

# Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных

## 1. Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных, гепатологи, инфекционисты и вирусологи до сих пор спорят о тактике ведения таких больных. Для анализа применяемых сегодня методов лечения и выработки настоящего документа была созвана Европейская согласительная конференция.

Организационный комитет наметил основные темы, а Независимая рабочая группа после двух дней докладов и обсуждений подвела итоги и подготовила резолюцию, содержащую ответы на следующие вопросы:

- необходимость лечения вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии;
- диагностика и оценка тяжести вирусного гепатита при ВИЧ-инфекции;
- применяемые лекарственные средства;
- показания к лечению и выбор времени для его начала;
- схемы лечения;
- наблюдение во время лечения;
- тактика при печеночной недостаточности;
- основные направления дальнейших исследований.

Резолюция готовилась так же, как готовятся аналогичные документы в Национальном институте здоровья, и содержит в краткой форме основные выводы и

Источник: Alfredo Alberti, Nathan Clumeck, Simon Collins, Wolfram Gerlich, Jens Lundgren, Giorgio Palù, Peter Reiss, Rodolphe Thiebaut, Ola Weiland, Yazdan Yazdanpanah, Stefan Zeuzem (Независимая рабочая группа Европейской согласительной конференции). Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-Infected Patients. *Journal of Hepatology* 2005; 42:615-624.

рекомендации Европейской согласительной конференции. В дальнейшем рекомендации будут опубликованы полностью, со всеми исходными данными и подтверждающими их сведениями. Кроме того, в приложении к *Journal of Hepatology* будут опубликованы статьи отдельных докладчиков. Предлагаемые рекомендации разбиты на классы в зависимости от их самостоятельности и обоснованности; при этом использована классификация Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями (табл. 1).

## 2. Общие сведения

В мире насчитывается около 370—400 млн носителей вируса гепатита В и свыше 180 млн носителей вируса гепатита С. Единство механизмов заражения вирусными гепатитами и ВИЧ повышает риск сочетания этих инфекций. Так, несколько миллионов ВИЧ-инфицированных в мире заражены гепатитом В или гепатитом С. Высокая распространенность гепатитов В и С среди ВИЧ-инфицированных отмечается в Европе: для гепатита С она составляет 40%, для гепатита В — 8%. На вероятность смешанной инфекции влияют этнические и географические факторы.

Основные пути передачи ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С — парентеральный (прежде всего в/в введение наркотиков), половой и вертикальный; в последнем случае риск заражения в порядке убывания распределяется следующим образом: гепатит В, ВИЧ-инфекция, гепатит С. Сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита В более характерно для гомосексуалистов, нежели для инъекционных наркоманов и людей с гетеросексуальной ориентацией. Постоянные половые партнеры носителей вируса гепатита С заражаются половым путем менее чем в 1% случаев, однако расчет частота передачи гепатита С половым путем среди гомосексуалистов. Если при гепатите В в 1 мл кро-

**Таблица 1.** Классы рекомендаций

Классы	
<b>Настоятельность рекомендаций</b>	
A	Настоятельно рекомендуется — веские доказательства эффективности и заметное клиническое улучшение
B	Рекомендуется — эффективность вероятна или не вызывает сомнений, но клиническое улучшение незначительное
C	Не рекомендуется для массового применения, но может использоваться в группах риска — данных об эффективности недостаточно ни для того, чтобы утвердить, ни для того, чтобы отвергнуть рекомендацию, либо осложнения (например, побочное действие препаратов, их взаимодействия) или затраты на лечение превосходят его пользу
D	Не рекомендуется — велика вероятность неэффективности или неблагоприятного исхода
E	Настоятельно не рекомендуется — бесспорные доказательства неэффективности или неблагоприятного исхода
<b>Обоснованность рекомендаций</b>	
I	По крайней мере одно рандомизированное контролируемое испытание
II	По крайней мере одно нерандомизированное клиническое испытание, когортные исследования или исследования «случай—контроль» (желательно проведенные разными исследователями), массовые обследования или исследования «до—после»
III	Мнения авторитетных специалистов или экспертных комиссий, основанные на клинических наблюдениях и других описательных исследованиях

ви содержится до  $10^8$ — $10^9$  средних инфицирующих доз, то при гепатите С — всего  $10^6$ . Возбудители гепатитов в отличие от ВИЧ устойчивы к высушиванию: вирус гепатита В сохраняет жизнеспособность дольше 7 суток, вирус гепатита С — несколько часов.

Больные, у которых обнаружены HBsAg или РНК вируса гепатита С, заразны.

Гепатиты В и С и вызванное ими повреждение печени — важные причины заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных.

ВИЧ-инфекция повышает вероятность хронизации гепатита В, тормозит выработку антител к HBeAg и HBsAg и ускоряет репродукцию вируса гепатита В, вероятно, за счет нарушения клеточного и гуморального иммунитета, как врожденного, так и приобретенного. При гепатите С ВИЧ-инфекция, особенно тяжелый иммунодефицит, ускоряет прогрессирование гепатита. Как следствие, гепатиты В и С у ВИЧ-инфицированных характеризуются ранним фиброзом печени, высоким риском печеночной недостаточности, цирроза печени, печеночноклеточного рака и высокой летальностью. Поэтому при гепатитах В и С надо стараться отсрочить развитие тяжелого иммунодефицита — падения числа лимфоцитов CD4 ниже  $200 \text{ мкл}^{-1}$  (ВИ).

Нет данных, что гепатит В ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции или снижает чувствительность ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Однако после начала антиретровирусной терапии возрастает вероятность резкого повышения активности аминотрансфераз. Это может быть следствием как восстановления иммунного ответа на вирус гепатита В, так и побочного действия препаратов.

Гепатит С не влияет или почти не влияет на эффективность антиретровирусной терапии и на иммунологические, вирусологические и клинические показатели прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Сейчас в Европе проводят лечение гепатита лишь небольшой доле ВИЧ-инфицированных с гепатитами С и В. Используя сеть многопрофильных лечебных учреждений, надо расширить масштабы такого лечения и сделать его более доступным, особенно в группах высокого риска (у иммигрантов, наркоманов, заключенных, психически больных и злоупотребляющих алкоголем лиц).

### 3. Общие рекомендации

#### 3.1. Употребление алкоголя

Злоупотребление алкоголем усиливает репродукцию вируса гепатита С, ускоряет развитие фиброза печени и печеночных осложнений при гепатитах В и С, а также снижает соблюдаемость врачебных назначений и эффективность лечения (особенно если употребление алкоголя превышает  $50 \text{ мл/сут}$ ). Оказывая больному психологическую, социальную и медицинскую помощь, необходимо добиться, чтобы он полностью или хотя бы частично отказался от алкоголя (АII).

#### 3.2. Наркомания

Наркомания не должна рассматриваться как противопоказание к лечению гепатитов В и С, если больной выполняет все назначения. В случае необходимости каждому больному должно быть предложено медикаментозное лечение опиоидной зависимости, в том числе заместительная терапия при героиновой наркомании. Если больной не готов отказаться от наркотиков, решение о лечении вирусного гепатита принимают индивидуально (АIII).

Заместительная терапия — шаг к отказу от наркотиков. Немедикаментозные виды помощи (например, мероприятия по обмену игл и шприцев) снижают риск заражения новыми вирусными инфекциями и повторного заражения теми же самыми (АIII).

### 3.3. Заражение половым путем

Поскольку вирус гепатита В, ВИЧ и изредка вирус гепатита С передаются половым путем, больным рекомендуют пользоваться презервативами (АII).

### 3.4. Вакцинация

ВИЧ-инфицированных обязательно обследуют на гепатиты А и В. В отсутствие IgG-антител к вирусу гепатита А или HBsAg и антител к HBsAg показана соответствующая вакцинация независимо от числа лимфоцитов CD4 (AII).

Иммунный ответ на вакцину зависит от числа лимфоцитов CD4 в момент вакцинации и может быть ослаблен, если число лимфоцитов CD4 ниже  $500 \text{ мкл}^{-1}$ . Титр антител к HBsAg определяют спустя 4 недели после завершения вакцинации. Если титр ниже 10 МЕ/л, проводят ревакцинацию (BIII). Кандидатам на высокоактивную антиретровирусную терапию вакцинацию откладывают до появления клинических признаков восстановления иммунитета (AII). Если сероконверсия после вакцинации не происходит и, следовательно, сохраняется риск гепатита В, ежегодно определяют его маркеры в крови — HBsAg и антитела к HBsAg (AII).

Наличие антител только к HBcAg может быть признаком перенесенного гепатита В, когда антитела к HBsAg уже исчезли. В таких случаях, чтобы вызвать иммунный ответ, бывает достаточно одной дозы вакцины. По мнению некоторых специалистов, ВИЧ-инфицированным с антителами только к HBcAg вакцинация показана (CIII). Чтобы выявить скрытый гепатит В в отсутствие антител к HBsAg, можно определить вирусную ДНК в крови (см. ниже) (CIII).

### 3.5. Выявление поздних осложнений гепатитов В и С

При циррозе печени для своевременного выявления варикозного расширения вен пищевода проводят эзофагогастродуоденоскопию каждые 1—2 года (AI).

При тяжелом фиброзе или циррозе печени (стадии 3 и 4 хронического гепатита) высок риск печеночноклеточного рака, поэтому рекомендуется наблюдение, включающее УЗИ и определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке (AII). Поскольку при ВИЧ-инфекции развитие печеночноклеточного рака ускоряется, обследование надо проводить не два раза в год, а чаще (BII).

При декомпенсированном циррозе печени может потребоваться снижение дозы противовирусных препаратов, метаболизируемых в печени (BII). У таких больных желательно наблюдать за сывороточной концентрацией препаратов.

## 4. ВИЧ-инфицированные с гепатитом С

### 4.1. Выявление гепатита С

ВИЧ-инфекция — показание к обследованию на гепатит С. Обследование начинают с определения антител к вирусу гепатита С методами третьего поко-

ления (AII). При положительном результате определяют вирусную РНК в крови (AII). Обнаружение РНК вируса гепатита С указывает на активный гепатит. Отрицательный результат исследования на антитела исключает инфекцию, если только у больного нет острого гепатита С («период окна») или иммунодефицита, при котором для диагностики гепатита С необходимо определять вирусную РНК (AIII).

### 4.2. Консультирование

#### 4.2.1. Антиретровирусная терапия

Назначение невирапина угрожает гепатотоксическим действием, которое начинается с резкого повышения активности АЛАТ. Осложнение чаще встречается у женщин с относительно высоким числом лимфоцитов CD4 (см. инструкцию изготовителя препарата). Большинство случаев не сопровождаются клиническими проявлениями и проходят самостоятельно. При гепатите С невирапин применяют с осторожностью (AII).

ВИЧ-инфицированным с гепатитом С антиретровирусную терапию начинают по тем же показаниям, что и в отсутствие гепатита С (BII). Однако, если число лимфоцитов CD4 близко к пороговому значению, при котором рекомендуется антиретровирусная терапия, ее начинают до начала лечения гепатита С из-за угрозы снижения числа лимфоцитов CD4 под действием интерферона (BIII).

### 4.3. Биопсия печени и другие исследования

Биопсия печени позволяет выявить гистологические изменения, установить выраженность воспаления (активность гепатита) и фиброза (стадию гепатита), а также наличие сопутствующих заболеваний. Решение о проведении биопсии принимают индивидуально, так как полученная информация влияет на выбор — проводить лечение гепатита С или нет (AIII). Биопсия особенно важна: 1) при низкой вероятности излечения, например гепатите С, вызванном вирусом генотипа 1; 2) сомнительном соотношении риска и пользы лечения (например, при высокой вероятности побочных эффектов); 3) нежелании больного лечиться.

Изучаются неинвазивные методы оценки выраженности воспаления и фиброза (например, сывороточные маркеры фиброза и ультразвуковая эластография), но их пригодность для ВИЧ-инфицированных требует подтверждения.

### 4.4. Лечение

Метод выбора — пэгинтерферон  $\alpha$  в сочетании с рибавирином.

#### 4.4.1. Цели

Главная цель — добиться устойчивого вирусологического ответа (то есть неопределяемого уровня вирусной РНК спустя 24 недели после конца лечения при условии применения чувствительных молекулярно-генетических методов) (AI). Длительное наблю-

дение за больными с изолированным гепатитом С показало, что устойчивый вирусологический ответ в большинстве случаев сопряжен с уничтожением вируса и улучшением гистологической картины, а следовательно, со снижением риска прогрессирования инфекции до цирроза печени, печеночной недостаточности и печеночноклеточного рака.

#### 4.4.2. Оптимальное время для начала лечения

**Острый гепатит С.** Лечение может снизить риск хронизации гепатита. Следовательно, если вирусемия сохраняется по прошествии 3 месяцев с начала заболевания (подтвержденного клинически или лабораторно), показано лечение (СIII). При изолированном гепатите С применяют пэгинтерферон в течение 6 месяцев. О ВИЧ-инфицированных данных мало; вопрос о том, чему следует отдавать предпочтение — монотерапии или комбинированному лечению — у этих больных, пока не решен.

**Хронический гепатит С.** Если заболевание выявлено на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (когда высокоактивная антиретровирусная терапия еще не требуется), рекомендуется лечение (AIII). При тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 ниже  $200 \text{ мкл}^{-1}$ ), прежде чем лечить гепатит С, необходимо повысить число лимфоцитов CD4 с помощью высокоактивной антиретровирусной терапии (AII).

#### 4.4.3. Показания

Лечение гепатита С дает возможность за определенный срок уничтожить вирус. Поскольку излечение гепатита С облегчает в дальнейшем терапию ВИЧ-инфекции, то лечение гепатита С показано всегда, когда польза от него превосходит риск осложнений.

Факторы, повышающие вероятность устойчивого вирусологического ответа:

- Возбудитель имеет генотип 2 или 3.
- Низкая вирусная нагрузка (ниже  $800\,000 \text{ МЕ/мл}$ ).
- Отсутствие цирроза печени.
- Возраст моложе 40 лет.
- Активность АлАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

Низкое число лимфоцитов CD4, напротив, снижает шансы на успех лечения. По данным клинических испытаний комбинации интерферон + рибавирин, у больных с исходным числом лимфоцитов CD4 ниже  $200 \text{ мкл}^{-1}$  устойчивый вирусологический ответ наблюдается реже. Что касается комбинации пэгинтерферон + рибавирин, то пока неизвестно, уменьшает ли низкое исходное число лимфоцитов CD4 вероятность излечения.

Мы рекомендуем начинать лечение без предварительной биопсии и прочих исследований печени 1) всем больным, у которых возбудитель имеет генотип 2 или 3, и 2) больным, у которых возбудитель имеет генотип 1, но вирусная нагрузка низка, нет противопоказаний к лечению и есть желание лечиться (AI). Частота достижения устойчивого вирусологического ответа в этих группах больных достигает

40—60%. Если при биопсии печени выявлен легкий фиброз (стадии 0 и 1 хронического гепатита), лечение можно отложить независимо от генотипа вируса гепатита С (ВIII). Биопсия печени особенно важна при низкой априорной вероятности излечения или высоком риске тяжелых осложнений.

При гепатите С, вызванном вирусом генотипа 1, и высокой вирусной нагрузке тактика зависит от стадии хронического гепатита. В частности, при мостовидном фиброзе печени лечение необходимо (AII).

Активность АлАТ не всегда отражает выраженность фиброза, особенно у ВИЧ-инфицированных, поэтому нельзя откладывать лечение только на основании нормальной активности АлАТ (AII). Принять правильное решение в этом случае поможет биопсия печени.

Заместительная терапия опиоидной зависимости не является препятствием для противовирусной терапии, однако таким больным должна быть обеспечена психологическая и социальная поддержка. У тех, кто продолжает употреблять наркотики, вопрос о лечении гепатита С решают индивидуально (СIII).

Интерферон может вызвать или усилить депрессию. Следовательно, при тяжелой и среднетяжелой депрессии противовирусную терапию следует отложить до улучшения состояния (EII). В легких случаях откладывать лечение не надо, но оно потребует участия психиатра — консультативной помощи или назначения антидепрессантов (ВIII).

При декомпенсированном циррозе печени (классы В и С по Чайлду—Пью) интерферон противопоказан (EI). Таким больным по возможности надо проводить трансплантацию печени (СII).

#### 4.4.4. Схемы лечения

Обычная доза пэгинтерферона  $\alpha$ -2a —  $180 \text{ мкг}$  1 раз в неделю, пэгинтерферона  $\alpha$ -2b —  $1,5 \text{ мкг/кг}$  1 раз в неделю.

В клинических испытаниях с участием ВИЧ-инфицированных рибавирин назначали в фиксированной дозе  $800 \text{ мг}$  1 раз в сутки. В то же время исследования показали, что при изолированном гепатите С лучшие результаты дает рибавирин в дозе  $1000$ — $1200 \text{ мг}$  1 раз в сутки, если возбудитель имеет генотип 1 или 4, и  $800 \text{ мг}$  1 раз в сутки, если возбудитель имеет генотип 2 или 3. Поэтому мы рекомендуем ВИЧ-инфицированным, у которых гепатит С вызван вирусом генотипа 1 или 4 и сопровождается высокой вирусной нагрузкой, назначать рибавирин в дозе  $1000$ — $1200 \text{ мг}$  1 раз в сутки (ВIII). Остальным больным достаточно дозы  $800 \text{ мг}$  1 раз в сутки (AII).

Независимо от генотипа вируса лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных продолжают 48 недель\* (VI).

\* В США и в Европе для лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных зарегистрирован пэгинтерферон  $\alpha$ -2a, применение которого вместе с рибавирином позволило достичь самой высокой частоты устойчивого вирусологического ответа как при сочетании гепатита С с ВИЧ-инфекцией (40% — в общей популяции больных, 29% — при генотипе 1; Torgiani et al., N Engl J Med 2004; 351:438–450), так и при гепатите С в отсутствие ВИЧ-инфекции (63% — в общей популяции больных, 52% — при генотипе 1; Hadziyannis et al., Ann Int Med 2004, 140:346–355). — Прим. ред.

#### 4.4.5. Оценка эффективности лечения

Отсутствие раннего вирусологического ответа, то есть снижения вирусной нагрузки как минимум в 100 раз по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения, с вероятностью 99—100% предсказывает отсутствие устойчивого вирусологического ответа и требует отмены терапии (АII).

Если через 12 недель отмечено как минимум сто-кратное снижение вирусной нагрузки, лечение продолжается. При изолированном гепатите С рекомендуется определить вирусную РНК после 24 недель лечения и, если она обнаружена (что с вероятностью 100% предсказывает отсутствие устойчивого вирусологического ответа), прекратить противовирусную терапию. Эта схема подходит и для ВИЧ-инфицированных (АII).

Неудачи лечения возможны при любых схемах терапии гепатита С и проявляются разнообразно — от стойкой виремии, несмотря на лечение, до исчезновения вирусной РНК к концу лечения с последующим рецидивом. Вопрос о проведении еще одного курса лечения комбинацией пэгинтерферон + рибавирин должен решаться с учетом эффективности и переносимости предшествующего курса, тяжести поражения печени и генотипа возбудителя (СIII).

У больных с неудачей лечения, отмеченной через 12 или 24 недели, и тяжелым фиброзом или циррозом печени по данным биопсии, чтобы отсрочить или предотвратить прогрессирование болезни, можно продолжать монотерапию пэгинтерфероном (СIII). Доза пэгинтерферона, а также длительность и клиническая эффективность поддерживающей терапии пэгинтерфероном у ВИЧ-инфицированных требуют изучения в клинических исследованиях (АIII).

#### 4.4.6. Сочетание с антиретровирусной терапией

В период лечения пэгинтерфероном и рибавирином применять диданозин крайне нежелательно (ЕII), а при циррозе печени — абсолютно противопоказано (ЕI). Ставудин, особенно в комбинации с диданозином, существенно повышает риск лактацидоза и, следовательно, тоже противопоказан (ЕII). Кроме того, не следует назначать зидовудин из-за угрозы анемии и нейтропении (DII).

В одном из исследований продемонстрировано негативное влияние ингибиторов протеазы ВИЧ на исход лечения гепатита С пэгинтерфероном и рибавирином; этот факт требует дальнейшего подтверждения. У Независимой рабочей группы нет возражений против использования ингибиторов протеазы ВИЧ (СIII).

#### 4.4.7. Наблюдение

Через 1, 2 и 4 недели после начала лечения, а затем ежемесячно проводят общий анализ крови и определяют активность aminотрансфераз и уровень билирубина. Каждый месяц проводят подсчет лимфоцитов CD4. Дополнительные лабораторные исследования выполняются по усмотрению врача и включают определение уровня ТТГ как минимум каждые 3 месяца.

Вирусологический ответ оценивают по концентрации РНК вируса гепатита С в сыворотке, которую измеряют одним и тем же количественным молекулярно-генетическим методом до лечения и через 12 недель после его начала. Если вирусная нагрузка за это время снизилась в 100 раз, но РНК вируса гепатита С все еще определяется, исследование повторяют на исходе 24-й недели лечения; используемый метод должен иметь предел чувствительности 50 МЕ/мл.

Стойкость излечения (устойчивый вирусологический ответ) оценивают качественным методом через 24 недели после завершения терапии.

#### 4.4.8. Лечение побочных эффектов

Нужно стремиться удержать больного на оптимальных дозах пэгинтерферона и рибавирина, активно борясь с побочными эффектами. Для этого используют:

- Парацетамол (можно в комбинации с НПВС) при гриппоподобном синдроме (АII).
- Эритропоэтин при тяжелой анемии (VI).
- Колонистимулирующие факторы при тяжелой нейтропении (СIII).
- Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина при клинически значимой депрессии (АII).
- Заместительную терапию тиреоидными гормонами при гипотиреозе (АII).
- Бета-адреноблокаторы для симптоматического лечения тиреотоксикоза (СIII).

## 5. ВИЧ-инфицированные с гепатитом В

### 5.1. Выявление гепатита В

Всем ВИЧ-инфицированным больным обязательно определяют HBsAg и антитела к HBsAg и выясняют, вакцинированы ли они против гепатита В (АII).

Если HBsAg нет, а антитела к HBsAg обнаружены, определяют антитела к HBsAg (АII). Если обнаружены только антитела к HBsAg, можно определить вирусную ДНК в крови, чтобы исключить скрытый гепатит В (см. ниже) (СIII).

При наличии HBsAg обязательно определяют антитела к HDAg (АII). При гепатите D все современные аналоги нуклеозидов и нуклеотидов бесполезны, и единственным методом лечения остается интерферон  $\alpha$  в высоких дозах — 5 млн МЕ 1 раз в сутки или 10 млн МЕ 3 раза в неделю — в течение 12 месяцев. Однако при смешанной инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и D, препарат недостаточно эффективен, а длительное лечение им плохо переносится. У ВИЧ-инфицированных этот метод терапии не испытывался.

Наличие HBsAg требует оценки тяжести гепатита и определения прочих его маркеров (АII). Обычно используют перечисленные ниже методы, хотя набор исследований может быть разным в зависимости от ситуации.

Всем больным показаны:

- Осмотр на предмет симптомов печеночной недостаточности.
- Определение активности АлАТ.
  - Активность АлАТ может существенно колебаться, поэтому лучше определять ее многократно, особенно в отсутствие НВсAg.
  - Четкой связи между активностью АлАТ и тяжестью гепатита нет, однако чем выше активность АлАТ, тем больше вероятность выраженных изменений в печени и быстрого прогрессирования фиброза.
- Определение НВсAg и антител к нему.
  - Присутствие НВсAg почти всегда сочетается с высоким уровнем вирусной ДНК независимо от активности АлАТ.
  - При наличии антител к НВсAg скорость репродукции вируса не всегда высока, судя по уровню вирусной ДНК.
- Определение вирусной ДНК.
  - В целях стандартизации концентрацию вирусной ДНК следует выражать в международных единицах на миллилитр — МЕ/мл (для перевода нестандартных единиц, например числа копий вирусной ДНК в 1 мл, в МЕ/мл нужно пользоваться таблицами пересчета).
  - Для точной оценки изменений концентрации вирусной ДНК в ходе лечения рассчитывают десятичный логарифм концентрации —  $\log_{10}$  (МЕ/мл).
  - При исходной низкой вирусной нагрузке ( $\leq 2000$  МЕ/мл) у больных с антителами к НВсAg и повышенной активностью АлАТ или другими признаками поражения печени исследование повторяют, так как уровень вирусной ДНК колеблется у них в широких пределах.
  - Для наблюдения за вирусной нагрузкой у одного больного пользуются одним и тем же методом; если предполагается смена метода, то как минимум две пробы подряд проводят с помощью обоих наборов — и старого, и нового.
  - Предпочтительны количественные методы определения вирусной ДНК, характеризующиеся высокой чувствительностью и широким диапазоном концентраций (80— $10^{10}$  МЕ/мл). Оптимальный метод — ПЦР в режиме реального времени.
  - Следует пользоваться наборами, которые отвечают стандартам Европейского союза или международным стандартам и годятся для вируса с разными генотипами.
  - Определение вирусной ДНК должно проводиться в лабораториях с внешним контролем качества.
  - Из-за использования нестандартных единиц измерения и лишь частичного совпадения диапазонов рабочих концентраций разные методы дают разные абсолютные значения концентрации вирусной ДНК, поэтому в данных рекомендациях приведены лишь ориентировочные пороговые значения. Решить эти проблемы поможет введение стандартных единиц (МЕ/мл) и использование в качестве основного метода ПЦР в режиме реального времени.

## 5.2. Биопсия печени и другие исследования

Дополнительные исследования проводятся по показаниям:

- Биопсия печени (ВП). Метод с большой точностью устанавливает выраженность воспаления (активность гепатита) и фиброза (стадию гепатита), а следовательно, позволяет оценить риск печеночных осложнений и принять решение о начале лечения.
  - Вместо биопсии можно использовать ультразвуковую эластографию и определение сывороточных маркеров фиброза, порознь или одновременно (СПП). Однако диагностическая ценность этих исследований у ВИЧ-инфицированных пока не установлена.
- УЗИ печени может выявить цирроз печени, жировую дистрофию и, возможно, ранние стадии печеночноклеточного рака.

### 5.2.1. Скрытый гепатит В

Наличие антител только к НВсAg возможно при скрытом гепатите В, признаком которого считается обнаружение низкого уровня вирусной ДНК высокочувствительными методами в отсутствие НВсAg. Скрытый гепатит В у ВИЧ-инфицированных встречается чаще, чем среди остального населения; его клиническое значение неясно. Нет данных, обосновывающих необходимость выявления и лечения скрытого гепатита В (СПП), однако инфекция может перейти в клинически явную форму. Поэтому, если планируется, например, химиотерапия и возникает риск реактивации вируса, следует заранее провести противовирусное лечение (ВПП). Прояснить клиническое значение скрытого гепатита В позволят только дальнейшие исследования.

## 5.3. Лечение

### 5.3.1. Цели

Главная цель — добиться сероконверсии по НВсAg, то есть исчезновения НВсAg и появления антител к нему, но это удается нечасто, менее чем у 10% больных с изолированным гепатитом В при лечении интерферонами, и, по-видимому, еще реже у ВИЧ-инфицированных. Более реальная задача — в значительной степени и надолго подавить репродукцию вируса гепатита В, чтобы уменьшить воспаление и остановить или замедлить прогрессирование фиброза, предупредив тем самым поздние осложнения (цирроз печени, печеночную недостаточность, печеночноклеточный рак) и гибель больного (АП).

В Европе при гепатите В применяют интерферон  $\alpha$ -2a, интерферон  $\alpha$ -2b, пэгинтерферон  $\alpha$ -2a, ламивудин и адефовир. Все они обладают противовирусным действием, а интерфероны — еще и иммуномодулирующим. Эффективны также тенофовир и эмтрицитабин, одобренные для лечения ВИЧ-инфекции. Идут испытания новых препаратов — энтекавира, клевудина, телбивудина и других, активных

против вируса гепатита В, но не действующих на ВИЧ.

Опыт применения некоторых из этих препаратов у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В невелик; эффективность и безопасность их отдельного или совместного применения не были предметом крупных рандомизированных контролируемых испытаний. Следовательно, в рекомендациях по лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированных придется опираться на опыт лечения изолированного гепатита В и скромные данные о ведении смешанной инфекции.

### 5.3.2. Оптимальное время для начала лечения

Острый гепатит В обычно проходит самостоятельно и не требует противовирусной терапии (АII). При молниеносном остром гепатите В, несмотря на риск возникновения устойчивых штаммов ВИЧ, показан ламивудин (АIII). С появлением новых препаратов, активных только против вируса гепатита В, ламивудин, вероятно, отойдет на второй план. Тенофовир и адефовир при молниеносном остром гепатите В противопоказаны, так как он нередко сопровождается почечной недостаточностью (СIII).

Вопрос о лечении хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных решают с учетом результатов обследования, описанного выше (АIII).

### 5.3.3. Показания

При определении показаний к лечению учитывают:

- Уровень вирусной ДНК.
- Активность и стадию гепатита (на основании активности АлАТ, выраженности воспаления и фиброза; биопсию печени проводят по показаниям).
- Наличие цирроза печени (проводят тщательное обследование).

Пороговая концентрация вирусной ДНК, с которой начинают лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных, не установлена.

При изолированном HBeAg-положительном гепатите В лечение начинают при вирусной нагрузке свыше 20 000 МЕ/мл; при изолированном HBeAg-негативном гепатите В (при наличии антител к HBeAg) — при вирусной нагрузке свыше 2000 МЕ/мл. Эти пороговые концентрации вирусной ДНК применимы и при ВИЧ-инфекции (ВIII).

### 5.3.4. Схемы лечения

Тактика обследования и лечения зависит от клинической картины: уровня вирусной ДНК, тяжести поражения печени, числа лимфоцитов CD4, потребности в высокоактивной антиретровирусной терапии, предшествующего лечения гепатита В и противопоказаний к нему.

1. ВИЧ-инфицированные с гепатитом В, не имеющие показаний к началу антиретровирусной терапии (рис. 1).

Показанием к лечению гепатита В служит активный и прогрессирующий гепатит (АIII).

Если антиретровирусная терапия не требуется, а гепатит В протекает легко и не прогрессирует (или прогрессирует медленно), лучше ограничиться наблюдением (ВIII). С появлением дополнительных сведений и новых противовирусных средств, не активных против ВИЧ, вопрос о лечении, возможно, будет решаться положительно.

При высокой вирусной нагрузке (более 20 000 МЕ/мл при наличии HBeAg и более 2000 МЕ/мл в отсутствие HBeAg) проводят биопсию печени или неинвазивные исследования, позволяющие оценить выраженность воспаления (активность гепатита) и фиброза (стадию гепатита); исключение составляют случаи, когда по данным УЗИ цирроз печени не вызывает сомнений (ВIII).

При активном или далеко зашедшем гепатите, подтвержденном биопсией (средняя или высокая активность и/или мостовидный фиброз: стадия  $\geq A2$  и/или  $\geq F2$  по системе METAVIR), лечение показано (АII).

В случае изолированного гепатита В вероятность успеха при терапии интерферонами повышают наличие HBeAg, повышенная активность АлАТ, генотипы А и В вируса гепатита В (АI).

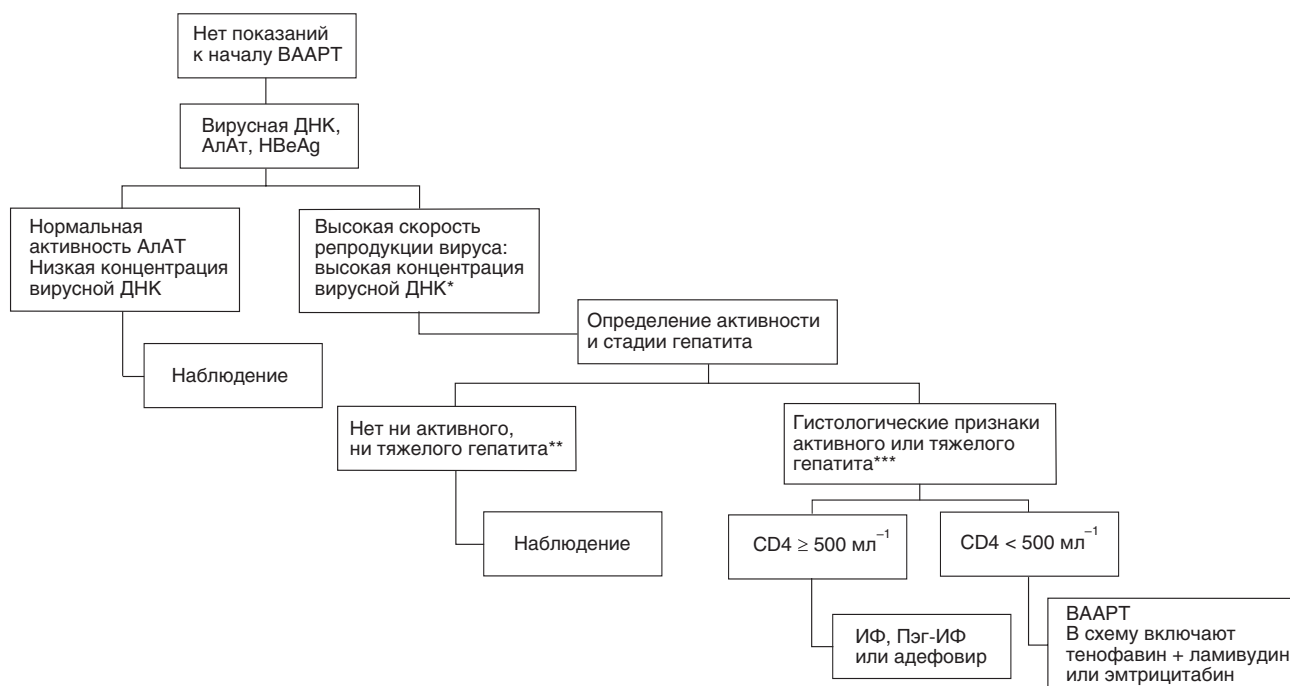
Интерфероны можно использовать у ВИЧ-инфицированных, которым не требуется антиретровирусная терапия (число лимфоцитов CD4 превышает 500  $\text{ккл}^{-1}$ ) (ВII). Как и в случае изолированного гепатита В, дозы интерферонов и длительность курса лечения зависят от наличия или отсутствия HBeAg. В последнее время все шире применяют пэгинтерфероны, которые стали препаратами выбора. Пэгинтерферон  $\alpha$ -2a назначают в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель независимо от наличия или отсутствия HBeAg (ВIII). Обычные интерфероны назначают: при наличии HBeAg — в дозе 5–6 млн МЕ в сутки или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4–6 месяцев (ВIII), в отсутствие HBeAg — в дозе 3–6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение как минимум 12 месяцев (ВIII).

Несмотря на то что интерфероны наиболее эффективны при наличии HBeAg, эти препараты можно использовать и в отсутствие HBeAg, особенно при стойком повышении активности АлАТ, однако вероятность устойчивого вирусологического ответа в данном случае ниже (ВIII).

Признаками успешности лечения служат: стойкая (сохраняющаяся после отмены препарата) сероконверсия по HBeAg при HBeAg-положительном гепатите В и стойкие (сохраняющиеся после отмены препарата) нормализация активности АлАТ и снижение вирусной нагрузки (до уровня ниже 2000 МЕ/мл) при HBeAg-негативном гепатите В (АII).

Эти рекомендации составлены главным образом по данным, полученным при изолированном гепатите В, так как об эффективности интерферонов у ВИЧ-инфицированных известно крайне мало.

Если число лимфоцитов CD4 превышает 500  $\text{ккл}^{-1}$ , а интерфероны противопоказаны (вследствие непереносимости или резистентности к ним, тяжелого



**Рисунок 1.** Обследование и лечение ВИЧ-инфицированных с гепатитом В, не имеющих показаний к антиретровирусной терапии. ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия; ИФ — интерферон; Пэг-ИФ — пегинтерферон.

\* Концентрация вирусной ДНК > 20 000 МЕ/мл при НВеАг-положительном гепатите В или > 2000 МЕ/мл при НВеАг-негативном гепатите В.

\*\* Стадия < А2 и/или < F2 по системе METAVIR.

\*\*\* Стадия ≥ А2 и/или ≥ F2 по системе METAVIR.

фиброза или цирроза печени), можно использовать адефовир в дозе 10 мг в сутки (в такой дозе он применяется при изолированном гепатите В и считается неактивным против ВИЧ). Этот подход не бесспорен, поскольку теоретически у ВИЧ может развиваться устойчивость к адефовиру (С11). В данной ситуации разумнее использовать препараты, действующие только на вирус гепатита В, — например, энтекавир или телбивудин, когда их разрешат к применению.

Если число лимфоцитов CD4 ниже 500 мкл<sup>-1</sup>, метод выбора — начинать высокоактивную антиретровирусную терапию по схеме, включающей два препарата, которые активны и против вируса гепатита В, и против ВИЧ (тенофовир плюс ламивудин или эмтрицитабин) (В11).

Монотерапия препаратами, активными против ВИЧ, противопоказана (А1).

Согласно результатам исследований, при гепатите В, как и при ВИЧ-инфекции, комбинированное лечение снижает риск развития лекарственной устойчивости возбудителя. Отказ от монотерапии гепатита В, по-видимому, столь же важен, сколь и при ВИЧ-инфекции.

2. ВИЧ-инфицированные с гепатитом В, имеющие показания к антиретровирусной терапии (рис. 2).

Для выбора тактики ведения важен главным образом уровень вирусной ДНК; выраженность воспаления (активность гепатита) и фиброза (стадия гепати-

та) играет второстепенную роль. Биопсия печени не обязательна, но может быть полезна для исходной оценки стадии заболевания и повышения результативности дальнейшего наблюдения (С11).

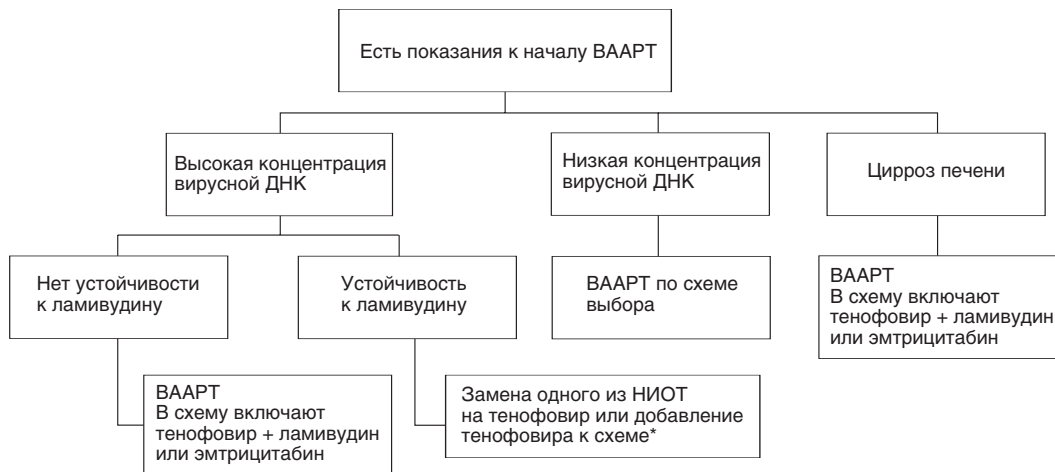
При высокой вирусной нагрузке (более 2000 МЕ/мл) в схему антиретровирусной терапии включают два препарата, действующие и на вирус гепатита В, и на ВИЧ (А11).

При низкой вирусной нагрузке (менее 2000 МЕ/мл) рекомендуется антиретровирусная терапия по схеме, считающейся схемой выбора; включать в нее два препарата, активных против обоих вирусов, обязательно (С11).

3. ВИЧ-инфицированные с гепатитом В, требующим лечения и вызванным устойчивым к ламивудину вирусом.

Подозрение на устойчивость вируса гепатита В к ламивудину прежде всего требует подтверждения лабораторными методами (В11).

При подтвержденной устойчивости мы рекомендуем выбирать схему антиретровирусной терапии, которая обладала бы наибольшей активностью в отношении обоих вирусов. Если репродукция ВИЧ уже подавлена, то один из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы меняют на тенофовир (при условии, что это не уменьшит антиретровирусную активность схемы) (В11). Если репродукция ВИЧ еще не подавлена, тенофовиром можно усилить текущую схе-



**Рисунок 2.** Обследование и лечение ВИЧ-инфицированных с гепатитом В, имеющих показания к антиретровирусной терапии. ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

\* Если это возможно и в дальнейшем не повлияет на снижение концентрации вирусной ДНК.

му антиретровирусной терапии — так, как это делается при вирусологической неудаче лечения (АП).

4. ВИЧ-инфицированные с гепатитом В, осложнившимся циррозом печени.

В данной ситуации пороговая концентрация вирусной ДНК, при которой начинают лечение гепатита В, ниже и составляет 200 МЕ/мл (ВП). Интерфероны редко бывают показаны, они обычно плохо переносятся (ДП).

Начало высокоактивной антиретровирусной терапии у таких больных, особенно если число лимфоцитов CD4 ниже  $200 \text{ мкл}^{-1}$ , угрожает тяжелым обострением гепатита вследствие синдрома восстановления иммунитета и реактивации вируса гепатита В. Во избежание обострения, особенно при высокой исходной концентрации ДНК вируса гепатита В, целесообразно перед началом антиретровирусной терапии снизить вирусную нагрузку, что позволяет уменьшить риск синдрома восстановления иммунитета. Однако, до тех пор пока нет препаратов, активных только в отношении вируса гепатита В, это небезопасно. Кроме того, индукционная терапия двумя препаратами, активными против обоих вирусов, повышает вероятность развития лекарственной устойчивости у ВИЧ, особенно при высоком содержании РНК ВИЧ в крови. Поэтому предпочтительнее назначать высокоактивную антиретровирусную терапию по полным схемам (ВП).

Некоторые специалисты предлагают использовать адефовир в дозе 10 мг в сутки, но, как уже говорилось, это спорная тактика (СП).

Лучшим методом в ближайшем будущем, возможно, станут препараты, активные только против вируса гепатита В и не действующие на ВИЧ.

При декомпенсированном циррозе печени (класс В или С по Чайлду—Пью) (Е) по возможности проводят трансплантацию печени (СП).

### 5.3.5. Наблюдение и оценка эффективности лечения

Лечение HBeAg-положительного гепатита В считается успешным, если у больного произошла стойкая сероконверсия по HBeAg. Лечение HBeAg-негативного гепатита В считается успешным, если отмечаются стабильная нормализация активности АлАТ и устойчивое снижение вирусной нагрузки (до уровня ниже 2000 МЕ/мл).

При лечении гепатита В аналогами нуклеозидов и нуклеотидов ранним вирусологическим ответом считается снижение концентрации вирусной ДНК как минимум в 10 раз (на  $1 \log_{10}$ ) в первые 1—3 месяца терапии. В дальнейшем концентрацию вирусной ДНК определяют каждые 3 месяца и ее изменения выражают в десятичных логарифмах, на основании чего и судят об эффективности лечения. Кроме того, лечение считается успешным при падении вирусной нагрузки ниже порога чувствительности методов определения.

Повышение концентрации вирусной ДНК в 10 раз (на  $1 \log_{10}$ ) и более, несмотря на соблюдение большим врачом назначений, — признак лекарственной устойчивости вируса. По возможности следует определить чувствительность возбудителя.

### 5.3.6. Отмена лечения

Отмена антиретровирусных препаратов, активных и в отношении вируса гепатита В, требует осторожности. Развитие лекарственной устойчивости у ВИЧ вовсе не означает, что и вирус гепатита В стал менее чувствителен к препарату. При гепатите В, особенно далеко зашедшем, прекращение лечения может привести к тяжелейшему обострению гепатита и крайне нежелательно (ЕП). Больных предупреждают заранее об опасности отмены препаратов, активных в отношении вируса гепатита В.

## 6. Дальнейшие исследования

Многие вопросы ведения ВИЧ-инфицированных с гепатитами В и С пока не решены. На конференции был намечен ряд направлений для дальнейших исследований (табл. 2).

## 7. Делегаты конференции, готовившие резолюцию

*Председатели:* Y. Benhamou (Франция), D. Salmon-Ceron (Франция).

*Международный организационный комитет:* J.M. Pawlotsky (Франция), J. Rockstroh (Германия), V. Soriano (Испания).

*Местный организационный комитет:* Patrice Casoub (Франция), Gilles Pialoux (Франция).

*Научный комитет:* M. Battegay (Швейцария), M. Carneiro de Moura (Португалия), M. Colombo (Италия), M. Dupon (Франция), G. Dusheiko (Великобритания), R. Esteban (Испания), B. Gazzard (Великобритания), A. Hatzakis (Греция), A. Horban (Польша), C. Katlama (Франция), J. Lange

(Нидерланды), M. Manns (Германия), P. Marcellin (Франция), S. Mauss (Германия), M. Puoti (Италия).

*Эксперты:* M. Alter (США), J.M. Pawlotsky (Франция), M. Koziel (США), T. Poynard (Франция), M. Puotti (Италия), S. Pol (Франция), J. Rockstroh (Германия), A. Hatzakis (Греция), X. Forns (Испания), N. Afdhal (США), P. Yeni (Франция), M. Nunez (Испания), A. Craxi (Италия), D. Thomas (США), G. Dusheiko (Великобритания), V. Soriano (Испания), M. Sulkowski (США), F. Zoulim (Франция), R. Chung (США), S. Mauss (Германия), M. Buti (Испания), C. Perronne (Франция), M. Guarinieri (Италия), G. Brook (Великобритания), G. Gaeta (Италия), J.M. Miro (Испания), R. Bruno (Италия), M. Manns (Германия).

*Независимая рабочая группа:* Alfredo Alberti (Италия; председатель), Nathan Clumeck (Бельгия; председатель), Simon Collins (Великобритания), Wolfram Gerlich (Германия), Jens Lundgren (Дания), Giorgio Palu (Италия), Peter Reiss (Нидерланды), Rodolphe Thiebaut (Франция), Ola Weiland (Швеция), Yazdan Yazdanpanah (Франция), Stefan Zeuzem (Германия).

*Библиографическая группа:* C. Nuria (Испания), L. Piroth (Франция), M. Rumi (Италия), M. Vogel (Германия).

**Таблица 2.** Направления дальнейших исследований

### Общие направления

- Активизация профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С ввиду быстрого распространения этих инфекций по Европе
- Определение оптимального времени для начала антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В или С
- Активное изучение эпидемиологии и социальных последствий гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных, особенно из уязвимых групп населения
- Фазы II и III клинических испытаний новых препаратов у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В или С ввиду быстрого прогрессирования гепатита у этих больных
- Разработка новых препаратов — более эффективных, лучше переносимых и не снижающих качество жизни больных
- Изучение пригодности неинвазивных методов оценки прогрессирования гепатита

### ВИЧ-инфицированные с гепатитом С

- Изучение возможностей поддерживающей терапии на поздних стадиях гепатита в отсутствие устойчивого вирусологического ответа (определение оптимальных доз препаратов и продолжительности лечения)
- Определение оптимальной дозы рибавирина при гепатите С, вызванном вирусом генотипа 1, и преимуществ длительного лечения
- Изучение эффективности короткого курса лечения при гепатите С, вызванном вирусом генотипа 2 или 3
- Длительное наблюдение за больными с устойчивым вирусологическим ответом и без него для определения риска поздних рецидивов, продолжительности гистологического улучшения и частоты клинических исходов (декомпенсации печеночных функций, печеночноклеточного рака, смерти)
- Патофизиологические исследования, включающие изучение внепеченочной локализации вируса гепатита С и иммунного ответа на вирус
- Поиск оптимального лечения острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных

### ВИЧ-инфицированные с гепатитом В

- Детальное исследование патогенеза и механизмов поражения печени у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В
- Распространенность, диагностика и клиническое значение гепатита В в зависимости от генотипа вируса, а также скрытого гепатита В у ВИЧ-инфицированных
- Определение предсказательной ценности вирусной нагрузки в отношении активности и прогрессирования гепатита В у ВИЧ-инфицированных и определение порогового уровня концентрации вирусной ДНК, которое служит у них показателем к лечению гепатита В
- Отвечающие всем требованиям клинические исследования для выяснения эффективности, безопасности и переносимости пегинтерферонов у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В и поиск оптимальной схемы лечения
- Поиск ответов на следующие вопросы: зависимость ответа на лечение от исходной вирусной нагрузки; влияние терапии гепатита В на гистологическую картину печени (по данным биопсии или неинвазивных методов); влияние длительной терапии на исчезновение HBsAg и вирусной ДНК из печени; влияние лекарственной устойчивости вируса гепатита В на течение гепатита; роль оценки перекрестной устойчивости вируса гепатита В при неудаче лечения
- Сравнительная оценка комбинированного лечения и монотерапии
- Изучение распространенности и естественного течения хронического HBeAg-негативного гепатита В у ВИЧ-инфицированных
- Оценка влияния терапии гепатита В на частоту печеночных осложнений и летальность у ВИЧ-инфицированных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию