



ЕВРОПА

6 Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ

Содержание

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных	255
1. Распространенность, факторы риска и пути передачи	255
1.1. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных	255
1.2. Основные пути передачи.....	257
1.3. Генотипы ВГС	257
2. Охват пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС лечением гепатита С.....	258
3. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГС-инфекции	258
3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГС-инфекции.....	258
3.2. Влияние ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции.....	259
II. Выявление ВГС и ВИЧ	260
1. Оценка риска инфицирования ВГС и диагностика гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов	260
1.1. Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса	260
1.2. Оценка тяжести гепатита С.....	261
1.2.1. Клиническая картина поражения печени.....	261
1.2.2. Биохимические показатели	262
1.2.3. Шкала Чайлда–Пью.....	262
1.2.4. УЗИ	262
1.2.5. Гистологическое исследование	263
1.2.6. Неинвазивные методы выявления фиброза печени.....	264
1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени	264
1.3. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний	265
1.3.1. Психические расстройства	265
1.3.2. Злоупотребление алкоголем	265
1.3.3. Употребление наркотических веществ	265
1.3.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния.....	265
1.4. Алгоритмы лабораторной диагностики и лечения гепатита С	267
1.4.1. Алгоритм 1	267
1.4.2. Алгоритм 2.....	269
2. Оценка риска заражения ВИЧ и диагностика ВИЧ/СПИДа у пациентов с ВГС-инфекцией.....	270
III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	272
1. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении.....	272
2. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита С.....	272
2.1. Показания к лечению гепатита С	272
2.2. Прогностические факторы устойчивого вирусологического ответа	273
2.3. Противопоказания к лечению гепатита С	273
2.4. Лечение острого гепатита С	273
2.5. Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы).....	273
2.6. Продолжительность лечения.....	274
3. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ/СПИДа	274
3.1. Начало ВААРТ	275
3.2. Выбор схемы ВААРТ	275
3.3. Схемы ВААРТ первого ряда	275
3.4. Схемы ВААРТ второго ряда	276

4. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ/СПИДа	277
4.1. Стратегия начала лечения	277
4.2. Рекомендации по применению АРВ-препаратов при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции.....	278
4.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов.....	278
4.4. Коррекция дозы АРВ-препаратов у пациентов с циррозом.....	279
5. Наблюдение за ходом лечения.....	281
5.1. Оценка вирусологического ответа	281
5.2. Оценка гистологического ответа.....	282
5.3. Наблюдение за переносимостью лечения	282
5.4. Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах ПЕГ-ИНФ и рибавирина	282
5.4.1. Анемия и нейтропения.....	282
5.4.2. Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина	283
5.4.3. Гриппоподобные симптомы	283
5.4.4. Тошнота	284
5.4.5. Депрессия	284
5.4.6. Дисфункция щитовидной железы	284
5.5. Поддержка приверженности лечению.....	284
5.6. Ведение пациентов, не отвечающих на лечение	285
5.7. Ведение пациентов с терминальной стадией заболевания печени	285
5.7.1. Выявление гепатоклеточной карциномы.....	285
5.7.2. Выявление варикозного расширения вен пищевода.....	285
5.8. Лекарственные взаимодействия	285
5.8.1. Взаимодействия между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С.....	285
5.8.2. Взаимодействие между рекреационными наркотиками, опиоидами для заместительной терапии, препаратами для лечения гепатита С и АРВ-препаратами.....	286
5.9. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хроническом гепатите С	286
IV. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	287
Приложение 1. Лабораторная диагностика гепатита С.....	288
Приложение 2. Биохимические методы оценки фиброза печени.....	290
Приложение 3. Опросники для выявления злоупотребления алкоголем.....	291
Приложение 4. Ведение больных с терминальной стадией заболевания печени	293
Приложение 5. Направления исследований и новые методы лечения.....	296
Библиография.....	299

I. Эпидемиология и естественное течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Сегодня в Европе инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), очень широко распространена среди ВИЧ-инфицированных пациентов, причем, в отличие от других районов мира, заболеваемость гепатитом С в данной группе населения продолжает расти. Однако получают лечение гепатита С лишь очень немногие ВИЧ-инфицированные пациенты. Одновременное наличие двух инфекций сильно осложняет ведение таких больных.

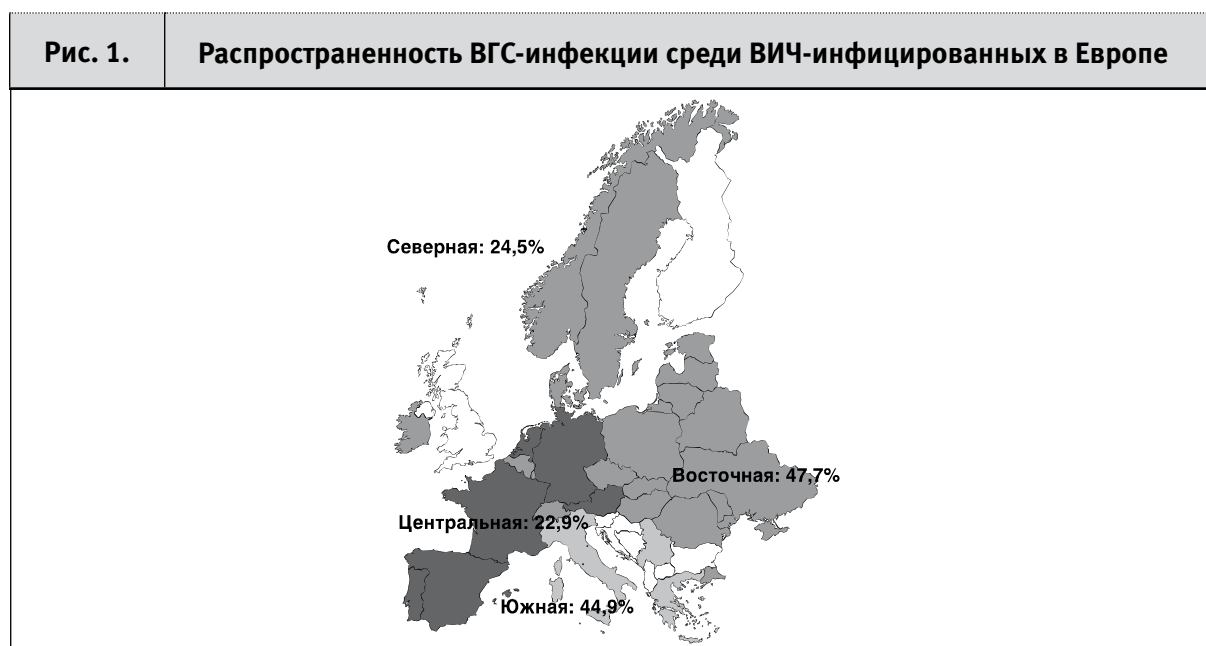
До появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) поздние осложнения хронических заболеваний печени, обусловленных ВГС-инфекцией, встречались редко, поскольку больные умирали от последствий вызванного ВИЧ тяжелого иммунодефицита. Разработка схем ВААРТ позволила значительно снизить заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в результате чего в настоящее время на первый план выходят осложнения заболеваний печени, связанных с хронической ВГС-инфекцией. Теперь терминальная стадия заболевания печени (ТСЗП) стала ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитами С и В (1). Несмотря на то, что существуют эффективные методы лечения хронических вирусных гепатитов (2–5), большинство больных не получают лечение, что еще больше подчеркивает необходимость разработки соответствующих клинических рекомендаций, повышения доступности лечения и расширения сферы его применения путем комплексного медицинского обслуживания. Это особенно касается групп риска – иммигрантов, потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), заключенных, лиц, страдающих психическими расстройствами и злоупотребляющих алкоголем, но не ограничивается ими.

1. Распространенность, факторы риска и пути передачи

В мире насчитывается около 180 млн хронических носителей ВГС. Пути передачи ВГС и ВИЧ перекрываются, поэтому в Европе часто встречается коинфекция этими вирусами.

1.1. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных

Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) очень велика и составляет, в среднем, 40%, а в городах достигает 50–90%. Согласно данным исследования EuroSIDA (см.рис. 1), в Восточной и Южной Европе она выше (47,7 и 44,9% соответственно), чем в Северной (24,5%), поскольку в первых двух регионах гораздо шире распространено употребление инъекционных наркотиков (6).



Источник: Rockstroh J et al., 2003 (7).

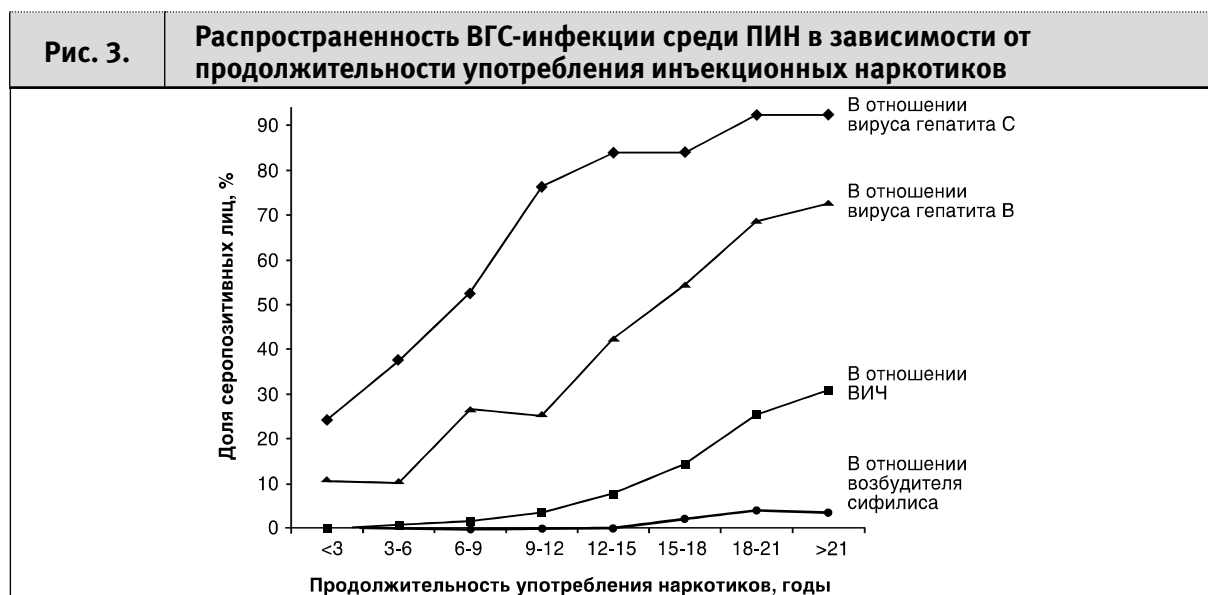
Распространенность антител к ВГС сильно колеблется в разных группах риска передачи ВИЧ: среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) она составляет 7–8%, среди больных гемофилией – 60–70%, а среди ПИН, относящихся к группе наибольшего риска, – 80–90% (см. рис. 2) (8–12). В популяции ПИН ВГС передается очень легко, что осложняет профилактику заражения. Передача вируса может происходить несколькими путями:

- через общие иглы и шприцы;
- через общие вспомогательные средства (например емкости для разведения наркотика, соломинки, тампоны, жгуты и вата для фильтрования);
- при введении нескольких доз наркотика одним шприцем;
- при случайном уколе иглой.



Источник: Alter, 2006 (13).

Чем продолжительнее период употребления наркотиков, тем выше распространенность ВГС-инфекции (см. рис. 3).



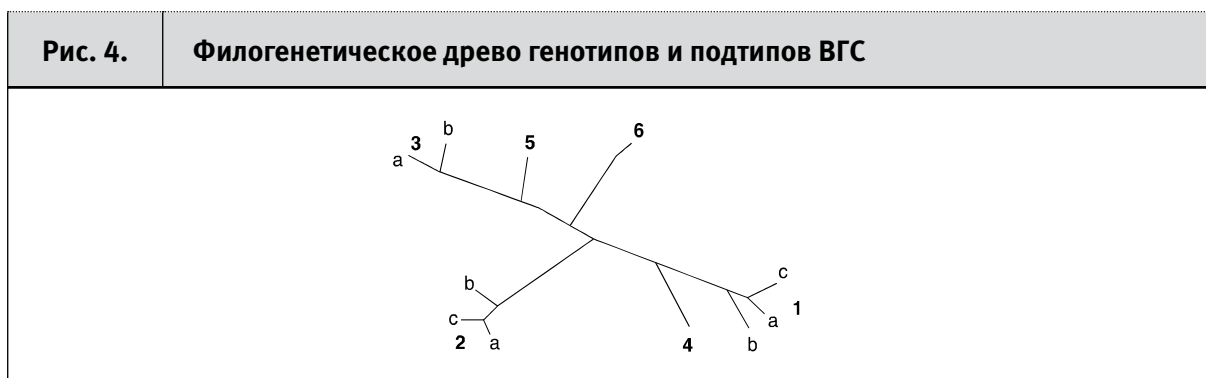
Источник: Quaglio et al. 2003 (14).

1.2. Основные пути передачи

Основные пути передачи ВГС - парентеральный и вертикальный (от матери ребенку); половым путем вирус передается редко. В Европе заражение чаще всего происходит при употреблении инъекционных наркотиков. Хотя при половых контактах в моногамных парах передача ВГС происходит реже, чем в 1% случаев (15), все чаще сообщают о заражении этой инфекцией МСМ (16). Частота передачи ВГС при бытовых контактах составляет, в среднем, 4% (0–11%) (17). Среди других факторов риска – татуировка и случайные уколы загрязненными кровью иглами при медицинских процедурах (18).

1.3. Генотипы ВГС

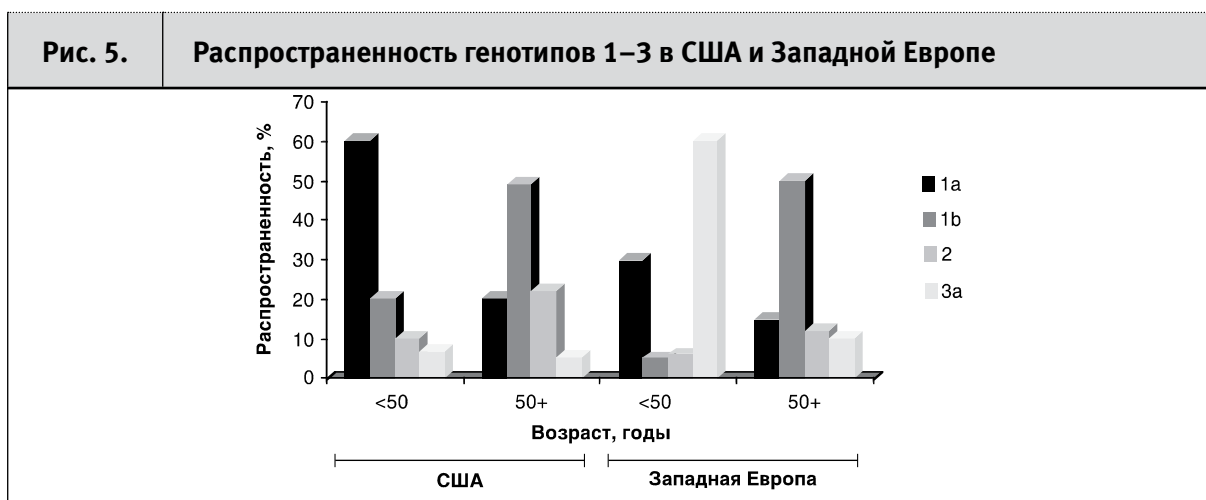
ВГС, исследованный в различных регионах мира, характеризуется значительной генетической гетерогенностью. В настоящее время выделяют шесть основных генотипов вируса, различия в нуклеотидной последовательности геномов которых составляют до 30% (см. рис. 4). Кроме того, с помощью филогенетического анализа каждый генотип можно подразделить на отдельные подтипы и изоляты.



Источник: Franciscus, 2006 (19).

Согласно результатам эпидемиологических исследований распространенность инфекции, вызванной ВГС генотипов 3 и 4, особенно высока среди ПИН, а также среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС. Недавно среди МСМ обнаружен острый гепатит С, вызванный ВГС генотипа 4 (16).

Распространенность отдельных генотипов в разных районах мира различна. Поскольку чувствительность к стандартному (на 2005 г.) лечению пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИНФ) и рибавирином зависит от генотипа вируса, важно знать, вирусом какого генотипа инфицирован пациент, и какова распространенность генотипов в разных странах.



Источник: Simmonds et al., 1996 и Zeuzem S et al., 1996 (20, 21).

2. Охват пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС лечением гепатита С

Существует несколько причин того, что лишь немногим пациентам с коинфекцией (0–23%) проводится лечение гепатита С (22).

- Данные об эффективности применения ПЕГ-ИНФ и рибавирина при гепатите С у ВИЧ-инфицированных были опубликованы только в 2004 г., и пока эти препараты малодоступны.
- Для большого числа пациентов, продолжающих употреблять наркотики, заместительная терапия и/или антиретровирусная терапия (АРТ) остается недоступной.
- Во многих странах не разработаны рекомендации по диагностике и лечению.
- Оценка тяжести гепатита С и лечение заболевания требуют высокой технической оснащенности и квалификации.
- При лечении гепатита С часто наблюдаются нейropsychологические побочные эффекты и проявления токсичности.
- Лечение стоит очень дорого.

3. Взаимное влияние ВИЧ- и ВГС-инфекции

3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессирование ВГС-инфекции

- В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС, даже с учетом таких факторов, как возраст, пол и употребления алкоголя (23).
- У людей с коинфекцией ВИЧ/ВГС могут наблюдаться качественные и/или количественные нарушения иммунного ответа на ВГС. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование связанного с ВГС-инфекцией поражения печени, особенно у пациентов с более выраженным иммунодефицитом, поскольку способствует повышению:
 - концентрации ВГС в крови (в 2–8 раз), что значительно снижает частоту спонтанного выздоровления при остром гепатите (24);
 - риска передачи ВГС от матери ребенку (в среднем, с 6 до 20%), а также половым путем (с 0 до 3%);
 - частоты развития фиброза печени (в 2–5 раз), цирроза, печеночной недостаточности, гепатоклеточной карциномы (ГКК), а также связанной с этими заболеваниями смертности (25).
- В некоторых странах Европы заболевания печени – ведущая причина заболеваемости и смертности среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, хотя имеются данные, что ВААРТ, особенно с применением ингибиторов протеазы (ИП), может снижать тяжесть поражения печени и связанную с ним смертность (1).
- У пациентов с коинфекцией часто наблюдаются сопутствующие патологические процессы, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, гепатит В, жировая дистрофия печени, злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков), что может увеличить частоту осложнений заболеваний печени, связанных с ВГС-инфекцией. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока, если число лимфоцитов CD4 <200/мкл (6, 23, 25, 26). Например, у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4 <200/мкл, которые употребляют алкоголь в количестве >50 г/сут (в пересчете на чистый спирт), рассчитанная медиана времени до развития цирроза печени составляет 16 лет, в то время как при числе лимфоцитов CD4 >200/мкл и употреблении алкоголя в количестве ≤50 г/сут (в пересчете на чистый спирт) этот показатель достигает 36 лет (26).
- Спонтанная элиминация ВГС гораздо реже наблюдается при остром гепатите С у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у лиц с нормальным иммунитетом. Поскольку в острой

фазе ВГС-инфекции рибонуклеиновая кислота (РНК) ВГС может временно не определяться, элиминация вируса должна быть подтверждена путем не менее чем двукратного (с интервалом 6 месяцев) определения вирусной РНК с помощью чувствительного метода (27, 28).

- У пациентов с тяжелым иммунодефицитом серологическое исследование при хронической ВГС-инфекции иногда дает ложноотрицательный результат.¹ Однако благодаря высокой чувствительности серологических методов третьего поколения такие ложноотрицательные результаты теперь крайне редки (27, 28).

3.2. Влияние ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции

ВГС-инфекция практически не влияет ни на эффективность АРТ, ни на иммунологические, вирусологические и клинические проявления прогрессирования ВИЧ-инфекции. Однако при одновременном заражении несколькими определенными генотипами ВГС такое влияние возможно (29).

Длительное наблюдение в ходе разных исследований не показало больших различий в уровнях связанной с ВИЧ-инфекцией смертности между пациентами с коинфекцией ВГС/ВИЧ и пациентами с моноинфекцией ВИЧ, особенно, если они получают ВААРТ (6). Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С повышается риск поражения печени, смертность от заболеваний печени и риск гепатотоксического действия антиретровирусных (АРВ) препаратов (30).

¹ В связи с этим в группах риска (например, у ПИН и МСМ), а также при тяжелом иммунодефиците и необъяснимом подъеме активности АлаТ, необходимо определять РНК ВГС несмотря на отрицательный результат серологического исследования на гепатит С.

II. Выявление ВГС и ВИЧ

1. Оценка риска инфицирования ВГС и диагностика гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

1.1. Первичная лабораторная оценка ВГС-статуса

Этап 1. Всех ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо обследовать на антитела к ВГС.

- Важно помнить, что у пациентов с острой ВГС-инфекцией антитела к ВГС могут не определяться в первые 3–8 недель после заражения. Если инфицирование ВИЧ произошло при гетеросексуальном контакте и других поведенческих факторов риска нет, повторное обследование на ВГС-инфекцию проводить необязательно. Если риск заражения ВГС сохраняется, например, у ПИН или МСМ, имеющих многочисленных половых партнеров, исследование на антитела к ВГС рекомендуется повторять каждые 1–2 года (31).
- Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или перенесенной инфекции. При хронической инфекции антитела персистируют неопределенно долгое время. При спонтанной или ставшей следствием противовирусной терапии элиминации ВГС из организма пациентов титры антител могут снижаться иногда вплоть до полного их исчезновения.
- ВИЧ-инфекция может ослаблять антительный ответ на ВГС-инфекцию (27), поэтому для выявления антител к ВГС у пациентов с коинфекцией следует использовать тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА) второго или третьего поколения.
- Если у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом антитела к ВГС отсутствуют, но имеются отклонения в биохимических показателях функции печени или клинические признаки заболевания печени, рекомендуется провести определение РНК ВГС.

Этап 2. При обнаружении антител к ВГС необходимо провести определение РНК ВГС для подтверждения или исключения активной репликации вируса.

- РНК ВГС можно обнаружить уже через несколько дней после заражения.
- РНК ВГС можно определить методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) либо транскрипционной амплификации (ТА).
- Персистенция РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев после заражения свидетельствует о хроническом гепатите С (27, 31).
- РНК ВГС можно определять качественными или количественными методами:
 - для диагностических целей достаточно качественного анализа;
 - количественный анализ (определение вирусной нагрузки) имеет большое значение для оценки состояния пациента, который будет получать лечение против ВГС-инфекции.
- Если до начала лечения концентрация РНК ВГС высокая [пороговое значение (cut-off) обычно 800 000 копий/мл (МЕ/мл)], устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается реже (32). Частота УВО может достигать 60% после 48 недель лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином у пациентов, инфицированных генотипами ВГС, не относящимися к 1 и 4, либо генотипом 1 при концентрации РНК ВГС $\leq 800\,000$ МЕ/мл. В то же время при инфицировании генотипом 1 и концентрации РНК ВГС $> 800\,000$ МЕ/мл этот показатель составляет лишь 18% (2–5, 32).
- Важно учитывать, что у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС уровень вирусной нагрузки ВГС, в среднем, в 5–10 раз выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС. Этим также может объясняться более высокая частота передачи ВГС новорожденным от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Следовательно, для анализа предпочтительнее использовать методы с широким динамическим диапазоном.

Этап 3. Для прогноза ответа на лечение необходимо определить генотип ВГС.

Как видно из табл. 1, моноинфекция ВГС и коинфекция ВИЧ/ВГС различаются по распределению отдельных генотипов ВГС среди пациентов.

Таблица 1.	Распределение генотипов ВГС при моно- и коинфекции, %			
	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4
Моноинфекция	65	12	19	3
Кoineкция	60	5	28	8

Источник: Fried et al., 2002; Tottiani et al., 2004 (33, 34).

- У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, особенно у ПИН и больных гемофилией, чаще обнаруживают инфицирование более чем одним генотипом ВГС (>5% случаев) (29, 35).
- Генотип ВГС служит основным прогностическим маркером УВО у пациентов с ВИЧ-инфекцией; это также было продемонстрировано во всех исследованиях с участием пациентов, не инфицированных ВИЧ.
 - При генотипах, отличных от 1 и 4, частота УВО обычно высокая: 73% в исследовании АСТГ 5071 (Группа по клиническим испытаниям в области СПИДа) (4), 62% в исследовании APRICOT (Международное клиническое исследование Пегасиса и рибавирина у ВИЧ-инфицированных с коинфекцией) (3), 53% в исследовании, проведенном в университете Барселоны (5) и 44% в исследовании RIBAVIC (2).
 - При инфицировании генотипом 1 частота УВО по данным исследований APRICOT (3), RIBAVIC (2) и АСТГ 507 (4) составила 29%, 17% и 14% соответственно, тогда как из Барселонского университета сообщали о том, что этот показатель у пациентов, инфицированных генотипами 1 и 4, равнялся 38% (5).

Более подробные сведения о лабораторных тестах на ВГС представлены в Приложении 1.

1.2. Оценка тяжести гепатита С

- Для оценки тяжести гепатита С, необходимо попытаться определить, как давно произошло заражение. Обычно моментом заражения считают дату первого контакта, который мог сопровождаться риском заражения ВГС (дата первой инъекции наркотика и т.д.).
- При решении вопроса о лечении основное внимание должно быть направлено на оценку хронического заболевания печени, сопутствующих заболеваний и состояний.

1.2.1. Клиническая картина поражения печени

Клинические признаки цирроза печени:

- «сосудистые звездочки»;
- изменение размеров и формы печени;
- пальцы в виде барабанных палочек;
- расширенные вены передней брюшной стенки;
- симптомы печеночной недостаточности (асцит, желтуха, энцефалопатия и т.д.).

1.2.2. Биохимические показатели

Определяют следующие биохимические показатели:

- активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ);^{2,3}
- активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (может повышаться при циррозе);
- активность щелочных фосфатаз (для выявления другой возможной причины заболевания печени);
- уровень билирубина;
- уровень альбумина;
- протромбиновое время.

1.2.3. Шкала Чайлда–Пью

Шкала Чайлда–Пью позволяет оценить тяжесть ТСЗП на основании клинических и биохимических признаков; индекс по шкале Чайлда–Пью следует определять у всех пациентов с циррозом печени (36).

Клинические и биохимические показатели	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 ^a	Тяжелый, упорный ^b
Энцефалопатия	Отсутствует	Умеренная (стадия I–II)	Тяжелая (стадия III–IV)
Протромбиновое время ^в	>60%	40–60%	<40%

^a Поддается лечению;

^b плохо поддается лечению;

^в 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.

Классификация по шкале Чайлда–Пью:

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

1.2.4. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

С помощью УЗИ печени (особенно дуплексного) можно обнаружить:

- цирроз - характерное изменение размеров и формы печени;
- жировую дистрофию - повышение эхогенности;
- возможно, ГКК на ранней стадии: одиночный узел, реже - множественные поражения.

² Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) не всегда отражает стадию фиброза, особенно у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Нормальная активность этого фермента не должна быть единственным основанием для отсрочки лечения. Более точную информацию может дать биопсия печени. По данным исследования RIBAVIC, если исходный уровень АлАТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы, вероятность УВО была выше.

³ Активность аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) необходимо оценивать на начальном этапе комплексного обследования для исключения других причин заболевания печени (например, при алкогольной интоксикации повышается активность АсАТ и ГГТ).

1.2.5. Гистологическое исследование

Биопсия печени – стандартная методика, которая используется для определения тяжести заболевания печени (показания для проведения биопсии приведены в табл. 3). Это исследование особенно важно для пациентов, у которых предположительно невелика вероятность достижения УВО (генотип 1 и высокая вирусная нагрузка) или повышен риск побочных эффектов. Биопсия дает возможность оценить:

- степень фиброза, а также активность некрвоспалительного процесса;
- наличие сопутствующих патологических процессов (жировая дистрофия печени, лекарственный гепатит, последствия злоупотребления алкоголем, гепатит В).

Таблица 3. Показания для биопсии печени у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	
Показания для биопсии	Биопсия не требуется
Генотипы 1 и 4 при высокой концентрации РНК ВГС (>800 000 МЕ/мл)	Генотипы 2 и 3
Сопутствующие заболевания и состояния: - злоупотребление алкоголем - коинфекция вирусами гепатита В и/или дельта - подозрение на гепатотоксичность лекарственных препаратов	Генотип 1 (и, возможно, 4) при низкой концентрации РНК ВГС (≤800 000 МЕ/мл) Клинические признаки цирроза

Биопсию должен выполнять опытный врач, поскольку у 1 из 200 пациентов возможны серьезные осложнения. Исследовать биоптаты должен специалист-патологоанатом, поскольку даже слабо выраженные различия могут влиять на классификацию тяжести заболевания. Эти ограничения препятствуют широкому применению биопсии у всех инфицированных ВГС пациентов (см. раздел II.1.2.7 ниже, где перечислены клинические ситуации, не требующие проведения биопсии).

Активность (выраженность воспаления) и стадия (выраженность фиброза) – две основные гистологические характеристики хронического гепатита С, которые учитываются в имеющихся классификациях (Исхака, Кноделя, METAVIR). Эти классификации позволяют получить воспроизводимые показатели оценки тяжести фиброза печени; воспроизводимость показателей оценки воспаления несколько хуже (см. табл. 4) (37, 38).

Таблица 4. Активность гепатита и стадия фиброза по классификации METAVIR				
Активность (А)	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
	Тяжелый (3)	A3	A3	A3

A0 – активность отсутствует; A1 – минимальная; A2 – умеренная; A3 – высокая; на основании гистологии.

Таблица 4а.
Индекс фиброза (F)
F0: портальный фиброз отсутствует
F1: портальный фиброз без септ
F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ
F3: многочисленные септы без цирроза
F4: цирроз

Источник: Simmonds et al., 1996 (20).

В системе METAVIR для оценки гистологических изменений в печени при хроническом гепатите С используют 2 шкалы: по одной определяют активность некровоспалительного процесса (A), по второй – выраженность фиброза (F). Стадия фиброза и активность воспалительного процесса, как правило, коррелируют друг с другом, но примерно у трети пациентов наблюдаются расхождения. При отсутствии фиброза (F0) или в его начальной стадии (F1) лечение, независимо от генотипа ВГС, можно отложить (см. табл. 4а выше).

1.2.6. Неинвазивные методы выявления фиброза печени

Разработаны неинвазивные методы оценки фиброза печени, основанные на определении сывороточных маркеров (например FibroTest™), либо на процедурах визуализации (например FibroScan™). Существуют несколько неинвазивных методов оценки воспаления и фиброза для пациентов с ВГС-моноинфекцией. Эти методы учитывают серологические показатели и сывороточные маркеры фиброза и позволяют отличить стадии фиброза 0–2 (по классификации METAVIR) от стадий 3 и 4. Неинвазивные методы достаточно надежны, лучше переносятся пациентами и примерно в половине случаев позволяют отказаться от биопсии.

Недавно появились заменяющие биопсию неинвазивные методы, которые могут использоваться и у пациентов с коинфекцией (39). Среди них – набор биохимических анализов для определения выраженности воспаления и фиброза печени (например, определение индекса Фorns, одобренное недавно для обследования пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС) (40), и ультразвуковая эластография печени, позволяющая оценить тяжесть фиброза (см. Приложение 2) (41, 42).

1.2.7. Ситуации, не требующие проведения биопсии печени

Первая Европейская согласительная конференция по лечению гепатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией не считает биопсию необходимой, если уже имеются показания для проведения лечения (43). Начинать лечение без биопсии и без оценки тяжести гепатита другими методами рекомендуется в следующих случаях:

- инфекция вызвана генотипами ВГС 2 или 3;
- инфекция вызвана генотипом 1 ВГС при низкой вирусной нагрузке;
- веских противопоказаний нет, а пациент хочет лечиться. В таких случаях частота УВО составляет 40–60% (2–5).

Учитывая недостатки биопсии и более быстрое прогрессирование фиброза при гепатите С у ВИЧ-инфицированных, лечение следует предлагать также в тех случаях, когда пациент отказывается от биопсии или нет возможности ее провести.

1.3. Оценка сопутствующих заболеваний и состояний

1.3.1. Психические расстройства

- Необходимо провести исходную оценку психического состояния, поскольку лечение препаратами интерферона (ИФН) может вызвать и обострить депрессию. При умеренной и тяжелой депрессии лечение гепатита С откладывают до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. В некоторых случаях до начала лечения показан профилактический прием антидепрессантов.
- При легких психических расстройствах лечение гепатита С не откладывают, но одновременно с ним пациента консультируют у психиатра и/или назначают антидепрессанты.

1.3.2. Злоупотребление алкоголем

- При обследовании очень важно выяснить, не злоупотребляет ли пациент алкоголем (см. Приложение 3).
- Употребление больших количеств алкоголя (50 г/сут и более в пересчете на чистый спирт) при гепатите С способствует развитию фиброза печени; по данным биопсии, это независимый прогностический фактор. Такое количество алкоголя эквивалентно 5 или более стандартным порциям (1 стандартная порция – 10 г этанола – содержится в 330 мл пива, 150 мл сухого вина или 38 мл крепких спиртных напитков).
- Есть данные о том, что алкоголь в дозе не менее 80 мл/сут в пересчете на чистый спирт и хронические гепатиты В и С взаимно усиливают повреждающее действие на печень (44). Постоянное употребление алкоголя (особенно в количестве более 50 г/сут в пересчете на чистый спирт) стимулирует репликацию ВГС, ускоряет развитие фиброза и прогрессирование заболевания печени при гепатитах В и С, снижает эффективность лечения и ухудшает соблюдение режима терапии.
- Злоупотребление алкоголем – относительное противопоказание к лечению препаратами ИФН, поскольку известно, что такие пациенты пренебрегают врачебными назначениями, и без того трудно выполнимыми из-за побочных эффектов препаратов ИФН (45).
- Необходимо оказывать пациентам психологическую, социальную и медицинскую помощь, которая позволила бы им прекратить употребление алкоголя или снизить его до <10 г/сут в пересчете на чистый спирт.

1.3.3. Употребление наркотических веществ

- Заместительная терапия опиоидами не должна препятствовать лечению гепатита С.
- Вопрос о лечении гепатита С у лиц, употребляющих наркотики, решается индивидуально (см. Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).
- Таким пациентам следует обеспечить комплексную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

1.3.4. Другие сопутствующие заболевания и состояния

Необходим тщательный сбор анамнеза с особым вниманием к тем факторам, которые усугубляют поражение печени. Обследование включает:

- выявление вирусных заболеваний печени;⁴
- выявление туберкулеза (ТБ) и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП); лечить эти заболевания нужно до того, как будет начато лечение гепатита С.⁵

⁴ В отношении гепатита В см. Протокол 7 «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией».

⁵ См. Протокол 4 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» и Европейские рекомендации по инфекциям, передаваемым половым путем (46).

Приняв решение о начале лечения гепатита С, определяют:

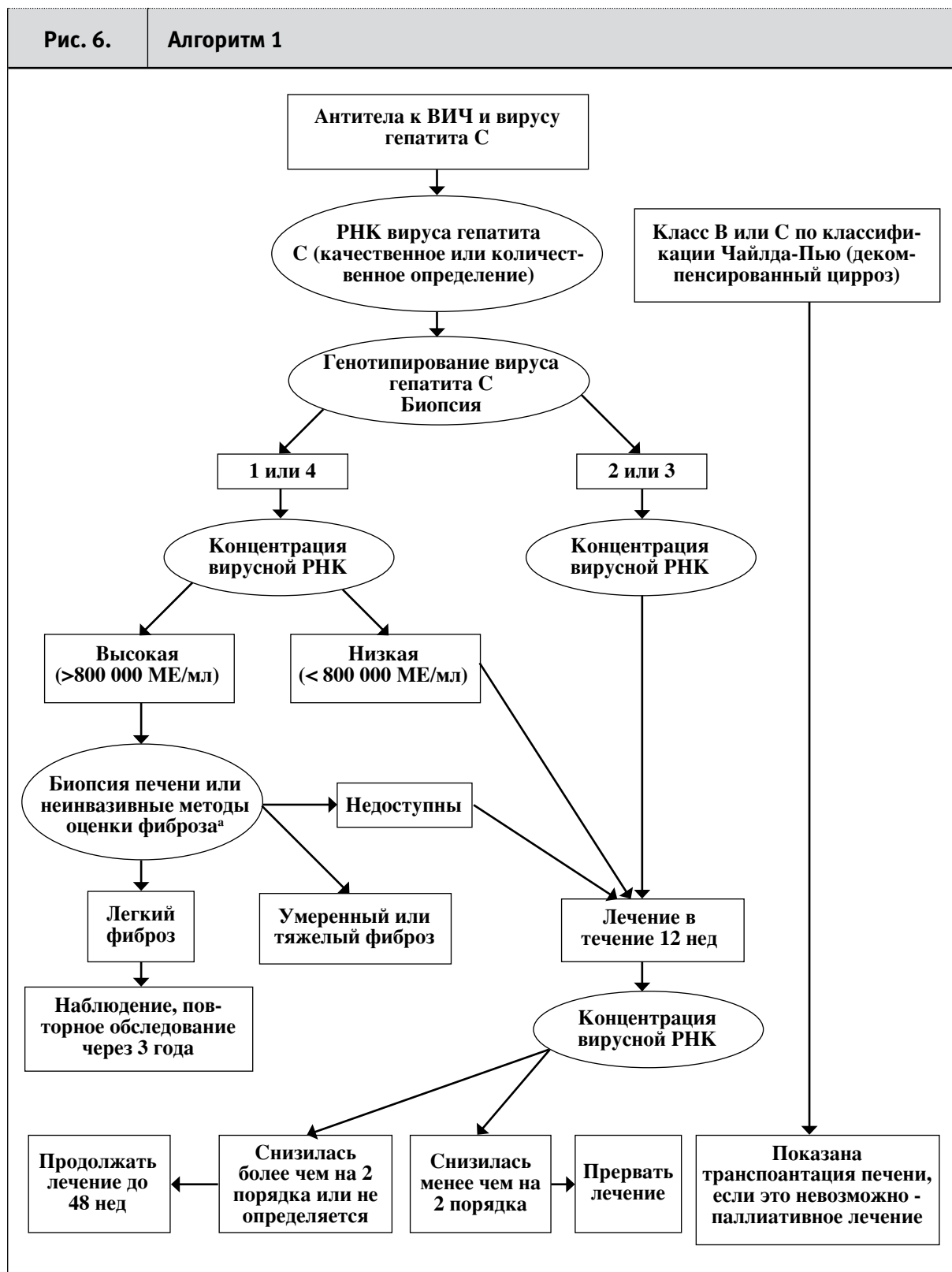
- уровень тиреотропного гормона (ТТГ);
- количество антител к пероксидазе, гладким мышцам, микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1), а также антинуклеарных антител;
- уровень креатинина в сыворотке;
- уровень белка в моче;
- уровень глюкозы в плазме;
- уровень ферритина в сыворотке;
- Регистрируют ЭКГ (для выявления ишемической болезни сердца, которая при вызванной лечением анемии может перейти в декомпенсированную форму);
- Проводят тест на беременность.⁶

⁶ Пациенткам нужно объяснить, что рибавирин обладает тератогенностью и противопоказан во время беременности, поэтому в период лечения и в течение 6 месяцев после его окончания следует избегать зачатия; кроме того, пациентки должны знать, что из-за более высокой концентрации ВГС в крови у ВИЧ-инфицированных частота передачи вируса детям составляет примерно 20%, в то время как при гепатите С без ВИЧ-инфекции – лишь 7–8% (47).

1.4. Алгоритмы лабораторной диагностики и лечения гепатита С

1.4.1. Алгоритм 1

Ниже приведен предпочтительный алгоритм, основанный на генотипировании вируса.



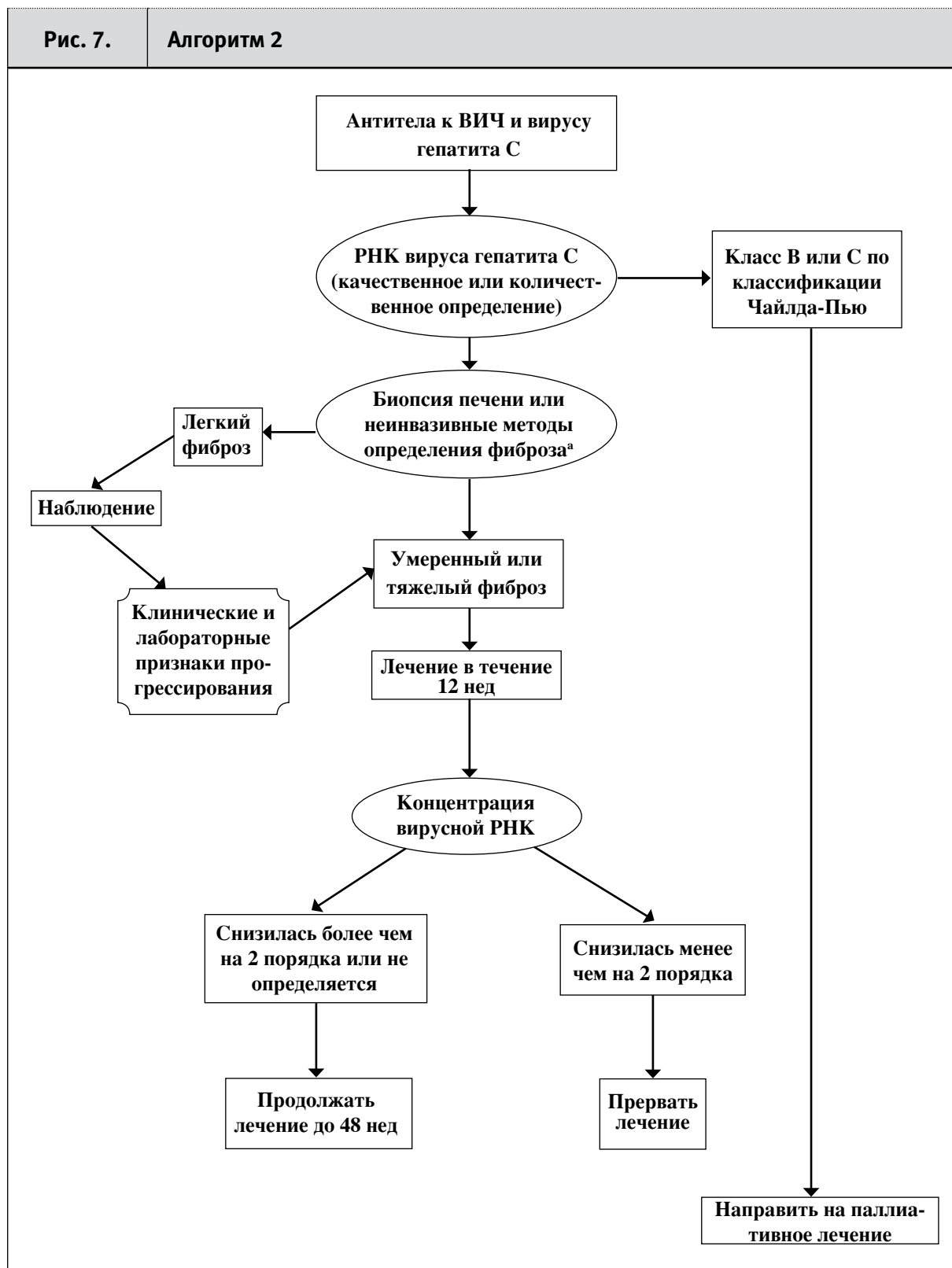
^а Тест FibroScan (метод визуализации), FibroTest (маркеры фиброза в сыворотке).

В соответствии с алгоритмом 1, решение о начале лечения принимают, главным образом, на основании определения генотипа и концентрации ВГС. Биопсию печени проводят только при выявлении у пациента ВГС генотипа 1, высокой вирусной нагрузке и низкой эффективности лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином.

- При положительных на ВИЧ/ВГС серологических реакциях диагноз хронического гепатита С подтверждают путем качественного определения РНК ВГС.
- В случае выявления РНК ВГС определяют генотип вируса.
- При генотипах 2 или 3, которые чаще обнаруживаются у ПИН, всем больным, у которых нет противопоказаний (о противопоказаниях см. раздел III.2.3), предлагают лечение без предварительной биопсии печени.
- При генотипе 1 необходимо определить концентрацию РНК ВГС, поскольку успех лечения зависит от вирусной нагрузки. Такое исследование обычно доступно везде, где определяют вирусную нагрузку при ВИЧ-инфекции.
- Если невозможно провести исследование на месте, пациента направляют к специалисту, либо образец крови отправляют на генотипирование в централизованную лабораторию.
 - При генотипе 1 и низкой концентрации РНК ВГС ($\leq 800\ 000$ МЕ/мл) рекомендуется начинать лечение без биопсии печени.
 - При высокой концентрации РНК ВГС ($> 800\ 000$ МЕ/мл) рекомендуется провести биопсию, чтобы оценить выраженность фиброза и выявить пациентов с тяжелым поражением печени.
- При выраженном фиброзе (стадии F2–F4) лечение начинают немедленно.
- При легком фиброзе (стадии F0–F1) лечение можно отложить, поскольку вероятность достижения УВО невелика.
- Дальнейшее лечение зависит от результатов количественного определения РНК ВГС через 12 недель, а затем качественного определения через 24 и 48 недель.
 - Если через 12 недель после начала лечения концентрация РНК ВГС снизилась менее чем на 2 log, лечение прекращают, поскольку вероятность успеха, независимо от генотипа вируса, не превышает 1–2%; в противном случае лечение продолжают.
 - Через 24 недели после начала лечения дополнительно проводят качественное определение РНК ВГС; при неопределяемом уровне ВГС лечение прекращают; у остальных пациентов лечение продолжают до 48 недель, после чего повторяют качественное определение РНК для оценки его эффективности.
 - Отрицательный результат определения РНК ВГС через 72 недели после начала лечения свидетельствует о достижении УВО.
- Пациентов с циррозом следует направить к специалисту для предварительной оценки тяжести заболевания.

1.4.2. Алгоритм 2

Этот алгоритм основан на данных биопсии печени и других методов и применяется в тех случаях, когда не проводится генотипирование.



^а Тест FibroScan (метод визуализации), FibroTest (маркеры фиброза в сыворотке).

2. Оценка риска заражения ВИЧ и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ВГС-инфекцией

Всем пациентам с ВГС-инфекцией предлагают обследование на ВИЧ-инфекцию и соответствующее консультирование, поскольку пути передачи этих инфекций совпадают, а инфицирование ВИЧ делает течение гепатита С более тяжелым. Медики должны объяснить пациентам причины проведения обследования и подчеркнуть, что это важно для выбора правильной тактики лечения. Однако пациенты имеют право отказаться от обследования на ВИЧ-инфекцию.

Первичная оценка ВИЧ-статуса включает:

- дотестовое консультирование;
- анализ на антитела к ВИЧ (как правило, с использованием ИФА и/или экспресс-тестов); положительный результат подтверждается иммуноблоттингом;
- послетестовое консультирование (независимо от результатов последнего), включающее рекомендации по снижению поведенческого риска передачи ВИЧ.

Разработка тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов требует более углубленного клинического обследования. Последнее включает:

- выявление клинических симптомов;
- физикальное обследование;
- оценку психического состояния и готовности к лечению;
- стандартные лабораторные исследования;
- подсчет числа лимфоцитов CD4 для определения тяжести иммунодефицита;
- по возможности, определение вирусной нагрузки;
- при необходимости, тест на беременность;
- выявление сопутствующих заболеваний, включая гепатит В, ТБ и психические расстройства;
- другие исследования в зависимости от состояния пациента.

Таблица 5. Обследование пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС: первичное и перед началом лечения			
	Исследование	Первичное обследование	Обследование перед началом лечения
ВГС-инфекция	<ul style="list-style-type: none"> - качественное определение РНК ВГС - aminотрансферазы (АлАТ, АсАТ), ГГТ, щелочные фосфатазы, билирубин, альбумин, протромбиновое время - генотип ВГС - количественное определение РНК ВГС - УЗИ печени - гистологическое исследование, неинвазивные маркеры фиброза 	<ul style="list-style-type: none"> + + 	<ul style="list-style-type: none"> + + +
ВИЧ-инфекция^а	<ul style="list-style-type: none"> - число лимфоцитов CD4 - РНК ВИЧ - текущая схема АРТ 	<ul style="list-style-type: none"> + + 	<ul style="list-style-type: none"> +
Сопутствующие заболевания и состояния	<ul style="list-style-type: none"> - серологическое исследование на вирус гепатита В (ВГВ) - серологическое исследование на вирус гепатита А (ВГА) - диагностика ТБ - уровень ТТГ - аутоантитела - креатинин в сыворотке, протеинурия - глюкоза в плазме - ферритин в сыворотке - количественная оценка потребления алкоголя - оценка потребления наркотиков - тест на беременность - ЭКГ (у лиц >50 лет или при наличии заболеваний сердца) - консультация психиатра при наличии в анамнезе психических заболеваний 	<ul style="list-style-type: none"> + + + + + + + + + + + + 	<ul style="list-style-type: none"> + + + + + + + + + + +

^а Подробнее о первичном обследовании см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

III. Ведение пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Ключевые вопросы, возникающие при ведении пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, – необходимость лечения каждого из заболеваний, и когда начинать лечение, если оно необходимо. По результатам клинического и лабораторного обследования пациентов можно разделить на следующие четыре категории:

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

1. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые не нуждаются в лечении

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ не нуждаются в лечении ни того, ни другого заболевания при соблюдении следующих условий:

- число лимфоцитов CD4 >350/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- имеются антитела к ВГС при отсутствии репликации РНК ВГС.⁷
- Если лечение *не требуется*, мониторинг состояния пациента проводят каждые 6 месяцев (клиническое обследование и показатели функции печени) и каждые 3 года исследуют признаки поражения печени (с использованием неинвазивных методов).

2. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только гепатита С

Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в лечении только гепатита С при соблюдении следующих условий:

- число лимфоцитов CD4 >350/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- выявлен активный либо хронический гепатит С.⁸

Лечение гепатита С позволяет за определенный период времени добиться элиминации ВГС. У всех пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность лечения ВГС-инфекции (в ситуациях, когда польза от лечения перевешивает его риск) по двум основным причинам:

- У ВИЧ-инфицированных пациентов заболевание печени прогрессирует до терминальной стадии быстрее и в более раннем возрасте, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.
- У пациентов с коинфекцией риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов после начала АРТ выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Следовательно, успешное лечение гепатита С облегчает последующее ведение пациентов, получающих АРТ.

2.1. Показания к лечению гепатита С

- Генотип ВГС 2 или 3, независимо от концентрации РНК ВГС или гистологических изменений.
- Генотип ВГС 1 при концентрации РНК ВГС ≤800 000 МЕ/мл, независимо от гистологических изменений.
- Генотип ВГС 1 или 4 при концентрации РНК ВГС >800 000 МЕ/мл и умеренном/тяжелом фиброзе.

⁷ У некоторых пациентов может выявляться РНК ВГС, но вирус относится к генотипу 1 или 4 и симптомы заболевания слабо выражены. В этих случаях лечение не проводится; рекомендуется ежегодное обследование, а через 3 года – определение стадии фиброза печени.

⁸ При тяжелом фиброзе лечение ВГС-инфекции должно быть приоритетным.

2.2. Прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа

Вероятность достижения УВО выше при наличии следующих факторов, оцениваемых на момент начала лечения (32):

- генотип ВГС 2 или 3;
- вирусная нагрузка $\leq 800\ 000$ МЕ/мл;
- отсутствие цирроза печени;
- возраст < 40 лет;
- активность АЛАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

2.3. Противопоказания к лечению гепатита С

Противопоказания к лечению гепатита С следующие:

- беременность (из-за токсичности ИФН и рибавирина);^{9,10}
- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или сердечная недостаточность);
- психические расстройства в настоящее время или в прошлом;
- злоупотребление алкоголем (> 50 г/сут в пересчете на чистый спирт);
- декомпенсированный цирроз печени (класс С по классификации Чайлда–Пью).¹¹

2.4. Лечение острого гепатита С

- Лечение острого гепатита С может снизить риск хронизации заболевания (51). Поэтому если в течение 3 месяцев от начала болезни (которое определяют по клиническим и/или лабораторным данным) не произошло спонтанного исчезновения из крови РНК ВГС, рекомендуется лечение ПЕГ-ИНФ на протяжении 6 месяцев (51).
- Применение комбинированной терапии при остром гепатите С в этой группе пациентов пока не изучено.

2.5. Лечение хронического гепатита С (дозы и схемы)

Всем пациентам назначают комбинированную терапию с использованием ПЕГ-ИНФ α -2а или α -2b и рибавирина. Для ПЕГ-ИНФ α -2а стандартная доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю, для ПЕГ-ИНФ α -2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю (2–5).

Очень важно правильно подобрать дозу рибавирина. В клинических испытаниях у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС использовали только фиксированную дозу 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза), независимо от генотипа ВГС. Однако исследования, проведенные с участием пациентов с моноинфекцией ВГС, подтвердили эффективность дозы рибавирина 1000–1200 мг в сутки в 2 приема при инфицировании генотипами 1 и 4 и 800 мг в сутки – генотипами 2 и 3 (49).

На сегодняшний день рекомендации таковы:

- для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ при генотипах ВГС 1 или 4 начальная доза рибавирина составляет 1000–1200 мг 1 раз в сутки ежедневно;
- для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ при генотипах ВГС 2 или 3 начальная доза рибавирина составляет 800 мг 1 раз в сутки ежедневно (43).

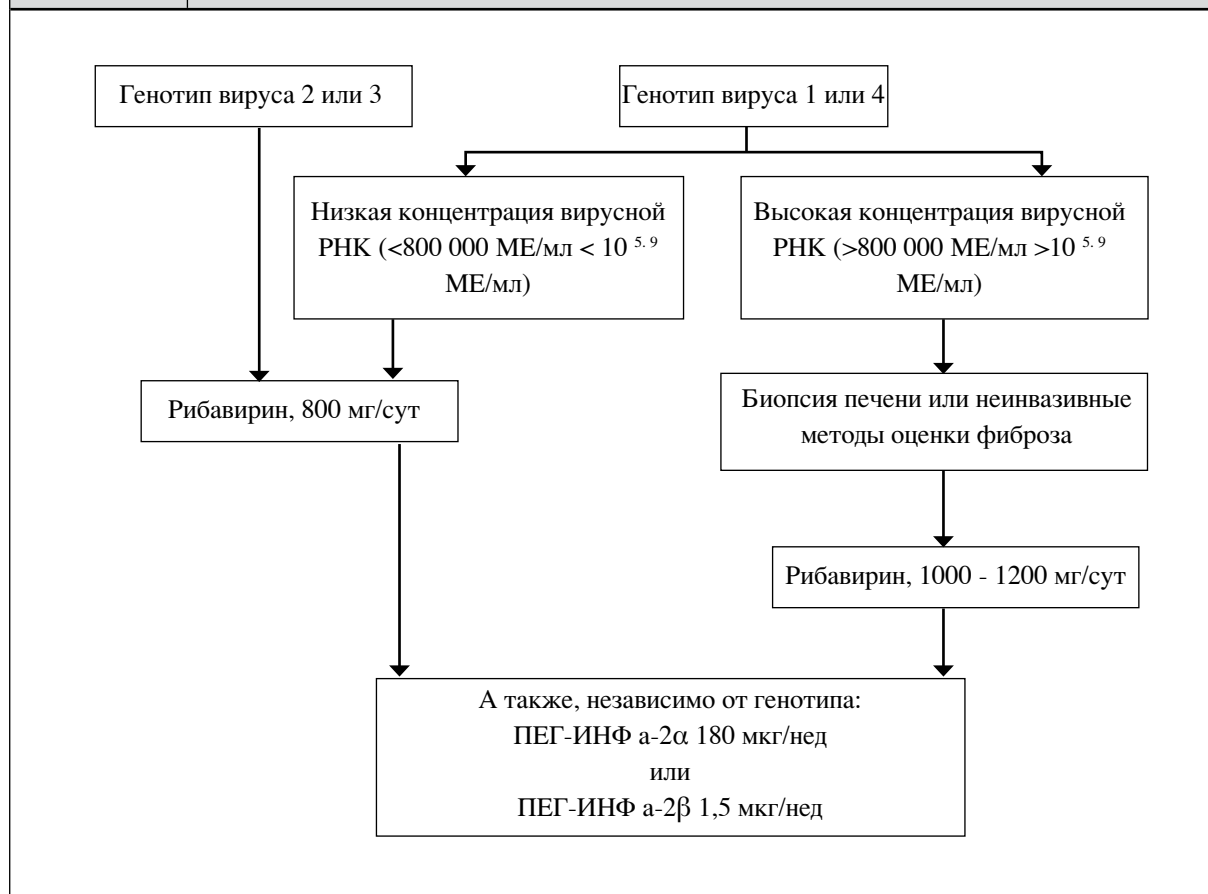
⁹ Согласно немногочисленным данным, интерферон не влияет на эмбрион и плод.

¹⁰ В многочисленных опытах на животных показано, что рибавирин обладает тератогенным действием (вызывает пороки развития), поэтому он противопоказан во время беременности (48). Поскольку рибавирин может вызывать нарушения сперматогенеза, от момента отмены препарата у мужчины до попытки зачатия должно пройти не менее 6 месяцев.

¹¹ Такие пациенты очень плохо переносят ИНФ (49); однако после устранения декомпенсации иногда можно начать лечение (50) и в этих случаях методом выбора является трансплантация печени

Рис. 8.

Алгоритм лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов



Источник: Alberti et al., 2005, Sulkowski MS, 2005 (43, 52).

2.6. Продолжительность лечения

Независимо от генотипа ВГС, предполагаемое лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов должно длиться 48 недель. Однако оно может быть прекращено раньше в зависимости от концентрации РНК ВГС после 12-недельной терапии (см. алгоритмы 1 и 2 в разделе II.1.4 выше) (43).

При генотипах ВГС 2 и 3 частота рецидивов намного выше, если курс лечения продолжается 6 месяцев, а не год (5, 53), поэтому курс лечения у таких пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ должен составлять 1 год. Генотип ВГС может служить прогностическим маркером эффективности лечения, но не основанием для изменения его продолжительности (как это имеет место при лечении пациентов с нормальным иммунитетом).

3. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении только ВИЧ-инфекции

Пациенты, которым требуется лечение только ВИЧ-инфекции, должны удовлетворять хотя бы одному из условий представленных ниже :

- число лимфоцитов CD4 ≤ 350 /мкл при наличии симптомов ВИЧ-инфекции или при концентрации РНК ВИЧ $> 100\,000$ копий/мл, либо число лимфоцитов \leq CD4 200/мкл, независимо от наличия симптомов; и
- есть антитела к ВГС, но репликация РНК ВГС отсутствует, либо при наличии гепатита С имеются противопоказания к его лечению (необходимо учитывать то, что они могут быть временными). См. раздел III.2.3 о противопоказаниях.

3.1. Начало ВААРТ

АРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ начинают в соответствии с современными рекомендациями по лечению пациентов с моноинфекцией ВИЧ (54). (Подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Таблица 6. Рекомендации относительно начала ВААРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ	
Число лимфоцитов CD4	Рекомендации
CD4 <200/мкл	АРТ
CD4 200–350/мкл или вирусная нагрузка ВИЧ >100 000 копий/ мл	АРТ показана при высокой вирусной нагрузке, быстром снижении числа лимфоцитов CD4 или при симптомах ВИЧ-инфекции; лечение следует начинать до того, как число лимфоцитов CD4 упадет <200/мкл..

3.2. Выбор схемы ВААРТ

Выбирая схему первого ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, следует учитывать следующие моменты:

- приверженность лечению (лучше выбрать схему с приемом препаратов 1 раз в сутки);
- гепатотоксичность нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (острое поражение печени, как при лечении невирапином);
- лекарственные взаимодействия диданозина и зидовудина с рибавирином, эфавирензом и ПЕГ-ИНФ (возможна тяжелая депрессия);
- заместительная терапия опиоидами (ЗТО): фармакокинетические взаимодействия между ННИОТ и метадоном или бупренорфином (требуется коррекция доз);
- сопутствующие заболевания, в том числе психические;
- те же факторы, что и при моноинфекции ВИЧ: активность АРВ-препаратов, возможность перехода в будущем на другие схемы, стоимость и доступность лечения.

3.3. Схемы ВААРТ первого ряда

Таблица 7. Схемы ВААРТ первого ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ		
	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин ^a или ставудин ➔ Ламивудин или эмтрицитабин ^b ➔ Эфавиренз ^b Абакавир или тенофовир ➔ Невирапин ^b
Альтернативная схема первого ряда	3 НИОТ	Зидовудин ^a ➔ Ламивудин или эмтрицитабин ^b ➔ Абакавир ^c Ставудин ➔ Тенофовир

^a Лечение зидовудином не является абсолютным противопоказанием у пациентов, получающих рибавирин, но необходимо внимательно следить за уровнем гемоглобина.

^b Препаратом выбора среди ННИОТ считается эфавиренз, но пациентам с сохранной функцией печени при условии внимательного наблюдения можно назначать невирапин. Однако при числе лимфоцитов CD4 >400/мкл (>250/ мкл у женщин) невирапин не рекомендуется (55).

^b Эмтрицитабин равноценен ламивудину. Доступны препараты с фиксированной дозой – эмтрицитабин с тенофовиром, и ламивудин с абакавиром.

^c Существует комбинированный препарат с фиксированной дозой, содержащий зидовудин, ламивудин и абакавир.

- При проявлениях токсичности и серьезных побочных эффектах рекомендуется заменить один АРВ-препарат первого ряда на другой этого же ряда, отличающийся по профилю токсичности.
- В отсутствие иммунологического или вирусологического ответа на АРТ (по результатам определения числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки) переходят на одну из схем второго ряда (подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»)

3.4. Схемы ВААРТ второго ряда

В схемах ВААРТ второго ряда ВОЗ рекомендует применять три различных препарата, по меньшей мере, один из которых относится к новой группе лекарственных средств.

- Если схемой первого ряда был классический вариант, включавший 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) + 1 ННИОТ, то в схему второго ряда лучше ввести в качестве основного препарата усиленный ритонавиром ИП и добавить 2 НИОТ.
- В случае упрощенной схемы первого ряда (3 НИОТ) в схему второго ряда должны входить усиленный ритонавиром ИП + 1 ННИОТ + 1 НИОТ либо усиленный ритонавиром ИП + 1 НИОТ.

Среди НИОТ второго ряда лучше выбирать такие препараты, к которым реже развивается устойчивость (диданозин, абакавир и тенофовир).

- Комбинации ставудина с диданозином следует избегать из-за токсического действия на митохондрии, ведущего к жировой дистрофии печени и, возможно, прогрессированию фиброза (56).
- Комбинация тенофовира с диданозином также противопоказана из-за нежелательных фармакологических взаимодействий

Таблица 8. Схемы ВААРТ второго ряда для пациентов с коинфекцией ВГС/ ВИЧ			
	Классы АРВ-препаратов	Схемы ВААРТ	
Схема выбора первого ряда	2 НИОТ + 1 ИП, усиленный ритонавиром	Абакавир + тенофовир или Абакавир + диданозин ^a	Лопинавир/ ритонавир или Саквинавир/ ритонавир или Атазанавир/ ритонавир ^b
Альтернативная схема первого ряда	1 ННИОТ +/- 1 НИОТ +1 ИП, усиленный ритонавиром или 2 ИП	Абакавир ↘ Эфавиренз → Тенофовир ↗ или Лопинавир/ритонавир + эфавиренз или Лопинавир/ритонавир + саквинавир	↗ Лопинавир/ ритонавир ↘ Саквинавир/ ритонавир ↘ Атазанавир/ ритонавир ^b

^a Дозировку диданозина при его использовании в комбинации с тенофовиром необходимо скорректировать (она должна составлять <4,1 мг/кг/сут), чтобы не нарушать процесс восстановления иммунитета. Эта комбинация противопоказана у пациентов с циррозом, получающим рибавирин, и должна применяться с осторожностью при менее тяжелом поражении печени.

^b В отсутствие «холодовой цепи» можно применять атазанавир, не усиленный ритонавиром, а также нелфинавир.

4. Пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которые нуждаются в лечении как гепатита С, так и ВИЧ-инфекции

При коинфекции существуют следующие критерии лечения обоих заболеваний:

- число лимфоцитов CD4 \leq 350/мкл при наличии симптомов ВИЧ-инфекции или при вирусной нагрузке ВИЧ $>$ 100 000 копий/мл, либо число лимфоцитов CD4 \leq 200/мкл независимо от наличия симптомов;
- острый или хронический гепатит С.¹²

4.1. Стратегия начала лечения

См. табл. 9 ниже.

- У пациентов с коинфекцией при тяжелом иммунодефиците (число лимфоцитов CD4 $<$ 200/мкл) лечение гепатита С начинают только после того, как число лимфоцитов CD4 будет повышено с помощью ВААРТ.
- Если число лимфоцитов CD4 составляет 200–350/мкл, лучше начать с лечения гепатита С, чтобы избежать взаимодействий между АРВ-препаратами и препаратами, используемыми для лечения гепатита С, а также чтобы облегчить соблюдение режима лечения. Через 12 месяцев, после окончания курса лечения гепатита С, начинают ВААРТ.
- Если ВААРТ необходима или уже начата, нужно удостовериться в стабильности ее проведения на протяжении нескольких месяцев (приверженность лечению, отсутствие побочных эффектов, число лимфоцитов CD4 $>$ 200/мкл) и только затем приступить к лечению гепатита С. ВААРТ при этом продолжают, но перед началом приема рибавирина заменяют диданозин, зидовудин или ставудин другими препаратами (абакавир, тенофовир и т.п.).
- В некоторых случаях по просьбе пациента можно прервать ВААРТ на период лечения гепатита С (но только при условии, что число лимфоцитов CD4 никогда не опускалось ниже 200/мкл). После окончания терапии гепатита С или при снижении числа лимфоцитов CD4 до уровня менее 200/мкл обычно возвращаются к первоначальной схеме ВААРТ.
- При исходно низком числе лимфоцитов CD4 ($<$ 200/мкл) хуже переносят лечение гепатита С, а риск развития оппортунистических инфекций повышен, поскольку терапия ИНФ часто сопровождается уменьшением числа лимфоцитов CD4 в крови, хотя их доля и не меняется (2–5).

Пациенты	ВААРТ	Лечение гепатита С
Не получают лечения	Нет показаний для начала АРТ CD4 $>$ 350/мкл \Rightarrow	Начинают с лечения гепатита С
	Есть показания для начала АРТ CD4 200–350/мкл \Rightarrow CD4 $<$ 200/мкл	Сначала лечат гепатит С, затем начинают ВААРТ Начинают ВААРТ, удостоверяются в ее стабильности и хорошей переносимости, затем приступают к лечению гепатита С
Получают АРВ-препараты	Диданозин и зидовудин заменяют другими препаратами. Допустимо прервать ВААРТ до окончания лечения гепатита С (если число CD4 никогда не опускалось $<$ 200/мкл, а пациент просит прервать лечение)	Лечение гепатита С, если число CD4 $>$ 200/мкл

¹² При поздних стадиях фиброза лечение гепатита С должно быть приоритетным.

4.2. Рекомендации по применению АРВ-препаратов при одновременном лечении гепатита С и ВИЧ-инфекции

Зидовудин

При одновременном приеме с рибавирином зидовудин чаще вызывает анемию, но не тяжелую нейтропению. По возможности в период лечения гепатита С зидовудин следует заменить другим НИОТ.

Диданозин

Показано, что назначение диданозина в сочетании с рибавирином ассоциировалось со значительным повышением риска молочнокислого ацидоза и панкреатита (57, 58), а также с неожиданно высокой частотой печеночной недостаточности у пациентов с циррозом (59). Поэтому при циррозе диданозин противопоказан, а при менее тяжелом поражении печени препарат надо применять с осторожностью, если пациент одновременно получает ПЕГ-ИНФ и рибавирин.

Эфавиренз

Эфавиренз и ПЕГ-ИНФ могут сочетаться в одной схеме лечения, но начинать прием препаратов нужно последовательно, поскольку оба они могут вызвать психические расстройства. Если эфавиренз переносится хорошо, к нему можно добавить ПЕГ-ИНФ.

Ингибиторы протеазы

Вывод о возможном отрицательном влиянии ИП на достижение УВО при лечении гепатита С ПЕГ-ИНФ и рибавирином сделан в ходе анализа в подгруппах больных только в одном исследовании (25). Поскольку убедительных доказательств такого отрицательного воздействия нет, ИП можно не исключать из схем АРТ, рекомендованных для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Однако для получения более убедительных данных необходимы дальнейшие исследования.

4.3. Гепатотоксичность АРВ-препаратов

Риск гепатотоксического действия АРВ-препаратов (повышение активности АлАТ или АсАТ по крайней мере вдвое по сравнению с верхней границей нормы) при коинфекции ВГС/ВИЧ выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции (30, 60–64). Однако факторы риска и частота проявления гепатотоксичности не были изучены на больших группах пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Тем не менее в нескольких исследованиях (30, 60–64) выявлены такие независимые факторы риска гепатотоксичности, как:

- предшествующее повышение активности аминотрансфераз (превышение верхней границы нормы до степени \geq III);
- более высокая исходная активность АлАТ;
- коинфекция другими вирусами;
- высокие уровни АРВ-препаратов в сыворотке;
- выраженность иммунодефицита (64).

Все современные АРВ-препараты оказывают гепатотоксическое действие, но четкой связи между отдельными препаратами или их классами и развитием гепатотоксичности не выявлено. Сравнение разных схем ВААРТ (с использованием одного ИП, нескольких ИП, или ННИОТ) дает противоречивые результаты в выборках, где недостаточно представлены пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ.

- Острое токсическое поражение печени: в когортном исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ВГС или без нее при использовании невирапина в течение первых 12 недель лечения с ритонавиром в полной дозе (600 мг 2 раза в сутки) наблюдались явления гепатотоксичности (62). Однако в большинстве случаев повышение активности печеночных ферментов протекает бессимптомно и обычно проходит самостоятельно. Невирапин не противопоказан пациентам с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Однако

в отсутствие симптомов гепатита необходимо внимательное наблюдение за пациентом. Большинство экспертов не рекомендуют применять невирапин при нарушении функции печени.

- Хроническое токсическое поражение печени: продолжительное применение НИОТ (особенно тех, которые прочно связываются с митохондриальной ДНК-полимеразой, например, диданозин и ставудин) повышает риск токсического действия на митохондрии, при котором наблюдается поражение различных органов, включая печень. В результате может развиваться жировая дистрофия печени и усугубляться уже имеющийся фиброз, особенно при одновременном гепатотоксическом действии ИП.

4.4. Коррекция дозы АРВ-препаратов у пациентов с циррозом

- При циррозе метаболизм АРВ-препаратов (ИП, ННИОТ), как и большинства других препаратов, метаболизм которых осуществляется в печени, ухудшается (65, 66).
- Зависимость между высокой сывороточной концентрацией и токсическим действием установлена не для всех АРВ-препаратов, но четко показана для некоторых ИП (например, нелфинавира, лопинавира, ампренавира) и такого ННИОТ, как эфавиренз (67–70).
- Из НИОТ только зидовудин и абакавир метаболизируются в печени ферментами, не относящимися к изоферментам цитохрома Р450 (СYP) (65, 66). Следовательно, при декомпенсированном циррозе нужно снижать дозы ИП, ННИОТ, зидовудина и абакавира во избежание риска накопления препаратов. Однако конкретные рекомендации по подбору доз АРВ-препаратов у таких пациентов немногочисленны.

Таблица 10. Рекомендации по коррекции доз АРВ-препаратов препаратов у пациентов с ТСЗП			
АРВ-препарат	Основной путь метаболизма	Фармакокинетика при ТСЗП	Рекомендации
НИОТ			
Зидовудин	80% конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата и повышенный риск гематологических нарушений	Возможно, требуется коррекция дозы, но конкретных рекомендаций нет. Необходимо наблюдение; в случае непереносимости (анемия) снижение суточной дозы.
Ламивудин	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин	80% выводится почками	Данных нет	Коррекция дозы не требуется
Ставудин	80% выводится почками	Не изменяется	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени.
Диданозин	50% выводится почками	Данных нет	Избегать назначения из-за высокого риска жировой дистрофии печени и панкреатита.
Тенофовир	80% выводится почками	Не изменяется	Коррекция дозы не требуется
Абакавир	Конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени; <5% выводится почками в неизмененном виде	Накопление препарата	Избегать назначения
ННИОТ			
Невирапин	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется	Избегать назначения из-за риска тяжелой гепатотоксичности (степень 3 или 4).
Эфавиренз	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется Данных мало	При повышении aminотрансфераз тщательное наблюдение для выявления побочного действия на ЦНС. По возможности следить за сывороточной концентрацией препарата.
ИП			
Нелфинавир	Печень (изоферменты СYP)	Выведение замедляется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Индинавир	Печень (изоферменты СYP)	Данных мало	Следить за сывороточной концентрацией препарата. Если это невозможно, дозу следует снизить по крайней мере до: - 600 мг 3 раза в сутки без ритонавира или - 600 мг индинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.
Саквинавир	Печень (изоферменты СYP)	Данных нет	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Лопинавир/ритонавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Следить за сывороточной концентрацией препарата
Атазанавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Снизить дозу на 50%
Ампренавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	Снизить дозу: - до 450 мг 2 раза в сутки (если класс А по Чайлду–Пью); - до 300 мг 2 раза в сутки (если класс В–С по Чайлду–Пью).
Фосампренавир	Печень (изоферменты СYP)	Изменяется	При тяжелом заболевании печени препарат противопоказан.

Источник: Wyles & Gerber, 2005; Salmon & Taburet, 2005 (65, 66).

Рекомендации

- При компенсированном циррозе АРВ-препараты обычно назначают в полной дозе (если нет особых рекомендаций).
- Если есть возможность, то при первом контрольном посещении врача определяют сывороточные концентрации АРВ-препаратов и, при необходимости, производят коррекцию доз.
- При декомпенсированном циррозе и невозможности контроля сывороточной концентрации препаратов следует:
 - избегать назначения ННИОТ;
 - снизить суточную дозу зидовудина и абакавира;
 - снизить суточную дозу большинства ИП (точные данные отсутствуют).

5. Наблюдение за ходом лечения

В ходе лечения за пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в тщательном наблюдении. О наблюдении за пациентами, получающими АРТ, см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

При терапии гепатита С ежемесячно оценивают, как пациент переносит лечение. Необходимые исследования и их частота перечислены в табл. 11.

Таблица 11.		Наблюдение за ходом лечения												
		До лечения	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	20 нед	24 нед	28 нед	32 нед	34 нед	36 нед	48 нед	72 нед
Переносимость	Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов*		1-я 2-я 4-я нед	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	CD4			+	+			+	+	+	+	+	+	+
	ТТГ				+			+			+			
Эффективность	Количественное определение РНК ВГС	+			+									
	Качественное определение РНК ВГС								+				+	+

* Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов проводят также в течение 1-й и 2-й недели.

5.1. Оценка вирусологического ответа

См. табл. 11 выше.

Определяют концентрацию РНК ВГС в сыворотке перед началом и через 12 недель после начала лечения, используя один и тот же метод с нижним порогом чувствительности 50 МЕ/мл.

- Если после 12 недель лечения концентрация РНК ВГС уменьшилась по крайней мере на 2 log (ранний вирусологический ответ), лечение продолжают.
- В противном случае лечение прекращают, поскольку УВО вряд ли будет достигнут (прогностическая ценность отрицательного результата составляет 99–100%). Это правило применяется независимо от генотипа ВГС.

Определение снижения концентрации РНК ВГС через 12 недель после начала терапии имеет большое значение для оптимизации лечения. Такой подход позволяет начинать лечение во всех случаях, когда нет противопоказаний, поскольку при неудаче его можно прекратить через 12 недель.

Позднее проводят качественные определения РНК ВГС по следующей схеме:

- Через 24 недели: если в сыворотке по-прежнему обнаруживается РНК ВГС, лечение прекращают, так как УВО достигнут не будет (прогностическая ценность отрицательного результата – 100%).
- Через 48 недель: после окончания курса лечения.
- Через 72 недели: отрицательный результат качественного определения РНК ВГС через 6 месяцев после окончания лечения указывает на достижение УВО. Рецидив гепатита С в дальнейшем маловероятен.
- Через 12–24 месяца после окончания лечения целесообразно провести дополнительное определение РНК ВГС.

5.2. Оценка гистологического ответа

Повторную биопсию печени проводят лишь в тех случаях, когда не достигнут УВО, так как результат гистологического исследования может повлиять на тактику лечения гепатита С.

5.3. Наблюдение за переносимостью лечения

См. табл. 11 выше.

Через 1, 2 и 4 недели лечения проводят общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность аминотрансфераз и уровень билирубина; затем эти исследования повторяют ежемесячно. Ежемесячно определяют также число лимфоцитов CD4. По усмотрению врача могут проводиться дополнительные лабораторные исследования, в том числе определение уровня ТТГ (по крайней мере 1 раз в 3 месяца).

5.4. Ведение пациентов при проявлениях токсичности и побочных эффектах ПЕГ-ИНФ и рибавирина

ПЕГ-ИНФ и рибавирин почти у всех больных дают побочные эффекты, в некоторых случаях тяжелые (2–5, 71). Необходимо пытаться предупредить побочное действие, не снижая дозы препаратов. Применение оптимальных доз рибавирина и ПЕГ-ИНФ важно на протяжении всего курса лечения, но особенно в первые 12 недель. Избежать снижения дозы рибавирина можно, назначив эритропоэтин (72). Однако если во время лечения развились тяжелые побочные эффекты, или обнаружены резкие отклонения от нормы лабораторных показателей, а назначить препараты гемопоэтических ростовых факторов нет возможности, необходимо снижать дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов (см. раздел 5.4.2 ниже).

5.4.1. Анемия и нейтропения

- Анемия (уровень гемоглобина <10 г/дл) наблюдается у 30% пациентов, получающих препараты ПЕГ-ИНФ в сочетании с рибавирином, ухудшая качество их жизни (2–5, 71).
- При одновременном приеме зидовудина, а также при низком исходном уровне гемоглобина анемия выражена сильнее.
- Зидовудин необходимо заменить другим АРВ-препаратом.
- Нейтропения (число нейтрофилов <1000/мкл) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции, по-видимому, развиваются редко (2–5, 71).

5.4.2. Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина

Таблица 12. Коррекция доз ПЕГ-ИНФ и рибавирина при развитии побочных эффектов и проявлении токсичности					
	Снижение дозы рибавирина до 600 мг/сут	Отмена рибавирина	Снижение дозы ПЕГ-ИНФ на 70, 50 или 25%	Отмена ПЕГ-ИНФ	Отмена обоих препаратов
Абсолютное число нейтрофилов			<750/мкл	<500/мкл	
Число тромбоцитов			25 000– 50 000/мкл		<25 000/мкл
Гемоглобин - в отсутствие заболевания сердца	8,5–10 г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобин - заболевание сердца (стабильное состояние)	снижение на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения	<12 г/дл, несмотря на прием сниженной дозы в течение 4 недель			

Источник: European Medicine Agency, 2006a, 2006b (73, 74).

- Дозу рибавирина необходимо снизить до 600 мг в сутки (200 мг утром и 400 мг вечером) в любом из следующих случаев:
 - уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <10 г/дл, но остается $\geq 8,5$ г/дл;
 - уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) падает на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель лечения (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).
- Прием рибавирина необходимо отменить в любом из следующих случаев:
 - уровень гемоглобина в отсутствие серьезного сердечно-сосудистого заболевания падает до <8,5 г/дл;
 - уровень гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильное состояние) остается <12 г/дл после 4 недель приема сниженной дозы рибавирина.

Если уровень гемоглобина нормализовался, можно вновь назначить рибавирин в дозе 600 мг в сутки; по усмотрению лечащего врача дозу можно повысить до 800 мг в сутки (возвращение к исходной дозе не рекомендуется).

- В случае непереносимости рибавирина продолжают монотерапию ПЕГ-ИНФ.
- Если число нейтрофилов <750/мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают, как указано в табл. 12 (53). При абсолютном числе нейтрофилов <500/мкл лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до >1000/мкл. Затем лечение возобновляют, назначая половинную дозу ПЕГ-ИНФ, и постоянно следят за числом нейтрофилов.
- Если число тромбоцитов <50 000/мкл, дозу ПЕГ-ИНФ снижают вдвое. Если число тромбоцитов <25 000/мкл, рекомендуется прекратить лечение.

5.4.3. Гриппоподобные симптомы

- При гриппоподобных симптомах назначают парацетамол (можно, в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ПЕГ-ИНФ.
- Низкое количество тромбоцитов – относительное противопоказание к применению ацетилсалициловой кислоты, диклофенака или ибупрофена, поскольку эти препараты подавляют агрегацию тромбоцитов.

- Если тяжелые побочные эффекты сохраняются, несмотря на симптоматическое лечение, необходимо снизить дозу ПЕГ-ИНФ. Обычно достаточно снижения до 75 или 50% от исходной дозы.

5.4.4. Тошнота

Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза в сутки).

5.4.5. Депрессия

- Депрессия развивается часто и требует профилактической симптоматической терапии. При наличии в анамнезе невротической или малой депрессии антидепрессанты назначают до начала терапии ПЕГ-ИНФ. Кроме того, антидепрессанты часто приходится назначать при появлении клинических признаков депрессии. Применяют следующие препараты и дозы:
 - ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты – все в начальной дозе 20 мг в сутки;
 - такие антидепрессанты, как доксепин; начальная доза 50 мг в сутки.
- При подборе схемы лечения лучше посоветоваться с опытным психиатром.
- При депрессивных или других тяжелых невротических расстройствах в анамнезе для смягчения дестабилизирующего действия препаратов ИНФ требуется специализированное медикаментозное лечение.
- Если в прошлом пациент госпитализировался по поводу большой депрессии или психоза, препараты ИНФ, как правило, противопоказаны. В крупных контролируемых испытаниях частота попыток суицида (удавшихся и неудавшихся), случаев психоза и большой депрессии не превышает 1% (2–5, 71). Выбор тактики лечения необходимо согласовать с психиатром.
- Если в прошлом пациент употреблял инъекционные наркотики, следует избегать бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать привыкание.

5.4.6. Дисфункция щитовидной железы

У 7% пациентов применение препаратов ИНФ приводит к нарушению функции щитовидной железы, однако отменять лечение не требуется.

- При гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами.
- Для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы (75).

5.5. Поддержка приверженности лечению

Даже в отсутствие противопоказаний к лечению препаратами ИНФ приверженность лечению в популяции пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ низкая, в основном из-за побочных эффектов и токсичности препаратов. Однако некоторые пациенты, первоначально отказавшиеся от лечения, соглашались на него позднее, после соответствующего обучения и участия в программах взаимопомощи. При необходимости, пациенты могут продолжать работать, но продолжительность рабочего дня корректируют с учетом особенностей лечения и его побочных эффектов.

Существенную роль в повышении приверженности лечению играет консультирование. Необходимо, чтобы врач:

- прислушивался к жалобам пациента;
- объяснял ему, как распознавать побочные эффекты и бороться с ними;
- обсуждал с пациентом, как улучшить соблюдение режима лечения.

Повысить уровень приверженности лечению помогает комплексный подход с участием разных специалистов. В лечении должны участвовать врачи, медицинские сестры, психиатры (при необходимости), социальные работники и/или представители других служб.

Эффективными оказались такие методы, как прием препаратов под наблюдением медработника, создание дискуссионных групп и руководств для пациентов, «горячих линий» и служб психологической поддержки. Более подробно о поддержке приверженности лечению см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь» и в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

5.6. Ведение пациентов, не отвечающих на лечение

Любая схема лечения ВГС-инфекции может оказаться неэффективной. Под неэффективностью подразумевается целый спектр вариантов – от отсутствия снижения концентрации РНК ВГС в процессе лечения, до рецидивов после достижения вирусологического ответа. Решение о проведении повторного курса лечения ПЕГ-ИНФ и рибавирином следует принимать с учетом таких факторов, как:

- тип ответа на лечение;
- переносимость первого курса;
- тяжесть поражения печени;
- генотип ВГС.

Если у пациентов с подтвержденным биопсией тяжелым фиброзом или циррозом реакция на лечение через 12–24 недели отсутствует, то для того, чтобы замедлить либо предотвратить прогрессирование болезни, можно продолжать монотерапию ПЕГ-ИНФ, поскольку в четырех крупных исследованиях даже при отсутствии вирусологического ответа в 35% случаев наблюдался гистологический ответ (2–5). Однако сведений о дозах, продолжительности такого поддерживающего лечения и его преимуществах у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ крайне мало; для выяснения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

5.7. Ведение пациентов с ТСЗП¹³

5.7.1. Выявление гепатоклеточной карциномы

Для выявления ГКК у пациентов с циррозом каждые 4–6 месяцев проводят УЗИ и измеряют уровень α -фетопroteина (43). Показано, что на фоне ВИЧ-инфекции ГКК развивается раньше и прогрессирует быстрее (76). При обнаружении патологии пациента направляют в специализированный центр для диагностики, определения стадии болезни и лечения (последнее возможно лишь на ранней стадии ГКК) (77).

5.7.2. Выявление варикозного расширения вен пищевода

Рекомендуется ежегодно проводить эндоскопию, в частности для выявления варикозных вен пищевода и желудка (43). При выраженном варикозном расширении вен пищевода для профилактики кровотечения назначают неселективные β -адреноблокаторы (при варикозном расширении >2 степени рекомендуется перевязка варикозных вен) (78). Чаще всего назначают пропранолол в дозе 40–160 мг в сутки, что позволяет добиться снижения частоты сердечных сокращений на 30%.

5.8. Лекарственные взаимодействия

5.8.1. Взаимодействия между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С

Необходимо помнить о возможных взаимодействиях между АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита С, поскольку именно такими взаимодействиями отчасти объясняется высокая частота побочных эффектов при одновременном лечении обоих заболеваний.

- Рибавирин конкурирует за фосфорилирование с аналогами тимидина и цитозина, например, зидовудином и ставудином (79, 80). Однако в контролируемых испытаниях рибавирин не влиял на эффективность комбинированной АРТ (81).

¹³ Подробнее о ТСЗП см. Приложение 4.

- Препараты ИНФ обладают умеренным антиретровирусным действием, возможно, компенсирующим отрицательное влияние рибавирина на эффективность АРТ (82).
- Рибавирин повышает уровень фосфорилирования диданозина (83–87), что может объяснять некоторые побочные эффекты, возникающие при одновременном приеме этих препаратов (56–58).

5.8.2. Взаимодействие между рекреационными наркотиками, опиоидами для заместительной терапии, препаратами для лечения гепатита С и АРВ-препаратами

- Взаимодействий между опиоидами и препаратами для лечения гепатита С не обнаружено.
- Все ИП и ННИОТ – это субстраты и мощные ингибиторы либо индукторы системы изоферментов цитохрома Р450 (СYP). Наркотические вещества различных классов, в том числе бензодиазепины, амфетамины и опиоиды, также метаболизируются печенью и могут взаимодействовать с АРВ-препаратами. Сообщалось о передозировке вследствие взаимодействий между амфетаминами (МДМА) и ИП, в частности, ритонавиром.
- При заместительной терапии опиоидами АРВ-препараты, являющиеся индукторами изофермента СYP3A4 (невирапин, эфавиренз и все ИП), могут понижать сывороточную концентрацию метадона, приводя к развитию абстинентного синдрома и увеличивая риск рецидива употребления героина.
- ИП могут ингибировать или усиливать метаболизм опиоидов, поэтому нужно тщательно следить за появлением у пациентов проявлений токсичности и абстинентного синдрома. Последний обычно проявляется в первые 4–10 суток после начала АРТ. Решить проблему, как правило, помогает повышение дозы опиоида на 10 мг каждые сутки, начиная с 8–10-го дня лечения ИП.

5.9. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов при хроническом гепатите С

- Лечение больных ТБ с коинфекциями, вызванными ВГС или вирусом гепатита В (ВГВ), чаще приводит к гепатотоксическим эффектам, чем в отсутствие сопутствующих инфекций (59 и 24% соответственно) (88).
- Все распространенные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) гепатотоксичны.
- Наибольшей гепатотоксичностью обладает пиразинамид. Этот препарат не назначают больным ТБ с тяжелыми хроническими поражениями печени (89).
- При печеночной недостаточности дозы противотуберкулезных средств не снижают.
- При декомпенсированном циррозе не назначают пиразинамид.
- Для лечения молниеносного гепатита можно применять стрептомицин, этамбутол и препараты резерва, например, фторхинолоны. Необходима консультация специалиста.
- При серьезных нарушениях функции печени выбирают противотуберкулезные средства с меньшей гепатотоксичностью (рифабутин, амикацин, офлоксацин, левофлоксацин и т.п.). Перед началом лечения нужно проконсультироваться со специалистом.
- Для своевременного выявления признаков гепатотоксического действия препаратов ежемесячно определяют биохимические показатели 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.

Каждое медицинское учреждение должно 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 ВГС;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получающих:
 - только лечение гепатита С;
 - только АРТ;
 - лечение обеих инфекций;
- число пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, умерших за данный период времени, с указанием причины смерти (например, поражение печени; смерть, связанная с ВИЧ-инфекцией; смерть, не связанная с ВИЧ-инфекцией, в частности, несчастный случай, отравление наркотиками, суицид).

Приложение 1. Лабораторная диагностика гепатита С (31)

Определение антител к ВГС

Обследование пациентов на ВГС-инфекцию начинают с определения антител к ВГС. Сегодня доступны высокочувствительные методы, например, анализ ИФА, с помощью которого определяют специфические антитела к ВГС. При этом выявляют смесь антител к различным антигенным детерминантам ВГС: к белку нуклеокапсида, неструктурным белкам NS3 и NS4, а в тестах третьего поколения – к NS5 (1, 6). Чувствительность и специфичность современных методов определения антител к ВГС в ИФА при нормальном иммунитете и активной репликации вируса (наличие РНК ВГС) превышают 99%. Важно помнить, что при остром гепатите С в первые 3–8 недель после заражения антитела могут не определяться.

Наличие антител к ВГС свидетельствует об имеющейся или о перенесенной в прошлом инфекции. При хронической инфекции антитела присутствуют в течение неопределенно долгого периода времени, но в случае элиминации вируса (спонтанного или в результате АРТ) их титр может снижаться (они могут даже исчезнуть совсем).

Для подтверждения положительных результатов ИФА в популяциях низкого риска, например, у здоровых доноров крови, раньше применяли различные тесты, в частности иммуноблоттинг. Сейчас этот подход устарел в связи с высокой эффективностью современного ИФА и общедоступностью анализа на РНК ВГС. В банках донорской крови недавно внедрена система NAT-тестирования (Nucleic Acid Testing - определение нуклеиновых кислот). В рамках этой системы анализируют объединенные образцы крови, полученные от нескольких доноров; при обнаружении РНК ВГС исследуют каждый из образцов, входящих в данную смесь. После введения такого тестирования вероятность передачи ВГС через донорскую кровь снизилась примерно до 1 случая на 1 миллион переливаний крови.

Качественное определение РНК ВГС

РНК ВГС можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения. Качественные методы определения РНК в целом чувствительнее большинства современных количественных методов. Однако чувствительность новейших количественных методов очень высока, и в будущем они, возможно, вытеснят качественные.

Процедура качественного определения начинается с выделения РНК из клинических образцов. В большинстве диагностических центров этот процесс полностью автоматизирован, что повышает воспроизводимость результатов. Затем РНК амплифицируется с помощью ПЦР, либо ТА.

В настоящее время в продаже имеются два набора для качественного определения РНК ВГС: набор, основанный на ПЦР (Cobas Amplicor HCV, версия 2.0, фирма Roche), чувствительность которого составляет 50 МЕ/мл, и набор, в котором используется ТА (Versant HCV RNA, фирма Bayer) – его чувствительность достигает 5–10 МЕ/мл. Специфичность обоих диагностикумов близка к 100%.

Количественное определение РНК ВГС

При хронической ВГС-инфекции концентрация РНК ВГС в крови почти не меняется со временем (90). Концентрацию РНК ВГС определяют двумя методами.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Метод основан на амплификации вирусной РНК в присутствии определенного количества стандарта – синтетической РНК. По окончании ПЦР измеряют соотношение амплифицированной вирусной матрицы и стандартных ампликонов. Недавно разработан метод ПЦР в режиме реального времени, у которого много преимуществ – простота, быстрота, более широкий линейный диапазон концентраций РНК ВГС и крайне малый риск контаминации. Сейчас новый метод постепенно заменяет обычные методики ПЦР.

2. Метод разветвленной ДНК

Другой способ количественного определения РНК ВГС – амплификация сигнала. При этом выделенный из вириона вирусный геном гибридизуется в растворе с соответствующими зондами. Получившиеся гибридные молекулы иммобилизуются в лунках микропланшетов. Дополнительные зонды связывают вирусную РНК с молекулами-усилителями разветвленной ДНК. Амплификация сигнала при гибридизации разветвленной ДНК с олигонуклеотидными зондами, конъюгированными со щелочной фосфатазой, позволяет выявить и определить количество РНК ВГС.

Определение генотипа ВГС (91)

Для определения генотипа ВГС применяются два метода.

- 1 Наиболее распространен метод обратной транскрипции–ПЦР (ОТ-ПЦР), основанный на анализе 5'-нетранслируемой области генома ВГС. Ошибки при определении генотипа редки, но возможны при исследовании генотипа 1 и некоторых изолятов генотипа 4; при определении подтипа ошибки происходят в 15–20% случаев. Это обусловлено высокой консервативностью нуклеотидной последовательности данной области генома.
- 2 Генотип ВГС можно также определить, выявляя типоспецифические антитела. При разработке методик конкурентного ИФА (Murex HCV EIA) и иммуноблоттинга (RIBA, Chiron Corp) было использовано несколько антигенных детерминант, выявленных в составе белка NS4 и белков нуклеокапсида ВГС.

Показано, что точность определения антител к ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов снижена. Кроме того, отмечены случаи сероконверсии в период ВААРТ (скорее всего, вследствие восстановления иммунитета). Однако методы ИФА последнего поколения используют сразу несколько антигенов ВГС и характеризуются высокой чувствительностью определения антител к ВГС у этой группы пациентов. Недавно в образцах сыворотки крови, взятых у 559 ВИЧ-инфицированных ПИН и у 944 ПИН без ВИЧ-инфекции, выявляли антитела к ВГС с помощью метода ИФА третьего поколения и РНК ВГС с помощью одного из общепринятых методов. Антитела к ВГС были обнаружены у 547 (97,8%) ВИЧ-инфицированных, и только у одного ВИЧ-инфицированного без антител к ВГС была найдена РНК ВГС (27, 28). Сходные данные были получены при исследовании пациентов без ВИЧ-инфекции. Таким образом, новейшие методы определения антител к ВГС позволяют получать достаточно надежные результаты у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ.

Приложение 2. Биохимические методы оценки фиброза печени

Таблица 13. Первые сообщения, касающиеся основных биохимических методов оценки фиброза печени										
	Число пациентов	Сывороточные маркеры	Выраженный фиброз	ППХК ^а (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР ^б	ПЦОР ^в	Примечания
Непрямые методы										
Wai et al. (92)	192	Отношение активности АсАТ к числу тромбоцитов	≥3 по системе Исхака	0.88 (0.80–0.96)	≤ 1.5	41%	95%	88%	64%	Простой метод; точно предсказывает выраженный фиброз и цирроз
Forns et al. (93)	476	Индекс Форнса (возраст, активность ГГТ, холестерин, число тромбоцитов)	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.86	<4.2	94%	51%	40%	96%	Незначительный фиброз выявляет примерно в половине случаев; уровень холестерина позволяет учесть влияние вмешивающихся факторов
Zioli et al. (94)	327	FibroScan™ (УЗ-эластография печени)	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.79 (0.73–0.84)	>8.7	56%	91%	88%	56%	Хорошо выявляет цирроз; достоинство метода – непрерывность значений
Imbert-Bismut et al. (95)	134	FibroTest™ (α2-макроглобулины, α2-глобулины, γ-глобулины, аполипопротеин А1, общий билирубин, ГГТ)		0.87 (стандартное отклонение 0,34)	0.30	87%	59%	63%	85%	Ложноположительные результаты при воспалении и гемолизе; тест подтвержден на большой выборке
Castera et al. (96)	183	Комбинация FibroScan™ и FibroTest™	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.88 (0.82–0.92)		Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Сочетание методов повышает эффективность диагностики
Прямые методы										
Patel et al. (97)	402	Fibrospect (гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, α ₂ -макроглобулин)	≥2 по системе МЕ-TAVIR	0.831	0.36	77%	73%	74%	76%	На всех стадиях отсутствует неопределенный результат
Kelleher et al. (98)	95	Индекс SHASTA (гиалуроновая кислота, альбумин, АсАТ)	≥3 по системе Исхака	0.87	0.30	88%	72%	55%	94%	Выявляет ранние стадии фиброза у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ
Rosenberg et al. (99)	1021	ELF (пропептид коллагена III типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, гиалуроновая кислота)	3 или 4 по системе Шейера	0.80 (0.76–0.85)	0.102	90.5%	41%	99%	92%	Одобен для диагностики заболеваний различной этиологии; высокая воспроизводимость, возможность автоматизации

^а ППХК - Площадь под характеристической кривой; ^б ПЦПР - Прогностическая ценность положительного результата; ^в ПЦОР - Прогностическая ценность отрицательного результата.

Приложение 3. Опросники для выявления злоупотребления алкоголем

Ниже дан краткий обзор самых распространенных опросников для выявления пристрастия к алкоголю.

Опросник CAGE

Название опросника (*100*) составлено из первые букв английских ключевых слов четырех следующих вопросов (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener):

1. Вы когда-либо чувствовали, что вам необходимо меньше (Cut down) пить? (да/нет)
2. Вас раздражают (Annoyed) люди, которые осуждают ваше пристрастие к спиртному? (да/нет)
3. Вы когда-нибудь испытывали чувство вины (Guilty) по поводу вашего пристрастия к алкоголю? (да/нет)
4. У вас когда-нибудь возникало желание выпить с утра, как только вы проснулись (Eye-opener), чтобы привести в порядок нервы и взбодриться? (да/нет):

Оценка ответов: 0 баллов (нет) или 1 балл (да); более высокий балл указывает на проблемы с алкоголем. Общая сумма 2 балла или больше означает клинически значимое злоупотребление алкоголем.

Опросник AUDIT

Опросник AUDIT (*101*) был разработан как простой метод скрининга злоупотребления алкоголем, алкогольной зависимости и вредных последствий алкоголизма (см. табл. 14 ниже). Достоинства этого опросника:

- международная стандартизация (единственный опросник, который используется для скрининга, разработанный для международного применения);
- позволяет определить опасные и вредные последствия злоупотребления алкоголем, а также возможную зависимость от алкоголя;
- краткий, быстрый и универсальный тест;
- предназначен для работников первичной медицинской помощи;
- нацелен на оценку употребления алкоголя за последнее время.

Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше, скорее всего, означает, что употребление алкоголя наносит вред здоровью.

Таблица 14.		Опросник AUDIT		
1. Как часто вы употребляете спиртные напитки?				
(0) Никогда	(1) Раз в месяц или реже	(2) 2–4 раза в месяц	(3) 2–3 раза в неделю	(4) 4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций алкоголя вы обычно употребляете в те дни, когда пьете спиртные напитки?				
(0) 1 or 2	(1) 3 или 4	(2) 5 или 6	(3) 7 - 9	(4) 10 или более
3. Как часто вы употребляете 6 или более стандартных порций алкоголя?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
4. Как часто за последний год вы, начав пить, не могли остановиться?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
5. Как часто за последний год вы не выполняли свои обязанности из-за употребления спиртных напитков?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
6. Как часто за последний год вам требовалось опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после приема спиртных напитков накануне вечером?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
7. Как часто за последний год вы испытывали чувство вины или угрызения совести из-за своего пьянства?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
8. Как часто за последний год вы не могли вспомнить, что происходило накануне вечером, из-за того, что были пьяны?				
(0) Никогда	(1) Реже раза в месяц	(2) Раз в месяц	(3) Раз в неделю	(4) Каждый или почти каждый день
9. Пострадал ли кто-нибудь или вы сами в результате вашего пьянства?				
(0) Нет	(2) Да, но не за последний год		(4) Да, за последний год	
10. Ваши родные, друзья, врачи или другие медицинские работники были обеспокоены тем, что вы пьете и предлагали вам бросить пить?				
(0) Нет	(2) Да, но не за последний год		(4) Да, за последний год	

Источник: Baber et al., 2001 (101).

Приложение 4. Ведение больных с терминальной стадией заболевания печени

Гепатоклеточная карцинома

Поскольку продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в развитых странах, где имеется доступ к ВААРТ, возросла, то у тех, кто в прежнее время умер бы от осложнений СПИДа, может развиваться ГКК. Предполагается, что клиническая значимость этой проблемы в популяциях ВИЧ-инфицированных будет расти (76, 102-104).

Ранняя диагностика ГКК особенно важна у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, поскольку у них опухоль прогрессирует быстрее и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции неизлечима (59). Следовательно, решающее значение приобретает профилактика ГКК.

2000 г. Европейская гепатологическая ассоциация (EASL) разработала рекомендации по ведению пациентов с ГКК (в настоящее время они перерабатываются) (105). Однако с учетом больших различий в эпидемиологии этого заболевания и доступности лечения в разных географических регионах универсальная применимость таких рекомендаций кажется проблематичной. Рекомендации по лечению ГКК у ВИЧ-инфицированных пациентов не разработаны.

Ранняя диагностика

В рекомендациях Европейской гепатологической ассоциации от 2000 г. указаны критерии отбора пациентов и периодичность обследований (105). Если есть возможность трансплантации печени, пациентов с циррозом обследуют каждые 6 месяцев. Такой интервал скрининга установлен для того, чтобы выявлять опухоли, не превышающие 3 см в диаметре. При тревожных результатах обследования пациента направляют в специализированный центр для диагностики и определения стадии заболевания.

Скрининг пациентов с циррозом для выявления ГКК обычно заключается в проведении УЗИ и измерении уровня α -фетопротеина с интервалом в 6 месяцев. Уровень α -фетопротеина >400 нг/мл подтверждает диагноз ГКК.

Лечение

Лечение ГКК подразделяют на радикальное и паллиативное (77, 105). Радикальное лечение включает:

- хирургическое удаление опухоли;
- трансплантацию печени;
- эмболизацию печеночной артерии;
- чрескожную инъекцию этанола при небольших опухолях, которые не предполагается удалять хирургическим путем; в рандомизированных контролируемых испытаниях и в одном мета-анализе продемонстрировано некоторое увеличение выживаемости после химиоэмболизации.

Чаще всего хирургическое удаление опухоли и трансплантация печени невозможны из-за цирроза или поздней стадии ГКК на момент постановки диагноза.

Ранняя стадия ГКК

Ранней стадией ГКК считается одиночная опухоль диаметром <5 см или до трех опухолей диаметром <3 см каждая при сохранной функции печени (4, 8). В отсутствие ВИЧ-инфекции возможно успешное радикальное лечение, хотя его эффективность и последующая выживаемость варьируют. При хирургическом удалении опухоли и трансплантации печени в 60-70% случаев достигается пятилетняя выживаемость. Однако частота рецидивов достигает 50% через 3 года и 70% через 5 лет.

Чрескожная инъекция этанола примерно в 80% случаев приводит к полному разрушению опухоли, если ее размеры не превышают 3 см. При крупных или множественных опухолях эффективность метода ниже (105).

Поздняя стадия ГКК

Примерно у половины пациентов диагноз ГКК устанавливают на поздней стадии заболевания (77, 105). В этих случаях обычно назначают паллиативное (местное или общее) лечение (4). Единственный метод паллиативного лечения, который повышает выживаемость (при условии тщательного отбора пациентов), – химиоэмболизация печеночной артерии.

Профилактика и рецидивы

У ВИЧ-инфицированных пациентов, как правило, имеются такие дополнительные факторы риска развития ГКК, как злоупотребление алкоголем и сопутствующий гепатит В. ВИЧ-инфицированным пациентам настоятельно рекомендуется вакцинация против гепатита В. При обнаружении у ВИЧ-инфицированных хронического гепатита С последний необходимо лечить комбинацией ИНФ с рибавирином.

Ортопическая трансплантация печени (ОТП)

При терминальной стадии гепатита единственным методом лечения остается ОТП. Данные, накопленные за последние 5 лет в Северной Америке и Европе, свидетельствуют о том, что 3-летняя выживаемость у отобранных ВИЧ-инфицированных реципиентов печени сходна с таковой у реципиентов без ВИЧ-инфекции (107–110). Следовательно, сама по себе ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к трансплантации печени.

Поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов выживаемость при ТСЗП ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции, решать, возможна ли ОТП, следует при появлении первых признаков печеночной недостаточности. Современные критерии отбора ВИЧ-инфицированных пациентов для трансплантации печени:

- отсутствие в анамнезе связанных с ВИЧ-инфекцией новообразований или оппортунистических инфекций, за исключением инфекций, которые можно предупредить и успешно лечить (например, ТБ, кандидоз или пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*);
- число лимфоцитов CD4 >100/мкл;
- концентрация РНК ВИЧ в плазме снижается под влиянием АРТ.

Потребители наркотиков должны на протяжении 2 лет перед ОТП воздерживаться от употребления героина и кокаина, однако при лечении героиновой зависимости метадоном трансплантацию можно проводить.

Основные осложнения после трансплантации связаны с фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями между АРВ-препаратами и иммуносупрессорами, а также с рецидивами гепатита С, который является одной из главных причин смертности после трансплантации. Данных по применению ПЕГ-ИНФ и рибавирина в этой популяции очень мало.

Выживаемость	Трехлетняя выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее, перенесших трансплантацию печени в период до появления ВААРТ и после этого		
	До ВААРТ (до 1996 г.)		После появления ВААРТ (1996–2004 гг.)
	ВИЧ-инфицированные пациенты (n = 32)	ВИЧ-инфицированные пациенты (n = 24)	Пациенты без ВИЧ- инфекции (UNOS)* (n=5225)
Один год	69%	87%	87%
Два года	56%	73%	82%
Три года	44%	73%	79%

* Объединенная сеть по распределению донорских органов

Источник: Tzakis et al., 1990; Miró et al., 1990; Ragni et al., 2003 (108–110).

Приложение 5. Направления исследований и новые методы лечения

Эпидемиология

Необходимы исследования, посвященные эпидемиологии и социальным последствиям коинфекции ВГС и ВИЧ, с особым вниманием к группам риска.

Лечение ВИЧ-инфекции

Нужно установить, в какой момент лучше всего начинать АРТ при коинфекции ВИЧ/ВГС.

Патофизиология и лечение гепатита С

- Необходимо подтвердить пригодность неинвазивных методов для оценки прогрессирования поражения печени.
- Настоятельно требуются длительные наблюдения за пациентами с УВО и без него, чтобы выявить поздние рецидивы гепатита, определить длительность гистологического улучшения и влияние на такие клинически значимые исходы, как печеночная недостаточность, ГКК и смерть.
- Актуальны исследования по патофизиологии гепатита С, включающие изучение внепеченочных резервуаров вируса и иммунного ответа на ВГС-инфекцию.

Совершенствование тактики лечения

Необходимо также изучить следующие вопросы:

- повышение эффективности существующих методов лечения (например, увеличение доз рибавирина и ПЕГ-ИНФ);
- определение оптимальной продолжительности лечения;
- определение ценности поддерживающей терапии;
- разработка оптимальной тактики лечения, замедляющей прогрессирование заболевания.

Повышение дозы рибавирина

Нужно установить оптимальную дозу рибавирина при лечении гепатита С, вызванного генотипом 1, и выяснить, приносит ли пользу увеличение продолжительности лечения. Оптимальная доза рибавирина пока не установлена. Возможно, что при увеличении дозы возрастет и частота УВО. В большинстве опубликованных исследований, посвященных лечению пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, для того чтобы избежать развития анемии, назначали рибавирин в дозе 800 мг. При ВИЧ-инфекции, особенно на фоне приема зидовудина, анемия наблюдается очень часто. Однако в отсутствие ВИЧ-инфекции при гепатите С, вызванным генотипом 1, назначение рибавирина в дозе 1 г (при массе тела ≤ 75 кг) и 1,2 г (при массе тела >75 кг) чаще приводит к достижению УВО, чем назначение рибавирина в дозе 800 мг (49). Возможно, в новых схемах лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов также стоит увеличить дозу рибавирина. Важно отметить, что в исследовании, проведенном в университете Барселоны (5), при назначении рибавирина по схеме 800 мг в сутки при массе тела <60 кг, 1 г в сутки при массе тела 60–75 кг и 1,2 г в сутки при массе тела >75 кг пациенты хорошо переносили высокие дозы препарата.

Повышение дозы ИНФ

Возможно, использование более высоких доз ИНФ повысит частоту УВО, но у ВИЧ-инфицированных пациентов подобных исследований не проводили.

Продолжительность лечения

Нужно изучить эффективность более короткого курса лечения гепатита С, вызванного генотипами ВГС 2 и 3.

У не инфицированных ВИЧ пациентов с ВГС-инфекцией, вызванной генотипами 2 или 3, частота достижения УВО при длительности лечения 48 и 24 недели одинакова. Однако подобные исследования с участием людей, живущих с ВИЧ не проводились (5). Таким образом, у таких пациентов, прежде чем рекомендовать сокращение продолжительности лечения, следует изучить другие схемы приема препаратов. С другой стороны, при ВГС 1 и высокой вирусной нагрузке ВГС было бы полезно оценить пользу от более длительного курса лечения.

Поддерживающая терапия ИНФ

Настоятельно рекомендуется исследовать применение поддерживающей терапии ИНФ (в том числе установить оптимальную дозу препарата и продолжительность лечения) на поздних стадиях гепатита С, а также в отсутствие УВО.

Цель поддерживающей терапии – не достижение УВО, а снижение частоты развития ТСЗП. Основой для такого подхода послужили приведенные выше данные о гистологическом ответе, полученные в исследовании ACTG 5071 (4). Подобные исследования проводят сейчас как у ВИЧ-инфицированных пациентов (исследование SLAM-C - Долговременная супрессивная антивирусная терапия у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС), так и у пациентов без ВИЧ-инфекции (исследование HALT-C - Испытание долговременной терапии гепатита С с целью борьбы с циррозом), но пока вопрос остается открытым.

Острая ВГС-инфекция

Необходимо разработать оптимальную тактику лечения острой ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Новые методы лечения

Существующие методы лечения ВГС-инфекции недостаточно эффективны, плохо переносятся и не обеспечивают нужного качества жизни, поэтому необходима разработка новых, более совершенных препаратов.

Во II и III фазу клинических испытаний новых препаратов следует включать прежде всего пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, поскольку в этой популяции вирусные гепатиты прогрессируют быстрее.

Сейчас изучаются многие соединения, пригодные для использования в качестве противовирусных препаратов. В число препаратов, которые уже проходят II фазу клинических испытаний (III) включены:

- Вирамидин (Valeant) – предшественник рибавирина, который, как подтвердила II фаза клинических испытаний, гораздо реже вызывает анемию. При этом по частоте УВО вирамидин не уступал рибавирину. Сейчас проводится III фаза клинических испытаний препарата.
- Альбуферон-альфа (Albuzeron-alfa™, Human Genome Sciences) – химерный белок, состоящий из альбумина и ИНФ. Период полувыведения препарата из организма продолжительнее, чем у ИНФ.
- Интерлейкин-2 (ИЛ-2). Исследовали способность этого препарата усиливать антительный иммунный ответ на ВГС-инфекцию и повышать эффективность лечения. Однако в предварительном исследовании с участием пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС доказательств эффективности применения ИЛ-2 не получено, но при этом выявлена высокая токсичность препарата (10).
- Валопицитабин, или NM283 (Idenix). Ингибирует полимеразу ВГС, проходит II фазу испытаний; его применение в умеренной степени снижало концентрацию РНК ВГС.
- VX 950 (Vertex) – ингибитор протеазы ВГС, в настоящее время проходит клинические испытания.

Основное направление разработки новых препаратов для лечения ВГС-инфекции – это поиск антивирусных соединений прямого действия, непосредственно подавляющих активность основных вирусных ферментов. Теоретически все ферменты ВГС могут служить мишенями для лекарственных средств, но наибольший интерес вызывают сериновая протеаза NS3-4A и РНК-полимераза NS5B. Разрабатывается ряд конкурентных ингибиторов протеазы NS3, а также нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов РНК-полимеразы NS5B. Эффективность ингибиторов этих ферментов, продемонстрированная в недавних предварительных клинических испытаниях, оправдала усилия по поиску подходящих белков-мишеней и привела к возрождению интереса к этой области исследований (112).

Таблица 16. Некоторые новые препараты для лечения гепатита С				
Препарат	Фармацевтическая компания	Фаза испытаний	Мишень	Механизм действия
BILN 2061 (Цилупревир)	Boehringer-Ingelheim	II ^a	Протеаза NS3-4A	Ингибитор сериновой протеазы
VX-950	Vertex/Mitsubishi	Ib	Протеаза NS3-4A	Обратимый ковалентный ингибитор сериновой протеазы
NM283 (Валопицитабин)	Idenix/Novartis	II	Полимераза NS5B	Нуклеозидный аналог (блокирует репликацию)
ЛТК-103	Japan Tobacco	II	Полимераза NS5B	Ненуклеозидный аллостерический ингибитор
HCV-796	ViroPharma/Wyeth	Ia	Полимераза NS5B	Ненуклеозидный аллостерический ингибитор
Препараты, мишенями для которых служат клетки макроорганизма/иммуномодуляторы				
Актилон (СрG-10101)	Coley Pharmaceutical Group	Ib	Toll-подобный рецептор 9	Иммуномодулятор
ANA245 (Исаторибин)	Anadys Pharmaceuticals	Ib	Toll-подобный рецептор 7	Иммуномодулятор
ANA975	Anadys Pharmaceuticals	Ia	Toll-подобный рецептор 7	Иммуномодулятор (предшественник ANA245)

^a Разработка прекращена из-за кардиотоксичности препарата у обезьян.

Источник: Nunes et al. (42)

Библиография

1. Salmon-Ceron D et al. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol. *Journal of Hepatology*, 2005, 42: 799–805.
2. Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292:2839–2848.
3. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:438–450.
4. Chung RT et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351:451–459.
5. Laguno M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfecting patients. *AIDS*, 2004, 18:F27–F36.
6. Rockstroh JK et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 15, 192(6):992–1002.
7. Rockstroh JK et al. F12/4: influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EUROSIDA Cohort. *Ninth European AIDS Conference (EACS): 1st EACS Resistance and Pharmacology Workshop, Warsaw, 25–29 October 2003*.
8. Sherman KE et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:414–415.
9. Salmon-Ceron et al. Hospitalized HIV-HCV coinfecting patients. A French national survey made in June 2001. *Medecine et maladies infectieuses*, 2003, 33:78–83.
10. Saillour F et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine. *BMJ*, 1996, 313:461–464.
11. Hayashi PH et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Medical Virology*, 1991, 33: 177–180.
12. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clinical Liver Disease*, 2003, 7(1):179–194.
13. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S6–S9.
14. Quaglio GL et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10(5):394–400.
15. D'Oliveira A Jr et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12(3):330–332.
16. Chaix M-L et al. Homosexually transmitted HCV acute infection related to a clustered genotype 4 HCV in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. In: *Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, 22–25 February 2005 (Abstract 122).
17. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Interfamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7(2):93–103.
18. Jager J et al., eds. *Hepatitis C and injecting drug use: impact, costs and policy options*. Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2004 (EMCDDA Monographs).
19. Franciscus A. HCV Genotype and quasi-species. *HCSFACT Sheet*. Hepatitis C Support Project, 2006 (http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype_FS.pdf, accessed 28 February 2006).
20. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517–524.
21. Zeuzem S et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(2 Suppl.):3–10.
22. Salmon D et al. Therapeutic management of hepatitis and HIV infection in coinfecting patients: results of a survey performed before the 2005 Consensus Conference. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1): S2–S5.
23. Poynard T et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:257–265.
24. Grebely J et al. Effect of HIV coinfection on spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in the downtown Eastside of Vancouver. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24–27 July, 2005* (Abstract No. TuPe1.1C18).

25. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S28–S34.
26. Benhamou Y et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*, 1999, 30:1054–1058.
27. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S40–S43.
28. Thio CL et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38(2):575–577.
29. Van Asten L, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS*, 2004, 18(17):2319–2324.
30. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Safety*, 2005, 28(1):53–66.
31. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36(5 Suppl. 1):S65–S73.
32. Thomas D. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(Suppl. 1):S40–S43.
33. Fried MW et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(13):975–982.
34. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351(5):438–450.
35. Leruez-Ville M et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay: effectiveness and limits. *Journal of Medical Virology*, 1998, 55(1):18–23.
36. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646–649.
37. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344(7):495–500.
38. Friedman SL. Score Metavir Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *American Journal of Medicine*, 1999, 107(6B):27S–30S.
39. Kelleher TB, Afdha NL. Assessment of liver fibrosis in coinfecting patients. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S126–S131.
40. 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, 4(5):538–544.
41. Ce Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2):175–179.
42. 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):538–544.
43. Alberti A et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Coinfecting Patients. *Journal of Hepatology*, 2005, 42(5):615–624.
44. Hassan MM. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206–1213.
45. Samet JH et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antiviral Therapy*, 2005, 10(1):83–93.
46. European STD Guidelines. *International Journal of STD & AIDS*, 2001, 12(10) Supplement 3.
47. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005, 192(11):1880–1889.
48. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980, 52(1):99–112.
49. Hadziyannis SJ et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140(5):346–355.
50. Marrache F et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(4):421–428.
51. Vogel M et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(2):207–211.

52. Sulkowski MS. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. *Journal of hepatology*, 2006, 44(Suppl.):S49-S55 (<http://www.jhep-elsevier.com/article/PIISO168827500735X/fulltext#>, accessed 30 March 2006).
53. Perez-Olmeda M et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):1023-1028.
54. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach: 2003 revision*. Geneva, World Health Organization, 2004.
55. Patel SM et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 35(2):120-125.
56. Moreno A et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV-HCV coinfecting patients receiving didanosine. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:133-138.
57. Salmon-Ceron D et al. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *The Lancet*, 2001, 357:1803.
58. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV-HCV coinfection. *The Lancet* 2001, 357:280-281.
59. Mauss S. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*, 2004, 18(13):F21-25.
60. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12:1256.
61. 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, 283:74-80.
62. Wit FW et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186:23-31.
63. Aceti A et al. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:41-48.
64. Torti C et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV coinfecting patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infectious Diseases*, 2005, 5:58.
65. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetic in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40:174-181.
66. Salmon D, Taburet AM. Antiretroviral agents in HIV-infected patients with cirrhosis. Actuality on HIV in 2005. *La Presse medicale*, 2005, 34, 10(Suppl. 1):S451-S52, 45.
67. Regazzi M et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfecting subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49(2):643-649.
68. Arribas JR et al. Lopinavir/Ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(3):280-287.
69. Veronese L et al. Single-dose pharmacokinetics of Amprenavir, a human Immunodeficiency Virus Type 1 protease inhibitor in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 821-826.
70. Dominguez S et al. The HEPADOSE Study: evaluation of protease inhibitors and non-nucleoside analogue plasma concentrations in HIV/HCV and HIV-infected patients. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio Janeiro, 24-27 July 2005* (Abstract No. WePp0305; <http://www.aegis.com/conferences/IASHIVPT/2005/WePp0305.pdf>, accessed 28 February 2006).
71. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15(Suppl.E):156-163.
72. Sulkowski MS et al. Epoetin alfa once weekly improves anaemia in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(4):504-506.
73. European Medicine Agency. Dosage adjustment of ribavirin Rebetol. London, 2006 (www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/H-246-PI-en.pdf, accessed 28 February 2006).

74. European Medicine Agency. Dosage adjustment interferon Pegasys and Viraferon Peg. London, 2006 (<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/pegasys/H-395-PI-en.pdf> and <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Viraferonpeg/H-329-PI-en.pdf>, accessed 28 February 2006).
75. Moncoucy X et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology and Clinical Biology*, 2005, 29(4):339–345.
76. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):1–9.
77. Hoofnagle JH. Hepatocellular carcinoma: summary and recommendations. *Gastroenterology*, 2004, 127:S319–S323.
78. Samonakis DN et al. Management of portal hypertension. *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80(949):634–641.
79. Vogt MW et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science*, 1987, 235:1376–1379.
80. Sim SM et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1998, 14:1661–1667.
81. Salmon-Ceron D et al. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1295–1304.
82. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1): S119–S125.
83. Baba M et al. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2', 3'- dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, 31:1613–1617.
84. Hoggard PG, et al. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1231–1236.
85. Balzarini J et al. Mechanisms of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266:21:509–514.
86. Harvie P et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'-dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996, 279:1009–1017.
87. Japour AJ et al. A phase-1 study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination of didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1996, 13:235–246.
88. Ungo JR et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157(6 Pt 1):1871–1876.
89. Yee D et al. Incidence of serious side-effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(11):1472–1477.
90. Hollingsworth RC et al. Serum HCV RNA levels assessed by quantitative NASBA: stability of viral load over time, and lack of correlation with liver disease. The Trent HCV Study Group. *Journal of Hepatology*, 1996, 25(3):301–306.
91. Forns X, Bukh J. Methods for determining the hepatitis C virus genotype. *Viral Hepatitis Reviews*, 1998, 4:1–19.
92. Wai CT et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38(2):518–526.
93. Forns X et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1):986–992.
94. Zioli M et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005, 41(1):48–54.
95. Imbert-Bismut F et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*, 2001, 357(9262):1069–1075.
96. Castera L et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, 128(2):343–350.
97. Patel K et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*, 2004, 41(6):935–942.

98. Kelleher TB et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(1):78–84.
99. Rosenberg WM et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 2004, 127(6):1704–1713.
100. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA, Journal of the American Medical Association*, 1984, 252:1905–1907.
101. Babor TF et al. *AUDIT, the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care* (2nd ed.). Geneva, World Health Organization, 2001 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf, accessed 29 March 2006).
102. Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Current Opinion in Oncology*, 2002, 14:538–542.
103. Garcia-Samaniego J et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96:179–183.
104. Davila JA et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 2004, 127:1372–1380.
105. Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*, 2001, 3:421–430.
106. Daniele B et al. alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127:S108–S112.
107. Samuel D et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(1):3–6.
108. Tzakis AG et al. Transplantation in HIV + patients. *Transplantation*, 1990, 49:354–358.
109. Miro JM et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain: March 2005. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, 2005, 23(6):353–362.
110. Ragni MV et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(10):1412–1420.
111. Bhopale GM, Nanda RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2005, 32(3):146–153.
112. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*, 2005, 436(18):953–960.