новообразований или оппортунистических инфекций, за исключением инфекций, которые можно предупредить и успешно лечить (например, ТБ, кандидоз или пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*);
- число лимфоцитов CD4+ >100 /мкл;
- концентрация РНК ВИЧ в плазме снижается под влиянием АРТ.

Потребители наркотиков должны на протяжении 2 лет перед OTP воздерживаться от употребления героина и кокаина, при одновременном лечении героиновой зависимости метадоном трансплантацию можно проводить.

Основные осложнения после трансплантации связаны с фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями между АРВ-препаратами и иммуносупрессорами, а также с рецидивами гепатита С, который является одной из главных причин смертности после трансплантации. Данных по применению ПЕГ-ИФН и рибавирина в этой популяции очень мало.

Таблица 15. Трехлетняя выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее, перенесших трансплантацию печени в период до появления ВААРТ и после этого			
	До ВААРТ (до 1996 г.)	После появления ВААРТ (1996–2004 гг.)	
	ВИЧ-инфицированные пациенты (n=32)	ВИЧ-инфицированные пациенты (n=24)	Пациенты без ВИЧ-инфекции (UNOS)* (n=5225)
Выживаемость			
Один год	69%	87%	87%
Два года	56%	73%	82%
Три года	44%	73%	79%
* Объединенная сеть по распределению донорских органов			
<i>Источник:</i> Tzakis et al., 1990; Miró et al., 1990; Ragni et al., 2003 (108–110).			

Приложение 5. Направления исследований и новые методы лечения сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ

Эпидемиология

Необходимы исследования, посвященные эпидемиологии и социальным последствиям сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ, особенно, в группах риска.

Лечение ВИЧ-инфекции

Нужно установить, в какой момент лучше всего начинать ВААРТ при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС.

Патофизиология и лечение гепатита С

- Необходимо подтвердить пригодность неинвазивных методов оценки фиброза и прогрессирования поражения печени.
- Настоятельно требуются длительные наблюдения за пациентами с УВО и без него, чтобы выявить поздние рецидивы гепатита, определить длительность гистологического улучшения и влияние на такие клинически значимые исходы, как печеночная недостаточность, ГЦК и смерть.
- Актуальны исследования по патофизиологии гепатита С, включающие изучение внепеченочных резервуаров вируса и иммунного ответа на ВГС-инфекцию.

Совершенствование тактики лечения гепатита С

Необходимо также изучить следующие вопросы:

- повышение эффективности существующих методов лечения (например, увеличение доз рибавирина и ПЕГ-ИФН);
- определение оптимальной продолжительности лечения;
- определение ценности поддерживающей терапии;
- разработка оптимальной тактики лечения, замедляющей прогрессирование заболевания.

Повышение дозы рибавирина

Нужно установить оптимальную дозу рибавирина при лечении гепатита С, вызванного генотипом 1, и выяснить, приносит ли пользу увеличение продолжительности лечения. Оптимальная доза рибавирина пока не установлена. Возможно, что при увеличении дозы возрастет и частота УВО. В большинстве опубликованных исследований, посвященных лечению пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, для того чтобы избежать развития анемии, назначали рибавирин в дозе 800 мг. При ВИЧ-инфекции, особенно на фоне приема зидовудина, анемия наблюдается очень часто. Однако в отсутствие ВИЧ-инфекции при гепатите С, вызванным генотипом 1, назначение рибавирина в дозе 1 г (при массе тела ≤ 75 кг) и 1,2 г (при массе тела >75 кг) чаще приводит к достижению УВО, чем назначение рибавирина в дозе 800 мг (49). Возможно, в новых схемах лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов также стоит увеличить дозу рибавирина. Важно отметить, что в исследовании, проведенном в университете Барселоны (5), при назначении рибавирина по схеме 800 мг в сутки при массе тела <60 кг, 1 г в сутки при массе тела 60–75 кг и 1,2 г в сутки при массе тела >75 кг пациенты хорошо переносили высокие дозы препарата.

Повышение дозы ИФН

Возможно, использование более высоких доз ИФН повысит частоту УВО, но у ВИЧ-инфицированных пациентов подобных исследований не проводили.

Продолжительность лечения гепатита С

Нужно изучить эффективность более короткого курса лечения гепатита С, вызванного генотипами ВГС 2 и 3.

У больных ХГС, вызванной генотипами 2 или 3, без ВИЧ-инфекции, при длительности лечения 48 и 24 недели частота достижения УВО одинакова. Однако подобные исследования с участием ЛЖВС не проводились (5). Таким образом, у таких пациентов, прежде чем рекомендовать сокращение продолжительности лечения, следует изучить другие схемы приема препаратов. С другой стороны, при ВГС 1 и высокой вирусной нагрузке ВГС было бы полезно оценить пользу от более длительного курса лечения.

Поддерживающая терапия ИФН

Настоятельно рекомендуется исследовать применение поддерживающей терапии ИФН (в том числе установить оптимальную дозу препарата и продолжительность лечения) на поздних стадиях гепатита С, а также в отсутствии УВО.

Цель поддерживающей терапии – не достижение УВО, а снижение частоты развития ТСЗП. Основой для такого подхода послужили приведенные выше данные о гистологическом ответе, полученные в исследовании ACTG 5071 (4). Подобные исследования проводят сейчас как у ВИЧ-инфицированных пациентов (исследование SLAM-C - Долговременная супрессивная антивирусная терапия у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС), так и у пациентов без ВИЧ-инфекции (исследование HALT-C - Испытание долговременной терапии гепатита С с целью борьбы с циррозом), но пока вопрос остается открытым.

Острая ВГС-инфекция

Необходимо разработать оптимальную тактику лечения острой ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Новые методы лечения гепатита С

Существующие методы лечения ВГС-инфекции недостаточно эффективны, плохо переносятся и не обеспечивают нужного качества жизни, поэтому необходима разработка новых, более совершенных препаратов.

Во II и III фазу клинических испытаний новых препаратов следует включать прежде всего пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, поскольку в этой популяции вирусные гепатиты прогрессируют быстрее.

Сейчас изучаются многие соединения, пригодные для использования в качестве противовирусных препаратов. В число препаратов, которые уже проходят II фазу клинических испытаний (III) включены:

- Вирамидин (Valeant) – предшественник рибавирина, который, как подтвердила II фаза клинических испытаний, гораздо реже вызывает анемию. При этом по частоте УВО вирамидин не уступал рибавирину. Сейчас проводится III фаза клинических испытаний препарата.

- Альбуферон-альфа (Albuferon-alfa™, Human Genome Sciences) – химерный белок, состоящий из альбумина и ИНФ. Период полувыведения препарата из организма продолжительнее, чем у ИНФ.
- Интерлейкин-2 (ИЛ-2). Исследовали способность этого препарата усиливать антительный иммунный ответ на ВГС-инфекцию и повышать эффективность лечения. Однако в предварительном исследовании с участием пациентов с сочетанной инфекций ВИЧ/ВГС доказательств эффективности применения ИЛ-2 не получено, но при этом выявлена высокая токсичность препарата (10).
- Валопицитабин, или NM283 (Idenix). Ингибирует полимеразу ВГС, проходит II фазу испытаний; его применение в умеренной степени снижало концентрацию РНК ВГС.
- VX 950 (Vertex) – ингибитор протеазы ВГС, в настоящее время проходит клинические испытания.

Основное направление разработки новых препаратов для лечения ВГС-инфекции – это поиск противовирусных соединений прямого действия, непосредственно подавляющих активность основных вирусных ферментов. Теоретически все ферменты ВГС могут служить мишенями для лекарственных средств, но наибольший интерес вызывают сериновая протеаза NS3-4A и РНК-полимераза NS5B. Разрабатывается ряд конкурентных ингибиторов протеазы NS3, а также нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы NS5B. Эффективность ингибиторов этих ферментов, продемонстрированная в недавних предварительных клинических испытаниях, оправдала усилия по поиску подходящих белков-мишеней и привела к возрождению интереса в этой области исследований (112).

Таблица 16. Некоторые новые препараты для лечения гепатита С				
Препарат	Фармацевтическая компания	Фаза испытаний	Мишень	Механизм действия
BILN 2061 (Цилупревир)	Boehringer-Ingelheim	II ^a	Протеаза NS3-4A	Ингибитор сериновой протеазы
VX-950	Vertex/Mitsubishi	Ib	Протеаза NS3-4A	Обратимый ковалентный ингибитор сериновой протеазы
NM283 (Валопицитабин)	Idenix/Novartis	II	Полимераза NS5B	Нуклеозидный аналог (блокирует репликацию)
JTK-103	Japan Tobacco	II	Полимераза NS5B	Ненуклеозидный аллостерический ингибитор
HCV-796	ViroPharma/Wyeth	Ia	Полимераза NS5B	Ненуклеозидный аллостерический ингибитор
Препараты, мишенями для которых служат клетки макроорганизма/иммуномодуляторы				
Актилон (CpG-10101)	Coley Pharmaceutical Group	Ib	Toll-подобный рецептор 9	Иммуномодулятор
ANA245 (Исаторибин)	Anadys Pharmaceuticals	Ib	Toll-подобный рецептор 7	Иммуномодулятор
ANA975	Anadys Pharmaceuticals	Ia	Toll-подобный рецептор 7	Иммуномодулятор (предшественник ANA245)
^a Разработка прекращена из-за кардиотоксичности препарата у обезьян. Источник: Nunes et al. (42).				

ⁱ В отношении гепатита В см. инструкцию «Тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией Гепатит В и ВИЧ-инфекция».