

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

28.12.2012

Регистрационный № 230-1212

**МЕТОД ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ:
ГЕПАТИТЫ В, С И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный университет», УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. И.А. Карпов, А.И. Василенко, Д.С. Падуто, С.В. Еремин, И.А. Грибок

Минск 2012

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод ведения пациентов с сочетанной инфекцией: гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция, предназначенный для врачей-инфекционистов, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающими ВИЧ-инфекцией в сочетании с гепатитом В и/или С.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИЧ-инфекция в сочетании с вирусным гепатитом В и/или С.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Взаимное влияние ВИЧ, ВГВ и ВГС при коинфекции

У ВИЧ-инфицированных пациентов вирусные гепатиты В и С встречаются чаще и характеризуются более неблагоприятным течением. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование вирусного поражения печени, усугубляя развитие фиброза и повышая риск развития цирроза. При этом гепатоцеллюлярная карцинома возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ. Риск смерти от заболеваний печени среди ВИЧ-инфицированных выше, отчасти в связи с успехами в лечении самой ВИЧ-инфекции и ее осложнений. При тяжелом иммунодефиците возможна реактивация ВГВ даже у пациентов с аНВс. Концентрация ВГС в крови у коинфицированных пациентов выше, что уменьшает вероятность спонтанного выздоровления при остром вирусном гепатите С и повышает риск вертикальной передачи ВГС (до 20%) и передачи половым путем (до 3% при гетеросексуальных контактах).

ВГВ и ВГС-инфекции практически не влияют на прогрессирование ВИЧ-инфекции. Однако у пациентов с вирусными гепатитами выше риск гепатотоксического действия антиретровирусных и других химиотерапевтических средств, что может существенно усложнить проведение АРТ и лечение оппортунистических инфекций (ОИ). Кроме лекарственного, токсическое воздействие у коинфицированных пациентов часто может наблюдаться в связи с употреблением алкоголя и/или наркотиков. Обострение течения хронического вирусного гепатита возможно в рамках синдрома восстановления иммунитета, а также у пациентов с ВГВ после прекращения АРТ, эффективной в отношении ВГВ и ВИЧ. В то же время вызванная АРТ иммунная реконституция может замедлить прогрессирование вирус-ассоциированного поражения печени. В связи с вышеуказанным у коинфицированных пациентов целесообразно начинать АРТ при уровне CD4 лимфоцитов более 500 кл./мкл. Эффективная АРТ у коинфицированных беременных также уменьшает риск вертикальной трансмиссии ВГС (менее 3% по сравнению с менее 1% без ВИЧ-инфекции и более 20% у коинфицированных

женщин, не получающих комплекс мероприятий по профилактике вертикальной трансмиссии ВИЧ).

Вакцинация против ВГВ рекомендуется всем людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ) с отрицательными результатами определения HBsAg и aHBs. При выраженном иммунодефиците ($CD4 < 200$ кл./мкл) вероятность развития эффективного иммунного ответа составляет 25%, и вакцинация может быть отсрочена. Защитным является титр антител к HBsAg более 10 МЕ/л. Он может быть достигнут как при стандартном графике вакцинации (0, 1 и 6 мес.), так и при ускоренном (0, 1 и 3 недели). У таких пациентов следует проверить выработку вакцинального иммунитета через 6 мес. после завершения курса вакцинации. В случае недостаточного ответа ($aHBs < 10$ МЕ/л) следует рассмотреть вопрос о ревакцинации, в т. ч. двойной дозой вакцины.

Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусными гепатитами В и С

Комплексное обследование пациентов ставит своей целью выявление показаний и противопоказаний для этиотропного лечения, направленного на подавление активности ВИЧ, ВГВ и ВГС, а также является отправной точкой для последующего мониторинга проводимой терапии.

Диагностика гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов ***Первичная лабораторная оценка ВГВ-статуса***

Этап 1. Всех ВИЧ-инфицированных необходимо обследовать на маркеры ВГВ.

Все ВИЧ-инфицированные должны быть обследованы:

- на наличие HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении по крайней мере 6 мес. указывает на хронический гепатит В);
- на наличие антител к HBcAg ($aHBcIgG$, $aHBcIgM$) и к HBsAg ($aHBs$);
- у HBsAg позитивных пациентов следует определить наличие антител к вирусу гепатита D (ВГД) — ($aHDV$), а также количественно ДНК ВГВ (при показаниях и наличии возможности).

Наличие $aHBs$ при отсутствии $aHBc$ свидетельствует о проведенной в прошлом вакцинации. Наличие $aHBc$ при отсутствии HBsAg и $aHBs$ может быть обусловлено наличием латентного гепатита или ложноположительным результатом теста на $aHBc$. Такие случаи редки, и в данной ситуации рекомендуется определение ДНК ВГВ (см. ниже).

Этап 2. При выявлении хронического вирусного гепатита В для определения вирусологической активности необходимо 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 определяют тактику лечения. При ограниченных возможностях в первую очередь определяют концентрацию ДНК ВГВ. При наблюдении за пациентом следует использовать только один метод измерения уровня ДНК ВГВ. Если планируется сменить метод, необходимо провести параллельные исследования обоими методами

хотя бы 2 раза подряд.

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.

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

Если при первичном обследовании обнаружены только антитела к НВсАг, возможно наличие латентной ВГВ-инфекции (таблица 1). Она обычно диагностируется при выявлении низкого уровня ДНК ВГВ, определяемого очень чувствительными методами в отсутствие НВсАг. У ВИЧ-инфицированных пациентов латентная ВГВ-инфекция встречается чаще, чем у неинфицированных, но ее клиническое значение не установлено. Данных, указывающих на необходимость активного выявления и лечения латентной ВГВ-инфекции, в настоящее время не имеется.

Определение генотипа может быть рекомендовано (при наличии возможности) для прогнозирования ответа на интерферон, но не на аналоги нуклеозидов и нуклеотидов (А генотип ассоциируется с лучшим ответом, чем D).

Таблица 1 — Классификация хронической ВГВ-инфекции на основании результатов лабораторных исследований

	НВсАг	аНВс	аНВс	НВеАг	аНВе	ДНК ВГВ (ВН ВГВ)
Хронический активный гепатит В						
НВеАг позитивный	+	-	+	+	-	+ (ВН зависит от стадии ВГВ)
НВеАгнегативный ^а	+	-	+	-	+	+ (ВН $\geq 10^4$ - 10^5 копий/мл)
Латентная ВГВ-инфекция	-	-	+	-	+/-	+ ^б (ВН $< 10^3$ копий/мл)
Неактивное носительство ВГВ	+	-	+	-	+	- (ВН $< 10^3$ копий/мл)

Примечание — ^а — штаммы ВГВ с мутацией в пре-С участке; ^б — выявляется только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса

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

- Важно помнить, что у пациентов с острой ВГС-инфекцией антитела к ВГС могут не определяться в первые 3–20 недель после заражения.

- Наличие антител к ВГС (выявленных не менее двух раз) 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 титры антител могут снижаться иногда вплоть до полного их исчезновения.

- 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 (при наличии соответствующих лабораторных возможностей и перспектив этиотропной терапии ВГС-инфекции).

- Персистенция РНК ВГС на протяжении более 6 мес. свидетельствует о хроническом гепатите С. 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 мес.) определения РНК ВГС.

- РНК ВГС может перестать выявляться на фоне прогрессирующего иммунодефицита, при этом после начала АРТу пациентов с клинико-биохимическими признаками гепатита как проявления СВИС для установления его этиологии показано определение РНК ВГС.

- РНК ВГС можно определять качественными или количественными методами:

- для верификации диагноза хронического вирусного гепатита С достаточно качественного анализа;

- количественный анализ (определение вирусной нагрузки) проводится только, если предполагается назначение этиотропного лечения ВГС-инфекции.

- Если до начала лечения концентрация РНК ВГС высокая (выше диапазона 400000–800000 МЕ/мл), устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается реже.

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

- Частота УВО может достигать 60% после 48 недель лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином у пациентов, инфицированных генотипами ВГС, не относящимися к 1 и 4, либо генотипом 1 при концентрации РНК ВГС <800000 МЕ/мл. В то же время при инфицировании генотипом 1 и концентрации РНК ВГС >800000 МЕ/мл этот показатель составляет лишь 18%.

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, особенно у ПИН, более чем в 5% случаев обнаруживают инфицирование несколькими генотипами ВГС.

- В настоящее время анализируется значение различных предикторов вирусологического ответа на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С (ИЛ 28b и др.).

Оценка тяжести хронического вирусного гепатита

Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени

Необходимо выявлять клинико-лабораторные признаки поражения печени, несмотря на их низкую диагностическую чувствительность и специфичность. Наличие признаков цирроза и его осложнений может играть определяющую роль в выборе тактики лечения у пациентов, коинфицированных вирусами гепатитов и ВИЧ. На наличие цирроза указывают следующие клинико-лабораторные данные:

- увеличение печени и изменение ее формы, возможно в сочетании со сглаживанием ультразвукового сигнала от печеночной вены при доплерографическом исследовании;
- признаки портальной гипертензии (печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозных вен пищевода, геморроидальных кровотечений, спленомегалия, асцит);
- сосудистые звездочки, покраснение ладоней, пальцы в виде барабанных палочек (чаще при алкогольном циррозе печени);
- желтуха, асцит, отеки, склонность к кровотечениям;
- соотношение АСТ/АЛТ более 1,0, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, снижение концентрации сывороточного альбумина.

Тяжесть поражения печени и прогноз при циррозе легко оценить по шкале Чайлда–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 Чайлда–Пью

Клинические и биохимические параметры	Баллы		
	<34 мкмоль/л	34–50 мкмоль/л	>50 мкмоль/л
Билирубин	<34 мкмоль/л	34–50 мкмоль/л	>50 мкмоль/л
Альбумин	>35 г/л	28–35 г/л	<2,8 г/л
Асцит	Отсутствует	Умеренный ^а	Выраженный/стойкий ^б
Энцефалопатия ^в	Отсутствует	Легкая и среднетяжелая (I–II стадия)	Тяжелая (III–IV стадия)
Протромбиновый индекс (МНО)	>60% (<1,7)	40–60% (1,71–2,20)	<40% (>2,2)

Примечание — ^а — контролируется приемом медикаментов; ^б — плохо поддается медикаментозному лечению; ^в — градация согласно Уэст–Хэйвенским критериям (I стадия — неспособность длительно концентрировать внимание, нарушенный сон, эйфория или депрессия, возможен небольшой астериксис; II — летаргия или апатия, дезориентация, неадекватное поведение, астериксис; III — тяжелая дезориентация, эксцентричное поведение, ступор, астериксис отсутствует; IV — кома).

Также для оценки прогноза у пациентов с циррозом применяют шкалу MELD. Она использует три лабораторных показателя: МНО, билирубин и креатинин. Онлайн-система для расчета доступна по адресу www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html. И классификация Чайлда–Пью и шкала MELD не могут быть использованы у пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией вследствие приема некоторых АРВП (атазанавир и индинавир).

Активность сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ)

Повышенная активность АлАТ, подтвержденная повторными исследованиями, как правило, свидетельствует о воспалительном процессе в печени или другой патологии, сопровождающемся гибелью гепатоцитов. Однако у ВИЧ-положительных пациентов с HBeAg негативным гепатитом В активность АлАТ может оставаться нормальной даже при прогрессирующем поражении печени. Повышенная в течение 3 мес. и более активность АлАТ требует рассмотрения вопроса о лечении гепатита.

УЗИ и другие исследования

УЗИ печени (желательно доплерографическое) позволяет выявить:

- цирроз печени (изменение размеров и формы органа, сглаживание сигнала от печеночной вены при доплерографии);
- жировую дистрофию печени (гиперэхогенность);
- возможно, ранние стадии гепатоцеллюлярной карциномы (чаще одиночный узел, реже множественные поражения).

У пациентов с циррозом печени проводят:

- фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) для выявления варикозного расширения вен пищевода (риск кровотечения) каждые 1–2 года;
- определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) сыворотки и УЗИ печени каждые 6 мес. для раннего выявления ГЦК; у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В целесообразно контролировать АФП каждые 6–12 мес. даже при отсутствии признаков цирроза печени.

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% (40–160 мг/сут).

Гистологическое исследование

Биопсия печени проводится для выявления и оценки тяжести некроза, воспаления и фиброза, а также для диагностики других поражений печени (оппортунистические инфекции, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, жировая дистрофия и т. д.).

Активность (выраженность воспаления) и индекс (выраженность фиброза) — две основные гистологические характеристики хронического вирусного гепатита, которые учитываются в имеющихся классификациях (в частности, в классификации Metavir) (таблица 3).

Таблица 3 — Активность гепатита и стадия фиброза по классификации Metavir

Активность (А)		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
Примечание — А0 — активность отсутствует; А1 — минимальная; А2 — умеренная; А3 — высокая; на основании гистологии.				

Индекс фиброза (F):

F0	портальный фиброз отсутствует
F1	портальный фиброз без септ
F2	перипортальный фиброз с небольшим количеством септ
F3	многочисленные септы и порто-портальный мостовидный некроз
F4	цирроз

Неинвазивные методы оценки тяжести фиброза, такие как эластография печени (FibroScan™), хорошо коррелируют с гистологической оценкой цирроза и выраженного фиброза (F3-F4), при этом чувствительность теста тем выше, чем выше стадия фиброза. При фиброзе F0-F2 корреляция результатов биопсии печени и неинвазивных методов слабее. В оценке фиброза возможны ошибки при выраженном стеатозе печени и высокой биохимической активности гепатита В. Однако если эти методы доступны, они могут быть альтернативой биопсии печени. В случаях неясности в оценке стадии и активности патологического процесса в печени рассматривают вопрос о проведении биопсии, если ее результаты повлияют на выбор дальнейшего лечения.

Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С является приоритетным для пациентов с фиброзом F2-F4, поэтому в ряде случаев необходима биопсия для определения стадии фиброза и принятия взвешенного решения в отношении тактики дальнейшей терапии (таблица 4). При отсутствии фиброза или его минимальных проявлениях (F1) лечение может быть отсрочено вне зависимости от генотипа и вирусной нагрузки ВГС. При этом следует учитывать стадию ВИЧ-инфекции и возможности более эффективной в будущем противовирусной терапии ВГС.

Оценку выраженности фиброза у коинфицированных пациентов следует мониторировать постоянно, неинвазивными методами — ежегодно, при необходимости повторной пункционной биопсии печени — по показаниям.

Таблица 4 — Тактика биопсии печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ

Коинфекция ВГС/ВИЧ	
Показания для биопсии	Биопсия не требуется
<p>Генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК ВГС (>800000 МЕ/мл)</p> <p>Сопутствующие заболевания, требующие дифференциальной диагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • токсическое поражение (алкоголь, лекарственные вещества) • коинфекция вирусами гепатита В и/или дельта <p>Отсутствие вирусологического ответа при предыдущем курсе лечения или рецидив для определения дальнейшей тактики, если ранее биопсия не проводилась</p> <p>Высокий риск побочных эффектов терапии ВГС-инфекции</p>	<p>Генотипы 2 и 3</p> <p>Генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК ВГС (<800000 МЕ/мл)</p> <p>Клинические признаки цирроза</p> <p>Острый вирусный гепатит С</p>
Коинфекция ВГВ/ВИЧ	
Показания для биопсии	Биопсия не требуется
<p>Предположение о наличии фиброза при нормальной активности АлАТ сыворотки и отсутствии показаний для лечения ВИЧ-инфекции</p> <p>Дифференциальная диагностика с другими поражениями печени</p>	<p>Имеются клинические признаки цирроза печени</p> <p>Число лимфоцитов CD4 < 350 кл./мкл или имеются другие показания для начала АРТ</p> <p>Клинических симптомов цирроза нет, число лимфоцитов CD4 > 350 кл./мкл, активность АлАТ повышена и/или уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл (или положительный HBeAg и нет возможности определить уровень ДНК ВГВ)</p>

Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

Психические расстройства

Психические расстройства не являются противопоказанием для лечения ВГВ.

Необходимо провести исходную оценку психического состояния, поскольку лечение препаратами ИНФ может вызвать и обострить депрессию. Пациентам с острыми психическими расстройствами ИНФ не назначают. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. При легких психических расстройствах лечение гепатита не откладывают, но одновременно с ним назначают консультацию у психиатра и/или

применяют антидепрессанты. В некоторых случаях до начала лечения показан профилактический прием антидепрессантов. Использование эфавиренца в схеме АРТ не повышает риск развития депрессии.

Злоупотребление алкоголем

При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем. Потребление больших количеств (>50 г/сут в пересчете на чистый спирт) алкоголя ведет к прогрессированию фиброза печени у пациентов с вирусными гепатитами В и С, который может быть выявлен при биопсии печени, независимо от наличия других прогностических факторов. Злоупотребление алкоголем — относительное противопоказание к лечению препаратами ИНФ, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов этих препаратов. Пациентам необходима психологическая, социальная и медицинская помощь для того, чтобы они прекратили прием алкоголя.

Потребление наркотиков

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

Другие сопутствующие заболевания и состояния

При сборе анамнеза обращают особое внимание на заболевания и состояния, которые могут способствовать прогрессированию поражения печени. Определяют наличие других заболеваний печени, туберкулеза (ТБ) и беременности, оценивают вирусное поражение печени (коинфекция несколькими гепатотропными вирусами — В, С, D).

Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Общие принципы назначения противовирусной терапии коинфицированным ВГВ/ВИЧ пациентам

1. У всех ЛЖВ с признаками хронического гепатита В, нуждающегося в лечении, рекомендовано начало АРТ при любом количестве CD4 лимфоцитов. Показаниями к лечению являются:

- наличие HBeAg и/или уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (при циррозе — при любом уровне ДНК ВГВ), а также повышение активности АлАТ либо гистологическая активность процесса (оценка по шкале Metavir \geq A2 и/или \geq F2) у пациентов с нормальной активностью АлАТ;
- оценка по шкале Metavir (по результатам биопсии или неинвазивным маркерам) \geq A2 и/или \geq F2 — у пациентов с уровнем ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл и повышенной активностью АлАТ;

2. Коинфицированные ВГВ/ВИЧ пациенты, которым лечение может быть отсрочено, имеют следующий статус:

- со стороны ВИЧ-инфекции нет никаких показаний к началу АРТ;
- уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, нормальная активность АлАТ, в случае, если проводилась биопсия, она не выявила признаков существенного поражения печени.

Таким пациентам рекомендован мониторинг числа CD4 лимфоцитов и клинико-биохимический мониторинг состояния печени каждые 3–6 мес.

3. У пациентов с CD4 <500 кл./мкл и положительным HBsAg рекомендовано начало АРТ при невозможности провести другие исследования, уточняющие активность ВГВ.

4. Целью противовирусного лечения является клиренс HBsAg и появление аНВс. Однако у коинфицированных пациентов эта цель труднодостижима и более реалистичной является сероконверсия НВсAg в аНВс и подавление репликации ДНК ВГВ.

Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

Таблица 5 — Противовирусные препараты для лечения гепатита В

Препарат	Доза	Активность против ВИЧ
Интерферон (ИНФ)- α 2b	5 млн ЕД/сут или 10 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 16–48 недель (см. текст)	Есть ^а
ПЕГ-ИНФ- α 2a	180 мкг 1 раз в неделю подкожно в течение 48 недель	Есть ^а
Адефовир	10 мг 1 раз/сут	Нет ^б
Энтекавир	0,5 мг 1 раз/сут (при устойчивости к ламивудину 1,0 мг/сут)	Есть ^б
Эмтрицитабин ^г	200 мг 1 раз/сут	Есть ^б
Ламивудин	300 мг 1 раз/сут ^д	Есть ^б
Телбивудин	600 мг 1 раз/сут	Нет ^е
Тенофовир	300 мг 1 раз/сут	Есть ^б

Примечание — ^а — интерферон (ИНФ) и пегилированный интерферон (ПЕГ-ИНФ) могут подавлять репликацию ВИЧ-1, при этом нет риска отбора штаммов с мутациями устойчивости; ^б — помеченные препараты обладают выраженной активностью и против ВГВ, и против ВИЧ, поэтому у ВИЧ-инфицированных они должны применяться только в комбинации с другими препаратами, чтобы обеспечить также эффективное лечение ВИЧ-инфекции. Большинство этих препаратов достаточно активны против ВИЧ, чтобы быть включенными в состав схемы АРТ. Исключением является энтекавир, который можно использовать только в дополнение к препаратам, входящим в схему АРТ, если их эффективность против ВГВ недостаточна; ^в — адефовир в высоких дозах активен против ВИЧ, но не активен в дозах, в которых он применяется для подавления только репликации ВГВ; ^г — не одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для лечения гепатита В; ^д — при ВГВ-моноинфекции доза ламивудина составляет 100 мг 1 раз/сут; ^е — имеются противоречивые данные об активности против ВИЧ.

Для лечения только гепатита В рекомендуется использовать один из трех препаратов — пегилированный ИНФ (ПЕГ-ИНФ) α -2a, стандартный ИНФ α -2a или α -2b, а также адефовир (при отсутствии HBeAg). Все другие препараты воздействуют, в т. ч. на ВИЧ, и не могут быть использованы у коинфицированных пациентов, кроме как в составе схемы АРТ или в дополнение к ней. Более подробная информация о противовирусных препаратах, активных в отношении ВГВ и ВГС, содержится в приложении 1. Факторами, указывающими на вероятный ответ на лечение интерфероном, являются генотип А ВГВ, большое количество CD4 лимфоцитов, наличие HBeAg, низкий уровень ДНК ВГВ и повышенная активность АлАТ. В общем, одновременное лечение двух инфекций с помощью соответствующей схемы АРТ имеет явные преимущества. На практике последовательное лечение сначала хронического гепатита В с использованием ИНФ (ПЕГ-ИНФ) или адефовира (+/-телбивудин), а затем назначение АРТ при дальнейшей прогрессии ВИЧ-инфекции используется крайне редко, только если по каким-то причинам намеренно стремятся отсрочить начало АРТ у коинфицированного пациента с активным гепатитом В.

Рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

Пациенты с числом лимфоцитов CD4 \leq 350 кл/мкл или клиническими симптомами ВИЧ-инфекции

АРТ рекомендуется всем коинфицированным ВГВ/ВИЧ пациентам с числом лимфоцитов CD4 \leq 350 кл./мкл или заболеваниями, характеризующими третью или четвертую стадии ВИЧ-инфекции, независимо от наличия или отсутствия у них показаний к лечению ВГВ-инфекции. (Подробнее – см. инструкцию на «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012) Схема АРТ должна включать два препарата, активных против ВИЧ и ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин или ламивудин). Соблюдение этой рекомендации особенно важно у пациентов с CD4 $<$ 200 кл./мкл и/или при циррозе печени, так как при развитии синдрома восстановления иммунитета после начала АРТ одним из его проявлений может стать тяжелое обострение вирусного гепатита В, в связи с чем крайне важно добиться быстрого подавления репликации ВГВ.¹

Пациенты с числом лимфоцитов CD4 $>$ 350 кл/мкл

У коинфицированных ВГВ/ВИЧ пациентов с количеством CD4 $>$ 350 кл./мкл на тактику лечения вирусного гепатита В влияют вирусная нагрузка ВГВ, активность АлАТ и наличие или отсутствие фиброза по результатам биопсии или ультразвуковой эластографии печени. Течение коинфекции и продиктованная им тактика лечения при этом может соответствовать одному из следующих сценариев:

- ДНК ВГВ $>$ 2000 МЕ/мл, АлАТ повышена — раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир + эмтрицитабин/ламивудин);

¹ Если тенофовир невозможно использовать из-за выраженной нефротоксичности у пациентов, ранее не принимавших ламивудин, возможно присоединение к схеме АРТ, содержащей ламивудин/эмтрицитабинэнтекавира

- ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, АлАТ в норме, нет признаков фиброза и воспаления (METAVIR <A2 и <F2) — показано наблюдение¹;
- ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, АлАТ в норме, есть признаки фиброза (METAVIR ≥A2 и/или ≥F2) — раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир + эмтрицитабин/ламивудин);
- ДНК ВГВ ≤2000 МЕ/мл, АлАТ в норме — показано наблюдение;
- ДНК ВГВ ≤2000 МЕ/мл, АлАТ повышена, нет признаков фиброза (METAVIR <A2 и <F2) — показано наблюдение¹;
- ДНК ВГВ ≤2000 МЕ/мл, АлАТ повышена, есть признаки фиброза (METAVIR ≥A2 и/или ≥F2) — раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин/ламивудин).

При отсутствии возможности проводить количественное определение ДНК ВГВ в рутинной клинической практике у пациентов с количеством CD4 >350 кл./мкл решение о начале противовирусной терапии может быть принято на основании оценки клинических признаков цирроза, активности АлАТ и определения HBeAg. При этом тактика лечения может быть определена по одному из следующих сценариев:

- всем пациентам с наличием клинических признаков цирроза показано раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир + эмтрицитабин/ ламивудин);
- при отсутствии клинических признаков цирроза и нормальной активности АлАТ показано наблюдение;
- при отсутствии клинических признаков цирроза, повышенной активности АлАТ и наличии HBeAg показано раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир + эмтрицитабин/ламивудин);
- при отсутствии клинических признаков цирроза, повышенной активности АлАТ и отсутствии HBeAg необходимо изыскать возможность количественного определения ДНК ВГВ, после получения результатов которого решение принимается согласно описанным выше сценариям.

В случае если нет возможности назначить два препарата с двойной активностью, рекомендуется тенофовир (предпочтительно) или ламивудин, или эмтрицитабин (альтернатива) как часть АРТ. Если тенофовир недоступен или противопоказан и в составе АРТ назначены только ламивудин или эмтрицитабин, решают вопрос о применении энтекавира или адефовира как второго препарата для подавления ВГВ. Если лечение гепатита В не требуется, но тем не менее при количестве CD4 >350 кл./мкл есть показания для начала АРТ, рекомендуется полностью отказаться от применения препаратов с двойной активностью в составе АРТ у коинфицированных ВГВ/ВИЧ пациентов (т. е. в составе НИОТ основания схемы использовать два препарата из следующих — зидовудин, абакавир, диданозин, или в индивидуальном порядке у АРТ-наивных пациентов использовать схемы, не содержащие НИОТ).

¹При невозможности определить степень выраженности воспаления и фиброза показано лечение

ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническими проявлениями цирроза печени

Все пациенты с циррозом печени и определяемым уровнем ДНК ВГВ должны получать лечение ВГВ-инфекции в рамках АРТ. Лечение должно быть длительным и непрерывным, так как при его отмене часто наблюдаются реактивация вируса и быстрое клиническое ухудшение.

Компенсированный цирроз не является противопоказанием к лечению с использованием ИНФ. Препарат противопоказан пациентам с декомпенсированным заболеванием печени в связи с плохой переносимостью.

У пациентов с циррозом необходимо каждые 6 мес. определять уровень сывороточного альфа-фетопротеина (АФП) и проводить УЗИ печени для раннего выявления ГЦК. Важно помнить, что в отличие от ВГС-инфекции при ВГВ ГЦК может развиваться и при отсутствии цирроза печени, поэтому при наличии лабораторных возможностей скрининг на АФП показан пациентам с хроническим гепатитом В, в особенности при наличии семейного анамнеза первичного рака печени и у пациентов старше 45 лет. Также рекомендуется обследовать пациентов с циррозом на варикозное расширение вен пищевода при первичной постановке диагноза и с интервалом в 1–2 года в дальнейшем.

Может потребоваться коррекция дозы АРВП, метаболизирующихся в печени. Не следует назначать диданозин. Схемы с ИП требуют тщательного мониторинга.

При терминальной стадии заболевания печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ или ВГС/ВИЧ требуются те же меры по лечению асцита, гепаторенального синдрома, кровотечений из варикозно расширенных вен, печеночной энцефалопатии и других проявлений печёночной декомпенсации, что и у неинфицированных ВИЧ пациентов.

Рекомендации по АРТ у коинфицированных ВГВ/ВИЧ

Схемы АРТ первого ряда

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями, разработанными для пациентов с моноинфекцией ВИЧ с учетом потребности в использовании АРВП с двойной противовирусной активностью и возможным ухудшением переносимости лечения в связи с нарушением функции печени.

Стандартная схема АРТ должна содержать в себе НИОТ-компонент (два препарата) в сочетании с одним АРВП группы НИОТ или ИП/р.

Таблица 6 — Схемы АРТ первого ряда для пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

	Схема АРТ	НИОТ-компонент	ННИОТ-компонент	ИП/р-компонент
Предпочтительная	2 НИОТ + 1 ННИОТ	тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин) ^а	эфавиренц	ламивудин/ритонавир или атазанавир/ритонавир ^б
Альтернативная	2 НИОТ + ИП/р	абакавир или зидовудин ^в + (ламивудин или эмтрицитабин) ^а	невирапин ^г	дарунавир/ритонавир

Примечание — ^a — эмтрицитабин эквивалентен ламивудину; существует комбинированная форма эмтрицитабинас тенофовиром; ^b — атазанавир вызывает повышение уровня билирубина более чем у трети пациентов, но не влияет на активность печеночных ферментов и другие биохимические показатели печени; ^b — если тенофовир недоступен (или не переносится), для лечения ВИЧ-инфекции можно применять любой из этих препаратов. Однако поскольку они не активны против ВГВ, в схему терапии обязательно должны входить ламивудин или эмтрицитабин, и при возможности к схеме АРТ должен быть добавлен энтекавир (см. ниже); ^r — при компенсированной функции печени и тщательном наблюдении эфавиренц можно заменить невирапином. У женщин с CD4 >250 кл./мкл и у мужчин с CD4 >400 кл./мкл при назначении невирапина требуется особенно тщательный мониторинг.

Схемы АРТ второго ряда

Выбор АРВП для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов с вирусологической неудачей подробно обсуждается в инструкции по применению «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» (2012). У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ выбор лечения усложняется в связи с необходимостью поддерживать подавление репликации ВГВ после смены препаратов для подавления ВИЧ. При выборе препаратов следуют тому же правилу, что и при подборе АРТ первого ряда у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Это означает, что в схему АРТ второго ряда по возможности включают не менее двух препаратов двойного действия. Может потребоваться продолжение АРВП двойного действия, входившими в схему первого ряда в составе схемы второго ряда. Если эти препараты сохраняют активность против ВГВ при развившейся резистентности ВИЧ, то они могут быть добавлены к 3-4-компонентной схеме АРТ второго ряда (теперь исключительно для подавления репликации ВГВ).

Пациентов, получающих тенофовир, в случае развития существенной нефротоксичности следует перевести на энтекавир (при доступности препарата) и внести соответствующие изменения в АРТ, чтобы обеспечить достаточное подавление ВИЧ.

ВИЧ-инфицированные пациенты с ВГВ, устойчивым к ламивудину

- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ быстро появляются штаммы ВГВ, устойчивые к ламивудину. Даже при применении высоких доз ламивудина (300 мг/сут) через 2 года лечения устойчивые штаммы появляются почти у 50% пациентов с коинфекцией, а через 4 года — у 90%.

- Развитие устойчивости к ламивудину проявляется всплесками повышенной активности АЛАТ.

- При подозрении устойчивости к ламивудину первым шагом должно быть исследование чувствительности. Если такое исследование недоступно, о развитии устойчивости может свидетельствовать повышение вирусной нагрузки ВГВ более чем на 1 log₁₀ у приверженного лечению пациента, принимающего ламивудин.

- При наличии устойчивости к ламивудину рекомендуется добавить к схеме АРТ тенофовир или заменить на тенофовир один НИОТ. При заболеваниях почек рекомендуется коррекция дозы тенофовира по СКФ. Если тенофовир противопоказан из-за развившейся нефротоксичности, рекомендуется к схеме АРТ

присоединить адефовир с этекавиром в дозе 1,0 мг/сут (при доступности этих препаратов). При этом функция почек должна тщательно мониторироваться из-за потенциальной нефротоксичности адефовира.

- В целом рекомендуется предупреждать развитие устойчивости к ламивудину. Для этого ламивудин не должен быть единственным активным против ВГВ препаратом в схеме АРТ у пациента с коинфекцией ВГВ/ВИЧ.

Наблюдение и обследование пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Целевые критерии положительного ответа на лечение вирусного гепатита В и продолжительность лечения

Положительным ответом на лечение считается:

- вирусологический ответ (ВО) — устойчивое подавление репликации ВГВ (снижение концентрации ДНК ВГВ не менее чем на $1 \log_{10}$ через 3 мес. лечения и неопределяемая вирусная нагрузка в течение 48 недель);

- серологический ответ (СО) — стойкая сероконверсия у изначально HBeAg-положительных пациентов (элиминация HBeAg и появление антител к нему); при лечении аналогами нуклеотидов или нуклеозидов, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов сероконверсия к HBsAg наблюдается редко;

- биохимический ответ (БО) — стойкая нормализация активности АлАТ;

- гистологический ответ (ГО) — снижение индекса гистологической активности (ИГА) и стадии фиброза в парных пункционных биопсиях печени (ПБП), выполненных до противовирусной терапии и после ее окончания.

Оптимальная продолжительность лечения ВГВ у коинфицированных пациентов окончательно не определена. Лечение ИНФ не должно быть длительнее 48 недель. Лечение с использованием НИОТ проводится неопределенно долго, в составе схемы АРТ — пожизненно. В случае, если в схеме АРТ необходимо произвести замену НИОТ, активных в отношении ВГВ (токсичность, резистентность ВИЧ), они могут быть отменены у пациентов с сероконверсией HBeAg в aHBe на протяжении как минимум 6 месяцев или при сероконверсии HBsAg в aHBs у HBeAg-негативных пациентов. В этой связи мониторинг наступления сероконверсии (HBeAg, aHBe, HBsAg) у лиц, получающих лечение ВГВ-инфекции, должен проводиться каждые 3–6 мес. (с учетом доступности исследования). Отмена препаратов должна сопровождаться тщательным мониторингом биохимической активности гепатита, так как возможна реактивация ВГВ. По этой причине у пациентов с циррозом противовирусное лечение никогда не прекращают, так как реактивация ВГВ у них может сопровождаться развитием фатальной печеночной недостаточности.

Мониторинг концентрации ДНК ВГВ

У пациентов с определяемым уровнем ДНК ВГВ, не получающих лечения гепатита В, уровень ДНК ВГВ следует определять каждые 6–12 мес.

У пациентов, получающих лечение гепатита В (в т. ч. активные против ВГВ АРВП в составе АРТ), первичным отсутствием ответа на лечение считается снижение уровня ДНК ВГВ $<1 \log_{10}$ за 3 мес. После этого уровень ДНК ВГВ следует измерять не реже 1 раза в 6 мес., а по возможности — 1 раз в 3 мес..

У пациентов, получающих ИНФ или ПЕГ-ИНФ, отсутствием вирусологического ответа считается уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл через 24 недели после начала лечения. При отсутствии ответа на лечение, в т. ч. первичное, терапия препаратами ИНФ может быть прекращено, после чего должно быть принято решение о назначении ингибиторов обратной транскриптазы или начале АРТ.

У пациентов, получающих адефовир, субоптимальным (или частичным) вирусологическим ответом считается снижение уровня ДНК ВГВ после начала лечения, но сохранение определяемого уровня ДНК ВГВ (>15 МЕ/мл) — через 48 недель лечения.

Всплеском вирусологической активности считается повышение уровня ДНК ВГВ более чем на $1 \log_{10}$ выше минимального уровня. Всплеск активности указывает на несоблюдение режима терапии или развитие устойчивости. По возможности следует исследовать чувствительность.

Мониторинг активности АлАТ

- Если до начала лечения активность АлАТ была в пределах нормы, ее еще раз определяют через 1 мес., а затем каждые 3 мес. во время лечения. Если лечение не проводят, исследование повторяют 1 раз в 3–6 мес.

- У пациентов, получающих ИП и/или ННИОТ, уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке определяют ежемесячно в первые 3 мес. после начала любой новой схемы АРТ. Затем исследование проводят каждые 3 мес., чтобы вовремя диагностировать проявления гепатотоксичности препаратов.

Мониторинг и оценка эффективности АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Кратность определения количества CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ определяется наличием лабораторных возможностей, продолжительностью и эффективностью лечения, категорией используемых схем, доступностью тестов на резистентность и подробно изложена в инструкции по применению «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» (2012).

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 по этому вопросу содержится в инструкции по применению «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» (2012).

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 коинфекцией ВГВ ВИЧ. Тактика при проявлениях гепатотоксичности зависит, главным образом, от ее клиники, тяжести и патогенеза.

Синдром восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией 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 коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Подавление репликации ВИЧ на фоне АРТ проявляется синдромом восстановления иммунитета. При этом в первые недели лечения возможно обострение гепатита. Как правило, это происходит у пациентов с очень низким числом лимфоцитов CD4 и/или очень высокой концентрацией РНК ВИЧ до начала лечения. Для профилактики реактивации ВГВ инфекции в схему АРТ включают препараты с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ) (см. выше).

Ведение пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Этиотропная терапия ВГС у коинфицированных пациентов продолжает быть малодоступной из-за высокой стоимости противовирусных препаратов. Хотя в настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих прогнозировать эффективность комбинированной терапии ПЕГ-ИНФ и рибавирином, опыт использования сериновыхингибиторов протеазы у коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов пока еще небольшой¹, хотя и очень обнадеживающий. При назначении этиотропного лечения необходимо тщательно взвешивать пользу с учетом вероятности получения устойчивого вирусологического ответа и риск побочных нейropsychологических и токсических реакций. С другой стороны, необходимо осознавать, что без адекватного контроля над ВИЧ, эффективной терапии наркозависимости у нуждающихся в этом пациентов, лечение ВГС не приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни. Мониторинг этиотропной терапии вирусного гепатитаС требует высокой технологической оснащенности и квалификации медицинского персонала. В то же время современные достижения в разработке новых лекарственных средств позволяют надеяться на то, что в ближайшем будущем появятся еще более эффективные и доступные противовирусные препараты в отношении ВГС.

Общие принципы назначения противовирусной терапии коинфицированным ВГС/ВИЧ пациентам

Хронический вирусный гепатит С нуждается в этиотропном лечении при наличии активной репликации ВГС. Показания к лечению (см. ниже) определяются, с одной стороны, вероятностью наступления устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа ВГС и его вирусной нагрузки, и наличием фиброза F2-F4 — с другой. При наличии показаний к лечению ВГС-инфекции АРТ начинают CD4 <500 кл./мкл или при CD4 ≥500 кл./мкл при наличии других показаний (см. инструкцию по применению «Метод оптимизации обследования и проведения

¹ В случае, если использование ингибиторов протеазы для лечения гепатита С окажется возможным у коинфицированного пациента с 1 генотипом ВГС, лечение будет проводиться на индивидуальной основе квалифицированными специалистами в области терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции с учетом постоянно обновляющихся рекомендаций (EACS, BHIVA, DHNS).

антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012). Если при наличии аHCV репликация ВГС не подтверждается, АРТ начинают по тем же показаниям, что и для пациентов без коинфекции ВИЧ с ВГС. В случае, если этиотропное лечение ВГС-инфекции показано, но недоступно, или к его проведению есть противопоказания (см. ниже), так же следует рассмотреть возможность начала АРТ при $CD4 \geq 500$ кл./мкл, так как в этой ситуации АРТ является единственным фактором защиты от прогрессирования вирус-ассоциированного поражения печени.

По результатам клинического и лабораторного исследования пациентов можно разделить на следующие четыре категории:

1. Лечение гепатита С или ВИЧ-инфекции не требуется.
2. Показано лечение только гепатита С, и оно проводится.
3. Показано лечение только ВИЧ-инфекции (или показано гепатита С и ВИЧ-инфекции, но лечение гепатита С не проводится по каким бы то ни было причинам).
4. Показано и проводится лечение гепатита С и ВИЧ-инфекции.

Пациентам с циррозом печени класса тяжести В или С проводится симптоматическое лечение цирроза и АРТ с учетом профиля гепатотоксичности АРВП.

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, не нуждающиеся в лечении при соблюдении следующих условий:

- наличие антител к ВГС при отсутствии репликации РНК ВГС (или низкая концентрация РНК ВГС при отсутствии признаков фиброза печени);
- число лимфоцитов $CD4 > 350$ кл./мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют и нет других показаний к началу АРТ (см. инструкцию «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012).

Если лечение не требуется, то клинико-биохимический мониторинг состояния пациента проводят каждые 6 мес. (клиническое обследование и показатели функции печени).

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, нуждающиеся в лечении только гепатита С при соблюдении следующих условий:

- число лимфоцитов $CD4 \geq 500$ /мкл, другие показания к АРТ отсутствуют;
- наличие показаний к лечению ВГС-инфекции, нет противопоказаний (см. ниже) и в ближайшее время планируется начало противовирусного лечения.

Показания к лечению гепатита С

Абсолютные:

- любой генотип и концентрация РНК ВГС при наличии умеренного/тяжелого фиброза (F2-F4), подтвержденного биопсией;

Относительные (когда гистологическая или другая оценка степени фиброза невозможна):

- генотип ВГС 2 или 3 независимо от концентрации РНК ВГС;
- генотип ВГС 1 или 4 при концентрации РНК ВГС ≤ 800000 МЕ/мл.

Прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа (УВО)

Вероятность достижения УВО — отрицательного результата определения РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения — выше при наличии

следующих факторов, оцениваемых на момент начала лечения:

- генотип ВГС 2 или 3;
- генотип ВГС 1 при низкой вирусной нагрузке(<800000 МЕ/мл),¹
- отсутствие цирроза печени;
- возраст <40 лет;
- активность АлАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

Противопоказания к лечению гепатита С:

- беременность;
- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или сердечная недостаточность);
- декомпенсированные заболевания других органов и систем;
- психические расстройства в настоящее время или в прошлом;
- злоупотребление алкоголем (>50 г/сут в пересчете на чистый спирт) или активное потребление наркотиков;
- декомпенсированный цирроз печени (класс В или С по классификации Чайлда–Пью);
- лейкопения (<1500/мкл), тромбоцитопения (<50000/мкл), анемия (<100 г/л);
- тяжелая (в частности, без лечения) дисфункция щитовидной железы;
- активная оппортунистическая инфекция;
- относительные противопоказания; CD4 <200 кл./мкл при стойко неопределяемой ВН ВИЧ, АРТ с использованием ddI, AZT (схема АРТ должна быть модифицирована до начала лечения гепатита С).

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции

Если есть антитела к ВГС, но репликация РНК ВГС отсутствует и число лимфоцитов CD4 ≤ 350 кл./мкл, или имеются другие показания к АРТ (см. инструкцию «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012) и/или если лечение гепатита С показано, но имеются противопоказания к его проведению, или немедленное его начало невозможно, то при CD4 <500 кл./мкл — рекомендовано начало АРТ, а при CD4 ≥ 500 кл./мкл — рассмотрение вопроса о начале АРТ с учетом готовности пациента, общего состояния его здоровья и других факторов.

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ-инфекции

Если есть показания для лечения ВГС, нет противопоказаний, и планируется начать лечение вирусного гепатита С в ближайшее время, то при количестве CD4 <350 кл./мкл – сначала начинают АРТ, затем присоединяют противовирусные средства, воздействующие на ВГС; лечение гепатита С начинают после достижения хорошей переносимости АРТ, стойко (не менее 6 мес.) неопределяемой ВН ВИЧ.

¹ Дополнительным прогностическим критерием УВО является IL28BCC генотип пациента; с учетом этого фактора, а также ВН ВГС, генотипа ВГС и степени фиброза можно вычислить вероятность ответа на лечение – индекс Прометея, используя Интернет-ресурс <http://www.fundacionies.com>

Желательно достижение количества $CD4 > 25\%$ ¹; при количестве $CD4$ 350-500 кл/мкл начинают лечение вирусного гепатита С и затем по результатам динамического наблюдения принимают решение о присоединении АРТ по мере появления лабораторных и/или клинических показаний (см. инструкцию «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012).

Выбор АРВП для начала АРТ или коррекция схемы уже назначенной АРТ производится с учетом лекарственных взаимодействий противовирусных препаратов. Если в связи с лечением гепатита С производится модификация схемы АРТ, то до назначения препаратов, активных в отношении ВГС, необходимо удостовериться в вирусологической эффективности и хорошей переносимости новой схемы АРТ.

Противовирусная терапия вирусного гепатита С

Лечение острого гепатита С

Спонтанное выздоровление от острого вирусного гепатита С у ВИЧ-положительных встречается реже, чем у ВИЧ-негативных. Противовирусное лечение острого ВГС приводит к УВО с большей вероятностью ($\approx 70\%$), нежели хронического при всех генотипах вируса. Решение о начале противовирусной терапии принимается на основании 4-недельного мониторинга концентрации РНК ВГС. Если через 4 недели после постановки диагноза острого вирусного гепатита С ВН ВГС снижается более чем в 100 раз ($\geq 2 \log_{10}$), то продолжают наблюдение. Если в эти сроки ВН ВГС снизилась менее чем на $2 \log_{10}$, начинают лечение. Если через 12 недель РНК ВГС продолжает определяться несмотря на значительное снижение на 4 неделе, также показано начало лечения.

Оптимальная тактика лечения острого вирусного гепатита С все еще находится на стадии разработки. Для лечения используется как монотерапия ПЕГ ИФН, так и комбинированная терапия ПЕГИНФ с рибавирином в дозах как при хроническом вирусном гепатите С (см. ниже). Продолжительность лечения устанавливается индивидуально на основании вирусологического ответа:

- при отрицательном результате качественного определения РНК ВГС на 4 неделе лечения (быстрый вирусологический ответ — БВО) — общая рекомендуемая продолжительность терапии 24 недели;
- при выявляемой РНК ВГС на 4 неделе — общая продолжительность лечения должна составлять 48 недель;
- если на 12 неделе лечения снижение ВН ВГС составило менее чем $2 \log_{10}$ (отсутствие вирусологического ответа — ОВО), лечение может быть прекращено;
- сокращение продолжительности лечения целесообразно только при ВН РНК ВГС $\leq 800\,000$ МЕ/мл.

Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы)

Всем пациентам назначают комбинированную терапию с использованием

¹ Необходимо помнить, что в процессе лечения вирусного гепатита С абсолютное содержание $CD4$ снизится на 100-200 кл/мкл, в то время как процентное содержание не изменится или даже возрастет на 1-3%; при этом снижение абсолютного содержания $CD4$ не сопровождается дополнительным риском развития ОИ.

ПЕГ-ИНФ α -2а или α -2b и рибавирина¹.

Для ПЕГ-ИНФ α -2а стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, для ПЕГ-ИНФ α -2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

Рекомендованы следующие дозы рибавирина вне зависимости от генотипа ВГС;

- для пациентов с массой тела менее 75 кг — 1000 мг/сут;
- для пациентов с массой тела более 75 кг — 1200 мг/сут.

Продолжительность лечения

При отрицательном результате определения РНК ВГС через 4 недели после начала лечения (БВО) у пациентов с 2 или 3 генотипом сроки лечения могут быть сокращены до 24 недель. Во всех других случаях лечение должно составлять как минимум 48 недель.

При отсутствии БВО оценивают ВН ВГС на 12 неделе лечения. При снижении ВН ВГС $>2 \log_{10}$ лечение продолжают. При отрицательном результате определения РНК ВГС на 24 неделе (медленный вирусологический ответ — МВО) лечение продолжают до 48 недель при 2 или 3 генотипах либо до 72 недель при 1 или 4 генотипах. При положительной РНК ВГС на 24 неделе лечение прекращают.

При снижении ВН ВГС $<2 \log_{10}$ на 12 неделе (ОВО) лечение прекращают.

Отрицательный результат определения РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения свидетельствует об УВО.

При отсутствии УВО в результате использования схемы ИНФ±рибавирин в прошлом нет оснований полагать, что он не будет достигнут при использовании схемы ПЕГ-ИНФ+рибавирин. Однако если УВО не был достигнут при назначении стандартной схемы лечения, повторный курс с использованием той же схемы нецелесообразен вне зависимости от генотипа вируса.

Наблюдение за ходом лечения

В ходе лечения пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в тщательном наблюдении.

Интерферон и рибавирин являются потенциально тератогенными препаратами, поэтому на протяжении всего лечения и в последующие 6 мес. должны использоваться надежные методы контрацепции.

Через 1, 2 и 4 недели лечения назначают общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уровень билирубина; затем эти исследования повторяют каждые 2-4 недели в зависимости от ситуации.

Количество лимфоцитов CD4 определяют каждые 3 мес., с этой же периодичностью производят определение уровня ТТГ.

Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах ПЕГ-ИНФ и рибавирина

ПЕГ-ИНФ и рибавирин почти у всех пациентов дают побочные эффекты, в некоторых случаях тяжелые. Необходимо пытаться предупредить побочное действие, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и ПЕГ-ИНФ важно на протяжении всего курса лечения, но особенно в первые 12

¹ Трехкомпонентные схемы лечения 1 генотипа, использующие пероральные препараты с прямым противовирусным действием (сериновых ингибиторов протеазы), не рассматриваются в данной инструкции.

недель. Избежать снижения дозы рибавирина можно, назначив эритропоэтин. Однако если во время лечения возникли тяжелые побочные эффекты или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей, а назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов нет возможности, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов (см. ниже).

Анемия и нейтропения

Анемия (уровень гемоглобина <100 г/л) наблюдается у 30% пациентов, получающих препараты ПЕГ-ИНФ в сочетании с рибавирином, ухудшая качество их жизни. При одновременном приеме зидовудина, а также при низком исходном уровне гемоглобина анемия выражена сильнее. В таком случае зидовудин необходимо заменить другим АРВП.

Нейтропения (число нейтрофилов <1000/мкл) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции развиваются редко.

Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина

Таблица 7 — Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина при развитии побочных эффектов и проявлении токсичности

	Снижение дозы рибавирина на 200 до 600 мг/сут	Отмена рибавирина	Снижение дозы ПЕГ-ИНФ на 70, 50 или 25%	Отмена ПЕГ-ИНФ	Отмена обоих препаратов
Содержание нейтрофилов			<750/мкл	<500/мкл	
Содержание тромбоцитов			80000–50000/мкл		<25000–50 000/мкл (в зависимости от вида ПЕГ-ИНФ)
Гемоглобин (в отсутствие кардиальной патологии)	85–100 г/л	<85 г/л			
Гемоглобин (при компенсированном заболевании сердца)	Снижение на >20 г/л в течение любых 4 недель лечения	<120 г/л, несмотря на прием сниженной дозы в течение 4 недель			

Дозу рибавирина необходимо снизить до 600 мг/сут (200 мг утром и 400 мг вечером) в любом из следующих случаев:

- уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания находится в пределах 85–100 г/л;
- уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

(стабильное состояние) падает на >20 г/л 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 <85 г/л;
- уровень гемоглобина у пациентов с компенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями остается <120 г/л после 4 недель приема сниженной дозы рибавирина.

Если уровень гемоглобина нормализовался, можно вновь назначить рибавирин в дозе 600 мг/сут; по усмотрению лечащего врача дозу можно повысить до 800 мг/сут (возвращение к исходной дозе не рекомендуется). В случае непереносимости рибавирина продолжают монотерапию ПЕГ-ИНФ.

Если число нейтрофилов <750 /мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают, как указано в таблице 9. При абсолютном числе нейтрофилов <500 /мкл лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до >1000 /мкл. Затем лечение возобновляют, назначая половинную дозу ПЕГ-ИНФ, и постоянно следят за числом нейтрофилов.

Если число тромбоцитов <50000 /мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают вдвое. Если число тромбоцитов <25000 /мкл, рекомендуется прекратить лечение.

Альтернативой снижению дозы рибавирина может быть использование эритропоетина (100 ЕД/кг 3 раза в неделю или 40000 ЕД 1 раз в неделю).

Гриппоподобные симптомы

Тяжесть и продолжительность гриппоподобных симптомов, связанных с введением ИНФ, невозможно прогнозировать. Желательно в начале лечения планировать введение препарата таким образом, чтобы после него не предполагалась трудовая или социальная активность (например, перед выходными). Чаще всего адаптация к введению ИНФ развивается в течение первых недель лечения. Однако в ряде случаев снижение трудоспособности после инъекций продолжается на протяжении всего курса лечения.

При гриппоподобных симптомах назначают парацетамол (можно в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ПЕГ-ИНФ. 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, и существенно снижают качество жизни, необходимо снизить дозу ПЕГ-ИНФ. Обычно достаточно снижения до 75 или 50% от исходной дозы.

Тошнота и снижение массы тела

Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза/сут). Комбинированная терапия вирусного гепатита С часто сопровождается снижением массы тела. Необходимо мотивировать пациента к регулярному приему оптимальной по составу пищи с учетом его предпочтений, пищевых привычек и образа жизни.

Депрессия

Депрессия развивается часто и требует профилактической симптоматической

терапии. При наличии в анамнезе невротической или малой депрессии антидепрессанты назначают до начала терапии ПЕГ-ИНФ. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты (пароксетин в начальной дозе 20 мг/сут); можно использовать доксепин в начальной дозе 50 мг/сут. Оптимальным является назначение лечения совместно с опытным психиатром, учитывая возможные лекарственные взаимодействия антидепрессантов с АРВП и другими препаратами.

Дисфункция щитовидной железы

У 5–7% пациентов применение препаратов ИНФ приводит к нарушению функции щитовидной железы, которая проявляется чаще всего в первые 3 мес. лечения. При гипотиреозе назначают заместительную терапию L-тироксинам. Решение о продолжении лечения при развитии гипертиреоза принимается индивидуально с учетом степени выраженности, переносимости проявлений гипертиреоза и сроков лечения. При продолжении интерферонотерапии вызванный ею гипертиреоз может трансформироваться в необратимый гипотиреоз. Наличие антител к пероксидазе и/или тиреоглобулину (обнаруживаются у коинфицированных чаще) свидетельствует о большей вероятности развития дисфункции щитовидной железы на фоне интерферонотерапии.

Поддержка приверженности лечению

Даже в отсутствие противопоказаний к лечению ПЕГ-ИНФ приверженность лечению у пациентов с коинфекцией 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.

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.

Ведение пациентов, не отвечающих 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 повторном курсе лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином следует принимать с учетом типа ответа на лечение, переносимости первого курса, тяжести поражения печени, генотипа ВГС. В подавляющем большинстве случаев без введения в схему лечения новых активных противовирусных препаратов вероятность достижения УВО при повторном курсе ПЕГ-ИНФ с рибавирином крайне мала.

АРТ у коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов

Схемы АРТ первого и второго ряда

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ начинают в соответствии с

современными рекомендациями по лечению пациентов с моноинфекцией ВИЧ или коинфекцией ВГВ/ВИЧ (табл. 6 и «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012).

Выбирая схему первого ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, следует учитывать следующие факторы:

- приверженность лечению (лучше выбрать схему с приемом препаратов 1 раз/сут);
- потенциальная гепатотоксичность невирапина (использовать только при отсутствии альтернатив, или если к началу лечения гепатита С имеется хорошая переносимость и вирусологическая эффективность схемы АРТ с невирапином);
- лекарственные взаимодействия диданозина и зидовудина с рибавирином, влияние абакавира (абакавир и рибавирин — конкурирующее действие при низких дозах рибавирина) на достижение УВО (см. ниже);
- те же факторы, что и при моноинфекции ВИЧ: активность АРВП, возможность перехода в будущем на другие схемы, стоимость и доступность лечения.

Лечение зидовудином не является абсолютно противопоказанным у пациентов, получающих рибавирин, но необходимо внимательно следить за уровнем гемоглобина. Препаратом выбора среди ННИОТ считается эфавиренц.

При проявлениях токсичности и серьезных побочных эффектах рекомендуется заменить один АРВП первого ряда на другой этой же группы, отличающийся по профилю токсичности.

При вирусологической неудаче или первичном отсутствии вирусологического ответа на АРТ первого ряда (если она была начата после начала лечения вирусного гепатита С) переходят на одну из схем второго ряда. Прежде чем принять решение о переходе на схему АРТ второго ряда, необходимо удостовериться в оптимальной приверженности приему АРВП и улучшить ее, если это необходимо. Снижение абсолютного числа CD4 на фоне лечения гепатита С не может служить критерием неэффективности АРТ.

Схемы АРТ второго ряда формируются либо на основании замены компонентов НИОТ и «третьего препарата» с тем, чтобы в схеме были заменены как минимум два АРВП (подробнее – см. инструкцию «Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков», 2012), либо на основании теста на резистентность ВИЧ. У пациентов, нуждающихся в переходе на схему следующего ряда на фоне лечения гепатита С, крайне желательно провести тест на резистентность, так как выбор АРВП имеет дополнительные ограничения из-за лекарственных взаимодействий. Поэтому особенно важно вовремя начинать АРТ, формировать высокую приверженность, добиваться ее хорошей переносимости и вирусологической эффективности до начала лечения гепатита С.

Рекомендации по применению АРВП при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции

Зидовудин

При одновременном приеме с рибавирином зидовудин чаще вызывает анемию, может усугублять нейтропению. По возможности в период лечения гепатита

Сзидовудин следует заменить другим НИОТ.

Диданозин

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

Абакавир

При использовании абакавира совместно с рибавирином реже достигается УВО, если последний используется в субтерапевтической дозе (не соответствующей массе тела или сниженной из-за развития анемии).

Эфавиренц

Эфавиренц и ПЕГ-ИНФ могут сочетаться в одной схеме лечения, но начинать прием препаратов нужно последовательно, поскольку оба они могут вызвать побочные эффекты со стороны психики. Если эфавиренц переносится хорошо, к нему можно добавить ПЕГ-ИНФ.

У пациентов с циррозом печени, возможно, потребуется коррекция доз АРВП.

Лекарственная гепатотоксичность и применение АРВП при циррозе печени. Общие сведения о лекарственной гепатотоксичности при коинфекции ВГВ/ВГС/ВИЧ

Коинфекция с ВГВ и/или ВГС, а также исходно повышенная АЛАТ, являются факторами риска развития лекарственной гепатотоксичности.

У коинфицированных пациентов также выше риск тяжелой гепатотоксичности (3–4 степени, таблица 8), связанной с приемом ННИОТ, по сравнению с моноинфекцией ВИЧ. Клинически выраженная, связанная с невирапином гепатотоксичность, и тяжелая сыпь встречаются редко, однако у женщин они наблюдаются в 3–7 раз чаще, чем у мужчин, а также чаще развиваются у пациентов с высоким числом лимфоцитов CD4. В составе начальной схемы АРТ невирапин следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, у женщин с числом лимфоцитов CD4 >250 кл./мкл и у мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400 кл./мкл. У пациентов, уже получавших АРТ, при решении вопроса о замене одного из препаратов на невирапин число лимфоцитов CD4 значения не имеет. Риск гепатотоксичности и сыпи самый высокий в первые 6 недель лечения невирапином; при назначении невирапина в первые 2 недели в половинной дозе риск снижается.

Проявления гепатотоксичности могут наблюдаться у пациентов, принимающих некоторые НИОТ, особенно зидовудин и диданозин. Использование этих препаратов может приводить к развитию мелкокапельной жировой дистрофии печени с лактатацидозом (в исключительных случаях). Это очень тяжелое осложнение, характеризующееся высокой смертностью. При лактатацидозе необходимо немедленно отменить гепатотоксичные АРВП и назначить другие, обладающие другим профилем токсичности.

Гепатотоксичность отмечена также у ИП: ритонавира (в полной дозе, 1000 мг/сут), типранавира и дарунавира. Ритонавир в дозах, используемых для

бустирования, не вызывает тяжелого поражения печени.

Гепатотоксичность при приеме АРВП различных классов возрастает в следующем порядке: НИОТ<ИП/р<ИП<ННИОТ.

Схемы, включающие ИП/р и ИИ (ралтегравир), обладают наименьшей гепатотоксичностью у пациентов сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.

В отсутствие других сопутствующих факторов тактика лечения зависит в основном от тяжести гепатотоксичности (таблица 8). При тяжелой гепатотоксичности рекомендуется замена схемы АРТ на схему с меньшим риском гепатотоксичности. При легкой или среднетяжелой гепатотоксичности (1–2-я степень) можно продолжать лечение той же схемой АРТ при условии тщательного мониторинга активности печеночных ферментов.

Таблица 8 — Стандартизированная шкала гепатотоксичности

Степень токсичности	Повышение АлАТ и АсАТ относительно верхней границы нормы	Повышение относительно исходного уровня
1	1,25–2,5 раза	1,5–2,5 раза
2	2,6–5,0 раз	2,6–3,5 раза
3	5,1–10,0 раз	3,6–5,0 раз
4	>10,0 раз	>5,0 раз

В оценке гепатотоксичности следует оценивать также рост билирубинемии, интоксикации, и прогрессирующую гипокоагуляцию.

Лекарственная гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронических вирусных гепатитах

Частота проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов гораздо выше у пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС (59%), чем в отсутствие коинфекции этими вирусами (24%). Гепатотоксичными являются такие часто применяющиеся противотуберкулезные препараты, как изониазид, рифампицин, пипразинамид. Снижать дозу противотуберкулезных препаратов при печеночной недостаточности не требуется.

Решающая роль изониазида и рифампицина в схемах лечения туберкулеза делает их применение (если оно вообще возможно) оправданным даже при наличии заболевания печени. При применении рифабутина в обычной дозе (150–300 мг/сут) гепатотоксичность развивается редко.

Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, начинающие лечение туберкулеза, нуждаются в очень тщательном наблюдении с регулярным измерением активности АлАТ и АсАТ.

Лечение без пипразинамида возможно при продлении курса изониазида, рифампицина и этамбутола до 9 мес., при условии доказанной чувствительности микобактерии к этим препаратам.

У пациентов с циррозом печени возможно назначение рифампицина и этамбутола в комбинации с левофлоксацином, гатифлоксацином, моксифлоксацином или циклосерином в течение 12–18 мес. У пациентов с печеночной энцефалопатией возможно лечение этамбутолом в комбинации с фторхинолоном, циклосерином и капреомицином или аминогликозидом в течение

12–18 мес.

Применение АРВП при циррозе печени

Цирроз печени не является противопоказанием для проведения АРТ. Более того, в ряде случаев возможно замедлить прогрессирование заболевания. Однако наличие цирроза печени влияет на выбор АРВП и иногда требует коррекции их доз (таблица 9).

Таблица 9 — Рекомендации по коррекции доз АРВП препаратов у пациентов с циррозом печени

АРВП	Основной путь с метаболизма	Фармакокинетика при циррозе	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	110% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени.	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, есть рекомендация уменьшить дозу в два раза или в два раза увеличить интервал между приемами (300 мг 1 раз в день)
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин		Данных нет	
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Противопоказан
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени	Накопление препарата	Чайлд–Пью 5–6 баллов: 200 мг 2 раза в день (в виде суспензии) Чайлд–Пью >6 баллов (класс тяжести В или С) — противопоказан
ННИОТ			
Невирарпин	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4)
Эфавиренц		Выведение замедляется. Данных мало	При повышении аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС
ИП			
Нелфинавир	Печень (изо-	Выведение	Класс тяжести А — не

	ферменты СУР)	замедляется	требуется коррекция дозы Класс тяжести В и С — не рекомендуется
Индинавир		Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить, по крайней мере, до 600 мг 3 раза/сут без ритонавира или 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза/сут
Саквинавир		Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир		Изменяется	Не требуется коррекция дозы, использовать с осторожностью при печеночной недостаточности
Атазанавир			Чайлд–Пью 7–9: 300 мг 1 раз в день; Чайлд–Пью >9 баллов — не рекомендуется; усиление ритонавиром не рекомендуется при Чайлд–Пью >7 баллов
Ампренавир			Снизить дозу: до 450 мг 2 раза/сут (если класс А по Чайлд–Пью); до 300 мг 2 раза/сут (если класс В-С по Чайлд–Пью)
Фосампренавир			При тяжелом заболевании печени препарат противопоказан
Дарунавир			Класс тяжести А и В –

			не требуется коррекция дозы Класс тяжести С — не рекомендуется
--	--	--	---

Сведений о безопасности использования ралтегавира при циррозе печени класса тяжести С недостаточно: при классе тяжести А и В коррекция дозы не требуется.

При декомпенсированном циррозе и невозможности контроля сывороточной концентрации препаратов следует:

- избегать назначения ННИОТ;
- снизить суточную дозу зидовудина и абакавира (важен контроль ВН ВИЧ не реже 1 раза в 3 мес.);
- снизить суточную дозу большинства ИП (важен регулярный контроль ВН ВИЧ).

Сведения о противовирусных препаратах, применяемых для лечения ВГВ и ВГС-инфекции

ИНФ и ПЕГ-ИНФ

Препараты интерферонов не рекомендуются в качестве терапии первого ряда у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Эти препараты наиболее эффективны при инфекции, вызванной ВГВ генотипа А, а также при НВеАg позитивности, активностью АлАТ в 2 и более раза выше нормы и низким уровнем ДНК ВГВ. Предпочтение вследствие более высокой эффективности отдается пегилированным препаратам ИНФ.

Доза ПЕГ-ИНФ- α 2a: 180 мкг в неделю в течение 48 недель независимо от наличия НВеАg и антител к нему.

Доза ПЕГ-ИНФ- α 2b: 1,5 мкг/кг в неделю в течение 48 недель независимо от наличия НВеАg и антител к нему.

Доза ИНФ- α 2b:

- для НВеАg-позитивных: 10 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю или 5 млн ЕД 1 раз в день в течение 4–6 мес. (переносимость лечения характеризуется большим количеством побочных эффектов);
- для НВеАg-негативных: та же доза, но в течение 48 недель.

Противопоказания

Абсолютные:

- беременность и кормление грудью;
- декомпенсированное заболевание печени (в связи с повышенным риском тромбоцитопении и смерти от печёночной недостаточности или сепсиса);
- психическое расстройство в отсутствие лечения;
- выраженная лейко- или тромбоцитопения;
- нестабильная стенокардия, сахарный диабет или артериальная гипертензия;
- заболевание, сопровождающееся судорогами в отсутствие лечения.

Относительные:

- аутоиммунные болезни (например, псориаз, ревматоидный артрит);
- депрессия или психическое заболевание в анамнезе.

Адефовир

Адефовир — нуклеотидный аналог, используемый для лечения ВГВ у коинфицированных пациентов. Он эффективен в отношении ВГВ, устойчивого к ламивудину, несколько уступает по активности тенофовиру.

Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью. Его доза должна корректироваться в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ — 30–49 мл/мин доза составляет 10 мг каждые 48 ч, СКФ <30 мл/мин — 10 мг каждые 72 ч).

Энтекавир

Энтекавир — аналог гуанозина, обладающий высокой активностью против ВГВ, однако при лечении им возможен отбор штаммов ВИЧ с мутациями

устойчивости (M184V). В связи с этим у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ энтекавир следует применять только в дополнение к АРТ, полностью подавляющей репликацию ВИЧ (а не взамен какого-либо ее компонента).

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу энтекавира снижают:

- при СКФ 30–49 мл/мин — до 0,25 мг 1 раз/сут;
- при СКФ 10–29 мл/мин — до 0,15 мг 1 раз/сут;
- при СКФ <10 мл/мин или гемодиализе — до 0,5 мг 1 раз в неделю.

У пациентов с устойчивостью к ламивудину дозу следует удвоить.

Противопоказания

Беременность и кормление грудью.

Ламивудин

Ламивудин — нуклеотидный аналог, активный против ВИЧ и ВГВ. Монотерапия ламивудином у пациентов с коинфекцией связана с высоким риском развития устойчивости ВГВ (25% в год), поэтому ламивудин по возможности всегда следует комбинировать с тенофовиром.

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу ламивудина снижают:

- при СКФ 30–49 мл/мин — до 150 мг 1 раз/сут;
- при СКФ 15–29 мл/мин — до 100 мг 1 раз/сут;
- при СКФ 5–14 мл/мин — до 50 мг 1 раз/сут;
- при СКФ <5 мл/мин — до 25 мг 1 раз/сут.

Если требуется снижение дозы ламивудина, но таблетки по 150 мг недоступны, в качестве альтернативы можно применять эмтрицитабин.

Эмтрицитабин

Эмтрицитабин — нуклеозидный аналог, сходный с ламивудином по структуре, эффективности и профилю устойчивости. Комбинированный препарат эмтрицитабина и тенофовира с фиксированной дозировкой рекомендуется в качестве нуклеотидной основы схем АРТ первого ряда.

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу эмтрицитабина снижают:

- при СКФ 30–49 мл/мин — до 200 мг каждые 48 ч;
- при СКФ 15–29 мл/мин — до 200 мг каждые 72 ч;
- при СКФ < 15 мл/мин — до 200 мг каждые 96 ч.

Телбивудин

Телбивудин — относительно новый нуклеозидный аналог, более активный против ВГВ, чем ламивудин и адефовир, однако его эффективность ограничена высокой частотой развития устойчивости, перекрестной с ламивудином или эмтрицитабином, но не с адефовиром. В связи с высоким риском устойчивости монотерапия телбивудином не рекомендуется.

Тенофовир

Тенофовир — нуклеотидный аналог с сильной активностью против ВГВ и ВИЧ, который предпочтительно использовать в составе полной схемы АРТ для лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. По имеющимся данным, устойчивость ВГВ к этому препарату развивается очень редко. Однако когда тенофовир используется в составе АРТ для лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, рекомендуется всегда сочетать его с другим активным против ВГВ препаратом (например, ламивудином или эмтрицитабином). Тенофовир активен против

штаммов ВГВ, устойчивых к ламивудину и эмтрицитабину. Хотя использование тенофовира связано с повышенным риском нефротоксичности, его можно назначать пациентам с нарушенной функцией почек, скорректировав дозу:

при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин доза составляет 300 мг 1 раз/сут;

при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин доза составляет 300 мг каждые 48 ч;

при клиренсе креатинина ≥ 10 –29 мл/мин (или диализе) доза составляет 300 мг каждые 72–96 ч.

Рибавирин

Рибавирин — синтетический аналог гуанозина с противовирусной активностью в отношении ВГС (используется в сочетании с ПЕГ-ИНФ), а также некоторых других вирусных инфекций.

Противопоказан во время беременности из-за выраженного тератогенного эффекта, а также при заболеваниях, чье течение может значительно ухудшиться при развитии частого побочного эффекта — гемолитической анемии.

Коррекция дозы при почечной недостаточности:

при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин обычная доза;

при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин доза составляет 200 мг каждые первые сутки и 400 мг каждые вторые сутки (альтернирующий прием);

при клиренсе креатинина ≥ 10 –29 мл/мин (или диализе) доза составляет 200 мг/сут.