

European AIDS Clinical Society

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Ведения и лечения хронических
гепатитов В и С как сочетанной
с ВИЧ инфекции у взрослых

Оглавление

• Члены экспертной группы	70
• Общие рекомендации по консультированию пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и гепатитом С	71
• Схема 1: Оценка показаний к лечению ВГВ у ВИЧ-позитивных пациентов	74
• Схема 2: Лечение хронического гепатита В у ВИЧ-позитивных пациентов	76
• Рекомендации по лечению гепатита С при ВИЧ ко-инфекции	78
• Табл. 1: Процедуры диагностики гепатита С при ВИЧ ко-инфекции	80
• Схема 3: Предлагаемая оптимальная длительность лечения ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ	81
• Табл. 2: Классификация ВГС/ВИЧ пациентов с неудовлетворительным ответом на интерферон-содержащую терапию или с рецидивом ВГС и лечебные мероприятия для таких пациентов	82

Этот Европейский клинический протокол составлен на основе: краткого официального отчета Первой Европейской конференции по консенсусу в лечении хронических гепатитов В и С у пациентов с сопутствующей ВИЧ инфекцией. (J Hepatol 2005;42:615-624), усовершенствованных рекомендаций Международной Экспертной Группы (Сориано В, Пуоти М., Сулковски М., Каргнел А., Бенаму И., Петерс Л., Маусс Ш., Бреу Н., Хацакис А., Пол С., Рокштрох Ю.: помощь пациентам с сочетанной ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С: 2007. AIDS. 2007;21:

1073-1089), предыдущих рекомендаций экспертов по гепатиту Европейского Клинического Общества СПИДа (Ю.К. Рокштрох, С. Бхагани, И. Бенаму, Р. Бруно, С. Маусс, Л. Петерс, М. Пуоти, В. Сориано, С. Турал и Исполнительный комитет EACS: рекомендации Европейского Клинического Общества СПИДа (EACS) по клиническому ведению и лечению ко-инфекций хроническими гепатитами В и С у ВИЧ-инфицированных взрослых. HIV Medicine 2008; 9, 82–88), а также исходя из дискуссии со следующими экспертами:

Члены экспертной группы

Юрген Рокштрох
Бонн, Германия
Глава

Ив Бенаму,
Париж, Франция
Санджей Бхагани,
Лондон, Великобритания
Раффаэле Бруно,
Павиа, Италия
Диего Гарсиа,
Аликанте, Испания
Штефан Маусс,
Дюссельдорф, Германия

Ларс Петерс,
Копенгаген, Дания
Массимо Пуоти,
Бресия, Италия
Винсент Сориано,
Мадрид, Испания
Кристина Тьюрал,
Барселона, Испания

и Исполнительный Комитет EACS

Общие рекомендации по консультированию пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и гепатитами

СКРИНИНГ

1. Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть обследованы на наличие гепатита С в процессе первичной диагностики и затем ежегодно. Скрининг на вирус гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов должен проводиться с использованием теста на антитела к вирусу гепатита С. При положительном результате следует проводить оценку уровня РНК ВГС, а также должен быть определен генотип. Пациентам с факторами риска (активное употребление инъекционных наркотиков, травмирующий слизистые оболочки секс, незащищенный анальный секс, недавно перенесенные инфекции, передающиеся половым путем), необъяснимым увеличением печеночных трансаминаз и отрицательным тестом на антитела к ВГС уместно провести тест на наличие РНК ВГС с целью раннего обнаружения недавней инфекции.
2. ВИЧ-инфицированные пациенты должны пройти скрининг на гепатиты А и В. Пациенты из стран с высокой распространенностью ВГВ, особенно те, у кого повышены печеночные трансаминазы, должны пройти скрининг на ДНК ВГВ в дополнение к тесту на HBs Ag, с целью исключения латентной ВГВ инфекции.

3. Все HBsAg-позитивные пациенты должны обследоваться на наличие антител к дельта-вирусу.
4. Пациенты с циррозом печени должны каждые 6 месяцев проходить скрининг на сывороточный альфа-фетопротеин и ультразвуковое исследование печени, чтобы не пропустить возможное развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Также рекомендуется рутинное обследование на варикозное расширение вен пищевода на момент постановки диагноза и затем с интервалом 1-2 года.

ВАКЦИНАЦИЯ

5. Пациентам с недостаточным уровнем anti-HAV IgG или anti-HBs антител предлагать вакцинацию против соответствующих вирусов, независимо от уровня CD4, чтобы предупредить инфекцию. Реакция на вакцину ВГВ зависит от уровня CD4 и уровня РНК ВИЧ. У пациентов с низким уровнем CD4 (< 200/μл) и непрерывной репликацией ВИЧ, ВААРТ должна быть начата прежде соответствующей вакцинации. У пациентов с anti-HBc+ и anti-HBs - необходимо проверить реакцию на anti-HBs через 2-4 недели после первой ВГВ вакцинации. Если реакция anti-HBs

удовлетворительная (anti-HBs > 10МЕ/л), дальнейшую вакцинацию можно не проводить.

В случае неудовлетворительного ответа (anti-HBs < 10 МЕ/л) должна рассматриваться возможность повторной вакцинации. Двойная доза ревакцинации (40µг) на 3-4 прививки (0, 1, 6 и 12 месяцы) может помочь повысить уровень реакции на вакцинацию. Пациенты, у которых не произошло сероконверсии после ВГВ вакцинации и которые остаются в группе риска инфицирования гепатитом В, должны ежегодно обследоваться на серологические показатели ВГВ инфекции.

ВААРТ

6. Раннее начало ВААРТ полезно для пациентов, ко-инфицированных гепатитом В и/или С, так как снижается развитие фиброза печени при иммунной реконституции и подавлении РНК ВИЧ. В исследовании SMART прекращение ВААРТ было связано с повышенным риском СПИД-ассоциированных и других осложнений, и этот риск был выше для пациентов с коинфекцией гепатитом. Особенную осторожность и благоразумие нужно проявлять с пациентами, ко-инфицированными ВИЧ/ВГВ, которые прекращают ВААРТ схемы, содержащие эффективные против ВГВ препараты.

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ (ТСЗП)

7. ВИЧ-позитивные пациенты требуют таких же мер по лечению варикозного расширения вен пищевода, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии или асцита, как и ВИЧ-негативные пациенты.
8. В ведении коинфицированных пациентов на ТСЗП особое внимание необходимо уделять лечению печеночной недостаточности. Кроме общих соображений по лечению ВГВ или ВГС, следует учесть необходимость модификации дозы антиретровирусных препаратов метаболизирующихся печенью. В отдельных случаях рекомендуется терапевтический мониторинг препарата.
9. Оценка клиренса креатинина по шкале Кокрофт-Голт в условиях декомпенсированного цирроза печени дает завышенные значения скорости клубочковой фильтрации, поэтому рекомендовано использование арифметического среднего мочевины и клиренса креатинина или инсулина.
10. Для пациентов с баллом по модели конечного заболевания печени MELD > 15, уровнем CD4 > 100/µл и возможностями эффективной и продолжительной ВААРТ следует рассмотреть возможность пересадки печени. Результаты пересадки печени

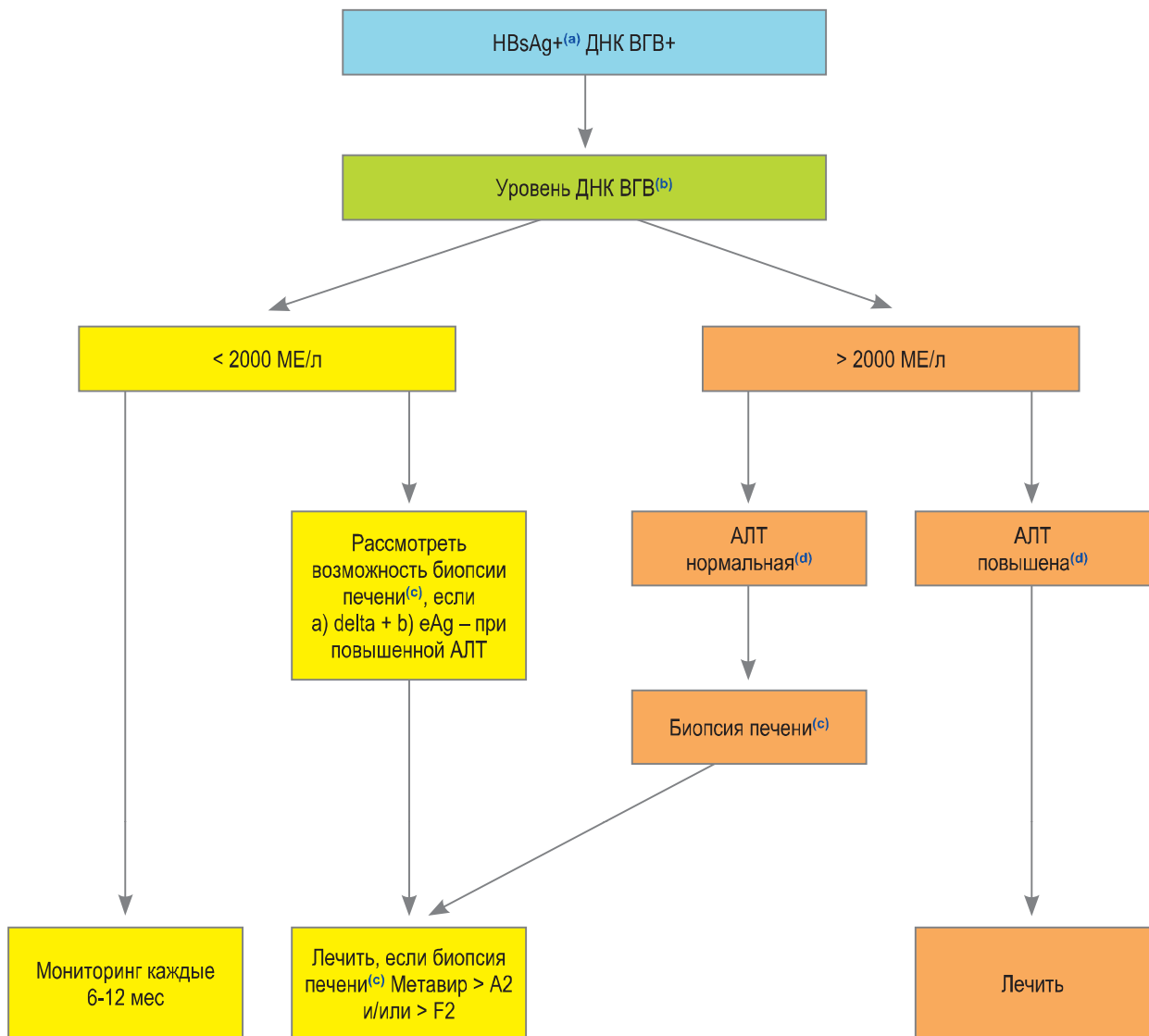
у ВИЧ/ВГВ ко-инфицированных пациентов обычно бывают особенно обнадеживающими, в то время как выживаемость после трансплантации печени у ВИЧ/ВГС пациентов, немного ниже, чем у ВГС-моноинфицированных пациентов, в основном, благодаря осложнениям, связанным с реинфекцией ВГС после трансплантации.

ВГС при сексе, травмирующем слизистые оболочки, из-за высокого риска контакта с кровью. Необходимо также обсудить способы снижения риска заражения ВГС при подобной сексуальной практике.

ПРОФИЛАКТИКА/ПОДДЕРЖКА

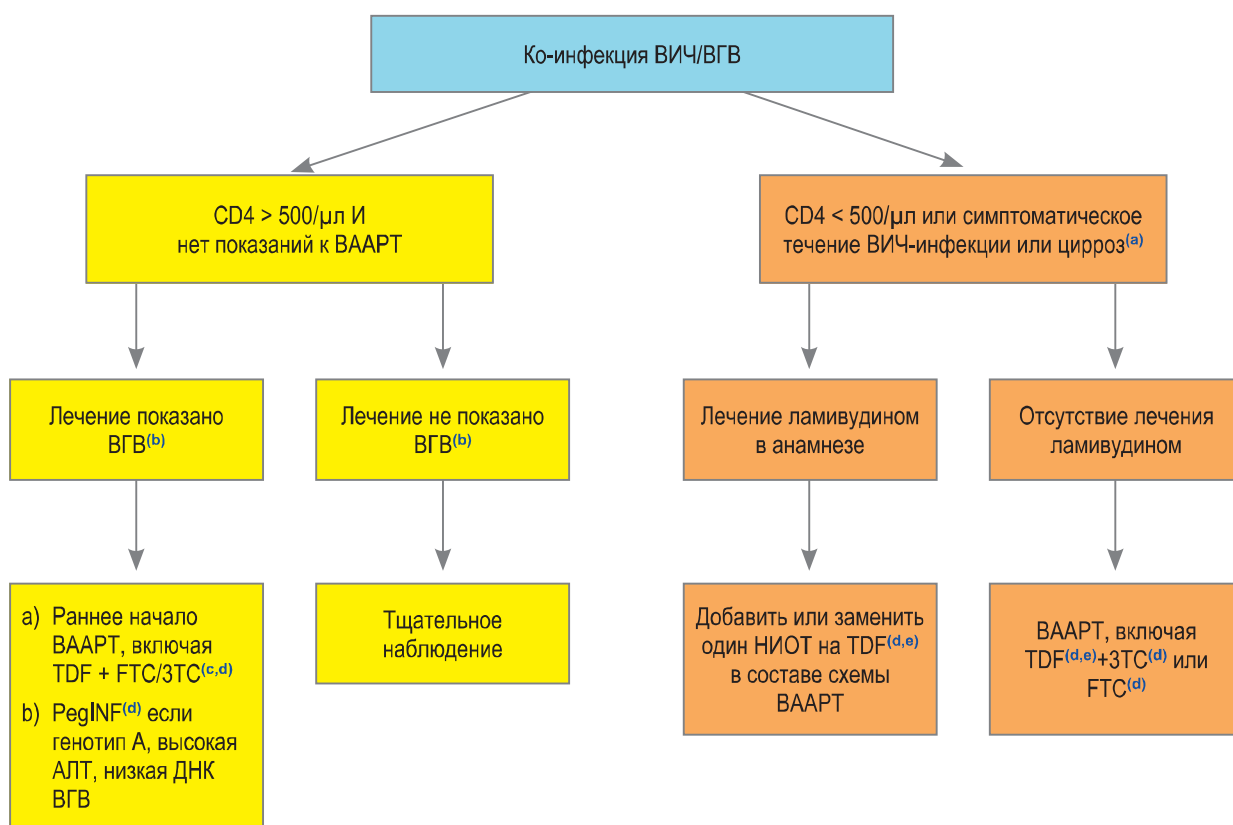
11. Пациентам с алкогольной зависимостью должна быть оказана психологическая, психиатрическая, социальная и медицинская помощь, направленная на прекращение или снижение потребления алкоголя.
12. Должна рассматриваться возможность заместительной терапии опиоидной зависимости для пациентов с активным потреблением наркотиков как шаг в сторону прекращения потребления наркотиков. Должна обеспечиваться помощь (например, через программу обмена игл и шприцев), которая уменьшает риск повторного инфицирования, включая парентеральную передачу вируса (стратегия снижения вреда).
13. Поскольку ВГВ, ВИЧ, и иногда ВГС, передаются половым путем, рекомендуется соответствующее консультирование, включая рекомендации по использованию презервативов. Необходимо проинформировать пациента о возможности заражения

Схема 1: Оценка показаний к лечению ВГВ у ВИЧ-позитивных пациентов



- а) Хроническая ВГВ-инфекция определяется как положительный тест на HBsAg или ДНК ВГВ > 6 мес.
- б) Продемонстрировано, что сывороточный уровень ДНК ВГВ находится в линейной зависимости с повышенным риском цирроза печени и гепато-целлюлярной карциномы. Пожалуйста, обратите внимание, что перерасчет из копий/мл в МЕ/мл может отличаться в зависимости от того, какой метод исследования был использован. Обычно 1 МЕ/мл приравнивается приблизительно 5 копиям или эквивалентам генома; один пикограмм ДНК ВГВ равен $2,8 \times 10^5$ геномов/мл.
- с) Пациенты с репликацией ВГВ и нормальным уровнем печеночных ферментов могут иметь значительные повреждения печени, поэтому следует провести оценку состояния печени. Это можно сделать либо при помощи биопсии печени, либо при помощи неинвазивных методов, включая определение сывороточных маркеров фиброза или использование ФиброСкана. Неинвазивные методы оценки степени фиброза печени полностью не валидизированы для пациентов с гепатитом В (особенно для тех, у кого печеночные ферменты в норме), и предлагаемые граничные значения не совпадают со значениями, принятыми для пациентов с гепатитом С. Неинвазивные индикаторы могут использоваться более часто, тогда как биопсия печени может предоставить больше информации о воспалении и других патологических изменениях печени (например, стеатозе).
- д) Нормальные значения АЛТ для женщин < 19 МЕ/л, для мужчин < 31 МЕ/л.

Схема 2: Лечение хронической ВГВ инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов



- а) Пациентов с циррозом следует направлять на обследование на предмет варикозного расширения вен, регулярно обследовать на гепатоцеллюлярную карциному и заранее проводить оценку на предмет трансплатации печени. Пациенты с циррозом печени и низким уровнем CD4 требуют тщательного наблюдения в первые месяцы после начала ВААРТ с тем, чтобы не пропустить возможный синдром иммунной реконституции и последующей декомпенсации печени ввиду резкого повышения печеночных ферментов.
- б) См. Схему 1 для оценки показаний к лечению ВГВ. Некоторые эксперты твердо убеждены, что любой ВГВ-инфицированный пациент, требующий ВААРТ, должен получать TDF + ЗТС или FTC, если нет непереносимости TDF в анамнезе, особенно это касается ВИЧ/ВГВ-ко-инфицированных пациентов с прогрессирующим фиброзом печени (F3/F4).
- с) Нелеченые HBe-Ag+, ВИЧ-ко-инфицированные пациенты азиатского происхождения, начинающие ВААРТ с TDF или TDF+FTC, достигли неожиданно высокой частоты HBe (и даже HBs) сероконверсии, что только поддерживает идею раннего начала ВААРТ. Если пациент не желает рано начинать ВААРТ, можно применять адефовир и телбивудин в качестве альтернативы для контроля только ВГВ-инфекции. Недавно описанный клинический случай говорит о возможной анти-ВИЧ активности телбивудина. Данные *in-vitro* эксперимента с использованием того же теста, который позволил продемонстрировать анти-ВИЧ активность энтекавира, тем не менее, не доказывают влияние телбивудина на репликацию ВИЧ-1.
- д) Длительность лечения: 48 недель для PEG INF; недавние данные свидетельствуют о том, что количественное определение HBsAg во время лечения у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, получающих PEG-INF, может помочь выявить тех, для кого вероятно излечение при помощи такой терапии, и оптимизировать стратегии лечения. Оптимальная длительность лечения для нуклеоз(т)идных аналогов с активностью против ВГВ еще не определена, и эксперты рекомендуют пожизненное лечение, если анти-ВГВ нуклеоз(т)иды назначаются в составе ВААРТ. У пациентов, не требующих ВААРТ и получающих лечение телбивудином +/- адефовиром, или тех, кто получает ВААРТ, но ее нуклеозидная основа требует изменения, терапия ВГВ может быть осторожно прекращена: у HBeAg+ пациентов, которые достигли сероконверсии по HBeAg и она сохранялась на протяжении как минимум 6 месяцев, или у HBeAg- пациентов после подтвержденной сероконверсии по HBsAg. У пациентов с циррозом печени прекращение эффективной терапии ВГВ не рекомендуется, с целью избежания декомпенсации печени из-за резкого повышения печеночных ферментов.
- е) В некоторых случаях непереносимости тенофовира (то есть при заболевании почек), можно порекомендовать энтекавир + адефовир или тенофовир в дозе, скорректированной в соответствии с почечным клиренсом, в комбинации с эффективной ВААРТ. Замену НИОТ следует делать только при возможности и из соображений более эффективной супрессии ВИЧ. Следует с осторожностью переводить пациента с тенофовира на препараты с более низким генетическим порогом, например, на FTC или ЗТС, особенно пациентов с циррозом, ранее леченых ламивудином, так как в таких случаях наблюдались вспышки вирусной репликации из-за архивированных мутаций YMDD. Подобный феномен описан и у пациентов с резистентным к ЗТС гепатитом В, которых переводили с тенофовира на энтекавир.

Рекомендации по лечению гепатита С как сопутствующей ВИЧ инфекции

1. Лечение ВГС дает возможность элиминировать вирус в течении определенного периода времени. Это потенциальное преимущество для последующего лечения пациента с ВИЧ, и поэтому для каждого пациента должна рассматриваться возможность лечения, когда потенциальная польза лечения превышает риск. Это также необходимо рассматривать в контексте более быстрой прогрессии фиброза печени в случае сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС и лучших результатов лечения ВГС при современных возможностях более совершенного лечения этих пациентов.
2. Информация о стадии фиброза печени важна для принятия решения о лечении у пациентов с сочетанной инфекцией. Однако биопсия печени не является обязательной для рассмотрения возможности лечения хронического ВГС. Современное лечение особо рекомендовано пациентам с высокой вероятностью достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО): пациенты с вирусом генотипа 2 или 3 и пациенты, инфицированные вирусом генотипа 1, с низкой вирусной нагрузкой (< 400.000 МЕ/мл). По недавним сообщениям, резистентность к инсулину (которую можно определить, используя гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину HOMA IR) все чаще отмечается как негативный прогностический фактор достижения устойчивого вирусологического ответа и поэтому должна тоже приниматься во внимание при обследовании и, по возможности, эффективно лечиться до начала лечения ВГС-инфекции.
3. Если имеются результаты биопсии печени или обследования фибросканом и они демонстрируют низкие степени фиброза печени (F0-1), независимо от генотипа ВГС, лечение можно отложить. В таких случаях необходимо регулярно проводить оценку степени фиброза печени, чтобы не пропустить его прогрессирование. Оценка стадии заболевания печени является особенно важной для работы с пациентами с низкими шансами на УВО.
4. Комбинация пегилированного интерферона альфа (Peg-IFN) и рибавирина (RBV) рассматривается как оптимальное лечение ВГС. Стандартная доза Peg-IFN 2a – 180 мкг один раз в неделю, и для Peg-IFN 2b это 1.5 мкг/кг массы тела один раз в неделю. Начальная доза RBV в пересчете на массу тела рекомендуется для всех генотипов – 1000 мг (при весе меньше 75 кг) и 1200 мг (при весе больше 75 кг) в день при приеме два раза в условиях ВИЧ-инфекции.

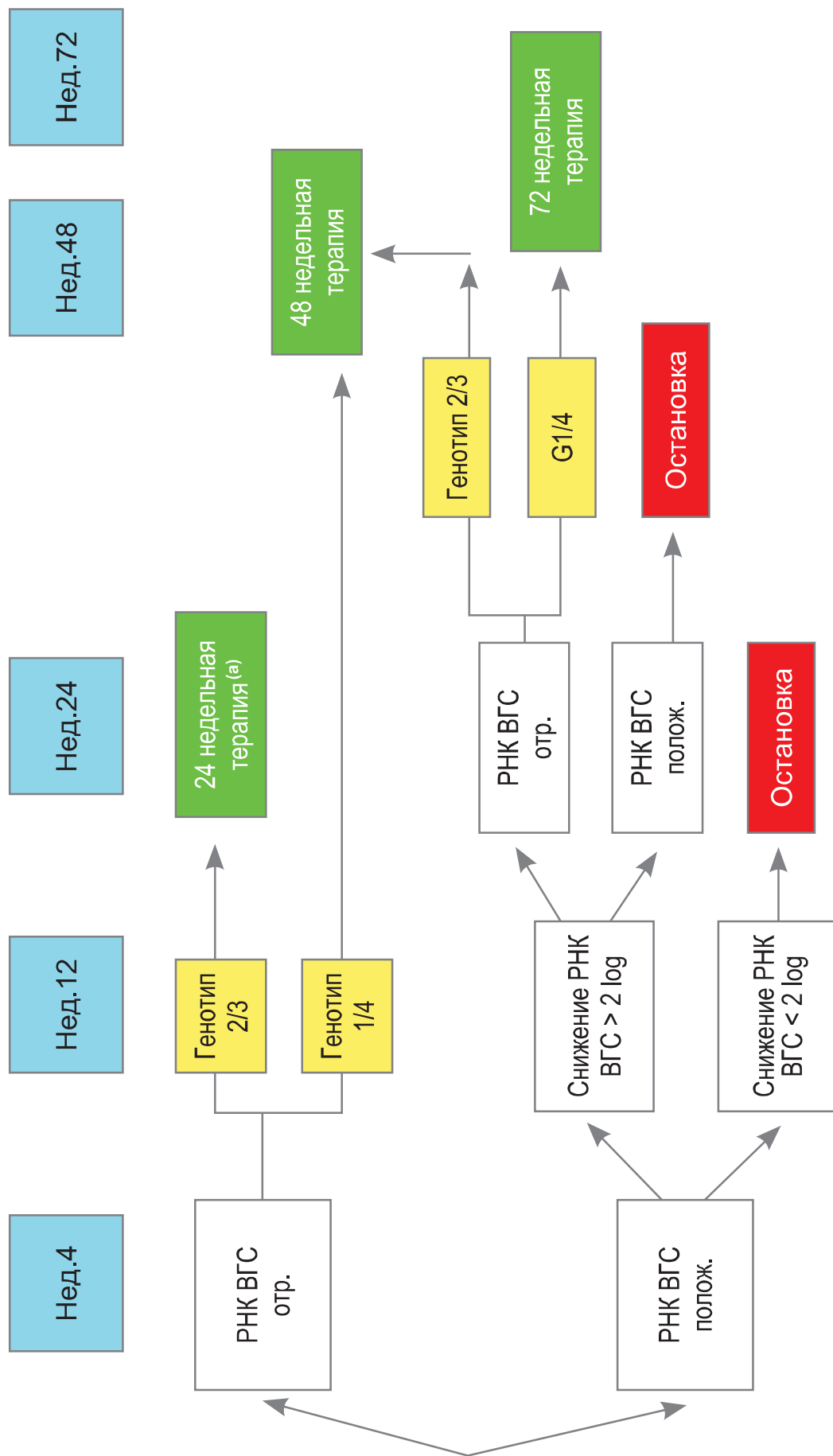
5. Основная цель лечения ВГС – достичь устойчивого вирусологического ответа, который определяется как необнаружимый уровень РНК ВГС в сыворотке крови в через 24 недели после окончания терапии (уровень РНК ВГС определяется с помощью использования чувствительного молекулярного теста).
6. Лечение хронического ВГС рекомендуется в случае, если гепатит выявлен на ранней стадии ВИЧ-инфекции, (до того как необходимо проводить ВААРТ). Однако если пациент с сопутствующей инфекцией имеет серьезный иммуно-дефицит (уровень CD4 < 350 кл/мкл), уровень CD4 должен быть повышен с помощью ВААРТ, до начала лечения ВГС. Вероятность достижения УВО более высока у пациентов с относительным процентом CD4 > 25%, чем у пациентов с более низким процентом CD4.
7. Если ранний вирусологический ответ (снижение уровня РНК ВГС на как минимум 2 log₁₀ по сравнению с первоначальным показателем) не достигнут на 12 неделе, лечение должно быть остановлено ([схема 3](#)).
8. На протяжении лечения пегилированным интерфероном и рибавирином, ddI противопоказан пациентам с циррозом, также его следует избегать у пациентов с менее тяжелой степенью заболевания печени. По возможности, также следует избегать D4T и AZT. Роль абакавира на данном этапе неясна, но данные когортных исследований, показывают более низкий результат УВО у пациентов, получающих абакавир в составе ВААРТ. Данные исследований уровня рибавирина в плазме показали, что взаимодействие между абакавиром и рибавирином настолько мало, что им можно пренебречь, если доза рибавирина рассчитана в зависимости от массы тела.
9. Пациентам с острой инфекцией ВГС лечение рекомендуется, если подтверждается положительная РНК ВГС (с интервалом в 1 неделю) к 12-ой неделе с момента заражения, т.к. уровень УВО после лечения острой инфекции намного выше по сравнению с лечением хронического гепатита С. Большинство экспертов рекомендуют терапию Peg-IFN и рибавирином в течение 24 недель, однако, продолжительность лечения и применение рибавирина в настоящее время обсуждается. Уровень РНК ВГС на 4-й и 12-й неделе могут помочь определить необходимую продолжительность лечения.

Таблица 1: Диагностики гепатита С при ко-инфекции ВИЧ

Диагноз гепатита С
ВГС-Ab (положителен в течение 1-5 месяцев после инфицирования, в редких случаях может утрачиваться при иммуносупрессии)
Уровень РНК ВГС ^(а) (особенно важен для оценки эффективности лечения)
Степень повреждения печени
Определение степени фиброза (например, фиброскан, биопсия печени, сывороточные биомаркеры ^(b))
Синтетические функции печени (например, коагуляция, альбумин, холинэстераза)
УЗИ и альфа-фетопропротеин (АФП) каждые 6 месяцев в случае цирроза (гастроскопия на момент постановки диагноза «цирроз» и затем каждые 1-2 года)
Перед лечением ВГС
Генотип ВГС и уровень РНК ВГС в сыворотке крови
Аутоантитела (ANA, LKM1) ^(с)
ТСТ, тироидные антитела
Мониторинг лечения ВГС
Дифференциальный анализ крови и ферменты печени каждые 2-4 недели
РНК ВГС на 4 неделе (чтобы оценить ранний вирусологический ответ), на 12, 24, 48 неделе (72, если актуально) и через 24 недели после прекращения лечения ВГС
Уровень CD4 каждые 12 недель
ТСТ каждые 12 недель

- а) Низкая вирусная нагрузка определяется как менее чем 400 000 – 500 000 МЕ/л, при использовании regIFN+RBV. Здесь нет стандартной формулы пересчета количества РНК ВГС определенной в копиях/мл в количество, определенное в МЕ/мл. Факторы конверсии ранжируются приблизительно от 1 до 5 копий РНК ВГС на 1МЕ/мл.
- б) Сывороточные биомаркеры фиброза включают APRI, FIB-4, гиалуроновую кислоту, Fibrometer, Fibrotest, тест Forns, Hepascore и другие индексы. В последнее время было показано, что более сложные тесты, такие как Fibrometer, Fibrotest и Hepascore, более точно прогнозируют фиброз печени, чем простые биохимические исследования, такие как APRI, FIB-4 или Forns.
- с) Пациентов с положительным тестом на анти-LKM или с ANA гомогенного типа следует обследовать на сопутствующий аутоиммунный гепатит, особенно при повышении АЛТ в процессе лечения.

Схема 3: Предлагаемая оптимальная длительность лечения гепатита С у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС.



а) У пациентов с низким исходным уровнем вирусной нагрузки (< 400 000 МЕ/л) и минимальным фиброзом печени.

Таблица 2: Классификация ВГС/ВИЧ пациентов с неудовлетворительным ответом на интерферон-содержащую терапию или с рецидивом ВГС и лечебные мероприятия для таких пациентов

Категория	Подгруппа	Рекомендуемое мероприятие
Субоптимальное лечение	Субоптимальная схема: <ul style="list-style-type: none"> • Интерферон (монотерапия или с рибавирином) • Низкие дозы рибавирина • Недостаточная длительность терапии 	Повторное лечение с использованием комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином в дозах, соответствующих массе тела.
	Токсичность, ограничивающая лечение, и плохая приверженность	Оптимальная поддержка (антидепрессанты класса SSRI, парацетамол/ нестероидные противовоспалительные средства, поддержка приверженности, применение гематопозитических факторов роста ^(a))
Оптимальное лечение с вирусологической неудачей	Рецидив (РНК ВГС не обнаружена по окончании лечения)	Повторное лечение с использованием комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином в дозах, соответствующих массе тела (рассмотреть возможность более длительного лечения)
	Отсутствие ответа на лечение (РНК ВГС не исчезает в процессе лечения)	Ожидание появления новых противовирусных препаратов (либо в стадии клинических испытаний, либо лицензионных)

а) Данные об использовании гематопозитических факторов роста при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС на данный момент ограничены улучшением качества жизни, но не показывают антивирусной эффективности. Лечение факторами роста в этом случае в данный момент в Европе проводится в основном не по показаниям.

EACS

European AIDS Clinical Society

Hôpital Pitié Salpêtrière - Pavillon Laveran
47, boulevard de l'hôpital - 75651 - Paris Cédex 13
T. 33 1 44 24 17 96 - F. 33 1 53 61 13 97

E-mail: sylvie.chatelin@europeanaidsclinicalsociety.org

www.europeanaidsclinicalsociety.org



Европейское Клиническое Общество СПИДа (EACS)

Переведено Еленой Вагнер
Рецензировано Дарьей Подлекаревой