

УДК [616.98:578.828.6]-06:616.36-002.12:579.91]-092

## Маркёры хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией и подходы к терапии

С.Л. Максимов<sup>1</sup>, С.П. Царенко<sup>1</sup>, А.В. Кравченко<sup>2</sup>, Н.Ю. Ганкина<sup>3</sup>, Н.Д. Ющук<sup>1</sup><sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава,<sup>2</sup>ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»,<sup>3</sup>Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями)

### Markers of chronic hepatitis B at patients with HIV-infection and treatment approaches

S.L. Maksimov, S.P. Tsarenko, A.V. Kravchenko, N.Yu. Gankina, N.D. Yushchuk

**Цель исследования.** Определение распространенности маркёров текущей, перенесенной или «скрытой» ВГВ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией в Москве и на ряде территорий Российской Федерации.

**Материал и методы.** В Москве и на ряде территорий РФ был проведен анализ анкет от 340 228 больных ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном наблюдении в 80 территориальных центрах по профилактике СПИДа и инфекционных заболеваний. Исследованы образцы крови, полученные от 2754 ВИЧ-инфицированных пациентов с 8 территорий РФ и от 240 больных ВИЧ-инфекцией, наблюдаемых в Московском городском центре СПИДа. Проведен анализ амбулаторных карт 16 813 пациентов, состоящих на учете в данном центре. Все образцы крови исследовали на наличие в сыворотке маркёров HBV, HDV, HCV, HAV-вирусов методом иммуноферментного анализа и на наличие РНК HIV, РНК HCV и ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Установлено, что маркёры ХГВ выявляются примерно у 5,5–6,8% больных ВИЧ-инфекцией, в большинстве случаев в сочетании с маркёрами ХГС или ХГД. Значительная часть (25%) HBsAg-положительных ВИЧ-инфицированных жителей Красноярского края имеет маркёры гепатита D. Частота выявления «скрытой» ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных составила 8,8% в Москве и 44,4% – в Красноярском крае.

**Заключение.** Рекомендуется определять маркёры перенесенной ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфици-

**Aim of investigation.** Assessment of prevalence of markers of the on-going, transferred or «concealed» CHB-infection at patients with HIV-infection in Moscow and in several regions of the Russian Federation.

**Material and methods.** In Moscow and in several regions of the Russian Federations analysis of questionnaires of 340 228 patients with HIV-infection staying at dispensary observation at 80 territorial centers of AIDS and infectious diseases prophylaxis has been carried out. The blood samples obtained from 2 754 HIV-infected patients from 8 regions of the Russian Federations and from 240 patients with HIV-infection, observed in Moskovsk city AIDS center were studied. Analysis of the out-patient records of 16 813 patients, observed at this center was carried out. All blood samples were investigated for the presence of HBV, HDV, HCV, HAV-virus markers in serum by enzyme-linked immunoassay and for the presence of RNA HIV, RNA HCV and DNA HBV by polymerase chain reaction.

**Results.** It was revealed, that CHB markers are detected approximately at 5,5–6,8% of patients with HIV-infection, in most of the cases in combination to CHC or CHD markers. Significant part (25%) of HBsAg-positive HIV-infected inhabitants of Krasnoyarsk region have hepatitis D markers. Frequency of «hidden» CHB-infection at HIV-infected patients was 8,8% in Moscow and 44,4 % – in Krasnoyarsk region.

**Conclusion.** It is recommended to determine markers of transferred CHB-infection at HIV-infected patients and their presence to test blood for HBV DNA. Observation of patients with combined CHB/HIV infec-

Максимов Семен Леонидович – кандидат мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава.  
Контактная информация для переписки: maximov\_s@bk.ru

рованных и при их выявлении исследовать кровь на ДНК ВГВ. Наблюдение за пациентами с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ, не нуждающихся в антиретровирусной терапии и получающих терапию ХГВ телбивудином, выявило эффективное подавление репликации ВГВ и не влияло на вирусную нагрузку по ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, хронический гепатит В, «скрытый» гепатит В, антиретровирусная терапия.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире насчитывается около 350–400 млн носителей *вируса гепатита В* (ВГВ) и более 170 млн носителей *вируса гепатита С* (ВГС). Еще около 35 млн человек инфицировано *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ) [3, 10, 12]. Основные пути передачи при ВИЧ-инфекции, гепатитах В и С – парентеральный, половой и вертикальный. Единство механизмов заражения вирусами гепатитов и ВИЧ повышает вероятность сочетания этих инфекций у пациентов [3].

Доминирующими факторами, осложняющими эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и парентеральным вирусным гепатитам на территории Российской Федерации, кроме общности путей и механизмов передачи вирусов, является вовлечение в эпидемический процесс подростков и людей молодого возраста. Возрастной фактор обусловлен текущей эпидемией наркомании.

Несмотря на неуклонное снижение в последние годы заболеваемости *острым гепатитом В* (ОГВ), обусловленное осуществлением программ вакцинации населения против данного заболевания, количество инфицированных ВГВ в мире находится примерно на одном уровне [16, 17]. Разные регионы отличаются различной частотой регистрации указанной инфекции в общей популяции [7]. Российская Федерация относится к странам со средней распространенностью ВГВ, а отдельные ее регионы являются эндемичными по гепатиту В (Якутия и Тыва, где частота выявления HBsAg у населения достигает 10%). Около 70% ВИЧ-инфицированных лиц являются носителями маркеров, наличие которых свидетельствует о текущей или перенесенной ВГВ-инфекции [21].

В странах Западной Европы и Северной Америки *хронический гепатит В* (ХГВ) диагностируют в среднем у 7,6% больных инфекцией ВИЧ, в то время как среди популяции в целом менее чем у 2% [5]. В Российской Федерации, имеющей сходные с Западной Европой и Северной Америкой пути передачи ВГВ, частота регистрации ХГВ у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в исследовании, проведенном ранее, составила 5–7% [2]. В последние годы сформировалось мнe-

tion, not requiring in antiretroviral treatment and CHBs receiving telbivudine treatment, revealed effective suppression of HBV replication and did not influence HIV viral load.

**Key words:** HIV-infection, chronic hepatitis B, «concealed» hepatitis B, antiretroviral treatment.

ние о наличии еще одной формы ВГВ-инфекции – «скрытой». Распространенность ее варьирует в различных регионах, коррелирует с заболеваемостью гепатитом В, а среди ВИЧ-инфицированных она встречается чаще, чем в общей популяции [3].

**Цель работы:** определение распространенности маркеров текущей, перенесенной или «скрытой» ВГВ-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией в Москве и на ряде территорий Российской Федерации.

## Материал и методы исследования

Был проведен анализ анкет, полученных из 80 территориальных центров по профилактике СПИДа и инфекционных заболеваний. Учитывали данные обследования на маркеры вирусных гепатитов В и С от 340 228 больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении в этих центрах.

Исследованы образцы крови, полученные от 2754 ВИЧ-инфицированных пациентов с 8 территорий Российской Федерации (Алтайский, Красноярский края, Волгоградская, Иркутская, Калининградская, Саратовская, Свердловская и Челябинская области) и от 240 больных ВИЧ-инфекцией, наблюдаемых в *Московском городском центре* (МГЦ) СПИДа. Проведен анализ амбулаторных карт 16 813 пациентов, состоящих на учете в этом центре. Всем больным выполнялись исследования показателей периферической крови и биохимических параметров крови.

Образцы крови исследовали на наличие в сыворотке маркеров вирусных гепатитов (HBV, HDV, HCV, HAV) методом иммуноферментного анализа при помощи различных коммерческих диагностических тест-систем (HBsAg – «Органон»; анти-HBscore IgM, IgG – «Диагностические системы» или «Препарат», Нижний Новгород; анти-HCV – «Органон» или «Гепаскан», Diagnostic System и Abbot North Chicago, USA), в ряде случаев – с последующим подтверждением положительных образцов в иммуноблотинге (RIBA III Orto Diagnostic System), анти-HDV IgM, IgG – «Препарат», Нижний Новгород). Для выявления

анти-HAV IgM, IgG, HBsAg, анти-HBcore IgM, IgG, анти-HDV IgM, IgG использовали коммерческие тест-системы (Abbot North Chicago, USA). Кроме того, методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) исследовали плазму крови на наличие РНК HIV, РНК HCV и ДНК HBV.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ распространенности маркеров вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBcore IgG, анти-HCV) среди 340 228 больных ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном наблюдении в 80 территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом в 2009 г., показал, что анти-HCV были обнаружены у 49,1% из них, HBsAg – у 6,8% (в том числе у 2,0% без маркеров HCV), а сочетание анти-HCV и анти-HBcore IgG – у 29,1%. Таким образом, маркеры вирусных гепатитов В и С были выявлены у 85% пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении.

Для уточнения распространенности маркеров ВГВ среди различных категорий больных ВИЧ-инфекцией был проведен анализ данных, полученных от 343 пациентов, обследованных на 7 территориях Российской Федерации (Алтайский край, Волгоградская, Иркутская, Калининградская, Саратовская, Свердловская и Челябинская области). Из указанного числа больных у 227 (66,2%) инфицирование ВИЧ произошло при внутривенном введении *психоактивных препаратов* (ПАВ), у 113 (32,9%) – вследствие сексуальных контактов с больным ВИЧ-инфекцией, у 3 – путь инфицирования ВИЧ не установлен. Анти-HCV были обнаружены у 238 из 343 пациентов (69,4%), а HBsAg – у 19 (5,5%). Среди больных ВИЧ-инфекцией – потребителей инъекционных наркотиков – анти-HCV были выявлены у 91,2%, HBsAg – у 7,5%, а среди заразившихся ВИЧ при сексуальных контактах – у 27,4 и 1,8% соответственно ( $p < 0,01$ ). Следовательно, в этой группе частота обнаружения маркеров HCV- и HBV-инфекции выше соответственно в 3,3 и 4,1 раза. У абсолютного большинства пациентов (92,6%) был установлен диагноз *хронического гепатита С* (ХГС), в 5,8% – хронического гепатита смешанной этиологии (В + С) и только в 1,6% случаев – ХГВ.

Следующая часть исследования проводилась на территории Красноярского края. У 156 из 2411 (6,5%) взрослых жителей региона, больных ВИЧ-инфекцией, был обнаружен HBsAg. У 124 из 156 HBsAg-положительных пациентов одновременно выявлены антитела к ВГС (79,5%). Моноинфекция ВГВ имела место только у 32 из 156 HBsAg-положительных больных (1,3% от числа всех обследованных или 20,5% от всех HBsAg-положительных). Из 124 анти-HCV поло-

жительных образцов крови 78 были протестированы на РНК HCV (методом ПЦР). Положительный результат зарегистрирован в 32 случаях. Значит, у 41,0% больных имел место хронический гепатит смешанной этиологии (В + С).

Плазма крови 301 больного была исследована на ДНК ВГВ методом ПЦР. Положительный результат получен у 45 (15%) пациентов, причем у 20 из них в крови отсутствовал HBsAg и найдены только анти-HBcore IgG. Следовательно, у 44,4% HBsAg-негативных пациентов с анти-HBcore IgG при ВИЧ-инфекции выявлялась ДНК HBV, что может свидетельствовать о наличии «скрытой» ВГВ-инфекции у этих лиц. Актуальность проблемы «скрытого» гепатита В связана с возможностью его реактивации на фоне иммунодепрессии, вызванной ВИЧ. Поэтому всех больных ВИЧ-инфекцией, у которых обнаружены анти-HBcore IgG, следует тестировать на наличие ДНК ВГВ.

Кроме того, все пациенты, имеющие HBsAg, были обследованы на антитела к вирусу гепатита D. У 39 из 156 больных (25,0%) были выявлены анти-HDV IgG. То есть 25,0% HBsAg-положительных больных ВИЧ-инфекцией на территории Красноярского края страдают ХГВ с дельта-агентом. У 8 из 156 пациентов (5,0%) диагностирован хронический гепатит смешанной этиологии (В + С + D). Таким образом, «чистый» ХГВ имел место не более чем у 2,0% взрослых больных ВИЧ-инфекцией.

Наконец, третья часть исследования по выявлению маркеров текущей, перенесенной или «скрытой» HBV-инфекции проводилась на клинической базе МГЦ СПИДа (инфекционная клиническая больница № 2 Москвы). По данным амбулаторных карт наблюдения 16 813 ВИЧ-инфицированных, диагноз только ХГВ установлен у 161 пациента (0,95%), ХГС – у 8284 (49,3%), ХГВ + ХГС – у 690 (4,1%), ХГВ с дельта-агентом – в 7 случаях (0,04%) и ХГС + ХГВ с дельта-агентом – в 72 (0,4%). В целом по данным амбулаторных карт маркеры текущей ВГВ-инфекции выявлены у 5,5% состоящих на учете пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Детальное обследование 240 человек, госпитализированных в клинику МГЦ СПИДа, показало, что 10,4% из них обратились по поводу обострения хронической болезни печени, а остальные 89,6% – для уточнения этиологии вторичного заболевания и стадии ВИЧ-инфекции; 85,0% пациентов были потребителями внутривенных ПАВ. У 83,7% больных обнаружены анти-HCV. Маркеры ВГВ выявлены у 92 из 240 пациентов (38,3%). У 19 из 240 больных (7,9%) обнаружен HBsAg и диагностирован ХГВ. Однако у всех 19 пациентов одновременно выявлены анти-HCV и РНК ВГС. Таким образом, больных моноинфекцией ВГВ среди обследованных не оказалось. У 10 из 19 HBsAg-положительных пациентов ДНК

ВГВ не определялась. Все они получали *антиретровирусную терапию* (АРВТ), в схеме которой был ламивудин в течение 5–24 мес (в среднем 12,6 мес). У 9 остальных HBsAg-положительных больных выявлялась ДНК ВГВ в титрах, не требующих назначения терапии ХГВ. Маркёр перенесенной ВГВ-инфекции (анти-HBсog IgG) выявлен у 73 из 240 пациентов (30,4%), в том числе анти-HBe обнаружены у 34 из 73 (46,6%). У 3 из 34 HBsAg-отрицательных больных (8,8%) с анти-HBсog IgG и анти-HBe выявлена ДНК ВГВ (менее 60 МЕ/мл). У 85,3% обследованных с анти-HBe найдены анти-HCV с одновременным обнаружением РНК ВГС у 86,2% пациентов. Ни один больной с выявленными маркёрами ВГВ-инфекции не имел клинических признаков ОВГ в анамнезе.

Обнаружение маркёров перенесенной ВГВ-инфекции без выявления HBsAg может указывать на наличие «скрытого» гепатита В. В нашем исследовании он установлен у 8,8% больных ВИЧ-инфекцией в Москве и у 44,4% жителей Красноярского края. Считается, что впервые «скрытый» гепатит В описали в 1979 г. Е. Табор и соавт. [20]. Клиническое значение «скрытого» гепатита В заключается в возможности его реактивации с типичным развитием ОВГ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, реципиентов трансплантатов костного мозга, печени, у больных, получающих иммунодепрессанты [9, 18], и у ВИЧ-инфицированных, у которых она встречается значительно чаще [3], чем среди остального населения. Полагают, что большинство больных «скрытым» гепатитом В не нуждаются в его терапии [4].

Тактика лечения пациентов с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ зависит от наличия показаний к терапии ВИЧ инфекции, ХГВ или обоих заболеваний [1, 6]. Практически нет данных о лечении ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Адефовир и эмтрицитабин на территории России не зарегистрированы, а назначение ламивудина, тенофовира, энтекавира и эмтрицитабина возможно только при одновременном использовании АРВТ. У больных ВИЧ-инфекцией, не нуждающихся в получении АРВТ, в терапии ХГВ можно использовать *пегилированный альфа-интерферон* (Пег-ИФН- $\alpha$ ) или телбивудин [1, 2, 6]. Вариантом выбора может быть раннее назначение АРВТ, включающей тенофовир, эмтрицитабин или ламивудин, несмотря на количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, превышающее 500 клеток/мкл [6, 11]. Пег-ИФН- $\alpha$  особенно показан пациентам молодого возраста, с низкой вирусной нагрузкой по ВГВ, генотипом А последнего и высокой активностью аланинаминотрансферазы [6]. Поскольку на территории европейской части Российской Федерации циркулирует преимущественно генотип D ВГВ [8], пациентам

с ВИЧ-инфекцией, нуждающимся в терапии ХГВ, возможно увеличение продолжительности лечения Пег-ИФН- $\alpha$  до 96 нед [15].

В исследовании, проведенном в Италии, оценивали эффективность терапии Пег-ИФН- $\alpha$ -2а у больных ХГВ с генотипом D в зависимости от длительности его приема. Пациенты первой группы получали 180 мкг препарата в течение 48 нед, второй группы – по 180 мкг в первые 48 нед, а затем 135 мкг на протяжении еще 48 нед. Через 1 год после окончания терапии устойчивый вирусологический ответ (отсутствие в крови ДНК ВГВ) имел место у 12% больных первой группы и у 29% – второй ( $p=0,03$ ), а снижение содержания HBsAg (менее 10 МЕ/мл) зарегистрировано у 0 и 10% пациентов соответственно. Удлинение курса терапии не сопровождалось повышением частоты развития нежелательных явлений и увеличением частоты прерывания лечения [15].

Альтернативным вариантом является назначение телбивудина. Телбивудин, синтетический тимидиновый нуклеозидный аналог, обладает специфичной антивирусной активностью против ВГВ, блокируя активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Препарат не эффективен в отношении других РНК и ДНК вирусов, включая ВИЧ [13, 19]. Снижение уровня ДНК ВГВ ниже границы чувствительности (менее 300 копий/мл) при применении телбивудина в течение 52 нед отмечалось у 60,0% HBeAg-положительных и у 88,3% HBeAg-негативных больных. Через 1 год лечения развитие генотипической устойчивости к телбивудину наблюдалось у 3,0% HBeAg-положительных и 2,1% HBeAg-негативных пациентов [14]. Для лечения ХГВ рекомендуемая доза телбивудина составляет 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки независимо от приема пищи. В настоящее время исследования по эффективности и безопасности лечения ХГВ телбивудином при ВИЧ-инфекции еще не завершены.

В ограниченном исследовании телбивудин (ежедневно в дозе 600 мг в сутки внутрь) был назначен нами 5 больным мужского пола в возрасте от 28 до 37 лет с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ, не нуждающимся в терапии ВИЧ-инфекции. Пациенты наблюдаются в МГЦ СПИДа. Длительность выявления маркёров ХГВ составила от 6 до 60 мес. У всех пациентов обнаружены HBsAg, ДНК HBV, РНК ВИЧ, у 4 из 5 – HBeAg. Длительность наблюдения на момент написания статьи составила 6–9 мес. ДНК HBV исчезла у 3 человек: у 2 – через 3 мес лечения и у 1 – через 6 мес, что сопровождалось сероконверсией HBeAg на анти-HBe. Кроме того, у 2 пациентов спустя 3 мес терапии наблюдали исчезновение HBsAg, при этом в одном случае (у больного ХГВ с анамнезом болезни около 6 мес) появились анти-HBs, и телбивудин был отменен. Второй пациент после получения отрицательных результатов

исследования на ДНК HBV и HBsAg прекратил лечение самостоятельно. У 2 больных через 6–9 мес отмечено снижение уровня репликации ДНК HBV на 2–3 log ME/мл. В отсутствие АРВТ регистрировали колебания уровня репликации РНК ВИЧ, однако они носили недостоверный характер. Нежелательных явлений на прием телбивудина не зарегистрировано. Наблюдение за пациентами продолжается.

### Заключение

Таким образом, распространенность ХГВ у обследованных пациентов составила 5,5–6,8% в ряде регионов Российской Федерации и 5,5–7,9% – в Москве, что соответствует данным исследований в Европе и США. В большинстве случаев диагностирован хронический гепатит смешанной этиологии (В + С, В + С + D). Значительная часть HBsAg-положительных больных (до 25,0%) на территории Красноярского края страдает и дельта-гепатитом. Частота выявления инфекции только вирусом В (только ХГВ) составляет не более 1,5–2,0%. В Москве маркёры ХГВ выявлены у большинства пациентов в сочетании с маркёрами ХГС или ХГД.

### Список литературы

1. *Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г.* и др. Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых, больных ВИЧ-инфекцией: Метод. рек. – М., 2007. – 84 с.
2. *Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Максимов С.Л.* Тактика лечения хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни.* – 2008. – № 2. – С. 88–95.
3. Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных // *Стандарты медицины.* – 2006. – № 1. – С. 39–48.
4. *Alberti A., Clumeck N., Collins S.* et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 615–624.
5. *Alter M.J.* Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44 (suppl. 1). – P. 6–9.
6. Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines; Version 5, November 2009: (<http://europeanaidscinicalociety.org>).
7. *Custer B., Sullivan S., Hazlet Th.* et al. Global epidemiology of hepatitis B virus // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. 158–168.
8. *Detering K., Constantinescu I., Nedelcu F.D.* et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80, N 10. – P. 1707–1711.
9. *Dhedin N., Douvin S., Kuentz M.* et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogenic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-Hbs and anti-Hbc.
10. *Goldstein S.T., Zhou F., Hadler S.C.* et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact // *Int. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 34, N 6. – P. 1329.

Выявление маркёров перенесенной ВГВ-инфекции без одновременного обнаружения HBsAg может указывать на наличие «скрытого» гепатита В. В нашем исследовании он установлен у 8,8% больных ВИЧ-инфекцией в Москве и у 44,4% жителей Красноярского края.

Пациентам с сочетанной патологией (ХГВ/ВИЧ-инфекция), не нуждающимся в назначении АРВТ, показана терапия Пег-интерфероном или телбивудином. В качестве альтернативы целесообразно рассмотреть возможность более раннего назначения АРВТ, при этом в терапевтическую схему следует включать препараты тенофовир и ламивудин. Назначение телбивудина 5 больным с сочетанной инфекцией (ХГВ/ВИЧ), не нуждавшимся в АРВТ, выявило эффективное подавление репликации ВГВ и не влияло на вирусную нагрузку по ВИЧ.

*Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы Федеральной программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (шифр заявки «2009-1.1-202-019-0078»).*

11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS); December 1, 2009: (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
12. *Hepatology: A clinical textbook.* – 2<sup>nd</sup> ed. – Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedermeyer, 2010. – 486 p.
13. *HIV and viral hepatitis coinfection* / Eds. *V. Soriano, P. Permyer.* – 2007. – 118 p.
14. *Lai C.L., Gane E., Hsu C.W.* et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 222. – Abstract 91.
15. *Lampertico P., Vigano M., Di Costanzo G.* et al. Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40kd] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). – Vienna, Austria. April 14–18, 2010. – Abstract 98.
16. *Lee H., Park W.* Public health policy for management of hepatitis B virus infection: historical review of recommendations for immunization // *Public Health Nurs.* – 2010. – Vol. 27, N 2. – P. 148–157.
17. *Lee W.M.* Hepatitis B virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, N 24. – P. 1733–1745.
18. *Rawatani T., Suou T., Tajima F.* Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies // *Eur. J. Hematol.* – 2001. – Vol. 67. – P. 45–50.
19. *Sulkowski M.S.* Viral hepatitis and HIV coinfection // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 353–367.
20. *Tabor E., Hoofnagle J.H., Smallwood L.A.* et al. Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis // *Transfusion.* – 1979. – Vol. 19, N 6. – P. 725–731.
21. *Thio C.* Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment // *Semin. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 23. – P. 125–136.