

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра

здравоохранения и социального
развития Российской Федерации



[Handwritten signature]
Р.А.Хальфин

« 20 » января 2006 г.
№ 163-РХ

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО

**Противовирусная терапия
хронических вирусных гепатитов В и С
у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Москва, 2006 г.

Настоящее методическое письмо подготовлено коллективом Московского государственного медико-стоматологического университета (Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Иванова Л.М.) в сотрудничестве с Московским Центром профилактики и борьбы со СПИДом (Мазус А.И., Голохвастова Е.Л., Ольшанский А.Я.) с учетом заключения Первой Европейской Согласительной конференции по лечению хронического гепатита В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов (Париж, 2005 г.).

Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 20 января 2006 г. № 163-РХ «Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов». – Москва, 2006. – 40 с.

Содержание

1. Область применения.....	5
2. Нормативные ссылки.....	5
3. Показания и противопоказания к применению метода.....	6
4. Материально-техническое обеспечение метода.....	6
5. Общие сведения.....	8
6. Общие рекомендации по тактике наблюдения и лечения вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией.....	12
6.1. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных (общие положения).....	13
6.2. Клинико-лабораторные критерии назначения комбинированной противовирусной терапии.....	15
7. Противовирусная терапия вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	19
7.1. Лечение острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	19
7.2. Лечение хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	19
7.2.1. Тактика противовирусной терапии хронического гепатита С в зависимости от количества CD4+клеток.....	20
7.2.2. Тактика ведения больных ХГС в зависимости от генотипа, вирусной нагрузки и данных пункционной биопсии печени.....	21
7.2.3. Критерии эффективности противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	22
7.2.4. Режимы проведения комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов и оценка её эффективности.....	24
7.3. Оценка безопасности комбинированной противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	26
7.4. Особенности проведения ВААРТ на фоне лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	28
8. Противовирусная терапия хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	28
8.1. Клинико-лабораторные критерии назначения противовирусной терапии больным ХГВ на фоне ВИЧ инфекции.....	29

8.2.	Лечение острого и хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	31
8.2.1.	Тактика ведения больных хроническим гепатитом В, у которых отсутствуют показания к немедленному лечению ВИЧ-инфекции.....	32
8.2.2.	Тактика ведения больных хроническим гепатитом В, которым показана антиретровирусная терапия.....	33
8.2.3.	Тактика ведения ВИЧ-инфицированных с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В.....	33
8.2.4.	Больные с ко-инфекцией, обусловленной ВИЧ, ВГВ и ВГД.....	34
8.3.	Оценка эффективности противовирусного лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	35
8.4.	Мониторинг эффективности и безопасности комбинированной терапии хронического гепатита В и ВИЧ-инфекции.....	35
	Заключение.....	37
	Приложение 1.....	38
	Приложение 2.....	40

1. Область применения

1.1. В настоящих методических рекомендациях изложены основные принципы и методы диагностики, лечения хронических вирусных гепатитов С и В у ВИЧ-инфицированных пациентов.

1.2. Методические рекомендации предназначены для врачей Центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционных стационаров.

2. Нормативные ссылки

2.1. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», принятые Верховным Советом Российской Федерации и подписаны Президентом Российской Федерации 22.07.1993г. № 5487-1.

2.2. Приказ Минздрава России от 16.08. 1994 г. №170 «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» Министерство здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации (Утвержден Минюстом).

2.3. Федеральный закон от 30.03. 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека».

2.4. Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 2-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

2.5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении перечня лекарственных средств» от 28.09.2005 г. № 601 г. Москва. Зарегистрирован в Минюсте РФ 29.09.2005 г., регистрационный № 7052.

2.6. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития «Об утверждении Перечня торговых наименований лекарственных средств» № 2578 от 15.11.2005 г.

3. Показания и противопоказания к применению метода.

Метод рекомендован при ведении больных ВИЧ-инфекцией, у которых имеется ко-инфекция вирусами гепатита С или В. Метод может быть использован для решения вопроса о назначении противовирусной терапии больным с репликативными формами хронических вирусных гепатитов С или В у ВИЧ-инфицированных.

Противопоказания к применению метода: терминальная стадия ВИЧ-инфекции или цирроз печени класса В и С по Чайлду-Пью.

4. Материально-техническое обеспечение метода

Обследование больных ВИЧ-инфекцией на наличие маркеров вирусных гепатитов является обязательным. Обнаружение маркеров позволяет установить факт инфицирования этими вирусами и уточнить фазу инфекционного процесса (наличие или отсутствие репликации вируса). Выбор тактики противовирусного лечения этих пациентов основывается на клинико-лабораторных данных. Стратегия терапии определяется специалистом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом или инфекционного отделения (стационара). Последующий контроль эффективности терапии осуществляют специалисты Центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Учреждения, где проводится терапия вирусных гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции, должны иметь необходимое оборудование для биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических методов обследования пациентов, реактивы и диагностические тест-системы, УЗИ, эндоскопии и др.

Современная этиотропная терапия ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С проводится с использованием различных противовирусных препаратов и их комбинаций; некоторые из них (таблица 1) входят в перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

Таблица 1.

Противовирусные препараты*, рекомендуемые для проведения противовирусной терапии ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С, входящие в перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи**

Препарат	№ рег. уд.	Дата рег. уд.
1	2	3
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Абакавир Зиаген	N011612/02	15.07.2002
Абакавир + Ламивудин+Зидовудин Тризивир	N015795/01	28.06.2004
Зидовудин Азидотимидин Тимазид Зидовудин-Ферейн Ретровир	P N003 924/01 93/250/13 P N003 384/01 П N014791/01-2003 П N01 4790/0 1-2003	25.01.2005 11.05.2004 28.04.2003 27.03.2003
Ламивудин Зеффикс Эпивир ТриТиСи	П N01 1613/01-1999 П N01 1613/02-1999 П N01 49 18/0 1-2003 П N01 49 18/02-2003	28.12.1999 28.12.1999 16.04.2003 16.04.2003
Ламивудин+ Зидовудин Комбивир	П N01 6050/01	15.12.2004
Ставудин Веро-Ставудин Зерит	P N00294 1/01 ПМ015401/01 П N01 540 1/02	17.10.2003 12.04.2004 12.04.2004
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Невирарин Вирамун	П N01 1661/02	27.01.2005
Ифавиренц Стокрин	П-8-242МШ176	24.06.1999
Ингибиторы протеазы (ИП)		
Индинавир Криксиван	П N01 142 1/02-2002	12.07.2002

1	2	3
Лопинавир+Ритонавир Калетра	П N013751/01-2002 П N01 375 1/02-2002	19.02.2002 19.02.2002
Нелфинавир Вирасепт	N01 48 18/0 1-2003	27.02.2003
Ритонавир Норвир	П N01 1575/01-1999	14.12.1999
Рекомбинантные интерфероны		
Стандартный интерферон альфа-2а Реаферон-ЕС Роферон-А	Р N000642/01 П N014755/01-2003 П N01 3073/0 1-2001	13.12.2003 28.01.2003 18.06.2001
Пегилированный интерферон альфа-2а Пегасис	П N01 3704/01	05.02.2004
Рибавирины		
Рибавирин Арвирон Рибавирин-Верте Рибавирин Рибаמידил Рибапег	Р N003272/01 ЛС-000413 ЛС-000206 Р N00 1844/0 1-2002 Р N002 11 7/01 Р N002 11 7/02	12.04.2004 01.07.2005 22.04.2005 30.10.2002 02.09.2004 02.09.2004

*Генерические названия лекарственных препаратов (в отличии от торговых) выделены жирным шрифтом

**Перечень указанных лекарственных средств утверждён приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении перечня лекарственных средств» от 28.09.2005 г. № 601 (зарегистрирован в Минюсте РФ 29.09.2005 г., регистрационный № 7052) и приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития «Об утверждении Перечня торговых наименований лекарственных средств» № 2578 от 15.11.2005 г.

5. Общие сведения

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и вирусных парентеральных гепатитов во многом определена общностью эпидемиологических, социальных и экономических показателей. Все возрастающую значимость вирусных гепатитов связывают с их широким распространением, многообразием клинических форм, значительной частотой неблагоприятных исходов (включая циррозы и первичный рак печени), большим экономическим ущербом. В 2003

году, по данным И.Л.Шаханиной и Л.А. Осиповой (2005), экономические потери, наносимые одним случаем вирусного гепатита В, составили 41,4 тыс рублей, а гепатита С – 27,7 тыс рублей. В структуре тридцати двух важнейших инфекционных нозологий гепатиты С и В стоят на третьем ранговом месте, а величина суммарного экономического ущерба в год, наносимого гепатитами С и В, измеряется 2,7 миллиардами рублей.

Эпидемиологическая ситуация на территории России по заболеваемости ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС) продолжает оставаться сложной, т.к. имеется общность путей и факторов передачи вирусов, вызывающих эти болезни, в эпидемический процесс интенсивно вовлекаются подростки и люди молодого (трудоспособного) возраста, что отражается в продолжающемся росте показателя распространенности этих болезней среди населения. Несмотря на снижение абсолютного числа вновь выявляемых случаев острых гепатитов В и С, стабильно высокими остаются показатели заболеваемости хроническими вирусными гепатитами.

В последние годы в структуре инфекционной патологии увеличилась частота смешанной ВИЧ/ВГС/ВГВ инфекции, что, по всей видимости, также явилось и отражением текущей эпидемии наркомании. Число ВИЧ-инфицированных наркоманов, имеющих маркеры вирусного гепатита С, приближается к 94–97%, значительная часть ВИЧ-инфицированных пациентов имеет маркеры перенесенного гепатита В. К росту числа ВИЧ-инфицированных с наличием ХГС или ХГВ также может привести активизация полового пути распространения этих инфекционных болезней, как при гетеросексуальных, так и при гомосексуальных контактах. Хотя передача вируса гепатита С (ВГС) половым путем наблюдается менее чем у 1% моногамных пар, тем не менее, имеются сообщения о более высоком риске инфицирования вирусом гепатита С при гомосексуальных контактах между мужчинами. У ВИЧ-позитивных гомосексуалистов частота инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) также выше, чем у ВИЧ-инфицированных наркоманов и гетеросексуалов.

По оценочным данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире в результате внутривенного введения психоактивных веществ вирусом иммунодефицита человека заражается от 80 до 160 тысяч человек, вирусом гепатита В – от 8 до 12 миллионов человек, в вирусом гепатита С – около 35 миллионов. В результате только этих трех инфекций (ВИЧ, гепатит В и С) каждый год умирают около 13 миллионов человек.

В мире, по данным ВОЗ, примерно 370-400 миллионов человек являются носителями ВГВ и более 180 миллионов - носителями ВГС. Известно, что гепатит С занимает лидирующее место в структуре хронических поражений печени в развитых странах, где инфицировано около 1-2% населения.

В России больных хроническим гепатитом С и носителей вируса гепатита С не менее 2,5 млн. человек. Распространенность носительства HBsAg весьма вариабельна: в Европейской части страны – менее 1%, в Восточной Сибири – 4-5%, а в республиках Северного Кавказа, Саха, Тыве достигает 8-10% населения. По оценочным данным на территории Российской Федерации среди ВИЧ-инфицированных нуждаются в лечении ХГС около 70 тысяч человек. По данным Московского городского Центра по борьбе и профилактике СПИДа в 2005 г. число ВИЧ-инфицированных, страдающих вирусным гепатитом С, составило около 8000 человек.

Последнее десятилетие ознаменовалось внедрением в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), это позволило снизить смертность и частоту оппортунистических инфекций и существенно повысить продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. В этих условиях вирусные гепатиты С и В стали одной из основных причин смерти среди ВИЧ-инфицированных.

Установлено, что ко-инфекция ВИЧ/ВГС ускоряет темп прогрессирования болезни печени, повышает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Если до внедрения ВААРТ заболевания печени

приводили к смерти около 10% ВИЧ-инфицированных пациентов (около 90% умирали от ВИЧ-инфекции и её осложнений), то после начала использования ВААРТ структура летальных исходов существенно изменилась: среди ВИЧ-инфицированных пациентов значительно увеличился удельный вес погибших от хронических вирусных гепатитов (не получавших противовирусной терапии по поводу специфического поражения печени). Полагают, что проведение ВААРТ может оказывать неблагоприятное влияние на течение хронического вирусного гепатита, способствовать его прогрессированию в отдалённом периоде, т.к. некоторые антиретровирусные препараты обладают гепатотоксичностью.

У пациентов, инфицированных ВГВ, вирус иммунодефицита может способствовать хронизации острого гепатита В, снижению частоты сероконверсии HBsAg и HBeAg, или активизации хронического гепатита В, особенно при развитии у больных тяжёлого иммунодефицита.

В настоящее время нет сведений о том, что вирус гепатита В влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции или на эффективность ВААРТ.

Вирус гепатита С, по всей видимости, также мало влияет на эффективность ВААРТ и не оказывает действия на прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Таким образом, в связи с продолжающимся ростом распространённости ВИЧ-инфекции и увеличением частоты смешанных форм инфекции ВИЧ/ВГС или ВИЧ/ВГВ, особую актуальность приобретают вопросы тактики ведения и лечения пациентов, страдающих одновременно ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом В или С. В настоящее время противовирусную терапию гепатита С или В получает лишь небольшое число ВИЧ-инфицированных больных. Несмотря на опубликованные данные об успешном лечении хронического вирусного гепатита у ВИЧ-инфицированных пациентов, не было полного согласия в вопросах тактики ведения этих категорий больных. Настоящие рекомендации разработаны в соответствии с заключением Первой

Европейской Согласительной конференции по лечению хронического гепатита В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов (Париж, 1-2 марта 2005 г), ставившей своей задачей разработку консенсуса по данной проблеме инфекционной патологии.

6. Общие рекомендации по тактике наблюдения и лечения вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией

Все больные со смешанной инфекцией (ВИЧ/ВГС или ВИЧ/ВГВ), также как и с моноинфекцией вирусами гепатитов В или С, должны быть информированы о необходимости отказа от употребления алкоголя, поскольку употребление алкоголя значительно ускоряет фиброобразование и прогрессирование болезни печени у больных хроническим вирусным гепатитом. Кроме того, употребление алкоголя снижает ответ на противовирусную терапию и приверженность к ней. Необходимо так же полный отказ от употребления наркотических веществ, так как главным условием успешного проведения противовирусного лечения является наличие комплаентности у пациента, т.е. его способности завершить полный курс противовирусной терапии, что невозможно при продолжающейся наркотизации (приложение 1).

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть обследованы на наличие маркёров вирусных гепатитов. Первым этапом этой лабораторной диагностики является определение анти-ВГС и HBsAg, в случае обнаружения которых проводят более детальное лабораторное исследование. Схемы алгоритмов диагностики и лечения вирусных гепатитов В или С приведены в приложении 2 и 3.

При выявлении анти-ВГС необходимо исследование РНК ВГС в сыворотке крови, генотипа и концентрации РНК ВГС в крови, так как эффективность противовирусной терапии будет оцениваться по снижению уровня вирусной нагрузки, а генотип вируса С определяет лечебную тактику.

В случае выявления у ВИЧ-инфицированного пациента HBs Ag следует определить HBeAg, анти-HBe, ДНК ВГВ и уровень вирусной нагрузки. Установлено, что концентрация ВГВ в крови коррелирует со степенью поражения печени при хроническом гепатите В. Эффективность противовирусной терапии так же оценивается по снижению уровня вирусной нагрузки. Важную информацию имеет определение уровня АЛТ, которое проводят в динамике в течение всего периода наблюдения. Обнаружение РНК ВГС или ДНК ВГВ свидетельствует о наличии вирусной репликации, что требует принятия решения о целесообразности и возможности проведения противовирусной терапии. Для диагностики цирроза печени и его мониторинга показано включение в план обследования этих пациентов таких методов, как эзофагогастродуоденоскопия - для выявления варикозных вен пищевода (1 раз в год у пациентов с циррозом печени), УЗИ органов брюшной полости (1 раз в 6 месяцев) и определение уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови (1 раз в 6 месяцев).

6.1. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов у ВИЧ - инфицированных (общие положения)

Принципиальные подходы к лечению вирусного гепатита С и В у больных ВИЧ-инфекцией такие же как и у пациентов, не инфицированных ВИЧ. Однако необходимость применения ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции, а также лечение и профилактика оппортунистических заболеваний определяют особенности терапевтических подходов к ведению и лечению больных с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами. Учитывая, более высокие темпы прогрессирования заболевания в цирроз печени у этой категории больных и неизбежность прогрессирования ВИЧ-инфекции с последующей необходимостью назначения ВААРТ, лечение ХГС необходимо большинству пациентов (при отсутствии противопоказаний). Лечение ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов проводят с учетом HBeAg/анти-HBe статуса.

Целью метода противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных является:

- достижение устойчивого вирусологического ответа - отсутствие в сыворотке крови РНК ВГС или ДНК ВГВ при определении чувствительными методами через 6 и более месяцев после отмены противовирусной терапии, а также полной нормализации биохимических показателей (АЛТ). Устойчивый вирусологический ответ в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с улучшением гистологической картины ткани печени, а также со снижением риска прогрессирования болезни (развития цирроза печени, его декомпенсации и формирование гепатоцеллюлярной карциномы).
- стабилизация, предотвращение нарушения и улучшение функции печени.

Показанием к применению противовирусной терапии является наличие острого и хронического гепатита С, хронического гепатита В с высоким уровнем вирусной нагрузки (с высокой концентрацией ДНК ВГВ в крови).

Поскольку противовирусное лечение хронических вирусных гепатитов проводится препаратами рекомбинантного интерферона и/или аналогами нуклеозидов, противопоказаниями к применению данного метода являются состояния или заболевания, несовместимые с применением того или иного препарата.

Противопоказания к назначению интерферона: гиперчувствительность, аутоиммунные заболевания (в том числе в анамнезе), сердечная недостаточность, тяжелые заболевания сердца (в том числе в анамнезе), острый инфаркт миокарда, сахарный диабет на фоне кетоацидоза, заболевания легких; ветряная оспа, herpes zoster, печеночная и почечная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, хронический гепатит у пациентов, получающих или недавно получавших терапию иммунодепрессантами (не

считая недавнего прекращения проводившегося лечения ГКС), аутоиммунный гепатит, тяжёлые психические нарушения (в том числе в анамнезе), эпилепсия или нарушение функции ЦНС, период лактации, заболевания щитовидной железы, течение которых невозможно контролировать с помощью традиционного лечения. С осторожностью – при беременности в детском возрасте, аритмии, постинфарктном кардиосклерозе, миелосупрессии. Беременность: FDA категория С. Проникает через плаценту. Кормление грудью: проникает в грудное молоко. Не применять.

Противопоказания к назначению рибавирина: гиперчувствительность, беременность, период кормления грудью, печеночная и/или почечная недостаточность, тяжёлая анемия. С осторожностью – женщины детородного возраста (наступление беременности нежелательно), декомпенсированный сахарный диабет (с приступами кетоацидоза); ТЭЛА, сердечная недостаточность, заболевания щитовидной железы (в том числе тиреотоксикоз), гемоглобинопатия (в т.ч. талассемия и серповидноклеточная анемия), депрессия, склонность к суициду (в т.ч. в анамнезе), декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, детский и юношеский возраст (до 18 лет). Беременность: FDA категория Х. Проходит через плаценту. Не применять. Кормление грудью: проникает в грудное молоко. Не применять.

Противопоказания к назначению ламивудина: гиперчувствительность, лейкопения, анемия, почечная и/или печёночная недостаточность, кормление грудью. Изготовитель рекомендует избегать применения в 1 триместре беременности.

6.2. Клинико-лабораторные критерии назначения комбинированной противовирусной терапии

Перед началом лечения необходимо провести клинико-лабораторное обследование, которое включает оценку:

- клинических показателей (определение размеров печени, селезенки, признаков поражения других органов и систем), позволяющих оценить наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, а также противопоказаний к проведению противовирусной терапии;
- общего анализа крови и мочи;
- биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубина, протромбинового индекса, уровня общего белка и белковых фракций, креатинина, сывороточного железа и др.);
- маркеров репликации вирусов гепатитов В, С и ВИЧ (ДНК ВГВ и РНК ВГС - качественные и количественные показатели методом ПЦР, HBeAg, анти-HBe, генотипирование ВГС);
- показателей, характеризующих состояние щитовидной железы (ТТГ, УЗИ);
- иммунного статуса (уровень CD4⁺ клеток);
- ЭКГ (лицам старше 40 лет и/или имеющим сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе);
- УЗИ органов брюшной полости;
- результаты пункционной биопсии печени (для пациентов ХГС с генотипом 1 или 4 при высокой вирусной нагрузке).

Пункционная биопсия печени (ПБП) необходима для подтверждения (установления) диагноза хронического гепатита, определения степени активности некрозо-воспалительных изменений в печени, о чем судят по индексу гистологической активности (ИГА), а также для уточнения стадии болезни, т.е. степени фибротических изменений в печеночной ткани, оцениваемых с помощью индекса фиброза (ИФ). Результаты гистологического исследования учитывают также при оценке эффективности противовирусной

терапии. Если противовирусная терапия отложена - повторная ПБП проводится через 3-5 лет.

В настоящее время разработано несколько систем числовой оценки гистологического исследования биоптатов печени, которые, помимо морфологического описания, позволяют проводить полуколичественное (ранговое) определение ИГА и ИФ. Наиболее широко в клинической практике используют индекс Knodell и шкалу METAVIR. При помощи индекса Knodell различают степени выраженности воспалительного процесса, оцениваемого в баллах от 0 до 18:

- 1–3 балла - хронический гепатит с минимальной активностью воспалительного процесса;
- 4–8 баллов - слабовыраженный хронический гепатит;
- 9–12 баллов - хронический гепатит с умеренной активностью;
- 13-18 баллов - тяжелый хронический гепатит.

Согласно индексу Knodell, стадия хронического гепатита имеет балльную оценку от 0 до 4:

- 0 баллов – фиброз отсутствует;
- 1 балл – слабовыраженный фиброз;
- 3 балла – выраженный фиброз;
- 4 балла – цирроз печени.

Шкала METAVIR является более чувствительной при оценке степени фиброза (F), так как при помощи шкалы METAVIR можно определить умеренную стадию фиброза, оцениваемую баллом «2», в то время как индекс Knodell не предусматривает выделения этой стадии болезни. Уровень некрозо-воспалительных изменений (A) в ткани печени по шкале METAVIR определяют по интегральному показателю тяжести и интенсивности ступенчатых и лобулярных некрозов. Выделяют следующие ступени:

- A0 - некрозо - воспалительной активности нет;
- A1 активность минимальная;
- A2 – умеренная;
- A3- выраженная.

Определение ИГА и ИФ имеет важное значения не только для прогноза заболевания, но и при выборе тактики лечения. Результаты гистологического исследования могут повлиять на решение о проведении противовирусной терапии. Это особенно важно для больных, у которых вероятность устойчивого вирусологического ответа невелика (например, при инфицировании 1 генотипом ВГС), соотношение возможных пользы и риска вызывает сомнение (при высокой угрозе развития нежелательных явлений) или у больного отсутствует необходимая мотивация к лечению. Пункционная биопсия печени, как любой другой инвазивный метод, может привести к тем или иным осложнениям.

Противопоказаниями к проведению ППБ являются :

- снижение протромбинового индекса $<70\%$;
- снижение количества тромбоцитов $<150 \times 10^9 \text{ \textbackslash л}$;
- удлинение времени кровотечения > 4 минут;
- укорочение времени свертывания <3 минут;
- повышение уровня билирубина >60 мкмоль\л;
- повышение активности АЛТ > 300 мкмоль\мин.л
- выявление при УЗИ органов брюшной полости расширенных внутрипечёночных желчных протоков или очаговых образований в печени.

7. Противовирусная терапия вирусного гепатита С у ВИЧ – инфицированных пациентов

Лечение вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов основывается на тех же принципах, которые используются при лечении пациентов без ВИЧ-инфекции. Однако при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС у этих пациентов следует учитывать необходимость использования антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции.

7.1. Лечение острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Сведения о лечении больных острым гепатитом С (ОГС) у ВИЧ-инфицированных ограничены, а эффективность терапии как на фоне ВААРТ, так и без нее не определена. При лечении ОГС противовирусными препаратами у ВИЧ-инфицированных допустима выжидательная тактика. Если в течение 3 месяцев после начала болезни (срок оценивают на основании клинико-эпидемиологических и/или лабораторных данных) не происходит спонтанной элиминации РНК ВГС, то пациентам следует рекомендовать противовирусную терапию.

Больных с изолированным острым гепатитом С рекомендуется лечение препаратами рекомбинантного интерферона-альфа в течение 6 месяцев. Используются схемы применения ИФН, рекомендованные Конференцией-консенсусом 2002 г., возможно использование ИФН в дозе 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 недель, затем по 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 20 недель, или ИФН по 10 млн МЕ ежедневно до нормализации активности aminотрансфераз (нормализация АЛТ происходит обычно на 3-6 неделе применения препарата). Возможна ещё одна схема использования ИФН для лечения острого гепатита С - по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

7.2. Лечение хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Целью противовирусной терапии ХГС является достижение устойчивого вирусологического ответа – отсутствия РНК ВГС в сыворотке крови через 24

недели после завершения лечения. Устойчивый вирусологический ответ в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с улучшением гистологической картины, а также со снижением риска прогрессирования гепатита.

На бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции подходы к терапии ХГС, такие же, как и при лечении больных моноинфекцией ХГС. Вопрос о назначении противовирусной терапии обсуждается у пациентов с хроническим гепатитом С, подтвержденным обнаружением РНК ВГС в сыворотке крови.

7.2.1. Тактика противовирусной терапии хронического гепатита С в зависимости от количества CD4⁺ клеток.

Антиретровирусную терапию у больных ХГС с наличием ВИЧ-инфекции проводят в соответствии с рекомендациями по лечению пациентов, инфицированных только ВИЧ. Количество CD4⁺ клеток является важным показателем, определяющим тактику проведения противовирусной терапии ХГС. Если число CD4⁺ клеток менее 200 в 1 мкл, то ВААРТ целесообразно провести до лечения ХГС, учитывая высокий риск возникновения оппортунистических инфекций, а также возможность снижения числа CD4⁺ клеток на фоне интерферонотерапии. Важной причиной отсрочки лечения ХГС является доказанная низкая эффективность интерферонотерапии (ИФН – терапии) при уровне CD4⁺ клеток менее 200 в 1 мкл.

У пациентов с высоким уровнем CD4⁺ клеток (более 500 в 1 мкл) риск прогрессии ВИЧ-инфекции невысок и ее лечение может быть отсрочено. У этой группы пациентов лечение ХГС наиболее предпочтительно.

В каждом конкретном случае вопрос о том, начинать ли противовирусную терапию ВИЧ-инфекции, ХГС или и того и другого заболевания одновременно, решается индивидуально в зависимости от следующих факторов:

- ответа CD4⁺ клеток на лечение ВИЧ-инфекции (если ВААРТ уже проводится): при увеличении CD4⁺ клеток до 350 в 1 мкл и выше можно начинать лечение ХГС;
- при наличии вторичных (оппортунистических) заболеваний в первую очередь следует предпринять усилия для их купирования; вопрос о проведении противовирусной терапии ХГС рассматривается позднее;

Выделено несколько клинико-лабораторных показателей, на основании которых можно прогнозировать более высокую вероятность устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС:

- генотипы ВГС 2 и 3;
- низкая вирусная нагрузка (<800 000 МЕ/мл);
- отсутствие цирроза печени;
- возраст менее 40 лет;
- высокая активность АЛТ (более 3 норм).

7.2.2. Тактика ведения больных ХГС в зависимости от генотипа и вирусной нагрузки и данных пункционной биопсии печени.

Противовирусное лечение (без биопсии печени) рекомендуется больным ХГС, у которых инфекционный процесс обусловлен вирусами генотипов 2 или 3, а также пациентам с вирусом генотипа 1 и низкой концентрацией РНК ВГС при условии, что у пациента отсутствуют противопоказания и имеется мотивация к проведению терапии. Частота устойчивого вирусологического ответа у таких пациентов составляет 40-60%. Если по результатам биопсии печени выявлено наличие слабо выраженного фиброза (F0-1), лечение может быть отложено независимо от генотипа ВГС. Результаты биопсии печени имеют особое значение для пациентов, у которых вероятность устойчивого

вирусологического ответа снижена (низкие шансы a priori) и/или имеется высокий риск серьезных нежелательных реакций.

У больных ХГС, вызванным 1 генотипом вируса и имеющих высокую концентрацию РНК ВГС, при решении вопроса о противовирусной терапии необходимо принимать во внимание стадию патологического процесса в печени, определяемую по результатам ПБП. Противовирусная терапия в первую очередь показана больным с определённой степенью выраженности гистологических признаков фиброза печени (фиброз 2 – 3 - 4 стадии). В тоже время необходимо учитывать, что активность АЛТ не всегда коррелирует со степенью фиброза печени, особенно у больных с ВИЧ-инфекцией, поэтому нормальный ее уровень сам по себе не может служить аргументом в пользу отказа от лечения. В этой ситуации анализ результатов биопсии печени особенно помогает определить правильную тактику лечения.

7.2.3. Критерии эффективности противовирусной терапии ХГС у ВИЧ- инфицированных пациентов

Оценку эффективности комбинированной противовирусной терапии больных ХГС у ВИЧ- инфицированных пациентов рекомендуется осуществлять по совокупности вирусологических маркеров репликации ВГС и лабораторно – морфологических параметров, которые отражают выраженность патологических процессов в печени. Наиболее информативные критерии, из совокупности оцениваемых, приведены в таблицах 7.3.1. и 7.3.2.

Таблица 7.3.1.

Лабораторно – морфологические критерии эффективности противовирусной терапии ХГС у ВИЧ – инфицированных пациентов

Критерий	Характеристика изменений
Вирусологический	Исчезновение из сыворотки крови маркера репликации вируса гепатита С – РНК ВГС
Биохимический	Нормализация активности аминотрансфераз (АЛТ)
Морфологический	Улучшение гистологической картины ткани печени (уменьшение воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, исчезновение зон фокальных и ступенчатых некрозов, уменьшение степени фиброза)

Таблица 7.3.2.

Критерии эффективности противовирусной терапии по результату вирусологического ответа

Вирусологический ответ	Характеристика проявлений
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 12 недель от начала противовирусной терапии или снижение концентрации РНК ВГС не менее чем на 2 \log_{10}
Вирусологический ответ в конце лечения	Отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови сразу после завершения курса противовирусной терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	Отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после завершения терапии

7.2.4. Режимы проведения комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов и оценка её эффективности.

Как уже упоминалось, в последние годы стандартом лечения ХГС является комбинированная терапия препаратами интерферона-альфа и рибавирина. Использование такой комбинации вызывает не только устойчивое подавление репликации ВГС, но и регресс фиброза печени у больных, ответивших на лечение.

При наличии показаний к проведению противовирусного лечения и при отсутствии противопоказаний назначается комбинированная терапия:

- 1) стандартным интерфероном - альфа и рибавирином
или
- 2) пегилированным интерфероном - альфа-2а* и рибавирином.

В отличие от моноинфекции, вызываемой ВГС, длительность лечения при ко-инфекции ХГС/ВИЧ не зависит от генотипа ВГС и составляет 48 недель.

Режимы лечения стандартным интерфероном и рибавирином

Стандартный интерферон-альфа назначается по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, рибавирин – по 1000-1200 мг в сутки внутрь у больных с генотипами 1 и 4 вируса гепатита С, по 800 мг внутрь в сутки - у больных с генотипами 2 и 3.

Оценка эффективности лечения производится через 12 недель после её начала. Отсутствие РНК ВГС через 12 недель лечения является хорошим прогностическим признаком последующей стабильной ремиссии патологического процесса в печени.

В США и Европе для лечения гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией зарегистрирован пегинтерферон-альфа2а (ПЕГАСИС, «Ф.Хоффман-Ля Рош, Швейцария).

При снижении уровня РНК ВГС более $2\log_{10}$ (более чем в 100 раз) по сравнению с исходным или при отсутствии РНК ВГС в сыворотке крови рекомендуется продолжение лечения в течение 48 недель (в общей сложности) независимо от генотипа вируса.

При отсутствии снижения уровня РНК ВГС или при снижении менее чем на $2\log_{10}$ (менее чем в 100 раз) целесообразно перейти к лечению пегилированным интерфероном и рибавирином.

Режимы лечения пегилированным интерфероном и рибавирином

Пегинтерферон альфа-2а назначается по 180 мкг подкожно один раз в неделю*, рибавирин – по 1000-1200 мг в сутки внутрь у больных с генотипами 1 и 4 вируса гепатита С, по 800 мг в сутки внутрь - у больных с генотипами 2 и 3.

Оценка эффективности лечения производится через 12 недель после её начала. Если через 12 недель лечения в сыворотке крови РНК ВГС не определяется или вирусная нагрузка снижена по крайней мере на $2\log_{10}$ (в 100 раз) и более по сравнению с исходной, то лечение необходимо продолжить в течение 48 недель (в общей сложности), независимо от генотипа вируса.

При отсутствии снижения уровня РНК ВГС или при снижении менее чем на $2\log_{10}$ (при отсутствии раннего вирусологического ответа) по сравнению с исходным лечение следует прекратить, так как в этом случае вероятность устойчивого вирусологического ответа минимальна.

Пациентам, оставшимся РНК-позитивными через 12 недель лечения, у которых произошло снижение концентрации РНК ВГС на $2\log_{10}$ и более, необходимо повторить тестирование через 24 недели лечения. В случае сохранения к этому сроку РНК ВГС в сыворотке крови лечение прекращают; если РНК ВГС в сыворотке крови отсутствует, лечение продолжают в общей сложности до 48 недель.

7.3. Оценка безопасности комбинированной противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов.

При проведении противовирусной терапии пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС необходимо выполнять следующие исследования на всем протяжении лечения:

- клинического анализа крови (определяют содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ) - через 2, 4 недели лечения, далее каждые 4 недели на фоне проводимой терапии, затем - по показаниям;
- динамики АЛТ, АСТ, билирубина (фракционным методом), определяемых через 2, 4 недели от начала лечения, далее каждые 4 недели и через 1 месяц после окончания курса терапии, далее - по показаниям;
- динамики уровня CD4⁺ клеток (определяемых ежемесячно);
- результатов количественного определения РНК ВГС - до лечения и через 12 недель после его начала (при необходимости – через 24 недели лечения), в конце лечения и через 24 недели после его окончания, используя один и тот же метод исследования;
- анализа уровня ТТГ до лечения, далее - по показаниям.

Согласно результатам последних исследований, использование пэгинтерферона альфа-2а и рибавирина при моноинфекции вирусом гепатита С позволяет достичь высоких показателей устойчивого вирусологического ответа - 66% в общей популяции больных и 60% при генотипе 1. При ХГС, протекающем на фоне ВИЧ-инфекции, устойчивый вирусологический ответ регистрировался у 40% больных в общей популяции и у 29% - при генотипе 1*.

*Torriani et al, N Engl J Med. 2004;351:438-450

В группу больных ХГС, не отвечающих на противовирусную терапию, входят как пациенты, у которых не удается добиться значительного снижения вирусной нагрузки во время терапии, так и больные, которые имеют вирусологический ответ в конце курса лечения, но позднее развивают рецидив инфекции. Решение о повторном курсе терапии пэгинтерфероном и рибавирином принимают с учетом клинических результатов и переносимости предыдущего лечения, степени повреждения печени и генотипа ВГС.

Своевременное выявление ХГС и его лечение у ВИЧ-инфицированных оказывает существенное влияние на увеличение продолжительности жизни и улучшает качество жизни у этой категории пациентов. Противовирусная терапия может задержать или предупредить прогрессирование патологического процесса в печени у больных с далеко зашедшим фиброзом или компенсированным циррозом печени. Соответственно, если через 12 и/или 24 недели у больных с выраженным фиброзом или циррозом печени отсутствует вирусологический ответ на лечение, то может обсуждаться вопрос о продолжении монотерапии пэгинтерфероном с антифибротической целью. Дозы, длительность и эффективность подобной поддерживающей терапии у ВИЧ-инфицированных больных ХГС нуждаются в дополнительном изучении.

На фоне проведения противовирусной терапии ХГС с использованием пэгинтерферона и рибавирина возможно развитие нежелательных явлений, при определенной степени выраженности которых требуется уменьшение дозы указанных лекарственных препаратов. Активный контроль нежелательных эффектов противовирусной терапии, своевременное их выявление и назначение дополнительных лекарственных препаратов для их коррекции позволяет добиться использования оптимальных доз противовирусных средств в процессе лечения. Так, при гриппоподобном синдроме допустимо применение парацетамола, возможна его комбинация с нестероидными противовоспалительными средствами; при тяжелой анемии - эритропоэтина, при тяжелой нейтропении - факторов роста, при депрессии - селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; при гипотиреозе - заместительная

терапия гормонами щитовидной железы, при появлении симптомов гипертиреоза - бета-блокаторов и др.

7.4. Особенности проведения ВААРТ на фоне лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

При проведении ВААРТ могут выявляться признаки поражения печени, обусловленные обладают гепатотоксическим действием антиретровирусные препараты. При развитии токсического гепатита во время проведения ВААРТ антиретровирусные препараты могут быть временно отменены и на этом фоне может быть назначена специфическая противовирусная терапия ХГС, однако в последующем необходимо вновь начать лечение ВААРТ, изменив схему терапии. При одновременном проведении ВААРТ и терапии ХГС не рекомендуется использовать диданозин. У ВИЧ-инфицированных пациентов, больных ХГС, неврирапин следует применять осторожно, т.к. он может вызывать значительное увеличение активности АЛТ (чаще наблюдается у женщин). Ставудин, особенно в комбинации с диданозином, нередко вызывает лактат-ацидоз, поэтому его так же не следует назначать. Кроме того, целесообразно избегать применения зидовудина, учитывая повышенный риск развития анемии и нейтропении.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда развиваются тяжелые генерализованные оппортунистические инфекции и вторичные заболевания, проводить лечение ХГС не рекомендуется.

8. Противовирусная терапия вирусного гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Рекомендации по лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированных больных основываются на результатах исследований эффективности терапии у пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита В и тех ограниченных данных, которые были получены при проведении подобных исследований у больных коинфекцией.

Препараты интерферонового ряда, используемые для лечения хронического гепатита В (ХГВ) у ВИЧ-инфицированных пациентов, назначаются по тем же принципам и схемам, что и при ХГВ без ВИЧ-инфекции. Применение ламивудина в качестве монотерапии ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией не рекомендуется, т.к. использование ламивудина без других антиретровирусных препаратов способствует быстрому (в течение 3-х месяцев) формированию штаммов вируса иммунодефицита человека, резистентных к этому препарату.

8.1. Клинико-лабораторные критерии назначения противовирусной терапии больным ХГВ на фоне ВИЧ инфекции

У всех ВИЧ-инфицированных проводят скрининг на HBsAg. При выявлении HBsAg необходимо тщательно собрать анамнез, при этом особое внимание должно быть уделено оценке возможных факторов риска, способствующих прогрессированию гепатита (злоупотребление алкоголем, наличие случаев рака печени в семье) и сведениям о проведении вакцинации против гепатита В. Всем больным показано физикальное обследование, направленное на выявление клинических признаков патологического процесса в печени (оценивают размеры и плотность печени и селезенки; наличие вторичных печеночных знаков - «сосудистых звездочек»; пальмарной и плантарной эритемы; периферических отеков; асцита и т.д.).

Комплекс стандартных исследований включает:

- развернутый клинический анализ крови;
- определение активности aminотрансфераз (уровень активности АЛТ необходимо определять в динамике болезни, учитывая возможные колебания этого показателя, особенно при отсутствии HBeAg);
- определение показателей белково-синтетической функции печени (протромбинового индекса, уровня белка и белковых фракций);

- выявление маркеров, характеризующих вирусологический профиль и репликативную активность вируса гепатита В: HBeAg/анти-HBe, анти-HBe, анти-HBs, ДНК ВГВ и её концентрации;
- выявление маркеров коинфицирования вирусом гепатита дельта (анти-ВГД, РНК ВГД);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- биопсию печени (при наличии клинико-лабораторных показаний).

Несмотря на отсутствие абсолютной корреляции между уровнем АЛТ и тяжестью течения ХГВ, более высокие значения АЛТ могут указывать на большую вероятность развития активного патологического процесса в печени и быстрого прогрессирования фиброза. При отсутствии HBeAg и наличии анти-HBe необходимо определить анти-HBs. У больных с изолированными анти-HBe (без наличия анти-HBs) целесообразно провести анализ на ДНК ВГВ для исключения латентной инфекции вирусом гепатита В.

У HBeAg-позитивных больных, как правило, определяют высокую вирусную нагрузку (независимо от уровня АЛТ). У анти-HBe - позитивных можно выявить как наличие маркеров репликации вируса, так и их отсутствие.

Если у больных с наличием анти-HBe и повышенной активностью АЛТ или другими признаками поражения печени при первом исследовании уровень ДНК ВГВ оказывается низким (≤ 2000 МЕ/мл), то исследование необходимо повторить, учитывая значительные вариации колебания вирусной нагрузки у этих пациентов.

Для выявления гепатоцеллюлярной карциномы проводят тест на альфа-фетопротеин, а так же ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое позволяет выявить признаки цирроза, стеатоза печени и ГЦК.

В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные исследования. Например, ПБП имеет большое значение для решения вопроса о

целесообразности назначения противовирусной терапии, и является «золотым стандартом» для определения выраженности фиброза и некрозо-воспалительных изменений в ткани печени, позволяет установить стадию болезни, а так же риск прогрессирования и развития осложнений. Лечение ХГВ является серьезной медицинской проблемой в связи с наличием большого количества пациентов, не отвечающих на проведение противовирусной терапии и высокой частотой рецидивов болезни после окончания курса терапии даже у ВИЧ-негативных больных. Положительный клинический эффект от проводимой противовирусной терапии ХГВ предполагает элиминацию HBs Ag с сероконверсией на анти-HBs. Однако такого эффекта удастся добиться лишь у небольшой части больных (менее чем у 10% больных с моноинфекцией ВГВ, которые получали интерферон, и, вероятно, еще реже - у ВИЧ-инфицированных, больных гепатитом В). Поэтому более реалистичной целью противовирусной терапии является стойкое подавление репликации ВГВ с целью уменьшения воспалительных изменений в печени и торможения прогрессирования фиброза.

Для лечения ХГВ в России в настоящее время зарегистрированы стандартные рекомбинантные интерфероны альфа-2а (роферон-А) и альфа-2b, пэгинтерферон альфа-2а (Пегасис) и ламивудин.

8.2. Лечение острого и хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

Острый гепатит В (ОГВ) в большинстве случаев купируется самостоятельно и не требует проведения противовирусной терапии. При возникновении фульминантного ОГВ возможна терапия ламивудином, несмотря на риск селекции резистентных к ламивудину штаммов ВИЧ. При решении вопроса о лечении ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией следует учитывать результаты исследования концентрации ДНК ВГВ, активность и стадию болезни печени (уровень АЛТ, степень некрозо-воспалительных и фибротических изменений в ткани печени), наличие цирроза печени.

У ВИЧ-инфицированных, больных ХГВ, пороговый уровень ДНК ВГВ, который может служить показанием к лечению, не определен. При HBeAg-положительном ХГВ, протекающим в виде моноинфекции, противовирусную терапию считают обоснованной при уровне ДНК ВГВ >20000 МЕ/мл, при HBeAg-негативном ХГВ с наличием анти-HBe – при уровне >2000 МЕ/мл. Указанные значения, по всей видимости, могут быть использованы и у больных с коинфекцией ХГВ\ВИЧ.

Алгоритмы лечения коинфекции ВИЧ\ХГВ могут отличаться в зависимости от стадии того и другого заболевания. В связи с этим необходимо учитывать уровень ДНК ВГВ, тяжесть болезни печени и риск ее прогрессирования, число CD4+ клеток и наличие показаний к ВААРТ, а так же результаты предыдущего лечения ХГВ.

8.2.1. Тактика ведения больных ХГВ, у которых отсутствуют показания к немедленному лечению ВИЧ-инфекции

Если у ВИЧ-инфицированных пациентов нет показаний к проведению ВААРТ, а ХГВ имеет минимальную активность и не прогрессирует (или прогрессирует медленно), то противовирусную терапию ХГВ следует отсрочить. За этой категорией пациентов ведется клиническое наблюдение.

У больных ХГВ, имеющих высокие концентрации ДНК ВГВ (>20000 МЕ/мл при HBeAg-положительном гепатите и >2000 МЕ/мл – при HBeAg-негативном гепатите) целесообразно оценить наличие воспалительных изменений в печени и стадию фиброза с помощью гистологического исследования биоптата, за исключением тех случаев, когда клинико-лабораторные и инструментальные данные указывают на наличие цирроза печени.

При наличии гистологических признаков активного и/или далеко зашедшего заболевания печени (умеренное или выраженное воспаление и/или

наличие фиброзных септ – индекс METAVIR $A \geq 2$ и/или $F \geq 2$) противовирусная терапия ХГВ показана.

В настоящее время стандартом терапии ХГВ становится пэгинтерферон альфа-2а. Терапию пэгинтерфероном альфа-2а назначают в дозе 180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель независимо от статуса HBeAg/анти-HBe.

Режим применения стандартных интерферонов (рекомендуемые дозы и длительность лечения) при лечении ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов, как и у больных с моноинфекцией ВГВ, зависят от статуса HBeAg/анти-HBe.

Стандартный интерферон-альфа при HBeAg-положительном гепатите В применяют в дозе 5-6 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ три раза в неделю в течение 6 месяцев, при HBeAg-негативном гепатите - 3-6 млн МЕ три раза в неделю в течение 12 месяцев.

Критерием эффективности интерферонотерапии является устойчивая (сохраняющаяся после прекращения лечения) сероконверсия HBeAg на анти-HBe при HBeAg-положительном гепатите, устойчивая нормализация активности АЛТ и подавление репликации вируса (ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл) при HBeAg-негативном гепатите. Эти рекомендации базируются главным образом на результатах исследований у больных ХГВ без ВИЧ-инфекции, поскольку информация о результатах интерферонотерапии у больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГВ ограничена.

8.2.2. Тактика ведения больных хроническим гепатитом В, которым показана антиретровирусная терапия

Решение о проведении курса противовирусного лечения ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в ВААРТ, основывается в значительной степени на результатах анализа уровня ДНК ВГВ, в то время как активность некрозо-воспалительных изменений и стадия фиброза печени имеют меньшее значение. Поэтому биопсия печени при данном варианте

коинфекции позволяет контролировать динамику патологического процесса в ткани печени, но не определяет тактику проведения противовирусной терапии.

8.2.3. Тактика ведения ВИЧ-инфицированных с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В.

В случае формирования цирроза печени ВГВ-этиологии у ВИЧ-инфицированного пациента пороговый уровень ДНК ВГВ, являющийся показанием к лечению, существенно ниже и составляет >200 МЕ/мл. Интерферонотерапия в этом случае плохо переносится, а в большинстве случаев противопоказана. При снижении числа $CD4^+$ клеток менее 200 в 1 мкл, следует учитывать риск реактивации хронического гепатита В при восстановлении иммунной функции на фоне ВААРТ и развития угрожающего жизни обострения ХГВ. В связи с этим подавление репликации ВГВ, особенно при высокой исходной вирусной нагрузке, предпочтительно перед началом ВААРТ. У больных декомпенсированным циррозом печени (стадии В и С по Чайлду-Пью) основным методом лечения является трансплантация печени (если это возможно).

8.2.4. Больные с ко-инфекцией, обусловленной ВИЧ, ВГВ и ВГД

Обнаружение маркеров инфицирования вирусом гепатита дельта (ВГД) соответствует более быстрому прогрессированию болезни и затрудняет лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ. Ни один из современных аналогов нуклеотидов/нуклеозидов не эффективен в лечении гепатита дельта. Терапия интерфероном-альфа в высоких дозах (5 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ три раза в неделю в течение 12 месяцев) имела ограниченный клинический эффект и характеризовалась плохой переносимостью у ВИЧ-негативных больных с ВГВ/ВГД инфекцией, однако эта схема лечения пока является единственной рекомендованной в настоящее время для лечения хронического гепатита дельта (ХГД). У ВИЧ-позитивных пациентов клиническая эффективность указанной схемы лечения ХГД не изучена.

8.3. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

Критерием эффективности противовирусного лечения ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов является устойчивая анти-НВе сероконверсия у больных с НВеAg-положительным гепатитом, устойчивая нормализация активности АЛТ и подавление репликации вируса (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл) - у больных с НВеAg-негативным гепатитом. Эффективность лечения оценивают на основании степени снижения вирусной нагрузки (уменьшение концентрации ДНК ВГВ в \log_{10}) или достижения отрицательного результата вирусологического анализа (ниже порогового уровня для соответствующего метода). При терапии ХГВ, критерием начального ответа на лечение является снижение уровня ДНК ВГВ по крайней мере на $1 \log_{10}$ в течение 1- 3 месяцев. Затем уровень ДНК ВГВ следует определять каждые 3 месяца. Если у больных, приверженных к лечению, отмечается увеличение ДНК ВГВ на $1 \log_{10}$ и более, следует предполагать резистентность вирусных штаммов к применяемым препаратам. По возможности следует провести соответствующий вирусологический анализ и в зависимости от его результата – коррекцию терапии.

Отменять антиретровирусные препараты, обладающие дополнительной активностью в отношении ВГВ, следует осторожно. Формирование резистентности штаммов ВИЧ и ВГВ к противовирусным препаратам происходит независимо друг от друга. Прекращение терапии ХГВ аналогами нуклеозидов может привести к развитию потенциально смертельных обострений гепатита, особенно у больных с далеко зашедшим заболеванием печени, поэтому следует избегать отмены соответствующих средств.

8.4. Мониторинг эффективности и безопасности комбинированной терапии хронического гепатита В и ВИЧ-инфекции

При проведении противовирусной терапии пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ХГВ необходимо выполнять следующие исследования на всем протяжении лечения:

- клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) через 2 недели после начала противовирусной терапии ХГВ, затем ежемесячно; через 1 мес после окончания курса терапии и далее по показаниям;
- АЛТ, АСТ – ежемесячно; через 1 мес после окончания курса терапии и далее по показаниям;
- уровень $CD4^+$ клеток ежемесячно в течении первых 4-6 месяцев лечения, далее каждые 3-4 месяца;
- тестирование ДНК ВГВ (количественный метод) – перед лечением, через 1 мес после начала лечения, далее – каждые 3 мес; через 1 мес после окончания курса терапии и далее по показаниям;
- HbS Ag, HBeAg – перед лечением, через 1 мес после начала лечения, далее – каждые 3 мес; через 1 мес после окончания курса терапии;
- уровень ТТГ и УЗИ щитовидной железы - до начала терапии препаратами интерферонового ряда, далее - по показаниям.

Препараты ИФН в дозе 3 – 5 млн МЕ 3 раза в неделю, могут индуцировать транзиторное быстрое снижение лимфоцитов $CD4^+$ у 10 – 15 % лиц с ВИЧ-инфекцией между 6–й и 14–й неделями лечения. Редко $CD4^+$ лимфоцитопения может быть необратимой и после отмены препаратов. В большинстве случаев периферическая $CD4^+$ лимфоцитопения, индуцируемая ИФН, отражает перемещение клеток из периферической циркуляции в лимфоидные органы, а не истинную деструкцию этих клеток.

9. Заключение

Приведенные в настоящих методических рекомендациях научные материалы, собственный клинический опыт авторов и данные отечественных и зарубежных публикаций, обосновывают необходимость дифференцированного подхода к тактике ведения и лечения пациентов, имеющих коинфицирование ВИЧ/ВГС или ВИЧ/ВГВ. Для достижения максимальной клинической эффективности целесообразно применение комбинированной противовирусной терапии, включающей пегилированные интерфероны и рибавирин, которые на современном этапе можно отнести к препаратам, входящим в «золотой стандарт» лечения ХГС\ВИЧ, при лечении ХГВ\ВИЧ в настоящее время препаратами выбора являются пегилированные интерфероны и аналоги нуклеозидов. Ведётся интенсивный поиск и апробация лекарственных средств других фармакологических групп, использование которых позволило бы повысить эффективность противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов, протекающих на фоне ВИЧ-инфекции.

**Информированное согласие на проведение терапии
вирусного гепатита С у больного ВИЧ-инфекцией,
принимающего психотропные вещества.**

Я, _____
(Фамилия, имя, отчество полностью)

19__ года рождения, настоящим подтверждаю свое добровольное согласие на проведение мне химиотерапии вирусного гепатита С с использованием следующих препаратов: _____

Я подтверждаю, что мне разъяснено, почему проведение данной терапии необходимо, разъяснено действие назначаемых мне препаратов, что я получил (получила) информационный листок для больного и ознакомился (ознакомилась) с ним, что мне сообщен контактный телефон, по которому я, в случае необходимости, могу связаться с моим лечащим врачом или лицом, его замещающим.

Я осознаю:

- Что назначаемое мне лечение направлено на подавление размножения вируса гепатита С в организме и на предотвращение развития связанных с вирусом гепатита С заболеваний.
- Что назначенное мне лечение в любой момент может быть прекращено по моему собственному желанию или решению лечащего врача, в том числе и из-за несоблюдения мною режима приема препаратов или схемы обследования. В случае прекращения лечения по решению лечащего врача, мне должны быть разъяснены причины этого решения.
- Что несоблюдение мною режима приема препаратов может привести к возникновению у меня устойчивого к лекарственным препаратам штамма вируса.
- Что назначаемые мне лекарственные препараты разрешены к применению в России.
- Что, как и любое лекарственное средство, они могут вызывать некоторые побочные реакции, информация о которых приведена в информационном листке для больного, с которым я ознакомился (ознакомилась).
- Что четкое следование схемам обследования и лечения вирусного гепатита С поможет мне в дальнейшем четко выполнять схемы приема антиретровирусных препаратов при лечении ВИЧ-инфекции.
- Что в случае прекращения лечения из-за несоблюдения мною режима приема препаратов в связи с приемом психотропных препаратов, для возобновления лечения мне придется пройти по назначению лечащего врача курс реабилитации в специализированном стационаре и получить заключение врача-нарколога о ремиссии в течение года.

Я обязуюсь:

- Проходить медицинское обследование для контроля за лечением по установленному графику, заполнять предусмотренные для этого анкеты, сдавать на анализы кровь и мочу.
- Принимать назначенные мне лекарственные препараты строго в соответствии с предписанием лечащего врача.
- Сообщать лечащему врачу обо всех нарушениях назначенного мне лечения или прекращении его по каким-либо причинам.
- Сообщать лечащему врачу обо всех изменениях в состоянии моего здоровья во время лечения и делать это незамедлительно (в течение суток), если я считаю, что эти изменения связаны с приемом назначенных мне препаратов.
- Не принимать, не посоветовавшись с лечащим врачом, какие-либо не назначенные им лекарственные препараты (даже если они назначаются другим врачом для приема не в экстренном порядке). Если же прием этих лекарств неизбежен (например, в экстренных случаях), обязательно сообщать об этом лечащему врачу.

Подпись больного: _____ **Дата:** _____

Врач _____ **Дата:** _____
(ФИО разборчиво) (подпись)

Алгоритм обследования и лечения больных с ХГС/ВИЧ ко-инфекцией

