

7 Гепатит В и ВИЧ-инфекция:

тактика ведения пациентов с коинфекцией

Клинический протокол (обновленная версия,
2011 г.)

Содержание

Сокращения	1
Благодарности	2
I. Эпидемиология и естественное течение ВГВ-инфекции	3
1. Распространенность хронического гепатита В	3
2. Пути и факторы риска передачи инфекции	3
3. Генотипы	4
4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов	4
5. Естественное течение ВГВ-инфекции	4
5.1. Осложнения хронического гепатита В	4
5.2. Эволюционные фазы хронического гепатита В	5
5.3. Вакцинация против гепатита В	7
6. Взаимное влияние ВИЧ-инфекции и гепатита В	7
6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование гепатита В	7
6.2. Влияние ВГВ на прогрессирование ВИЧ-инфекции	7
II. Выявление ВГВ и ВИЧ	8
1. Оценка риска ВГВ-инфекции и диагностика гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов	8
1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статус	8
1.2. Оценка тяжести гепатита В	8
1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени	8
1.2.2. Активность сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ)	9
1.2.3. Определение HBeAg	10
1.2.4. Уровень ДНК ВГВ	10
1.2.5. УЗИ и другие исследования	11
1.2.6. Гистологическое исследование	12
1.2.7. Клинические ситуации, не требующие гистологического исследования	13
2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний	13
2.1. Психические расстройства	13
2.2. Злоупотребление алкоголем	14
2.3. Потребление наркотиков	14
2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния	14
3. Оценка риска ВИЧ-инфекции у пациентов с ВГВ-инфекцией	15
III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	15
1. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении	15
2. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении гепатита В	16
2.1. Противовирусные препараты для лечения гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией	16
2.1.1. ИФН и ПЕГ-ИФН	17
2.1.2. Адефовир	18
2.1.3. Энтекавир	19
2.1.4. Ламивудин	19
2.1.5. Эмтрицитабин	19
2.1.6. Телбивудин	19
2.1.7. Тенофовир	20
2.2. Алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-	

инфицированных пациентов	20
2.2.1. Алгоритм 1	21
2.2.2. Алгоритм 2	22
2.2.3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и клиническими проявлениями цирроза или декомпенсированного цирроза	23
2.2.4. Схемы АРТ первого ряда	24
2.2.5. Схемы АРТ второго ряда	24
2.2.6. ВИЧ-инфицированные пациенты с ВГВ, устойчивым к ламивудину	25
3. Наблюдение и обследование пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	25
3.1. Ответ на лечение гепатита В	25
3.1.1. Мониторинг уровня ДНК ВГВ	25
3.1.2. Рекомендации по замене/модификации лечения гепатита В	26
3.1.3. Мониторинг активности АлАТ	26
3.2. Мониторинг и оценка АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	26
3.3. Мониторинг приверженности лечению	26
3.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности	27
3.4.1. Восстановление иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ	27
3.4.2. Лекарственная гепатотоксичность	27
3.4.3. Лекарственная гепатотоксичность и противотуберкулезные препараты	28

Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный (препарат)
АРТ	антиретровирусная терапия
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВГБ	вирус гепатита D
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИП	ингибитор протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
МНО	международное нормализованное отношение
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
НИОТ	нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ПЕГ-ИФН	пегилированный интерферон
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПЦР	полимеразная цепная реакция
/р	ритонавир (низкая доза для усиления ИП)
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
УЗИ	ультразвуковое исследование
FDA	Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США
1 LV ГЛ.	средствами США
HBcAg	ядерный антиген вируса гепатита В
HBеAg	е-антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
МЕ	международная единица
МБББ	Модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени

Благодарности

Данная публикация является обновленной версией национального клинического протокола «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Таджикистан в 2010.

Обновленная версия протокола основана на новых данных в области лечения гепатита В и ВИЧ-инфекции и глобальных рекомендациях ВОЗ для общественного здравоохранения «Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков» 2010 г.

Выражаем благодарность всем членам рабочей группы, которые внесли свой вклад в пересмотре и обновлении данного протокола, в частности:

Давлатов С.Х. - начальник Управления СЭС, Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, председатель рабочей группы;

Зокирова К. А. - Координатор по ТБ/ВИЧ, доцент, зав. Кафедры туберкулезных болезней ТИППМК;

Нурляминова З. – руководитель диспансерного отдела Республиканского Центра по борьбе с ВИЧ/СПИД;

Солиев А. - руководитель отдела по мониторингу и оценке Республиканского Центра по борьбе с ВИЧ/СПИД;

Рахмонов Э.Р. – заведующий кафедрой инфекционных болезней ТГМУ имени Абуали ибн Сино;

Талбов С.З. - врач инфекционист;

Шарипов А.Ш. - заведующий кафедрой инфекционных болезней ТИППМК;

Хасанова С.С. – Руководитель программы, Офис ВОЗ в Таджикистане

А также выражаем признательность и благодарность Европейскому Региональному офису и страновому офису ВОЗ в Республике Таджикистан за оказание технической помощи в процессе пересмотра протокола.

I. Эпидемиология и естественное течение ВГВ-инфекции

1. Распространенность хронического гепатита В

В мире насчитывается 350-400 млн человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ), и ежегодно около 1 млн человек умирает от связанных с ВГВ-инфекцией заболеваний. Распространенность ВГВ-инфекции в разных странах колеблется от 0,1 до 20% (1, 2). Столь широкий разброс объясняется разным возрастом на момент заражения. Риск перехода острой ВГВ-инфекции в хроническую с возрастом снижается: при перинатальном заражении он достигает 90%, при заражении в возрасте 1-5 лет — 25-35%, и при заражении взрослых-менее 10% (1).

В Европейском регионе ВОЗ доля HBsAg-положительных составляет 0,3-12%, при этом число носителей вируса достигает 3,5 млн человек. К высокоэндемичным регионам относятся республики Центральной Азии и часть Восточной Европы, где распространенность составляет более 8 %.

2. Пути и факторы риска передачи инфекции

ВГВ обнаруживается в крови и других биологических жидкостях (сперме, слюне, носоглоточной слизи) и передается четырьмя основными путями:

- половым
- от матери ребенку во внутриутробном периоде и в родах (перинатальный)
- парентеральным (через кровь)
- горизонтальным (при тесном бытовом контакте или через инфицированные предметы общего пользования; в основном наблюдается в раннем детстве).

Во всем мире основной путь передачи ВГВ — перинатальный. Если беременная женщина является носительницей ВГВ (и, кроме того, HBeAg-положительна), вероятность заражения новорожденного с развитием у него носительства вируса составляет 90%. Во взрослом возрасте 25% таких детей умрут от хронической печеночной недостаточности или рака печени (3). Хотя

HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ обнаруживаются в грудном молоке, тип вскармливания на риск передачи ВГВ не влияет (4). К другим факторам риска заражения гепатитом В относятся:

- переливание крови и/или продуктов крови
- введение инъекционных наркотиков, татуировки, пирсинг и другие инвазивные процедуры на коже
- незащищенные проникающие половые контакты, особенно анальный и вагинальный половой акт
- трансплантация органов
- работа в медицинских учреждениях
- гемодиализ

В регионах с низкой эндемичностью ВГВ-инфекции наибольшая заболеваемость приходится на подростков и молодежь. Самые частые пути передачи ВГВ в этих группах — половой и парентеральный (при небезопасных инъекциях наркотиков) (3).

3. Генотипы

Выделяют 8 основных генотипов ВГВ (А—Н). В Европе чаще всего встречаются генотипы А и D. Частота сероконверсии по HBeAg, а также показатели заболеваемости и смертности, связанные с поражением печени при ВГВ-инфекции, у пациентов с этими двумя генотипами вируса сходные. Однако частота устойчивой биохимической и вирусологической ремиссии, достигнутой при HBeAg-сероконверсии после лечения интерфероном (ИФ), у пациентов с вирусом генотипа А выше, чем у пациентов с вирусом генотипа D (1). Зависимости между генотипом ВГВ и ответом на лечение аналогами нуклеозидов и нуклеотидов не обнаружено (5).

4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВГО и ВИЧ имеют общие пути передачи и эндемичные регионы, но ВГО примерно в 100 раз более контагиозен. В некоторых странах сывороточные маркеры текущей или перенесенной ВГВ-инфекции обнаруживаются у 2/3 ВИЧ-инфицированных. Среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), частота коинфекции ВГВ/ВИЧ выше, чем у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и гетеросексуальных лиц. Риск хронического гепатита В повышен у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, в том числе вызванным ВИЧ-инфекцией, приемом иммунодепрессантов и длительным гемодиализом.

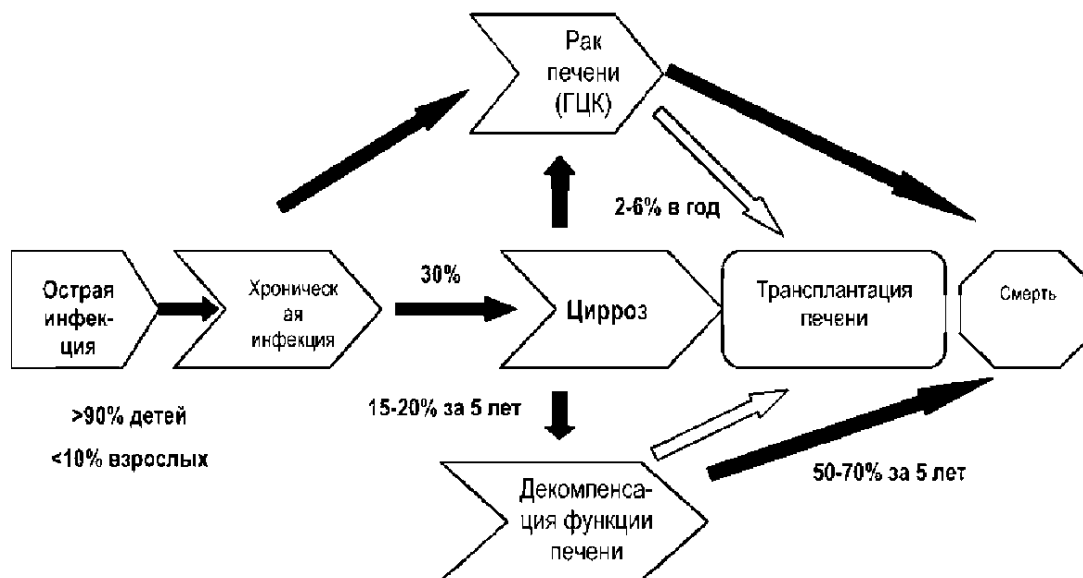
5. Естественное течение ВГВ-инфекции

После острой ВГВ-инфекции, перенесенной взрослым, более чем в 90% случаев развивается широкий мультиспецифичный клеточный иммунный ответ, который приводит к элиминации вируса и выработке защитных антител к HBsAg. Примерно у 1% пациентов, у которых острая инфекция протекает с желтухой, развивается фульминантный гепатит.

5.1. Осложнения хронического гепатита В

В среднем через 30 лет у 30% больных хроническим активным гепатитом В развивается цирроз печени. В течение 5 лет примерно у каждого четвертого пациента с циррозом, обусловленным гепатитом В, наступает декомпенсация функции печени, еще у 5-10% пациентов развивается рак печени (рис. 1). Без лечения примерно 15% пациентов с циррозом умирают в течение 5 лет.

Рисунки 1. ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГВ-ИНФЕКЦИИ



У лиц с хронической ВГВ-инфекцией риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в течение жизни составляет около 10-25%. К группе повышенного риска развития ГЦК относятся взрослые мужчины с циррозом печени, которые заразились гепатитом В в раннем детстве. Примерно в 80-90% случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени. ВГВ-инфекцией обусловлено более 50% случаев ГЦК в мире и 70-80% случаев ГЦК в регионах с высокой распространенностью гепатита В. В отсутствие надлежащего лечения медиана продолжительности жизни пациентов с ГЦК составляет менее 5 месяцев. Для лечения ГЦК применяют хирургические методы, чрескожные вмешательства, местную лучевую терапию и химиотерапию.

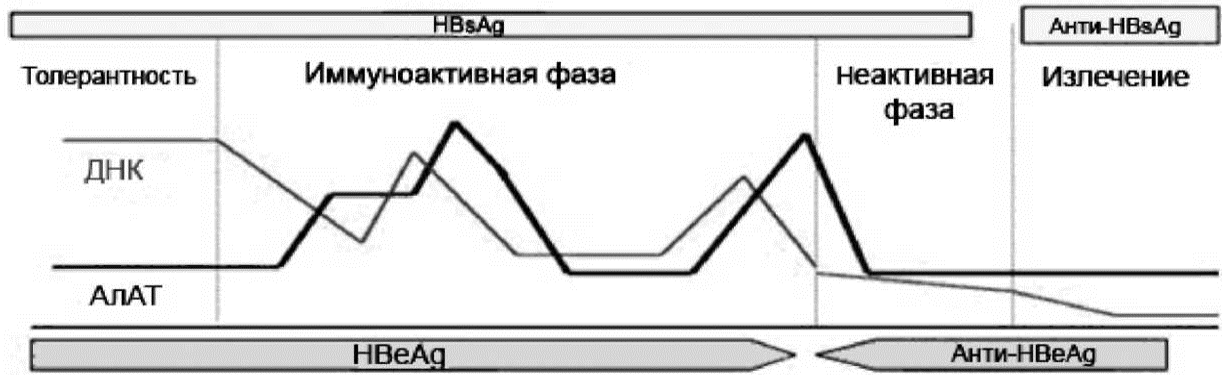
5.2. Эволюционные фазы хронического гепатита В

Хронический гепатит В обычно имеет многолетнее течение и проходит несколько фаз (рис. 2).

- Фаза иммунотолерантности развивается у молодых HBeAg-положительных лиц с высоким уровнем ДНК ВГВ (более 2×10^4 МЕ/мл) и стабильно нормальной активностью АлАТ.
- Фаза иммунной активности наблюдается у HBeAg-положительных или HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В с умеренным или высоким уровнем ДНК ВГВ (2×10^3 - 2×10^7 МЕ/мл) и стабильно повышенной активностью АлАТ; временами у таких больных наблюдаются клинические проявления гепатита.
- Неактивная фаза, соответствующая неактивному носительству HBsAg без репликации вируса. После сероконверсии по HBeAg (спонтанной или обусловленной лечением) наступает неактивное HBsAg-носительство, при котором HBeAg не определяется. В этом периоде уровень ДНК ВГВ обычно составляет менее 2×10^4 МЕ/мл (часто бывает ниже порога определения) при нормальной или немного повышенной активности АлАТ. У небольшого числа давних хронических носителей активная инфекция прекращается, и они становятся HBsAg-негативными (частота элиминации антигена составляет около

0,5% в год.

Рисункок 2. ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В



АЛТ: аланинаминотрансфераза; ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота; HBeAg: e-антиген ВГВ; анти-HBeAg: антитела к HBeAg; HBsAg: поверхностный антиген ВГВ; анти-HBsAg: антитела к HBsAg.

У взрослых гепатит В обычно имеет следующие фазы:

- ранняя репликативная фаза с активным поражением печени (HBeAg-положительный хронический гепатит В);
- поздняя слабо- или нерепликативная фаза с HBeAg-сероконверсией;
- ремиссия, или неактивная фаза.

Сероконверсия по HBeAg с появлением антител к нему, спонтанная или на фоне лечения, обычно сопровождается:

- снижением уровня ДНК ВГВ (<2000 МЕ или <10 000 копий/мл);
- нормализацией активности ферментов печени,
- исчезновением некровоспалительной активности (по результатам гистологического исследования печени).

Частота спонтанного прекращения активной репликации вируса с сероконверсией по HBeAg (элиминация HBeAg и появление антител к нему) составляет 4-10% в год. При этом у некоторых пациентов возникает «ускользающий» штамм вируса, у которого вследствие мутации в пре-С-области нарушается продукция HBeAg. В результате ускользания от иммунного ответа штаммы с мутациями в пре-С и С-области способны сохранять высокий уровень репликации. Пациентов с такой инфекцией (HBeAg-негативный хронический гепатит) выявляют по отсутствию HBeAg, наличию антител к HBeAg и высокому уровню ДНК ВГВ. Такой тип инфекции чаще всего встречается в Восточной Азии и Южной Европе, т.к. в этих регионах широко распространены штаммы ВГВ не-А-генотипов, предрасположенные к появлению этой мутации.

5.3. Вакцинация против гепатита В

- Вакцинация против гепатита В рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным пациентам, негативным по HBsAg и антителам к HBsAg.
- Ответ на вакцину против гепатита В зависит от числа лимфоцитов CD4; если оно ниже 200 клеток/мкл, вакцинация бывает эффективной в 25% случаев. При наличии показаний к АРТ ее надо начинать до вакцинации против гепатита В (13).
- Уровень антител к HBsAg более 10 МЕ/л после введения трех доз вакцины (0, 1 и 6 месяцев) считается защитным (14).
- Ускоренный график вакцинации (0, 1 и 3 недели) может повысить вероятность получения пациентом всех трех доз вакцины без ущерба эффективности (15).
- В случае недостаточного ответа (уровень антител менее 10 МЕ/л) рассматривают вопрос о ревакцинации.
- Ревакцинация двойной дозой вакцины через 3-4 вакцинальных интервала (месяцы 0, 1, 6 и 12) может повысить частоту ответа на вакцинацию против гепатита В (16).
- Пациентов с отсутствием сероконверсии после вакцинации и сохранением риска заражения ВГВ следует обследовать на гепатит В ежегодно.
- Пациентов с антителами к HBcAg и отсутствием антител к HBsAg следует обследовать на антитела к HBsAg через 2-4 недели после первой вакцинации. При достаточном ответе (уровень антител к HBsAg >10 МЕ/л) дальнейшую вакцинацию можно не проводить.
- Вакцинация также показана лицам без маркеров ВГВ-инфекции, имеющим бытовые или сексуальные контакты с инфицированными ВГВ.

6. Взаимное влияние ВИЧ-инфекции и гепатита В

6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование гепатита В

- У ВИЧ-инфицированных ВГВ-инфекция встречается чаще и сопровождается более тяжелым поражением печени.
- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ активность некровоспалительного процесса в печени выражена в целом слабее, но более высокая репликация ВГВ приводит к более тяжелому фиброзу печени, повышенному (в 4,2 раза) риску цирроза и более быстрому развитию терминальной стадии поражения печени.
- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, особенно имеющих очень низкое число лимфоцитов CD4, повышен риск смерти от гепатита и связанных с ним заболеваний.
- ВИЧ-инфекция служит фактором риска реактивации гепатита В у пациентов с антителами к HBsAg, особенно при наличии тяжелого иммунодефицита.

6.2. Влияние ВГВ на прогрессирование ВИЧ-инфекции

- Большинство клинических исследований, в которых изучалось влияние ВГВ на течение ВИЧ-инфекции, а в качестве маркера хронического гепатита В рассматривался HBsAg, не смогли установить какого-либо влияния ВГВ на

прогрессирование ВИЧ-инфекции.

- Однако у пациентов, получающих АРТ, повышен риск гепатотоксичности, а также риск реактивации воспалительного процесса в печени при прекращении противовирусной терапии ВГВ- и ВИЧ-инфекции.

II. Выявление ВГВ и ВИЧ

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

1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статус

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть обследованы на:

- HBsAg (наличие HBsAg в течение не менее 6 месяцев указывает на хронический гепатит В)
- Антитела к ядерному антигену ВГВ (IgG-антитела к HBcAg) и антитела к HBsAg.

У HBsAg-положительных пациентов следует провести количественный тест на ДНК ВГВ и тест на антитела к вирусу гепатита D (ВГО).

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

1.2. Оценка тяжести гепатита В

Для принятия решения о лечении гепатита необходимо дальнейшее обследование, направленное на углубленную лабораторную и клиническую диагностику.

1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени

Признаки и симптомы поражения печени имеют в целом низкую диагностическую чувствительность и специфичность, но выявлять их необходимо. Наличие клинических признаков цирроза может сыграть решающую роль в выборе тактики лечения у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. На цирроз печени могут указывать следующие клинические признаки и данные лабораторных исследований:

- увеличение и морфологические изменения печени, нередко в сочетании с характерным сглаживанием сигнала от печеночной вены при ультразвуковой доплерографии;
- признаки портальной гипертензии (печеночная энцефалопатия, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленные варикозным расширением вен пищевода, спленомегалия, асцит);
- сосудистые звездочки, ладонная эритема и пальцы в виде барабанных палочек (чаще при алкогольном циррозе печени, а не вирусном);
- желтуха, отеки, склонность к кровотечениям;

- обратное соотношение АсАТ/АлАТ, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, снижение уровня сывороточного альбумина.

Простой и удобный способ оценки прогноза у пациентов с циррозом печени заключается в применении в классификации Чайлда-Пью (см. табл. 2). Шкала позволяет оценить тяжесть цирроза и прогнозировать выживаемость.

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

Таблица 2. КЛАССИФИКАЦИЯ Чдйлдд-Пью			
Клинические биохимические параметры	и Баллы		
	1	2	3
Билирубин	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2-3 мг/дл (34-50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Альбумин	>3,5 г/дл	2,8-3,5 г/дл	<2,8 г/дл
Асцит	Отсутствует	Умеренный ³	Тяжелый/ рефрактерный ^б
Энцефалопатия ^с	Отсутствует	Умеренная (стадия III-IV)	Тяжелая (стадия III-IV)
Протромбиновое время ¹¹	>60%	40-60%	<40%

³ Поддается лечению.

^б Плохо поддается лечению.

^с Согласно Уэст-Хейвенским критериям.

^д В некоторых европейских странах заменено на международное нормализованное отношение (МНО): МНО <1,70 = 1 балл; 1,71-2,20 = 2 балла; >2,20 = 3 балла по шкале Чайлда-Пью.

Также для оценки прогноза часто применяют шкалу MELD — Model for End-stage Liver Disease (Модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени), которая позволяет прогнозировать выживаемость для различных групп больных с тяжелым поражением печени. Шкала MELD основана на трех широкодоступных лабораторных показателях: международном нормализованном отношении (МНО), уровне сывороточного креатинина и билирубина. Показатель подсчитывается по формуле: MELD-3,8 (ln сывороточного билирубина (мг/дл)) + 11,2 (ln МНО) + 9,57 (ln сывороточного креатинина (мг/дл)) + 6,4 (24). Онлайн-система определения прогноза по шкале MELD доступна по ссылке: www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html.

У ВИЧ-инфицированных пациентов прогностическое применение показателей по шкалам Чайлда-Пью и MELD ограничено из-за широкого использования ингибитора протеазы (ИП) атазанавира, который вызывает повышение уровня билирубина более чем у 30% пациентов. Гипербилирубинемия также наблюдается почти у 25% пациентов, принимающих индинавир.

1.2.2. Активность сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ)

- В норме активность АлАТ составляет менее 19 МЕ/л у женщин и менее 31 МЕ/л у мужчин.

- Предпочтительно определять активность АлАТ несколько раз, т.к. этот показатель подвержен сильным колебаниям.
- Повышенная активность АлАТ свидетельствует о воспалительном процессе в печени или другом поражении гепатоцитов.
- При прогрессировании поражения печени активность АлАТ может быть нормальной, особенно у HBeAg-негативных и коинфицированных ВИЧ пациентов.
- Активность ферментов печени следует измерять регулярно; при нормальной активности АлАТ — 1 раз в 3-6 месяцев. Если аномальная активность ферментов печени сохраняется хотя бы 3 месяца, рассматривают вопрос о лечении гепатита.

1.2.3. Определение HBeAg

- Независимо от активности АлАТ, у HBeAg-положительных пациентов почти всегда наблюдается высокий уровень ДНК ВГВ.
- У HBeAg-негативных пациентов также возможно прогрессирование поражения печени.
- В условиях ограниченных возможностей приоритетным является определение уровня ДНК ВГВ.

1.2.4. Уровень ДНК ВГВ

- Результаты измерений следует выражать в международных единицах (МЕ) на 1 миллилитр (1,0 МЕ/мл = 5,4-5,8 копий/мл в зависимости от метода измерения), используя стандартизованную ВОЗ количественную единицу для ДНК ВГВ, а также в десятичных логарифмах (\log_{10}) МЕ/ мл для точной оценки исходного уровня ДНК ВГВ и его существенных изменений в ходе лечения.
- Если первоначальный уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, особенно у пациентов с повышенной активностью АлАТ или другими признаками поражения печени, проводят повторные измерения уровня ДНК ВГВ не реже двух раз в год, т.к. у таких пациентов возможны большие колебания этого показателя.
- Разные методы определения уровня ДНК ВГВ дают разные абсолютные результаты, поэтому основанные на них показания к лечению могут быть только ориентировочными.
- 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 при первичном обследовании обнаружены только антитела к HBeAg, возможно наличие латентной ВГВ-инфекции (см. табл. 3). Латентная ВГВ-инфекция обычно диагностируется при выявлении низкого уровня ДНК ВГВ, определяемого очень чувствительными методами, в отсутствие HBeAg. 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 (27).
- Пациенты с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В отличаются от

неактивных носителей ВГВ уровнем ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (или >104 копий/мл), повышенной активностью АлАТ и некрвоспалительным процессом в печени. В отличие от них, у неактивных носителей ВГВ уровень ДНК ВГВ обычно низкий или неопределяемый.

Таблица 3. Классификация хронической ВГВ-инфекции на основе лабораторных данных

	HBsAg HBsAg	Антитела к HBcAg	Антитела к HBeAg к HBeAg	Антитела	ДНК ВГВ
Хронический активный гепатит В					
НBeAg-положительные пациенты	+	-	+	+	-
НBeAg-негативные пациенты³	+	-	+	-	+
Латентная ВГВ-инфекция	-	-	+		+b
Неактивное носительство ВГВ	+	-	+	-	+

Штаммы ВГВ с мутацией в пре-С области.

Выявляется только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

1.2.5. УЗИ и другие исследования

Ультразвуковое исследование печени (УЗИ) (желательно с доплерографией) может выявить:

- цирроз: нарушение морфологии печени и сглаживание сигнала от печеночной вены при доплерографии;
- стеатоз: гиперэхогенность печени;
- ранние стадии ГЦК: единичный узел или (реже) множественные. По возможности у пациентов с циррозом печени также проводят;
- определение уровня сывороточного альфа-фетопротеина и УЗИ печени каждые 6 месяцев для раннего выявления ГЦК;
- эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта для выявления варикозного расширения вен пищевода (риск кровотечения) в момент постановки диагноза и раз в 1-2 года в дальнейшем.

При наличии выраженного варикозного расширения вен пищевода рекомендуется профилактика кровотечений некардиоселективными Р-адреноблокаторами. Чаще всего назначают пропранолол в дозе, позволяющей снизить частоту сердечных сокращений не менее чем на 25-30% (может потребоваться доза 40-160 мг/сут) (28).

Хотя цирроз является важным фактором риска развития ГЦК, у пациентов с ВГВ-инфекцией ГЦК может развиваться и в отсутствие цирроза. В связи с этим регулярное обследование на предмет ГЦК также показано пациентам с ВГВ-инфекцией и высоким риском ГЦК (семейным анамнезом ГЦК или заражением ВГВ в перинатальном периоде или раннем детстве).

1.2.6. Гистологическое исследование

Биопсия печени имеет ряд преимуществ, в том числе:

- широкая доступность;
- возможность выявления некроза, воспаления и фиброза;
- возможность исключения других причин поражения печени (оппортунистические инфекции, токсическое действие лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, неалкогольный стеатоз и т.д.);
- возможность обследования пациентов с ВГВ/ВИЧ-коинфекцией и стабильно нормальной активностью АлАТ, у которых может наблюдаться тяжелый фиброз печени.

Активность воспаления и стадия фиброза — две основных гистологических характеристики, включенные в предложенные классификации хронического гепатита. Интерпретация результатов биопсии печени по шкале Metavir (см. табл. 4 (а, в)) имеет высокую воспроизводимость оценок фиброза и несколько меньшую воспроизводимость оценок активности воспаления. Стадия фиброза и активность воспаления коррелируют друг с другом у 2/3 пациентов.

Таблица 4 (а, в).		Классификация METAVIR: оценка Активности воспаления и тяжести фиброза		
Таблица 4а		Внутридольковый некроз		
Активность (А)		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный	A2	A2	A3
	Выраженный	A3	A3	A3

A0 = отсутствие гистологической активности; A1 = минимальная активность; A2 = умеренная активность; A3 = выраженная активность.

Таблица 4в
Фиброз (F)
F0: нет фиброза
F1: портальный фиброз
F2: перипортальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы и порто-портальный мостовидный фиброз
F4: цирроз

Не инвазивные методы оценки тяжести фиброза, такие как эластография печени (FibroScan™) и определение сывороточных маркеров фиброза, хорошо коррелируют с гистологической оценкой цирроза и фиброза <F2 (30-32). Если эти методы доступны, они могут заменить биопсию печени. При фиброзе F2 и F3 корреляция результатов биопсии печени и неинвазивных методов слабее, поэтому у пациентов с такими промежуточными показателями рассматривают вопрос о проведении биопсии, если ее результаты повлияют на выбор дальнейшего лечения (см. ниже).

Определение большинства сывороточных маркеров фиброза — относительно дорогостоящая процедура и в повседневной клинической практике не используется. Однако два индекса фиброза, основанные на обычных тестах, FIB-4 (основан на активности АлАТ, АсАТ, числе тромбоцитов и возрасте пациента) и APRI (соотношение АсАТ и числа тромбоцитов) показали хорошую корреляцию с циррозом и фиброзом <F2 у пациентов с ВГВ-инфекцией, однако у пациентов с ВГВ/ВИЧ-коинфекцией не валидированы.

Пороговые значения плотности печени для диагностики фиброза и цирроза по результатам эластографии могут отличаться от значений, применяемых при хроническом гепатите С.

В разделе III приведены два алгоритма диагностики ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также схемы лечения пациентов с коинфекцией.

1.2.7. Клинические ситуации, не требующие гистологического исследования

Для принятия решения о начале лечения ВГВ-инфекции гистологическое исследование необходимо проводить не у всех пациентов.

В частности, без биопсии можно обойтись в следующих случаях:

- если клинические признаки и/или лабораторные показатели указывают на цирроз печени;
- если число лимфоцитов CD4 <350 клеток/мкл, либо имеются клинические проявления ВИЧ-инфекции и показания к АРТ (см. табл. 6);
- если клинических симптомов цирроза нет, число лимфоцитов CD4 >350 клеток/мкл, активность АлАТ повышена и уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (или обнаружен HBeAg в отсутствие возможности определить уровень ДНК ВГВ).

2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

2.1. Психические расстройства

- Психические расстройства не являются противопоказанием к лечению ВГВ-инфекции.
- Пациенты, нуждающиеся в лечении интерфероном (ИФН), должны быть обследованы на предмет наличия психических расстройств. Пациентам с острыми психическими расстройствами ИФН не назначают. Пациентам со среднетяжелой и тяжелой депрессией лечение ИФН откладывают до улучшения состояния. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС риск депрессии при лечении

ИФН и эфавирензом такой же, как у пациентов, получающих только ИФН .

2.2. Злоупотребление алкоголем

Оценка потребления алкоголя - важная часть обследования (см. Протокол 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией, 2007», Приложение 3).

- Употребление большого количества алкоголя (>50 г/сут в пересчете на чистый спирт) способствует развитию фиброза печени независимо от других факторов. Это количество соответствует пяти или более стандартным порциям алкоголя в сутки (одна порция соответствует 330 мл пива, 150 мл вина или 38 мл крепких напитков и содержит примерно 10 г чистого спирта). Признаки алкогольного поражения печени можно выявить при биопсии.
- По имеющимся данным, повреждающее действие больших доз алкоголя (>80 г/сут) и хроническая ВГВ- и ВГС-инфекция взаимно усиливают друг друга (синергизм) (37)
- Алкоголь усиливает репликацию ВГВ, ускоряет прогрессирование фиброза и поражения печени при гепатитах В и С, а также ухудшает ответ на лечение гепатита и приверженность к нему (особенно если дозы потребления алкоголя превышают 50 г/сутки).
- Постоянное употребление алкоголя в больших количествах считается противопоказанием к лечению ИНФ, поскольку известно, что такие пациенты плохо соблюдают назначения врача, а побочные эффекты ИНФ делают приверженность лечению еще более труднодостижимой (38).
- Чтобы пациент прекратил употреблять алкоголь или сократил его количество до 10 г/сут и менее, необходимо обеспечить его психологической, социальной и медицинской поддержкой.

2.3. Потребление наркотиков

- Заместительная терапия опиоидами не является противопоказанием к лечению вирусного гепатита.
- Вопрос о лечении ВГВ-инфекции у активных потребителей наркотиков должен рассматриваться индивидуально (см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь, 2007»).
- Таким пациентам необходима комплексная психологическая и социальная помощь.

2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

Обследование на предмет сопутствующих заболеваний и состояний должно включать подробный сбор анамнеза с особым вниманием к факторам, ускоряющим прогрессирование поражения печени, обследование на другие вирусные болезни печени, туберкулез (см. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией, в печати») и тест на беременность (см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, обновленная версия, 2011г»).

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

Всем пациентам с ВГВ-инфекцией необходимо предлагать тестирование на ВИЧ и консультирование, поскольку эти инфекции имеют общие пути передачи и ВИЧ ускоряет прогрессирование гепатита В. Кроме того, многие пероральные препараты, которые сегодня применяются для лечения гепатита В, активны также и против ВИЧ, и если их использовать в виде монотерапии гепатита, дальнейший выбор препаратов для лечения ВИЧ-инфекции сужается. Медицинские работники должны объяснить пациентам причины, по которым им следует пройти тестирование на ВИЧ, и важность тестирования для правильного лечения. При этом пациент имеет право отказаться от тестирования на ВИЧ.

Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать:

- получение устного согласия на проведение теста;
- серологическое тестирование (обычно иммуноферментный анализ (ИФА) и/или экспресс-тест) на антитела к ВИЧ; при положительном результате проводят подтверждающее исследование методом иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование независимо от результата теста, включая информирование о способах снижения поведенческого риска передачи инфекции.

У ВИЧ-инфицированных пациентов требуется дальнейшее клиническое обследование для разработки тактики лечения коинфекции. Подробная информация представлена в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, обновленная версия, 2011г.*».

III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Наблюдения показывают, что у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ или ВГС/ВИЧ фиброз печени прогрессирует быстрее, хотя данные о различиях в скорости прогрессирования фиброза при относительно высоком числе лимфоцитов CD4 (>350 клеток/мкл) ограничены (18). Однако поскольку некоторые препараты для лечения гепатита В используются и для лечения ВИЧ-инфекции, а выбор препаратов для лечения гепатита В без риска отбора штаммов ВИЧ с мутациями устойчивости невелик, у всех пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и признаками активного поражения печени ВОЗ рекомендует начинать АРТ при любом уровне лимфоцитов CD4(см. ниже).

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

Эти пациенты имеют следующий статус:

- число лимфоцитов CD4 >350 клеток/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- легкое или непрогрессирующее течение ВГВ-инфекции (уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл; нормальная активность АЛАТ; при биопсии, если она проводилась, признаки существенного поражения печени не обнаружены).

Поскольку потребности в неотложном лечении нет, ограничиваются тщательным наблюдением за пациентом, которое должно включать:

- определение числа лимфоцитов CD4 каждые 3-6 месяцев;
- клинический мониторинг симптоматики ВИЧ-инфекции каждые 3-6 месяцев;
- у пациентов с неактивной ВГВ-инфекцией — измерение активности АлАТ каждые 3-6 месяцев (реактивация инфекции возможна даже после многолетней ремиссии).

2. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении гепатита В

Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ нуждаются в лечении гепатита В в следующих случаях:

- при наличии HBeAg и/или если уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (при наличии цирроза - при любом уровне ДНК ВГВ), а также если повышена активность АлАТ либо гистологически подтверждена активность болезни (оценка по шкале Metavir >A2 и/или >F2) у пациентов с нормальной активностью АлАТ;
- если оценка по шкале Metavir (по результатам биопсии или неинвазивным маркерам) >A2 и/или >F2 - у пациентов с уровнем ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл и повышенной активностью АлАТ (см. также раздел 2.2.1, Алгоритм 1).

2.1. Противовирусные препараты для лечения гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Поскольку большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности противовирусных препаратов при гепатите В проводилось у пациентов с ВГВ-моноинфекцией, рекомендации по лечению и мониторингу пациентов с коинфекцией ВГВ/ ВИЧ основаны на результатах исследований как коинфекции ВГВ/ВИЧ, так и моноинфекции ВГВ. Перечень препаратов, доступных для лечения гепатита В, приведен в табл. 5

Таблица 5. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ для ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В		
Препарат	Доза	Активность против ВИЧ
Интерферон (ИФН)-α2b	5 млн ед в сутки или 10 млн ед 3 раза в неделю подкожно в течение 16-48 недель (см. текст)	Есть ^a
ПЕГ-ИФН-α2a	180 мкг 1 раз в неделю подкожно в течение 48 недель	Есть ^a
Адефовир	10 мг x 1 раз в сутки	Нет ^c
Энтекавир	0,5 мг x 1 раз в сутки (при устойчивости к ламивудину 1,0 мг/сут)	Есть ^b
Эмтрицитабин ^{h*1}	200 мг x 1 раз в сутки	Есть ^b
Ламивудин	300 мг x 1 раз в сутки ^e	Есть ^b
Телбивудин	600 мг x 1 раз в сутки	Нет*
Тенофовир	300 мг x 1 раз в сутки	Есть ^b

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

b 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.

c Адефовир в высоких дозах активен против ВИЧ, но не активен в дозах, в которых он применяется для подавления только репликации ВГВ.

d Не одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для лечения гепатита В.

e При ВГВ-моноинфекции доза ламивудина составляет 100 мг 1 раз в сутки.

f Есть сообщение об активности против ВИЧ (40), но другие данные это не подтвердили).

2.1.1. ИФН и ПЕГ-ИФН

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ стойкий ответ на лечение ИФН или ПЕГ-ИФН достигается редко, поэтому в качестве терапии первого ряда при ВГВ-инфекции эти препараты не рекомендуются.

ИФН и ПЕГ-ИФН более эффективны при инфекции, вызванной ВГВ генотипа А, чем ВГВ генотипа D. Также эффективность этих препаратов выше у пациентов с HBeAg, активностью АлАТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, и низким уровнем ДНК ВГВ.

Доза ПЕГ-ИФН-α2a:

- 180 мкг в неделю в течение 48 недель, независимо от наличия HBeAg и антител к нему.

Доза ИФН-а2b:

- для HBeAg-положительных: 10 млн ед подкожно 3 раза в неделю или 5 млн ед 1 раз в день в течение 4-6 месяцев;
- для HBeAg-отрицательных: 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 печеночной 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.

2.1.2. Адефовир

Адефовир — нуклеотидный аналог, который у пациентов с ВГВ-моноинфекцией за 48 недель лечения снижает уровень ДНК ВГВ в среднем на 3,5 log копий/мл, однако уступает в активности тенофовиру (48). Накоплено много данных об успешном применении адефовира у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, при которых ВГВ устойчив к ламивудину. Только в одном исследовании лечение продолжалось более 48 недель; в этом исследовании у 25% пациентов достигнут неопределяемый уровень ДНК ВГВ (400 копий/мл) к 144-й неделе; при этом всплесков реактивации вируса и мутаций устойчивости к адефовиру не наблюдалось. Однако в другом исследовании, в котором HBeAg-отрицательные пациенты с гепатитом В получали монотерапию адефовиром на протяжении до 240 недель, кумулятивный риск развития устойчивости к адефовиру составил 20% .

В высоких дозах адефовир активен против ВИЧ, но не активен в дозах, применяемых для подавления репликации ВГВ.

Дозу адефовира корректируют в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

- при СКФ 30-49 мл/мин доза составляет 10 мг каждые 48 ч;
- при СКФ < 30 мл/мин доза составляет 10 мг каждые 72 ч;
- если пациент находится на гемодиализе, доза составляет 10 мг каждые 7 дней после диализа

Противопоказания: беременность и кормление грудью (ограничен опыт применения препарата).

2.1.3. Энтекавир

Энтекавир — аналог гуанозина, обладающий высокой активностью против ВГВ, однако при лечении им возможен отбор штаммов ВИЧ с мутациями устойчивости (M184V) (54). 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 (ограничен опыт применения препарата).

2.1.4. Ламивудин

Ламивудин — нуклеозидный 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.

2.1.5. Эмтрицитабин

Эмтрицитабин — нуклеозидный аналог, сходный с ламивудином по структуре, эффективности и профилю устойчивости. Он одобрен FDA для лечения ВИЧ-инфекции, но не одобрен для лечения гепатита В. Комбинированный препарат эмтрицитабина и тенофовира с фиксированной дозировкой (Трувада) во многих руководствах 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.

2.1.6. Телбивудин

Телбивудин — относительно новый нуклеозидный аналог, более активный против ВГВ, чем ламивудин и адефовир, однако его эффективность ограничена высокой частотой

развития устойчивости (25% к 24-му месяцу у пациентов с ВГВ-моноинфекцией), перекрестной с ламивудином или эмтрицитабином, но не с адефовиrom. Опыт применения этого препарата при коинфекции ВГВ/ВИЧ пока ограничен. Сообщалось об активности препарата против ВИЧ у пациента с ВГВ/ВИЧ-коинфекцией, однако другие данные такую активность не подтвердили. В связи с высоким риском устойчивости монотерапия телбивудином не рекомендуется.

2.1.7. 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. Комбинированные препараты тенофовира с эмтрицитабином или ламивудином с фиксированной дозировкой во многих руководствах рекомендуются в качестве нуклеозидной/нуклеотидной основы схем АРТ первого ряда. Хотя использование тенофовира связано с повышенным риском нефротоксичности, его можно назначать пациентам с нарушенной функцией почек, скорректировав дозу:

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

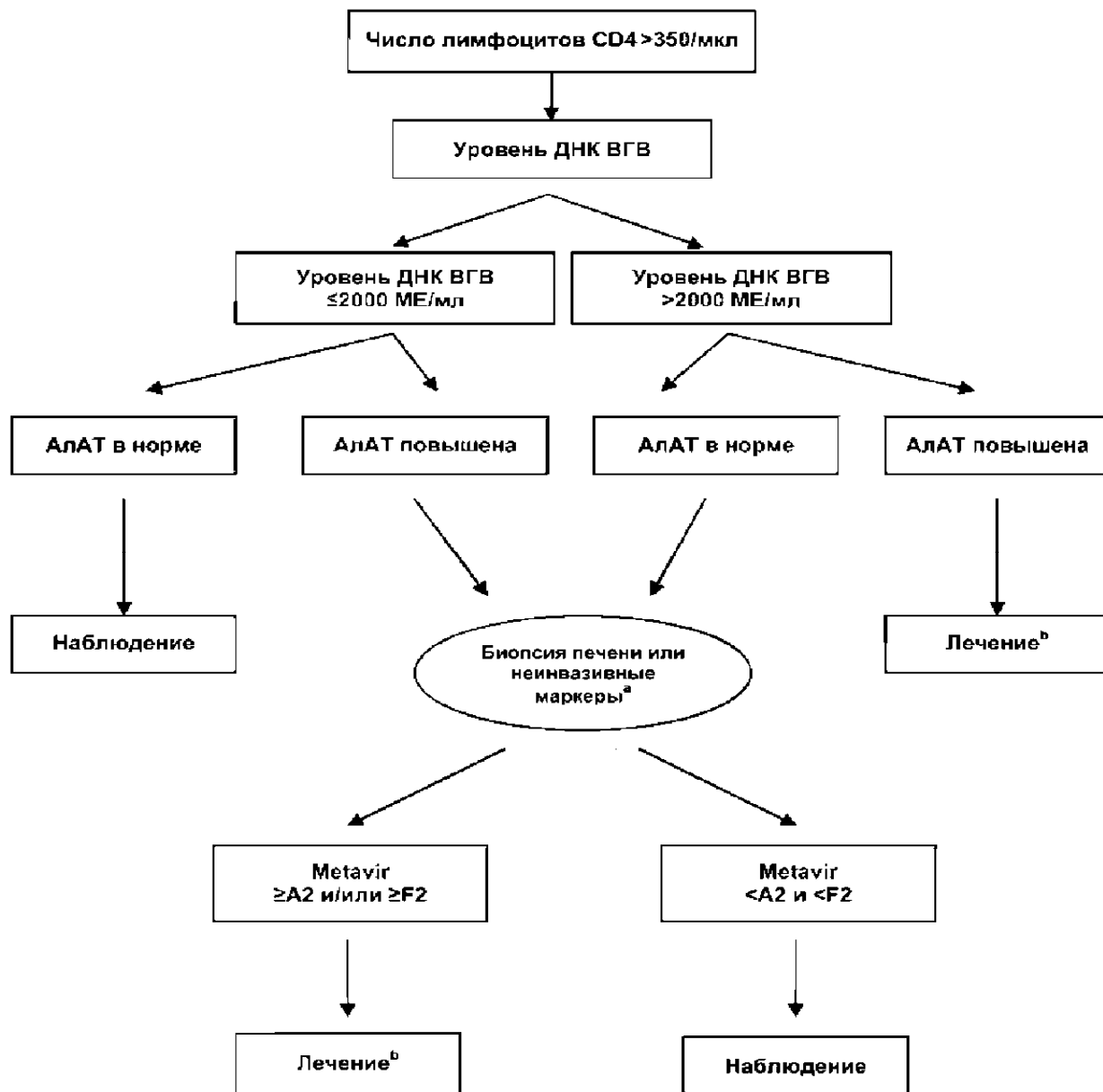
2.2. Алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов

АРТ рекомендуется всем пациентам с числом лимфоцитов CD4 <350 клеток/мкл, независимо от наличия или отсутствия у них показаний к лечению ВГВ-инфекции. Схема АРТ должна включать два препарата, активных против ВИЧ, и ВГВ. Желательно, чтобы это были тенофовир и эмтрицитабин или ламивудин (см. табл. 6). У пациентов с числом лимфоцитов CD4 >350 клеток/мкл раннее начало АРТ целесообразно, если есть показания к лечению ВГВ-инфекции (см. Алгоритмы 1 и 2, а также табл. 6).

2.2.1. Алгоритм 1

Этот алгоритм опирается на уровень ДНК ВГВ (в отсутствие клинически выраженного цирроза печени). См. Рис 3.

Рисунок 3. АЛГОРИТМ 1



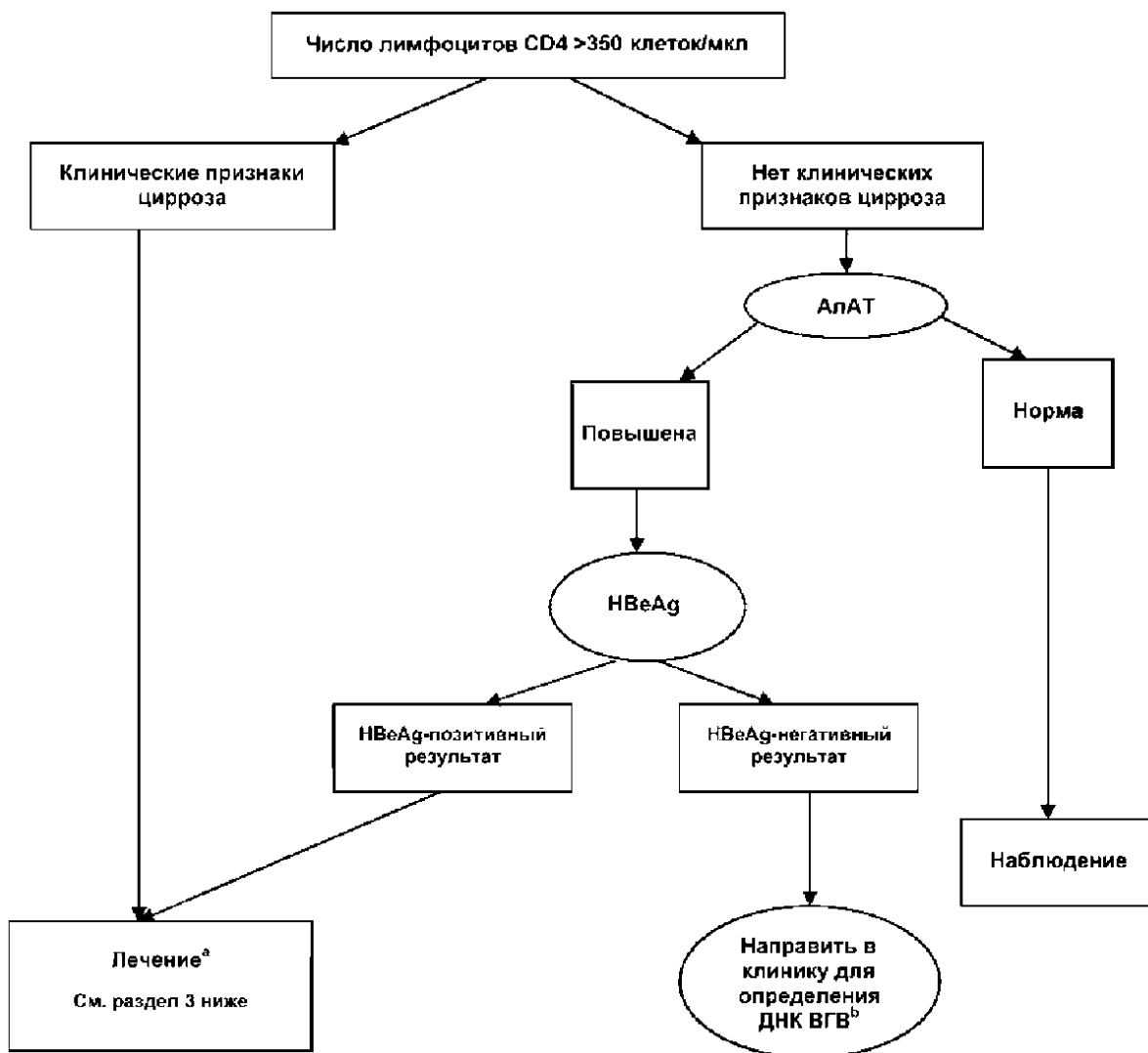
^а Неинвазивные маркеры: сывороточные маркеры фиброза и/или ультразвуковая эластография печени (FibroScan).

^б Рекомендуется раннее начало АРТ (включая тенофовир + эмтрицитабин или ламивудин). Если АРТ недоступна, можно рассмотреть назначение ПЕГ-ИФН или адефовира.

2.2.2. Алгоритм 2

Второй алгоритм основан на результатах клинического обследования и предназначен в первую очередь для случаев, когда нет возможности измерить уровень ДНК ВГВ. Этот алгоритм позволяет выявить тех пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении гепатита В и у которых решение о лечении можно принять без определения уровня ДНК ВГВ (т.е. пациентов с клинически выраженным циррозом, а также пациентов без признаков цирроза, но имеющих повышенную активность АлАТ и положительный тест на HBeAg). Однако пациентов с подозрением на HBeAg-негативный хронический гепатит В (отсутствие HBeAg при повышенной активности АлАТ) следует направлять в специализированные медицинские центры для определения уровня ДНК ВГВ и выбора подходящего курса лечения.

Рисунок 4. АЛГОРИТМ 2



^a Рекомендуется раннее начало АРТ (использовать схемы, которые содержат тенофовир + эмтрицитабин или ламивудин). Если АРТ недоступна, можно рассмотреть назначение ПЕГ-ИФН или адефовира. ^b Направление на дальнейшее обследование и тактика в соответствии с алгоритмом 1.

2.2.3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и клиническими проявлениями цирроза или декомпенсированного цирроза

- Все пациенты с циррозом печени и определяемым уровнем ДНК ВГВ должны получать лечение ВГВ-инфекции. 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. ИНФ противопоказан пациентам с декомпенсированным заболеванием печени в связи с плохой переносимостью.
- У пациентов с циррозом необходимо каждые 6 месяцев определять уровень сывороточного альфа-фетопротеина и проводить УЗИ печени для раннего выявления ГЦК. Также рекомендуется обследовать этих пациентов на варикозное расширение вен пищевода при первичной постановке диагноза и с интервалом в 1-2 года в дальнейшем.
- Может потребоваться коррекция дозы антиретровирусных (АРВ) препаратов, метаболизирующихся в печени. Не следует назначать ставудин и диданозин. Схемы с ИП требуют тщательного мониторинга (см. рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов у пациентов с терминальной стадией заболевания печени в Протоколе 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией, 2007»).
- При терминальной стадии заболевания печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ требуются те же меры по лечению асцита, гепаторенального синдрома, кровотечений из варикозно расширенных вен, печеночной энцефалопатии и других проявлений печеночной декомпенсации, что и у не инфицированных ВИЧ пациентов с ВГВ-инфекцией.
- У пациентов с выраженным или декомпенсированным циррозом печени расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта дает завышенную оценку СКФ. Рекомендуется подсчитывать среднее арифметическое уровня мочевины и клиренса креатинина или инулина.

Таблица 6. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЧАЛУ АРТ у ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВГВ/ВИЧ	
Число лимфоцитов	Рекомендации 4
<350 клеток/мкл	АРТ рекомендуется независимо от наличия или отсутствия показаний к лечению гепатита В. Желательно, чтобы схема АРТ включала 2 препарата с двойной активностью — и против ВГВ, и против ВИЧ (для пациентов с числом лимфоцитов CD4 <200 клеток/ мкл и пациентов с циррозом это обязательное условие).
>350 клеток/мкл	Рекомендуется раннее начало АРТ, если есть показания к лечению гепатита В (см. Алгоритмы 1 и 2). Желательно, чтобы схема АРТ включала 2 препарата с двойной активностью (и против ВГВ, и против ВИЧ). Предпочтительно, если это будут тенофовир и эмтрицитабин или ламивудин. У пациентов с гепатитом В, требующим лечения, если нет возможности назначить 2 препарата с двойной активностью, рекомендуется назначить тенофовир (предпочтительно) или ламивудин или эмтрицитабин (альтернатива) как часть АРТ. Если тенофовир недоступен и в составе АРТ назначены только ламивудин или эмтрицитабин, решают вопрос о назначении адефовира как второго препарата для подавления ВГВ. Если лечения гепатита В не требуется, рекомендуется полностью отказаться от применения препаратов с двойной активностью в составе АРТ. Если есть показания к лечению гепатита В, но АРТ недоступна или пациент отказывается от нее, можно рассмотреть вопрос о назначении ИФН/ПЕГ-ИФН или адефовира.

В случае начала лечения этими препаратами требуется тщательно наблюдать за уровнем ДНК ВГВ на предмет первичного отсутствия ответа на лечение, частичного вирусологического ответа (при лечении адефовиром) и вирусологической неудачи лечения (при лечении ИФН или ПЕГ-ИФН), а также всплесков репликации вируса (см. раздел 3.1.1), т.к. в этих случаях лечение нужно прекратить (ИФН/ПЕГ-ИФН) и/или изменить (адефовир).

2.2.4. Схемы АРТ первого ряда

Выбор АРВ-препаратов для лечения ВИЧ-инфекции в различных клинических ситуациях подробно обсуждается в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, обновленная версия, 2011г.». У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ выбор лечения усложняется в связи с потребностью в препаратах с двойной противовирусной активностью и возможным ухудшением переносимости лечения в связи с нарушением функции печени. В табл. 7 приведены схемы АРТ первого ряда и их компоненты для пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ с указанием предпочтительных и альтернативных вариантов.

Таблица 7. СХЕМЫ АРТ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВГВ/ВИЧ				
	Схема АРТ	НИОТ-компонент	ННИОТ-компонент	ИП/р-компонент
Предпочтительная	2 НИОТ + 1	Тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин) ^а	Эфавиренз	Лопинавир/р или атазанавир/р ^б
Альтернативная	2 НИОТ + ИП/р	(Абакавир зидовудин ^с + (ламивудин или эмтрицитабин) ^с	или Невирапин ¹	Дуранавир/р

а Эмтрицитабин эквивалентен ламивудину и доступен в качестве комбинированного препарата с тенофовиром. б Атазанавир вызывает повышение уровня билирубина в крови более чем у 30% пациентов, но не влияет на активность печеночных ферментов и другие биохимические показатели функции печени (25).

с Если тенофовир не переносится пациентом (или недоступен), для лечения ВИЧ-инфекции можно применять любой из этих препаратов. Однако поскольку они не активны против ВГВ, в схему терапии обязательно должны входить ламивудин или эмтрицитабин. Также рекомендуется назначать еще один препарат, активный против ВГВ, независимо от его активности против ВИЧ (выбор препаратов — см. табл. 5).

д У пациентов без нарушения функции печени вместо эфавиренза можно назначить невирапин при условии тщательного мониторинга. У женщин с числом лимфоцитов >250 клеток/мкл и у мужчин с числом лимфоцитов >400 клеток/мкл требуется осторожность и особенно тщательный мониторинг

2.2.5. Схемы АРТ второго ряда

Выбор АРВ-препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов с вирусологической неудачей подробно обсуждается в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, обновленная версия, 2011г.». 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 лечения препаратами двойного действия, входившими в схему первого ряда в составе схемы второго ряда. Эти препараты могут быть добавлены к схеме АРТ второго ряда (теперь исключительно для подавления репликации ВГВ), если они сохраняют активность против ВГВ.

2.2.6. 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% (60).
- Развитие устойчивости к ламивудину проявляется всплесками повышенной активности АлАТ.
- При подозрении на устойчивость к ламивудину первым шагом должно быть исследование чувствительности. Если такое исследование недоступно, о развитии устойчивости может свидетельствовать повышение вирусной нагрузки ВГВ более чем на 1 log у приверженного лечению пациента, принимающего ламивудин (61).
- При наличии устойчивости к ламивудину рекомендуется добавить к схеме АРТ тенофовир или заменить на тенофовир один НИОТ.
- 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.

3. Наблюдение и обследование пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

3.1. Ответ на лечение гепатита В

Положительным ответом на лечение считается:

- стойкая нормализация активности АлАТ;
- стойкое снижение уровня ДНК ВГВ (не менее чем на 1 log через 3 месяца лечения и неопределяемая вирусная нагрузка в течение 48 недель) (62);
- 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.

3.1.1. Мониторинг уровня ДНК ВГВ

См. табл. 8. Важно также учесть следующее:

- У пациентов с определяемым уровнем ДНК ВГВ, не получающих лечения гепатита В, уровень ДНК ВГВ следует определять каждые 6-12 месяцев.
- У пациентов, получающих лечение гепатита В (в том числе активные против ВГВ АРВ-препараты в составе АРТ), первичным отсутствием ответа на лечение считается снижение уровня ДНК ВГВ <1 log 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 ИФН или ПЕГ-ИФН, отсутствием вирусологического ответа считается уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл через 24 недели после начала лечения.
- 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 выше минимального уровня. Всплеск активности указывает на несоблюдение режима терапии или развитие устойчивости. По возможности следует провести исследование чувствительности.

3.1.2. Рекомендации по замене/модификации лечения гепатита В

- Для пациентов с числом лимфоцитов CD4 >500 клеток/мкл, получающие монотерапию гепатита В адефовиром: при первичном отсутствии ответа, частичном вирусологическом ответе или всплеске вирусной активности перейти на раннюю АРТ с включением в схему тенофовира и ламивудина или эмтрицитабина.
- Для пациентов с числом лимфоцитов CD4 >500 клеток/мкл, получающих ИФН или ПЕГ-ИФН для лечения гепатита В: при первичном отсутствии ответа, отсутствии ответа через 24 недели или всплеске вирусной активности прекратить лечение и начать АРТ с включением в схему тенофовира и ламивудина или эмтрицитабина.
- Пациентов, получающих тенофовир, в случае развития существенной токсичности для почек или костного мозга — перевести на энтекавир и внести соответствующие изменения в АРТ, чтобы обеспечить достаточное подавление ВИЧ.

3.1.3. Мониторинг активности АлАТ

- Активность АлАТ следует измерять через 1 и через 3 месяца и затем каждые 3 месяца на всем протяжении лечения; если лечения не требуется, проводить измерение 1 раз в 3-6 месяцев

У пациентов, получающих ингибиторы протеазы (ИП) и/или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), активность сывороточных аминотрансфераз следует определять 1 раз в месяц в первые 3 месяца лечения новой схемой АРТ. Затем для выявления лекарственной гепатотоксичности исследование проводят каждые 3 месяца.

Таблица 8.	МОНИТОРИНГ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ			
	До лечения начала лечения	Через 1 месяц после начала лечения	Через 3 месяца после лечения	Каждые 3 месяца начала лечения
АлАТ	х	х	х	х
ДНК ВГВ	х		х	х

3.2. Мониторинг и оценка АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

- Число лимфоцитов CD4 следует измерять 1 раз в 3-6 месяцев.
- Вирусную нагрузку ВИЧ следует измерять каждые 6 месяцев (если есть возможность).

Более подробную информацию можно найти в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, обновленная версия, 2011г.»

3.3. Мониторинг приверженности лечению

- Пациенту следует указать на необходимость постоянного регулярного приема препаратов для лечения гепатита В.
- Пациента необходимо проинформировать о побочных эффектах и токсичности препаратов для лечения гепатита В и ВИЧ-инфекции и порекомендовать ему незамедлительно обращаться к врачу для лечения проявлений токсичности.
- Если пациента не предупредить о возможных побочных эффектах, он может не сообщить о них врачу и пропускать прием препаратов, что снизит эффективность

лечения и увеличит риск развития устойчивости.

Более подробную информацию о мониторинге и поддержке приверженности лечению можно найти в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, обновленная версия, 2011г.».

3.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности

О риске побочных эффектов должен знать весь медицинский персонал, чтобы каждый сотрудник при необходимости мог вовремя дать нужные рекомендации и принять правильные меры. Гепатотоксичность — серьезный побочный эффект АРВ-препаратов, который может увеличить заболеваемость и смертность среди пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Тактика при гепатотоксичности во многом зависит от ее клинических проявлений, тяжести и патогенеза.

3.4.1. Восстановление иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Поражение печени при хронической ВГВ-инфекции в значительной степени является иммуноопосредованным процессом. При иммунодефиците, вызванном ВИЧ-инфекцией, воспалительный ответ в печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ ослабевает. Подавление репликации ВИЧ на фоне АРТ приводит к развитию синдрома восстановления иммунитета, при котором в первые несколько недель после начала АРТ развивается клинически выраженный гепатит. Обычно этот синдром наблюдается у пациентов с очень низким исходным числом лимфоцитов CD4 и/или очень высоким уровнем РНК ВИЧ до начала АРТ. Обычно этих симптомов удастся избежать, включив в схему АРТ препарат с двойной активностью (см. выше).

3.4.2. Лекарственная гепатотоксичность

- Частота гепатотоксичности в обсервационных исследованиях составляет 4,5-11,4%. Частота случаев 4-й степени тяжести составляет 2,6 на 100 человек в год.
- В большинстве исследований факторами риска гепатотоксичности были повышенная исходная активность АлАТ и коинфекция ВГС или ВГВ.
- Тяжелая гепатотоксичность (3-4-я степень), связанная с ННИОТ встречается относительно редко, но у пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС риск может быть существенно выше.
- Основные проявления токсичности невирапина — гепатотоксичность и реакция гиперчувствительности (сыпь); оба проявления могут быть тяжелыми и угрожать жизни. 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 клеток/мкл и у мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400 клеток/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.

- Гепатотоксичность возможна также при лечении НИОТ, особенно зидовудином, ставудином и диданозином, и может привести к тяжелому микростеатозу с лактацидозом (в исключительных случаях). Это потенциально тяжелое состояние с высокой смертностью; в случае клинически выраженного лактацидоза требуется немедленная замена гепатотоксичного препарата на другой АРВ-препарат с другим профилем токсичности.
- Гепатотоксичность отмечена также у ИП: ритонавира (в полной дозе), типранавира и дарунавира.
- В отсутствие других сопутствующих факторов тактика лечения зависит в основном от тяжести гепатотоксичности (см. табл. 9).
- 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 9. СТАНДАРТИЗОВАННАЯ ШКАЛА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ			
Степень токсичности	Повышение активности АлАТ и АсАТ относительно верхней границы нормы	Повышение исходного уровня	от
1	1,25-2,5 раза	1,25-2,5 раза	
2	2,6-5,0 раза	2,6-3,5 раза	
3	5,1-10,0 раза	3,6-5,0 раза	
4	>10,0 раз	>5,0 раз	

3.4.3. Лекарственная гепатотоксичность и противотуберкулезные препараты

У больных туберкулезом с ВГС или ВГВ-коинфекцией частота гепатотоксических реакций (59%) существенно выше, чем у пациентов без ВГС и ВГВ (24%).

- Часто используемые противотуберкулезные препараты, такие как изониазид, рифампицин и пиперазид, — гепатотоксичны.
- Нет необходимости корректировать дозу противотуберкулезных препаратов при печеночной недостаточности.
- 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 пиперазида возможно при продлении курса изониазида, рифампицина и этамбутола до 9 месяцев, при условии доступности определения чувствительности 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.

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

Предлагаемый минимум данных для сбора в медицинских учреждениях важен для разработки ключевых индикаторов доступности и эффективности лечения. Эти индикаторы помогут организаторам здравоохранения в принятии решений о способах повышения качества и доступности медицинских услуг для всех нуждающихся.

В каждом медицинском учреждении необходимо на регулярной основе (например, 1 раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число наблюдавшихся ВИЧ-инфицированных пациентов ("обратившихся за помощью") -при расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с ВГВ-коинфекцией (HBsAg-позитивных);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с ВГВ-коинфекцией (HBsAg-позитивных), у которых проведено тестирование на ВГО и выявлена ВГО-коинфекция;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом;
- число пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ с циррозом, подтвержденным клинически и с помощью биопсии или неинвазивных методов обследования;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом или циррозом, получавших:
 - АРТ с ламивудином или эмтрицитабином и/или тенофовиром;
 - АРТ без ламивудина или эмтрицитабина и/или тенофовира;
 - только лечение гепатита В (например, ИФН или адефовир);
- число пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом, обследованных на наличие варикозно расширенных вен пищевода, которым было предложено обследование на ГЦК;
- число умерших пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ (за указанный период времени) с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, например, несчастный случай, отравление наркотиками, суицид);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, вакцинированных против гепатита В.

Алгоритм выявления и ведения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ и ВГС

