

СОДЕРЖАНИЕ

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Раздел 1. Парентеральные вирусные гепатиты у больных ВИЧ-инфекцией	3
Раздел 2. Диагностика парентеральных гепатитов	11
Раздел 3. Вирусный гепатит С у больных ВИЧ-инфекцией	23
Раздел 4. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных пациентов	43
Раздел 5. Вирусный гепатит D у больных ВИЧ-инфекцией	51
Раздел 6. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией	55

Ответственный редактор выпуска А.В. Кравченко

Авторы выпуска:

Кравченко Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отделения эпидемиологии и профилактики СПИДа ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Канестри Вероника Геннадиевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отделения эпидемиологии и профилактики СПИДа ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Максимов Семен Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

«ШАГИ профессионал» Спецвыпуск (67) (июль) 2016 г.
Издается Общественным благотворительным фондом борьбы со СПИДом «Шаги».

Главный редактор: В.А. Пчелин.

Редакционный совет: В.В. Покровский, А.В. Кравченко, В.И. Шах-гильдян, Э.В. Карамов, Н.А. Должанская, И.В. Пчелин, А.А. Максимова.

Электронная почта редакции: editor.hivaid@mail.ru

Интернет-версия: www.stepsfund.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия РФ. Регистрационное удостоверение ПИ № ФС77-24534, ISSN 1990-4606.

Верстка и компьютерное обеспечение: РОФ «Шаги». Распространяется бесплатно.

Редакция приветствует перепечатку материалов журнала.

При перепечатке ссылка на «ШАГИ профессионал» обязательна.

© Все права защищены.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза
 Анти-ВГС — антитела к вирусу гепатита С
 Анти-НВсог — антитела к сог-антигену ВГВ
 Анти-НВе — антитела к е-антигену ВГВ
 Анти-НВs — антитела к s-антигену ВГВ
 Анти-НDV — антитела к дельта-вирусу
 АРВТ — антиретровирусная терапия
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 АФП — альфа-фетопроtein
 БВО — быстрый вирусологический ответ
 ВГВ — вирус гепатита В
 ВГД — вирус гепатита дельта
 ВГН — верхняя граница нормальных значений
 ВГС — вирус гепатита С
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВН — вирусная нагрузка
 ГД — гепатит дельта
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИИ — ингибиторы интегразы
 ИП — ингибиторы протеазы
 ОВГ — острый вирусный гепатит
 MSM — мужчины, практикующие секс с мужчинами
 НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
 ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
 ПАВ — психоактивные вещества
 ПИН — потребители инъекционных наркотиков
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РВО — ранний вирусологический ответ
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 УВО — устойчивый вирусологический ответ
 УДФ-ГТ — уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза
 ХГВ — хронический гепатит В
 ХГС — хронический гепатит С
 ЦП — цирроз печени
 НВеAg — е-антиген вируса гепатита В
 НВsAg — поверхностный антиген (НВs) вируса гепатита В

АРВ препараты

ЗТС — ламивудин
 АВС — абакавир
 АТV — атазанавир
 АТV/г — атазанавир, бустированный ритонавиром
 d4Т — ставудин

ddI — диданозин
 DRV/г — дарунавир, бустированный ритонавиром
 DTG — долутегравир
 EFV — эфавиренз
 ENF — энфувиртид
 ETR — этравирин
 FTC — эмтрицитабин
 FPV — фосампренавир
 FPV/г — фосампренавир, бустированный ритонавиром
 IDV — индинавир
 IDV/г — индинавир, бустированный ритонавиром
 LPV/г — лопинавир/ритонавир — лопинавир, бустированный ритонавиром
 MVC — маравирик
 NFV — нелфинавир
 NVP — невирапин
 RPV — рилпивирин
 RAL — ралтегравир
 RTV (/г) — ритонавир, применяемый в качестве бустера
 SQV — саквинавир
 SQV/г — саквинавир, бустированный ритонавиром
 TDF — тенофовир дизопроксил фумарат
 TPV/г — типранавир, бустированный ритонавиром
 ZDV — зидовудин

Препараты для терапии вирусных гепатитов В и С

ЗТС — ламивудин
 ASV — асунапревир
 BOC — боцепревир
 DCV — даклатасвир
 DSV — дасабувир
 ETV — энтекавир
 FTC — эмтрицитабин
 LdT — телбивудин
 OMV — омбитасвир
 PTV/г — паритапревир, бустированный ритонавиром
 SMV — симепревир
 SOF — софосбувир
 TDF — тенофовир дизопроксил фумарат
 TVR — теллапревир
 ПегИФН — пегинтерферон
 РБВ — рибавирин
 ЦеПЭГ-ИФН — цепегинтерферон альфа 2b

Раздел 1

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Распространение парентеральных вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией в России. В настоящее время заболевания, вызванные вирусами гепатитов С и В (ВГС и ВГВ), широко распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов. До начала применения высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) поздние осложнения хронических заболеваний печени, обусловленных ВГС-инфекцией, встречались редко, поскольку больные умирали от вторичных заболеваний, развившихся в результате тяжелого иммунодефицита, вызванного ВИЧ. Широкое внедрение АРВТ значительно снизило заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов, вследствие чего в настоящее время на первый план выходят осложнения заболеваний печени, обусловленные хронической ВГС- и ВГВ-инфекцией. Одновременное наличие двух и более инфекций (ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) способствует большему риску передачи вируса, осложняет ведение таких больных, приводит к повышению затрат на диспансерное наблюдение и лечение.

По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается около 350–400 млн. человек — носителей ВГВ и более 170 млн. — носителей ВГС. Еще около 35 млн. человек инфицированы ВИЧ [1–4]. Установлено, что ВИЧ ежегодно в мире заражается от 4,3 до 6,6 млн. человек, вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи — от 8 до 35 млн. и ежегодно в мире умирают около 13 млн. человек, страдавших этими тремя инфекциями (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С) [5]. Кумулятивное число российских граждан, у которых выявлены анти-ВИЧ, на 31.12.2014 г. составило более 913 035 тыс. человек [6], а сочетанная инфекция ВИЧ и ВГС выявляется почти у 90% пациентов, заразившихся ВИЧ при внутривенном введении ПАВ [7, 8].

В течении всего периода наблюдения хронический гепатит С диагностировали у 33,35% больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в России составляет 30–90% в зависимости от принадлежности к разным группам риска. Так, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, она составляет 7–8%, среди больных гемофилией — 60–70%, а среди потребителей инъекционных наркотиков, относящихся к группе наибольшего риска, — 80–90%. В последние годы диагноз хронического гепатита С и/или В был установлен у 23,8–40,9% больных ВИЧ-инфекцией российских граждан, поставленных на диспансерное наблюдение в территориальных центрах СПИДа (рис. 1) [1].

Сведения о частоте регистрации ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Российской Федерации скудные и неполные. Распространенность ВГВ-инфекции (наличие HBsAg) среди больных ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации колеблется от 5,2 до 7,3% с преимущественной частотой в таких же группах риска.

За период с 2008 по 2015 г. от терминальной стадии болезни печени в Российской Федерации умерло более 20 000 больных ВИЧ-инфекцией, при этом у пациентов, как правило, отсутствовали признаки выраженного иммунодефицита. Доля умерших больных ВИЧ-инфекцией от заболеваний печени, обусловленных вирусами гепатитов В и С, среди всех причин летальных исходов, непосредственно не связанных с ВИЧ-инфекцией, составляла ежегодно от 10 до 15% (рис. 2). Одной из причин увеличения числа летальных исходов, обусловленных заболеваниями печени, среди больных ВИЧ-инфекцией, является низкий охват лечением ХВГ. Так за указанный период лечение ХВГ получило только 12,1% больных среди всех ВИЧ-инфицированных с установленным диагнозом хронического вирусного гепатита [9].

Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией. ВГВ и ВГС обнаруживают в крови и других биологических жидкостях (сперме, слюне, носоглоточной слизи и т.д.) и передаются четырьмя основными путями:

- половым;
- от матери ребенку во внутриутробном периоде и в родах (перинатальный);
- парентеральным (через кровь);
- контактно-бытовым — при тесном бытовом контакте или через инфицированные предметы общего пользования: при совместном использовании предметов личной гигиены (бритвы, зубные щетки, маникюрные ножницы), при контакте с загрязненными кровью бельем и другими предметами [10].

Половой путь передачи реализуется при гетеро- и гомосексуальных половых контактах. Риск заражения гепатитами в постоянных гетеросексуальных парах при половых контактах — 1,5% (при отсутствии других факторов риска) и 4% при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции. Вирус ГВ более контагиозен, кроме того, сопутствующая ВИЧ-инфекция также приводит к значительному увеличению риска инфицирования полового партнера вирусом гепатита В.

Риск перинатального инфицирования ВГС при наличии ВИЧ-инфекции у матери возрастает с 5 до 20%, ВГВ (без вакцинации новорожденного) — с 10–30 до 90%.

Пути передачи ВГС, ВГВ и ВИЧ идентичны, поэтому в России часто выявляют пациентов со смешанными инфекциями.

К факторам риска заражения гепатитом В и С относят:

- переливание крови и/или продуктов крови;

• введение инъекционных наркотиков, татуировки, пирсинг и другие инвазивные процедуры на коже и слизистых;

- незащищенные проникающие половые контакты, особенно анальный и вагинальный;
- трансплантация органов;
- работа в медицинских учреждениях;

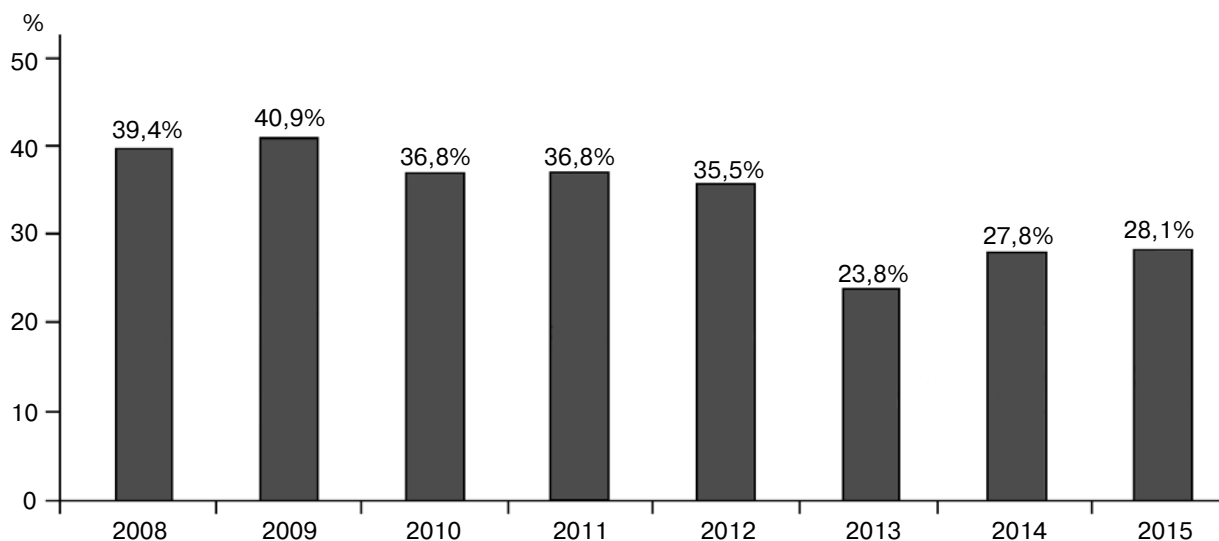


Рис. 1. Доля больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, у которых установлен диагноз хронического гепатита С и/или В (по данным учетной формы № 61). Столбиками показаны больные, с установленным диагнозом гепатита В и/или С, в процентах.

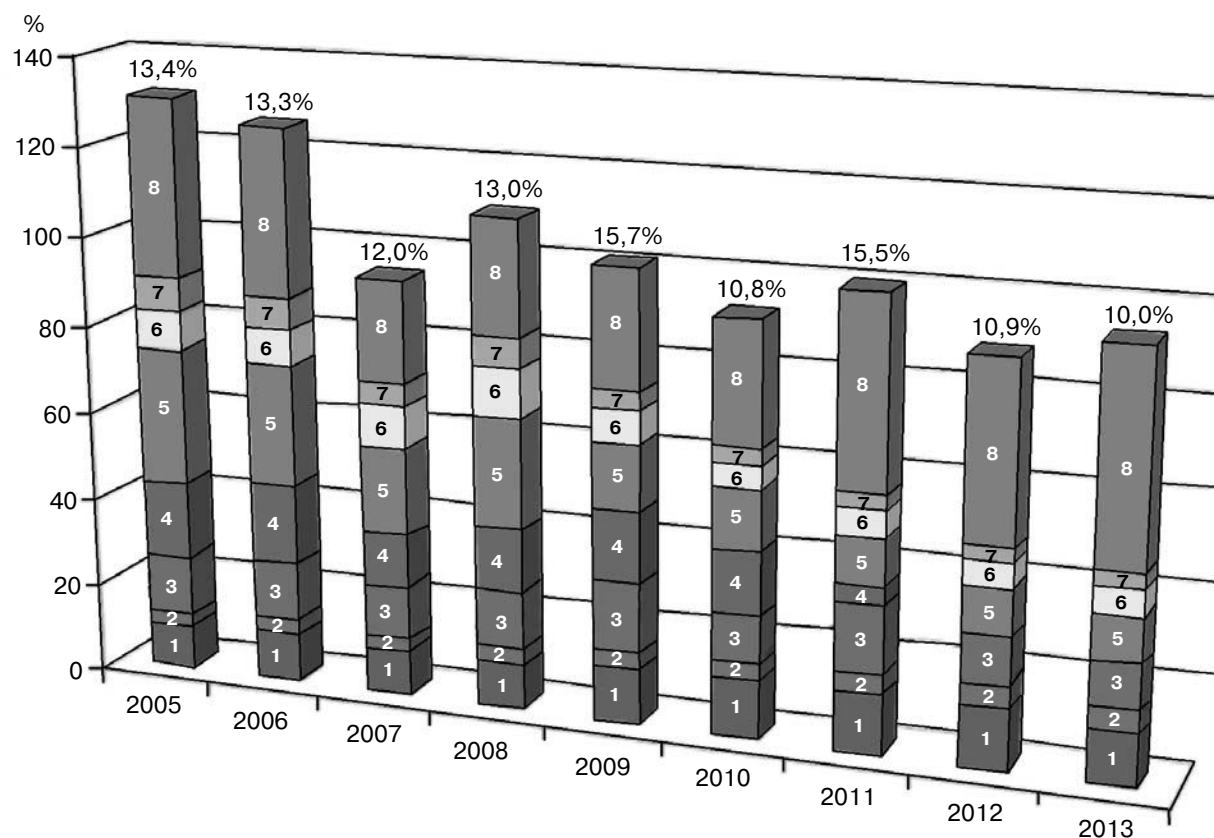


Рис. 2. Распределение умерших больных ВИЧ-инфекцией, по причинам смерти, не связанным непосредственно с ВИЧ-инфекцией (данные Федерального НИМЦ ПБ СПИДа). В столбиках показаны: 1 – сердечно-сосудистые заболевания; 2 – онкологические заболевания; 3 – заболевания, связанные с гепатитом В или С; 4 – туберкулез; 5 – передозировка наркотиков; 6 – насильственная смерть; 7 – суицид; 8 – другие причины.

- гемодиализ;
- рождение ребенка от инфицированной матери.

В России наибольшая заболеваемость ВИЧ-инфекцией приходится на пациентов молодого возраста (20–40 лет), которые, как правило, заражаются ВГВ и ВГС при сексуальных контактах и внутривенном введении психоактивных веществ.

Единство механизмов заражения вирусами гепатитов и ВИЧ повышает вероятность сочетания этих инфекций у пациентов [11]. Доминирующими факторами, осложняющими эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и парентеральным вирусным гепатитам на территории Российской Федерации, кроме общности путей и факторов передачи вирусов, является вовлечение в эпидемический процесс подростков и людей молодого возраста. Возрастной фактор обусловлен явлениями все еще текущей эпидемии наркомании. В настоящее время при гепатите В отмечено значительное увеличение полового пути распространения этой инфекции, как при гетеросексуальных, так и при гомосексуальных контактах. Существует корреляция между числом половых партнеров и вероятностью инфицирования ВГВ. В связи с этим, даже в развитых странах значительная инфицированность наркоманов, а также гомо- и гетеросексуалов с большим числом половых партнеров, поддерживает высокий эпидемический потенциал как ВГВ, так и ВИЧ. При вертикальном пути передачи риск заражения между этими инфекциями распределяется следующим образом: гепатит В, ВИЧ-инфекция, гепатит С [11].

Несмотря на неуклонное снижение в последние годы заболеваемости гепатитом В, обусловленное осуществлением программ вакцинации населения против ВГВ, количество инфицированных ВГВ в мире находится примерно на одном уровне [12, 13].

Разные регионы мира отличаются различной частотой регистрации инфекции ВГВ в общей популяции [14]. Российская Федерация относится к странам со средней распространенностью ВГВ, а отдельные ее регионы являются эндемичными по гепатиту В (Якутия и Тыва, где частота выявления HBsAg у населения достигает 10%) [15]. Поскольку контагиозность ВГВ существенно выше, чем ВИЧ, около 70% ВИЧ-инфицированных лиц являются носителями маркеров, наличие которых свидетельствует о текущей или перенесенной ВГВ-инфекции [16]. При исследовании ограниченной группы пациентов (240 человек) МГЦ СПИДа, поступивших в стационар на лечение, маркеры ВГВ были обнаружены у 38,3%. Диагноз ХГВ был выставлен 7,9% пациентов [17]. У мужчин, практикующих секс с мужчинами, частота сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ выше, чем у потребителей инъекционных наркотиков или гетеросексуалов [18]. В высокоэндемичных по гепатиту В регионах

передача ВГВ-инфекции происходит в перинатальном периоде или в раннем детском возрасте и риск развития ХГВ очень велик. Это приводит к широкому распространению гепатита В среди подростков и молодых людей, у которых имеется высокий риск заражения и ВИЧ. Следовательно, частота регистрации ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных в этих регионах не зависит от частоты ее выявления в общей популяции [19]. Однако в ряде исследований были выявлены различия: так, среди больных ВИЧ-инфекцией в Нигерии HBsAg обнаруживали в 25,9% случаев, тогда как у доноров крови — только в 14,3% [20]. В странах Западной Европы и Северной Америки, где ВГВ-инфекция у взрослых передается, в основном, через контактный и половой путь передачи, ситуация более предсказуемая: ХГВ диагностируют в среднем у 7,6% больных инфекцией ВИЧ, в то время как среди популяции в целом — <2% [18]. В Российской Федерации, имеющей сходные, с Западной Европой и Северной Америкой, пути передачи ВГВ, частота регистрации ХГВ у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в исследовании, проведенном ранее, составила 5–7% [21].

В настоящее время выделяют 8 генотипов ВГВ. Генотип А преобладает у жителей Европы, Северной Америки, Центральной Африки, генотипы В и С — у жителей стран Юго-Восточной Азии. Генотип D, как правило, выявляют у жителей стран Средиземноморского региона, Среднего Востока, Индии, России [22, 23].

Различия в частоте выявления основных генотипов ВГВ у ВИЧ-инфицированных и в общей популяции могут отражать различные пути передачи ВГВ-инфекции и ее естественное течение в разных группах населения. Испанские исследователи обнаружили преобладание генотипа А ВГВ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, тогда как среди потребителей инъекционных наркотиков доминировал генотип D ВГВ [24]. В Японии, где преобладает в популяции генотип С ВГВ, у мужчин, практикующих секс с мужчинами, почти у всех выявлялся также генотип А ВГВ, который редко выявляется у больных гетеросексуалов или инфицированных при гемотрансфузиях [25]. Похожие результаты получены нами: больных ХГВ мужчины, практикующие секс с мужчинами были инфицированы генотипом А ВГВ, по сравнению с больными ХГВ без ВИЧ-инфекции, инфицированными, в основном генотипом D ВГВ [26]. Суммируя эти данные, можно утверждать, что у мужчин, практикующих секс с мужчинами, больных ХГВ/ВИЧ, преобладает генотип А ВГВ.

Заболеваемость ОГВ у больных ВИЧ-инфекцией выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции. Согласно данным Kellerman S. et al., наличие ОГВ соотносилось с принадлежностью к черной расе, злоупотреблением алкоголем и приемом ПАВ [27]. Большинство специалистов отмечают большую, по сравнению с моноинфекцией ВГВ, час-

тоту хронизации ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных. В ряде исследований было установлено, что исход в ХГВ происходит примерно у 23% ВИЧ-инфицированных пациентов против 4–7% — без ВИЧ-инфекции [28, 29]. Следует сказать, что риск развития ХГВ выше не только у ВИЧ-инфицированных, но и у больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, вызванном лимфопролиферативными заболеваниями, иммуносупрессивной терапией или поддерживающим гемодиализом. Полагают, что ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется более тяжелым течением по сравнению с больными моноинфекцией ВГВ [30], хотя у больных сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ некровоспалительные процессы в ткани печени обычно менее выражены. Вместе с тем, репликация ВГВ усугубляет развитие фиброза, повышает риск развития ЦП в 4,2 раза и ускоряет наступление терминальной стадии болезни печени. У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ и ЦП, первичная гепатома возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Кроме того, при сочетанной инфекции чаще наблюдаются многоочаговые поражения печени [31]. ВИЧ-инфекция, сопровождающаяся тяжелым иммунодефицитом, по-видимому, повышает у пациентов риск реактивации гепатита В после сероконверсии по HBsAg (анти-HBs обнаруживают у 60–70% ВИЧ-инфицированных). При сочетанной инфекции ВГВ/ВИЧ, особенно при малом числе CD4⁺-лимфоцитов, не только повышается риск смерти от болезни печени [32, 33], но и более выражена гепатотоксичность на фоне проведения АРВТ и после одновременного прекращения АРВТ и лечения гепатита В [33, 34]. Напротив, в большинстве клинических иссле-

дований, в которых диагностическим критерием ХГВ считалось наличие HBsAg, не удалось обнаружить влияния ХГВ на прогрессирование ВИЧ-инфекции [30, 32].

Этиология гепатитов В и С. Возбудитель гепатита С — РНК-содержащий вирус, РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus* и характеризующийся высокой генетической вариабельностью. В настоящее время выделяют 6 основных генотипов ВГС. В Российской Федерации регистрируют генотипы 1, 2 и 3. Среди пациентов с 1-м генотипом ВГС более чем у 90% больных в России обнаруживают генотип 1b, тогда как в странах Северной Америки и Европы — 1a. У больных с 3-м генотипом в подавляющем большинстве случаев выявляют субтип 3a. Генотипы 4–6 в Российской Федерации встречаются в единичных случаях. Определение генотипов (субтипов) имеет важное клиническое значение для выбора схемы терапии и прогноза эффективности лечения. Среди больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С) преобладают пациенты с 3-м генотипом ВГС, что, вероятно, связано с распространением вируса гепатита С среди потребителей инъекционных наркотиков (рис. 3) [35, 36].

Вирус гепатита С обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Полная инаktivация вируса наступает через 30 мин при температуре 60° и через 2 мин при температуре 100°. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов.

Возбудитель гепатита В — ДНК-содержащий вирус. Известно семь основных генотипов ВГВ (А–Г), в России чаще встречается вирус геноти-

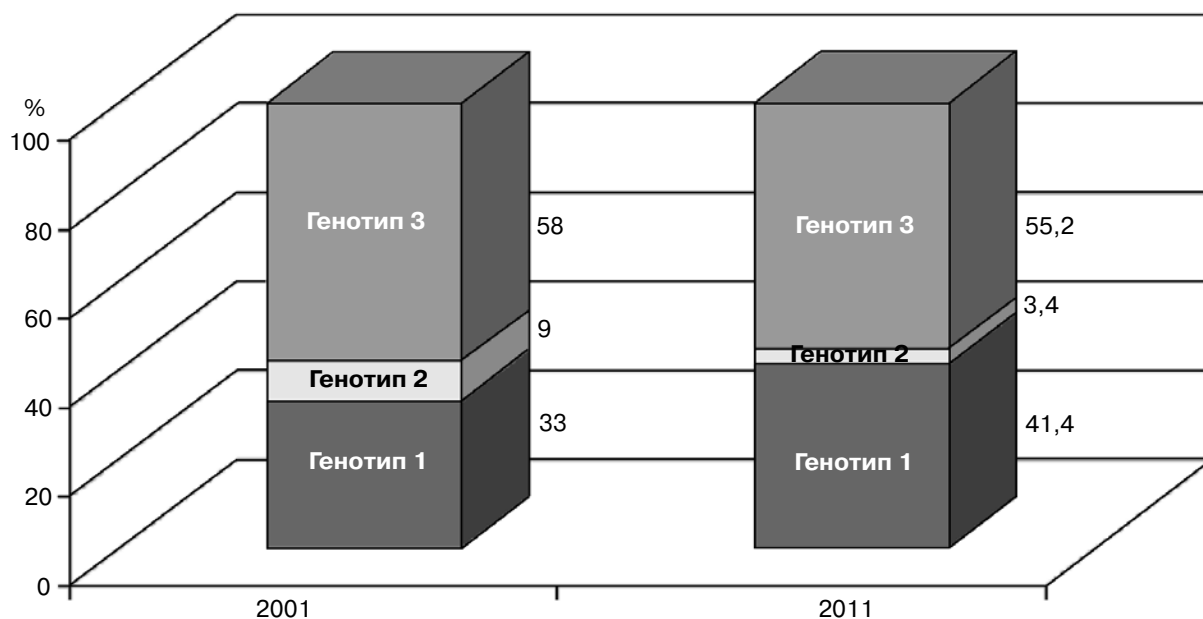


Рис. 3. Распределение больных ВИЧ-инфекцией и ХГС в Центральном федеральном округе России в соответствии с генотипами ВГС.

па D. При инфицировании вирусом этого генотипа реже наблюдается стойкая биохимическая и вирусологическая ремиссия заболевания, чем при заражении ВГВ генотипа А. Кроме того, генотип влияет на эффективность противовирусной терапии препаратами интерферона. Одним из основных свойств вируса, обеспечивающих его широкое распространение — высокая инфекциозность и устойчивость к различным воздействиям внешней среды. Полная инактивация вируса наступает при нагревании до 100° в течение 20 мин, при обработке сухим жаром (+160°) разрушается в течение 1 ч.

Источником инфекции при гепатитах В и С являются лица, инфицированные ВГВ и ВГС, в том числе находящиеся в инкубационном периоде. Вероятность развития заболевания в значительной степени определяется инфицирующей дозой. Основное эпидемиологическое значение имеют больные с бессимптомным течением острой или хронической формы инфекции, а также больные с высоким уровнем репликации вируса, не получающие адекватного лечения.

ВГС-инфекция характеризуется высокой частотой формирования хронических форм, длительным бессимптомным течением, манифестацией заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкой ассоциацией с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [37].

У больных ВИЧ-инфекцией хронические вирусные гепатиты В и С протекают более агрессивно (по сравнению с лицами, страдающими моноинфекцией): значительно быстрее формируется цирроз печени, развивается печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома [37].

Ведущим патогенетическим механизмом при хроническом вирусном гепатите служит нарушение взаимодействия клеток иммунной системы и гепатоцитами, содержащими вирус. У больных ХГС обнаруживают дефицит Т-клеточного звена системы иммунитета (в наибольшей степени выраженный при сочетании с ВИЧ-инфекцией), снижение функции макрофагов, продукции интерферонов. При ХГС отсутствует образование специфических антител, способных эффективно распознавать и элиминировать антигены вируса на поверхности гепатоцитов. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) вследствие эффективной противовирусной терапии ХГС не приводит к формированию защитного иммунитета. Возможно повторное заражение.

Эффективная противовирусная терапия гепатита С приводит к элиминации вируса из ор-

ганизма человека, что позволяет сократить число источников этих инфекций среди населения и тем самым снизить коллективный риск заражения гепатитами.

Вакцинация против вируса гепатита В. Учитывая неблагоприятные исходы ВГВ-инфекции, особенно у ВИЧ-инфицированных лиц, лучшим профилактическим методом является вакцинация против ВГВ. При отсутствии маркеров ВГВ у пациента она должна быть предложена всем ВИЧ-инфицированным.

Несмотря на существующие рекомендации, только небольшая часть ВИЧ-инфицированных (9–13%) получает полный курс вакцины [38, 39]. Ответ на вакцинацию зависит от числа CD4⁺-лимфоцитов: при количестве CD4⁺-лимфоцитов равном 500 клеток/мкл, появление анти-НВс было отмечено у 87% пациентов, а при количестве менее 350 клеток/мкл — у 26%. Введение дополнительной дозы вакцины при количестве CD4⁺-лимфоцитов, менее 50 клеток/мкл, увеличивало количество ответивших до 64% [40, 41].

Поэтому, при количестве CD4⁺-лимфоцитов 500 клеток/мкл и более рекомендуют проводить вакцинацию по стандартной схеме, а при количестве CD4⁺-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл вакцину вводят 4 раза.

Для пациентов с низким уровнем CD4⁺-клеток (менее 200 клеток/мкл) и активной репликацией ВИЧ, АРВТ должна быть начата до начала вакцинации. Ввиду недостатка данных о последствиях иммунизации лиц только анти-НВс IgG — позитивных пациентов в настоящее время не рекомендуется проводить вакцинацию таких пациентов. Исключение латентной инфекции ВГВ (когда тест на HBsAg отрицателен, а ДНК ВГВ положительна) является необходимым во всех случаях [42].

В случае, если реакция ВИЧ-инфицированного пациента на прививку против ВГВ неудовлетворительна (титр anti-НВс < 10 МЕ/л), следует рассмотреть возможность ревакцинации. Двойная доза (40 мкг) при 3–4 прививках (0, 1, 6 и 12 месяцы) может способствовать увеличению частоты положительных ответов на прививку против ВГВ.

Для пациентов, у которых не произошло сероконверсии после прививки против ВГВ, и которые остаются в группе риска заболевания гепатитом В, необходимо ежегодно проводить серологические тесты для выявления инфекции ВГВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных. *Стандарты медицины*, 2006; № 1: С. 39–48.
2. Goldstein S.T. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact / S.T. Goldstein, F. Zhou, S.C. Hadler et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 34 (6). – P. 1329.
3. Hepatology. A clinical textbook / 2nd ed. by S. Mauss [et al.]. – Dusseldorf, Germany: Flying Publisher, 2010. – 486 p.
4. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva, WHO, 2002(http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepatitis_B_whocdscsrlyo2002_2.pdf, accessed 29 March 2006).
5. Лечение гепатита С. Конференция-консенсус. Париж, Франция, 27–28 февраля 2002 // Медицинская кафедра. – 2003. – Т. 1. – С. 124–141.
6. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. – М., 2015. – № 40. – 56 с.
7. Бобкова, М.Р. Генетические варианты вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных наркоманов/ М.Р. Бобкова, Е.И. Самохвалов, А.В. Кравченко и др. // *Вопр. вирусол.* – 2002. – Т. 47. – № 3. – С. 15–20.
8. Канестри, В.Г. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных/ В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, О.А. Тишкевич и др. // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* – 2001. – № 1. – С. 56–57.
9. Кравченко А.В., Канестри В.Г., Куимова У.А., Ладная Н.Н. Терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: Достижения и перспективы V Конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии, Москва, 23–25 марта 2016. – С. 70–71.
10. Профилактика вирусного гепатита С. Санитарно-эпидемиологические правила. – М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2012. – 21 с.
11. Alberti, A. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients / A. Alberti, N. Clumeck, S. Collins et al. // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 615–624.
12. Lee, H. Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization / H. Lee, W. Park // *Public Health Nurs.* – 2010. – Vol. 27 (2). – P. 148–157.
13. Lee, W.M. Hepatitis B virus infection / W.M. Lee // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337 (24). – P. 1733–1745.
14. Custer, B. Global epidemiology of hepatitis B virus / B. Custer, S. Sullivan, Th. Hazlet et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. 158–168.
15. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – С. 163–236.
16. Thio, C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment / C. Thio // *Seminars in Liver Disease.* – 2003. – Vol. 23. – P. 125–136.
17. Maksimov S. et al. HBV markers in HIV-infected patients in the Moscow region of Russia/ S. Maksimov, S. Smirnova, A. Kravchenko et al. // *HIV Medicine* 2009; 10 (Suppl. 2): 169. Abstracts of the 12th European AIDS Conference/ EACS. – Cologne, Germany 11–14 November, 2009. – Cologne, Germany, 2009. – Abstract PE13.1/5.
18. Alter, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection / M.J. Alter // *Journal of Hepatology.* – 2006. – Vol. 44 (Suppl 1). – P. 6–9.
19. Shao, J. Association of hepatitis B and HIV infections in Tanzanian population groups / J. Shao, G. Haukenes, E. Yangi, S. Vollset // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 12. – P. 62–64.
20. Uneke, C. Prevalence of hepatitis-B surface antigen among blood donors and HIV-infected patients in Jos, Nigeria / C. Uneke, O. Ogbu, P. Inyama et al. // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2005. – Vol. 100. – P. 13–16.
21. Кравченко, А.В. Тактика лечения хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, В.Г. Канестри, С.Л. Максимов // *Инфекционные болезни.* – 2008. – № 2. – С. 88–95.
22. Генетическая изменчивость вирусов гепатита человека и ее клиническое значение / Н.Д. Юшук [и др.]. – М., 2007. – 138 с.
23. Detering, K. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe / K. Detering, I. Constantinescu, F.D. Nedelcu et al. // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80 (10). – P. 1707–1711.
24. Perez-Olmeda, M. Distribution of HBV genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications / M. Perez-Olmeda, M. Nunez, J. Garcia-Samaniego et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2003. – Vol. 19. – P. 657–659.
25. Koibuchi, T. Predominance of genotype A HBV in an HBV/HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan / T. Koibuchi, A. Hitani, T. Nakamura et al. // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 64. – P. 435–440.
26. Царенко С.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита В и новые подходы к его лечению у ВИЧ-инфицированных пациентов: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: защищена 21.11.2011, утверждена 28.05.12. / С.П. Царенко. – Копицентр «ЧЕРТЁЖ.ру». – 22 с.
27. Kellerman, S. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects / S. Kellerman, D. Hanson, A. McNaghten, P. Fleming // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188. – P. 571–577.
28. Bodsworth, N. The influence of HIV-1 infection on the development of the hepatitis B carrier state / N. Bodsworth, D. Cooper, B. Donovan // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 163. – P. 1138–1140.
29. Hadler, S.C. Outcome of HBV infection in homosexual men and its relation to prior HIV infection / S.C. Hadler, F.N. Judson, P. O'Malley et al. // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 163. – P. 454–459.
30. Konopnicki, D. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort/ D. Konopnicki, A. Mocroft, S. de Wit et al. // *AIDS*, 2005. – Vol. 19 (6). – P. 593–602.
31. Puoti, M. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome / M. Puoti, B. Raffaele, V. Soriano et al. // *AIDS*, 2004. – Vol. 18 (17). – P. 2285–2293.
32. HIV and viral hepatitis coinfection / Editor Soriano V. – Barcelona, Spain.: Permanyer Publisher, 2007. – 118 p.
33. Sulkowski, M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection / M.S. Sulkowski // *J. of Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 353–367.
34. Soriano, V. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV international panel / V. Soriano, M. Puoti, M. Bonacini et al. // *AIDS*, 2005. – Vol. 19 (3). – P. 221–240.
35. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Тишкевич О.А., Голохвастова Е.Л., Симонова И.А. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2001. – № 1. – С. 56–57.
36. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю., Серебровская Л.В. Применение препарата Фосфазид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С получавших лечение ХГС. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012. – Т.4, № 2. – С. 64–72.
37. ВИЧ 2014/2015 г. /под ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М. 2014. – 924 с. www.hivbuch.de
38. Centres for Disease Control and Prevention. Recommendations for follow-up of healthcare workers after occupational exposure to HCV// *JAMA*, 1997. – Vol. 278. – P. 1056–1057.

Раздел 2

ДИАГНОСТИКА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ

ДИАГНОСТИКА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ

Лабораторная диагностика гепатита В. Скрининговое обследование подразумевает тестирование на HBsAg, обнаружение которого в течение 6 месяцев и более указывает на хронический гепатит В (ХГВ). Если длительность персистенции HBsAg меньше – речь идет об остром гепатите В (ОГВ). Лица из групп риска (больные ВИЧ-инфекцией, потребители инъекционных наркотиков, контактные лица по гепатиту В и т.д.) должны быть обследованы на антитела к ядерному антигену ВГВ (а-HBcor), а также проверены на проведенную в прошлом вакцинацию против гепатита В (определяются антитела к HBsA, а-HBs) [1].

Наличие а-HBs при отсутствии а-HBcor свидетельствует о проведенной в прошлом вакцинации. Наличие а-HBcor при отсутствии HBsAg и а-HBs может быть обусловлено наличием латентной инфекции или ложноположительным результатом теста на а-HBcor. В такой ситуации показано определение ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз латентной инфекции обычно ставится при наличии ДНК ВГВ в очень малых количествах, которые можно определить только высокочувствительными методами, и отсутствии HBsAg. Латентная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается чаще, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ, но ее клиническое значение неизвестно. Данных, указывающих на необходимость активного выявления или лечения латентной ВГВ-инфекции, пока нет.

У HBsAg-положительных пациентов следует провести тест на HBeAg и ДНК ВГВ для определения дальнейшей тактики лечения и прогноза его эффективности. У HBeAg-положительных пациентов почти всегда регистрируют высокий уровень ДНК ВГВ, независимо от активности АЛТ. Но прогрессирование заболевания печени возможно и при отсутствии HBeAg. Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией, у которых HBeAg не определяется, отличаются от неактивных носителей ВГВ тем, что у них концентрация ДНК ВГВ превышает 10^4 копий/мл (2000 МЕ/мл), повышена активность АЛТ и отмечаются некро-воспалительные изменения в печени. Согласно литературным данным, при таком HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В особенно высок риск прогрессирования фиброза печени [2, 3]. И, наоборот, у неактивных носителей HBsAg ДНК ВГВ, как правило, не определяется.

При определении концентрации ДНК ВГВ результаты исследования принято выражать в международных единицах (МЕ) на миллилитр (1 МЕ в зависимости от метода исследования примерно равна 5,4–5,8 копий/мл). Эта единица измерения стандартизирована ВОЗ для количественного определения ДНК ВГВ. В процессе

наблюдении у каждого конкретного пациента используют какой-то один метод определения ДНК ВГВ. Если планируется использовать другой метод, необходимо хотя бы дважды провести параллельные исследования старым и новым методом.

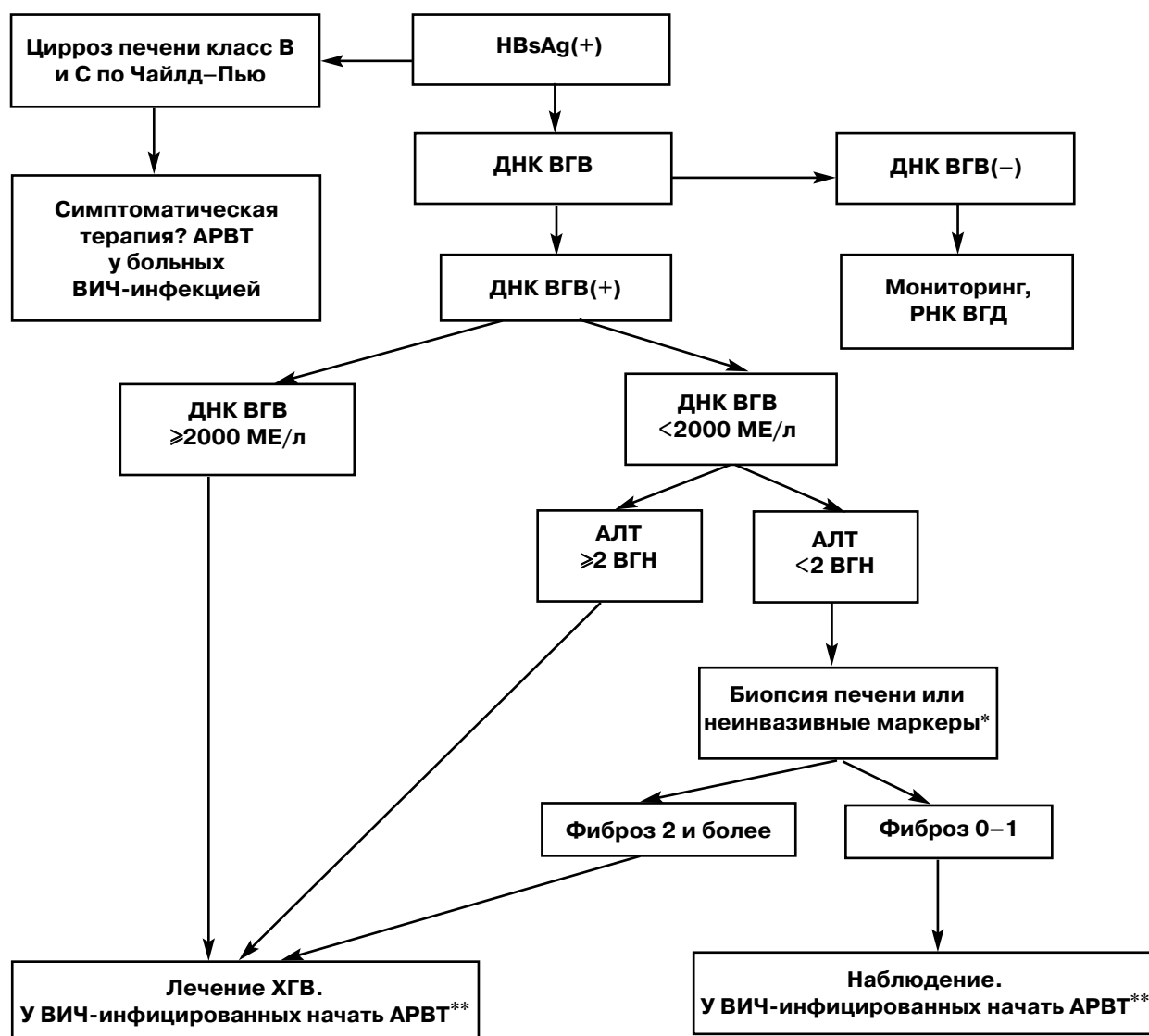
Если первоначальная концентрация ДНК ВГВ меньше 2000 МЕ/мл, особенно при наличии повышенной активности АЛТ или других признаков нарушения функции печени, исследование повторяют, по крайней мере, 1 раз в 6 месяцев. Это необходимо, поскольку у таких пациентов концентрация ДНК ВГВ может значительно колебаться (рисунок и табл. 1).

Лабораторная диагностика гепатита С. Лабораторная диагностика гепатита С проводится серологическим и молекулярно-биологическим методами исследования.

Обследование пациентов на ВГС-инфекцию начинают с определения специфических антител к ВГС (а-HCV IgG, суммарных а-HCV IgG и IgM) иммунохимическими методами: иммуноферментным анализом (ИФА), иммунохемилюминисценция, иммуноблоттинг и т.д. Выявление иммуноглобулинов класса М к вирусу гепатита С в качестве маркера острой инфекции неинформативно, поскольку антитела данного класса могут отсутствовать при острой форме заболевания и обнаруживаться при хроническом гепатите С (ХГС). Важно помнить, что при остром гепатите С в первые 12 недель после заражения антитела могут не определяться. Кроме того, антитела могут исчезать при выраженном иммунодефиците (у больных ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, пациентов на гемодиализе, пациентов, находящихся на лечении иммунодепрессантами и др.) [5]. Однако методы ИФА последнего поколения используют сразу несколько антигенов ВГС и характеризуются высокой чувствительностью определения антител к ВГС у этой группы пациентов. Тем не менее, в данных группах пациентов диагностика гепатита С проводится с помощью одновременного выявления а-HCV IgG и РНК ВГС.

Учитывая высокую распространенность ко-инфекции ВИЧ/ХГС в России, все больные ВИЧ-инфекцией должны быть обследованы на антитела к ВГС. Если больной ВИЧ-инфекцией заразился при гетеросексуальном контакте и отсутствуют другие поведенческие факторы риска заражения, повторное обследование на ВГС-инфекцию проводить необязательно. При сохранении риска заражения ВГС, например, у потребителей инъекционных наркотиков или MSM, имеющих многочисленных половых партнеров, исследование на антитела к ВГС рекомендуется повторять каждые 1–2 года [6].

Алгоритм диагностики и лечения хронического гепатита В



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

** АРВТ должна включать препараты, действующие на ВГВ (тенофовир + эмтрицитабин или ламивудин).

Таблица 1. Классификация хронической ВГВ-инфекции в зависимости от результатов лабораторных исследований [4]

Хронический активный гепатит В	HBsAg	а-HBs*	а-HBcor**	HBeAg	а-HBe***	ДНК ВГВ
НBeAg определяется	+	—	+	+	—	+
НBeAg не определяется ^а	+	—	+	—	+	+
Латентная ВГВ-инфекция	—	—	+	—	+	+ ^б
Состояние неактивного носительства HBsAg	+	—	+	—	+	—

* а-HBs — антитела к HBsAg.

** а-HBcor — антитела к HBsAg.

***а-HBe — антитела к HBeAg.

^а Мутации в пре-С участке.

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

Для подтверждения положительного результата определяют антитела к индивидуальным белкам ВГС (core, NS3, NS4, NS5). Лица, подлежащие обязательному обследованию на наличие а-HCV IgG приведены в табл. 2 [7].

Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или о перенесенной в прошлом инфекции. При хронической инфекции антитела присутствуют в течение неопределенно долгого периода времени, но в случае элиминации вируса (спонтанного или в результате лечения) их титр может снижаться вплоть до полного исчез-

новения. Поэтому при обнаружении антител к ВГС для установления диагноза острого или хронического гепатита С проводят качественное определение РНК ВГС [7]. Вопреки ошибочному мнению, бытующему даже среди врачей, диагноз ХГС не может быть поставлен только на основании обнаружения антител. Тем не менее, лица с антителами к ВГС при отсутствии у них РНК ВГС должны обследоваться на эти показатели на протяжении не менее 2-х лет с периодичностью не реже, чем 1 раз в 6 месяцев. Если у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым

Таблица 2. Лица, подлежащие обязательному обследованию на наличие а-HCV IgG в сыворотке (плазме) крови

	Контингенты населения	Период обследования
1	Беременные	В I, III триместре беременности
2	Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей	При подозрении на заболевание ГС и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови
3	Персонал медицинских организаций: - организаций донорства крови и ее компонентов; - центров, отделений гемодиализа, трансплантации органов, гематологии; - клиничко-диагностических лабораторий; - хирургических, урологических, акушерско-гинекологических, офтальмологических, отоларингологических, анестезиологических, реаниматологических, стоматологических, инфекционных, гастроэнтерологических стационаров, отделений и кабинетов (в том числе перевязочных, процедурных, прививочных); - перинатальных центров; - станций и отделений скорой помощи; - центров медицины катастроф; - ФАПов, здравпунктов	При приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно — по показаниям
4	Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии	При поступлении; при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям
5	Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии	Не ранее 30 дней до поступления или начала терапии
6	Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени	В процессе первичного клиничко-лабораторного обследования, дополнительно — по показаниям
7	Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой	При постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям
8	Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (дома ребенка, детских домов, специнтернатов, школ-интернатов и др.)	При поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно — по показаниям
9	Контактные в очагах хронического гепатита С	Не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС
10	Лица, относящиеся к группам риска по заражению ГС: - потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; - лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры; - мужчины, практикующие секс с мужчинами; - лица с большим количеством случайных половых партнеров.	При выявлении факторов риска
11	Лица, находящиеся в местах лишения свободы	При поступлении в учреждение, дополнительно — по показаниям

иммунодефицитом антитела к ВГС отсутствуют, но имеются отклонения в биохимических показателях функции печени или клинические признаки заболевания печени, также рекомендуется провести определение РНК ВГС для подтверждения или исключения активной репликации вируса. Диагноз ОГС или ХГС подтверждается только при выявлении в сыворотке (плазме) крови РНК ВГС с учетом данных эпидемиологического анамнеза и результатов клинико-лабораторных исследований (активность АЛТ и АСТ, концентрация билирубина, определение размеров печени и др.).

РНК ВГС может быть обнаружена в крови спустя несколько дней после заражения. Персистенция РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев после заражения свидетельствует о наличии или развитии ХГС [6].

РНК ВГС в крови можно определить методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или методом транскрипционной амплификации (ТА), но на практике используется метод ПЦР, в т.ч. в режиме реального времени.

В случае выявления РНК ВГС качественным методом определяют количество вируса в мл крови, поскольку успех лечения напрямую зависит от этих показателей. Для диагностических целей достаточно качественного анализа, а количественный анализ (определение вирусной нагрузки) имеет значение для оценки прогноза эффективности лечения ВГС-инфекции. Важно учитывать, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС уровень вирусной нагрузки ВГС, в среднем, в 5–10 раз выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС. Этим также может объясняться более высокая частота передачи ВГС новорожденным от матерей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с перинатальной передачей при моноинфекции

ВГС. В связи с этим целесообразно применять тест-системы с широким диапазоном значений.

Лица, подлежащие обязательному обследованию на наличие а-HCV IgG и РНК ВГС приведены в табл. 3.

Экспресс-тесты, основанные на определении антител к ВГС в слюне (соскоб со слизистой десен), сыворотке, плазме или цельной крови человека, могут применяться в клинической практике для быстрого ориентировочного обследования и принятия своевременных решений в экстренных ситуациях (перед забором донорского материала в трансплантологии, при обследовании крови в случае экстренного переливания препаратов крови и отсутствия обследованной на антитела к ВГС донорской крови, при поступлении пациента для экстренных медицинских вмешательств). В медицинских организациях исследование на наличие антител к ВГС с применением экспресс-тестов должно сопровождаться обязательным дополнительным исследованием сыворотки (плазмы) крови пациента на наличие а-HCV IgG, а при необходимости — одновременным обследованием на наличие а-HCV IgG и РНК ВГС классическими серологическими и молекулярно-биологическими методами. Выдача заключения о наличии или отсутствии антител к ВГС только по результатам экспресс-теста не допускается [7].

Определение генотипа ВГС необходимо для прогноза ответа на лечение как у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, так и у больных моноинфекцией ВГС. При генотипах 2 и 3 частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) на лечение ПегИФН и рибавирином обычно высокая: 44–73% [8–12]. Инфицирование генотипом 1 и 4 снижает частоту УВО до 14–38%. Больные сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС обычно хуже отвечают на лечение, чем пациенты без ВИЧ-

Таблица 3. Лица, подлежащие обязательному обследованию на наличие а-HCV IgG и РНК ВГС в сыворотке (плазме) крови

	Контингенты населения	Период обследования
1	Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы	При каждой донации или каждом взятии донорского материала
2	Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных ВГС матерей	В возрасте 2, 6 (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 месяца) и 12 месяцев
3	Лица с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты, находящиеся на лечении иммунодепрессантами, больные ВИЧ-инфекцией и др.)	В случае принадлежности к группам риска
4	Лица, имеющие заболевание печени неясной этиологии	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования
5	Пациенты отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающие в медицинской организации более 1 месяца	Через 30 дней после поступления и далее — ежемесячно
6	Контактные в очагах острого гепатита С	При выявлении очага и далее однократно через 30 дней
7	Контактные в очагах хронического гепатита С	При выявлении очага

инфекции. Кроме того, у больных коинфекцией ВИЧ/ХГС, особенно у потребителей инъекционных наркотиков и больных гемофилией в 5% случаев обнаруживают инфицирование несколькими генотипами ВГС [13,14].

Оценка тяжести гепатита. Дальнейшие исследования проводят для оценки состояния больного и принятия решения о лечении гепатита. Тяжесть гепатита оценивают на основании данных клинических и лабораторных исследований. Основное внимание должно быть направлено на оценку хронического заболевания печени, сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут повлиять на процесс лечения или на прогрессию заболевания (табл. 4).

При ХГВ ограничиваются оценкой белково-синтетической функции печени, цитолитического синдрома и степени фиброза. При проведении терапии ХГС безинтерфероновыми схемами, ее эффективность практически не зависит от лабораторных или инструментальных показателей, что существенно облегчает ведение таких пациентов.

Клинические симптомы. В большинстве случаев, хронические вирусные гепатиты протекают бессимптомно или симптомы и жалобы больных носят неспецифический характер (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и т.д.). При обострении хронического гепатита желтуха встречается редко, в основном, при ХГВ. К сожалению, яркая клиническая картина болезни печени развивается и может быть выявлена на поздних стадиях болезни печени (цирроз печени). Клиническими признаками цирроза печени являются: «сосудистые звездочки», «пальмарная эритема», пальцы в виде барабанных палочек, гинекомастия, измене-

ние размеров и формы печени, спленомегалия, расширенные вены передней брюшной стенки, симптомы печеночной недостаточности (асцит, желтуха, энцефалопатия и т.д.).

Лабораторные показатели. Обычно при поражении печени определяют следующие биохимические показатели: активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочных фосфатаз (для выявления другой возможной причины заболевания печени), уровень билирубина и альбумина, протромбиновое время. Повышение активности АЛТ указывает на воспалительный процесс в печени. Кроме того, если активность АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, повышается риск цирроза печени. Нормальная активность АЛТ не исключает прогрессирование гепатита и не всегда отражает стадию фиброза, особенно у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Активность АСТ необходимо оценивать на начальном этапе комплексного обследования для исключения других причин заболевания печени (например, при алкогольной интоксикации повышается активность АСТ и ГГТ). Предпочтительно исследовать активность АЛТ несколько раз, так как этот показатель подвержен значительным колебаниям.

На основании клинических и биохимических признаков по шкале Чайлд–Пью можно оценить тяжесть терминальной стадии заболевания печени, а также прогнозировать выживаемость. Индекс по шкале Чайлд–Пью следует определять у всех пациентов с циррозом печени [15].

Полученная сумма баллов оценивается по следующей классификации Чайлд–Пью (табл. 5):

- класс А (5–6 баллов) — компенсированный цирроз;

Таблица 4. Оценка показателей до лечения ХГС ПегИФН и РБВ

Показатель	Комментарии
Генотип ВГС и уровень РНК ВГС (количественный анализ)	Влияют на сроки лечения
АЛТ, АСТ	Оценка выраженности цитолитического синдрома
Биопсия печени, фибросканирование, сывороточные маркеры	Оценка степени фиброза. Биопсия полезна, но не обязательна, когда решение о начале лечения принято
Показатели свертываемости крови, общий белок, альбумин	Оценка белково-синтетической функции печени
Антитела к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1), а также антинуклеарные антитела. Уровень ТТГ, глюкозы в плазме, ферритина или железа в сыворотке	Прогноз эффективности лечения
ЭКГ	Выявление ИБС, которая при вызванной лечением анемии может перейти в декомпенсированную фазу
Женщинам — тест на беременность	Пег-ИФН и рибавирин противопоказаны беременным
УЗИ печени и уровень альфа-фетопротеина	Каждые 6 мес. при наличии цирроза

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

Инструментальные методы исследования. С помощью УЗИ печени (особенно дуплексного) можно обнаружить: цирроз печени (изменение размеров и формы органа), жировую дистрофию печени (повышение эхогенности), возможно, ранние стадии ГЦК (чаще одиночный узел, реже множественные поражения).

УЗИ печени следует проводить каждые 6 месяцев у пациентов с циррозом печени класса А или В по Чайлд–Пью, пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд–Пью, ожидающих пересадки печени, а также для пациентов с ВГВ, независимо от степени фиброза. В случае выявления узлов или подозрительного патологического образования дополнительно проводят ком-

пьютерную томографию или динамическую МРТ с контрастированием. Если результаты компьютерной томографии или МРТ неубедительны – проводят биопсию печени.

У пациентов с циррозом печени проводят эзофагогастродуоденоскопию для выявления варикозного расширения вен пищевода.

Определение стадии фиброза печени. Определение стадии фиброза играет важную роль не только в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний печени, но и в динамическом контроле за эффективностью проводимого лечения. Различают инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные методы верификации фиброза печени (табл. 6).

Биопсия печени – стандартная методика, которая используется для определения тяжести заболевания печени (показания для проведения биопсии приведены в табл. 7). Это исследование

Таблица 5. Шкала Чайлд–Пью

Клинические и биохимические показатели	Баллы		
Билирубин	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Альбумин	>3,5 г/дл	2,8–3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Асцит	отсутствует	умеренный ^а	тяжелый, упорный ^б
Энцефалопатия	отсутствует	умеренная (стадия I–II)	тяжелая (стадия III–IV)
Протромбиновый индекс ^в	>60%	40–60%	<40%

^а Поддается лечению.

^б Плохо поддается лечению.

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

Таблица 6. Методы определения стадии фиброза печени

Инвазивные	Малоинвазивные	Неинвазивные
Пункционная биопсия печени	прямые маркеры фиброза непрямые маркеры фиброза	эластография эластометрия

Таблица 7. Показания для биопсии печени у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

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

особенно важно для пациентов, у которых предположительно невелика вероятность достижения УВО (генотип 1 и высокая вирусная нагрузка) или повышен риск побочных эффектов при использовании ПегИФН и РБВ. Первая пункционная биопсия печени была выполнена в 1923 году, но эталонным методом исследования была признана только через 50 лет, после того, как в 1958 году ее описал доктор Менгини. Биопсия печени имеет ряд преимуществ, например, дает возможность оценить не только степень фиброза, но и активность некровоспалительного процесса, а также наличие сопутствующих патологических процессов (оппортунистические инфекции, лекарственный гепатит, жировая дистрофия печени, последствия злоупотребления алкоголем). Кроме того, метод позволяет оценить состояние печени пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХВГ и циррозом печени, у которых активность АЛТ сыворотки не превышает норму.

Но метод обладает и рядом недостатков. Во-первых, инвазивность и соответственно возможность серьезных осложнений у 1 из 200 пациентов, поэтому биопсию должен выполнять опытный врач, имеющий сертификат специалиста по хирургии [16, 17]. Во-вторых, ошибка выборки в исследовании, т.е. оценка морфологии не всей ткани печени, а только выбранного фрагмента (биоптата), что не всегда позволяет правильно оценить патологический процесс. В-третьих, зависимость результатов от квалификации врача-патоморфолога, поскольку даже слабо выраженные различия могут влиять на классификацию тяжести заболевания. Наконец, существуют противопоказания для проведения биопсии у некоторых категорий больных (например, коагулопатия, гемангиома, эхинококкоз печени и др.). Эти ограничения препятствуют широкому применению биопсии у всех инфицированных гепатитами пациентов.

Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза — две основные гистологи-

ческие характеристики, которые учитываются в предложенных классификациях хронического гепатита (METAVIR, Knodell, Ishak). Эти классификации позволяют получить воспроизводимые показатели оценки тяжести фиброза печени. Воспроизводимость показателей оценки воспаления несколько хуже. В системе METAVIR для оценки гистологических изменений в печени используют 2 шкалы: по одной определяют активность некровоспалительного процесса (A), по второй — выраженность фиброза (F) (табл. 8). Стадия фиброза и активность воспалительного процесса, как правило, коррелируют друг с другом, но примерно у трети пациентов наблюдаются расхождения [18–20].

В качестве альтернативы биопсии в последние годы предложен ряд неинвазивных процедур, способствующих определению степени фиброза при тех или иных хронических заболеваниях печени. Неинвазивные методы достаточно надежны, лучше переносятся пациентами и примерно в половине случаев позволяют отказаться от биопсии, а также могут использоваться у пациентов с коинфекцией [21–23]. Выраженность фиброза можно достаточно точно оценить с помощью ультразвуковой эластометрии (эластографии) печени на аппарате FibroScan или исследования маркеров фиброза в сыворотке крови [22–25].

Эластография используется для оценки упругих свойств тканей и основывается на том, что по мере нарастания фиброза орган становится плотнее и менее эластичным. Метод успешно применяется для определения различных объемных образований в органах (опухоли, кисты и др.) и дает абсолютные числовые значения упругости в кПа, которые по специальным таблицам можно перевести в традиционные значения степени фиброза. Мета-анализ, проведенный специалистами Великобритании, включал результаты 22 исследований, в которых сравнивали данные биопсии печени (по классификации

Таблица 8. Активность гепатита и стадия фиброза по классификации METAVIR

Активность (A)		Внутридольковый некроз			Индекс фиброза (F)
		отсутствует (0)	умеренный (1)	выраженный (2)	F0: портальный фиброз отсутствует
Ступенчатый некроз	отсутствует (0)	A0	A1	A2	F1: портальный фиброз без септ
	минимальный (1)	A1	A1	A2	F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
	умеренный (2)	A2	A2	A3	F3: многочисленные септы без цирроза
	тяжелый (3)	A3	A3	A3	F4: цирроз

A0 — активность отсутствует; A1 — минимальная; A2 — умеренная; A3 — высокая.
F0 — нет, F1–F2 — минимальный, F3–F4 — выраженный.

METAVIR) и результаты ультразвуковой эластографии печени у больных как ХГС, так и сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС [26]. Было обследовано 3514 больных с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$) и 4430 пациентов с циррозом (F4). Пограничные значения для эластографии (выраженные в килопаскалях, КПа) у больных моноинфекцией ХГС составили 7,81 КПа (для выраженного фиброза) и 15,56 КПа (для цирроза печени). Чувствительность и специфичность метода была равна 71,9 и 82,4% (для выявления выраженного фиброза) и 84,45 и 94,69% (для цирроза печени) соответственно. Пограничные значения у больных сочетанной инфекцией (ХГС и ВИЧ) были несколько ниже — 6,39 КПа ($\geq F2$) и 14,57 КПа (F4) соответственно. Результаты позволили сделать вывод, что транзиторная эластография является надежным методом для обнаружения начальных стадий фиброза, а также значительного фиброза и цирроза печени [27, 28]. В настоящее время эластография широко используется в связи со своей безопасностью, возможностью необходимых динамических повторений в процессе лечения, получением быстрого результата (через 15–20 мин). Однако, существует и ряд ограничений, таких как узкие межреберные промежутки у больного, наличие ожирения и значительного асцита (жир и жидкость ослабляют ультразвуковые волны), высокий уровень трансаминаз [29].

Под малоинвазивными методами, для которых необходима венозная кровь человека, имеют в виду определение «сывороточных маркеров фиброза». К ним относят модели и шкалы, основная цель использования которых состоит в определении стадии фиброза и в некоторых случаях в оценке прогноза. В этой группе можно выделить не прямые маркеры фиброза (показатели рутинных лабораторных тестов), а также прямые маркеры фиброза, т.е. биохимические показатели, характеризующие метаболизм внеклеточного матрикса печени (фиброгенез и фибринолиз).

В группу не прямых сывороточных маркеров входят показатели функции печени, по которым можно судить о степени повреждения гепатоцитов, активности процесса и косвенно оценить наличие и выраженность фиброза. К этой группе относят: маркеры цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (билирубин, ГГТ), показатели синтетической функции печени (МНО, аполипопротеин А1, холестерин, гаптоглобин) и другие параметры (количество тромбоцитов) [30].

Существует множество шкал и индексов, включающие несколько не прямых биомаркеров фиброза в различных сочетаниях. Наиболее изученными и используемыми в клинической практике являются индекс Forns (возраст, количество тромбоцитов, ГГТ, холестерин), индекс APRI (АСТ/количество тромбоцитов), индекс FIB4 (АСТ, АЛТ, количество тромбоцитов, возраст), индекс Bonacini (количество тромбоцитов, АЛТ/

АСТ, МНО). Унифицированный подход с использованием стандартизованных методик и приведением нескольких показателей не прямых маркеров фиброза в абсолютные единицы с переводом их в стадию и степень активности по METAVIR используется в ряде коммерческих тестов. Например, диагностические панели FibroTest и FibroMax были разработаны французскими гепатологами и основываются на пересчете 10 биохимических показателей в плазме: АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, холестерин, аполипопротеин А1, глюкоза, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, триглицериды. FibroTest включает в себя 2 расчетных алгоритма — FibroTest для диагностики фиброза печени и ActiTest для оценки некровоспалительной активности. В панель FibroMax дополнительно входят алгоритмы SteatoTest для определения степени стеатоза, AshTeat для определения степени активности алкогольного стеатогепатита и NashTest для оценки степени неалкогольного стеатогепатита у пациентов с метаболическим синдромом. Оценка стадии фиброза производится по шкале гистологического индекса METAVIR. Согласно данным множества проведенных исследований, FibroTest является чувствительным и высокоспецифичным методом определения даже ранних стадий фиброза, а количество производимых биопсий печени удалось снизить на 46%, благодаря его достоверности [31, 32].

Однако с помощью этих методик, возможно, различить только небольшой фиброз и выраженные изменения. Ни одна из шкал не обладает достаточной информативностью для диагностики умеренной степени фиброза. У таких пациентов точная диагностика возможна только при проведении биопсии печени. [33–35]. Несмотря на то, что неточность определяемых показателей сведена к минимуму, вероятность ошибки для небольшого количества пациентов все-таки существует. Необходимо брать во внимание распространенность исследуемого заболевания в популяции, так как это может значительно повлиять на степень чувствительности и специфичности теста — чем больше распространенность заболевания, тем более чувствительным оказывается тест, и его точность может быть переоценена. Интерпретация результатов затруднена в случае острого гепатита, внепеченочного холестаза, гемолиза, острого воспалительного заболевания и т.д.

Чувствительность и специфичность некоторых описанных индексов, основанных на не прямых маркерах фиброза, представлены в табл. 9 [36].

Прямые маркеры фиброза представляют собой показатели, которые непосредственно отображают качественные и количественные изменения, происходящие во внеклеточном матриксе. Потенциальными маркерами фиброза считаются продукты синтеза и распада коллагена, ферменты, участвующие в биосинтезе и дегра-

Таблица 9. Некоторые индексы по оценке фиброза печени

Название	Параметры	Чувствительность, %	Специфичность, %
Индекс Forns	возраст, количество тромбоцитов, ГГТ, общий холестерин	94	51
APRI	АСТ, количество тромбоцитов	89	75
FIB4	количество тромбоцитов, АСТ, АЛТ, возраст	70	74
FibroIndex	количество тромбоцитов, АСТ, гамма-глобулины	38	97
Индекс Bonacini	отношение АЛТ/АЛТ, МНО, количество тромбоцитов	46	98
Индекс Pohl-Score	отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов	41	99

дации матрикса, гликопротеины внеклеточного матрикса, протеогликаны/глюкозаминогликаны. В отличие от непрямых сывороточных маркеров, прямые позволяют дифференцировать умеренный фиброз печени (F1–F2) и тяжелый фиброз или цирроз (F3–F4) [37]. Но в настоящее время ни один из имеющихся прямых маркеров фиброза не удовлетворяет всем критериям идеального биомаркера, так как не является специфичным для фиброза и может варьировать в зависимости от показателей общего метаболизма, его клиренса и экскреции [30].

Для более точной диагностики стадии фиброза печени необходимо рассматривать только комбинации биомаркеров. Систематический обзор 14 исследований относительно биомаркеров фиброза у пациентов с ХГС показало, что определенные их уровни могут служить основанием для подтверждения или исключения диагноза фиброза печени у 35% больных, но не могут точно дифференцировать стадию процесса [38].

Комбинации прямых маркеров фиброза входят в состав различных диагностических тестов (FibroSpectR, ELF), что повышает их диагностическую точность. Некоторые из тестов включают как прямые, так и непрямые маркеры, например, HepascoreR (билирубин, ГГТ, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, возраст, пол), FibrometerR (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, АСТ, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, мочевины, возраст). Расчет индекса SHASTA производится на основании определения уровня гиалуроновой кислоты, АСТ и альбумина в плазме. Он был исследован у 95 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, и оказался способным диагностировать ранние и тяжелые стадии фиброза с такой же точностью как FibroTest и был намного точнее, чем APRI [39].

В литературе представлены результаты множества исследований по оценке диагностической точности различных тестов и шкал, сочетающих в себе не только прямые, но и непрямые сывороточные маркеры фиброза. Но получен-

ные результаты часто противоречат друг другу, что объясняется влиянием на них большого числа факторов.

Оценка сопутствующих заболеваний и состояний. При сборе анамнеза обращают особое внимание на заболевания и состояния, которые могут способствовать прогрессированию поражения печени. Определяют наличие других вирусных заболеваний печени, туберкулеза (ТБ) и беременности. При ХГВ, особенно у ПИН, проводят определение серологических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита D (ВГД).

Психические расстройства. Перед назначением ПегИФН необходимо провести исходную оценку психического состояния больного, поскольку лечение может вызвать и обострить депрессию. При умеренной и тяжелой депрессии лечение ПегИФН откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. В некоторых случаях до начала лечения показан профилактический прием антидепрессантов, подбор и назначение которых осуществляется психиатром. При легких психических расстройствах лечение ПегИФН не откладывают, но одновременно с ним пациента консультируют у психиатра, который проводит лечение. У больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС) одновременное назначение АРВТ, включающую эфавиренз, и лечение ХГС препаратами ПегИФН может существенно увеличить вероятность развития депрессии.

Злоупотребление алкоголем. При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем. Употребление больших количеств алкоголя (50 г/сутки и более в пересчете на чистый спирт) при ХВГ является независимым неблагоприятным прогностическим фактором развития фиброза печени. Такое количество алкоголя эквивалентно 5 или более стандартным порциям (1 стандартная порция — 10 г этанола — содержится в 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков). Есть данные о том, что алкоголь в дозе не

менее 80 мл/сут в пересчете на чистый спирт и хронические гепатиты В и С взаимно усиливают повреждающее действие на печень [40]. Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве более 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГВ или ВГС, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при ХГВ и ХГС, снижает эффективность лечения и ухудшает соблюдение режима терапии. Злоупотребление алкоголем — относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов препаратов ИФН [41]. Необходимо оказывать пациентам наркологическую, психологическую, социальную и медицинскую

помощь, которая позволила бы им прекратить употребление алкоголя или снизить его до <10 г/сутки в пересчете на чистый спирт.

Употребление наркотических веществ. Заместительная терапия опиоидами в Российской Федерации не проводится, но за рубежом она не является противопоказанием для лечения вирусных гепатитов. Вопрос о лечении ХВГ у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально после консультации нарколога. Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

Таким образом, перечень лабораторных тестов несколько отличается при ХГВ и ХГС, а также зависит от принятия решения о начале лечения патологии печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В».
2. Lok A.S., McMahon B.J.. *Chronic hepatitis B. Hepatology*, 2001.— V.34(6)/— P. 1225–1241.
3. Bonino F., Brunetto M.R. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *Journal of Hepatology*, 2003.— V. 39 (Suppl. 1).— P. 160–163.
4. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002.— V.2 (8).— P. 478–486.
5. Forns X., Costa J. HCV virological assessment. *Journal of Hepatology*, 2006.— V. 44 (S1).— P. 40–43.
6. Pawlotsky J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*, 2002.— V. 36 (5).— Suppl. 1.— P. 65–73.
7. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С».
8. Chung R.T. et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *The New England Journal of Medicine*, 2004.— V. 351.— P. 451–459.
9. Torriani F.J. et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004.— V. 351.— P. 438–450.
10. Laguno M. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfecting patients. *AIDS*, 2004.— V. 18.— P. 27–36.
11. Carrat F. et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004.— V. 292.— P. 2839–2848.
12. Soriano V., Nunez M., Miralles C., Berdun M.A., Losada E., Aguirrebengoa K., Ocampo A. et al. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV-HCV coinfecting patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2006.— Abstr. LB-2.
13. Van Asten L., Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS*, 2004, 18 (17): 2319–2324.
14. Leruez-Ville M. et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay: effectiveness and limits. *Journal of Medical Virology*, 1998.— V. 55 (1).— P. 18–23.
15. Pugh R.N.H. et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973.— V. 60.— P. 646–649.
16. Lindor K.D., Bru C., Jorgensen R.A. et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy// *Hepatology*, 1996.— V. 23.— P. 1079–1083.
17. Thampanitchawong P., Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors// *World J. Gastroenterol.*, 1999.— V. 5.— P. 301–304.
18. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*, 2001.— V. 344 (7).— P. 495–500.
19. Friedman S.L. Score Metavir Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *American Journal of Medicine*, 1999.— V. 107 (6B).— P. 27–30.
20. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996.— V. 24 (5).— P. 517–524.
21. Kelleher T.B., Afdha N.L. Assessment of liver fibrosis in coinfecting patients. *Journal of Hepatology*, 2006.— V. 44 (S1).— P. 126–131.
22. Nunes D. et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005.— V. 40 (5).— P. 538–544.
23. De Ledinghen V. et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006.— V. 41 (2).— P. 175–179.
24. Myers R. et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003.— V. 39.— P. 222–230.
25. Sandrin L. et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2003.— V. 29.— P. 1705–1713.
26. Panos G., Holmes P., Mandalia S. et al. Determination of transient elastography cutoff values in Kilopascal for the detection of significant hepatic fibrosis through a systemic review and meta-analysis. 4th International HIV and Hepatitis Co-infection Workshop; 2008.— Abstr. 25.
27. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology*, 2005.— V. 41.— P. 48–54.
28. Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy.— *Am. J. Gastroenterol.* 2007.— V. 102.— P. 2589–2600.
29. Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J. et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis.— *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007.— V. 5.— P. 1214–1220.

Раздел 3

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Тактика ведения впервые выявленного острого гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией [1–3]. Подозрительным на острый гепатит С является случай, характеризующийся сочетанием следующих признаков:

- наличие впервые выявленных анти-ВГС IgG в сыворотке крови;
- наличие в эпидемиологическом анамнезе данных о возможном инфицировании ВГС в течение 6 месяцев до выявления анти-ВГС IgG;
- повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови.

Острый гепатит С в клинически выраженных случаях (10–30% случаев) может проявляться общим недомоганием, повышенной утомляемостью, отсутствием аппетита, реже тошнотой, рвотой, желтухой (темная моча, обесцвеченный стул, пожелтение склер и кожных покровов) и сопровождается повышением активности аминотрансфераз сыворотки крови.

Рекомендуется определить количество РНК ВГС при постановке диагноза и спустя 4 недели. Терапию острого гепатита С проводят пегилированным интерфероном (ПегИФН) и рибавирином (РБВ). Лечение начинают, если уровень РНК ВГС не снизился более $2 \log_{10}$ спустя 4 недели от постановки диагноза «Острый гепатит С» и/или продолжает выявляться через 12 недель наблюдения. Длительность курса зависит от достижения быстрого вирусологического ответа (БВО – уровень РНК ВГС менее 50 МЕ/мл через 4 недели лечения): при достижении БВО длительность курса терапии составляет 24 недели, при отсутствии БВО – длительность лечения составляет 48 недель. Однако, при отсутствии снижения уровня РНК HCV более $2 \log_{10}$ к 12-й неделе лечения – терапию отменяют [1]. При терапии острого гепатита С препаратами прямого противовирусного действия применяют те же схемы, что и для лечения больных ХГС. Длительность лечения составляет 12 недель [2, 3].

Терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией. В настоящее время, стандартом терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов является назначение ПегИФН-альфа и РБВ в течение 48 недель вне зависимости от генотипа вируса С [4]. В последние годы было проведено несколько крупных сравнительных рандомизированных исследований по эффективности и безопасности применения препаратов пегилированных и стандартных альфа-интерферонов (ИФН) и рибавирина для лечения ХГС у больных сочетанной инфекцией (ACTG A5071, APRICOT, RIBAVIC, PRESCO) [5–8]. Результаты этих исследований выявили большую эффективность комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином

по сравнению со стандартным интерфероном и рибавирином, но она была ниже, чем при моноинфекции ВГС.

Так, частота УВО у больных 1/4 генотипами ВГС при использовании стандартного интерферона в сочетании с РБВ была не выше 6–7%, тогда как применение комбинации ПегИФН и РБВ позволило увеличить частоту УВО до 17–36%. У больных 2/3 генотипами ВГС частота УВО составила 14–44% (ИФН + РБВ) и 43–73% (ПегИФН + РБВ) соответственно. Необходимо отметить, что большинство больных (82–85%) в этих исследованиях получали АРВТ, а 15–40% пациентов имели признаки цирроза печени, в связи, с чем значительная часть пациентов (до 40%) прекращали терапию гепатита досрочно вследствие развития нежелательных явлений. Кроме этого, значительная часть пациентов, получающих терапию ХГС, являются потребителями внутривенных психоактивных веществ, что может влиять на приверженность к терапии и исходы терапии. Максимальный результат был достигнут в исследовании PRESCO, в котором ПегИФН назначали с РБВ в суточной дозе, подобранной по массе тела (1000/1200 мг/сутки). У больных генотипами 1 и 4 частота УВО была равна 30% при длительности лечения 48 недель. Удлинение курса терапии до 72 недель привело к увеличению частоты УВО до 53%. У пациентов с 2 и 3 генотипами ВГС при длительности терапии 24 недели частота УВО составляла 67%, а при терапии в течение 48 недель – 82% [8]. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией при терапии ХГС ПегИФН и РБВ суточную дозу последнего следует подбирать в зависимости от массы тела как при 1 и 4, так и при 2 и 3 генотипах ВГС. Продолжительность терапии ХГС должна быть не менее 48 недель, вне зависимости от генотипа ВГС, а у части больных 1 и 4 генотипами длительность лечения следует увеличить до 72 недель. Во всех исследованиях авторы отмечали снижение количества $CD4^+$ -лимфоцитов на 100–150 клеток/мкл в процессе терапии ИФН/ПегИФН и РБВ. Поэтому больным ВИЧ-инфекцией и ХГС при исходном количестве $CD4^+$ -лимфоцитов 200 клеток/мкл и менее не следует начинать лечение ХГС препаратами ПегИФН и РБВ до тех пор, пока в результате АРВТ число $CD4^+$ -лимфоцитов не превысит 350 клеток/мкл.

На основании результатов проведенных исследований европейскими специалистами был предложен алгоритм терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией препаратами ПегИФН и РБВ (рис. 1) [9].

Тактика лечения определяется результатами качественного определения РНК ВГС через 4 недели (быстрый вирусологический ответ), ко-

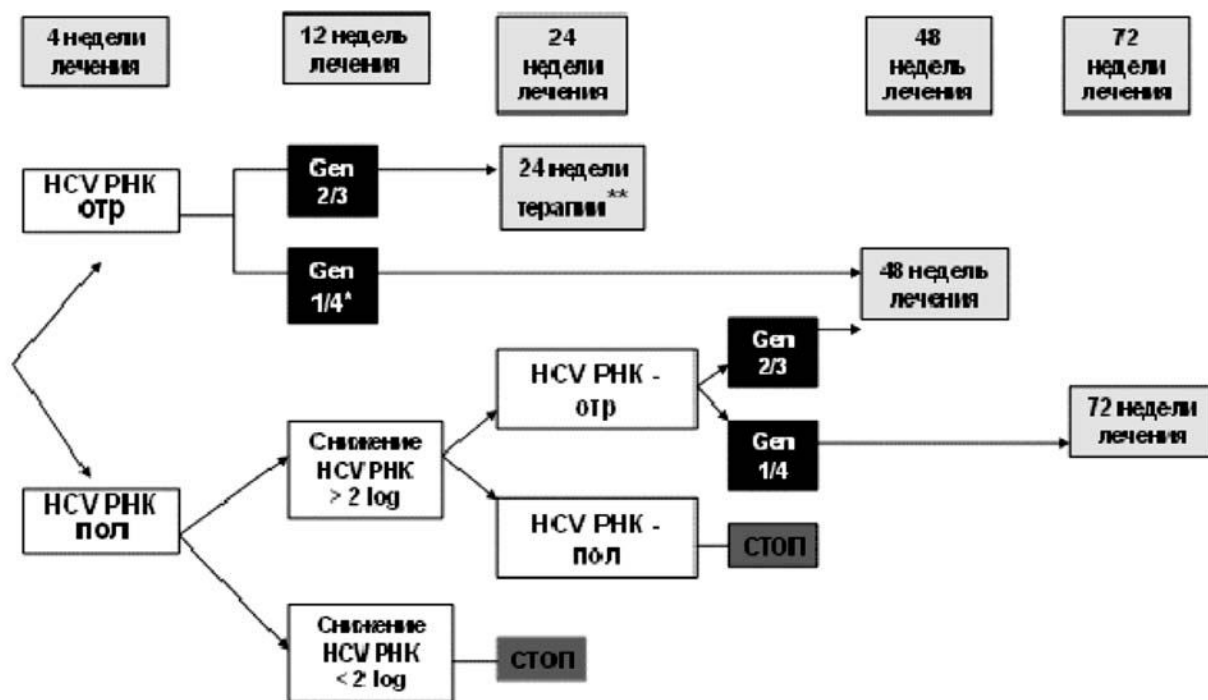


Рис. 1. Алгоритм терапии ХГС препаратами ПегИФН и РБВ у больных ВИЧ-инфекцией.

* При наличии положительных прогностических критериев (вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл, стадия фиброза F0-1, генотип СС ИЛ28В) возможно укорочение курса терапии до 24 недель.

** При наличии положительных прогностических критериев (вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл, стадия фиброза F0-1).

личественного определения через 12 недели (ранний вирусологический ответ), а затем качественного определения через 24 и 48 недели.

Если через 4 недели после начала лечения РНК ВГС не определяется (качественный тест), то у больных 2 и 3 генотипами ВГС продолжительность лечения может составить 24 недели, а 1 и 4 генотипами — 48 недель — при исходно низком уровне РНК ВГС (менее 400 000 МЕ/мл) и отсутствии или минимальных признаках фиброза.

Если через 12 недель после начала лечения концентрация РНК ВГС снизилась более чем на 2 log₁₀, лечение продолжают, в противном случае терапию прекращают.

Через 24 недели после начала лечения при определяемом уровне ВГС лечение прекращают, у остальных пациентов лечение продолжают до 48 недель для больных с генотипами ВГС 2 и 3 и до 72 недель — для больных с генотипами 1 и 4.

Нами было проведено изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии ХГС ПегИФН альфа-2а в сочетании с РБВ на ранних стадиях хронического гепатита и ВИЧ-инфекции у пациентов, не получающих АРВТ [10].

Под нашим наблюдением находились 50 пациентов с ВИЧ-инфекцией на субклинической стадии (стадия 3 — 47 больных) и стадии вторичных заболеваний 4А в фазе ремиссии без АРВТ (3 человека). Больным был назначен ПегИФН альфа-2а и РБВ на 48 недель лечения. Исследование было открытым, нерандомизированным,

ретроспективным и проспективным. До начала лечения гепатита среднее количество CD4⁺-лимфоцитов составляло 604 клетки/мкл, а медиана уровня РНК ВИЧ — 15 300 копий/мл.

Результаты терапии ХГС показали высокую эффективность лечения, сопоставимую с эффективностью терапии больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции.

Так, УВО был выявлен у 34 из 40, пришедших на визит, пациентов (82,5%). Среди пациентов, получивших полный курс терапии в 48 недель (35 человек), УВО был достигнут у 85,7% (72,2% — с 1 генотипом и 100% — с 2 и 3 генотипами). При анализе, учитывающем всех выбывших из исследования пациентов, как заведомо «не ответивших» на терапию, УВО достигнут в 60% случаев (при 1-м генотипе 52%, при 2-м и 3-м генотипах — 68%).

Большая частота УВО в нашем исследовании, по сравнению с результатами, полученными зарубежными коллегами, вероятно, обусловлена наличием у наших пациентов ряда положительных прогностических факторов: генотип 1b ВГС (а не 1a), отсутствие выраженного фиброза печени, стабильное течение ВИЧ-инфекции с сохранной функцией иммунной системы в без АРВТ (отсутствие токсического действия антиретровирусных препаратов).

Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительной у большинства пациентов. Наиболее частыми лабораторными нежелательными явлениями были тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, развитие кото-

рых не привело к отмене терапии. Выбыло из исследования 9 пациентов (18%). Поводом для отмены терапии, в основном были, депрессия и длительная лихорадка. В процессе лечения имело место достоверное снижение количества CD4⁺-лимфоцитов (через 48 недель терапии среднее количество CD4⁺-лимфоцитов — 440 клеток/мкл, медиана РНК ВИЧ — 2740 копий/мл), однако клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции отмечено не было. Через 24 недели после завершения лечения ХГС среднее количество CD4⁺-лимфоцитов увеличилось до 508 клеток/мкл.

Основными предикторами достижения УВО, кроме генотипа ВГС, у больных моноинфекцией являются наличие быстрого вирусологического ответа (БВО, РНК ВГС < 50 МЕ/мл через 4 недели после начала терапии), исходный уровень РНК ВГС и выраженность фиброза печени, а также генотип интерлейкина 28В (ИЛ-28В) [11].

Для расчета вероятности достижения УВО при терапии ПегИФН и РБВ можно использовать электронный калькулятор «Прометей», представленный на сайте www.fundacionies/prometheusindex.php. При определении вероятности достижения УВО в электронный калькулятор необходимо ввести данные пациента: генотип ИЛ 28В, генотип ВГС, выраженность фиброза печени в kPa (по данным эластографии) и уровень РНК ВГС (log₁₀ МЕ/мл).

В 2008 г. были опубликованы результаты исследования, продемонстрировавшего, что у больных моноинфекцией ХГС с 1 и 4 генотипами, имевших БВО, при укорочении курса терапии ХГС до 24-х недель УВО был достигнут в 80% случаев [12]. Авторами были определены предикторы эффективности лечения у больных с 1-м или 4-м генотипом ВГС, достигших БВО: молодой возраст, отсутствие избыточной массы тела, невысокий исходный уровень РНК ВГС (менее 400 000 МЕ/мл).

Нами было проведено исследование, целью которого была оценка факторов, оказывающих влияние на эффективность терапии ХГС препаратами ПегИФН и РБВ у больных ВИЧ-инфекцией [13].

В исследование было включено 232 пациента с ВИЧ-инфекцией и ХГС. Первый генотип ВГС (Г1) был обнаружен у 96 пациентов (41,4%), второй и третий генотипы (Г2 и Г3) соответственно у 136 больных (58,6%).

Всем пациентам лечение ХГС проводили ПегИФН альфа-2а в дозе 180 мкг/нед или альфа-2b — 1,5 мкг/кг/неделю в сочетании с РБВ. Дозу РБВ подбирали в зависимости от массы тела больного: менее 75 кг — 1000 мг, при 75 кг и более — 1200 мг в сутки. У 139 пациентов продолжительность терапии ХГС составила 48 недель. Укороченный курс лечения (24 недели) проводили 93 больным: 58 больным Г2 и Г3 ВГС при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО — через 4 недели терапии уровень РНК

ВГС был менее 50 МЕ/мл), а 35 пациентам с Г1 ВГС при наличии БВО, исходно низкого уровня РНК ВГС (< 400 000 МЕ/мл) и отсутствии выраженного фиброза печени (< F2). При отсутствии данных о степени фиброза у больных Г1 длительность терапии ХГС составляла 48 недель. У 171 больного ВИЧ-инфекцией (73,7%) до начала лечения ХГС количество CD4⁺-лимфоцитов было более 350 клеток/мкл; 99 пациентов (42,7%) перед началом терапии ХГС получали АРВТ.

УВО был получен у 67,7% пациентов. При этом у больных с 1 генотипом вируса УВО наблюдали достоверно ниже, чем при 2/3 генотипе (50 и 80,1% соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 2).

При наличии у пациента 2 или 3 генотипа ВГС вероятность достижения УВО увеличивается в 4,1 раза, при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО — через 4 недели терапии уровень РНК HCV был менее 50 МЕ/мл) — в 2,7 раза, при отсутствии выраженного фиброза печени (F4) — в 4 раза, при исходно низком уровне репликации РНК ВГС (< 400 000 МЕ/мл) — в 1,9 раза, при продолжительности курса терапии ХГС не менее 48 недель — в 3,1 раза. Наличие предикторов УВО у больных с генотипом 1 ВГС дает возможность сократить длительность терапии ХГС до 24-х недель, поскольку эффективность лечения у этой категории пациентов имела место в 75% случаев. У 100% больных с 2 и 3 генотипами ВГС при наличии предикторов УВО, несмотря на сокращение лечения до 24-х недель, терапия была эффективной. Вместе с тем, необходимо отметить, что среди пациентов с генотипом 1 ВГС наличие полного спектра предикторов эффективного лечения имело место в 15% случаев, а у пациентов с генотипами ВГС 2 и 3 — в 28,6%.

Сравнительное исследование отечественного Цепэгинтерферона альфа-2b (ЦеПЭГ-ИФН, препарат Альгерон®, ЗАО «БИОКАД», Россия) и ПегИФН в сочетании с РБВ для терапии ХГС у больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и ХГС) продемонстрировало сопоставимые результаты эффективности и безопасности [14]. 140 ранее не леченных пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС были включены в открытое клиническое исследование типа «non-inferiority» (не меньшей эффективности) и рандомизированы в группы ЦеПЭГ-ИФН и ПегИФН по 70 человек в каждой. Препараты ЦеПЭГ-ИФН и ПегИФН назначали в дозе 1,5 мкг/кг в виде подкожных инъекций 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином, принимаемым перорально в суточной дозе 800 мг (для пациентов с массой тела < 65 кг), 1000 мг (для пациентов с массой тела 65–85 кг), 1200 мг (для пациентов с массой тела 86–105 кг), 1400 мг (для пациентов с массой тела > 105 кг).

В группе ЦеПЭГ-ИФН УВО наблюдали у 65,7% пациентов, при этом у больных с 1 генотипом ВГС — у 52,9% пациентов, с 2 или 3 генотипами — в 77,8% (рис. 3). При наличии СС ге-

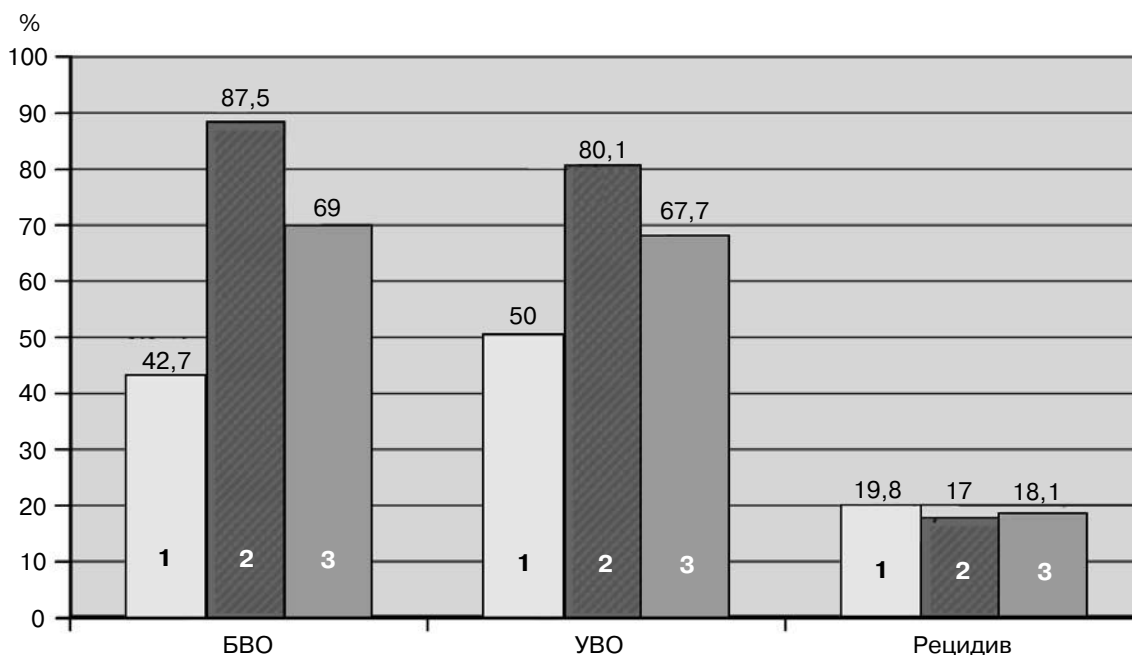


Рис. 2. Вирологический ответ при противовирусной терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией препаратами ПегИФН и РБВ: 1 – генотип ВГС 1 ($n = 96$), 2 – генотип 2/3 ($n = 136$), всего 3 ($n = 232$).

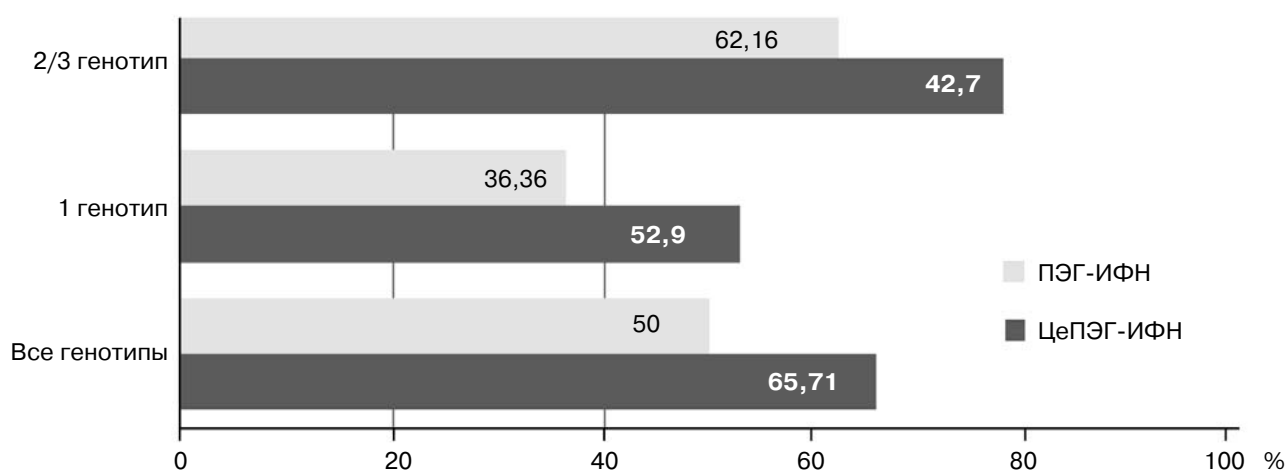


Рис. 3. Частота УВО (%) у больных ВИЧ-инфекцией, получавших терапию ХГС ПЭГ-ИФН или ЦеПЭГ-ИФН (mITT-анализ).

нотипа ИЛ28В у больных 1 генотипом ВГС, получавших ЦеПЭГ-ИФН, частота УВО составила 75%, тогда как при ТТ-генотипе только 22,2%. У пациентов, получавших ПегИФН, УВО отметили у 50% больных: у пациентов с 1 генотипом ВГС – в 36,4%, у больных с 2 или 3 генотипами – в 62,2% случаев.

Профили безопасности исследуемых препаратов были сопоставимыми и характеризовались наличием нежелательных явлений, типичных для комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином.

Побочные эффекты пегинтерферона и рибавирина. Применение оптимальных доз РБВ и ПегИФН важно на протяжении всего курса лечения, особенно в первые 12 нед. Однако если во

время лечения развились тяжелые побочные эффекты или обнаружены резкие отклонения лабораторных показателей от нормы и нет возможности назначить препараты для коррекции, необходимо снизить дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов [4, 11, 15].

При гриппоподобном синдроме назначают парацетамол (можно в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ПегИФН. При сохранении симптомов необходимо снизить дозу ПегИФН до 50–75% исходной. Низкое количество тромбоцитов – относительное противопоказание к применению ацетилсалициловой кислоты, диклофенака или ибупрофена, поскольку эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов.

При наличии невротической или малой депрессии в анамнезе пациента консультирует психиатр, который назначает антидепрессанты до начала терапии ПегИФН. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют ингибиторы обратного захвата серотонина или трициклические антидепрессанты в начальной дозе 20 мг/сут. При отсутствии возможности консультации психиатра диагностику и лечение депрессии проводит нарколог.

При гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами. Для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы. Если нет возможности контролировать уровень гормонов щитовидной железы при тиреотоксикозе средней степени или при выраженном тиреотоксикозе, противовирусное лечение необходимо прекратить.

Не следует назначать зидовудин в сочетании с рибавирином (увеличивается частота и выраженность анемии). Возможно применение фосфазида. При возникновении анемии (уровень гемоглобина <10 г/дл) фосфазид необходимо заменить другим НИОТ (абакавир или тенофовир). Корректировать уровень гемоглобина можно назначением эпоэтина бета (эритропоэтин) в дозе 10–40 тыс. ЕД/нед. с дальнейшим умень-

шением дозы. Для коррекции нейтропении можно назначить Г-КСФ по 300–480 мкг ежедневно подкожно в течение 5 дней. Если провести коррекцию нарушения со стороны системы кроветворения не удастся, необходимо снизить дозы препаратов в соответствии с табл. 1.

На рисунках 4 и 5 представлены алгоритмы коррекции анемии и нейтропении при проведении противовирусной терапии ХГС препаратами ПегИФН и РБВ [4].

Препараты прямого противовирусного действия для терапии ХГС. Со 2-го десятилетия XXI века для лечения ХГС начали использовать препараты прямого противовирусного действия. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику ингибиторы протеазы ВГС NS3/4A, полимеразы ВГС NS5B (НИОТ и ННИОТ), ингибиторы комплекса NS5A (табл. 2) [2, 3].

Первыми препаратами прямого противовирусного действия для терапии ХГС были ингибиторы протеазы NS3в первого поколения (ИП) ВГС – препараты Боцепревир (ВОС) и Телапревир, (TVR), зарегистрированные на территории России в 2012–2013 гг. Эти препараты применяли в сочетании с ПегИФН и РБВ для терапии больных ХГС с 1 генотипом ВГС.

Рекомендации по применению препаратов TVR и ВОС для лечения ХГС у больных ВИЧ-

Таблица 1. Коррекция доз ПегИФН и РБВ при развитии токсичности

Показатель	Снижение дозы РБВ до 600 мг/сутки	Снижение дозы ПегИФН на 70, 50 или 25	Прекращение терапии, если
Абсолютное число нейтрофилов в 1 мкл	—	<750	<500
Число тромбоцитов в 1 мкл	—	25 000–50 000	$<25\,000$
Уровень гемоглобина в отсутствие заболеваний сердца, г/дл	8,5–10,0	—	$<8,5$
Уровень гемоглобина при наличии заболеваний сердца (стабильное состояние), г/дл	снижение на >2 г/дл в течение любых 4-х недель лечения		<12 г/дл, несмотря на прием сниженной дозы в течение 4-х недель

Таблица 2. Препараты прямого противовирусного действия для лечения ХГС

Ингибиторы NS3/4A-протеазы	Ингибиторы NS5A-белка	Ингибиторы NS5B-полимеразы	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
Боцепревир Телапревир Симепревир Асунапревир Паритапревир Нарлапревир* Данопревир* Совапревир* Гразопревир*	Даклатасвир Ледипасвир* Омбитасвир Элбасвир* Велпатасвир*	Софосбувир	Дасабувир Беклабувир* Ломибувир* Сетробувир*

* Препараты не зарегистрированы на территории РФ.

инфекцией основаны на результатах протоколов 110 и PO5411 [4, 9, 16].

В исследование 110 было включено 60 больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), которым была назначена терапия ХГС, включавшая TVR, ПегИФН-альфа2а и РБВ, или стандартное лечение ХГС (ПегИФН-альфа2а + РБВ) [16]. Часть больных получала АРВТ. Схема АРВТ включала тенофовир (ТДФ), эмтрицитабин (FTC) или

ламивудин (ЗТС) в сочетании либо с эфавирензом (EFV), либо с усиленным ритонавиром атазанавиром (АТV/г).

УВО24 (неопределяемый уровень РНК ВГС через 24 недели после окончания терапии ХГС) имел место у 74% больных группы TVR и у 45% – группы сравнения. Максимальный результат УВО (80%) был отмечен у лиц, получавших TVR, а в схеме АРВТ – АТV/г.

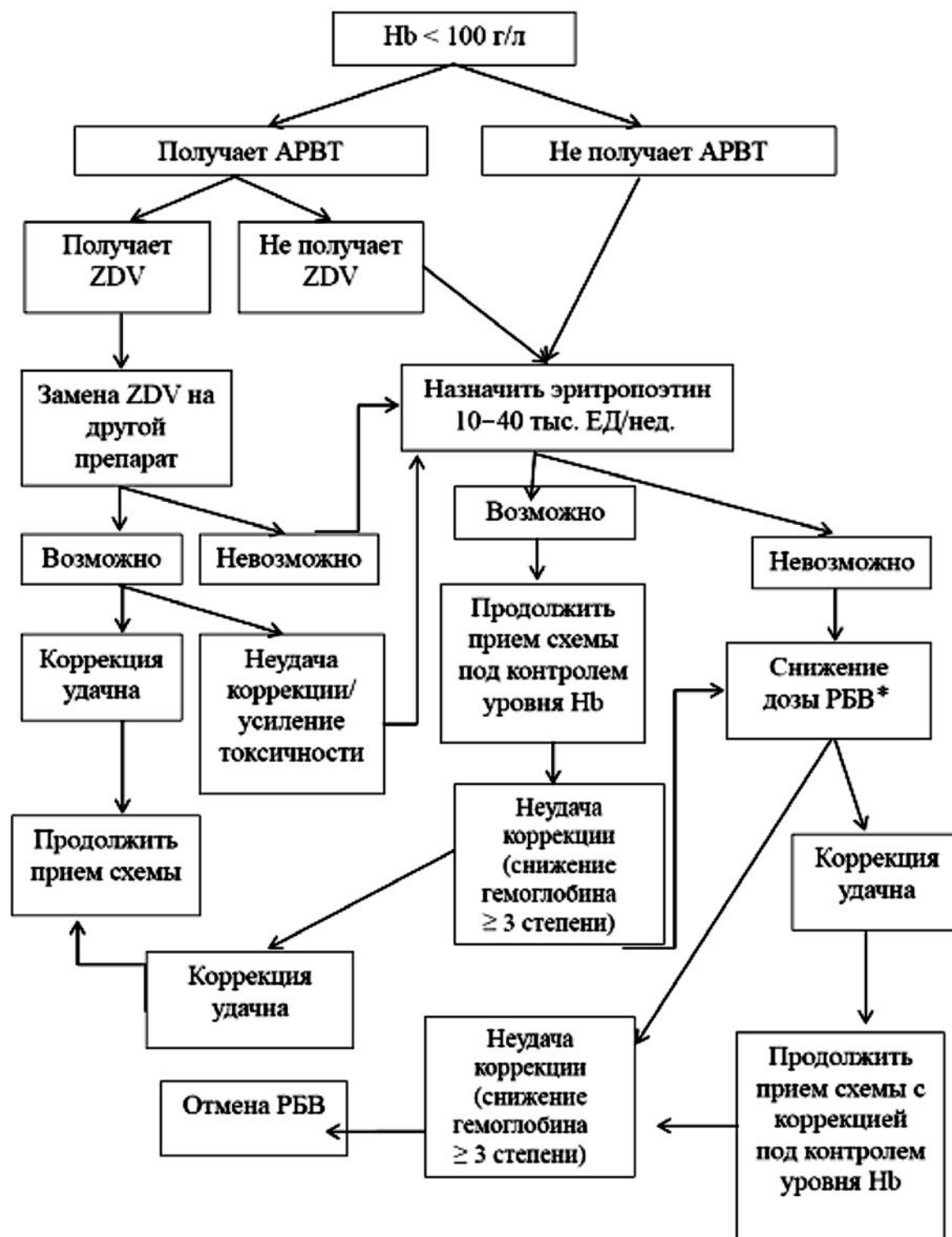


Рис. 4. Алгоритм коррекции анемии при проведении противовирусной терапии ХГС.

* Избегать снижения дозы первые 12 недель терапии.

В исследовании PO5411 приняло участие 98 больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), которые в течение 4 недель получали ПегИФН альфа-2b и РБВ, после чего пациенты были рандомизированы на 2 группы [16]; 64 пациента 1-й группы в течение 44 недель получали тройную терапию ХГС: ингибитор протеазы ВНГС – ВОС + ПегИФН и РБВ (БПР). Пациенты группы сравнения (2-я группа – 34 пациента) получали терапию только ПегИФН + РБВ (ПР). Все 98 больных получали схемы АРВТ, включавшие TDF/FTC или 3ТС/абакавир (3ТС/ABC) в соче-

тании с ИП ВИЧ, усиленным ритонавиром, или ингибитором рецепторов CCR5 маравироком (MVC) или ингибитором интегразы ВИЧ ралтегравиром (RAL). Ранний УВО (УВО12 – через 12 недель после завершения терапии ХГС) наблюдали у 62,5% больных, получавших ВОС, и у 26,5% больных из группы сравнения.

Частота развития нежелательных явлений (устоляемость, тошнота, гипертермия, головная боль) была выше в группе пациентов, получавших TVR. Кроме того, у больных, получавших TVR, чаще наблюдали появление кожного зуда (34%)

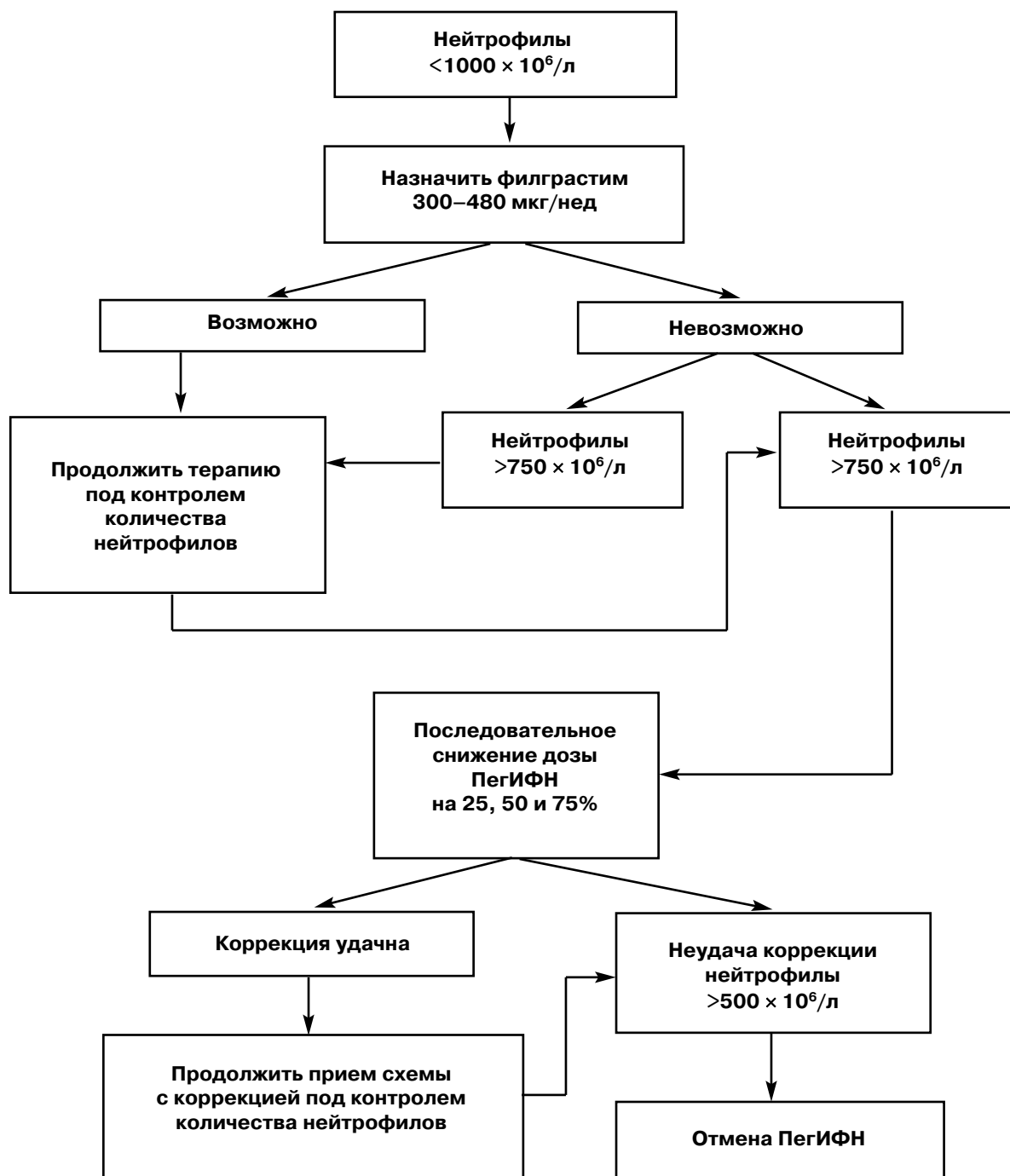


Рис. 5. Алгоритм коррекции нейтропении при проведении противовирусной терапии ХГС.

* Избегать снижения дозы первые 12 недель терапии.

и сыпи (29%) от легкой до умеренной степени выраженности, что, однако, не привело к прекращению терапии.

Среди нежелательных явлений при терапии ВОС наиболее часто регистрировали анемию (41%), нейтропению (19%), нарушение вкуса (28%), рвоту (28%), гипертермию (34%), слабость (34%) и снижение аппетита (34%).

Таким образом применение у больных ВИЧ-инфекцией в составе схемы терапии ХГС ингибиторов протеазы ВГС первого поколения позволило повысить частоту УВО у пациентов с генотипом 1 ВГС, ранее не получавших терапии ХГС, до 62,5–74% (при стандартной терапии ХГС – 26,5–45%).

В начале 2014 г. был зарегистрирован первый препарат из группы ИП ВГС второго поколения – Симепревив (SMV, Совриад®). В настоящее время симепревив является единственным, внесенным в список ЖВНЛП, препаратом прямого противовирусного действия для терапии ХГС.

Результаты по эффективности и безопасности SMV в составе комплексной терапии у больных ВИЧ/ВГС были получены в исследовании C212 – открытом международном исследовании 3 фазы, в которое было включено 106 больных сочетанной патологией (мужчины – 85%; белой расы – 82%; медиана возраста – 48 лет) [16]; 88% больных получали АРВТ (2 НИОТ + RAL – 87%; 2 НИОТ + RPV – 15%), и почти у всех пациентов уровень РНК ВИЧ был <50 копий/мл. Медиана количества CD4⁺-лимфоцитов составила 429 клеток/мкл. У 12% пациентов имел место цирроз печени, у 73% – был обнаружен не-СС генотип ИЛ28В. Медиана уровня РНК ВГС составила 7,0 log₁₀ МЕ/мл. Препарат SMV назначали в дозе 150 мг (1 табл. 1 раз/сутки) в течение 12–24 недель вместе с ПегИФН и РБВ (в суточной дозе соответственно массе тела – 1000–1200 мг/сутки). Пациенты, ранее не получавшие терапии ХГС, или больные, у которых был отмечен рецидив репликации РНК ВГС после успешного лечения ПегИФН + РБВ, как правило, получали лечение SMV + ПегИФН + РБВ (СПР) в течение 12 недель, а далее еще 12 недель получали терапию ПеИФН + РБВ (ПР). Пациентам, не имевшим или имевшим лишь частичный ответ на раннее проведенную терапию ПР, комбинацию СПР назначали на 24 недели с последующим продолжением терапии ПР в течение еще 24 недель.

Частота УВО12 среди всех пациентов составила 74%, при наличии фиброза печени F0–2 – 80%; F3–4 – 64%. У больных, ранее не получавших терапии частота УВО была равна 79%, при наличии рецидива репликации РНК ВГС – 87%. В группе пациентов, ранее получавших терапию ХГС без эффекта, частота УВО составила 70% (при наличии частичного ответа) и 57% (при полном отсутствии ответа на предшествующую терапию ПР).

Среди НЯ наиболее часто регистрировали слабость (45%), головную боль (33%), тошноту (29%),

кожный зуд (20%), сыпь на коже (18%), фотосенсибилизацию (2%). У 37% больных отмечали развитие нейтропении. Среди НЯ 3–4 степени токсичности выявляли анемию (4,7%) и гипербилирубинемию (1,8%); 3,8% больных прервали терапию SMV из-за развития НЯ [16].

Таким образом, применение SMV в составе комбинированной терапии ХГС у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ВГС), как ранее не получавших, так и получавших лечение ХГС ПегИФН и РБВ, показало его высокую эффективность. Частота и спектр НЯ у больных ВИЧ-инфекцией практически полностью соответствовали НЯ, регистрируемым при тройной терапии больных моноинфекцией ВГС.

Поскольку у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС имеет место более быстрое (по сравнению с моноинфекцией ВГС) прогрессирование фиброза печени, терапия ХГС показана всем больным ВИЧ-инфекцией, у которых обнаруживают репликацию ВГС (РНК ВГС) [4, 15, 17].

К настоящему времени (май 2016 г.) на территории РФ зарегистрированы следующие препараты прямого противовирусного действия для лечения ХГС:

- ингибиторы протеазы NS3/4A – боцепревив, телапревив, симепревив, асунапревив, паритапревив;
- ингибиторы полимеразы NS5B – софосбувир (НИОТ), дасабувир (ННИОТ);
- ингибиторы комплекса NS5A – даклатасвир, омбитасвир.

Необходимо отметить, что ингибиторы протеазы первой генерации (боцепревив и телапревив) уже практически не используются и исключены из международных рекомендаций.

На рис. 6 представлен алгоритм лабораторной диагностики и лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия.

В феврале 2016 г. были пересмотрены рекомендации американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и американского общества по изучению инфекционных заболеваний (IDSA) [6]. Учитывая, что не все из включенных в эти рекомендации препаратов зарегистрированы на территории РФ, можно предложить терапевтические режимы, представленные в табл. 3 и 4.

Терапия больных ХГС с генотипом 1 ВГС препаратами прямого противовирусного действия.

Данные комбинации препаратов рекомендуются как для пациентов с 1 генотипом ВГС, ранее не получавших лечения ХГС, так и при предшествующей неудаче терапии ПегИФН и РБВ.

В исследование TURQUOISE-I было включено 63 больных ВИЧ-инфекцией и ХГС генотипом 1 ВГС [18]. Все пациенты получали схему терапии ХГС, включавшую паритапревив/г/омбитасвир (150/100/25 мг) 1 р/сут + дасабувир 250 мг 2 р/сут и РБВ, подобранный по массе тела (1000 или 1200 мг) 2 р/сут. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 31 больной получал лече-

ние в течение 12 недель, а 32 больных – 24 недели.

Критериями включения в исследования были: наличие ХГС 1-го генотипа ВГС; уровень РНК ВГС >10 000 МЕ/мл; возраст пациентов от 18 до 70 лет; наличие или отсутствие компенсированного цирроза печени (класс А). В исследо-

вание включали как больных, ранее не получавших терапию ХГС препаратами ПегИФН и РБВ, так и лиц с частичным или нулевым ответом во время терапии или рецидивом после терапии ПегИФН + РБВ. Пациенты не менее 8 недель получали стабильную АРВТ на основе атазанавира или ралтегравира, при этом уровень



Рис. 6. Алгоритм лабораторной диагностики и лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия.

* ПППД – препараты прямого противовирусного действия.

Таблица 3. Схемы терапии больных ХГС генотипом 1 препаратами прямого противовирусного действия

Генотип ВГС	Схемы терапии и длительность лечения		
	3D	SMV + SOF	DCV + SOF
1a и 1b б/цирроза	12 недель + РБВ (для 1 а)	12 недель	12 недель
1a компенсированный цирроз	24 недели + РБВ	24 недели + РБВ*	24 недели + РБВ
1b компенсированный цирроз	12 недель	—	—
1b компенсированный цирроз (альтернативные схемы)	—	24 недели + РБВ	24 недели + РБВ

* При отсутствии мутации Q80K.

Таблица 4. Схемы терапии больных ХГС генотипами 2 и 3 препаратами прямого противовирусного действия

Генотип ВГС	Схемы терапии и длительность лечения	
	DCV + SOF	SOF + РБВ
2 б/цирроза	12 недель *	12 недель
2 компенсированный цирроз	16–24 недели*	16–24 недели
3 б/цирроза	12 недель	12 недель + ПегИФН**
3 компенсированный цирроз	24 недели + РБВ	12 недель + ПегИФН**

* При невозможности использовать РБВ.

** При наличии возможности использовать ПегИФН.

РНК ВИЧ-1 был <40 копий/мл, а количество CD4⁺-лимфоцитов ≥200 клеток/мкл (или CD4⁺-лимфоциты ≥14%).

Через 12 недель после окончания терапии ХГС УВО (УВО12) достигнут у 93,5% (29/31) пациентов, получавших терапию в течение 12 недель, и у 90,6% (29/32) – в течение 24-х недель. У больных с генотипом 1a ВГС УВО12 был достигнут в 91,1% случаев, а с генотипом 1b – в 100% (рис. 7).

У 4 из 63 пациентов (3,1%) не был получен УВО: у 1 больного из группы 12 недель лечения и у 3 – из группы 24 недели. У пациента из группы 12 недель на 4 недели после окончания терапии развился рецидив, и были обнаружены мутации резистентности (RAV) в трех вирусных мишенях, отсутствовавших исходно. У 1 больного из группы 24-х недель еще в процессе терапии был зарегистрирован вирусологический прорыв с выявлением трех RAV, которые не выявляли до начала лечения. У 2-х больных из этой же группы установили повторное инфицирование новым изолятом ВГС генотипа 1, при этом мутации резистентности выявлены не были.

В процессе терапии ХГС не было отмечено существенного повышения уровня РНК ВИЧ. Подавление РНК ВИЧ поддерживалось у большинства пациентов на протяжении лечения. Ни у одного из пациентов уровень вирусной нагрузки не превысил 200 копий/мл. Ни одному из пациентов не потребовалась изменение схемы АРВТ из-за неэффективности. Во время терапии ХГС регистрировали снижение среднего количества CD4⁺-лимфоцитов по сравнению с исходным их содержанием. Однако через 12 недель после окончания терапии ХГС среднее количество CD4⁺-лимфоцитов превышало исходные значения.

Переносимость режима «3Д» была хорошей. Ни у одного пациента не наблюдали развития серьезных НЯ или НЯ, обусловивших отмену терапии. Наиболее частыми НЯ были чувство повышенной утомляемости (37,5–58,1%); бессонница (16,1–21,9%); головная боль (12,5–19,4%); тошнота (16,1–18,8%). Повышение уровней АЛТ и/или АСТ до 2 и более степени токсичности

имело место у 3,1–6,3% больных, но ни в одном случае не регистрировали повышения уровней аминотрансфераз до 4-й степени токсичности. Снижение уровня гемоглобина до 2-й степени токсичности отмечали у 9,4–12,9% больных. В тоже время выраженной анемии (снижение уровня гемоглобина до 3–4-й степени токсичности) выявлено не было. Из-за развития анемии суточную дозу рибавирина снижали у 6 из 63-х больных (9,5%), при этом во всех случаях был получен УВО12.

В данном исследовании почти у всех больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и ХГС) был получен УВО при терапии ХГС. Терапия ХГС была безопасной и не сопровождалась отменой схемы лечения из-за развития НЯ. Полученные данные практически полностью соответствовали результатам применения схемы «3Д» + РБВ у больных моноинфекцией ХГС.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай применения комбинации «Викейра Пак» для лечения ХГС у больного ВИЧ-инфекцией.

Пациент N., мужчина 1969 г.р., диагнозы ВИЧ-инфекции и ХГС установлены в июне 2004 г. При обследовании: CD4⁺-лимфоциты – 28% (739 клеток/мкл); РНК ВИЧ – 2000 копий/мл; РНК ВГС – 230 000 МЕ/мл, генотип 1b. АСТ – 42 ед/л; АЛТ – 82 ед/л. Показаний для начала

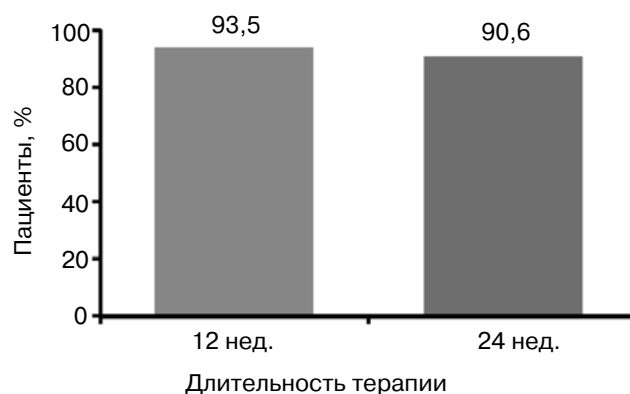


Рис. 7. Исследование TURQUOISE-I: частота УВО12 при терапии в течение 12 и 24 недель.

АРВТ не было. От терапии ХГС препаратами ПегИФН + РБВ пациент отказался.

В сентябре 2007 г.: CD4⁺-лимфоциты – 24% (724 клетки/мкл); РНК ВИЧ – 2280 копий/мл; РНК ВГС – 558 000 МЕ/мл; АСТ – 51 ед/л; АЛТ – 133 ед/л.

В мае 2010 г.: CD4⁺-лимфоциты – 21% (554 клетки/мкл); РНК ВИЧ – 8710 копий/мл; РНК ВГС – 410 000 МЕ/мл. АСТ – 32 ед/л; АЛТ – 72 ед/л.

В январе 2012 г.: CD4⁺-лимфоциты – 21% (699 клеток/мкл); РНК ВИЧ – 42 000 копий/мл; РНК ВГС – 180 000 МЕ/мл. АСТ – 36 ед/л; АЛТ – 60 ед/л.

Учитывая постепенное снижение процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов в июне 2012 г. пациенту было рекомендовано начать АРВТ по схеме: TDF/FTC + RAL. Выбор схемы лечения был обусловлен планируемой терапией ХГС препаратами прямого противовирусного действия. Пациент категорически отказывался от терапии ХГС препаратами ПегИФН и РБВ.

В марте 2013 г.: CD4⁺-лимфоциты – 21% (830 клеток/мкл); РНК ВИЧ <50 копий/мл; РНК ВГС – 2 500 000 МЕ/мл; АСТ – 48 ед/л; АЛТ – 124 ед/л.

В марте 2015 г.: CD4⁺-лимфоциты – 29% (852 клетки/мкл); РНК ВИЧ <50 копий/мл; РНК ВГС – 1 705 000 МЕ/мл; АСТ – 51 ед/л; АЛТ – 133 ед/л; ГГТ – 66 ед/л, Альбум. – 40,4 г/л, Генотип HCV – 1b, Эластография – 3,5 kPa(F0). ИЛ28В – генотип СС.

С апреля 2015 г. пациенту назначено лечение ХГС схемой «Викейра Пак», включающей препараты паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир. Поскольку у пациента отсутствовали признаки цирроза печени, длительность лечения составляла 12 недель. В связи с наличием у больного генотипа 1b ВГС в схему лечения не включали РБВ.

В мае 2015 г., через 4 недели после начала терапии ХГС отметили снижение РНК ВГС до неопределяемого уровня и нормализацию показателей биохимического анализа крови: РНК ВГС – отр. (<10 МЕ/мл). АСТ – 19 ед/л; АЛТ – 29,5 ед/л., ГГТ – 34 ед/л, Альбум. – 44,4 г/л.

В июле 2015 г., через 12 недель терапии ХГС (конец курса лечения ХГС): CD4⁺-лимфоциты – 28% (869 клеток/мкл); РНК ВИЧ <50 копий/мл; РНК ВГС – отр. (<10 МЕ/мл); АСТ – 17 ед/л; АЛТ – 27 ед/л; ГГТ – 29 ед/л; Альбум. – 44,8 г/л.

В октябре 2015 г., через 12 недель после завершения терапии ХГС (УВО12): CD4⁺-лимфоциты – 26% (936 клетки/мкл); РНК ВИЧ <50 копий/мл; РНК ВГС – отр. (<10 МЕ/мл); АСТ – 16 ед/л; АЛТ – 18 ед/л; ГГТ – 31 ед/л; Альбум. – 46,6 г/л.

Таким образом, лечение ХГС препаратами прямого противовирусного действия в течение 12 недель у больного ВИЧ-инфекцией было эффективным. Уже через 4 недели терапии отмечено исчезновение из крови РНК ВГС и нормализация показателей биохимического анализа

крови. Положительный эффект лечения сохранялся как после завершения терапевтического курса, так и спустя 12 недель (УВО12). В схему АРВТ были включены препараты, у которых отсутствуют какие-либо лекарственные взаимодействия с препаратами прямого противовирусного действия на ВГС. Переносимость схемы терапии ХГС была хорошей, не было выявлено никаких НЯ. Отсутствовало влияние терапии ХГС на течение ВИЧ-инфекции и эффективность АРВТ.

До начала лечения у данного пациента были выявлены положительные прогностические критерии эффективности терапии ХГС: стабильное течение ВИЧ-инфекции на фоне эффективной АРВТ, наличие генотипа 1b ВГС, генотипа СС ИЛ28В, отсутствие выраженного фиброза печени (F0). Вероятно, пациент мог быть с успехом пролечен комбинацией ПегИФН и РБВ в течение 48 недель (уровень РНК ВГС >1 700 000 МЕ/мл). Однако можно предполагать, что качество жизни больного в процессе терапии ПегИФН и РБВ, вероятно бы снизилось. Применение комбинации препаратов прямого противовирусного действия на ВГС в сочетании с АРВТ никак не отразилось на качестве жизни пациента.

При неудаче терапии пациента с ХГС генотипом 1 тройной комбинацией препаратов (SMV + ПегИФН + РБВ) при отсутствии цирроза печени рекомендуется схема DCV + SOF в течение 12 недель, а при наличии компенсированного цирроза печени – DCV + SOF + РБВ – 24 недели.

Исследование ALLY-2 – это открытое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность комбинации нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5В ВГС софосбувира (SOF) и ингибитора комплекса NS5А даклатасвира (DCV) при терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС с генотипами 1–4 ВГС [19]. В исследование было включено 203 пациента, из которых 151 больной ранее не получал лечение ХГС, а 52 – получали лечение ПегИФН + РБВ без эффекта. Среди ранее не леченных больных 101 пациент был рандомизирован в группу терапии ХГС продолжительностью 12 недель, а 50 больных – в группу лечения в течение 8 недель. Все ранее леченные больные получали терапию SOF + DCV в течение 12 недель. Генотип 1a был определен у 68% больных, 1b – у 15%, генотип 2 – у 8%, генотип 3 – 7% и генотип 4 – 2%. В каждой группе не менее 20% больных имели не 1 генотип ВГС, у 16% больных имел место компенсированный цирроз печени (класс А). Большинство больных получали АРВТ, включавшую ИП/г (46%), ННИОТ (26%) или ИИ (26%), при этом у всех пациентов уровень РНК ВИЧ был <50 копий/мл и количество CD4⁺-лимфоцитов ≥100 клеток/мкл. У 2-х пациентов, не получавших АРВТ, количество CD4⁺-лимфоцитов было ≥350 клеток/мкл.

Схема терапии ХГС включала SOF (400 мг/сутки) + DCV (60 мг/сутки). Если пациент получал в составе схемы APBT ИП/г, то дозу DCV уменьшали до 30 мг/сутки, а при использовании ННИОТ (кроме RPV) — увеличивали до 90 мг/сутки.

Эффективность терапии оценивали по доли больных, достигших УВО12. При длительности терапии 12 недель частота УВО12 составила 97% у ранее не леченых пациентов и 98% — у больных, ранее получавших терапию. В группе пациентов, ранее не леченых и получавших терапию ХГС в течение 8 недель, частота УВО12 была существенно ниже (76%). Среди пациентов, получавших SOF + DCV в течение 12 недель, был проведен анализ частоты УВО в зависимости от генотипа ВГС. Так, при всех генотипах ВГС (кроме генотипа 1a) частота УВО12 составила 100%, а при генотипе 1a — 96% у больных ранее не получавших лечения и 97% — у ранее леченых пациентов. Исследователи не обнаружили различий в частоте УВО12 у больных, имевших или не имевших исходно мутации резистентности к NS5A.

В процессе лечения у 12 больных имел место вирусологический прорыв (обнаружение РНК ВГС после полного подавления репликации), причем 10 из 12 пациентов получали лечение в течение 8 недель. У одного из этих пациентов отметили развитие мутаций резистентности к NS5A. Ни у одного больного не было выявлено мутаций резистентности к NS5B, как до лечения, так и на момент неудачи терапии.

Переносимость комбинации SOF + DCV была хорошей, ни в одном случае лечение не было прервано вследствие развития НЯ. Наиболее частыми НЯ, связанными с терапией, были слабость (15%), тошнота (9%), головная боль (8%) и диарея (7%).

После окончания терапии ХГС у 10 больных уровень РНК ВИЧ был >50 копий/мл; 8 из 10 пациентов были тестированы повторно: у семи больных отметили подавление репликации РНК ВИЧ без изменения схемы APBT; у одного пациента уровень РНК ВИЧ был равен 59 копий/мл; двое больных были потеряны из-под наблюдения.

Таким образом, применение схемы терапии ХГС, включавшей SOF + DCV, у больных ВИЧ-инфекцией было высокоэффективно и безопасно.

На территории Российской Федерации также зарегистрирован ингибитор протеазы NS3/4A ВГС препарат асунапревир (ASV, Sunvepra®), обладающий максимальной активностью против генотипа 1b ВГС. В исследовании HALLMARK-DUAL была проведена оценка эффективности и безопасности комбинации DCV (60 мг/сутки) и ASV (100 мг × 2 раза/сутки) в течение 24-х недель у больных моноинфекцией ХГС генотипом 1b [20]. Проведенное исследование показало хорошую эффективность лечения: УВО12 — 90% (182 из 205) у ранее не леченых больных, 82%

(168 из 205) — у больных, ранее не ответивших на терапию ПегИФН и РБВ или имевших непереносимость или противопоказания к применению этих препаратов (192 из 235).

Серьезные НЯ были зарегистрированы у 6% больных, ранее не получавших терапии, у 5% — ранее не ответивших на лечение и у 7% — с непереносимостью или противопоказаниями к терапии ПегИФН и РБВ. Большинство НЯ, приведших к отмене терапии — это обратимое повышение уровней АСТ и/или АЛТ, зарегистрированное у 3, 1 и 1% пациентов соответственно.

В настоящее время препарат асунапревир не зарегистрирован в странах Европы и Северной Америки и соответственно не представлен в рекомендациях AASLD, EASL, DHHS, EACS [2, 3, 15, 17]. Вместе с тем, препарат ASV в сочетании с DCV продемонстрировал прекрасные результаты по эффективности и безопасности в Японии у больных ХГС с генотипом 1b и был включен в рекомендации Южной Кореи и Японии [21]. Поскольку на территории России преобладает именно генотип 1b ВГС, то такая комбинация препаратов может быть востребована и в нашей стране. Лекарственные взаимодействия ASV и антиретровирусных препаратов, вероятно, такие же, как и у SMV, поэтому при использовании схемы ASV + DCV наиболее безопасным режимом APBT является сочетание 2 НИОТ + ИИ (RAL или DTG).

Терапия больных ХГС с генотипами 2 и 3 ВГС препаратами прямого противовирусного действия.

В настоящее время некоторые сложности представляет собой терапия больных 3-м генотипом ВГС. В части режимов терапии больных ХГС генотипом 3 вместе с препаратами прямого противовирусного действия (SOF) рекомендуют использовать ПегИФН и РБВ (табл. 4). В табл. 4 представлены комбинации препаратов, рекомендованных как для пациентов с 2-м и 3-м генотипами ВГС, ранее не получавших лечения ХГС, так и для лиц с предшествующей неудачей терапии ПегИФН и РБВ.

При неудаче терапии пациента с ХГС генотипом 2 комбинацией ПегИФН + РБВ при наличии компенсированного цирроза печени в качестве альтернативного режима рекомендуется схема SOF + РБВ + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН) [2]. При неудаче схемы SOF + РБВ вне зависимости от наличия или отсутствия компенсированного цирроза печени рекомендуется схема SOF + РБВ + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН).

У больных 3-м генотипом ВГС при неэффективности лечения схемой ПегИФН + РБВ и отсутствии цирроза печени рекомендуют DCV + SOF (12 недель) или SOF + РБВ + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН) [2]. При наличии компен-

сированного цирроза печени – DCV + SOF (24 недели) или SOF + РБВ + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН). Если пациент ранее получал лечение комбинацией SOF + РБВ, то в качестве схемы 2-й линии рекомендуют DCV + SOF (24 недели) или SOF + РБВ + ПегИФН в течение 12 недель (при наличии способности принимать ПегИФН) вне зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени [2].

Терапия больных ХГС с декомпенсированным циррозом печени препаратами прямого противовирусного действия. Пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С), которым планируют или не планируют трансплантацию печени, включая больных с гепатоцеллюлярной карциномой, при 1–3-м генотипах ВГС рекомендуют схему DCV + SOF + РБВ (600 мг) в течение 12 недель [2]. При хорошей переносимости РБВ суточная доза препарата может быть увеличена. У больных 1-м генотипом ВГС при непереносимости РБВ можно использовать комбинацию SOF + DCV в течение 24-х недель. Вместе с тем, необходимо отметить, что согласно утвержденным на территории России инструкциям по применению препаратов Софосбувир (Sovaldi®) и Даклатасвир (Daklinza®), использование этих препаратов у больных с декомпенсированным циррозом печени противопоказано. «3D» режим также противопоказан больным с декомпенсированным циррозом печени (класс В и С).

Тактика назначения АРВТ и терапии ХГС у больных сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС. При лечении пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГС необходимо учитывать несколько дополнительных факторов:

- при использовании ПегИФН и РБВ у больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл эффективность лечения ХГС может быть ниже;
- гепатотоксичность некоторых антиретровирусных препаратов;
- возможное негативное взаимодействие антиретровирусных препаратов с препаратами, применяемыми для лечения ХГС [4].

При уровне CD4⁺-лимфоцитов >500 клеток/мкл можно начать с лечения ХГС, а после его завершения, при необходимости, начать АРВТ. При уровне CD4⁺-лимфоцитов от 350 до 500 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, к которой через 1–3 месяца (после подавления репликации РНК ВИЧ) присоединить лечение ХГС. При уровне CD4⁺-лимфоцитов <350 клеток/мкл рекомендуется начать АРВТ, а лечение ХГС начать при повышении уровня CD4⁺-лимфоцитов >350 клеток/мкл. Если не удастся достичь уровня >350 клеток/мкл, терапию ХГС рекомендуется проводить препаратами прямого противовирусного действия, а при невозмож-

ности их использования комбинацией Пег-ИФН и РБВ, если ее польза превышает возможный риск [4]. Вероятно, эффективность терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия мало зависит от исходного количества CD4⁺-лимфоцитов. Вместе с тем, практически во всех исследованиях минимальное количество CD4⁺-лимфоцитов было более 200 клеток/мкл.

Поскольку в соответствии с рекомендациями ЕАС (2015) всем больным ВИЧ-инфекцией (независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов) показано назначение АРВТ, то пациентам рекомендуется назначать АРВТ, а затем подключать лечение ХГС, срочность начала которого зависит от степени фиброза печени (рис. 8) [15, 17].

При подборе АРВТ пациентам с ХГС необходимо подбирать препараты, обладающие наименьшей гепатотоксичностью [4].

При назначении терапии ХГС препаратами интерферона (Пег-ИФН) и РБВ (15 мг/кг/сут) необходимо учитывать лекарственные взаимодействия некоторых НИОТ с рибавирином.

Не рекомендуется сочетание рибавирина с ZDV (увеличивается частота развития анемии), ddI (повышается вероятность декомпенсации заболевания печени, развитие панкреатита) или d4T (повышается вероятность развития стеатоза печени). Следует также учитывать, что АВС и рибавирин являются производными одного нуклеозида и конкурируют в процессе фосфорилирования. Это не имеет клинического значения при назначении РБВ в дозе не менее 13,6 мг/кг (стандартной терапевтической дозе), но при необходимости уменьшения дозы РБВ потребует смены АРВТ, а при недостаточной приверженности АРВТ теоретически может привести к ее неэффективности.

Оптимальным сочетанием НИОТ является TDF + (ЗТС или FTC) в стандартных дозировках. При невозможности применять TDF назначают Ф-АЗТ или АВС, а при уровне гемоглобина <95 г/л – АВС.



Рис. 8. Тактика лечения хронического гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией [15].

Стандартная схема АРВТ для больных ВИЧ + ХГС, не получающих терапию ХГС или получающих лечение препаратами ПегИФН альфа-2 и РБВ:

- при нормальном уровне активности АЛТ и/или АСТ или повышении его не более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) — **EFV** или **RPV** (при наличии противопоказаний к назначению EFV) **в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF + ЗТС, или FTC.**

- при уровне активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше ВГН — **бустированный RTV ИП (ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r), или ИИ (DTG или RAL) в сочетании с Ф-АЗТ или АВС, или TDF + ЗТС, или FTC.**

Нами было проведено исследование, целью которого было определение частоты вирусологического и биохимического ответа, а также частоты и выраженности гематологических отклонений в течение терапии ХГС ПегИФН и РБВ у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от комбинации препаратов из группы НИОТ в составе схемы АРВТ [22].

Под нашим наблюдением находился 81 больной ВИЧ-инфекцией и ХГС, получавший АРВТ в течение не менее 3-х месяцев до начала терапии ХГС.

В зависимости от схемы АРВТ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (50 человек) — в состав схемы АРВТ был включен фосфазид (Ф-АЗТ), 2-я группа (31 человек) — получали абакавир (АВС). Кроме того, в составе схемы АРВТ все пациенты получали ламивудин (ЗТС) и эфавиренз (EFV) или ингибитор протеазы (ИП) ВИЧ. Выбор EFV или ИП зависел от исходного уровня АЛТ. При уровне АЛТ, превышавшем верхнюю границу нормы (ВГН) в 2,5 раза и более (2 степень токсичности), в схему АРВТ включали ИП.

На момент начала терапии ХГС медиана количества CD4⁺-лимфоцитов составляла 383 и 392 клетки/мкл, а доля больных с уровнем РНК ВИЧ <400 копий/мл — 92 и 93,5% соответственно.

Для лечения ХГС больным был назначен ПегИФН альфа-2а в дозе 180 мкг/неделя или альфа-2b — 1,5 мкг/кг/неделя и РБВ. Дозу РБВ подбирали в зависимости от массы тела больного (менее 75 кг — 1000 мг/сутки, 75 кг и более — 1200 мг/сутки); 92% больных 1-й группы получали лечение ПегИФН альфа-2а, тогда как во 2-й группе четверть пациентов получала лечение ПегИФН альфа-2b.

До начала лечения медиана РНК ВГС у больных 1-й группы составляла 5,85 lg копий и 6,13 lg копий — у 2-й. У 76 и 74,2% пациентов уровень РНК ВГС был выше 400 000 МЕ/мл. Генотип 1 ВГС (Г1) был обнаружен у 50% больных первой группы и у 51,2% — второй. У остальных больных был выявлен 3-й генотип (Г3) ВГС. До лечения ХГС у 66 и 74,2% пациентов уровень АЛТ превышал верхнюю границу нормальных значений (ВГН) соответственно. Повышение уровня АЛТ 2

и более степени токсичности (>2,5 ВГН) регистрировали лишь у 28 и 35,5% больных обеих групп.

УВО (через 24 недели после окончания лечения) у больных, получавших Ф-АЗТ, составил 62% (Г1 — 44%; Г3 — 80%), а получавших АВС — 53,3% (Г1 — 46,7%; Г3 — 60%). Рецидив репликации ВГС в течение 24-х недель после окончания терапии ХГС наблюдали у 12% больных первой группы и 22,6% — второй ($p < 0,05$). Если у больных обеих групп с генотипом 1 ВГС частота рецидива существенно не отличалась (12 и 14,8%), то у больных генотипом 3 эти различия были достоверны (12 и 27,5%, $p < 0,05$).

При использовании в составе схемы АРВТ ИП частота достижения УВО у больных обеих групп была сопоставима (52 и 57% соответственно). В тоже время при назначении EFV в составе схемы АРВТ позволило добиться УВО у 76,2% больных группы 1 (Г1 — 70%; Г3 — 81,8%) и только у 50% (Г1 — 44,4%; Г3 — 57,1%) больных 2-й группы ($p < 0,05$).

Существенных различий в динамике уровня АЛТ в зависимости от применяемой схемы АРВТ (Ф-АЗТ или АВС) обнаружено не было. Медиана уровня АЛТ до лечения была равна 54,2 и 92 МЕ/л, через 12 недель лечения — 20 и 28 МЕ/л, а после завершения курса терапии — 22,5 и 26 МЕ/л соответственно. Через 24 недели после окончания терапии ХГС уровень АЛТ зависел от наличия или отсутствия УВО.

Оценка динамики медианы количества CD4⁺-лимфоцитов в процессе лечения ХГС показала, что уже через 12 недель терапии было выявлено снижение этого показателя у пациентов обеих групп. Вместе с тем, у больных 1-й группы (в схеме АРВТ получали Ф-АЗТ) снижение медианы количества CD4⁺-лимфоцитов составило 90 клеток/мкл (до лечения — 383 клетки/мкл), а у больных 2-й группы (получали АВС) — 147 клеток/мкл ($p < 0,05$; до лечения — 392 клетки/мкл). К окончанию курса лечения ХГС уменьшение медианы числа CD4⁺-лимфоцитов было равно 136 и 174 клетки/мкл соответственно. Через 24 недели после завершения лечения ХГС у пациентов обеих групп наблюдали повышение медианы количества CD4⁺-лимфоцитов. Однако если у больных 1-й группы этот показатель восстановился до исходных значений (389 клеток/мкл), то у пациентов 2-й группы он оставался ниже показателей, полученных до начала терапии ХГС, на 80 клеток (312 клеток/мкл, $p < 0,05$).

В процессе терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, снижение медианы уровня гемоглобина было максимальным через 4 недели после начала терапии ХГС — на 38 и 30 г/л (1-й и 2-й группы соответственно). Через 12 недель лечения ХГС и к моменту его окончания снижение медианы гемоглобина было менее выраженным — 32 и 22 г/л. Лишь у одного больного, получавшего Ф-АЗТ, терапия ХГС была отменена в связи с выраженным сни-

жением уровня гемоглобина (до 56 г/л). Через 24 недели после окончания лечения ХГС уровень гемоглобина восстановился почти до исходных значений (142 и 133 г/л соответственно).

Максимальное снижение медианы абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) также регистрировали через 12 недель после начала терапии ХГС — на 957 (1-я гр.) и 1990 клеток (2-я гр.). У 6,5% больных 2-й группы наблюдали снижение АЧН менее 500 клеток $\times 10^6$ /л, что потребовало назначения инъекций колоний стимулирующего фактора. Спустя 24 недели после окончания терапии ХГС медиана АЧН у больных 1-й группы была равна 2790 клеток $\times 10^6$ /л (+350 клеток от исходных значений), у больных 2-й группы — также 2790 клеток $\times 10^6$ /л (–310 клеток от исходных значений).

Снижение медианы количества тромбоцитов было наиболее выраженным через 12 недель терапии — на 77 и 112 $\times 10^9$ /л. Во всех случаях снижение количества тромбоцитов было 1–2 степени токсичности и не потребовало каких-либо терапевтических вмешательств. Через 24 недели после окончания терапии ХГС медиана количества тромбоцитов у больных обеих групп приблизилась к исходным значениям (207 и 196 $\times 10^9$ /л).

Таким образом, применение в составе схемы АРВТ препаратов Ф-АЗТ, ЗТС и EFV позволило достичь максимальной частоты УВО — 76,2%.

АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией, получавших лечение ХГС была эффективной, поскольку у 90–100% больных уровень РНК ВИЧ сохранялся ниже порога определения и ни в одном случае не было отмечено прогрессии вторичных заболеваний. При использовании в составе схем

АРВТ препарата Ф-АЗТ (по сравнению с АВС) как в сочетании с EFV, так и с ИП, снижение абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов в процессе терапии ХГС было менее выраженным. Более того, у больных, получавших Ф-АЗТ, через 6 месяцев после завершения курса терапии ХГС количество CD4⁺-лимфоцитов восстановилось до исходных значений.

Одновременное применение антиретровирусной терапии и лечения ХГС препаратами ПегИФН и РБВ вполне безопасно. Включение в состав схемы АРВТ препарата Ф-АЗТ не оказывало какого-либо существенного влияния на показатели периферической крови. На основании полученных данных препарат Ф-АЗТ был внесен в рекомендуемые схемы АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ХГС препаратами ПегИФН и РБВ.

Применение для лечения ХГС препаратов прямого противовирусного действия обуславливает выбор схемы АРВТ (табл. 5) [2, 15, 17].

Применение ИИ (RAL или DTG) или ингибитора рецепторов CCR5 (MVC) в составе схемы АРВТ при терапии ХГС может быть оптимальным выбором, поскольку лекарственные взаимодействия между этими препаратами прямого противовирусного действия на ВГС минимальны.

Больным сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С) для терапии хронического гепатита С (генотип 1) в качестве схемы выбора рекомендуют режимы, включающие препараты прямого противовирусного действия: «3D» в сочетании или без РБВ, DCV (ингибитор комплекса NS5A, Daclatasvir, Daklinza®, 60 мг/сутки) + SOF (нуклеозидный инги-

Таблица 5. Лекарственные взаимодействия между АРВТ и препаратами прямого противовирусного действия на ВГС

	SMV	SOF	DCV	3D
ATV/r	НД	НД	DCV ↑*	ABT450 ↑; ATV ↑
DRV/r	SMV ↑; DRV ↔	SOF ↑; DRV ↔	DCV ↑	ABT450 ↓/↑; DRV ↓
LPV/r	НД	НД	DCV ↑	ABT450 ↑; LPV ↔
TPV/r	НД	НД	НД	НД
EFV	SMV ↓; EFV ↔	SOF ↔; EFV ↔	DCV ↓*	НД PK**
RPV	SMV ↔; RPV ↔	SOF ↔; RPV ↔	No data	ABT450 ↑; RPV ↑
ETR	НД	НД	НД	НД
RAL	SMV ↔; RAL ↔	SOF ↔; RAL ↔	НД	3D ↔; ↑ RAL
DTG	НД	НД	DCV ↔; DTG ↑	ABT450 ↓; DTG ↑
MVC	НД	НД	НД	НД
TDF	SMV ↔; TDF ↔	SOF ↔; TDF ↔	DCV ↔; TDF ↔	3D ↔; TDF ↔

* Необходимо снижение дозы DCV до 30 мг 1 раз в сутки при приеме с ATV и повышение дозы DCV до 90 мг 1 раз в сутки при приеме с EFV.

** Исследование сочетания «3D» и EFV было прервано из-за развития НЯ.

НД — нет данных.

Таблица 6. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при декомпенсированном циррозе печени	Рекомендации
1	2	3	4
НИОТ			
Зидовудин (ZDV)	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизменном виде	накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) — снижение суточной дозы
Ламивудин (3TC)	80% выводится почками	не изменяется	Коррекции дозы не требуется
Эмтрицитабин (FTC)	80% выводится почками	данных нет	Коррекции дозы не требуется
Ставудин (d4T)	80% выводится почками	не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени
Диданозин (ddI)	50% выводится почками	данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита
Тенофовир (TDF)	80% выводится почками	не изменяется	Коррекции дозы не требуется
Абакавир (ABC)	конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизменном виде	накопление препарата	Избегать назначения. При индексе 5–6 баллов по Чайлду–Пью — 200 мг 2 раза в сутки (использовать сироп). При индексе >6 баллов противопоказан
ННИОТ			
Невирапин (NVP)	печень (изоферменты CYP)	выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска развития тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4). При циррозе печени класса В или С по Чайлду–Пью противопоказан
Эфавиренз (EFV)	печень (изоферменты CYP)	выведение замедляется; данных мало	При повышении уровня аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата
Рилпивирин (RPV)	печень (изоферменты CYP)	данных мало	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью изменения дозы не требуется. При циррозе печени класса С данных по изменению дозы нет
Этравирин (ETR)	печень (изоферменты CYP)	данных мало	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью изменения дозы не требуется. При циррозе печени класса С данных по изменению дозы нет
ИП			
Индинавир (IDV)	печень (изоферменты CYP)	данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить, по крайней мере, до 600 мг × 3 раза в сутки без ритонавира или 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира × 2 раза в сутки
Саквинавир (SQV)	печень (изоферменты CYP)	данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	печень (изоферменты CYP)	изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Атазанавир (ATV)	печень (изоферменты CYP)	изменяется	При индексе 7–9 баллов по Чайлду–Пью — 300 мг 1 раз в сутки (использовать сироп). При индексе

1	2	3	4
Фосампренавир (FPV)	печень (изоферменты CYP)	изменяется	>9 баллов не рекомендуется. При индексе >7 баллов не рекомендуется использование ATV, усиленного ритонавиром Индекс Чайлда–Пью и дозы: <i>Ранее не получали ИП:</i> 5–9 – 700 мг 2 раза в день; 10–15 – 350 мг 2 раза в день. <i>Ранее получали или не получали ИП:</i> 5–6 – 700 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день; 7–8 – 450 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день; 10–15 – 300 мг 2 раза в день + RTV 100 мг 1 раз в день
Дарунавир (DRV)	печень (изоферменты CYP)	изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени противопоказан
Типранавир (TPV)	печень (изоферменты CYP)	изменяется	При циррозе печени класса А или В по Чайлду–Пью применять с осторожностью. При циррозе печени класса С противопоказан
Ингибиторы слияния			
Энфувиртид (ENF)	система цитохрома не участвует в метаболизме	не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы нет
Ингибиторы CCR5-рецепторов			
Маравирок (MVC)	25% метаболизируется изоферментом 3A4 цитохрома P450	влияние небольшое	Рекомендаций по изменению дозы нет. При наличии поражения печени концентрация препарата в крови может быть несколько выше
ИИ			
Ралтегравир (RAL)	система цитохрома не участвует в метаболизме	не изменяется	При легком и умеренно выраженном поражении печени суточная доза не изменяется. При тяжелом поражении печени рекомендаций по изменению дозы нет
Долутегравир (DTG)	система цитохрома не участвует в метаболизме	не изменяется	Рекомендаций по изменению дозы при поражении печени нет.

Источник: EACS, V.8.0, October 2015; DHHS, January 28, 2016 [15, 17].

битор полимеразы ВГС (NS5B), Sofosbuvir, Sovaldi®, 400 мг/сутки), SMV (ингибитор протеазы ВГС (NS3/4A) Simeprevir, Olysio®, 50 мг/сутки) + SOF. Длительность терапии та же, что и для пациентов с моноинфекцией ВГС. Терапевтический режим «3D» включает препараты: нуклеозидный ингибитор полимеразы ВГС (NS5B) Dasabuvir (DSV, Exviera®) 1 таблетка (250 мг) × 2 раза в сутки + комбинированный препарат (Viekirax®) ингибитор протеазы ВГС (NS3/4A) Paritaprevir (PTV)/ritonavir (150/100 мг) + ингибитор комплекса NS5A Ombitasvir (ABT-267, OMV) (25 мг) 2 таблетки × 1 раз в сутки + РБВ в суточной дозе, подобранной по массе тела.

Поскольку режим «3D» включает ингибитор протеазы вируса гепатита С (Paritaprevir), уси-

ленный ритонавиром, данную схему следует назначать только тем больным ВИЧ-инфекцией, которые получают АРВТ. Пациентам, получающим режим «3D», возможно в схеме АРВТ назначение ATV, не усиленного RTV, поскольку схема уже содержит 100 мг этого препарата. Препарат ATV следует принимать в дозе 300 мг утром, одновременно с PTV/г + OMV.

Выбор нуклеозидной основы схемы АРВТ при сочетании с препаратами прямого противовирусного действия на ВГС осуществляют, так же как и при терапии Пег-ИФН + РБВ. Предпочтительной комбинацией является сочетание TDF с FTC или 3ТС.

Если на момент решения вопроса о начале терапии ХГС пациент уже получает АРВТ, пре-

рывать ее не следует. Если схема АРВТ эффективна АРВТ (РНК ВИЧ <50 копий/мл; CD4⁺-лимфоциты >100 клеток/мкл), режим лечения ВИЧ-инфекции (без ущерба для эффективности АРВТ) можно изменить на время терапии ХГС (12–24 недели при применении комбинаций SOF + DAC, SOF + SMV, PTV/r + OMV + DSV). Так, ИП ВИЧ можно на это время заменить на RPV или ИИ. Если в схеме АРВТ использовали невирапин или эфавиренз, то изменение терапевтического режима следует произвести не менее чем за 1 неделю до начала терапии ХГС с применением ИП ВГС. После окончания периода лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия можно вновь вернуться к исходной схеме АРВТ [4]. В табл. 5 представлены лекарственные взаимодействия

между антиретровирусными препаратами и препаратами прямого противовирусного действия для лечения ХГС.

АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и циррозом печени. При декомпенсированном циррозе метаболизм антиретровирусных препаратов (ИП, ННИОТ), как и большинства других препаратов, метаболизм которых осуществляется в печени, ухудшается, поэтому во избежание риска их накопления, необходимо снижать дозы ИП, ННИОТ, ZDV и АВС.

Информация о фармакокинетике антиретровирусных препаратов у больных с декомпенсированным циррозом печени и рекомендации по коррекции их доз у этой категории пациентов представлены в табл. 6 [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профилактика вирусного гепатита С. Санитарно-эпидемиологические правила. — М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2012. — 21 с.
2. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport-view>. (Updated: February 24, 2016. Changes made: March 24, 2016).
3. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. (accessed on August 19, 2015).
4. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2015. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 6. Приложение. — 1–120 с.
5. Chung R.T. et al. (for the AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team). Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons. *The New England Journal of Medicine*, 351 (5): 451–459. June 29, 2004.
6. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pisse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004, Jul. 29; 351 (5): 438–450.
7. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al., For the ANRS HC02 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, Dec. 15; 292 (23): 2839–2848.
8. Nunez M. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial/ M. Nunez, C. Miralles, M.A. Berdum et al. // *AIDS Res. Human Retroviruses* — 2007. — № 23. — P. 972–982.
9. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 7.1; November, 2014). *European AIDS Clinical Society*. (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>)
10. Максимов С.Л., Иванова Л.И., Кравченко А.В. и соавт. Особенности терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном-α2А и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией. Терапевтический архив. — 2007. — № 79 (11). — С. 40–44.
11. ВИЧ 2014/15 г. /под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М. 2014. — 924 с. www.hivbuch.de
12. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J. Hepatol.*, 2006; 44: 97–103.
13. Кравченко А.В., Куимова У.А., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Чуланов В.П. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при терапии хронического гепатита пегилированным интерфероном и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни*, 2014. — Т. 12, № 2. — С. 30–34.
14. Нагимова Ф.И., Рассохин В.В., Линькова Ю.Н. и соавт. Цеппэгинтерферон альфа 2b в терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов (итоговые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования). *Инфекционные болезни*, 2016. — Т. 14, № 1. — С. 5–13.
15. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.0; October, 2015). *European AIDS Clinical Society* (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).
16. Кравченко А.В. Ингибиторы протеазы вируса гепатита С в составе схем тройной терапии хронического гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2014. — Т. 6, № 3. — С. 86–94.
17. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) January 28, 2016 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
18. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1: A Randomized Trial. *JAMA*; 313 (12): 1223–1231.
19. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N. Engl. J. Med.*, 2015a, 20; 373 (8): 714–25.
20. Manns M., Pol S., Jacobson I. et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014; 384: 1597–605.
21. Kao J.H. Hepatitis C virus infection in Taiwan: past, present, and future. *J. Formos. Med. Assoc.* 2015; DOI: 10.1016/j.jfma. 2015.06.012.
22. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю., Серебровская Л.В. Применение препарата Фосфазид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С получавших лечение ХГС. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012. — Т. 4, № 2. — С. 64–72.

Раздел 4

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Тактика ведения больных ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом В. Согласно опубликованным результатам нескольких эпидемиологических исследований, основным фактором, определяющим исход ХГВ, является уровень ДНК ВГВ в крови пациентов, или вирусная нагрузка. Так, в исследовании REVEAL была выявлена прямая зависимость между уровнем вирусной нагрузки ВГВ, исходами в ЦП и заболеваемостью ГЦК [1]. Декомпенсированный ЦП — одна из основных причин госпитализации и смерти у больных с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ [2, 3]. Поэтому выбор оптимальной тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией с хроническими вирусными гепатитами имеет очень важное значение.

Основные принципы лечения ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов с моноинфекцией ВГВ. Основная цель лечения — добиться сероконверсии по HBsAg и появления антител к нему. Однако, по данным резолюции Первой Европейской согласительной конференции по лечению ХГВ/ХГС у ВИЧ-инфицированных, достичь этого удается нечасто, менее чем у 10% больных [4, 5]. Более реальная задача — в значительной степени и надолго подавление репликации ВГВ, чтобы уменьшить воспаление и остановить или замедлить прогрессирование фиброза, предупредив тем самым поздние осложнения (ЦП, ГЦК) и гибель больного.

Тактика лечения больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ зависит от наличия показаний к терапии ВИЧ-инфекции, ХГВ или наличия показаний для терапии обеих заболеваний. В связи с этим, пациентов сочетанной инфекции можно разделить на 4 группы:

- лечение гепатита В или ВИЧ-инфекции не показано;
- показано лечение только гепатита В;
- показано лечение только ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний;
- показано лечение гепатита В, но имеется резистентность ВГВ к ламивудину.

Критериями для решения вопроса о начале лечения пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ являются следующие параметры: концентрация ДНК ВГВ в плазме крови; тяжесть поражения печени; число CD4⁺-лимфоцитов и другие показания к АРВТ (наличие клинической симптоматики вторичных заболеваний, уровень РНК ВИЧ в плазме крови); наличие противопоказаний к препаратам для лечения ХГВ [6–10]. Кроме того, терапевтическая тактика определяется выбором лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории России для лечения ХГВ и инфекции ВИЧ. В настоящее время на территории России для лечения

гепатита В рекомендуется использовать следующие препараты: группа интерферонов — пегилированный ИФН (ПЕГ-ИФН) альфа-2а или альфа-2b, стандартный ИФН альфа-2а или альфа-2b; группа нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы — ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин (в комбинации с тенофовиром). Помимо указанных выше препаратов активностью против ВГВ обладает препарат адефовир (в России не зарегистрирован). Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин эффективны как против вируса В, так и против ВИЧ.

В 2005–2006 году были опубликованы результаты двойного, слепого, плацебо-контролируемого исследования A1463038, в котором оценивали эффективность и безопасность препарата энтекавир (Бараклюд, фармацевтическая компания «Бристоль Майерс Сквибб»), применявшегося для лечения ХГВ у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ [11]. Терапия препаратом энтекавир была безопасной, поскольку ни в одном случае исследование не было прекращено из-за развития серьезных нежелательных явлений или смерти больного. Частота развития нежелательных явлений была сопоставима у пациентов обеих групп (АРВТ + энтекавир и АРВТ + плацебо). Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, назофарингит и диарея.

Добавление к АРВТ препарата энтекавир не оказывало влияния на течение инфекции ВИЧ. Не отмечено изменений средних уровней РНК ВИЧ, при этом ни в одном случае не было зарегистрировано повышения РНК ВИЧ более 1000 копий/мл. У пациентов, получавших лечение энтекавиром в течение 48 недель, наблюдали тенденцию к увеличению среднего количества CD4⁺-лимфоцитов (с 508 клеток/мкл до лечения до 567 клеток/мкл через 48 недель), тогда как у больных группы сравнения имело место некоторое их снижение (с 520 до 485 клеток/мкл) [11].

Таким образом, добавление препарата энтекавир к схеме АРВТ, содержавшей ламивудин, продемонстрировало более эффективную супрессию ВГВ, чем только продолжающаяся АРВТ, включавшая ламивудин у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ, имевших резистентность ВГВ к ламивудину. Профиль безопасности препарата энтекавира был сопоставим с плацебо при сочетании обеих режимов с АРВТ, при этом не было отмечено какого-либо влияния терапии энтекавиром на течение инфекции ВИЧ. Однако в 2007–2008 году в нескольких исследованиях была продемонстрирована способность энтекавира ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ [12, 13].

В соответствии с Российскими и Европейскими стандартами лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов показано [7, 14], если:

- концентрация ДНК ВГВ ≥ 2000 МЕ/мл независимо от выявления НВеАg или анти-НВе;
- имеют место клинические проявления цирроза печени и ДНК ВГВ ≥ 200 – 300 МЕ/мл;
- имеются гистологические признаки активного гепатита (индекс активности по METAVIR $\geq A2$ или фиброз $\geq F2$;
- постоянно повышенная активность АЛТ в отсутствие других причин ее повышения.

В настоящее время при наличии показаний для терапии ХГВ рекомендуется раннее начало АРВТ [7, 8], так как снижается риск развития фиброза печени при иммунной реконструкции и подавлении репликации ВИЧ. Лечение ХГВ проводят независимо от числа $CD4^+$ -лимфоцитов при наличии признаков цирроза печени, высокой активности АЛТ, концентрации ДНК ВГВ в сыворотке крови ≥ 2000 МЕ/мл. При наличии фиброза F2 и выше — лечение назначают и при концентрации ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл и нормальных значениях АЛТ [7, 8].

Таким образом, тактика лечения пациентов с инфекцией ВИЧ/ХГВ представляется следующим образом.

Первая группа пациентов, которым не показана терапия ВИЧ-инфекции и ХГВ. В соответствии с Российскими рекомендациями по назначению АРВТ взрослым и подросткам больным ВИЧ-инфекцией лечение не требуется при отсутствии клинических симптомов вторичных заболеваний (субклиническая стадия ВИЧ-инфекции) и количестве $CD4^+$ -лимфоцитов ≥ 350 клеток/мкл. [14, 15]. Поскольку не требуется неотложное лечение и ХГВ, ограничиваются тщательным наблюдением, которое включает определение числа $CD4^+$ -лимфоцитов и клиническое обследование для исключения симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции каждые 3–6 месяцев. При неактивной ВГВ-инфекции показано определение активности АЛТ каждые 6 месяцев (реактивация гепатита возможна даже после многолетней ремиссии), а также определение уровня альфа-фетопротеина или УЗИ печени для исключения ГЦК. При наличии НВеАg, повышенной активности АЛТ и компенсированной функции печени показано наблюдение в течение 3–6 месяцев до начала лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по НВеАg.

Вторая группа пациентов, которым показано лечение только ХГВ. Лечение гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ проводится при наличии показаний для терапии ХГВ и отсутствии таковых — для назначения АРВТ. Рекомендации основаны на имеющемся опыте и на данных о терапии пациентов с ХГВ без ВИЧ-инфекции [6, 14, 16, 17].

Применение препаратов альфа-ИФН. Показано, что применение ПЭГ-ИФН более эффективно, чем использование стандартного ИФН, особенно при наличии у пациента НВеАg, активности АЛТ, более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы, низкой концентрации ДНК ВГВ и генотипе А ВГВ. Эффективность терапии ПЭГ-ИФН существенно ниже у пациентов с генотипом D [6, 18]. ПЭГ-ИФН становится стандартным препаратом для лечения гепатита В и является препаратом выбора у пациентов с указанными выше характеристиками и числом $CD4^+$ -лимфоцитов >500 клеток/мкл и при нежелании пациента начать терапию ХГВ в составе АРВТ. ПЭГ-ИФН альфа-2a назначают в дозе 180 мкг, а ПЭГ-ИФН альфа-2b — в дозе 1,5 мкг/кг раз в неделю. Продолжительность терапии составляет 48 недель, независимо от наличия или отсутствия НВеАg и антител к нему. Противопоказания к назначению ПЭГ-ИФН у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ такие же, как и при моноинфекции ВГВ [10, 16, 19]. Пегилированный ИФН-альфа особенно показан пациентам молодого возраста, с низкой вирусной нагрузкой по ВГВ, генотипом А ВГВ и высокой активностью АЛТ [7]. Поскольку, на территории Европейской части Российской Федерации циркулирует преимущественно генотип D ВГВ [20], пациентам с ВИЧ-инфекцией, нуждающимся в терапии ХГВ, возможно увеличение продолжительности терапии ПЭГ-ИФН до 96 недель [21]. В исследовании, проведенном в Италии, оценивали эффективность терапии ПЭГ-ИФН-альфа-2a у больных ХГВ с генотипом D в зависимости от длительности лечения. Пациенты 1-й группы получали 180 мкг ПЭГ-ИФН в течение 48 недель, а 2-й группы — ПЭГ-ИФН по 180 мкг в течение первых 48 недель, а затем 135 мкг еще 48 недель. Через 1 год после окончания терапии устойчивый вирусологический ответ (отсутствие в крови ДНК ВГВ) имел место у 12% больных первой группы и у 29% — второй ($p = 0,03$), а снижение содержания НВеАg (<10 МЕ/мл) регистрировали у 0 и 10% пациентов соответственно. Удлинение курса терапии ПЭГ-ИФН не сопровождалось повышением частоты развития нежелательных явлений и увеличением частоты прерывания лечения [21].

Применение нуклеоз(т)идных ингибиторов обратной транскриптазы ВГВ. Поскольку адефовир на территории РФ не зарегистрирован, а назначение ламивудина, эмтрицитабина, тенофовира и энтекавира возможно только при одновременном использовании АРВТ, у больных ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в АРВТ, в терапии ХГВ можно использовать телбивудин. Телбивудин блокирует активность ДНК-полимеразы ВГВ. Препарат не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая ВИЧ [18, 19]. Снижение уровня ДНК ВГВ ниже границы чувствительности (менее 300 копий/мл) при примене-

нии телбивудина в течение 52 недель отмечалось у 60% HBeAg-позитивных и у 88,3% HBeAg-негативных пациентов. Через 1 год лечения развитие генотипической устойчивости к телбивудину наблюдалось у 3,0% HBeAg-позитивных и 2,1% HBeAg-негативных пациентов [22]. Телбивудин может назначаться ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии показаний к терапии ХГВ и по каким-то причинам не желающим начать ее в составе АРВТ. Для лечения ХГВ рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. Кроме назначения телбивудина, вариантом выбора может быть раннее назначение АРВТ, включающей тенофовир, эмтрицитабин или ламивудин, несмотря на количество $CD4^+$ -лимфоцитов, превышающее 500 клеток/мкл [7, 8].

Оптимальная продолжительность лечения аналогами нуклеоз(т)идов, которые действуют против ВГВ, еще не определена, а если действующие против ВГВ нуклеоз(т)иды назначаются в составе АРВТ, то эксперты рекомендуют пожизненное лечение. У пациентов, не нуждающихся в АРВТ и получающих лечение телбивудином или адефовиром, или тех, кто получает АРВТ, но ее нуклеозидная основа требует изменения, терапия ХГВ может быть осторожно прекращена: у HBeAg-позитивных пациентов, которые достигли HBe-сероконверсии, и она сохранялась у них на протяжении как минимум 6 месяцев, а у HBeAg-негативных пациентов — после подтвержденной HBs-сероконверсии. У пациентов с циррозом печени прекращение эффективной терапии ХГВ не рекомендуется, с целью избежать декомпенсации болезни печени.

Тактика лечения пациентов сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГВ при наличии цирроза печени. Наличие ЦП является абсолютным показанием к лечению ХГВ. Пороговое значение ДНК ВГВ для начала лечения ниже, чем у пациентов без цирроза (>200 МЕ/мл, то есть как только начинает определяться ДНК ВГВ). При компенсированном ЦП не существует противопоказаний к применению каких-либо препаратов. При наличии ЦП лечение должно быть длительным, скорее всего, пожизненным, поскольку усиление репликации ВГВ после прекращения лечения может привести к быстрому клиническому ухудшению. Адефовир безопасен при декомпенсированном ЦП и его применение часто сопровождается заметным клиническим улучшением. Однако длительное (в течение 5 лет) применение адефовира в 28% случаев приводит к развитию устойчивости к препарату у пациентов с моноинфекцией ВГВ, к тому же он не зарегистрирован на территории России. В связи с этим, во время лечения этим препаратом рекомендуется каждые 6 месяцев определять концентрацию ДНК ВГВ, чтобы вовремя выявить развитие устойчивости. Если концентрация ДНК ВГВ возросла более чем в 10 раз, следует провести ис-

следование на резистентность методом генотипирования. Применение препаратов альфа-ИФН при суб- и декомпенсированном ЦП противопоказано из-за плохой переносимости препарата. Поэтому, возможно раннее назначение АРВТ (при количестве $CD4^+$ -лимфоцитов >350 клеток/мкл) с включением в схему тенофовира и ламивудина (или эмтрицитабина). Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени. Если это невозможно, необходимо избегать назначения диданозина и ставудина и осуществлять тщательный мониторинг за пациентами, получающими схему АРВТ, включающие ингибиторы протеазы ВИЧ [10, 16, 19].

При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β -адреноблокаторы — чаще всего пропранолол в дозе, позволяющей снизить частоту сердечных сокращений, по крайней мере, на 25–30% (может потребоваться доза 40–160 мг в сутки) [23]. Решение о том, как лечить гепатоцеллюлярную карциному, нужно принимать в каждом случае индивидуально, с привлечением врачей-специалистов разных профилей, в том числе гепатолога, хирурга-трансплантолога и интервенционного радиолога. Если пациенту проводится лечение сорафенибом, необходимо тщательно отслеживать токсические эффекты антиретровирусных препаратов и сорафениба.

Третья группа пациентов, которым показано лечение ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний. Таким пациентам в схему АРВТ следует включать препараты, обладающие активностью, как в отношении ВИЧ, так и ВГВ, например ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин [7, 14]. Пациентам, имеющим клинические симптомы вторичных заболеваний или снижение количества $CD4^+$ -лимфоцитов менее 350 клеток/мкл, показано назначение АРВТ. При обнаружении в плазме крови пациентов ДНК ВГВ в схему АРВТ следует включить препараты тенофовир и ламивудин (или эмтрицитабин) в стандартной дозе для лечения ВИЧ-инфекции. В соответствии с Российскими [14] и Европейскими [7] рекомендациями по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией АРВТ рекомендуется начать со схемы на основе тенофовира (TDF) для всех больных ХГВ, нуждающихся в терапии вне зависимости от количества $CD4^+$ -лимфоцитов, а также для всех HBsAg-положительных пациентов с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов <500 клеток/мкл, независимо от состояния ХГВ. TDF следует назначать в сочетании с ламивудином (ЗТС) или эмтрицитабином (FTC). У больных ВИЧ-инфекцией и ХГВ, как правило, не стоит выбор первоочередности лечения, поскольку в большинстве стран зарегистрированы препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы

ВИЧ, эффективно подавляющие репликацию, как ВИЧ, так и ВГВ. К таким препаратам относят: тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и комбинированный препарат трувада (тенوفовир + эмтрицитабин). Сочетание тенофовира и эмтрицитабина или ламивудина является высокоэффективной комбинацией лекарств, как при лечении ВИЧ-инфекции, так и ХГВ.

Решающим фактором для выбора этой нуклеозидной комбинации в схемах АРВТ является их способность эффективно подавлять репликацию не только ВИЧ, но и ВГВ. У больных с нормальными параметрами АЛТ, АСТ или не более 2,5 раз выше верхней границы нормы эту комбинацию сочетают с EFV. При наличии противопоказаний к назначению EFV или при уровне активности АЛТ, АСТ более 2,5 раз выше верхней границы нормы — в комбинацию с TDF добавляют RPV или ИП/г или ИИ. При развитии почечной патологии возможна замена TDF другим препаратом из группы НИОТ и добавление энтекавира в дозе 1 мг/сутки для лечения ХГВ.

В некоторых случаях непереносимости тенофовира (то есть при почечной недостаточности), можно рекомендовать тенофовир в дозе, скорректированной в соответствии с почечным клиренсом, в комбинации с эффективной АРВТ. Если TDF строго противопоказан, можно попробовать лечение энтекавиrom, особенно пациентам, ранее не получавшим ЗТС. Замену НИОТ следует делать только из соображений более эффективной супрессии ВИЧ. Если схема лечения основана на тенофовире, то переводить пациента на препараты с более низким генетическим барьером (например, FTC или ЗТС) следует очень осторожно. В особенности это касается пациентов с циррозом печени, ранее получавших ЗТС, так как в таких случаях наблюдались вспышки вирусной репликации, вызванные архивированными мутациями YMDD. Подобный феномен описан и у пациентов с резистентным к ЗТС ВГВ, которых переводили с тенофовира на энтекавир.

Четвертая группа пациентов, которым показано лечение гепатита В, но имеется резистентность ВГВ к ламивудину. У больных сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ устойчивость ВГВ к ламивудину развивается быстрее, даже при назначении препарата в высоких дозах (300 мг/сутки). После 2-х и 4-х лет лечения она наблюдается почти у 50 и 90% больных соответственно [18, 24]. При подозрении на развитие устойчивости ВГВ к ламивудину целесообразно проведение исследования резистентности методом генотипирования [10, 16, 25]. Если это невозможно, устойчивость диагностируют по увеличению концентрации ДНК ВГВ в крови (более чем в 10 раз при соблюдении режима лечения). При выявлении устойчивости к ламивудину к схеме АРВТ добавляют тенофовир или энтекавир [7, 8, 14]. Продолжительность терапии энтекавиrom не установлена.

Энтекавир назначают в дозе 1 мг/сутки в качестве 4-го препарата, дополнительно к АРВТ. Возможно сочетание тенофовира и энтекавира у данной категории пациентов.

Противоположная ситуация — развитие резистентности у ВИЧ к ламивудину (в абсолютном большинстве случаев развивается перекрестная резистентность ВИЧ и к эмтрицитабину), но сохранение к нему чувствительности ВГВ. При этом необходимо учитывать высокую вероятность обострения ХГВ при замене ламивудина другим препаратом из группы НИОТ (кроме тенофовира). В этой ситуации можно подобрать препараты в схему АРВТ на основе исследования резистентности ВИЧ и включить в схему тенофовир или в качестве 4-го препарата оставить ламивудин, к которому сохранена чувствительность ВГВ. Также можно вместо ламивудина назначить энтекавир [10, 16]. При количестве CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл после начала АРВТ у больного существует высокий риск развития тяжелого обострения гепатита В (вплоть до летального исхода) из-за возникновения выраженной реакции воспаления при развитии синдрома восстановления иммунитета. В этом случае, независимо от наличия или отсутствия показаний для лечения гепатита В, схема АРВТ должна включать ламивудин и тенофовир [10, 26].

При проведении длительной терапии тенофовиrom возможно развитие патологии почек, сопровождающееся снижением клиренса креатинина [27]. Вместе с тем, применение тенофовира в течение 7 лет в составе схемы АРВТ показало хорошую переносимость препарата. Лишь у 2 из 86 пациентов было отмечено увеличение уровня креатинина сыворотки крови до 1 степени токсичности. Ни в одном случае лечение тенофовиrom не было прекращено из-за развития почечной патологии [28]. Тем не менее, если у больного ВИЧ-инфекцией, получающего тенофовир, разовьется патология почек и врач будет вынужден изменить схему АРВТ, для контроля за репликацией ВГВ целесообразно к лечению добавить энтекавир.

Терапевтическая тактика при остром гепатите В у больных ВИЧ-инфекцией. Большая часть литературных данных, практических рекомендаций и опыта лечения, включая реальную клиническую практику относится к хроническим стадиям гепатита В, как при моноинфекции ВГВ, так и сочетанной с ВИЧ. Поскольку вирусы гепатита В (ВГВ) и иммунодефицита человека имеют общие пути передачи, иногда эти заболевания врач выявляет одновременно в острой стадии инфекций, но, как правило, эти ситуации широко не обсуждаются, отсутствуют достоверные статистические данные и тактика наблюдения и лечения. Приводим клинический случай выявления сочетанной острой ВИЧ-инфекции и острого гепатита В.

Пациент А., мужчина 36 лет: в ноябре 2012 г. обратился с жалобами на слабость, снижение аппетита, тошноту, пожелтение кожи и склер, тяжесть и дискомфорт в области правого подреберья, боль в суставах. При обследовании выявлены: HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg, антитела к ВИЧ (метод ИБ). Биохимический анализ крови — билирубин общий 40 мкмоль/л, прямой — 23 мкмоль/л, АлАТ — 1139 МЕ/л, АсАТ — 860 МЕ/л, ГГТ — 388 МЕ/л. ДНК ВГВ — 65 млн МЕ/мл, генотип ВГВ — А, CD4⁺-лимфоциты — 353 клетки/мкл (20%), РНК ВИЧ — 78 400 коп/мл. В июле 2012 г. при обследовании на маркеры ВГВ и антитела к ВИЧ были получены отрицательные результаты. Путь заражения ВИЧ и ВГВ — половой гомосексуальный. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 2Б. Острый гепатит В, желтушная форма, средне-тяжелое течение. От госпитализации пациент отказался, получал дезинтоксикационную, спазмолитическую терапию, гепатопротекторы, с улучшением. Июнь 2013 г. (спустя 7 месяцев после начала болезни): HBsAg-обнаружен, АлАТ — 150 МЕ/л, АсАТ — 106 МЕ/л, ДНК ВГВ >10⁸ МЕ/мл, CD4⁺ — 296 клеток/мкл (25%), РНК ВИЧ — 35 000 копий/мл. Фиброэластография печени — фиброз F2 (8,8 кПа).

Учитывая переход ОГВ в хроническую стадию, наличие показаний для терапии ХГВ, по-

казатели CD4⁺-клеток была назначена АРВТ по схеме тенофовир/эмтрицитин + дарунавир/ритонавир. Через месяц АРВТ: CD4⁺ — 405 клеток/мкл (23%), РНК ВИЧ <40 копий/мл, ДНК ВГВ — 19 000 МЕ/мл, АлАТ — 206 МЕ/л, АсАТ — 149 МЕ/л. Переносимость терапии — удовлетворительная; 3 месяца АРВТ: ДНК ВГВ — отр., уровни АсАТ и АлАТ — в пределах нормальных значений; 9 месяцев АРВТ: HBsAg — не определяется. Фиброэластография печени — F1 (6,4 кПа); 30 месяцев АРВТ (декабрь 2015 г): CD4 — 442 клеток/мкл (23%), РНК ВИЧ <40 копий/мл; ДНК ВГВ — не определяется, HBsAg — не обнаружен, выявлены anti-HBs. Показатели периферической крови и биохимического анализа крови — в пределах нормальных значений. Фиброэластография печени — F0 (5,3 кПа). Пациент продолжает получать АРВТ по прежней схеме.

У больных ВИЧ-инфекцией при низком количестве CD4⁺-лимфоцитов существует риск перехода острого гепатита В в хроническую стадию, что и произошло у данного пациента. АРВТ, включающая тенофовир и эмтрицитин, высокоэффективна как для терапии ВИЧ-инфекции, так и гепатита В (быстрое снижение концентрации ДНК ВГВ до неопределяемого уровня и возможность сероконверсии HBsAg).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen, C. J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level/ C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su et al.// *JAMA*. — 2006. — vol. 295 (1). — P. 65–73.
- Канестри, В.Г. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: защищена 25.05.2001 / В.Г. Канестри. — М.: Издательский центр МГАПИ, 2001. — 24 с.
- Пархоменко, Ю.Г. Анализ летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных взрослых больных Москвы за 2002–2003 гг./ Ю.Г. Пархоменко, О.А. Тишкевич, В.И. Шахильдян// *Инфекционные болезни*. — 2004. — № 2 (3). — С. 72–74.
- Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных. *Стандарты медицины*. 2006; № 1: С. 39–48.
- Alberti, A. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients / A. Alberti, N. Clumeck, S. Collins et al. // *J. Hepatol.* — 2005. — vol. 42. — P. 615–624.
- Исаков, В.А. Современная стратегия лечения хронического гепатита В: достижения и перспективы/ В.А. Исаков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2007. — № 2. — С. 3–8.
- Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.0; October, 2015) European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) January 28, 2016 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
- Hepatology. A clinical textbook / 2nd ed. by S. Mauss [et al.]. — Dusseldorf, Germany: Flying Publisher, 2010. — 486 p.
- Rockstroh, J.K. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults/ J.K. Rockstroh, S. Bhagani, Y. Benhamou, et al.// *HIV Medicine*. — 2008. — vol. 9. — P. 82–88.
- Collonno, R.J. Week 48 Resistance Surveillance of HIV/HBV Co-Infected Patients Treated with Entecavir in Study A1463038 / R.J. Collonno, R.E. Rose, C.J. Baldick et al. // Denver, CO 5–8 February 2006. — 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). — Denver CO, 2006. — Poster 832.
- Audsley, J. The Anti-HIV Activity of Entecavir: Serum HIV RNA Decreases and Selection of the M184V Mutation Occurs in both ART-naïve and -experienced HIV/HBV-co-infected Individuals/ J. Audsley, J. Sasadeusz, A. Mijch et al.// February 3–6 Boston, USA, — 15-th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). — Boston, USA, 2008. — Abstract 63.
- McMahon, M.A. The HBV Drug Entecavir — Effects on HIV-1 Replication and Resistance/ M.A. McMahon, B.L. Jilek, T.P. Brennan et al.// *N. Engl. J. Med.* — 2007. — vol. 356 (25). — P. 2614–2621.
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2015: № 6; Приложение, С. 1–120.
- ВИЧ-инфекция и СПИД /В.В. Покровский [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
- Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых, больных ВИЧ-инфекцией: методические рекомендации / А.В. Кравченко [и др.]. — М., 2007. — 84 с.

Раздел 5

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Наиболее тяжелым по течению и исходам острым вирусным гепатитом является гепатит дельта, возбудитель которого открыт в 1977 году [25]. Дельта-вирус имеет, по крайней мере, 7 штаммов [23]. Наиболее распространенным штаммом, в том числе в Европе, является 1 генотип, который вызывает как гепатит с тяжелым течением, так и с умеренной степенью тяжести [27]. Вирус гепатита D использует HBsAg вируса гепатита В для своей репликации. ГД имеет широкое и неравномерное распространение в мире, не всегда связанное с уровнем носительства HBsAg в популяции [16, 28]. Российская Федерация до недавнего времени не относилась к регионам с высокой частотой регистрации ГД, за исключением республик Тувы и Саха (Якутии) [2,8]. Официальной статистики по ГД в России нет. В научной литературе имеются лишь единичные данные, которые указывают на тяжелое течение и большую частоту развития фульминантного гепатита при различных клинических формах ГД [7] и на частоту выявления маркеров дельта-вируса в отдельных регионах Российской Федерации [8]. В исследовании, проведенном на территории Красноярского края, у 25% HBsAg-положительных взрослых больных ВИЧ-инфекцией были выявлены одновременно и маркеры вируса D [3]. На высокую частоту регистрации дельта-гепатита среди ПИН указано в ряде исследований из Европы [15, 29]. В самом начале эпидемии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции в нашей клинике регистрировались лишь единичные случаи ГД, однако, в последующие годы их количество увеличилось до 51–53 пациентов в год [5, 19]. При обследовании 1682 больных ОВГ в отделении вирусных гепатитов диагноз ГД выставлен 104 пациентам (6,2%). [5]. Маркером острой стадии гепатита D являются анти-HDV IgM. При ОГД у части пациентов анти-HDV IgM не выявляются при заборе сыворотки крови на исследование в сроки позже 3 недель от начала болезни. Этот факт следует учитывать при диагностике дельта-гепатита. В ряде работ было показано, что при суперинфекции антитела класса IgM рано исчезают из сыворотки крови и далее обнаруживаются антитела только класса IgG [6, 7, 12, 14]. Обнаружение РНК HDV (методом ПЦР) до появления специфических антител к этому вирусу у больных ОВГ может увеличить почти в два раза частоту выявления этой инфекции, что было показано в ранее выполненной работе, где было установлено, что использование метода ПЦР увеличивает частоту выявления ГД до 11,5% от общего числа больных ОВГ [4]. Учитывая общность путей заражения вирусами с парентеральным механизмом передачи, анти-ВГС выявляются с разной частотой у пациентов с ГД — от 5 до 63,6% [3, 4,

19]. Данные проведенных исследований выявили некоторые особенности течения и исходов этого гепатита, отличные, к примеру, от течения других вирусных гепатитов [1,7]. При гепатите D чаще выявляется острое начало болезни, асцит, длительная лихорадочная реакция, в том числе и в желтушном периоде болезни, двухволновый характер желтушного периода. Установлено более частое развитие фульминантного гепатита (ФГ) и связанной с ним смертности [7, 9]. Полагают, что высокая смертность может быть обусловлена циркуляцией определенного генотипа вируса D [9]. До настоящего времени в России не существует официальных статистических данных о заболеваемости ГД и истинные масштабы его распространения неизвестны. Очевидно, в том числе и по опубликованным нами данным, заболеваемость ГД увеличилась [4]. Данная тенденция, возможно, связана с увеличением числа ВИЧ-инфицированных, носителей HBsAg, циркуляцией ВГД в этой популяции и риском ко- или суперинфицирования. Увеличение количества больных ГД может еще в большей степени усугублять социально-экономический ущерб, наносимый вирусными гепатитами, так как ВГД обладает самой высокой, по сравнению с другими вирусами гепатитов, способностью вызывать хронический активный гепатит, который, почти всегда, прогрессирует в ЦП [1, 15, 17]. Несмотря на неблагоприятные исходы гепатита D, в отличие от вирусных гепатитов В и С, противовирусная терапия ни острой, ни хронической фазы этой болезни, можно сказать, не разработана. Ряд нуклеозидных и нуклеотидных аналогов назначались при гепатите D, однако терапия оказалась неэффективной [18]. Попытки лечения гепатита D препаратами стандартного ИФН предпринимались с середины 80-х годов [24]. Эффективность терапии была связана с назначением больших доз ИФН [13] в течение длительного времени [22]. Однако, большинство больных плохо переносили эту схему терапии [20]. Недавно у небольшой группы больных, при назначении пегилированного ИФНa 2b был достигнут УВО в 17, 21 и 43% случаев [10, 11, 21]. Добавление рибавирина к интерферону не увеличило эффективность терапии [21]. Практически нет данных о лечении дельта-гепатита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Предварительные результаты использования тенофовира указывают на улучшение биохимических, гистологических и вирусологических показателей в ходе терапии, однако, только спустя месяцы или годы после полного подавления репликации вируса В [26]. У больных ВИЧ-инфекцией с сохранной иммунной системой лечение ПЭГ-ИФН в течение 18 месяцев и более также улучшает течение дельта-гепатита [22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блохина, Н.П. Хронический гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение): автореф. дисс. ... докт. мед. наук: защищена 19.02.1990/ Н.П. Блохина. — М.: типография ЦИАМ, 1989. — 47 с.
2. Кетиладзе, Е.С. Дельта-инфекция у больных хроническим вирусным гепатитом В / Е.С. Кетиладзе, Н.П. Бугаева, Т.П. Козлова и др. // *Вопр. вирусол.* — 1986. — № 1. — С. 69–73.
3. Кравченко, А.В. Тактика лечения хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, В.Г. Канестри, С.Л. Максимов // *Инфекционные болезни.* — 2008. — № 2. — С. 88–95.
4. Максимов, С.Л. Клинические особенности дельта-гепатита у ВИЧ-инфицированных / С.Л. Максимов, А.В. Кравченко, О.О. Знойко, Н.Д. Юшук // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2003. — № 2. — С. 26–29.
5. Максимов, С.Л. Частота регистрации маркеров и особенности течения HDV-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией / С.Л. Максимов, А.В. Кравченко, Н.Д. Юшук, О.О. Знойко // Тез. докл. 1 Российской научно-практич. конф. по вопросам ВИЧ-инфекции, СПИД и парентеральных гепатитов. Суздаль, 13–15 нояб. 2001. — Суздаль–Москва. — 2001. — С. 142–144.
6. Симонова, И.А. Особенности лабораторной диагностики гепатита D / И.А. Симонова, Е.В. Волчкова, С.Л. Максимов и др. // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 1998. — № 6. — С. 31–33.
7. Хлопова И.Н. Клиника и диагностика острой дельта вирусной инфекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988. — 24 с.
8. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — С. 163–236.
9. Casey, J.L. Hepatitis B virus (HBV)/Hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon Basin: the roles of HDV genotype 3 and HBV genotype F / J.L. Casey, G.A. Niro, R.E. Engle et al. // *J. Infect. Dis.* — 1996. — vol. 174. — P. 920–926.
10. Castelnau, C. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up / C. Castelnau, F. Le Gal, M.P. Ripault et al. // *Hepatology.* — 2006. — vol. 44 (3). — P. 728–735.
11. Erhardt, A. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b / A. Erhardt, W. Gerlich, S. Starke et al. // *Liver Int.* — 2006. — vol. 26 (7). — P. 805–810.
12. Farci, P. Delta hepatitis: an update / P. Farci // *J. Hepatol.* — 2003. — vol. 39 (Suppl. 1). — P. 212–219.
13. Farci, P. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis / P. Farci, T. Roskams, L. Chessa et al. // *Gastroenterology.* — 2004. — vol. 126 (7). — P. 1740–1749.
14. Farci, P. IgM anti-delta: A marker of active delta hepatitis / P. Farci, J. Lindsay, M. Aragona et al. // *Hepatology.* — 1984. — vol. 4. — P. 1096.
15. Gaeta, G.B. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study / G.B. Gaeta, T. Stroffolini, M. Chiamonte et al. // *Hepatology.* — 2000. — vol. 32 (4). — P. 824–827.
16. Govindarajan, S. Prevalence of delta agent among Chinese in Taiwan and Los Angeles / S. Govindarajan, S.D. Lee, M.J. Tong et al. // *J. Med. Virol.* — 1984. — vol. 14. — P. 33–37.
17. Hadziyannis, S.J. Viral hepatitis and delta infection / S.J. Hadziyannis // In: G. Verme, P. Bonino, M. Rizzetto (eds). — New York, Alan R. Liss. — 1983. — P. 209–217.
18. *Hepatology. A clinical textbook* / 2nd ed. by S. Mauss [et al.]. — Dusseldorf, Germany: Flying Publisher, 2010. — 486 p.
19. Maximov, S.L. HDV-hepatitis in HIV-infected patients / S.L. Maximov, A.V. Kravchenko, N.M. Kravchenko // 8 European conference on clinical aspects and treatment of HIV-infection. Athens, 28–31 October, Greece, 2001. — Athens. 2001. — abstract P289.
20. Niro, G. Pegylated interferon alpha-2b monotherapy and in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta / G. Niro, A. Ciancio, G. Gaeta. et al. // *J. Hepatol.* — 2006. — vol. 44 (Suppl. 2). — P. 188.
21. Niro, G.A. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta / G.A. Niro, A. Ciancio, G.B. Gaeta et al. // *Hepatology.* — 2006. — vol. 44 (3). — P. 713–720 (172).
22. Niro, G.A. Treatment of hepatitis D / G.A. Niro, F. Rosina, M. Rizzetto // *J. Viral. Hepatol.* — 2005. — vol. 12 (1). — P. 2–9.
23. Radief, N. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a delta virus genus of at least seven major clades / N. Radief, E. Gordien, V. Ivaniushina et al. // *J. Virol.* — 2004. — vol. 78 (5). — P. 2537–2544.
24. Rizzetto, M. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon / M. Rizzetto, F. Rosina, G. Saracco et al. // *J. Hepatol.* — 1986. — vol. 3 (Suppl. 2). — P. 229–233.
25. Rizzetto, M. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers / M. Rizzetto, M.G. Canese, S. Arico et al. // *Gut.* — 1977. — vol. 18. — P. 997–1003.
26. Sheldon, J. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV/HBV/HDV co-infected patients? / J. Sheldon, B. Ramos, C. Toro et al. // *Antivir Ther.* — 2008. — vol. 13. — P. 97–102.
27. Su, C.W. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients / C.W. Su, Y.H. Huang, T.I. Huo et al. // *Gastroenterology.* — 2006. — vol. 130 (6). — P. 1625–1635.
28. Tapalaga, D. The hepatitis Delta virus and its infection / D. Tapalaga, B. Forzani, C. Hele et al. In: Rizzetto M., Gerin J.L., Purcell R.H. (eds). — New York, Alan R. Liss. — 1987. — P. 425–426.
29. Wedemeyer, H. Delta hepatitis / H. Wedemeyer, C. Yurdaydin. In: ed. by Tillman H.L. // *Handbuch Hepatitis B: Diagnostik, Verlauf, Therapie.* — Bremen: Uni-Med, 2007. — P. 96–103.

Раздел 6

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Лекарственно-индуцированная гепатотоксичность часто является причиной поражения печени. Она зависит от токсического потенциала лекарственного препарата, генетических факторов и факторов риска, связанных с образом жизни пациента (употребления алкоголя, наркотиков, особенностей питания и др.). Основными клиническими проявлениями гепатотоксического эффекта лекарственных веществ являются острый и хронический гепатиты, холестаз, а также смешанные нарушения [1].

Повышение уровня ферментов печени — одно из распространенных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, но установить причину в большинстве случаев бывает крайне трудно, т.к. задействовано множество патологических механизмов. С одной стороны эти нарушения могут быть вызваны антиретровирусными препаратами, с другой стороны — влиянием вирусов гепатитов В и С. Наконец, воздействие токсических субстанций (алкоголя, психоактивных веществ и т.д.), использование лекарственных препаратов для лечения вторичных и сопутствующих заболеваний, развитие стеатогепатита, вызванного метаболическим синдромом (гиперлипидемией, диабетом, ожирением), может способствовать нарушению функции печени [2]. В связи с этим и диагностика гепатотоксичности АРВ-препаратов представляет некоторые сложности. Во-первых, нет четких критериев для постановки этого диагноза. Во-вторых, пациенты часто принимают несколько препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом. Наконец, гистологические проявления гепатотоксичности чрезвычайно разнообразны, поэтому биопсия печени имеет ограниченное применение в диагностике. Тем не менее, иногда она бывает полезна для исключения других причин повышения ферментов печени [3]. У большинства больных ВИЧ-инфекцией (70–85%) гепатотоксичность не сопровождается клинически выраженными симптомами, причем активность трансаминаз часто возвращается к норме на фоне продолжения приема препарата, вызвавшего это повышение [4]. Однако присоединение таких симптомов, как слабость, тошнота, рвота, желтуха, может говорить о более выраженном поражении печени, которое в некоторых случаях может привести к летальному исходу.

Впервые способность некоторых антиретровирусных препаратов вызывать гепатотоксичность была описана в 1994 году [5]. Начиная с этого времени множество рандомизированных контролируемых исследований изучали связь между развитием гепатотоксичности и антиретровирусными препаратами [6–9]. Сложность в интерпретации результатов этих исследований заключается в том, что пациенты из групп сравнения были неоднородны по характеристикам

(возрасту, полу, алкогольному профилю, исходному количеству CD4⁺-лимфоцитов, вирусной нагрузке, начальному уровню трансаминаз). Кроме того, само понятие «гепатотоксичность» в литературе трактуется неодинаково. В одних исследованиях под гепатотоксичностью понимают повышение уровня ферментов печени, в то время как в других — учитываются только клинические проявления (такие, как клинически выраженный гепатит) [10].

В настоящее время специалисты опираются на критерии, принятые международной клинической исследовательской группой по СПИДу (AIDS Clinical Trials Group), которые основаны на степени повышения трансаминаз [11], а также на клинические симптомы острого гепатита, реакций гиперчувствительности и лактоацидоза.

Механизм развития гепатотоксичности антиретровирусных препаратов. Самые ранние ретроспективные исследования и анализ историй болезни позволили связать повышение уровня ферментов печени только с конкретными схемами ВААРТ. Например, Sulkowski M. с соавт. отметили, что 30% больных, принимавших ритонавир (в полной дозе в качестве самостоятельного антиретровирусного препарата), имели повышение трансаминаз 3–4 степени [9]. Впоследствии эти результаты подтвердили другие исследователи, что привело к использованию ритонавира в низких дозах только в качестве усилителя других ингибиторов протеазы ВИЧ.

Проводимые с начала 1990-х годов международные клинические исследования способствовали поискам и пониманию механизмов воздействия антиретровирусных препаратов на функцию гепатоцитов. Появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и ее применение у больных ВИЧ-инфекцией пристально изучалось не только в плане эффективности, но и безопасности. Во французском когортном исследовании было показано, что 8% пациентов имели повышение трансаминаз более 200 МЕ/л в течение первого года ВААРТ [12]. Гепатотоксичность развивалась в среднем на 3 месяца позже при использовании комбинации двух НИОТ (битерапия), чем на схемах ВААРТ, включавших ИП (индинавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир). Наличие вируса гепатита В и/или С увеличивало шансы развития гепатотоксичности любой схемы ВААРТ в 2–3 раза. Тем не менее, схемы ВААРТ начали широко внедряться в клиническую практику благодаря своей высокой эффективности, намного превосходящей дитерапию.

В последующем разработка новых препаратов из класса ингибиторов протеазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, а также создание новых классов лекарственных

средств для лечения ВИЧ-инфекции (ингибиторов интегразы, ингибиторов CCR5-рецепторов) позволило наряду с усилением противовирусного действия существенно улучшить безопасность и переносимость схем терапии.

В настоящее время рассматривают существование 5 основных механизмов развития гепатотоксичности, связанной с антиретровирусными препаратами:

- реакции гиперчувствительности (характерны для всех классов АРВ-препаратов);
- прямое цитопатическое действие на клетки печени (характерно для ритонавира, диданозина и типранавира);
- митохондриальная токсичность, ведущая к лактоацидозу с поражением печени (встречается при использовании тимидиновых НИОТ);
- нарушение метаболизма липидов и углеводов, ведущее к стеатозу печени (ассоциируется с применением ставудина, диданозина и зидовудина);
- синдром восстановления иммунной системы.

Гиперчувствительность представляет собой идиосинкразическую иммунную реакцию, которая не зависит от дозы препарата и обычно проявляется через 4–6 недель от начала терапии. Фатальные реакции гиперчувствительности с вовлечением ткани печени описаны только для четырех препаратов — невирапина, абакавира, маравирока и эфавиренза, но встречаются они достаточно редко [13].

Восстановление иммунитета под воздействием АРВТ приводит к усилению внутрипеченочной цитолитической активности против вирусов гепатита, предположительно в связи с увеличением количества CD4⁺-клеток. Некоторые авторы определили увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл при начале АРВТ в качестве независимого фактора риска для гепатотоксичности [9]. К сожалению, нет объективных доказательств существования такого механизма, так как несколько последующих проспективных исследований поставили под сомнение эту версию [14, 15].

Повреждение митохондриальной ДНК вызвано ингибированием гамма-полимеразы АРВ-препаратами, и является общепринятым патогенетическим механизмом, который предполагает повреждение печени, а также других органов, и может привести к печеночной недостаточности и молочнокислому ацидозу [16]. Вероятность развития митохондриальной токсичности возрастает не только при использовании тимидиновых нуклеозидных аналогов (ставудина и диданозина), но и при увеличении продолжительности лечения этими препаратами до нескольких лет [17]. Поэтому у пациентов, длительно получающих НИОТ первого поколения, необходимо проводить тщательный постоянный мониторинг безопасности терапии, включающий оценку симптомов (тошнота и дискомфорт в

животе), измерение уровня бикарбоната сыворотки и анионного интервала [18].

Факторы риска развития гепатотоксичности АРВ-препаратов. Существует целый ряд факторов, повышающих риск возникновения гепатотоксичности. К общим факторам риска относят возраст старше 60 лет, повышенный индекс массы тела, наличие тромбоцитопении, сочетанная инфекция с гепатитами В и/или С, исходно повышенный уровень АЛТ, а также употребление алкоголя и/или других гепатотоксичных субстанций [6, 9, 19].

Так, по данным некоторых исследователей, наличие ХГС увеличивает риск повышения уровня АЛТ 3–4 степени при использовании любых АРВ-препаратов в 2,7–5 раз, а сочетание с ХГВ — в 9,2 раз [4, 20]. Причина влияния вируса гепатита С на развитие гепатотоксичности АРВ-препаратов точно неизвестна. Конечно, репликация РНК ВГС может периодически активироваться и непосредственно привести к повышению уровней трансаминаз. Но результаты исследования, полученные *in vitro*, позволили вместе с тем предположить, что ядерный белок ВГС уменьшает концентрацию внутриклеточного глутатиона (GSH), являющегося основным антиоксидантом, защищающим гепатоциты от повреждений [21]. При ВИЧ-инфекции концентрация глутатиона в клетках также снижается, поэтому коинфекция ВГС и ВИЧ может усугубить патологический процесс. Кроме того, ядерный белок ВГС может быть вовлечен в патогенез стеатоза печени и митохондриальной травмы. Электронная микроскопия образцов ткани печени у пациентов с ХГС выявила ультраструктурные повреждения митохондрий и подтвердила описанный механизм [22]. В свою очередь, стеатоз может привести к печеночному воспалению и фиброзу, и в результате способствовать повышенной чувствительности к побочным эффектам антиретровирусных препаратов [23].

Использование различных гепатотоксических субстанций (алкоголя, психоактивных веществ) также не может не отразиться на состоянии функции печени у больных ВИЧ-инфекцией. Так, злоупотребление алкоголем повышает шансы на развитие гепатотоксичности АРВТ в 6 раз [24]. Отмена ламивудина у больных, коинфицированных вирусом гепатита В, ассоциировалась с повышением частоты выраженной гепатотоксичности (4 степени) в 6,8 раз [4].

Гендерные особенности нельзя отнести к безоговорочному фактору риска из-за противоречивости данных. В отдельных исследованиях женский пол считался таким фактором, однако достоверные результаты были получены только для пациентов, принимавших невирапин в схеме АРВТ. Напротив, Sollima S. и соавт. при моновариантном анализе показали, что у мужчин, принимавших атазанавир-содержащий режим

АРВТ, возрастал риск гепатотоксичности (риск не подтвержден при мультивариантном анализе) [25]. Неоднозначные результаты были получены и для концентрации РНК ВИЧ как фактора риска гепатотоксичности. До недавнего времени считали высокий уровень РНК ВИЧ отягощающим фактором для повышения уровня трансаминаз, однако сейчас его относят, наоборот, к протективным [25].

Разные классы антиретровирусных препаратов вызывают гепатотоксические реакции с разной частотой и в разные сроки, что зависит от механизма повреждений.

Так, применение НИОТ первого поколения может приводить к жировой дистрофии печени (предположительно вследствие митохондриальной токсичности) обычно после длительного приема препарата (несколько месяцев от начала терапии). При биопсии обнаруживается крупно и мелкокапельная жировая дистрофия печени и повреждение митохондрий, что позволяет отличить гепатотоксическое действие НИОТ от других причин поражения печени. Лактацидоз обычно развивается спустя несколько месяцев от начала приема препаратов класса НИОТ, чаще у пациентов, принимающих схемы АРВТ, включающие ставудин, диданозин и/или зидовудин [26]. Способность НИОТ ингибировать митохондриальный синтез ДНК *in vitro* уменьшается в следующем порядке: зальцитабин (в настоящее время не применяется), диданозин, d4T, AZT, 3TC = ABC = TDF [27]. Поражение печени при применении абакавира связывают с реакцией гиперчувствительности, которая встречается у 4–8% пациентов, но в клинической практике доступен тест на наличие аллеля HLA B*5701, способный с большой долей вероятности исключить возможную реакцию.

Для препаратов класса ННИОТ более характерны реакции гиперчувствительности в первые 12 недель лечения. Лекарственное поражение печени 3–4 степени тяжести, по разным источникам, развивается у 8–15% пациентов, принимающих ННИОТ, наиболее часто на фоне приема невирапина. При лечении невирапином встречаются как бессимптомные нарушения функции печени, так и клинически выраженные, в том числе быстро прогрессирующая печеночная недостаточность с летальным исходом. Было доказано, что назначение невирапина женщинам, у которых количество CD4⁺-лимфоцитов >250 клеток/мкл увеличивает в 12 раз частоту развития гепатотоксичности, по сравнению с женщинами с числом CD4⁺-клеток менее 250 в 1 мкл (с 0,9 до 11%). У мужчин при количестве CD4⁺-лимфоцитов превышающем 400 клеток/мкл частота гепатотоксичности составляет 6,3%, а при числе клеток менее 400 в 1 мкл — 2,3% [28]. Развитие РГЧ при приеме невирапина связывают с генетической предрасположенностью. Генотип HLA-DRB1*0101 и процентное содержание CD4⁺-лимфоцитов более 25% ассо-

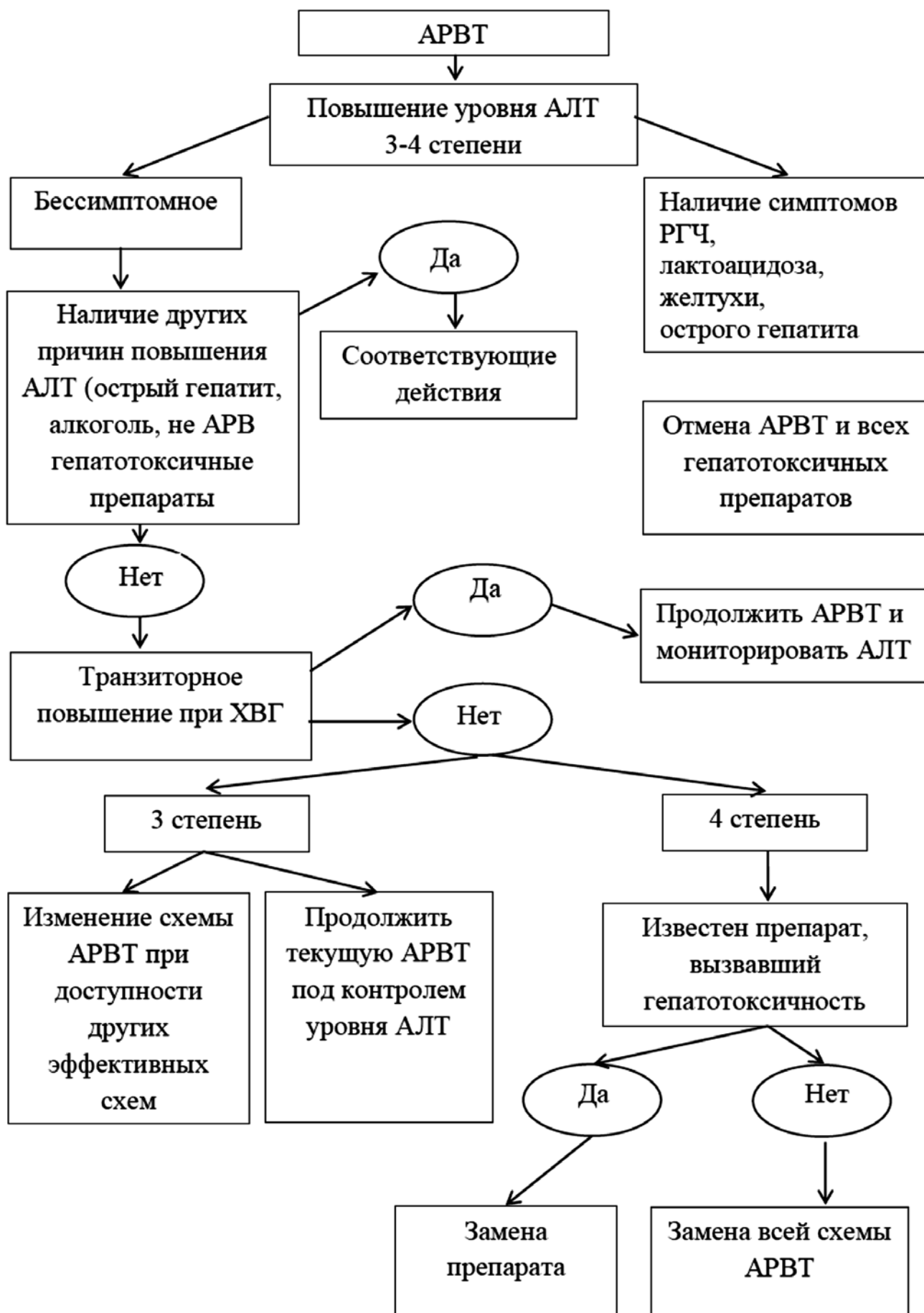
циированы с высоким риском гиперчувствительности на невирапин [13]. Повышение трансаминаз при использовании невирапина может иметь место и в более поздние сроки (более 4-х месяцев от начала лечения), но оно чаще носит транзиторный характер и самостоятельно редуцируется без отмены препарата. Вероятнее всего, здесь задействован механизм, отличный от реакции гиперчувствительности, который до сих пор неизвестен.

Токсическое поражение печени встречается и при использовании эфавиренза, но его частота ниже, чем для невирапина (от 1 до 8%). Хотя изменения касаются, в основном, лабораторных отклонений, было зарегистрировано несколько случаев острой печеночной недостаточности [29].

Ингибиторы протеазы ВИЧ могут вызвать гепатотоксические реакции на любых сроках лечения, но частота их существенно ниже, чем при использовании ННИОТ. Риск развития гепатотоксичности ингибиторов протеазы, как и антиретровирусных препаратов других классов, возрастает на фоне вирусного гепатита. Основным предрасполагающим фактором может быть высокая концентрация ингибитора протеазы, связанная со сниженным метаболизмом препарата.

Описано несколько случаев выраженной гепатотоксичности, связанной с использованием индинавира, саквинавира и дарунавира [9, 30]. Однако наиболее гепатотоксичным препаратом из группы ИП считается ритонавир при использовании в дозе более 600 мг/сутки в начальной схеме АРВТ [4]. Некоторые авторы сообщили о случаях острого гепатита у больных, получавших ритонавир, закончившихся летальным исходом [31]. Вместе с тем, усиление ритонавиром ингибиторов протеазы не повышает риск гепатотоксичности, поэтому бустированные ингибиторы протеазы считаются препаратами выбора для пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз или другими факторами риска. В недавнем исследовании оценивали частоту повышения уровня трансаминаз у 4038 пациентов, получавших схемы АРВТ на основе разных ингибиторов протеазы (LPV/г, ATV/г, DRV/г, FPV/г и другие ИП). При сравнении указанных препаратов не было получено достоверных различий в частоте развития гепатотоксичности 3–4 степени как у больных с хроническими вирусными гепатитами, так и без них [32].

Результаты исследований, которые оценивали риск токсичности для печени, связанной с использованием конкретных антиретровирусных препаратов или их классов, противоречивы. Несбалансированные и часто недостаточные выборки пациентов, использовавших некоторые антиретровирусные препараты в этих исследованиях, не позволяют точно определить роль каждого конкретного препарата в развитии печеночной токсичности. Кроме того, использование сочетаний нескольких антиретровирус-



Алгоритм ведения пациентов с повышением уровня трансаминаз 3–4 степени в процессе АРВТ

ных препаратов затрудняет сравнительный анализ.

В нескольких ретроспективных исследованиях проведена оценка развития гепатотоксичности, связанной с использованием ННИОТ. Одни авторы утверждали, что токсичность ННИОТ не выше по сравнению с другими антиретровирусными препаратами (в сравниваемых группах была низкая доля пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С) [33], в других исследованиях указанные находки не подтвердились. Результаты сравнительного анализа, проведенного FDA США, показали примерно одинаковую частоту встречаемости АРВТ-индуцированной гепатотоксичности и обусловленной ею смертности для основных классов антиретровирусных препаратов (НИОТ, ННИОТ, ИП) [34]. Однако большинство исследователей склоняется к мнению о меньшей гепатотоксичности ингибиторов протеазы ВИЧ [35]. Частота гепатотоксичности в рандомизированных клинических исследованиях с использованием ИП не превышала 6–10%.

Специалистами Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД проведен анализ частоты развития гепатотоксичности в первые 48 недель АРТ у 720 взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией [36]. Наиболее часто повышение уровня ферментов печени происходило через 3–6 месяцев АРВТ, независимо от режима лечения. Частота развития выраженной гепатотоксичности (3-й степени) возрастала пропорционально времени приема антиретровирусных препаратов. Использование ингибиторов протеазы практически не влияло на частоту повышения уровня трансаминаз, в то время как при применении ННИОТ гепатотоксичность развивалась более чем у половины пациентов к 6 месяцам АРВТ. Исходное повышение уровня АЛТ и наличие хронического вирусного гепатита явились наиболее неблагоприятными факторами развития гепатотоксичности в процессе АРВТ, особенно у больных, принимающих препараты класса ННИОТ.

Препараты новых классов и следующая генерация препаратов уже существующих классов АРВТ (ралтегравир, этравирин, рилпивириин) обладают меньшим токсическим эффектом. Так, частота повышения трансаминаз при приеме этравирин составляет 7%, что сравнимо с таковой для ИП [37].

У больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты) частота повышения уровней АСТ и/или АЛТ 2 степени токсичности и выше при терапии ралтег-

равиром в исследовании STARTMRK составила 25–30%, при моноинфекции ВИЧ – 7–8% [38]. Необходимо отметить, что в большинстве других публикаций приводятся данные по частоте повышения ферментов печени 3 или 4 степени, которая существенно ниже, чем полученная в исследовании STARTMRK. По данным одного из исследований, включавших российскую популяцию больных ВИЧ-инфекцией и имеющих ХГС, замена на ралтегравир одного из препаратов предыдущей схемы АРВТ (ИП или ННИОТ) не только не приводило к развитию выраженной гепатотоксичности, но и обусловило снижение частоты и степени выраженности уже существующих явлений гепатотоксичности (отмечено снижение средних значений и медианы уровней АЛТ, АсАТ и общего билирубина) [39]. Несмотря на наличие у больных ХГС после изменения схемы АРВТ и назначения ралтегравира значительно уменьшилась доля пациентов, у которых регистрировали повышение уровней АЛТ 2–4 степени токсичности (с 32,4% на скрининге до 17,6% – на 24 недели исследования). Более того, наблюдали уменьшение доли больных с выраженным (3–4 степень токсичности) повышением уровня АЛТ (с 13,5 до 7,3% соответственно). Сходные результаты были получены и по динамике доли пациентов с повышенным уровнем АсАТ. Сохранение повышенных уровней АЛТ и АсАТ у части больных на фоне АРВТ, вероятно, было связано с обострением ХГС, в первую очередь, у пациентов, нарушавших режим приема препаратов и предписания врача относительно необходимости соблюдения диеты.

Результаты объединенного анализа исследований ЕСНО и THRIVE по эффективности и безопасности рилпивирина показали, что гепатотоксичность любой степени развивалась у 18% больных с коинфекцией и у 4% – без коинфекции [40].

Безусловно, в каждом классе имеются препараты с большим и меньшим гепатотоксическим эффектом. Для начала АРВТ пациентам с уровнем активности АЛТ и/или АСТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы в качестве препаратов выбора рекомендуется назначать бустированный ингибитор протеазы или ингибитор интегразы, как наименее гепатотоксичные лекарственные средства [41]. Крайне важно подбирать схемы АРВ-терапии строго индивидуально, с учетом всех особенностей пациента. Если в процессе терапии повышение трансаминаз все же развивается, необходимо придерживаться алгоритма, представленного на рисунке.