



ЕВРОПА

## 7 Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ

Редакторы

Ирина Ерамова

Срджан Матич

Моник Мюнз

**Ключевые слова:**

CLINICAL PROTOCOLS  
HEPATITIS B - therapy  
HIV INFECTIONS - complications  
GUIDELINES  
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications  
WHO Regional Office for Europe  
Scherfigsvej 8  
DK-2100 Copenhagen, Denmark

Кроме того, запрос на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на веб-сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

**© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.**

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Обложка: Soerine Hoffmann

Редактирование: Thomas Petruso, Misha Hoekstra

Верстка, оформление и производство: Phoenix Design Aid A/S — Denmark

Напечатано в Дании на бумаге, изготовленной без вреда для окружающей среды

## Содержание

Сокращения .....	5
Благодарности .....	6
I. Эпидемиология и естественное течение гепатита В .....	7
1. Распространенность хронического гепатита В .....	7
3. Генотипы вируса .....	8
4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	8
5. Естественное течение гепатита В .....	8
5.1. Осложнения хронического гепатита В .....	8
5.2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции .....	9
6. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГВ-инфекции .....	10
6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГВ-инфекции .....	10
6.2. Влияние ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции .....	11
II. Выявление ВГВ и ВИЧ .....	12
1. Оценка риска инфицирования ВГВ и диагностика гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	12
1.1. Первичная лабораторная оценка ВГВ-статуса .....	12
1.2. Оценка тяжести гепатита В .....	12
1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени .....	12
1.2.2. Активность АлАТ .....	13
1.2.3. Определение HBeAg .....	13
1.2.4. Концентрация ДНК ВГВ .....	13
1.2.5. УЗИ и другие исследования .....	14
1.2.6. Гистологическое исследование .....	15
1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени .....	15
2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний .....	16
2.1. Психические расстройства .....	16
2.2. Злоупотребление алкоголем .....	16
2.3. Потребление наркотиков .....	16
2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния .....	17
3. Оценка риска ВИЧ-инфекции и диагностика ВИЧ/СПИДа у пациентов с ВГВ-инфекцией .....	17
III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ .....	18
1. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении .....	18
2. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита В .....	18
2.1. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ (дозы и схемы) .....	19
2.1.1. ИНФ и ПЕГ-ИНФ .....	19
2.1.2. Адефовир .....	19
2.2. Алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ .....	20
2.2.1. Алгоритм 1 .....	20
2.2.2. Алгоритм 2 .....	21
2.2.3. Тактика лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ при декомпенсированном циррозе печени (29) .....	23
3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний .....	23
3.1. Рекомендации по лечению гепатита В .....	23

3.1.1. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 200—350/мкл и клиническими симптомами ВИЧ-инфекции .....	23
3.1.2. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл .....	23
3.1.3. ВИЧ-инфицированные пациенты с клиническими проявлениями цирроза печени.....	23
3.2. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции .....	24
3.2.1. Начало ВААРТ .....	24
3.2.2. Схемы ВААРТ первого ряда.....	24
3.2.3. Схемы ВААРТ второго ряда.....	25
3.3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, инфицированные устойчивыми к ламивудину штаммами ВГВ.....	25
4. Наблюдение и оценка эффективности лечения у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ .....	25
4.1. Критерии эффективности лечения гепатита В.....	25
4.1.1. Мониторинг концентрации ДНК ВГВ .....	25
4.1.2. Мониторинг активности АлАТ .....	26
4.2. Мониторинг и оценка эффективности АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ .....	26
4.3. Мониторинг приверженности лечению.....	26
4.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности .....	26
4.4.1. Синдром восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ .....	27
4.4.2. Гепатотоксичность, связанная с приемом лекарственных препаратов ..	27
4.4.3. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронической ВГВ-инфекции (51, 52) .....	28
Библиография.....	30

## Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусные
АРТ	антиретровирусная терапия
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИНФ	интерферон
ИП	ингибиторы протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПЕГ-ИНФ	пегилированный интерферон
п/к	подкожно
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТСЗП	терминальная стадия заболевания печени
УЗИ	ультразвуковое исследование
HBcAg	ядерный антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В

## Благодарности

Этот клинический протокол разработали и написали Jean-Elie Malkin, Diane Vandervliet (Pasteur Institute, Франция) и Ирина Ерамова (Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания). Это один из 13 клинических протоколов по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для Европейского региона ВОЗ, выпущенных Европейским региональным бюро ВОЗ в 2006 г.

Авторский и редакторский коллектив благодарит всех экспертов, которые принимали участие в Региональном техническом консультативном совещании ВОЗ по разработке клинического протокола по вирусным гепатитам у ВИЧ-инфицированных, проведенном вместе с Европейским центром мониторинга по наркотикам и наркозависимости (EMCDDA) 9—11 июня 2005 г. в Лиссабоне (Португалия), и внесли свой вклад в создание этого протокола:

Muazzam Abdulkadirova (Institute of Virology, Узбекистан), Araz Aliguliev (National Narcology Dispensary, Азербайджан), Francisco José Nunes Antunes (Hospital de Santa Maria, Португалия), Pablo Barreiro (Hospital Carlos III, Испания), Laurent Belec (Centre de Recherches Biomédicales de Cordeliers, Франция), Marek Beniowski (Centre for AIDS Diagnostic and Therapy, Польша), Barbara Broers (Geneva University Hospitals, Швейцария), Patrice Casoub (Hôpital La Pitié Salpêtrière, Франция), Sabine Flessenkaemper (WHO Country Office, Индонезия), Xavier Franquet (European AIDS Treatment Group, Испания), Charles Gilks (WHO Headquarters, Швейцария), Wolfgang Goetz (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Dagmar Hedrich (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Алексей Кравченко (Федеральный центр борьбы со СПИДом, Российская Федерация), Karen Lindenburg (Municipal Health Service of Amsterdam, Нидерланды), Luis Mendro (Abraço, Португалия), Charles Millson (St. James's University Hospital, Великобритания), Fortune Ncube (Communicable Diseases Surveillance Centre, Великобритания), Lubomir Okruhlica (Centre for Treatment of Drug Dependency, Словакия), Igor Oliynyk (WHO Country Office, Украина), Игорь Пчелин (Движение людей, живущих с ВИЧ, «Шаги», Российская Федерация), Maria Prins (Municipal Health Service of Amsterdam, Нидерланды), Anne-Marie Roque-Afonso (Hôpital Paul Brousse, Франция), Alla Shcherbinskaya (Ukrainian AIDS Prevention Centre, Украина), Владимир Шухов (Представительство ВОЗ в России, Российская Федерация), Vincent Soriano (Hospital Carlos III, Испания), Ambros Uchtenhagen (Research Institute for Public Health and Addiction, Швейцария), Wim Vandavelde (European Aids Treatment Group, Португалия), Marco Vitoria (WHO Headquarters, Швейцария), Lucas Wiessing, (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Alex Wodak (St. Vincent's Hospital, Австралия), Vladimir Zhovtyak (All-Ukrainian Network of People Living with HIV, Украина).

В подготовке протокола также принимали участие: Josip Begovac (University Hospital of Infectious Diseases, Ховартия), Volodomir Kurpita (WHO Country Office, Украина), Stine Nielsen (WHO Regional Office for Europe, Дания), Dominique Salmon-Ceron (Hôpital Cochin, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Франция). Авторы благодарят их за техническую помощь в сборе данных и комментарии.

Отдельную благодарность приносим также сотрудникам Европейского регионального бюро ВОЗ Bente Drachmann, Nico Kerski, Jeffrey V. Lazarus и Andrea Nelsen, принимавшим участие в разработке этого протокола на разных стадиях его создания.

*Ирина Ерамова, Срджан Матич и Моник Мюнз*  
**Программа по инфекциям, передаваемым половым путем/ВИЧ/СПИДу**  
**Европейское региональное бюро ВОЗ**

# I. Эпидемиология и естественное течение гепатита В

## 1. Распространенность хронического гепатита В

В мире насчитывается примерно 400 млн людей, хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) и около миллиона ежегодно умирают от связанных с ВГВ-инфекцией заболеваний. Распространенность ВГВ среди населения в разных странах колеблется от 0,1 до 20% (1). Такой разброс обусловлен, в основном, разным возрастом, в котором происходит заражение. Риск перехода острой ВГВ-инфекции в хроническое заболевание с возрастом снижается: при перинатальном заражении он составляет 90%, для детей 1—5 лет — 25—50%, для детей старше 5 лет и взрослых — 1—5% (2).

Около 45% населения Земли живет в высоко эндемичных по хронической ВГВ-инфекции регионах, где поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) определяется у  $\geq 8\%$  населения, 43% — в умеренно эндемичных (HBsAg определяется у 2—7% населения) и 12% — в низко эндемичных регионах (HBsAg определяется у 0,6—2%). К регионам с умеренной распространенностью относятся Восточная и Южная Европа, а также Российская Федерация, с низкой — Северная и Западная Европа (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность хронического гепатита В (2)

Регион	Распространенность носительства ВГВ	Основные пути передачи
Республики Средней Азии, некоторые страны Восточной Европы	Высокая ( $\geq 8\%$ )	Перинатальный В детстве (горизонтальный)
Страны Западной и Северной Европы	Низкая ( $< 2\%$ )	Половой При потреблении инъекционных наркотиков
Другие страны	Промежуточная (2—7%)	В раннем детстве (горизонтальный)

## 2. Пути передачи и факторы риска

ВГВ выявляется в крови и других биологических жидкостях (сперме, слюне, отделяемом носоглотки) и может передаваться половым путем либо при контакте с зараженной кровью или другими биологическими жидкостями. К четырем основным путям передачи относятся:

- половой;
- от матери ребенку во время родов;
- парентеральный (кровь—кровь);
- при контакте с другими инфицированными биологическими жидкостями.

Самый распространенный путь передачи ВГВ в мире — перинатальный. Если беременная женщины является носителем HBsAg (и, кроме того, HBeAg), риск заражения новорожденного и формирования у него носительства ВГВ составляет 90%. Каждый четвертый из зараженных перинатально детей впоследствии умирает от хронического заболевания печени или гепатоклеточной карциномы (ГКК) (2). Среди других факторов риска передачи ВГВ следует отметить:

- переливание крови и/или продуктов крови;
- потребление инъекционных наркотиков, татуировки, другие манипуляции, связанные с повреждением кожи;
- незащищенные проникающие половые контакты, особенно анальные и вагинальные;
- трансплантация органов;
- работа в медицинских учреждениях;
- гемодиализ.

В странах с низкой распространенностью ВГВ-инфекции заболевание чаще всего встречается среди подростков и молодежи. В этих группах ВГВ-инфекция обычно передается половым путем и при потреблении инъекционных наркотиков (2).

### **3. Генотипы вируса**

Известно семь основных генотипов ВГВ (А—G). В Европе чаще встречаются генотипы А и D. У пациентов, инфицированных этими генотипами ВГВ, наблюдается сходная частота сероконверсии по HBeAg и регистрируются сходные показатели заболеваемости и смертности, связанные с поражениями печени. Однако при инфицировании ВГВ генотипа А (сероконверсия по HBeAg) чаще наблюдается стойкая биохимическая и вирусологическая ремиссия заболевания, чем при заражении ВГВ генотипа D (3). Не обнаружено зависимости эффективности лечения пациентов ламивудином и адефовиром от генотипа ВГВ, как это было установлено для интерферона (ИНФ).

### **4. Эпидемиология ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов**

ВГВ и ВИЧ имеют общие пути передачи и сходные эндемичные регионы, однако контагиозность ВГВ примерно в 100 раз выше. В связи с этим более чем у 70% ВИЧ-инфицированных лиц обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной ВГВ-инфекции (2, 4). У мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), частота коинфекции ВГВ/ВИЧ выше, чем у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) или гетеросексуалов (5). Риск хронического гепатита В выше у ВИЧ-инфицированных, а также при врожденном или приобретенном иммунодефиците, вызванном лимфопролиферативными заболеваниями, иммуносупрессивной терапией или поддерживающим гемодиализом. Связанные с ВГВ-инфекцией заболевания печени, в том числе цирроз и его осложнения, у ВИЧ-инфицированных пациентов протекают тяжелее (6).

### **5. Естественное течение гепатита В**

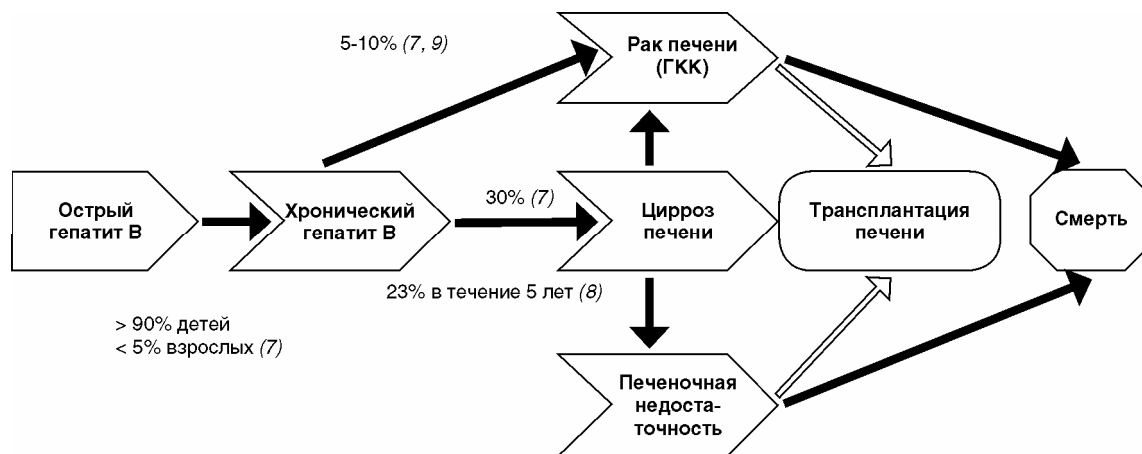
У 90—95% взрослых в результате острой ВГВ-инфекции формируется клеточный иммунный ответ на широкий спектр антигенов возбудителя. Это приводит к элиминации вируса и выработке защитных антител к HBsAg. Менее чем у 1% взрослых развивается молниеносный гепатит, у оставшихся 5—10% — хроническая ВГВ-инфекция (2).

#### **5.1. Осложнения хронического гепатита В**

У 30% пациентов с активным хроническим гепатитом В в среднем через 30 лет развивается цирроз печени. Примерно у каждого четвертого пациента с циррозом печени, обусловленным гепатитом В, в течение 5 лет развивается печеночная недостаточность, еще у 5—10% — рак печени. В отсутствие лечения около 15% больных циррозом печени умирают в течение 5 лет (рис. 1).



**Рис. 1.** Естественное течение хронической ВГВ-инфекции



ГКК — гепатоклеточная карцинома.

У части пациентов с хроническим гепатитом В развивается ГКК. Риск возникновения ГКК повышен у взрослых мужчин с циррозом печени, заразившихся гепатитом В в раннем детстве. В 60—90% случаев ГКК развивается на фоне цирроза печени, но только у 5% больных циррозом возникает злокачественная опухоль. До 80% случаев злокачественных поражений печени в мире связаны с ВГВ. Без лечения (хирургическое, лучевая терапия, химиотерапия, чрескожная деструкция опухоли этанолом) медиана продолжительности жизни пациентов с ГКК составляет менее 3 месяцев (2).

## 5.2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции

Хроническая ВГВ-инфекция, как правило, продолжается многие годы и проходит за это время несколько фаз (рис. 2 ниже) (2).

- Фаза иммунологической толерантности. Наблюдается у молодых лиц, у которых определяется HBeAg и высокая концентрация ДНК ВГВ ( $2 \times 10^4$ — $2 \times 10^8$  МЕ/мл), а активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) постоянно в норме.
- Фаза иммунологической активности. Хронический гепатит В, при котором HBeAg может, как определяться, так и не определяться, концентрация ДНК ВГВ умеренная ( $2 \times 10^3$ — $2 \times 10^7$  МЕ/мл) при постоянно повышенной активности АлАТ. Временами отмечаются клинические проявления заболевания.
- Нерепликативная фаза соответствует неактивному носительству HBsAg. Оно возникает после спонтанного или обусловленного лечением исчезновения HBeAg и появления антител к нему (сероконверсия по HBeAg). Концентрация ДНК ВГВ обычно  $< 2 \times 10^3$  МЕ/мл (часто вообще не определяется), активность АлАТ в норме или слегка повышена. У небольшого числа хронических носителей инфекции (до 1% в год) видимо происходит спонтанное излечение, и у них перестает определяться HBsAg (7).

**Рис. 2. Эволюционные фазы хронической ВГВ-инфекции (2)**



АлАТ — аланинаминотрансфераза; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; HBeAg — антиген е ВГВ; HBsAg — поверхностный антиген ВГВ.

У взрослых ВГВ-инфекция обычно протекает следующим образом:

- ранняя репликативная фаза — хронический активный гепатит В, при котором определяется HBeAg;
- поздняя низкорепликативная или нерепликативная фаза — сероконверсия по HBeAg;
- ремиссия или «инактивация» заболевания печени.

Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg (появление антител к HBeAg) обычно сопровождается:

- снижением уровня ДНК ВГВ (<19 МЕ/мл или <105 копий/мл);
- нормализацией активности печеночных ферментов;
- разрешением некрвоспалительного процесса в ткани печени (по результатам гистологического исследования биоптатов).

Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5—20% в год. В некоторых случаях при этом возникают мутации в области генома пре-С, которые приводят к нарушению продукции HBeAg и появлению так называемых «ускользающих» вариантов ВГВ. Мутантные вирусы с изменениями в участках генома пре-С и С появляются в условиях селективного иммунного прессинга и сохраняют способность активно реплицироваться (8). Пациенты с инфекцией такого типа — хронический гепатит В без HBeAg — идентифицируются по наличию антител к HBeAg и высокой концентрации ДНК ВГВ в отсутствие HBeAg. Такая специфическая инфекция чаще всего встречается в Восточной Азии и Южной Европе, поскольку там шире распространены генотипы ВГВ, не относящиеся к генотипу А и в большей степени склонные к мутированию.

## 6. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГВ-инфекции

### 6.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГВ-инфекции

- У ВИЧ-инфицированных пациентов гепатит В встречается чаще и протекает тяжелее (6, 9).
- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ некрвоспалительные процессы в ткани печени обычно менее выражены. Однако активная репликация ВГВ усугубляет развитие фиброза и повышает риск развития цирроза (в 4,2 раза чаще); при этом быстрее наступает терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП).

- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени ГКК возникает раньше и прогрессирует быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Кроме того, при коинфекции чаще наблюдаются многоочаговые поражения печени (10).
- ВИЧ-инфекция, особенно сопровождающаяся тяжелым иммунодефицитом, по видимому, повышает у пациентов риск реактивации гепатита В после сероконверсии по HBsAg (антитела к HBsAg обнаруживают у 60—70% ВИЧ-инфицированных) (11).
- При коинфекции ВИЧ-1 и ВГВ, особенно при малом числе лимфоцитов CD4, повышается риск смерти от заболеваний печени.

## **6.2. Влияние ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции**

- В большинстве клинических исследований, в которых диагностическим критерием хронической ВГВ-инфекции считалось наличие HBsAg, не удалось обнаружить влияния ВГВ-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции. (6).
- Однако при коинфекции ВГВ/ВИЧ возрастает риск заболеваемости и смертности, связанных с поражениями печени, а также более выражена гепатотоксичность на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) и после одновременного прекращения АРТ и лечения гепатита В.

## **II. Выявление ВГВ и ВИЧ**

### **1. Оценка риска инфицирования ВГВ и диагностика гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов**

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

Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть:

- обследованы на наличие HBsAg (присутствие HBsAg на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев указывает на хронический гепатит В);
- обследованы на наличие антител к HBcAg;
- проверены на проведенную в прошлом вакцинацию против гепатита В (определяются антитела к HBsAg).

Наличие только антител к HBcAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о латентной инфекции. В этих редких случаях рекомендуется провести определение ДНК ВГВ (см. ниже).

#### **1.2. Оценка тяжести гепатита В**

Дальнейшие исследования проводят для принятия решения о лечении гепатита. Тяжесть гепатита оценивают на основании данных клинического и лабораторного исследования.

##### **1.2.1. Клиническая оценка признаков и симптомов тяжелого поражения печени**

Необходимо выявить признаки и симптомы поражения печени. От наличия или отсутствия клинических признаков цирроза печени зависит тактика лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Клинические признака цирроза:

- увеличение печени и изменение ее формы;
- портальная гипертензия (печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозных вен пищевода, спленомегалия);
- сосудистые звездочки, покраснение ладоней, пальцы в виде барабанных палочек (чаще при алкогольном циррозе печени);
- желтуха, асцит, отеки, склонность к кровотечениям.

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

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

Таблица 2. Классификация по Чайлду—Пью

Клинические и биохимические параметры	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 <sup>а</sup>	Выраженный/стойкий <sup>б</sup>
Энцефалопатия	Отсутствует	Легкая и среднетяжелая (I—II стадия)	Тяжелая (III—IV стадия)
Протромбиновое время <sup>в</sup>	>60%	40—60%	<40%

<sup>а</sup> Поддается лечению; <sup>б</sup> плохо поддается лечению; <sup>в</sup> в некоторых европейских странах теперь заменено на международное нормализованное отношение (МНО) со следующими значениями для классификации по Чайлду—Пью: МНО <1,70 = 1 балл; 1,71-2,20 = 2 балла; >2,20 = 3 балла.

Источник: Pugh RNH et al., 1973 (12)

### 1.2.2. Активность АЛАТ

- Предпочтительно исследовать активность АЛАТ несколько раз, так как этот показатель подвержен значительным колебаниям.
- Повышение активности АЛАТ указывает на воспалительный процесс в печени.
- Если активность АЛАТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, повышается риск цирроза печени.
- Нормальная активность АЛАТ не исключает прогрессирование гепатита, особенно у пациентов, у которых не обнаруживается HBeAg.
- Активность печеночных ферментов следует определять регулярно. При нормальной активности АЛАТ исследование проводят 1 раз в 6 месяцев. Если повышение активности печеночных ферментов сохраняется в течение хотя бы 3 месяцев, показано лечение гепатита В.

### 1.2.3. Определение HBeAg

- У пациентов с HBeAg, независимо от активности АЛАТ, концентрация ДНК ВГВ почти всегда высокая.
- Прогрессирование заболевания печени возможно и в отсутствие HBeAg.
- В обоих случаях показано качественное и количественное определение ДНК ВГВ, так как результаты серологических тестов вместе с концентрацией ДНК ВГВ могут определять тактику лечения. При ограниченных возможностях в первую очередь определяют концентрацию ДНК ВГВ.

### 1.2.4. Концентрация ДНК ВГВ

- Результаты исследования следует выражать в международных единицах (МЕ) на миллилитр (1 МЕ в зависимости от метода исследования равна 5,4—5,8 копий/мл). Эта единица измерения стандартизирована ВОЗ для количественного определения ДНК ВГВ. Результаты можно выражать также в виде десятичного логарифма ( $\log_{10}$ ) МЕ/мл. Это позволяет точно определить исходную концентрацию ДНК и оценить изменения этого показателя в ходе лечения.
- Если первоначальная концентрация ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, особенно при наличии повышенной активности АЛАТ или других признаков нарушения функции печени, исследование повторяют, по крайней мере, 1 раз в полгода. Это необходимо, поскольку у таких пациентов концентрация ДНК ВГВ может значительно колебаться.

- Разные методы определения ДНК ВГВ дают разные абсолютные результаты, следовательно, основанные на них показания к лечению являются только ориентировочными.
- В процессе наблюдения у каждого конкретного пациента используют какой-то один метод определения ДНК ВГВ. Если планируется использовать другой метод, необходимо хотя бы дважды провести параллельные исследования старым и новым методом.
- Если при первичной лабораторной диагностике обнаружены только антитела к HBsAg, это может свидетельствовать о наличии латентной ВГВ-инфекции (табл. 3). Диагноз латентной инфекции обычно ставится при наличии ДНК ВГВ в очень малых количествах, которые можно определить только высокочувствительными методами, и отсутствии HBsAg. Латентная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается чаще, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ, но ее клиническое значение неизвестно. Данных, указывающих на необходимость активного выявления или лечения латентной ВГВ-инфекции, пока нет.

**Таблица 3.** Классификация хронической ВГВ-инфекции в зависимости от результатов лабораторных исследований (13)

	HBsAg	Анти-HBs*	Анти-HBc**	HBeAg	Анти-HBe***	ДНК ВГВ
<b>Хронический активный гепатит В</b>						
HBeAg определяется	+	—	+	+	—	+
HBeAg не определяется <sup>a</sup>	+	—	+	—	+	+
<b>Латентная ВГВ-инфекция</b>	—	—	+	—	+	+ <sup>b</sup>
<b>Состояние неактивного носительства HBsAg</b>	+	—	+	—	+	—

<sup>a</sup> Мутации в пре-С участке.

<sup>b</sup> Выявляется только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

\* Анти-HBs — антитела к HBsAg; \*\* Анти-HBc — антитела к HBcAg; \*\*\* Анти-HBe — антитела к HBeAg

- Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией, у которых HBeAg не определяется, отличаются от неактивных носителей ВГВ тем, что у них концентрация ДНК ВГВ  $>10^4$  копий/мл ( $>2000$  МЕ/мл), повышена активность АлАТ, и отмечаются некровоспалительные изменения в печени. Согласно литературным данным, при таком HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В особенно высок риск прогрессирования фиброза печени (14, 15). И, наоборот, у неактивных носителей HBsAg ДНК ВГВ, как правило, не определяется.

### 1.2.5. УЗИ и другие исследования

С помощью УЗИ печени (если возможно, предпочтительно дуплексное) можно выявить:

- цирроз печени (изменение размеров и формы органа);
- жировую дистрофию печени (повышение эхогенности);
- возможно, ранние стадии ГКК (чаще одиночный узел, реже множественные поражения).

По возможности у пациентов с циррозом печени проводят также:

- определение уровня  $\alpha$ -фетопroteина сыворотки (маркер ГКК);
- эзофагогастродуоденоскопию для выявления варикозного расширения вен пищевода (риск кровотечения).

При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы — чаще всего пропранолол в дозе,

позволяющей снизить частоту сердечных сокращений, по крайней мере, на 25—30% (может потребоваться доза 40—160 мг в сутки) (16).

### 1.2.6. Гистологическое исследование

Биопсия печени имеет ряд преимуществ:

- широкая доступность;
- возможность выявления и оценки тяжести некроза, воспаления и фиброза;
- возможность исключения других причин поражения печени (оппортунистические инфекции, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, жировая дистрофия и т. д.);
- возможность оценки состояния печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ и циррозом печени, у которых активность АлАТ сыворотки в норме.

Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза — две основные гистологические характеристики, которые учитываются в предложенных классификациях хронического гепатита. Оценка результатов биопсии печени с помощью системы METAVIR (табл. 4) дает воспроизводимые результаты при оценке выраженности фиброза, воспроизводимость показателей воспаления несколько хуже. В двух третях случаев оценки выраженности фиброза и активности гепатита согласуются друг с другом.

Таблица 4. Активность и стадия фиброза по классификации Metavir (17)				
Оценка активности (A)				
		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Выраженный (3)	A3	A3	A3

A0 = отсутствие активности; A1 = минимальная активность; A2 = умеренная активность; A3 = высокая активность; на основании гистологии.

Таблица 4а.
Оценка фиброза (F)
F0: портальный фиброз отсутствует
F1: звездчатый портальный фиброз без септ
F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы без цирроза
F4: цирроз
<b>Источник:</b> Simmonds et al., 1996 (18).

Выраженность фиброза можно достаточно точно оценить с помощью неинвазивных методов, например исследования маркеров фиброза в сыворотке (FibroTest™) или ультразвуковой эластографии печени (FibroScan™). Эти методы, если они доступны, могут применяться вместо биопсии печени (19—22) (табл. 4а выше).

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

### 1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени

Решение о начале лечения ВГВ-инфекции не требует проведения гистологической оценки у всех пациентов. В частности, вопрос о начале лечения ВГВ-инфекции можно рассматривать без биопсии, если:

- имеются клинические признаки цирроза печени;
- число лимфоцитов CD4 <350/мкл и имеются показания к АРТ (см. раздел III.3.1 ниже);
- клинические признаки цирроза отсутствуют, число лимфоцитов CD4 >350/мкл, активность АЛАТ более чем вдвое превышает верхнюю границу нормы и определяется HBeAg.

## 2. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

### 2.1. Психические расстройства

- Психические расстройства не являются противопоказанием к лечению ВГВ-инфекции.
- Перед назначением ИНФ необходимо убедиться в отсутствии психических расстройств. Пациентам с острыми психическими расстройствами ИНФ не назначают. При среднетяжелой или тяжелой депрессии лечение откладывают до тех пор, пока состояние больного не улучшится.

### 2.2. Злоупотребление алкоголем

- При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем (см. Протокол 6 «Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», Приложение 3).
- Потребление больших количеств ( $\geq 50$  г/сут в пересчете на чистый спирт) алкоголя ведет к прогрессированию фиброза печени у пациентов с ВГВ-инфекцией, который может быть выявлен при биопсии печени, независимо от наличия других прогностических факторов. Такое количество алкоголя соответствует 5 или более стандартным порциям алкоголя в сутки (одна стандартная порция содержит примерно 10 г чистого спирта и соответствует 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков).
- Имеются данные о том, что потребление алкоголя в количестве  $\geq 80$  мл/сут и хронические инфекции, вызванные ВГВ и вирусом гепатита С (ВГС), взаимно усиливают повреждающее действие на ткань печени (синергическое действие) (23).
- Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве  $>50$  г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГВ, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при гепатитах В и С, а также снижает эффективность лечения и приверженность к нему.
- Злоупотребление алкоголем — относительное противопоказание к лечению препаратами ИНФ, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов этих препаратов (24).
- Пациентам необходима психологическая, социальная и медицинская помощь для того, чтобы они прекратили прием алкоголя или снизить его количество до  $<10$  г/сут в пересчете на чистый спирт.

### 2.3. Потребление наркотиков

- Заместительная терапия опиоидами не является противопоказанием для лечения вирусных гепатитов.
- Вопрос о лечении ВГВ-инфекции у ПИН должен решаться индивидуально (см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).
- Таким пациентам необходима комплексная психологическая и социальная поддержка.



## 2.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

При сборе анамнеза обращают особое внимание на заболевания и состояния, которые могут способствовать прогрессированию поражения печени. Определяют наличие других вирусных заболеваний печени, туберкулеза (ТБ) (см. Протокол 4 «*Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией*») и беременности. При хронической ВГВ-инфекции, особенно у ПИН, проводят определение серологических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита D (ВГD). Если на фоне лечения ВГВ-инфекции активность АлАТ остается повышенной, к антиретровирусным препаратам (АРВ-препаратам) можно добавить ПЕГ-ИНФ, но эффективность и переносимость такой комбинации при гепатите В у ВИЧ-инфицированных не установлена (25).

## 3. Оценка риска ВИЧ-инфекции и диагностика ВИЧ/СПИДа у пациентов с ВГВ-инфекцией

Всем пациентам с ВГВ-инфекцией предлагают пройти тестирование на ВИЧ и соответствующее консультирование, поскольку пути передачи ВИЧ и ВГВ совпадают, а ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита В. Врач должен объяснить пациенту причины, по которым ему предлагают это исследование, и подчеркнуть его важность для выбора правильной тактики лечения. Однако пациент имеет право отказаться от тестирования на ВИЧ.

Первичная оценка ВИЧ-статуса должно включать:

- дотестовое консультирование;
- серологические тесты для определения антител к ВИЧ (обычно ИФА и/или экспресс-тесты) с последующим подтверждением положительного результата методом иммуноблоттинга;
- послетестовое консультирование, независимо от его результата, включающее рекомендации по снижению поведенческого риска передачи ВИЧ.

Определение тактики ведения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ требует углубленного клинического обследования. Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

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

По результатам клинического и лабораторного исследований пациентов можно разделить на три группы:

1. лечение гепатита В или ВИЧ-инфекции не требуется;
2. нужно лечить только гепатит В;
3. нужно лечить только ВИЧ-инфекцию или оба заболевания.

Основной вопрос при лечении пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ — когда начинать лечение каждого из заболеваний. При принятии решения основываются на анализе следующих параметров:

- концентрация ДНК ВГВ;
- тяжесть заболевания печени;
- число лимфоцитов CD4 и показания к АРТ;
- противопоказания.

Лечение ВГВ-инфекции, независимо от числа лимфоцитов CD4, показано при наличии признаков активного заболевания печени (высокая активность АлАТ, высокая концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови, наличие некровоспалительных изменений или фиброза по данным биопсии печени).

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

Лечение не требуется при наличии следующих условий:

- число лимфоцитов CD4  $\geq 350$ /мкл;
- легкая или не прогрессирующая форма гепатита В (ДНК ВГВ  $< 20\,000$  МЕ/мл при наличии HBeAg или ДНК ВГВ  $< 2000$  МЕ/мл в отсутствие HBeAg; активность АлАТ в норме; отсутствие тяжелого поражения печени по данным биопсии).

Поскольку неотложное лечение не требуется, ограничиваются тщательным наблюдением, включающим:

- определение числа лимфоцитов CD4 каждые 3—6 месяцев;
- клиническое обследование для исключения симптомов ВИЧ-инфекции каждые 3—6 месяцев;
- при неактивном ВГВ-инфекции определение активности АлАТ каждые 6 месяцев (реактивация гепатита возможна даже после многолетней ремиссии), а также определение уровня  $\alpha$ -фетопротейна или УЗИ печени для исключения ГКК.
- при наличии HBeAg, повышенной активности АлАТ и компенсированной функции печени наблюдение в течение 3—6 месяцев перед началом лечения, поскольку возможна спонтанная сероконверсия по HBeAg.

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

Лечение только гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ показано в следующих случаях:

- число лимфоцитов CD4  $> 350$ /мкл;
- концентрация ДНК ВГВ  $> 20\,000$  МЕ/мл при наличии HBeAg или ДНК ВГВ  $> 2000$  МЕ/мл в отсутствие HBeAg;
- клинические проявления цирроза печени при определяемой концентрации ДНК ВГВ ( $> 200$  МЕ/мл);

- гистологические признаки активного гепатита [оценка по системе METAVIR  $\geq$ A2 (активность) или  $\geq$ F2 (фиброз)] либо постоянно повышенная активность АлАТ в отсутствие других причин ее повышения.

## **2.1. Препараты для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ (дозы и схемы)**

Широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний эффективности лечения гепатита В у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ не проводилось. Рекомендации по лечению и наблюдению должны основываться на имеющемся опыте и на данных о лечении пациентов с ВГВ-моноинфекцией.

Для лечения гепатита В рекомендуется использовать три препарата — пегилированный ИНФ (ПЕГ-ИНФ)  $\alpha$ -2а, стандартный ИНФ  $\alpha$ -2а или  $\alpha$ -2b, а также адефовир.

### **2.1.1. ИНФ и ПЕГ-ИНФ**

Показано, что применение ИНФ наиболее эффективно при наличии у пациента HBeAg, активности АлАТ, более чем в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы, и низкой концентрации ДНК ВГВ. ПЕГ-ИНФ становится стандартным препаратом для лечения гепатита В и является препаратом выбора у пациентов с указанными выше характеристиками и числом лимфоцитов CD4  $>$ 500/мкл.

*Дозы и режим введения ПЕГ-ИНФ  $\alpha$ -2а (26):*

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

*Дозы и режим введения ИНФ  $\alpha$ -2а или  $\alpha$ -2b (26)*

- При наличии HBeAg — подкожное введение 10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ ежедневно в течение 4—6 месяцев;
- В отсутствие HBeAg — те же дозы в течение 12 месяцев.

*Противопоказания*

Абсолютные:

- беременность и кормление грудью;
- декомпенсированное заболевание печени (в связи с повышением риска тромбоцитопении, 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 заболевания (например, псориаз, ревматоидный артрит);
- депрессия или психические заболевания в анамнезе.

### **2.1.2. Адефовир**

При использовании адефовира (нуклеотидный аналог) наблюдается быстрое и эффективное подавление репликации ДНК ВГВ. При небольшой продолжительности лечения устойчивость к адефовиру наблюдается очень редко (3% через 2 года). Однако недавно показано, что после 5 лет монотерапии адефовиром частота устойчивости возросла до 28% (27).

*Адефовир назначают по 10 мг внутрь 1 раз в сутки (28).*

- Оптимальная продолжительность монотерапии не установлена.
- Рекомендуется продолжать лечение адефовиром не менее 12 месяцев.
- Дозу адефовира необходимо подбирать с учетом клиренса креатинина:
  - ◊ при клиренсе креатинина 20—49 мл/мин, препарат назначают по 10 мг 1 раз в 2 суток;
  - ◊ при клиренсе креатинина 10—19 мл/мин, препарат назначают по 10 мг 1 раз в 3 суток;
  - ◊ пациентам на гемодиализе препарат назначают по 10 мг 1 раз в неделю после гемодиализа.

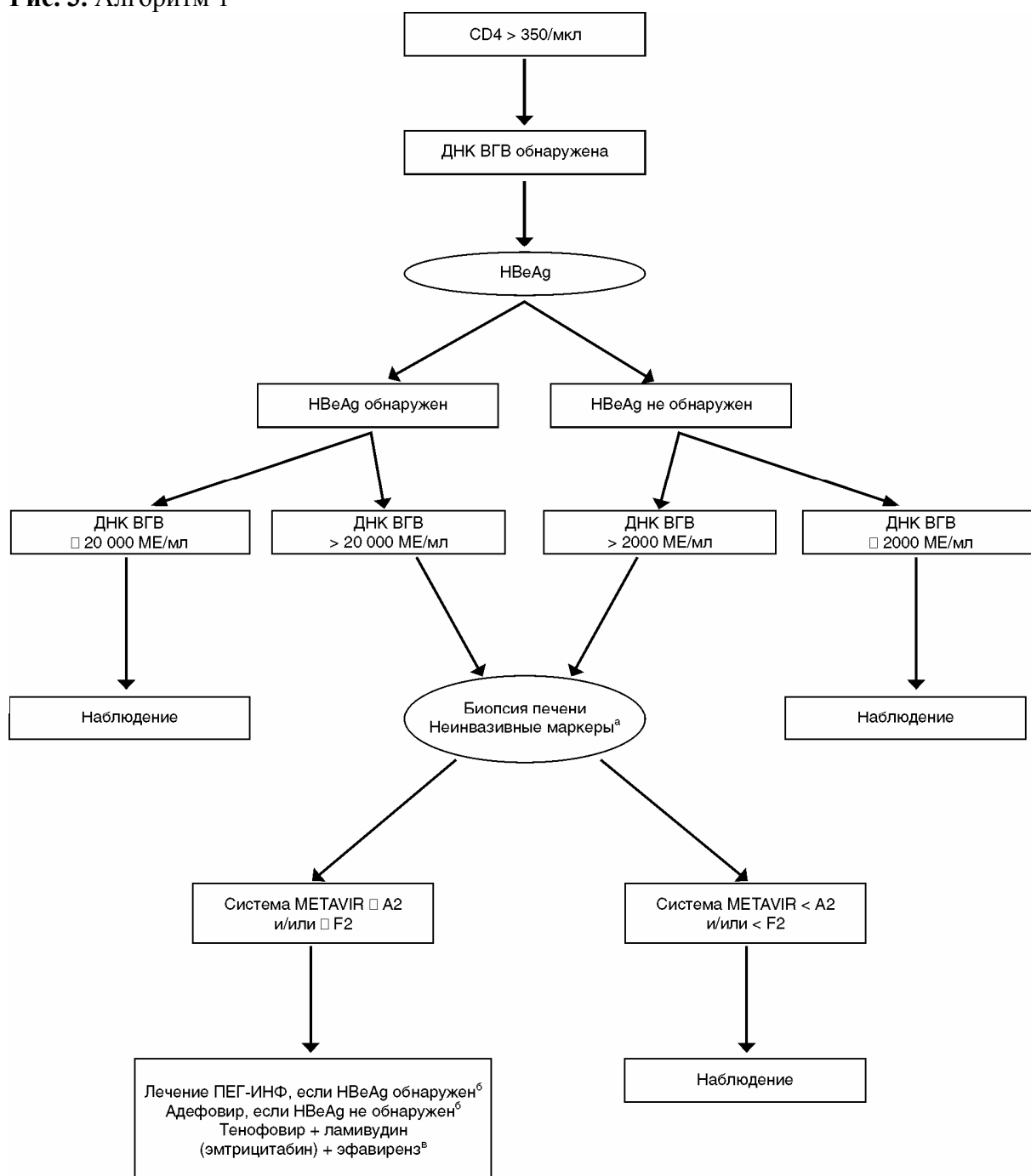
*Противопоказаниями* к лечению адефовиром являются беременность и нефротоксичность препарата.

## **2.2. Алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым не требуется АРТ**

### **2.2.1. Алгоритм 1**

Этот подход основан на определении ДНК ВГВ (при отсутствии клинических признаков цирроза печени) (рис. 3.).

**Рис. 3. Алгоритм 1**



<sup>а</sup> Неинвазивные маркеры: FibroTest (сывороточные маркеры), FibroScan (метод визуализации).

<sup>б</sup> ПЕГ-ИНФ или адефовир являются препаратами выбора у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, не нуждающихся в АРТ. Если ПЕГ-ИНФ, ИНФ или адефовир недоступны, у пациентов с числом CD4 350—500/мкл можно рассмотреть начало АРТ.

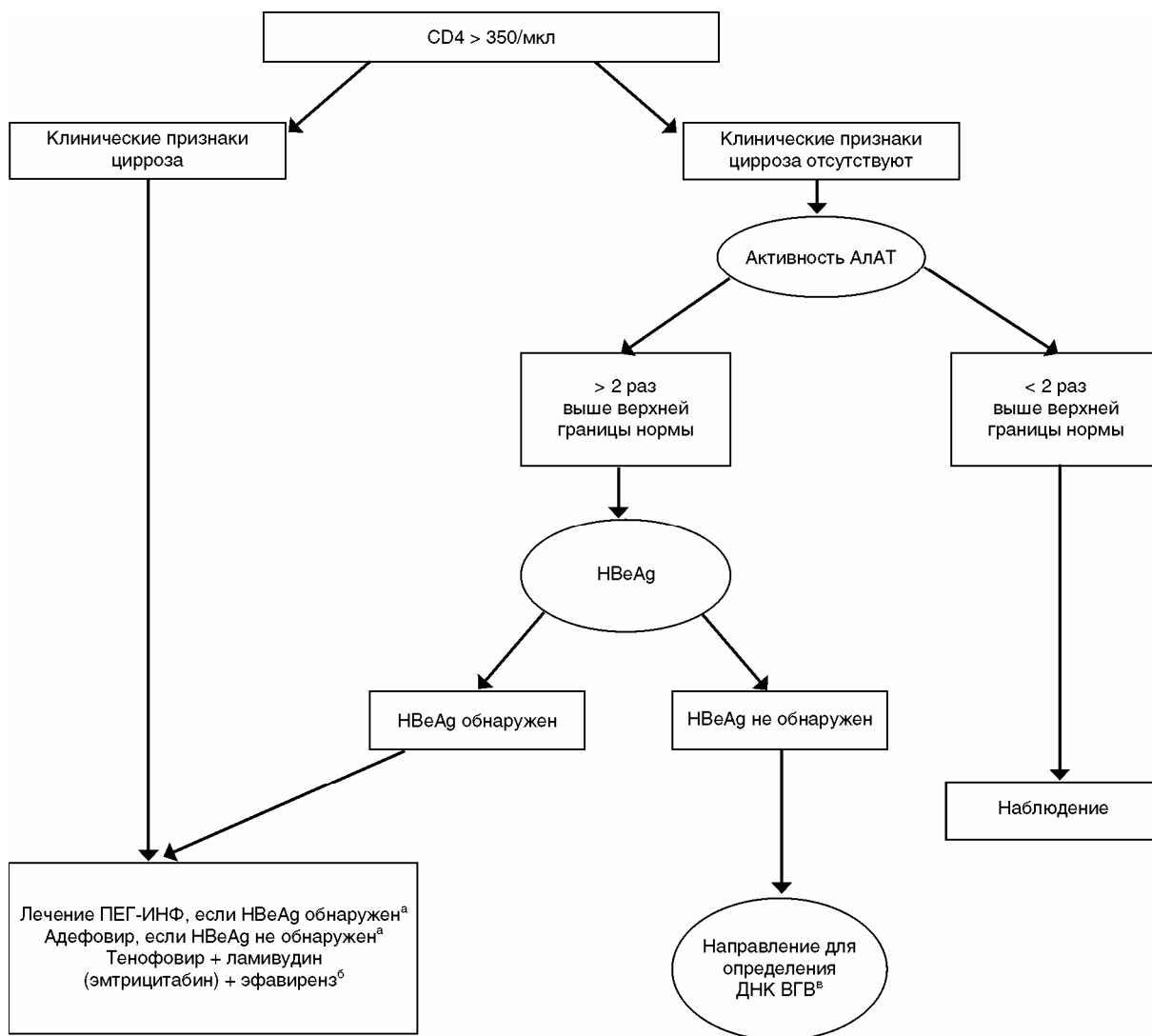
<sup>в</sup> Преждевременное начало АРТ может приводить к появлению побочных эффектов и развитию устойчивости ВИЧ к тенофовиру или ламивудину; это может создавать проблемы при проведении АРТ в будущем.

### 2.2.2. Алгоритм 2

Второй подход основан на клинической оценке и применим, в первую очередь, в медицинских учреждениях, где нет возможности определить ДНК ВГВ. Этот подход позволяет выявить пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, нуждающихся в лечении

гепатита В, у которых решение о начале лечения можно принять без определения концентрации ДНК ВГВ (например, пациенты с циррозом печени, а также пациенты без клинических признаков цирроза, но с повышенной активностью АЛАТ и наличием НВеАг). Однако при подозрении на хронический гепатит В (НВеАг отсутствует, но активность АЛАТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы) пациентов следует направлять в специализированные центры для определения концентрации ДНК ВГВ и проведения соответствующего лечения.

**Рис. 4.** Алгоритм 2



<sup>а</sup> ПЕГ-ИНФ или адефовир являются препаратами выбора у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, не нуждающихся в АРТ. Если ПЕГ-ИНФ, ИНФ или адефовир недоступны, у пациентов с числом CD4 350—500/мкл можно рассмотреть начало АРТ.

<sup>б</sup> Преждевременное начало АРТ может приводить к появлению побочных эффектов и развитию устойчивости ВИЧ к тенофовиру или ламивудину; это может создавать проблемы при проведении АРТ в будущем.

<sup>в</sup> Если НВеАг не обнаружен, дальнейшую диагностику проводят в соответствии с алгоритмом 1.

### **2.2.3. Тактика лечения пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ при декомпенсированном циррозе печени (29)**

- При декомпенсированном циррозе печени лечение должно быть длительным, скорее всего, пожизненным, поскольку усиление репликации вируса после прекращения лечения может привести к быстрому клиническому ухудшению.
- Адефовир безопасен при декомпенсированном циррозе печени, и его применение часто сопровождается заметным клиническим улучшением. Однако длительное (в течение 5 лет) применение адефовира в 28% случаев приводит к развитию устойчивости к препарату у пациентов с моноинфекцией ВГВ. В связи с этим во время лечения этим препаратом рекомендуется каждые 6 месяцев определять концентрацию ДНК ВГВ, чтобы вовремя выявить развитие устойчивости. Если концентрация ДНК ВГВ возросла более чем в 10 раз, следует провести генотипирование. ИФН при декомпенсированном циррозе печени противопоказан из-за плохой переносимости препарата.

### **3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний**

Для таких пациентов схемы лечения выбирают с учетом того, что некоторые АРВ-препараты, например ламивудин и тенофовир, активны как в отношении ВГВ, так и в отношении ВИЧ (30—32).

#### **3.1. Рекомендации по лечению гепатита В**

##### **3.1.1. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 200—350/мкл и клиническими симптомами ВИЧ-инфекции**

Решение о лечении ВГВ-инфекции у таких пациентов основывается в основном на концентрации ДНК ВГВ.

- При наличии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл или при отсутствии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, в схему АРТ включают два препарата с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ).
- При низкой концентрации ДНК ВГВ включение в схему АРТ двух препаратов с двойной активностью необязательно, но очень желательно, поскольку в ближайшее время все равно может возникнуть необходимость перехода на другие препараты при обострении гепатита на фоне АРТ.

##### **3.1.2. Пациенты с числом лимфоцитов CD4 <200/мкл**

Если число лимфоцитов CD4 <200/мкл, высок риск тяжелого обострения гепатита В (вплоть до летального исхода) вследствие развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне АРТ. В этом случае, независимо от показаний к лечению гепатита В, схема АРТ должна включать два препарата с двойной активностью, что снижает риск реактивации ВГВ.

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

- Клинически выраженный цирроз печени является абсолютным показанием к лечению.
- Пороговое значение ДНК ВГВ для начала лечения гепатита В ниже, чем у пациентов без цирроза (>200 МЕ/мл, то есть как только начинает определяться).
- При компенсированном циррозе печени не существует противопоказаний к применению каких-либо препаратов.
- При декомпенсированном циррозе печени показано паллиативное лечение.

- У пациентов с циррозом необходимо периодически проводить клиническое обследование, исследование функции печени и определение концентрации препаратов в сыворотке.
- Может потребоваться коррекция доз АРВ-препаратов, которые метаболизируются в печени. Если это невозможно, необходимо избегать назначения диданозина и ставудина и тщательно наблюдать за пациентами, получающими схемы с ингибиторами протеазы (ИП). Рекомендации по подбору доз АРВ-препаратов у пациентов с терминальной стадией заболевания печени (ТСЗП) представлены в протоколе 6 «*Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией*».

## 3.2. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции

### 3.2.1. Начало ВААРТ

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями, разработанными для пациентов с моноинфекцией ВИЧ (табл. 5). Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

**Таблица 5.** Рекомендации по началу ВААРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
≤200/мкл	Показана АРТ. В схему должны входить два препарата с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ).
200—350/мкл	АРТ показана при высокой вирусной нагрузке или быстром снижении числа лимфоцитов CD4. Лечение начинают до того, как число лимфоцитов CD4 упадет ниже 200/мкл. При наличии показаний к лечению гепатита В требуется (или настоятельно рекомендуется) включать в схему АРТ два препарата с двойной активностью.

### 3.2.2. Схемы ВААРТ первого ряда

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

	Схема ВААРТ	Комбинации препаратов
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Тенофовир <sup>а</sup> + (ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup> ) + эфавиренз <sup>г</sup>
Альтернативная схема первого ряда	3 НИОТ	Зидовудин + (ламивудин или эмтрицитабин <sup>б</sup> ) + тенофовир

<sup>а</sup> Если тенофовир недоступен, в схему обязательно включают ламивудин.

<sup>б</sup> Эффективность эмтрицитабина и ламивудина одинакова. Существует комбинированный препарат с фиксированной дозой, включающий эмтрицитабин и тенофовир (33, 34).

<sup>г</sup> При компенсированной функции печени и тщательном наблюдении эфавиренз можно заменить невирапином. Необходимо избегать назначения невирапина при числе лимфоцитов CD4 >250/мкл у женщин и >400/мкл у мужчин.



### 3.2.3. Схемы ВААРТ второго ряда

Таблица 7. Схемы ВААРТ второго ряда для пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

	Схема ВААРТ	Препараты
<i>Примечание:</i> В схемы ВААРТ второго ряда необходимо включать тенофовир и ламивудин (или эмтрицитабин) для лечения гепатита В.	2 НИОТ + 1 ИП, усиленный ритонавиром	Абакавир + (диданозин или ставудин <sup>а</sup> ) + (лопинавир/ритонавир, или саквинавир/ритонавир, или нелфинавир)
	1 ННИОТ + 1 НИОТ + 1 ИП, усиленный ритонавиром <sup>б</sup>	Эфавиренз + (абакавир или ставудин <sup>а</sup> ) + (лопинавир/ритонавир, или саквинавир/ритонавир, или нелфинавир)
	2 ИП (один усиленный ритонавиром)	Лопинавир/ритонавир + саквинавир

<sup>а</sup> Если зидовудин не использовался в схеме 1-го ряда, ставудин можно рассматривать как препарат выбора в схеме АРТ 2-го ряда.

<sup>б</sup> Недавно проведенные исследования подтвердили эффективность комбинации лопинавира/ритонавира с эфавирензом (35).

### 3.3. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, инфицированные устойчивыми к ламивудину штаммами ВГВ

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ устойчивость к ламивудину развивается быстрее даже при назначении препарата в высоких дозах (300 мг/сут). После 2 и 4 лет лечения она наблюдается почти у 50 и 90% больных соответственно (36, 37).
- При подозрении на устойчивость к ламивудину проводят соответствующие лабораторные исследования (38, 39). Если это невозможно, устойчивость диагностируют по росту концентрации ДНК ВГВ в крови (более чем в 10 раз при соблюдении режима лечения). При выявлении устойчивости ламивудин заменяют тенофовиром (40—42).
- Тенофовир обязательно включают в схему ВААРТ при обнаружении устойчивости к ламивудину.

## 4. Наблюдение и оценка эффективности лечения у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

### 4.1. Критерии эффективности лечения гепатита В

Лечение считается эффективным, если достигается:

- устойчивая нормализация уровня АлАТ ;
- стойкое подавление репликации ДНК ВГВ [снижение концентрации, по крайней мере, в 10 раз через 3 месяца лечения и до неопределяемых значений (<200 МЕ/мл) в последующем] (43);
- устойчивая сероконверсия по HBeAg у пациентов, у которых он изначально определялся. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и при лечении нуклеотидными или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) это явление наблюдается очень редко.

#### 4.1.1. Мониторинг концентрации ДНК ВГВ

См. табл. 8. Следует также отметить, что:

- При наличии HBeAg и концентрации ДНК ВГВ <20 000 МЕ/мл, а также в отсутствие HBeAg и при концентрации ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл определение ДНК ВГВ необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев.
- Во время лечения (включая назначение АРВ-препаратов с двойной активностью) начальным ответом считается снижение концентрации ДНК ВГВ, по крайней мере, в 10 раз в течение первых 1—3 месяцев. Затем концентрацию ДНК ВГВ определяют 1 раз в 3 месяца или, если это невозможно, по крайней мере, 1 раз в 6 месяцев.

- Если концентрация ДНК ВГВ возросла в 10 раз и более при соблюдении пациентом режима лечения, следует заподозрить развитие устойчивости. По возможности наличие устойчивости подтверждают соответствующими исследованиями.

		До лечения	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Эффективность	АлАТ	+		+	+	+	
	ДНК ВГВ	+			+	+(если возможно)	+

#### 4.1.2. Мониторинг активности АлАТ

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

#### 4.2. Мониторинг и оценка эффективности АРТ у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

- Каждые 3—6 месяцев определяют число лимфоцитов CD4.
- По возможности, 1 раз в 6 месяцев определяют концентрацию РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка).  
 Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

#### 4.3. Мониторинг приверженности лечению

- Консультирование помогает избежать перерывов в лечении гепатита В.
- Пациенты должны знать о побочных действиях назначенных им лекарственных средств и обращаться к врачу при появлении первых симптомов токсичности.
- Если пациент не знает, как проявляются побочные эффекты препаратов, которые он получает, то он может не сообщить о них врачу. Это снижает приверженность лечению и его эффективность, а также повышает риск развития лекарственной устойчивости.  
 Более подробная информация представлена в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

#### 4.4. Тактика при проявлениях гепатотоксичности

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

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

#### 4.4.1. Синдром восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ

Поражение печени при хроническом гепатите В является в большой степени иммуноопосредованным. Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, ослабляет воспалительную реакцию в ткани печени у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ. Подавление репликации ВИЧ на фоне АРТ проявляется синдромом восстановления иммунитета. При этом в первые недели лечения возможно обострение гепатита. Как правило, это происходит у пациентов с очень низким числом лимфоцитов CD4 и/или очень высокой концентрацией РНК ВИЧ до начала лечения (44). Для профилактики реактивации ВГВ-инфекции в схему АРТ включают препараты с двойной активностью (против ВГВ и ВИЧ) (см. выше).

#### 4.4.2. Гепатотоксичность, связанная с приемом лекарственных препаратов

- Проявления гепатотоксичности могут также наблюдаться у пациентов, принимающих некоторые НИОТ, особенно зидовудин, ставудин и диданозин. Использование этих препаратов может приводить к развитию мелкокапельной жировой дистрофии печени с молочнокислым ацидозом (в исключительных случаях). Это очень тяжелое осложнение, характеризующееся высокой смертностью. При молочнокислом ацидозе необходимо немедленно отменить гепатотоксичные АРВ-препараты и назначить другие, обладающие другим профилем токсичности.
- Частота случаев выраженной гепатотоксичности (3—4 степень), ассоциированной с НИОТ, сравнительно низкая, но может значительно возрастать у пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС (45, 46).
- Основные проявления токсичности невирапина - гепатотоксичность и реакция гиперчувствительности (сыпь). Эти проявления могут быть тяжелыми и угрожать жизни. В целом, побочные эффекты при применении невирапина встречаются редко, причем у женщин в 3—7 раз чаще, чем у мужчин (47).
- У пациентов с числом лимфоцитов CD4 >250/мкл риск тяжелого гепатотоксического действия невирапина в 10 раз выше, чем у пациентов с CD4 <250/мкл.
- Гепатотоксичность и кожные реакции чаще всего наблюдаются в первые 6 недель лечения невирапином; назначение препарата в течение этого периода в половинной дозе заметно снижает риск побочных действий.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ИП, довольно часто (в 2—8,5% случаев) наблюдается повышение активности АлАТ и АсАТ (48, 49).
- У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ наблюдался более высокий риск развития лекарственного гепатита и более высокий риск тяжелого поражения печени, чем у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени другой этиологии.
- При отсутствии других сопутствующих факторов тактика лечения зависит главным образом от тяжести гепатотоксичности (табл. 9).

Таблица 9. Стандартизированная шкала гепатотоксичности (50)

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

- При тяжелой гепатотоксичности рекомендуется перейти к другой, более безопасной схеме АРТ.
- При легкой или умеренной гепатотоксичности (1—2 степень) можно продолжать лечение по той же схеме, но внимательно следить за активностью печеночных ферментов.

#### **4.4.3. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хронической ВГВ-инфекции (51, 52)**

- Частота проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов гораздо выше у пациентов с коинфекцией ВГВ или ВГС (59%), чем в отсутствие коинфекции этими вирусами (24%) (52).
- Гепатотоксичными являются такие часто применяющиеся противотуберкулезные препараты, как изониазид, рифампицин, пиразинамид.
- Наибольшей гепатотоксичностью обладают пиразинамид и изониазид, поэтому необходимо избегать назначения этих препаратов пациентам с туберкулезом и сопутствующими хроническими заболеваниями печени.
- Снижать дозу противотуберкулезных препаратов при печеночной недостаточности не требуется.
- При декомпенсированном заболевании печени не назначают рифампицин.
- У больных молниеносным гепатитом можно применять стрептомицин, этамбутол и препараты резерва, например, фторхинолоны. Перед этим необходимо проконсультироваться с фтизиатром.
- При нарушении функции печени можно назначать противотуберкулезные препараты с менее выраженной гепатотоксичностью (рифабутин, амикацин, офлоксацин, левофлоксацин). В таких особых случаях перед началом лечения необходимо проконсультироваться с опытным фтизиатром.
- Гепатотоксичность проявляется в первые 2 месяца лечения противотуберкулезными препаратами, поэтому в этот период нужно внимательно следить за показателями функции печени.

#### **IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях**

Предложенный минимум данных, которые должны быть собраны, важен для оценки доступности и эффективности услуг. Эти данные помогут организаторам здравоохранения в принятии решений об улучшении и расширении услуг для всех тех, кто в них нуждается.

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

- Число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в учреждение (при дальнейших расчетах эта цифра будет использоваться как знаменатель по отношению к данным, указанным ниже);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ВГВ (обнаружен HBsAg);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом В;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с активным гепатитом В, получающих:
  - ◊ ВААРТ с ламивудином и/или тенофовиром;
  - ◊ АРТ без ламивудина и/или тенофовира;
  - ◊ препараты для лечения только гепатита В (например ИНФ или адефовир);
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, вакцинированных против гепатита В;
- число умерших пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, например несчастный случай, отравление наркотиками, суицид).

## Библиография

1. Custer B et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004, 38(10 Suppl):S158—S168.
2. World Health Organization. *Hepatitis B*. Geneva, WHO, 2002 ([http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB\\_whocdscsrlyo2002\\_2.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf), accessed 29 March 2006).
3. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*, 2004, 40(4):790—792.
4. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23:125—136.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44, Suppl 1:S6—S9.
6. Konopnicki D et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6):593—601.
7. Niederau K et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334:1422—1427.
8. Conjeevaram HS, Suk-Fong Lok A. Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:S90—S103.
9. Thio CL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet*, 2002, 360(9349):1921—1926.
10. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):2285—2293.
11. Levine OS et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users; association with drug injection patterns. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142(3):331—341.
12. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646—649.
13. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002, 2(8):478—486.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34(6):1225—1241.
15. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(Suppl. 1):S160—163.
16. Wildur K, Sidhur K. Beta blocker prophylaxis for patients with variceal haemorrhage. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005, 39(5):435—440.
17. Bedossa P, Poynard T, METAVIR Comparative Group. Inte- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 20:15—20.
18. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517—524.
19. Myers R et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 39:222—230.
20. Sandrin L et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2003, 29:1705—1713.
21. De Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2).
22. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5).
23. Hassan MM et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206—1213.
24. Lucas GM et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 outcomes treatment in an urban clinic. *AIDS*, 2002, 16:767—774.
25. Ferenci P, Formann E, Romeo R. Successful treatment of chronic hepatitis D with a short course of peginterferon alfa-2a. *American Journal of Gastroenterology*, 2005, 100(7):1626—1627.
26. Cooksley W. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with chronic hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*, 2004, 24(Suppl. 1):45—53.
27. S Hadziyannis et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. Paper to the American Association for the Study of Liver Diseases, 11—15 November, 2005, San Francisco, California. Poster Number LB14.
28. Marcellin P et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:808—816.
29. Soriano V et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS*, 2005, 19(3):221—240.
30. Bani-Sadr F et al. Ninety-six week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild type hepatitis B virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1062—1064.
31. Dore G et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:1185—1192.
32. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus coinfecting individuals. *AIDS*, 2003, 17:F7—F10.
33. Gish R et al. Dose range study of pharmacokinetics, safety and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1734—1740.
34. Bang L, Scott L. Emtricitabine. *Drugs*, 2003, 63:2413—2424.
35. Allavena C et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor—sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1 infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(3):300—306.

36. Bessesen M et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28:1032—1035.
37. Benhamou Y et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology*, 1999, 30:1302—1306.
38. Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 12 Suppl 1:67—71.
39. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 Suppl 3:S333—S337.
40. Lada O et al. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:353—363.
41. Nunez M et al. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-coinfected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS*, 2002, 16:2352—2354.
42. Schildgen O et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, 18 (17):2325—2327.
43. Mommeja-Marin H et al. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic hepatitis B infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*, 2003, 37:1309—1319.
44. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:129—132.
45. Dieterich DT et al. Drug-induced liver injury associated with the use of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38 Suppl 2:S80—S89.
46. Martinez E et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261—1268.
47. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, 35(1):182—189.
48. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23(2):183—194.
49. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000, 283(1):74—80.
50. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38 Suppl 2:S65—S72.
51. Aaron L et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10(5):388—398.
52. Pan L et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(16):2518—2521.