

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ****В.К. Веревищikov, В.М. Борзунов, П.А. Кузнецов, Д.В. Русяков, И.В. Безъязыкова****СТРАТЕГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ ПРИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ С ВИЧ**ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия МЗ СР РФ»,  
кафедра инфекционных болезней

**Резюме.** Проведение этиотропной терапии вирусных поражений печени у ВИЧ-инфицированных вызывает определенные трудности в связи со сложным взаимодействием вирусов между собой в организме одного больного. С другой стороны, применяемая высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) с увеличением длительности ее проведения проявляет свое нежелательное гепатотоксическое действие, усугубляя хронический воспалительный процесс в печени. В статье приводятся возможные подходы в противовирусном лечении микст-инфекции ВИЧ и гемоконтактных гепатитов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и характера течения воспалительного процесса в печени.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, противовирусная терапия.

В связи с широким распространением ВИЧ-инфекции среди лиц, потребляющих инъекционные наркотические средства, особую актуальность приобретают вопросы лечения пациентов, имеющих сочетанную инфекцию ВИЧ (HIV) и вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV). В случаях сочетанного течения гемоконтактных инфекций в 80-90% случаев обнаруживаются маркеры активной HCV-инфекции и в 15-20% - активной HBV-инфекции [1]. При этом многочисленные исследования свидетельствуют о взаимном влиянии ВИЧ и вирусов гепатитов В и С на течение как ВИЧ-инфекции, так и хронического вирусного гепатита. По данным ряда исследований, риск исхода хронического гепатита С в цирроз у пациентов со смешанной инфекцией был в 3,5 раза выше, чем у больных с моноинфекцией HCV [2, 3, 4]. В других работах обнаруживали достоверное повышение концентрации РНК HCV по мере снижения числа CD4-лимфоцитов, т.е. прогрессии ВИЧ-инфекции [5].

Влияние HCV на течение ВИЧ-инфекции до настоящего времени остается дискуссионным. Большинство исследователей считает, что частота развития СПИДа и летального исхода, обусловленного так называемыми «СПИД-индикаторными» заболеваниями, существенно выше у лиц со смешанной инфекцией [6, 7]. Более того, у больных с микст-инфекцией увеличение числа CD4-лимфоцитов после начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) происходит медленнее и менее выражено, чем у пациентов с моноинфицированием HIV [8].

Основные принципы лечения хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов, не зараженных вирусом иммунодефицита человека. Вместе с тем, необходимость использования комбинированной антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции, а также профилактика и лечение оппортунистических заболеваний на продвинутой стадии заболевания определяют целый ряд особенностей терапевтических подходов у больных со смешанной инфекцией [1, 4].

Подходы к лечению хронического гепатита С (ХВГС) у больных на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции аналогичны таковым, применяемым для лечения больных ХВГС как моноинфекции. Показана эффективность использования комбинации альфа-интерферона и рибавирина при смешанной ВИЧ+ХВГС-инфекции, которая в первую очередь зависела от исходного уровня РНК и генотипа HCV [9]. Опубликованы схожие успешные результаты терапии при использовании схемы, включающей альфа-интерферон и ремантадин [10].

Лечение больных ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом В (ХВГВ) несколько отличается от стандартных рекомендаций, поскольку использование препарата ламивудин («Эпивир», «ЗТС», «Зеффикс») в качестве монотерапии у больных ВИЧ-инфекцией нецелесообразно. Применение ламивудина без других антиретровирусных препаратов в течение трех месяцев приведет к появлению штаммов ВИЧ, резистентных к этому препарату. Помимо ламивудина, активностью против вируса гепатита В обладают такие препараты как адефовир, абакавир («Зиаген»), фамцикловир («Фамвир»), ганцикловир («Цимевен») [1]. Препарат абакавир необходимо применять только в составе комбинированной антиретровирусной терапии по той же причине, что и ламивудин. Для препарата адефовир была показана эффективность при лечении ХВГВ у больных ВИЧ-инфекцией в минимальной дозе 10 мг/сутки в течение 48 недель (уровень ДНК HBV уменьшился в 200 раз), при этом не было обнаружено существенного влияния на число CD4-клеток и уровень РНК ВИЧ [6].

Вместе с тем, с увеличением продолжительности срока лечения вирусных гепатитов при микст-инфекции с ВИЧ возрастает и количество побочных эффектов, особенно анемии и тромбоцитопении. В свою очередь препараты ВААРТ так

же с течением времени чаще и в большей степени проявляют свои побочные гепатотоксические эффекты [11], что нельзя недооценивать с позиции переносимости лечения пациентами.

Мониторинг состояния печеночных функций состоит в исследовании биохимического статуса (в первую очередь, активность АсАТ/АЛАТ), результатов ПЦР на РНК HCV и ДНК HBV (генотипирование и уровень вирусемии), гистологической картины гепатоцитов (индекс гистологической активности, индекс фиброза). Принимая во внимание гепатотоксичность антиретровирусных препаратов, входящих в схемы ВААРТ, постоянное динамическое наблюдение за гепатобилиарной системой имеет большое значение в оценке общего состояния ВИЧ-инфицированных и дифференциальной диагностике побочных явлений ВААРТ и активности вирусного поражения печени.

Основной целью противовирусной терапии является достижение устойчивого снижения репродукции HCV через 24 - 48 недель после завершения лечения.

Лечение острого вирусного гепатита С в ряде случаев может привести к снижению риска хронизации инфекции. Если в течение 3 месяцев после манифестации заболевания спонтанной элиминации вируса из организма, пациентам следует рекомендовать комбинированную противовирусную терапию. В таких случаях возможно использование интерферона в дозе 5 млн. МЕ ежедневно в течение 4 недель, затем в прежней дозе, но уже 3 раза в неделю на протяжении 20 недель или первоначально по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю общей продолжительностью в 6 месяцев. Если ХВГС диагностирован на ранней стадии ВИЧ-инфекции (до назначения ВААРТ, если она необходима), то рекомендуется лечение HCV-инфекции. Однако, при наличии выраженной иммуносупрессии (число CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл) перед началом терапии гепатита С необходимо добиться увеличения числа лимфоцитов с желперным фенотипом. Выделяют несколько показателей, которые позволяют предсказать более высокую вероятность успешности противовирусного лечения: это генотипы 2 и 3 HCV; низкая вирусная нагрузка (менее 800 тыс. МЕ/мл), возраст менее 40 лет и высокая активность АЛАТ (свыше 3 норм). Частота успешного противовирусного лечения у больных с генотипами HCV 2 и 3, а также с генотипом 1 при низкой концентрации РНК ВГС при наличии соответствующей мотивации у пациента составляет 40-60%. У больных, инфицированных генотипом 1 HCV и высокой вирусемией, при решении вопроса о лечении следует принимать во внимание стадию фиброза печени.

Основой лечения ХВГС у больных с ВИЧ-инфекцией является комбинация альфа-интерферона и рибавирина. Использование рибавирина увеличивает терапевтический эффект интерферона в 2-3 раза. Препараты пэгилированного альфа-2а интерферона назначают в дозе 180 мкг один раз в неделю, альфа-2b – в дозе 1,5 мкг/кг.

При обнаружении у больных HCV 2 и 3 генотипов доза рибавирина составляет 800 мг/сут. Для лечения ХВГС вызванного HCV генотипа 1 и высокой концентрации РНК ВГС доза альфа-2а интерферона составляет 1000-1200 мг/сут. Однако с увеличением дозы рибавирина возрастает количество побочных эффектов. Чаще всего наблюдается гемолиз эритроцитов. В связи с этим, примерно у 10% больных приходится снижать дозу или отменять препарат. Сочетанное применение рибавирина со схемой ВААРТ, включающей азидотимидин, увеличивает частоту развития анемии. Дозировки альфа-интерферона при сочетании с ВААРТ не отличаются от рекомендуемых для лечения ХВГС как моноинфекции. Возможной альтернативой применению схем, включающих альфа-интерферон и рибавирин, являются схемы, содержащие альфа-интерферон и ремантадин. При обнаружении в крови ВИЧ-инфицированного пациента высокой концентрации РНК HCV генотипа 1, по-видимому, целесообразно использовать тройную комбинацию препаратов: альфа-интерферон, рибавирин и ремантадин.

Через 1, 2 и 4 недели после начала лечения проводят развернутый общий анализ крови, определяют активность aminотрансфераз и уровень билирубинемии. Число CD4-лимфоцитов следует контролировать ежемесячно. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) следует проводить каждые 3 месяца.

При ХВГВ у ВИЧ-инфицированных одним из критериев отбора кандидатов на лечение является уровень ДНК HBV: при HBeAg-позитивном гепатите – свыше 20 тыс. МЕ/мл, при HBeAg-негативном гепатите (при наличии ANBe) – более 2 тыс. МЕ/мл. Кроме того, целесообразно оценить гистологические признаки стадии поражения печени, и при наличии активного процесса (по шкале Metavir – равно или более A2) показана противовирусная терапия. Стандартный интерферон при HBeAg-позитивном гепатите назначают в дозе 5-6 млн. МЕ/сут или 10 млн. МЕ три раза в неделю в течение 4-6 месяцев, при HBeAg-негативном гепатите – в дозе 3-6 млн. МЕ три раза в неделю продолжительностью не менее 12 месяцев. Лечение пролонгированными формами интерферона назначают в дозе 180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель независимо от детекции HBeAg/анти-HBe.

Если число CD4-лимфоцитов превышает 500 клеток в 1 мкл и имеются противопоказания к применению интерферона (непереносимость препарата, цирроз печени) рекомендуется назначать адефовир в дозе 10 мг/сут. У больных с иммунодефицитом ниже 500 CD4-клеток целесообразна более ранняя ВААРТ, которая должна включать по меньшей мере два препарата, обладающих активностью в отношении HBV и ВИЧ: тенофовир с ламивудином или эмтрицитабин.

Критериями эффективности противовирусной терапии при ХВГВ является устойчивая сероконверсия HBeAg на анти-HBe (при HBeAg-

позитивном гепатите), значения активности аминокотрансфераз в пределах нормы и снижение репликации HBV при HBeAg-негативном гепатите. Оценку эффективности противовирусной терапии необходимо проводить через 1 месяц после начала терапии, и далее – каждые 3 месяца.

Следует помнить, что препараты интерферона в дозе 3-5 млн. МЕ 3 раза в неделю между 6 и 14 неделями лечения могут индуцировать транзиторное снижение CD4-клеток у 10-15% ВИЧ-инфицированных [2], что не является показанием для их отмены или уменьшения дозы.

Помимо трудностей, ожидающих врача при определении оптимальной схемы ВААРТ и сочетания ее с лечением хронического гепатита, у больных с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания имеют место тяжелые вторичные заболевания, также обуславливающие поражение печени (микобактериальная, кандидозная, цитомегаловирусная и другие инфекции, онкологические заболевания). Применение препаратов для лечения этих заболеваний (противотуберкулезные, противогрибковые, и др.) может явиться еще одной причиной развития гепатита. В таких случаях необходима коррекция доз дополнительно используемых лекарственных средств и продолжительности их применения, либо индивидуальный подбор всей схемы лечения. Пациента, в свою очередь, следует предупредить о возможных побочных эффектах проводимой терапии, убедив в сохранении принципа приверженности к ней.

#### Выводы

1. У больных с ВИЧ-инфекцией лечение хронических вирусных гепатитов целесообразно начинать как можно раньше от момента постановки этого диагноза, который должен быть верифицирован обнаружением в крови РНК HCV или ДНК HBV, стойким повышением активности аминокотрансфераз, а так же результатами гистологического исследования гепатобиоптата.

2. Выбор противовирусных препаратов этиотропной терапии вирусных гепатитов В и С

осуществляется в зависимости от вирусной нагрузки, активности воспалительного процесса в печени, генотипа HCV и соблюдения принципов приверженности пациента к лечению.

3. Решение вопроса о прекращении этиотропной терапии гемоконтактных гепатитов у ВИЧ-инфицированных должно основываться на результатах оценки вирусологических ответов в сроки, идентичные при моноинфицировании HCV и HBV.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко А.В. Современные подходы к терапии пациентов со смешанной инфекцией ВИЧ + вирусный гепатит // <http://www.aidsural.ru/cgi-bin/articles/view.cgi?id=2003>
2. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов: Метод. письмо Минздравсоцразвития РФ. – М., 2006. – 28 с.
3. Bartlett J.G., Dieterich D.T., Sulkowski M.S. Strategies for the Management of HIV/HCV Coinfection. Monograph. 2000, Projects in Knowledge, Inc. – 20 p.
4. Заключение 1-й Европейской согласительной конференции по лечению хронического гепатита В и С у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Journal of Hepatol. – 2005. - V.42. – P.615-624.
5. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., et al. // JAMA. – 2000. - V.284. - P.450-456.
6. Seqane A., Coll S., Sola R. et al. Hepatol. – 2000. - V.32, Suppl. 2. - P.186.
7. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. – 2006. – 53 с.
8. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. – 2006. – 30 с.
9. Vanhamon Y., et al. The Lancet. – 2001. - V.358. – P.718-723.
10. Канстри В.Г. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М.: ЦНИИЭ, 2001. - 25 с.
11. Канстри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. и др. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. - № 6. – С. 45-49.