



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

**Перечень необходимого оборудования, реактивов, препаратов, изделий медицинской техники:** не требуется.

**Показания к применению:** ВИЧ-инфекция в сочетании с вирусным гепатитом В и/или С.

**Противопоказания к применению:** нет.

**Описание технологии метода:**

## **I. Взаимное влияние ВИЧ, ВГВ и ВГС при коинфекции**

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

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

риск вертикальной трансмиссии ВГС (менее 3%, по сравнению с менее 1% без ВИЧ-инфекции и более 20% у коинфицированных женщин, не получающих комплекс мероприятий по профилактике вертикальной трансмиссии ВИЧ).

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

## **II. Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусными гепатитами В и С**

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

### **II.1. Диагностика гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов**

#### **II.1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статуса**

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

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть обследованы:

- на наличие HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев указывает на хронический гепатит В);
- на наличие антител к HBcAg (aHBc IgG, aHBc IgM) и к HBsAg (aHBs);
- у HBsAg позитивных пациентов следует определить наличие антител к вирусу гепатита D (ВГД) – (aHDV), а также количественное определение ДНК ВГВ (при показаниях и наличии возможности).

Наличие aHBs при отсутствии aHBc свидетельствует о проведенной в прошлом вакцинации. Наличие aHBc при отсутствии HBsAg и aHBs может быть обусловлено наличием латентного гепатита или лож-

ноположительным результатом теста на аНВс. Такие случаи редки, и в данной ситуации рекомендуется определение ДНК ВГВ (см. ниже).

**Этап 2.** При выявлении хронического вирусного гепатита В для определения вирусологической активности необходимо определение НВеАg.

У пациентов с НВеАg, независимо от активности АлАТ, концентрация ДНК ВГВ почти всегда высокая. Прогрессирование заболевания печени возможно и в отсутствие НВеАg.

В обоих случаях показано качественное и количественное определение ДНК ВГВ, так как результаты серологических тестов вместе с концентрацией ДНК ВГВ определяют тактику лечения. При ограниченных возможностях в первую очередь определяют концентрацию ДНК ВГВ. При наблюдении за пациентом следует использовать только один метод измерения уровня ДНК ВГВ. Если планируется сменить метод, необходимо провести параллельные исследования обоими методами хотя бы 2 раза подряд.

Если первоначальная концентрация ДНК ВГВ  $< 2000$  МЕ/мл, особенно при наличии повышенной активности АлАТ или других признаков нарушения функции печени, исследование повторяют, по крайней мере, 1 раз в полгода. Это необходимо, поскольку у таких пациентов концентрация ДНК ВГВ может значительно колебаться.

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

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

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

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

	HBsAg	aHBs	aHBc	HBeAg	aHBe	ДНК ВГВ (ВН ВГВ)
Хронический активный гепатит В						
HBeAg позитивный	+	-	+	+	-	+ (ВН зависит от стадии ВГВ)
HBeAg негативный <sup>а</sup>	+	-	+	-	+	+ (ВН $\geq 10^4 - 10^5$ копий/мл)
Латентная ВГВ-инфекция	-	-	+	-	+/-	+ <sup>б</sup> (ВН $< 10^3$ копий/мл)
Неактивное носительство ВГВ	+	-	+	-	+	- (ВН $< 10^3$ копий/мл)

<sup>а</sup> – штаммы ВГВ с мутацией в пре-С участке.

<sup>б</sup> – выявляется только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

### **II.1.2. Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса**

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

- Важно помнить, что у пациентов с острой ВГС-инфекцией антитела к ВГС могут не определяться в первые 3-20 недель после заражения.
- Наличие антител к ВГС (выявленных не менее двух раз) свидетельствует об имеющейся или перенесенной инфекции. При хро-

нической инфекции антитела персистируют неопределенно долгое время. При спонтанной или ставшей следствием противовирусной терапии элиминации ВГС из организма пациентов титры антител могут снижаться иногда вплоть до полного их исчезновения.

- Если у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом антитела к ВГС отсутствуют, но имеются отклонения в биохимических показателях функции печени или клинические признаки заболевания печени, рекомендуется провести определение РНК ВГС.

**Этап 2.** При обнаружении антител к ВГС необходимо провести определение РНК ВГС для подтверждения или исключения активной репликации вируса (при наличии соответствующих лабораторных возможностей и перспектив этиотропной терапии ВГС-инфекции).

- Персистенция РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев свидетельствует о хроническом гепатите С. Поскольку в острой фазе ВГС-инфекции РНК ВГС может временно не определяться, элиминация вируса должна быть подтверждена путем не менее чем двукратного (с интервалом 6 месяцев) определения РНК ВГС;
- РНК ВГС может перестать определяться на фоне прогрессирующего иммунодефицита, при этом после начала АРТ у пациентов с клинико-биохимическими признаками гепатита, как проявления СВИС, для определения его этиологии показано определение РНК ВГС;
- РНК ВГС можно определять качественными или количественными методами:
  - для верификации диагноза хронического вирусного гепатита С достаточно качественного анализ;
  - количественный анализ (определение вирусной нагрузки) проводится только, если предполагается назначение этиотропного лечения ВГС-инфекции.
- Если до начала лечения концентрация РНК ВГС высокая (выше диапазона 400 000-800 000 МЕ/мл), устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается реже.

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

- Частота УВО может достигать 60% после 48 недель лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином у пациентов, инфицированных генотипами ВГС, не относящимися к 1 и 4, либо генотипом 1 при концентрации РНК ВГС <800 000 МЕ/мл. В то же время при инфицировании генотипом 1 и концентрации РНК ВГС >800 000 МЕ/мл этот показатель составляет лишь 18%.
- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, особенно у ПИН более чем в 5% случаев обнаруживают инфицирование несколькими генотипами ВГС.
- В настоящее время анализируется значение различных предикторов вирусологического ответа на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С (ИЛ 28b и др.)

### **II.1.3. Оценка тяжести хронического вирусного гепатита.**

#### **II.1.3.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени**

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

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

Тяжесть поражения печени и прогноз при циррозе легко оценить по шкале Чайлда-Пью, позволяющей прогнозировать выживаемость (табл. 2):

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

**Таблица 2. Классификация Чайлда-Пью**

Клинические и биохимические параметры	Баллы		
	1	2	3
Билирубин	<34 мкмоль/л	34-50 мкмоль/л	>50 мкмоль/л
Альбумин	>35 г/л	28—35 г/л	<2,8 г/л
Асцит	Отсутствует	Умеренный <sup>а</sup>	Выраженный/стойкий <sup>б</sup>
Энцефалопатия <sup>в</sup>	Отсутствует	Легкая и среднетяжелая (I-II стадия)	Тяжелая (III-IV стадия)
Протромбиновый индекс (МНО)	>60% (<1,7)	40-60% (1,71-2,20)	<40% (>2,2)

<sup>а</sup> контролируется приемом медикаментов

<sup>б</sup> плохо поддается медикаментозному лечению

<sup>в</sup> градация согласно Уэст-Хэйвенским критериям (I стадия – неспособность длительно концентрировать внимание, нарушенный сон, эйфория или депрессия, возможен небольшой астерикис; II – летаргия или апатия, дезориентация, неадекватное поведение, астерикис; III – тяжелая дезориентация, эксцентричное поведение, ступор, астерикис отсутствует; IV – кома).

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

### **II.1.3.2. Активность сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ).**

Повышенная активность АлАТ, подтвержденная повторными исследованиями, как правило, свидетельствует о воспалительном процессе в печени или другом процессе, сопровождающемся гибелью гепатоцитов. Однако у ВИЧ-позитивных пациентов с HBeAg негативным гепатитом В активность АлАТ может оставаться нормальной даже при про-



грессирующем поражении печени. Повышенная в течение трех и более месяцев активность АлАТ требует рассмотрения вопроса о лечении гепатита.

### **II.1.3.3. УЗИ и другие исследования**

УЗИ печени (желательно доплерографическое) позволяет выявить:

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

У пациентов с циррозом печени проводят:

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

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

### **II.1.3.4. Гистологическое исследование**

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

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

**Таблица 3. Активность гепатита и стадия фиброза по классификации Metavir**

Активность (A)	Внутридольковый некроз		
	Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)

Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Тяжелый (3)	A3	A3	A3
A0 - активность отсутствует; A1 - минимальная; A2 - умеренная; A3 - высокая; на основании гистологии.				

### Индекс фиброза (F):

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

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

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

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

**Таблица 4. Тактика проведения биопсии печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ**

<b>Коинфекция ВГС/ВИЧ</b>	
<b>Показания для биопсии</b>	<b>Биопсия не требуется</b>
<p>Генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК ВГС (&gt;800 000 МЕ/мл)</p> <p>Сопутствующие заболевания, требующие дифференциальной диагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• токсическое поражение (алкоголь, лекарственные вещества);</li> <li>• коинфекция вирусами гепатита В и/или дельта.</li> </ul> <p>Отсутствие вирусологического ответа при предыдущем курсе лечения или рецидив для определения дальнейшей тактики, если ранее биопсия не проводилась</p> <p>Высокий риск побочных эффектов терапии ВГС-инфекции.</p>	<p>Генотипы 2 и 3</p> <p>Генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК ВГС (&lt;800 000 МЕ/мл)</p> <p>Клинические признаки цирроза</p> <p>Острый вирусный гепатит С</p>
<b>Коинфекция ВГВ/ВИЧ</b>	
<b>Показания для биопсии</b>	<b>Биопсия не требуется</b>
<p>Предположение о наличии фиброза при нормальной активности АЛАТ сыворотки и отсутствии показаний для лечения ВИЧ-инфекции</p> <p>Дифференциальная диагностика с другими поражениями печени</p>	<p>Имеются клинические признаки цирроза печени;</p> <p>Число лимфоцитов CD4&lt;350 кл/мкл или имеются другие показания для начала АРТ;</p> <p>Клинических симптомов цирроза нет, число лимфоцитов CD4&gt;350 кл/мкл, активность АЛАТ повышена и/или уровень ДНК ВГВ&gt;2000 МЕ/мл (или положительный HBeAg и нет возможности определить уровень ДНК ВГВ)</p>

## **II.2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний**

### **II.2.1. Психические расстройства**

Психические расстройства не являются противопоказанием для лечения ВГВ.

Необходимо провести исходную оценку психического состояния, поскольку лечение препаратами ИНФ может вызвать и обострить депрессию. Пациентам с острыми психическими расстройствами ИНФ не назначают. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. При легких психических расстройствах лечение гепатита не откладывают, но одновременно с ним пациента консультируют у психиатра и/или назначают антидепрессанты. В некоторых случаях до начала лечения показан профилактический прием антидепрессантов. Использование эфавиренца в схеме АРТ не повышает риск развития депрессии.

### **II.2.2. Злоупотребление алкоголем**

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

### **II.2.3. Потребление наркотиков**

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

### **II.2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния**

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

## **III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ**

### III.1. Общие принципы назначения противовирусной терапии коинфицированным ВГВ/ВИЧ пациентам

1. У всех ЛЖВ с признаками хронического гепатита В, нуждающегося в лечении, рекомендовано начало АРТ при любом количестве CD4 лимфоцитов. Показаниями к лечению, являются:
  - наличие HBeAg и/или уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (при наличии цирроза — при любом уровне ДНК ВГВ), а также повышение активности АлАТ, либо гистологическая активность процесса (оценка по шкале Metavir  $\geq$ A2 и/или  $\geq$ F2) у пациентов с нормальной активностью АлАТ;
  - оценка по шкале Metavir (по результатам биопсии или неинвазивным маркерам)  $\geq$ A2 и/или  $\geq$ F2 — у пациентов с уровнем ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл и повышенной активностью АлАТ
2. Коинфицированные ВГВ/ВИЧ пациенты, которым лечение может быть отсрочено, имеют следующий статус:
  - со стороны ВИЧ инфекции нет никаких показаний к началу АРТ, и
  - уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, нормальная активность АлАТ, в случае, если проводилась биопсия, она не выявила признаков существенного поражения печени.

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

3. У пациентов с CD4 < 500 кл/мкл и положительным HBsAg рекомендовано начало АРТ при невозможности провести другие исследования, уточняющие активность ВГВ.
4. Целью противовирусного лечения является клиренс HBsAg и появление аНВс. Однако у коинфицированных пациентов эта цель труднодостижима и более реалистичной является сероконверсия HBeAg в аHBe и подавление репликации ДНК ВГВ.

### III.2. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

**Таблица 5. Противовирусные препараты для лечения гепатита В.**

Препарат	Доза	Активность против ВИЧ
Интерферон (ИНФ)-	5 млн. ЕД в сутки или	Есть <sup>a</sup>

$\alpha 2b$	10 млн. ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 16–48 недель (см. текст)	
ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2a$	180 мкг 1 раз в неделю подкожно в течение 48 недель	Есть <sup>a</sup>
Адефовир	10 мг 1 раз в сутки	Нет <sup>b</sup>
Энтекавир	0,5 мг 1 раз в сутки (при устойчивости к ламивудину 1,0 мг/сут)	Есть <sup>b</sup>
Эмтрицитабин <sup>г</sup>	200 мг 1 раз в сутки	Есть <sup>b</sup>
Ламивудин	300 мг 1 раз в сутки <sup>д</sup>	Есть <sup>b</sup>
Телбивудин	600 мг 1 раз в сутки	Нет <sup>e</sup>
Тенофовир	300 мг 1 раз в сутки	Есть <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Интерферон (ИНФ) и пегилированный интерферон (ПЕГ-ИНФ) могут подавлять репликацию ВИЧ-1, при этом нет риска отбора штаммов с мутациями устойчивости.

<sup>b</sup> Помеченные препараты обладают выраженной активностью и против ВГВ, и против ВИЧ, поэтому у ВИЧ-инфицированных пациентов они должны применяться только в комбинации с другими препаратами, чтобы обеспечить также эффективное лечение ВИЧ-инфекции. Большинство этих препаратов достаточно активны против ВИЧ, чтобы быть включенными в состав схемы АРТ. Исключением является энтекавир, который можно использовать только в дополнение к препаратам, входящим в схему АРТ, если их эффективность против ВГВ недостаточна.

<sup>b</sup> Адефовир в высоких дозах активен против ВИЧ, но не активен в дозах, в которых он применяется для подавления только репликации ВГВ.

<sup>г</sup> Не одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для лечения гепатита В.

<sup>д</sup> При ВГВ-моноинфекции доза ламивудина составляет 100 мг 1 раз в сутки.

<sup>e</sup> Имеются противоречивые данные об активности против ВИЧ.

Для лечения только гепатита В рекомендуется использовать один из трех препаратов — пегилированный ИНФ (ПЕГ-ИНФ)  $\alpha$ -2a, стандартный ИНФ  $\alpha$ -2a или  $\alpha$ -2b, а также адефовир (при отсутствии HBeAg). Все другие препараты воздействуют в том числе на ВИЧ и не могут быть использованы у коинфицированных пациентов, кроме как в соста-

ве схемы АРТ или в дополнение к ней. Более подробная информация о противовирусных препаратах, активных в отношении ВГВ и ВГС содержится в приложении 1. Факторами, указывающими на вероятный ответ на лечение интерфероном, являются генотип А ВГВ, большое количество CD4 лимфоцитов, наличие HBeAg, низкий уровень ДНК ВГВ и повышенная активность АлАТ. В общем, одновременное лечение двух инфекций с помощью соответствующей схемы АРТ имеет явные преимущества. На практике последовательное лечение сначала хронического гепатита В с использованием ИНФ (ПЕГ-ИНФ) или адефовира (+/-телбивудин), а затем назначение АРТ при дальнейшей прогрессии ВИЧ-инфекции используется крайне редко, только, если по каким-то причинам намеренно стремятся отсрочить начало АРТ у коинфицированного пациента с активным гепатитом В.

### **III.3. Рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.**

#### **III.3.1. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 $\leq 350$ кл/мкл или клиническими симптомами ВИЧ-инфекции**

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

#### **III.3.2. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 > 350 кл/мкл**

У коинфицированных ВГВ/ВИЧ пациентов с количеством CD4 > 350 кл/мкл на тактику лечения вирусного гепатита В влияют вирусная нагрузка ВГВ, активность АлАТ и наличие или отсутствие фиброза по результатам биопсии или ультразвуковой эластографии печени.

---

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

Течение коинфекции и продиктованная им тактика лечения при этом может соответствовать одному из следующих сценариев:

- ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, АлАТ повышена – раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин/ ламивудин);
- ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, АлАТ в норме, нет признаков фиброза и воспаления (METAVIR <A2 и <F2) – показано наблюдение<sup>1</sup>;
- ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, АлАТ в норме, есть признаки фиброза (METAVIR ≥A2 и/или ≥F2) – раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин/ламивудин);
- ДНК ВГВ ≤ 2000 МЕ/мл, АлАТ в норме – показано наблюдение;
- ДНК ВГВ ≤ 2000 МЕ/мл, АлАТ повышена, нет признаков фиброза (METAVIR <A2 и <F2) – показано наблюдение<sup>1</sup>;
- ДНК ВГВ ≤ 2000 МЕ/мл, АлАТ повышена, есть признаки фиброза (METAVIR ≥A2 и/или ≥F2) – раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин/ламивудин).

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

- всем пациентам с наличием клинических признаков цирроза (см. II.1.3.1.) показано раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин/ ламивудин);
- при отсутствии клинических признаков цирроза и нормальной активности АлАТ показано наблюдение;
- при отсутствии клинических признаков цирроза, повышенной активности АлАТ и наличии HBeAg показано раннее начало АРТ с использованием в схеме двух препаратов, активных в отношении ВГВ (тенофовир+эмтрицитабин/ламивудин);

---

<sup>1</sup> При невозможности определить степень выраженности воспаления и фиброза показано лечение



- при отсутствии клинических признаков цирроза, повышенной активности АЛАТ и отсутствии HBeAg необходимо изыскать возможность количественного определения ДНК ВГВ, после получения результатов которого, решение принимается согласно описанным выше сценариям.

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

### **III.3.3. ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническими проявлениями цирроза печени**

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

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

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

Может потребоваться коррекция дозы АРВП, метаболизирующихся в печени. Не следует назначать диданозин. Схемы с ИП требуют тщательного мониторинга (см. раздел V.3.).

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

### **III.4. Рекомендации по АРТ у коинфицированных ВГВ/ВИЧ**

#### **III.4.1. Схемы АРТ первого ряда**

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

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

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

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

<sup>а</sup> эмтрицитабин эквивалентен ламивудину; существует комбинированная форма эмтрицитабина с тенофовиром.

<sup>б</sup> атазанавир вызывает повышение уровня билирубина более чем у трети пациентов, но не влияет на активность печеночных ферментов и другие биохимические показатели печени.

<sup>в</sup> если тенофовир недоступен (или не переносится) для лечения ВИЧ-инфекции можно применять любой из этих препаратов. Однако по-

сколькo они не активны против ВГВ, в схему терапии обязательно должны входить ламивудин или эмтрицитабин, и при наличии возможности к схеме АРТ должен быть присоединен энтекавир (см ниже).

<sup>г</sup> при компенсированной функции печени и тщательном наблюдении эфавиренц можно заменить невирапином. У женщин с числом CD4 >250 кл/мкл и у мужчин с CD4 >400 кл/мкл при назначении невирапина требуется особенно тщательный мониторинг.

### **III.4.2. Схемы АРТ второго ряда**

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

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

### **III.4.3. ВИЧ-инфицированные пациенты с ВГВ, устойчивым к ламивудину.**

- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ быстро появляются штаммы ВГВ, устойчивые к ламивудину. Даже при применении высоких доз ламивудина (300 мг/сут), через 2 года лечения устойчивые штаммы появляются почти у 50% пациентов с коинфекцией, а через 4 года — у 90%.
- Развитие устойчивости к ламивудину проявляется всплесками повышенной активности АЛАТ.
- При подозрении на устойчивость к ламивудину первым шагом должно быть исследование чувствительности. Если такое исследо-

вание недоступно, о развитии устойчивости может свидетельствовать повышение вирусной нагрузки ВГВ более чем на  $1 \log_{10}$  у приверженного лечению пациента, принимающего ламивудин.

- При наличии устойчивости к ламивудину рекомендуется добавить к схеме АРТ тенофовир или заменить на тенофовир один НИОТ. При заболеваниях почек рекомендуется коррекция дозы тенофовира по СКФ. Если тенофовир противопоказан из-за развившейся нефротоксичности рекомендуется к схеме АРТ присоединить адефовир с этекавиром в дозе 1,0 мг/сут (при доступности этих препаратов). При этом функция почек должна тщательно мониторироваться из-за потенциальной нефротоксичности адефовира.
- В целом рекомендуется предупреждать развитие устойчивости к ламивудину. Для этого ламивудин не должен быть единственным активным против ВГВ препаратом в схеме АРТ у пациента с коинфекцией ВГВ/ВИЧ.

### **III.5. Наблюдение и обследование пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ**

#### **III.5.1. Целевые критерии положительного ответа на лечение вирусного гепатита В и продолжительность лечения.**

Положительным ответом на лечение считается:

- Вирусологический ответ (ВО) – устойчивое подавление репликации ВГВ (снижение концентрации ДНК ВГВ не менее чем на  $1 \log_{10}$  через 3 месяца лечения и неопределяемая вирусная нагрузка в течение 48 недель);
- серологический ответ (СО) – стойкая сероконверсия у изначально HBeAg-положительных пациентов (элиминация HBeAg и появление антител к нему); при лечении аналогами нуклеотидов или нуклеозидов, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов сероконверсия к HBsAg наблюдается редко;
- Биохимический ответ (БО) – стойкая нормализация активности АлАТ;
- Гистологический ответ (ГО) – снижение индекса гистологической активности (ИГА) и стадии фиброза в парных пункционных биопсиях печени (ПБП), выполненных до проведения противовирусной терапии и после ее окончания

Оптимальная продолжительность лечения ВГВ у коинфицированных пациентов окончательно не определена. Лечение ИНФ не должно быть длительнее 48 недель. Лечение с использованием НИОТ проводит-

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

### **III.5.2. Мониторинг концентрации ДНК ВГВ**

У пациентов с определяемым уровнем ДНК ВГВ, не получающих лечения гепатита В (см. III.3.2.), уровень ДНК ВГВ следует определять каждые 6–12 месяцев.

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

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

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

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

### **III.5.3. Мониторинг активности АлАТ**

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

#### **III.5.4. Мониторинг и оценка эффективности АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ**

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

#### **III.5.4. Мониторинг приверженности лечению**

Консультирование помогает избежать перерывов в лечении гепатита В. Пациенты должны знать о побочных действиях назначенных им лекарственных средств и обращаться к врачу при появлении первых симптомов токсичности. Если пациент не знает, как проявляются побочные эффекты препаратов, которые он получает, то он может не сообщить о них врачу. Это снижает приверженность лечению и его эффективность, а также повышает риск развития лекарственной устойчивости. Более подробная информация по этому вопросу содержится в инструкции по применению «Метода оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» 2012 г.

#### **III.5.5. Тактика при проявлениях гепатотоксичности**

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

Гепатотоксичность — важный побочный эффект АРТ, который может повышать заболеваемость и смертность у пациентов с коинфекцией ВГВ/ ВИЧ. Тактика при проявлениях гепатотоксичности зависит, главным образом, от ее клинических проявлений, тяжести и патогенеза. Подробнее см. раздел V.1.

#### **III.5.6. Синдром восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ**

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

#### **IV. Ведение пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ**

Этиотропная терапия ВГС у коинфицированных пациентов продолжает быть малодоступной из-за высокой стоимости противовирусных препаратов. Хотя в настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих прогнозировать эффективность комбинированной терапии ПЕГ-ИНФ и рибавирином, опыт использования сериновых ингибиторов протеазы у коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов пока еще небольшой<sup>1</sup>, хотя и очень обнадеживающий. При назначении этиотропного лечения необходимо тщательно взвешивать пользу с учетом вероятности получения устойчивого вирусологического ответа и риск побочных нейropsychологических и токсических реакций. С другой стороны необходимо осознавать, что без адекватного контроля над ВИЧ, эффективной терапии наркозависимости у нуждающихся в этом пациентов, лечение ВГС не приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни. Мониторинг этиотропной терапии вирусного гепатита С требует высокой технологической оснащенности и квалификации медицинского персонала. В то же время современные достижения в разработке новых лекарственных средств позволяют надеяться на то, что в ближайшем будущем появятся еще более эффективные и доступные противовирусные препараты в отношении ВГС.

##### **IV.1. Общие принципы назначения противовирусной терапии коинфицированным ВГС/ВИЧ пациентам**

Хронический вирусный гепатит С нуждается в этиотропном лечении при наличии активной репликации ВГС. Показания к лечению (см. ниже) определяются, с одной стороны, вероятностью наступления устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа ВГС и его вирусной нагрузки, и наличием фиброза F2-F4 – с другой. При на-

---

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

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

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

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

Пациентам с циррозом печени класса тяжести В или С проводится симптоматическое лечение цирроза и АРТ с учетом профиля гепатотоксичности АРВП (см. V.3.).

#### **IV.1.1. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, не нуждаются в лечении при соблюдении следующих условий**

- имеются антитела к ВГС при отсутствии репликации РНК ВГС (или имеется низкая концентрация РНК ВГС при отсутствии признаков фиброза печени).
- число лимфоцитов  $CD4 > 350$  кл/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют и нет других показаний к началу АРТ (см. в инструкции по применению «Метода оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» 2012 г.).

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

#### **IV.1.2. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в лечении только гепатита С при соблюдении следующих условий**



- число лимфоцитов CD4  $\geq 500$ /мкл, другие показания к АРТ отсутствуют;
- имеются показания к лечению ВГС-инфекции, нет противопоказаний (см. ниже) и в ближайшее время планируется начать противовирусное лечение.

## **Показания к лечению гепатита С**

### Абсолютное

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

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

- Генотип ВГС 2 или 3, независимо от концентрации РНК ВГС.
- Генотип ВГС 1 или 4 при концентрации РНК ВГС  $\leq 800\,000$  МЕ/мл.

## **Прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа (УВО)**

Вероятность достижения УВО – отрицательного результата определения РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения – выше при наличии следующих факторов, оцениваемых на момент начала лечения:

- генотип ВГС 2 или 3;
- генотип ВГС 1 при низкой вирусной нагрузке ( $< 800\,000$  МЕ/мл),<sup>1</sup>
- отсутствие цирроза печени
- возраст  $< 40$  лет;
- активность АлАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы

## **Противопоказания к лечению гепатита С:**

- беременность;
- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или сердечная недостаточность);
- декомпенсированные заболевания других органов и систем;
- психические расстройства в настоящее время или в прошлом;
- злоупотребление алкоголем ( $> 50$  г/сут в пересчете на чистый спирт) или активное потребление наркотиков;
- декомпенсированный цирроз печени (класс В или С по классификации Чайлда-Пью);

<sup>1</sup> Дополнительным прогностическим критерием УВО является IL28B CC генотип пациента; на его основании, а также ВН ВГС, генотипа ВГС и степени фиброза можно вычислить вероятность ответа на лечение – индекс Прометея, используя интернет ресурс <http://www.fundacionies.com>

- лейкопения (<1500/мкл), тромбоцитопения (<50 000/мкл), анемия (<100 г/л);
- тяжелая (в частности, не получившая лечение) дисфункция щитовидной железы;
- активная оппортунистическая инфекция;
- относительные противопоказания; CD4<200 кл/мкл при стойко неопределяемой ВН ВИЧ, АРТ с использованием ddI, AZT (схема АРТ должна быть модифицирована до начала лечения гепатита С).

#### **IV.1.3. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции**

если есть антитела к ВГС, но репликация РНК ВГС отсутствует и число лимфоцитов CD4 $\leq$ 350 кл/мкл, или имеются другие показания к АРТ (см. в инструкции по применению «Метода оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» 2012 г.) и

или

если лечение гепатита С показано, но имеются противопоказания к его проведению, или немедленное его начало невозможно, то при CD4<500 кл/мкл – рекомендовано начало АРТ, а при CD4 $\geq$ 500 кл/мкл – рассмотрение вопроса о начале АРТ с учетом готовности пациента, общего состояния его здоровья и других факторов.

#### **IV.1.4. Пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ-инфекции**

если есть показания для лечения ВГС-инфекции, нет противопоказаний, и планируется начать лечение вирусного гепатита С в ближайшее время, то

при количестве CD4<350 кл/мкл – сначала начинают АРТ, затем присоединяют противовирусное лечение в отношении ВГС; лечение гепатита С начинают после достижения хорошей переносимости АРТ, стойко (не менее 6 месяцев) неопределяемой ВН ВИЧ. Желательно достижение количества CD4>25%<sup>1</sup>;

при количестве CD4 350-500 кл/мкл – начинают лечение вирусного гепатита С и затем по результатам динамического наблюдения принимают решение о присоединении АРТ по мере появления лабораторных и/или клинических показаний (см. в инструкции по применению «Ме-

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

тогда оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» 2012 г.).

Выбор АРВП для начала АРТ или коррекция схемы уже проводимой АРТ производится с учетом лекарственных взаимодействий противовирусных препаратов (см. IV.3.3.). Если в связи с лечением гепатита С производится модификация схемы АРТ, то до назначения препаратов, активных в отношении ВГС, необходимо удостовериться в вирусологической эффективности и хорошей переносимости новой схемы АРТ.

## **IV.2. Противовирусная терапия вирусного гепатита С.**

### **IV.2.1. Лечение острого гепатита С**

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

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

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

### **IV.2.2. Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы)**

Всем пациентам назначают комбинированную терапию с использованием ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2а или  $\alpha$ -2b и рибавирина<sup>1</sup>.

Для ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2а стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю,

для ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

Рекомендованы следующие дозы рибавирина вне зависимости от генотипа ВГС;

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

### **Продолжительность лечения**

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

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

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

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

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

### **IV.2.3. Наблюдение за ходом лечения**

В ходе лечения пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в тщательном наблюдении.

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

Через 1, 2 и 4 недели лечения проводят общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уро-

---

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

вень билирубина; затем эти исследования повторяют каждые 2-4 недели в зависимости от ситуации.

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

#### **IV.2.4. Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах ПЕГ-ИНФ и рибавирина**

ПЕГ-ИНФ и рибавирин почти у всех пациентов дают побочные эффекты, в некоторых случаях тяжелые. Необходимо пытаться предупредить побочное действие, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и ПЕГ-ИНФ важно на протяжении всего курса лечения, но особенно в первые 12 недель. Избежать снижения дозы рибавирина можно, назначив эритропоэтин. Однако если во время лечения развились тяжелые побочные эффекты или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей, а назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов нет возможности, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов (см. ниже).

##### **Анемия и нейтропения**

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

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

##### **Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина**

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

	Снижение дозы рибавирина на 200 мг до 600 мг/сут	Отмена рибавирина	Снижение дозы ПЕГ-ИНФ на 70, 50 или 25%	Отмена ПЕГ-ИНФ	Отмена обоих препаратов
Содержание нейтрофилов			<750/мкл	<500/мкл	

Содержание тромбоцитов			80 000 - 50 000/мкл		<25 000 - 50 000/мкл (в зависимости от вида ПЕГ-ИНФ)
Гемоглобин (в отсутствие кардиальной патологии)	85-100 г/л	<85 г/л			
Гемоглобин (при компенсированном заболевании сердца)	снижение на >20 г/л в течение любых 4 недель лечения	<120 г/л, несмотря на прием сниженной дозы в течение 4 недель			

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

- уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечнососудистого заболевания находится в пределах 85 — 100 г/л;
- уровень гемоглобина у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями (стабильное состояние) падает на >20 г/л в течение любых 4 недель лечения (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

Прием рибавирина необходимо отменить в любом из следующих случаев:

- уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечнососудистого заболевания падает до <85 г/л;
- уровень гемоглобина у пациентов с компенсированными сердечнососудистыми заболеваниями остается <120 г/л после 4 недель приема сниженной дозы рибавирина.

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

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

Если число тромбоцитов <50 000/мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают вдвое. Если число тромбоцитов <25 000/мкл, рекомендуется прекратить лечение.

Альтернативой снижению дозы рибавирина может быть использование эритропоэтина (100 ЕД/кг 3 раза в неделю или 40 000 ЕД 1 раз в неделю)

### **Гриппоподобные симптомы**

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

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

### **Тошнота и снижение массы тела**

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

### **Депрессия**

Депрессия развивается часто и требует профилактической симптоматической терапии. При наличии в анамнезе невротической или малой депрессии антидепрессанты назначают до начала терапии ПЕГ-ИНФ. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют ингибиторы

обратного захвата серотонина (например циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты (пароксетин в начальной дозе 20 мг в сутки); можно использовать доксепин в начальной дозе 50 мг в сутки. Оптимальным является назначение лечения совместно с опытным психиатром, учитывая возможные лекарственные взаимодействия антидепрессантов с АРВП и другими препаратами.

#### **Дисфункция щитовидной железы**

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

#### **IV.2.5. Поддержка приверженности лечению**

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

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

#### **IV.2.6. Ведение пациентов, не отвечающих на лечение**

Любая схема лечения ВГС-инфекции может оказаться неэффективной. Под неэффективностью подразумевается целый спектр вариантов — от отсутствия снижения концентрации РНК ВГС в процессе лечения, до рецидивов после достижения вирусологического ответа. Решение о проведении повторного курса лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином следует принимать с учетом типа ответа на лечение, переносимости первого курса, тяжести поражения печени, генотипа ВГС. В подавляющем большинстве случаев без введения в схему лечения новых актив-



ных противовирусных препаратов вероятность достижения УВО при повторном курсе ПЕГ-ИНФ с рибавирином крайне мала.

### **IV.3. АРТ у коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов**

#### **IV.3.1. Схемы АРТ первого и второго ряда**

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями по лечению пациентов с моноинфекцией ВИЧ или коинфекцией ВГВ/ВИЧ (см. табл. 6 и в инструкции по применению «Метода оптимизации обследования и проведения антитретовирусной терапии у взрослых и подростков» 2012 г.).

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

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

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

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

При развитии вирусологической неудачи или первичном отсутствии вирусологического ответа на АРТ первого ряда (если она была начата после начала лечения вирусного гепатита С) переходят на одну из схем второго ряда. Прежде, чем принять решение о переходе на схему АРТ второго ряда, необходимо удостовериться в оптимальной приверженности приему АРВП и улучшить ее, если это необходимо. Снижение абсолютного числа CD4 на фоне лечения гепатита С не может служить критерием неэффективности АРТ (см. IV.1.4.).

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

#### **IV.3.2. Рекомендации по применению АРВП при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции**

##### Зидовудин

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

##### Диданозин

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

##### Абакавир

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

##### Эфавиренц

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

У пациентов с циррозом печени, возможно, потребуются коррекция доз АРВП (см V.3).

#### **V. Лекарственная гепатотоксичность и применение АРВП при циррозе печени.**

## **V.1. Общие сведения о лекарственной гепатотоксичности при коинфекции ВГВ/ВГС/ВИЧ**

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

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

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

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

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

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

В отсутствие других сопутствующих факторов тактика лечения зависит в основном от тяжести гепатотоксичности (см. табл. 8). При тяжелой гепатотоксичности рекомендуется замена схемы АРТ на схему с меньшим риском гепатотоксичности. При легкой или среднетяжелой

гепатотоксичности (1–2-я степень) можно продолжать лечение той же схемой АРТ при условии тщательного мониторинга активности печеночных ферментов.

**Таблица 8. Стандартизированная шкала гепатотоксичности.**

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

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

## **V.2. Лекарственная гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронических вирусных гепатитах**

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

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

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

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

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

в комбинации с фторхинолоном, циклосерином и капреомицином или аминогликозидом в течение 12–18 месяцев.

### V.3. Применение АРВП при циррозе печени.

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

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

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

Эфавиренц		Выведение замедляется. Данных мало	При повышении аминотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС.
ИП			
Нелфинавир	Печень (изоферменты CYP)	Выведение замедляется	Класс тяжести А – не требуется коррекция дозы Класс тяжести В и С – не рекомендуется
Индинавир		Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить, по крайней мере, до 600 мг 3 раза в сутки без ритонавира или 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.
Саквинавир		Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир		Изменяется	не требуется коррекция дозы, использовать с осторожностью при печеночной недостаточности
Атазанавир			Чайлд-Пью 7-9: 300 мг 1 раз в день; Чайлд-Пью >9 баллов – не рекомендуется; усиление ритонавиром не реко-

			мендуется при Чайлд-Пью >7 баллов
Ампренавир			Снизить дозу: до 450 мг 2 раза в сутки (если класс А по Чайлд- Пью); до 300 мг 2 раза в сутки (если класс В-С по Чайлд-Пью).
Фосампренавир			При тяжелом заболевании печени препарат противопоказан.
Дарунавир			Класс тяжести А и В – не требуется коррекция дозы Класс тяжести С – не рекомендуется

Сведений о безопасности использования ралтегравира при циррозе печени классе тяжести С недостаточно, при классе тяжести А и В коррекция дозы не требуется.

При декомпенсированном циррозе и невозможности контроля сывороточной концентрации препаратов следует:

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

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

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

#### **ИНФ и ПЕГ-ИНФ**

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

*Доза ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2a$ :* 180 мкг в неделю в течение 48 недель, независимо от наличия HBeAg и антител к нему.

*Доза ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ :* 1,5 мкг/кг в неделю в течение 48 недель, независимо от наличия HBeAg и антител к нему.

*Доза ИНФ- $\alpha 2b$ :*

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

*Противопоказания*

*Абсолютные:*

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

*Относительные:*

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

#### **Адефовир**



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

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

### **Энтекавир**

Энтекавир — аналог гуанозина, обладающий высокой активностью против ВГВ, однако при лечении им возможен отбор штаммов ВИЧ с мутациями устойчивости (M184V). В связи с этим у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ энтекавир следует применять только в дополнение к АРТ, полностью подавляющей репликацию ВИЧ (а не взамен какого-либо ее компонента).

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу энтекавира снижают:

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

У пациентов с устойчивостью к ламивудину дозу следует удвоить.

Противопоказания: беременность и кормление грудью.

### **Ламивудин**

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

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу ламивудина снижают:

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

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

### **Эмтрицитабин**

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

У пациентов с нарушенной функцией почек дозу эмтрицитабина снижают:

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

### **Телбивудин**

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

### **Тенофовир**

Тенофовир — нуклеотидный аналог с сильной активностью против ВГВ и ВИЧ, который предпочтительно использовать в составе полной схемы АРТ для лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. По имеющимся данным, устойчивость ВГВ к этому препарату развивается очень редко. Однако когда тенофовир используется в составе АРТ для лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, рекомендуется всегда сочетать его с другим активным против ВГВ препаратом (например, ламивудином или эмтрицитабином). Тенофовир активен против штаммов ВГВ, устойчивых к ламивудину и эмтрицитабину. Хотя использование тенофовира связано с повышенным риском нефротоксичности, его можно назначать пациентам с нарушенной функцией почек, скорректировав дозу:

- при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин доза составляет 300 мг 1 раз в сутки;
- при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин доза составляет 300 мг каждые 48 ч;
- при клиренсе креатинина  $\geq 10$ –29 мл/мин (или диализе) доза составляет 300 мг каждые 72–96 ч.

### **Рибавирин**

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

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

Коррекция дозы при почечной недостаточности:

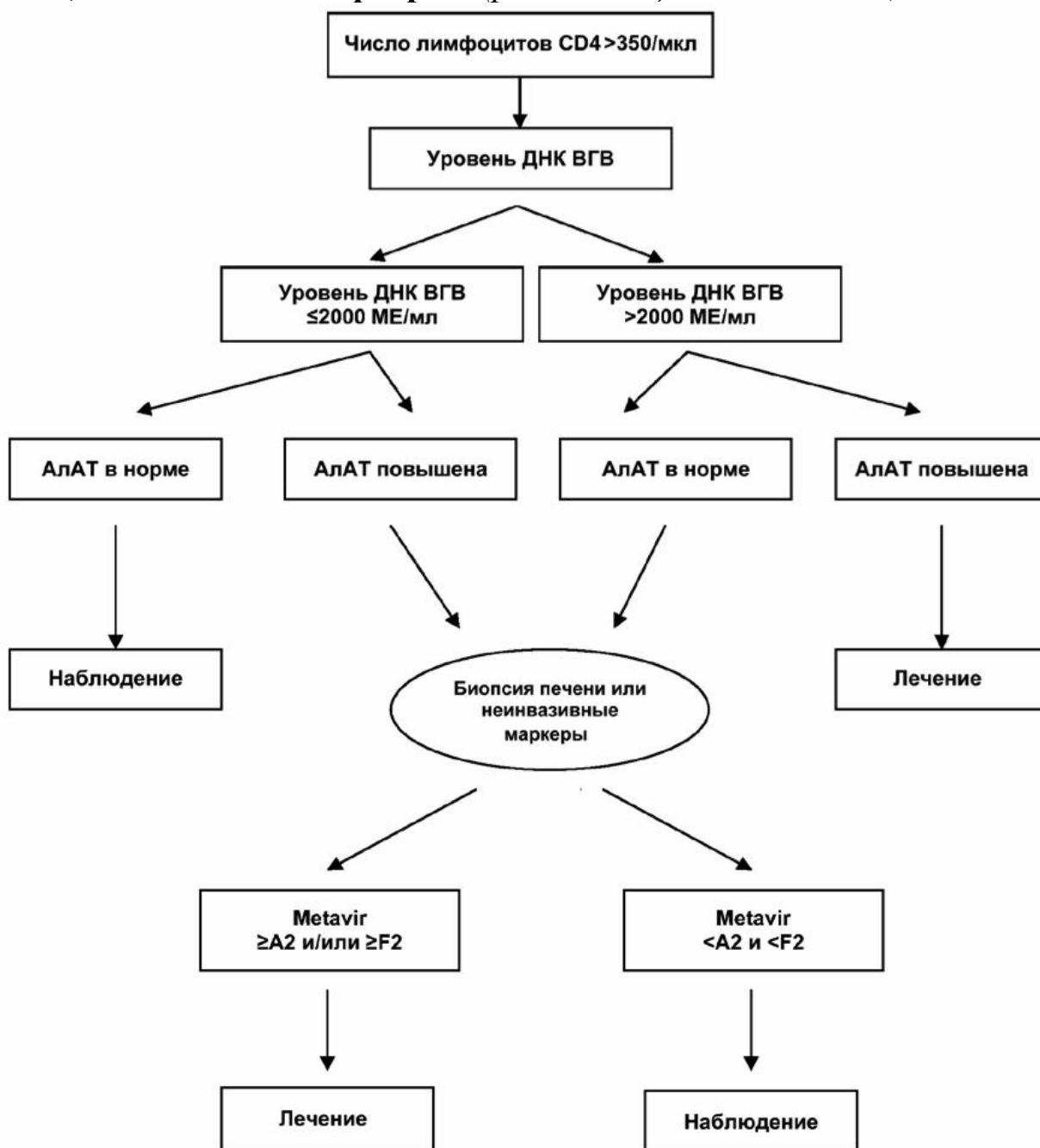
- при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин обычная доза;

- при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин доза составляет 200 мг каждые первые сутки и 400 мг каждые вторые сутки (альтернирующий прием);
- при клиренсе креатинина  $\geq 10$ –29 мл/мин (или диализе) доза составляет 200 мг/сутки.

ПРИЛОЖЕНИЯ К  
инструкции на применение  
МЕТОДА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ:  
ГЕПАТИТЫ В, С И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ  
регистрационный номер 230-3-1212

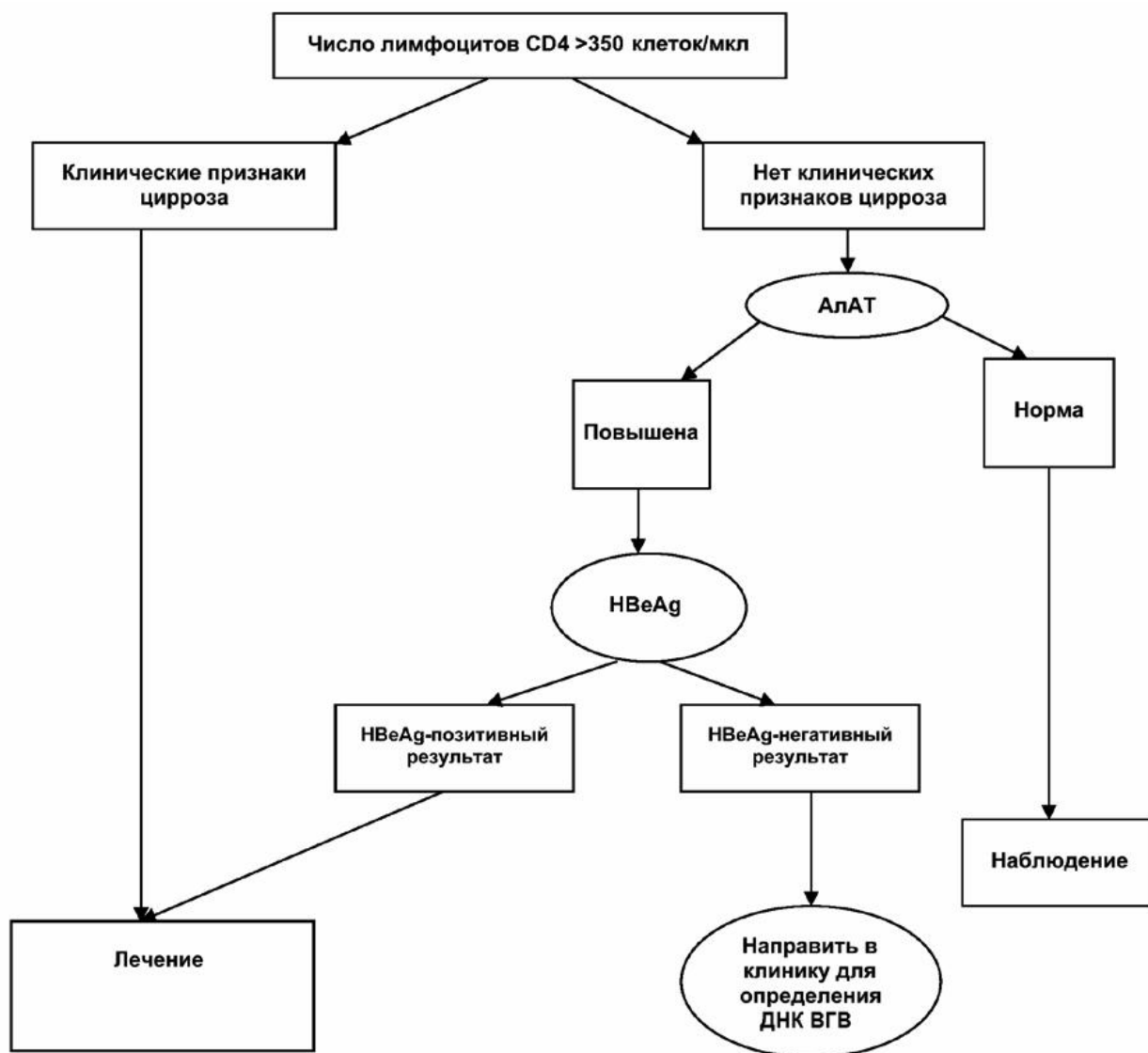
**Приложение 1.**

**Алгоритм 1. Решение о начале противовирусного лечения у коинфицированных ВГВ/ВИЧ пациентов в зависимости от уровня ДНК ВГВ, АлАТ и степени фиброза (рекомендации ВОЗ, 2012 г.).**



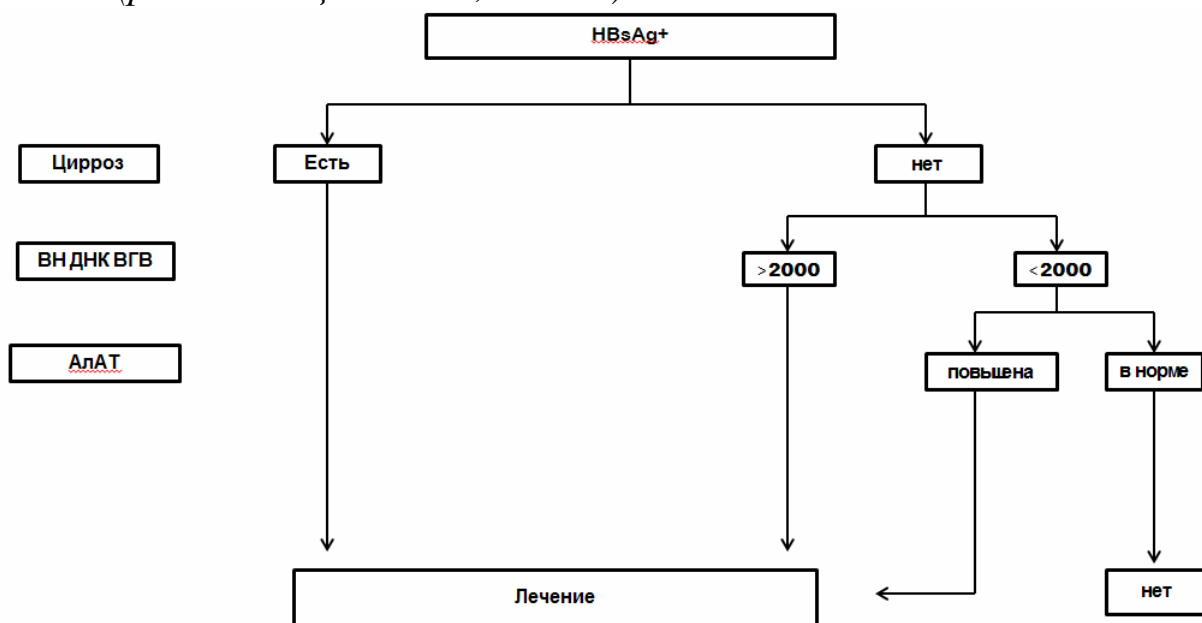
**Приложение 2.**

**Алгоритм 2. Решение о начале противовирусного лечения у коинфицированных ВГВ/ВИЧ пациентов в зависимости от наличия клинических признаков цирроза, HBeAg и активности АлАТ (рекомендации ВОЗ, 2012 г.).**



### Приложение 3.

**Алгоритм 3. Решение о начале противовирусного лечения у коинфицированных ВГВ/ВИЧ пациентов в зависимости от наличия клинических признаков цирроза, уровня ДНК ВГВ и активности АлАТ (рекомендации EACS, 2012 г.).**



### Приложение 4.

**Таблица 1. Оценка ответа на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С**

Вирусологический ответ	Определение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	РНК ВГС исчезает (неопределяема, менее 50 МЕ/мл) через 4 недели от начала лечения Имеет высокодостоверное прогностическое значение для устойчивого вирусологического ответа (УВО) с возможностью укорочения продолжительности лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Снижение уровня РНК ВГС на 2 и более десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК ВГС из крови через 12 недель от начала лечения (полный РВО) Предиктор устойчивого вирусологическо-

	го ответа.
Ответ на момент окончания лечения (первичный вирусологический ответ – ПВО)	РНК ВГС не определяется через 24 или 48 недель лечения (в зависимости от генотипа)
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	РНК ВГС в сыворотке крови не выявляется спустя 24 недели после завершения курса терапии
Вирусологическое обострение	Повторное появление РНК ВГС в крови до окончания лечения
Рецидив	Повторное появление РНК ВГС в крови после окончания лечения
Вирусологический ответ отсутствует	Продолжающееся выявление РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели лечения или снижение уровня РНК ВГС менее чем на 2 десятичных логарифма спустя 12 недели от начала лечения

## Приложение 5.

**Таблица 2. Обследование пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС: первичное и перед началом лечения**

	Исследование	Первичное обследование	Обследование перед началом лечения
<b>ВГС-инфекция</b>	качественное определение РНК ВГС	+	
	аминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), ГГТ, щелочные фосфатазы, билирубин, альбумин, протромбиновое время	+	
	генотип ВГС		+
	количественное определение РНК ВГС		+

	УЗИ печени	+	
	гистологическое исследование, неинвазивные маркеры фиброза		+
<b>ВИЧ-инфекция</b>	число лимфоцитов CD4	+	
	РНК ВИЧ	+	
	текущая схема АРТ		+
<b>Сопутствующие заболевания и состояния</b>	серологическое исследование на ВГВ	+	
	серологическое исследование на ВГА	+	
	диагностика ТБ	+	
	уровень ТТГ		+
	аутоантитела		+
	креатинин в сыворотке, протеинурия		+
	глюкоза в плазме		+
	ферритин в сыворотке		+
	количественная оценка потребления алкоголя	+	
	оценка потребления наркотиков	+	
	тест на беременность		+
	ЭКГ (у лиц >50 лет или при наличии заболеваний сердца)		+
	консультация психиатра при наличии в анамнезе психических заболеваний		+



