

Клиническое значение и лечение хронических гепатитов В и С у больных ВИЧ-инфекцией

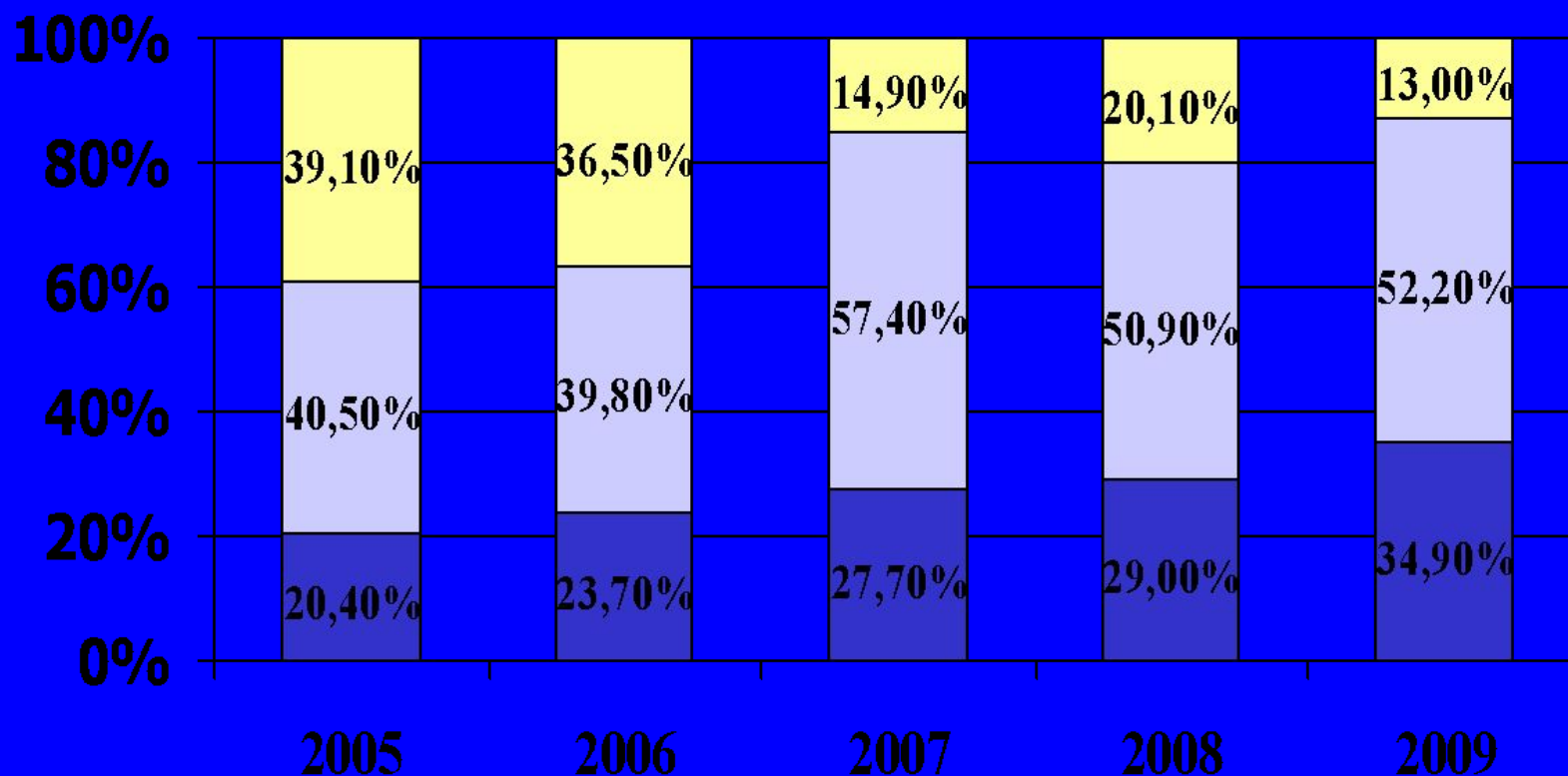
Шахгильдян В.И.

**Федеральный научно-методический центр по профилактике
и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора**

17 ноября 2011 г.

Ижевск

Рост числа инфицированных ВИЧ пациентов умерших вследствие ВИЧ-инфекции в РФ



- Нет сведений о причине смерти
- Умерли от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией
- Умерли от ВИЧ-инфекции

Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях заболевания:

- сепсис, бактериальный эндокардит с формированием пороков
- туберкулез (ВИЧ-инфекция – сопутствующая патология)
- **декомпенсированный цирроз печени (ХВГ + алкоголь)**
- лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз)
- опухоли (астроцитома).
- панкреонекроз алкогольной этиологии.
- передозировка наркотических веществ.

Распространение вируса гепатита С среди больных ВИЧ-инфекцией в России

- Обследовано 343 амбулаторных больных ВИЧ-инфекцией (227 в/в нарк.пр.) (7 территорий РФ: Алтайск. кр, Волгоград. обл., Ирк. обл., Калинингр. обл., Саратов. обл., Свердл. обл., Челяб. обл.): анти-ВГС были обнаружены в 69,4% случаях (99,1% ПИН и 33,4% при гетеросексуальных контактах) (*Кравченко А.В. и др./Инф. болезни, №2, 2008*).
- Частота выявления анти-ВГС среди 84 ВИЧ-положительных беременных женщин составила 66,6% (*Крылова Т.В, г. Череповец, 2008*).
- У 75-90% коинфицированных лиц помимо анти-IgG ВГС, в крови определяют РНК ВГС – наличие ХГС.
- 200 000 – 250 000 ВИЧ-инфицированных граждан нашей страны страдают ХГС.

Гепатит С

у больных ВИЧ-инфекцией в России

- Не менее 100 000 пациентов с коинфекцией являются кандидатами на получение этиотропной терапии ХГС.
- Лечение гепатита С получали:
 - в 2007 г - 0,9% больных ВГС/ВИЧ
 - в 2008 и 2009 гг. - 1,9% больных ВГС/ВИЧ

Влияние ВИЧ на течение HCV инфекции

- более высокая (в 2 – 8 раз) концентрация РНК HCV в крови (ниже частота спонтанного выздоровления)
- более тяжелое течение HCV инфекции;
- более высокая частота (в 2 – 5 раз) и более быстрое (через 10 – 20 лет) развитие цирроза;
- более высокий риск декомпенсации цирроза печени;
- более быстрая прогрессия ХГС до ГЦК (18 и 28 лет)
- более высокая летальность вследствие болезни печени;
- более частое развитие гепатотоксичности при приеме ВААРТ и, как следствие, прекращение терапии;
- более частое развитие гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной (59% и 24%, *Pan L. et al., 2005*) или антибактериальной терапии;
- более частое развитие осложнений при инструментальных вмешательствах (биопсия печени, катетеризация вен);
- более высокая частота передачи ВГС половым путем (с 1 до 3%), передачи ВГС от матери к ребенку: с 5 до 20%

Влияние ВИЧ на течение НСV инфекции

- В странах Западной Европы и США гепатит С является ведущей причиной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных больных, имеющих количество CD4-лимфоцитов > 200 кл/мкл (Soriano V., 2002, 2007).

Гепатит С и ВИЧ-инфекция

(4155 больных ВИЧ-инфекцией ИКБ №2 г. Москвы 2006 - 2007 гг.)

- Поражение печени 1554 (37,4%) больных ВИЧ-инфекцией.
- Вирусные гепатиты – 1522 (97,9%) случаев (в сочетании с токсическим поражением печени – 67,5%).
- Только токсическое поражение печени – 22 (1,4%) больных.
- Поражение печени, связанное с ТБ, ЦМВИ, ТОХ – единичные случаи.

Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др., Тер.арх., №11, 2008

Гепатит С и ВИЧ-инфекция

- Из 1554 больных ВИЧ-инфекцией с поражением печени – 1470 (94,6%) случаев - гепатит С (ХГС - 1467, ОГС – 3 сл.).
- В сочетании с гепатитом В – 109 (7,4%) больных, из них с дельтой-инфекцией – 29 случаев.
- **Цирроз печени – 205 (14%) больных ХГС.**
- Гепатит В – 153 (9,8%) больных (ХГВ – 121, ОГВ – 32 сл.).
- Дельта-инфекция – 38 больных (ХГВ – 31, ОГВ – 7 сл.)
- **Цирроз печени – 9 (7,4%) больных ХГВ (у всех в сочетании с ХГС).**

Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др., Тер.арх., №11, 2008

Гепатит С и ВИЧ-инфекция

- Из 255 умерших больных ВИЧ-инфекцией - цирроз печени диагностирован в 57 (22,4%) случаев.
- Из 58 умерших ВИЧ-инфицированных больных, не имевших стадию СПИДа, цирроз печени выявлен у 35 (60,3%).
- Из 197 умерших больных на стадии СПИДа цирроз печени был выявлен у 22 (11,2%).

Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др., Тер.арх., №11, 2008

Этиология вторичных заболеваний у 449 умерших больных ВИЧ-инфекцией в Москве в 2009 г. (по данным п/а отделения ИКБ №2)

• Туберкулез	110 случаев (24,5%)
• Циррозы печени	60 (13,4%)
• ЦМВ-инфекция	50 (11,1%)
• Сепсис, бактериальный эндокардит	26 (5,8%)
• Лимфомы	25 (5,6%)
• Токсоплазмоз	21 (4,7%)
• Пневмоцистная пневмония	19 (4,2%)
• Криптококковый менингит	13 (2,9%)
• Атипичный микобактериоз	5 (1,1%)
• Генерализованные микозы	3 (0,7%)
• Саркома Капоши	2 (0,4%)
• Герпетический энцефалит	1 (0,2%)
• Генерализованный сальмонеллез	1 (0,2%)

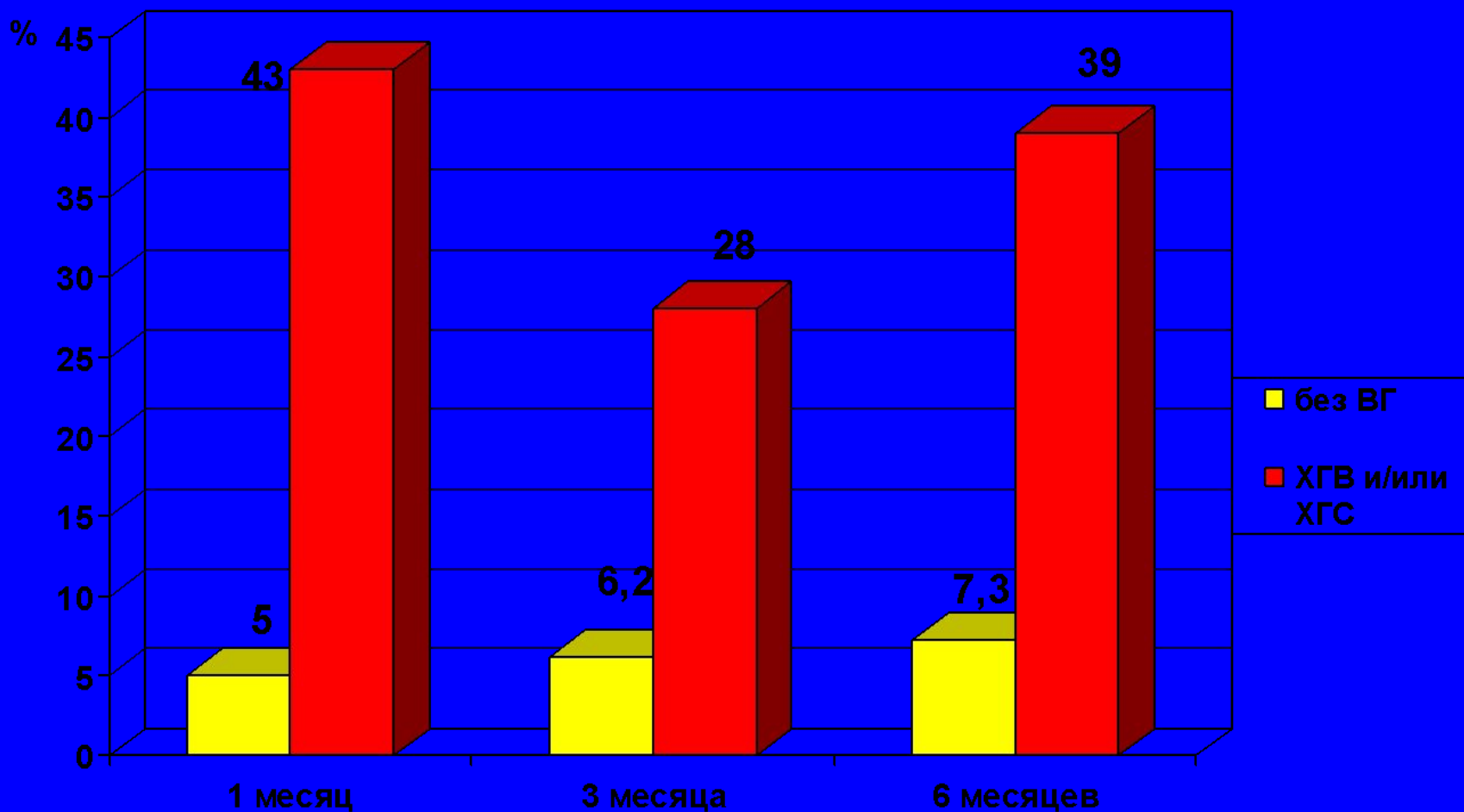
Причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией (2007- 2009 гг)

Запрос Ропотребнадзора о причинах летальных исходов у больных инфекцией ВИЧ.
(форма запроса разработана ФНМЦ ПБ СПИД, ЦНИИЭ), 2010 (80 субъектов РФ)

Кумулятивное количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди жителей региона на конец отчетного года	<u>31.12.2007</u> 371 922	<u>31.12.2008</u> 419 861	<u>31.12.2009</u> 473 046	<u>01.01.87</u> <u>-31.12.2009</u>
Количество инфицированных ВИЧ, взятых на диспансерное наблюдение среди жителей региона на конец отчетного года	247 060	288 788	340 228	
Количество ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих ГС	125 339	139 127	167 074	
Количество ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих ГВ	16 580	21 167	23 036	
Умерли от причин, связанных с ГВ или ГС (в т.ч. на АРТ)	760 (171)	813 (210)	1031 (340)	3406(779)
Умерли от вторичных заболеваний (коды МКБ-10: B20-B24)	3032	3578	4382	15944

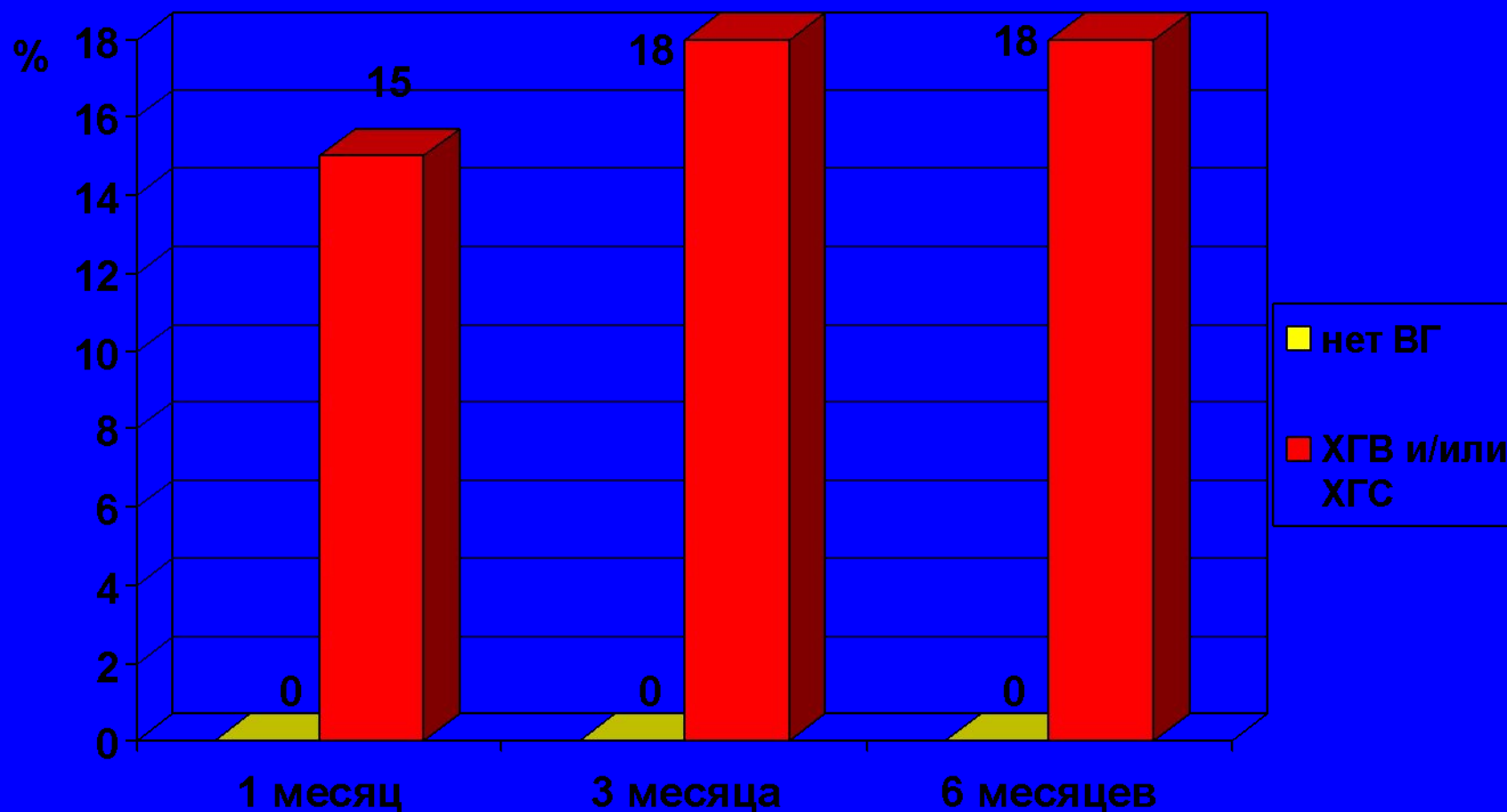
- Среди состоящих на диспансерном учете больных ВИЧ-инфекцией ГС был диагностирован 50,7% лиц в 2007 г., 48,2% (2008) и 49,1% (2009). Доля больных одновременно гепатитами В и С выросла с 26,3% в 2007 г. до 29,1% в 2009 г.

Частота развития гепатотоксичности 1-2 степени в зависимости от наличия вирусного гепатита



Канестри В.Г., Кравченко А.В., «Эпидемиология и
инфекционные болезни», №6, с.31-34, 2006

Частота развития гепатотоксичности 3-4 степени в зависимости от наличия вирусных гепатитов



Канестри В.Г., Кравченко А.В., «Эпидемиология и инфекционные болезни», №6, с.31-34, 2006

Влияние ВИЧ на течение ВГС-инфекции

- более частое развитие гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной (59% и 24%,) или антибактериальной терапии;
- более частое развитие осложнений при инструментальных вмешательствах (биопсия печени, катетеризация вен);

Pan L. et al., 2005

C.Hoffman, J.Rockstroh, 2010

ВИЧ-инфекция и гепатит С

- Учитывая неблагоприятное взаимодействие ВИЧ-инфекции и ГС, отрицательную роль ХГС при лечении ВИЧ-инфекции, **каждый** ВИЧ-инфицированный пациент, страдающий хроническим гепатитом С (имеющий РНК HCV в крови), должен рассматриваться как кандидат на назначение этиотропной терапии.

Основные противопоказания к противовирусной терапии ГС

- декомпенсированный цирроз печени (класс В и С)
- тяжелые сопутствующие заболевания (колит, заболевания сердца, рак, почечная недостаточность (креатинин $> 1,5$) и др.)
- сопутствующие аутоиммунные заболевания (тяжелая дисфункция щитовидной железы)
- злоупотребление алкоголем, активное употребление наркотиков
- психические заболевания
- беременность
- кормление грудью
- возраст моложе 18 лет – **не является**
- гиперчувствительность к одному из препаратов

Противопоказания к терапии ГС

- Лейкопения (<1500 мкл)
- Нейтропения (<1000 мкл)
- Тромбоцитопения (<50 000 мкл)
- Анемия (гемоглобин <100 г/л)
- Количество лимфоцитов <200 кл/мкл
(относительное противопоказание)
- Манифестные формы оппортунистических заболеваний
- АРТ с применением видекса, ставудина, АЗТ

- Наркомания не является абсолютным противопоказанием к лечению ГС, т.к. не отражается на его результатах, если пациенты завершают полный курс противовирусной терапии.
- До начала терапии ГС больные наркоманией должны пройти курс детоксификации в наркологической клинике.
- Заместительная терапия метадонном или поламидоном не является противопоказанием к лечению ГС

Коинфекция ВИЧ/ВГС у пациентов с нормальным уровнем активности АЛТ (S.A. Gonzales et al., 2006)

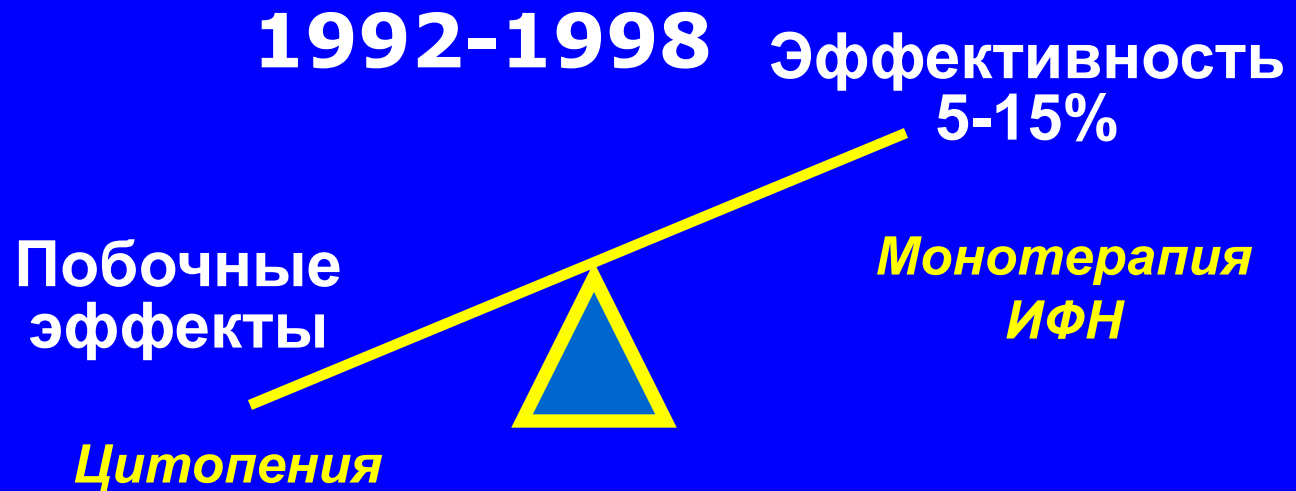
- 89 коинфицированных, 117 моноинфицированных ВГС
- 1 генотип ВГС 87% и 84%,
- Доля больных с норм. уровнем АЛТ одинакова 18% и 21%
- Одинаковое среднее значение АЛТ 97 и 82 ед/л
- Большие степени некроза и фиброза в печени, выше виремия
- У больных ВИЧ/ВГС нормальный уровень АЛТ не является достоверным маркером мягкой или умеренной выраженностью некровоспалительного процесса в печени
- ХГС - 5% с N-АЛТ имели выраженный некроз F 2 и 3, ВИЧ/ВГС - 20%
- У 32% с N-АЛТ и 37% с >N-АЛТ был выраженный некроз
- Распространенность выраженного некроза у больных с N-АЛТ была в 6 раз выше у ВИЧ/ВГС, чем у ХГС.

ВИЧ/ВГС: АЛТ < 40 ед/л F0 - 5%, F1 - 16%, F2 - 47%, F3 - 31%, F4 - 0%.
 > 40 ед/л 3% 7% 53% 34% 3%

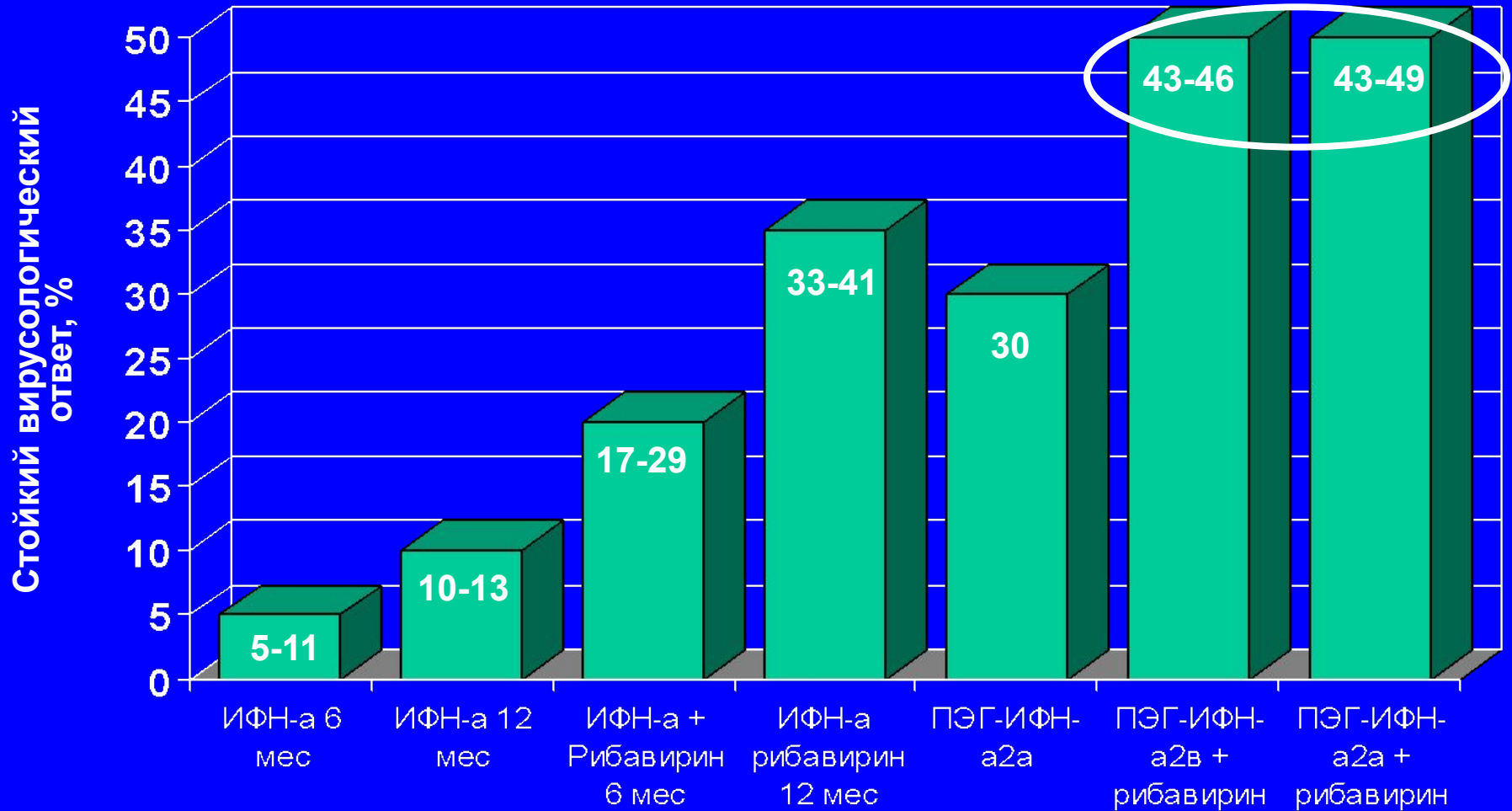
ХГС 0% 52% 43% 0% 5%
 - 1% 22% 57% 18% 2%

- Больные ХГС с 1 или 4 генотипом вируса, и нормальная активность АЛТ, АСТ.
- **Непрямая эластография печени** – неинвазивный метод, позволяющий оценить выраженность структурных изменений ткани органа на основании определения эластического модуля (плотности) паренхимы.

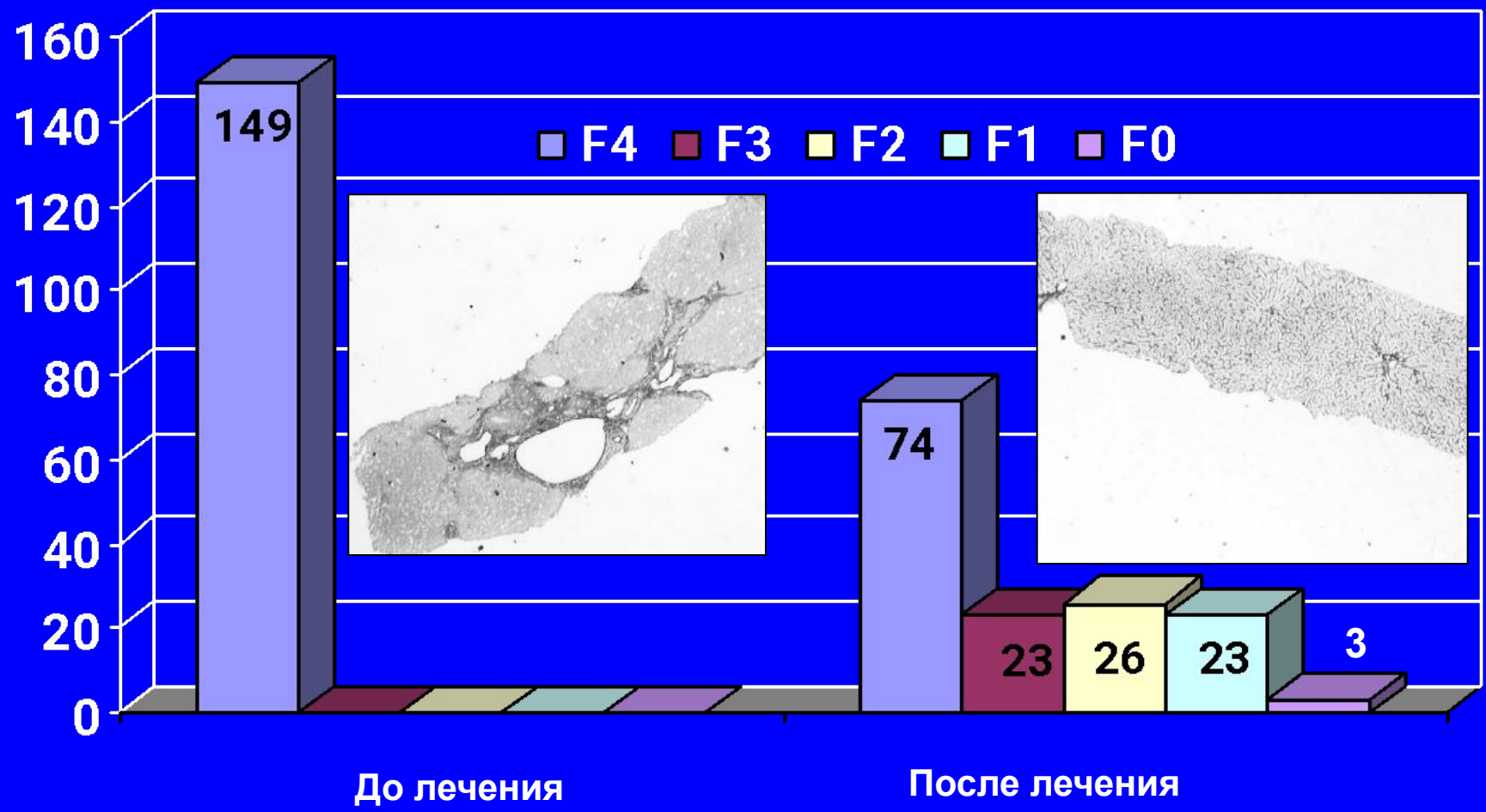
Лечение компенсированного цирроза печени



Эффективность ПВТ первичных больных компенсированным ЦП в исходе ХГС



Обратное развитие фиброза при ЦП в исходе ХГС у 49% больных при лечении Пег-ИФН- α_{2b} \pm рибавирином



Показания для трансплантации печени

(20 научных медицинских центров, финансируемых NIH)

Д.Бартлет. Д.Галлант «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2009-2010

- Количество CD4 лимфоцитов >100 кл /мкл при отсутствии оппортунистических заболеваний или
Количество CD4 лимфоцитов >200 кл /мкл при наличии в анамнезе вторичных заболеваний
- Концентрация РНК ВИЧ < 50 коп/мл
- Постоянный прием одной и той же схемы АРТ

Противопоказания к трансплантации печени:

- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- Криптоспоридиоз более 1 мес
- Лимфома ЦНС в анамнезе

Диагностика и мониторинг ГС у больных ВИЧ-инфекцией

- Определение наличия антител к ВГС в крови (через 1 – 5 мес после заражения) (мб ложноотрицательный результат при $CD4+ < 200$ кл/мкл)
- Выявление РНК ВГС в плазме (качественный вариант)
- Оценка состояния печени:

Степени выраженности фиброза («Фиброскан», биопсия печени, сывороточные маркеры)

Белково-синтетической функции печени (параметры свертываемости крови, уровни общего белка, альбумина, активность холинэстеразы)

УЗИ печени и уровень альфа-фетопротеина (АФП) каждые 6 мес при циррозе печени

Перед началом лечения

- Концентрация РНК ВГС в плазме,
- Генотип ВГС
- Биохимический анализ крови
- ТТГ, антитела к гормонам щитовидной железы

Препараты с доказанной эффективностью в лечении хронического гепатита С

- Интерферон- α 2a (Роферон)
- Интерферон- α 2b (Интрон А)
- **Пегилированный интерферон- α 2b (ПегИнтрон)**
- **Пегилированный интерферон- α 2a (Пегасис)**
- **Рибавирин (Ребетол, Copegus)**

Цели терапии

- Элиминация вируса гепатита С.
- Предотвращение прогрессирования фиброза печени.

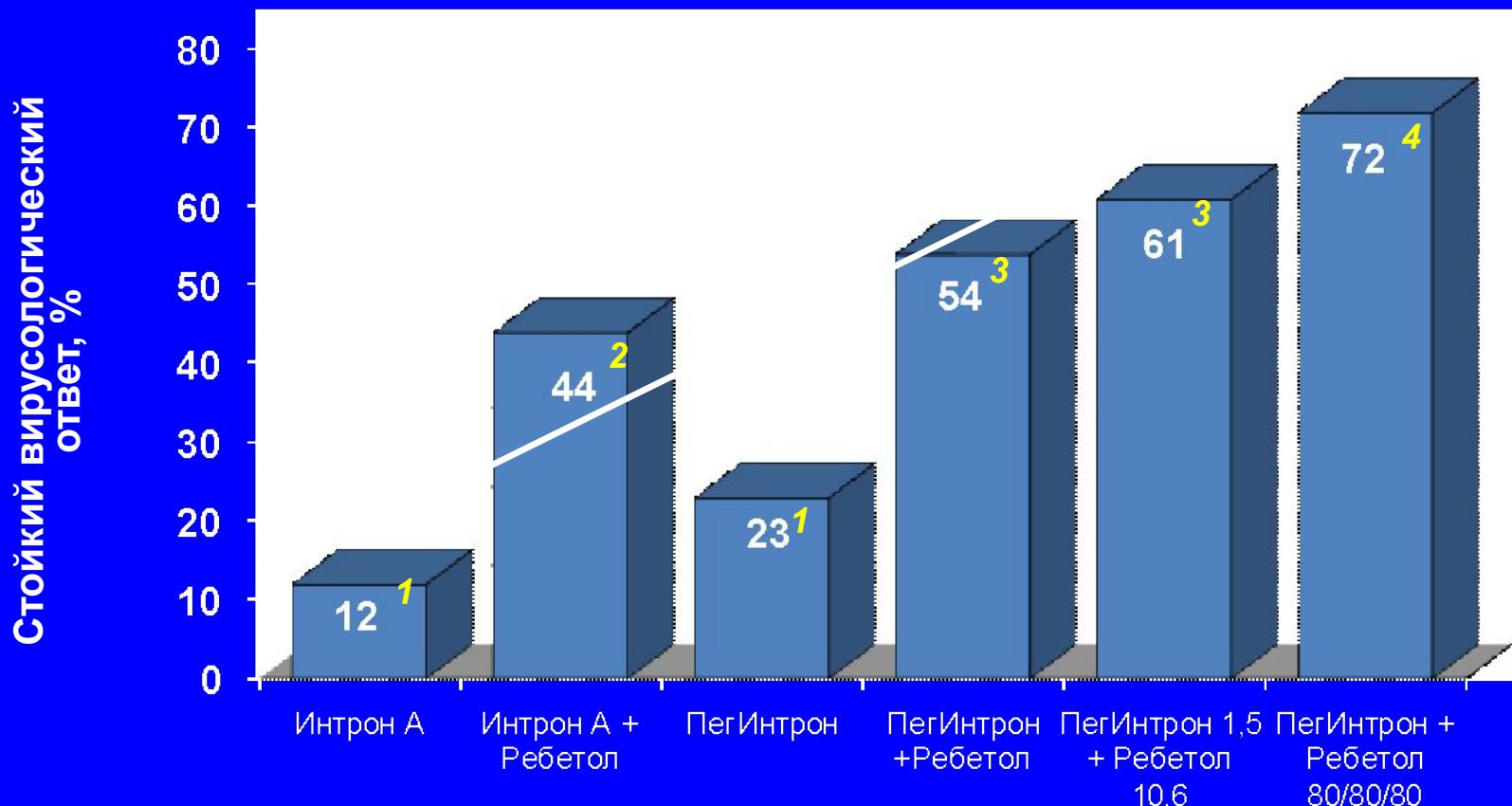
Первичная цель противовирусной терапии

Эрадикация HCV-инфекции

	n	Период наблюдения	Долгосрочный вирусологический ответ
Swain	901	≤5 лет	99.2%
Formann	187	29 нед (12 – 172)	100%
Manns	366	248 нед	99%

Swain et al, AASLD 2005: Hepatology 2005; 42 (4. Suppl. 1): 646A
Formann et al, Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 507-11
Manns et al, J Hepatol 2008; 48(S2): S300

Стойкий ответ при различных режимах лечения хронического гепатита С



¹ Lindsay K.L. et al. *Hepatology*, 2001; 34: 395-403

² McHutchinson J.G. et al. *N.Engl.J.Med.*, 1998; 339: 1485-1492

² Poynard T. et al. *Lancet*, 1998; 352: 1426-1432

³ Manns M.P. et al. *Lancet*, 2001; 358: 958-965

⁴ McHutchinson J.G. et al. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1061-1069

ХГС у ВИЧ-инфицированных целесообразно лечить пегилированными интерферонами и рибавирином в дозе, рассчитанной по массе тела.

Пегасис 180 мкг/неделю

- **ПегИнтрон 1,5 мкг/кг (1 р/нед).**
Выпускается в дозах 50, 80, 100, 120, 150 мкг.

Возможность модификации дозы пегинтерферона – один из независимых факторов достижения УВО (*M.Laguno et al., 2004*)

- **Оптимальная доза рибавирина для пациентов – 15 мг/кг/сут.**
Минимальная доза – 10,6 мг/кг/сут
 - **(1000 мг\сут при массе менее 75 кг и 1200 мг\сут при массе более 75 кг)**
(при массе более 95 кг до 1400 мг/сут).
- (Российские рекомендации, 2009: < 50 кг - 800 мг/сут (400 мг утром и 400 мг вечером); 50-75 кг - 1000 мг/сут (400 мг и 600 мг); > 75 кг - 1200 мг/сут (по 600 мг и 600 мг)**

Доза рибавирина имеет ключевое значение для эффективности противовирусной терапии

Vincent Soriano, Massimo Puoti, Mark Sulkowski et al AIDS 2007 1073-1089
J.Mallolas, M.Laguno Expert. Rev. Antiinfect. Ther., 2008,6, 281-289

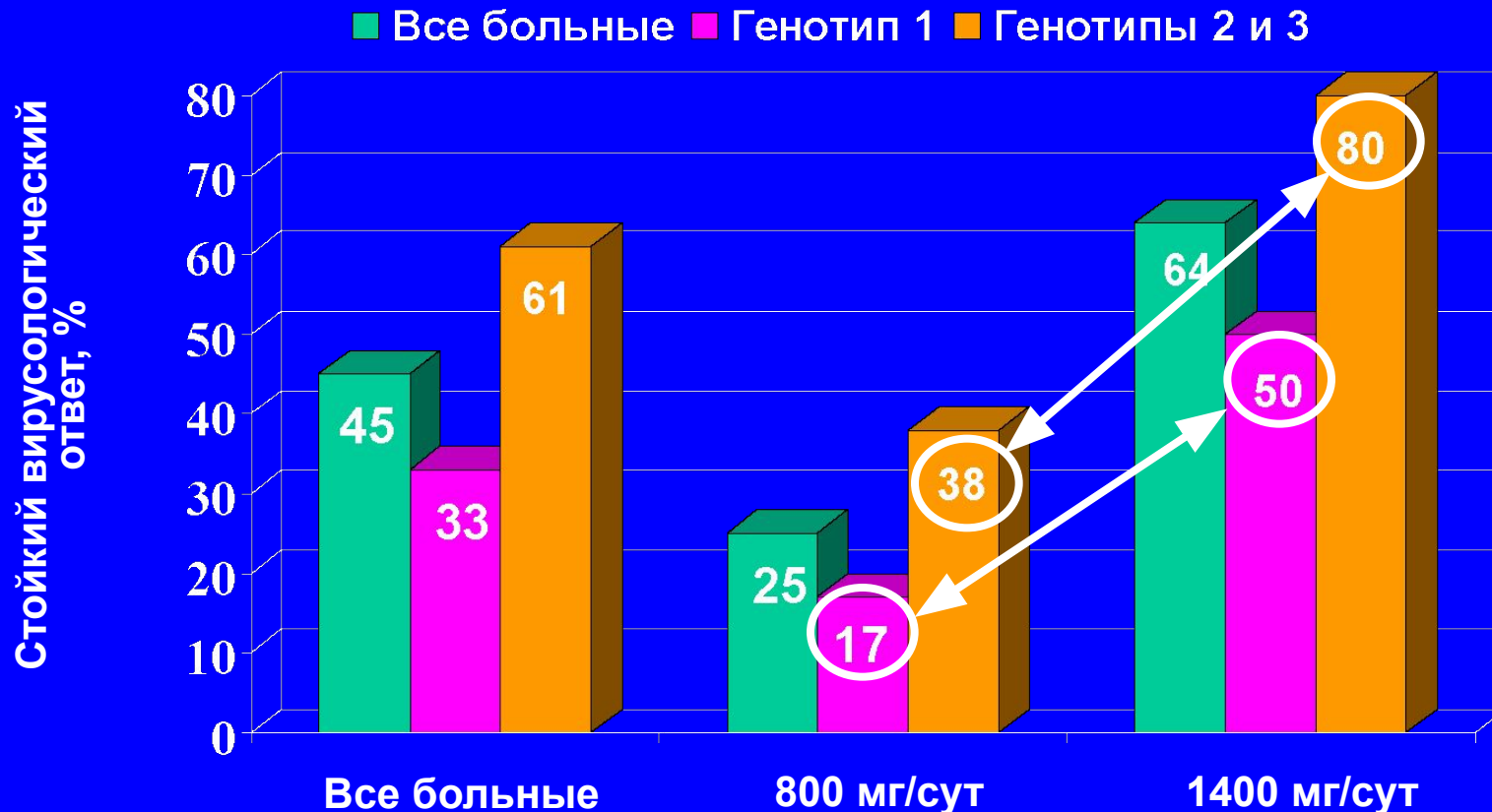
Индивидуальный подбор доз ПегИнтрона и Ребетола с учетом массы тела

Масса тела, кг	Доза ПегИнтрона, мкг/нед	Доза Ребетола, мг/сут
< 65	80 -100	800
65 – 85	100 - 120	1000
85 - 105	120 - 150	1200
> 105	150	1400

Частота СВО у больных с массой тела ≥ 125 кг

Исследование WIN-R:

Пег-ИФН- α_{2b} 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800 против 1400 мг/сут, n=42



Средняя масса – 132,5 кг
Средний ИМТ – 41,5 кг/м²

I.M. Jacobson et al. AASLD 2006, abstract 369

Каноны противовирусной терапии хронического гепатита С - 2010

Немодифицируемые прогностические факторы
формирования стойкого вирусологического
ответа

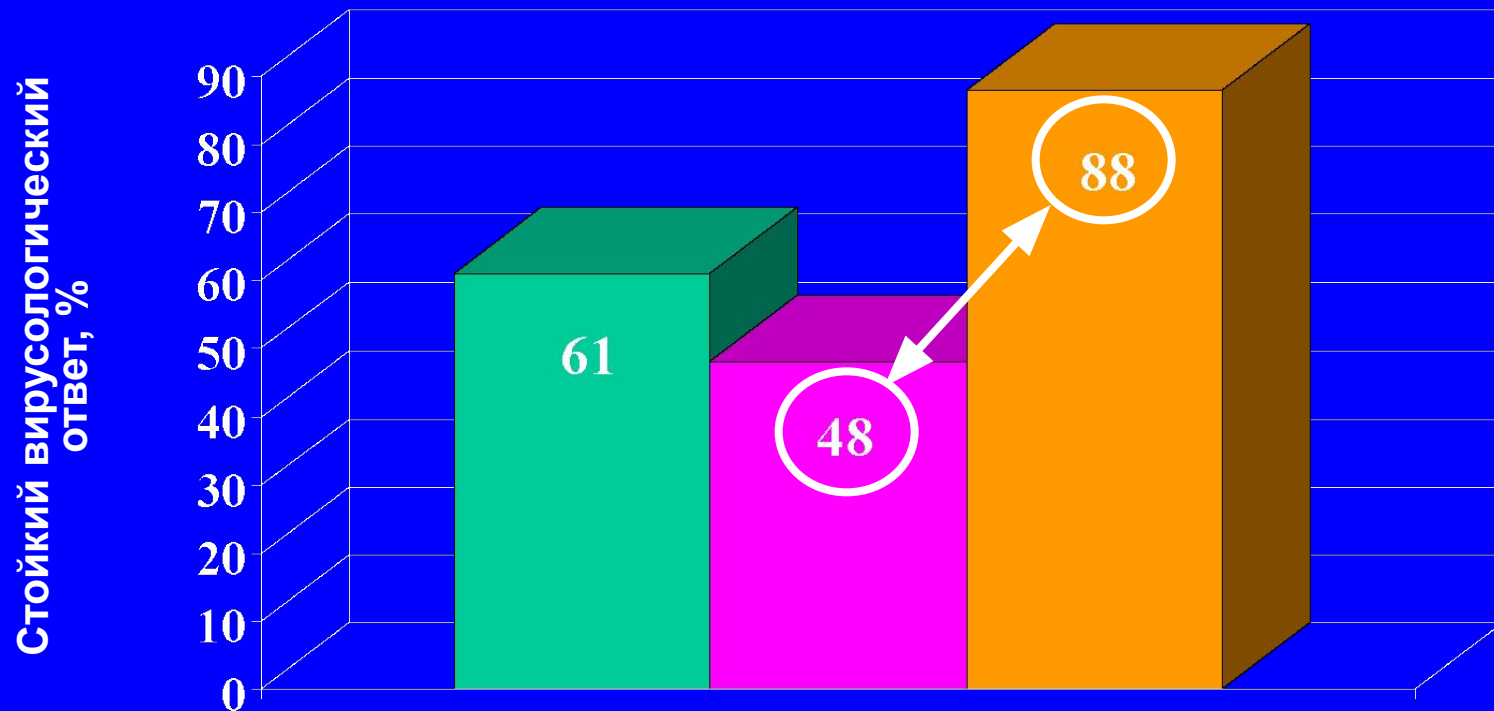
Факторы вируса

- Генетическая гетерогенность (генотип HCV)
- Вирусная нагрузка
- Мутации NS5-гена HCV
- ...

Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса - **генотип**

■ Все генотипы ■ Генотип 1 ■ Генотипы 2 или 3



ПегИнтрон (1,5 мкг/кг/нед) + Ребетол (>10,6 мг/кг/сут)

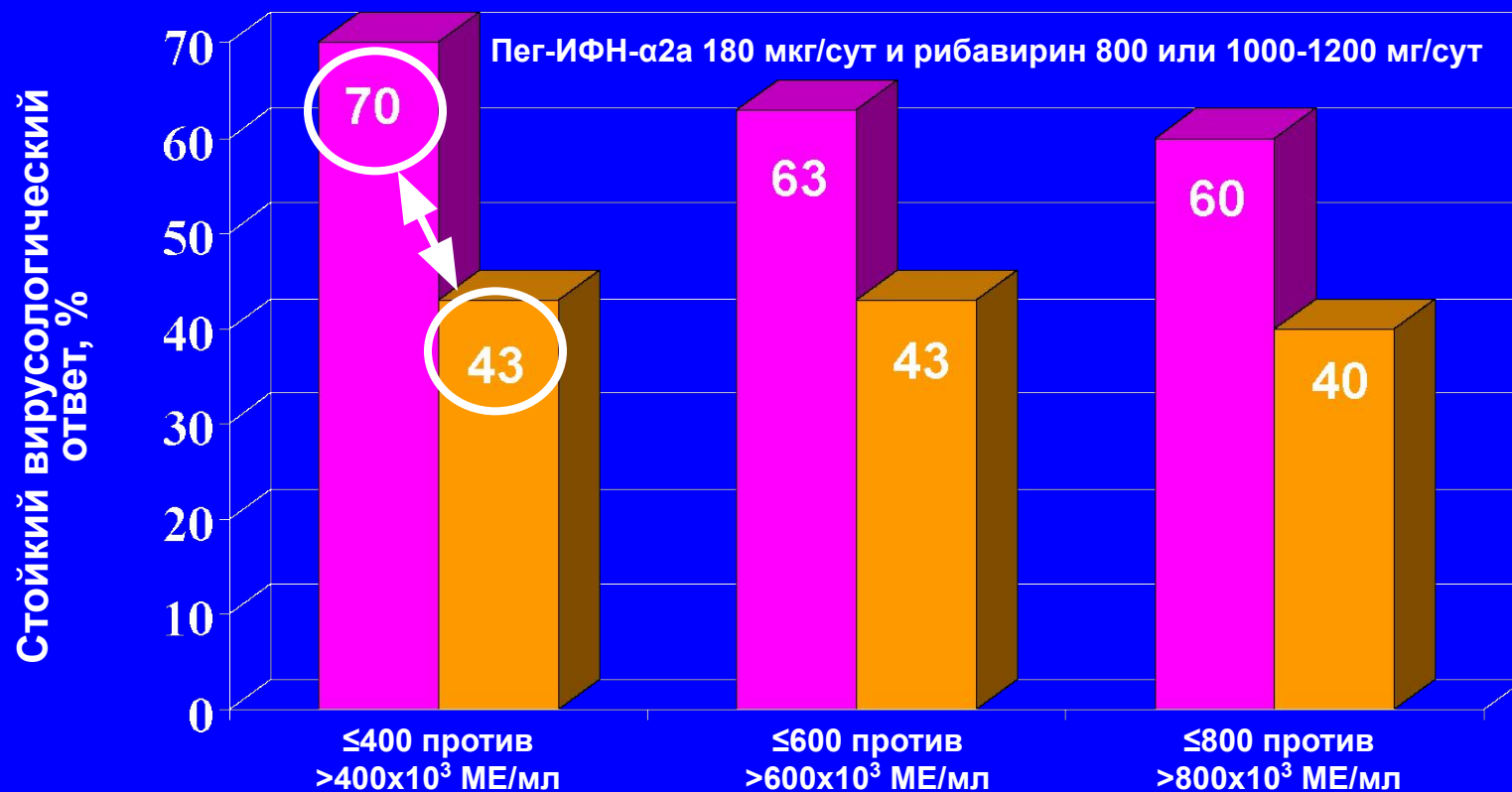
Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса – вирусная нагрузка

Низкая нагрузка	Высокая нагрузка
$\leq 2\,000\,000$ копий/мл	$> 2\,000\,000$ копий/мл
$\leq 800\,000$ МЕ/мл	$> 800\,000$ МЕ/мл
$\leq 600\,000$ МЕ/мл	$> 600\,000$ МЕ/мл
$\leq 400\,000$ МЕ/мл	$> 400\,000$ МЕ/мл

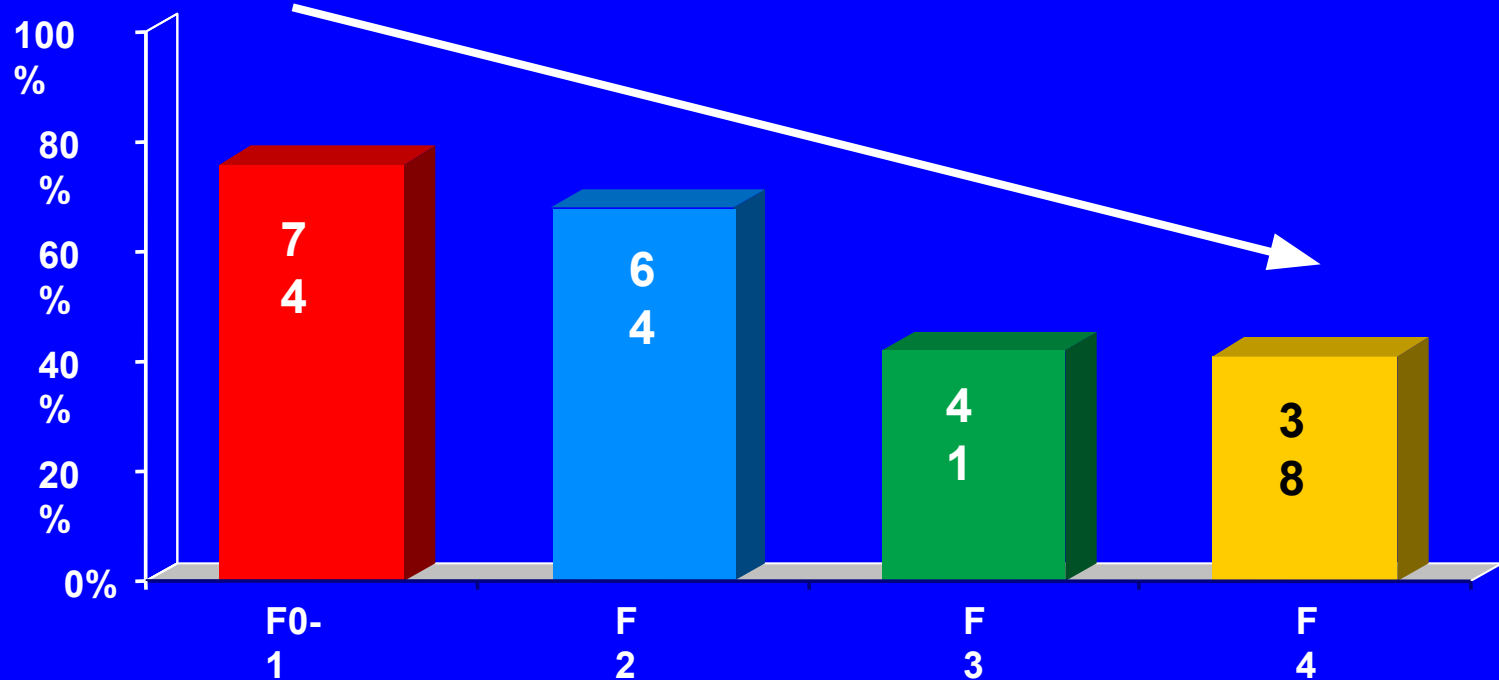
Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса – вирусная нагрузка



Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы хозяина – степень фиброза



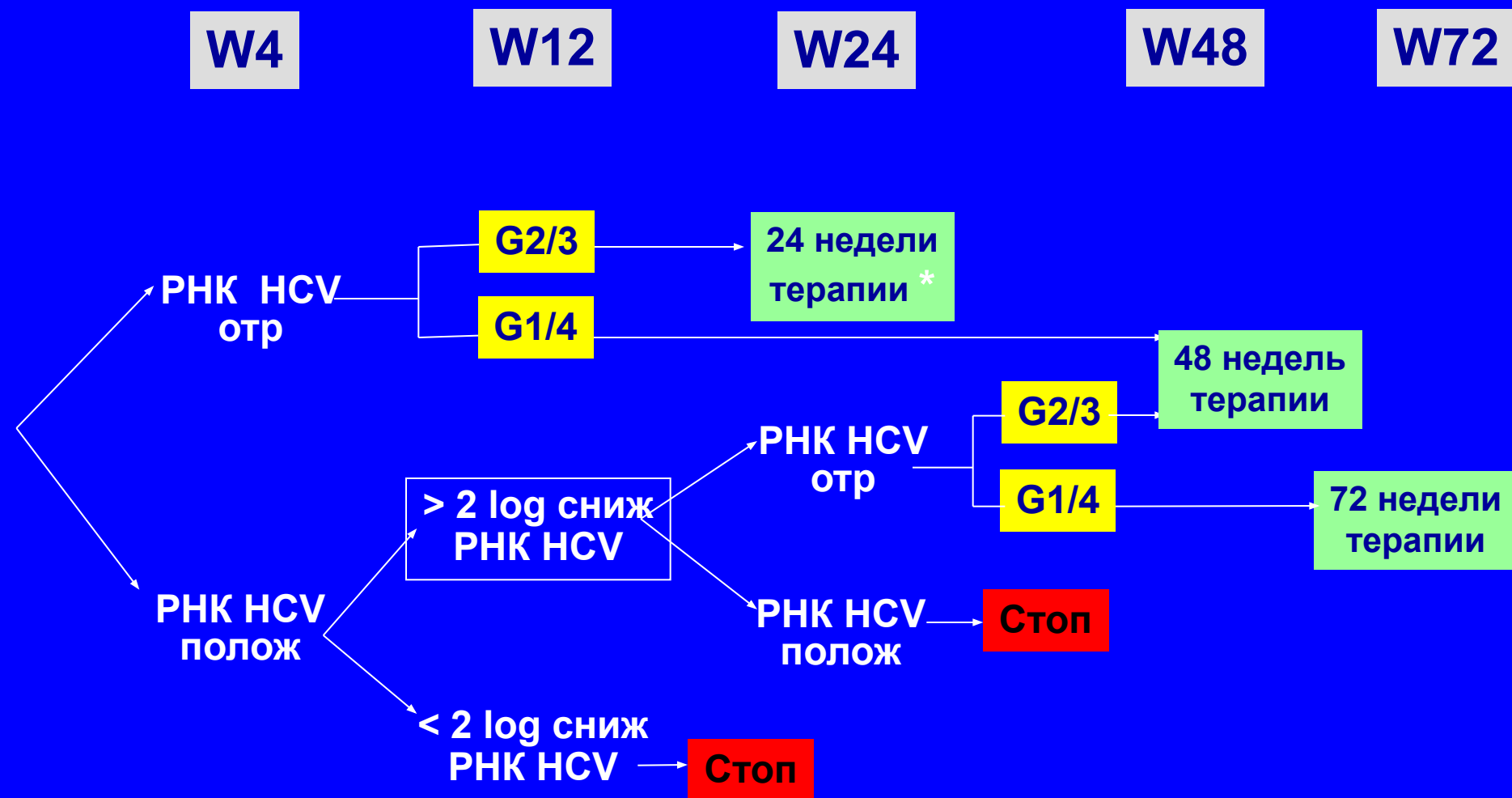
POWeR (PegIntron prospective Optimal Weight-based Dosing Response):
ПегИнтрон (1,5 мкг/кг/нед) + Ребетол (800-1200 мг/сут), n=1038

Каноны противовирусной терапии хронического гепатита С - 2010

Этапы пути к излечению хронического гепатита С при инфицировании 1 генотипом HCV



Оптимальная продолжительность терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией



* Для пациентов с исходно низкой вирусной нагрузкой ($< 4 \times 10^5$ МЕ/л) и минимальным фиброзом печени

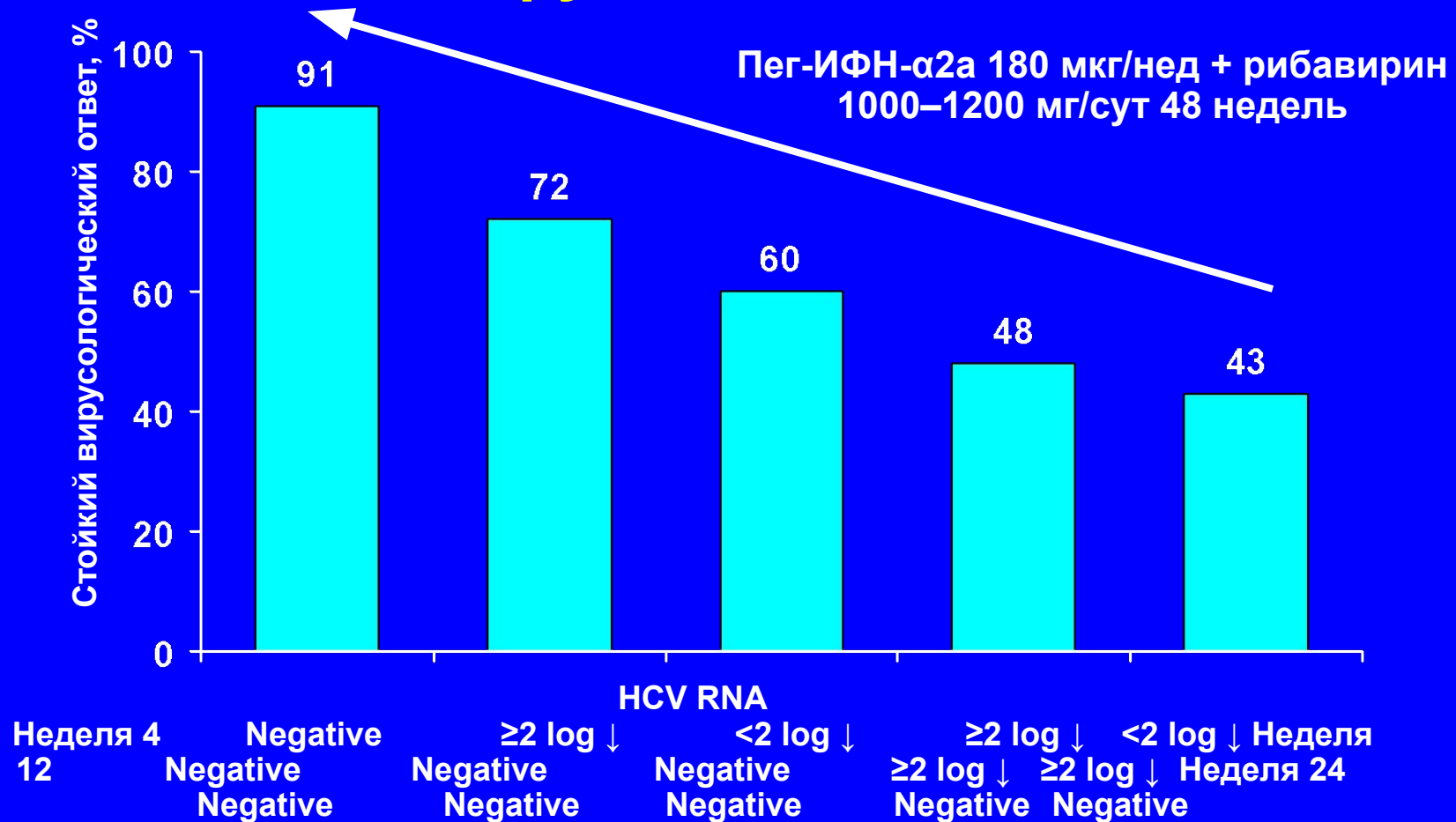
Рекомендации по длительности лечения ХГС пегинтерфероном в сочетании с рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией

- **24 недели**
 - 2 или 3 генотип ВГС,
 - исходно низкая вирусемия ($< 400\ 000$ МЕ/л),
 - наличие быстрого вирусологического ответа на 4 неделе терапии
 - минимальный фиброз (отсутствие цирроза)
- **48 недель**
 - 1 или 4 генотип ВГС,
 - высокая вирусемия,
 - отсутствие БВО на 4 неделе терапии
 - наличие выраженного фиброза
- **72 недели**
 - 1 или 4 генотип при отсутствии БВО и наличии РВО (12 неделя)

V. Soriano, Massimo Puoti, Mark Sulkowski et al AIDS 2007 1073-1089

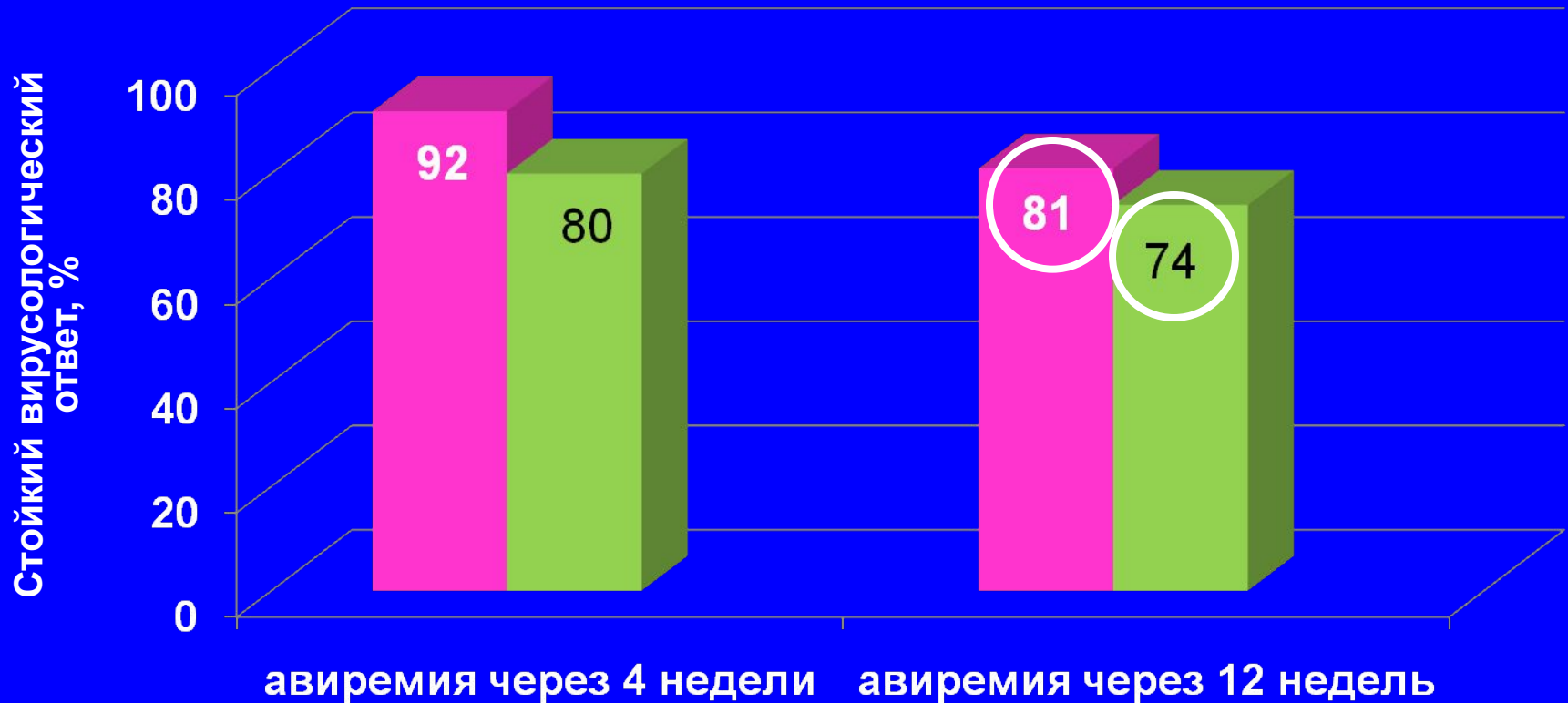
V. Soriano, 9 Congress on Drug Therapy in HIV infection, KL2, 2008

Зависимость частоты СВО от динамики вирусной нагрузки



Результаты исследования IDEAL (предсказуемость результатов лечения)

- Пег-ИФН-а2b 1,5 мкг/кг/нед + рифа 800-1400 мг/сут
- Пег-ИФН-а2а 180 мкг/нед + рифа 1000-1200 мг/сут



- Снижение концентрации РНК HCV менее чем на **1 log₁₀ через 4 недели** от начала терапии или отсутствие РВО (снижение вирусной нагрузки менее, чем на **2 log₁₀ через 12** недель лечения) предсказывает неэффективность противовирусной терапии с точностью до 100%.
- Возможность ранней оценки вероятности ответа на лечение имеет особое значение для пациентов с коинфекцией, которые часто получают антиретровирусные препараты, что в ряде случаев приводит к усилению токсичности терапии. При отсутствии РВО неэффективное лечение прекращается, что дает возможность избежать необоснованных нежелательных явлений и затрат. Высокое предсказательное значение БВО и РВО способствует повышению приверженности к лечению.

Лечение ХГС у больных ВИЧ-инфекцией ПегИФН и RBV

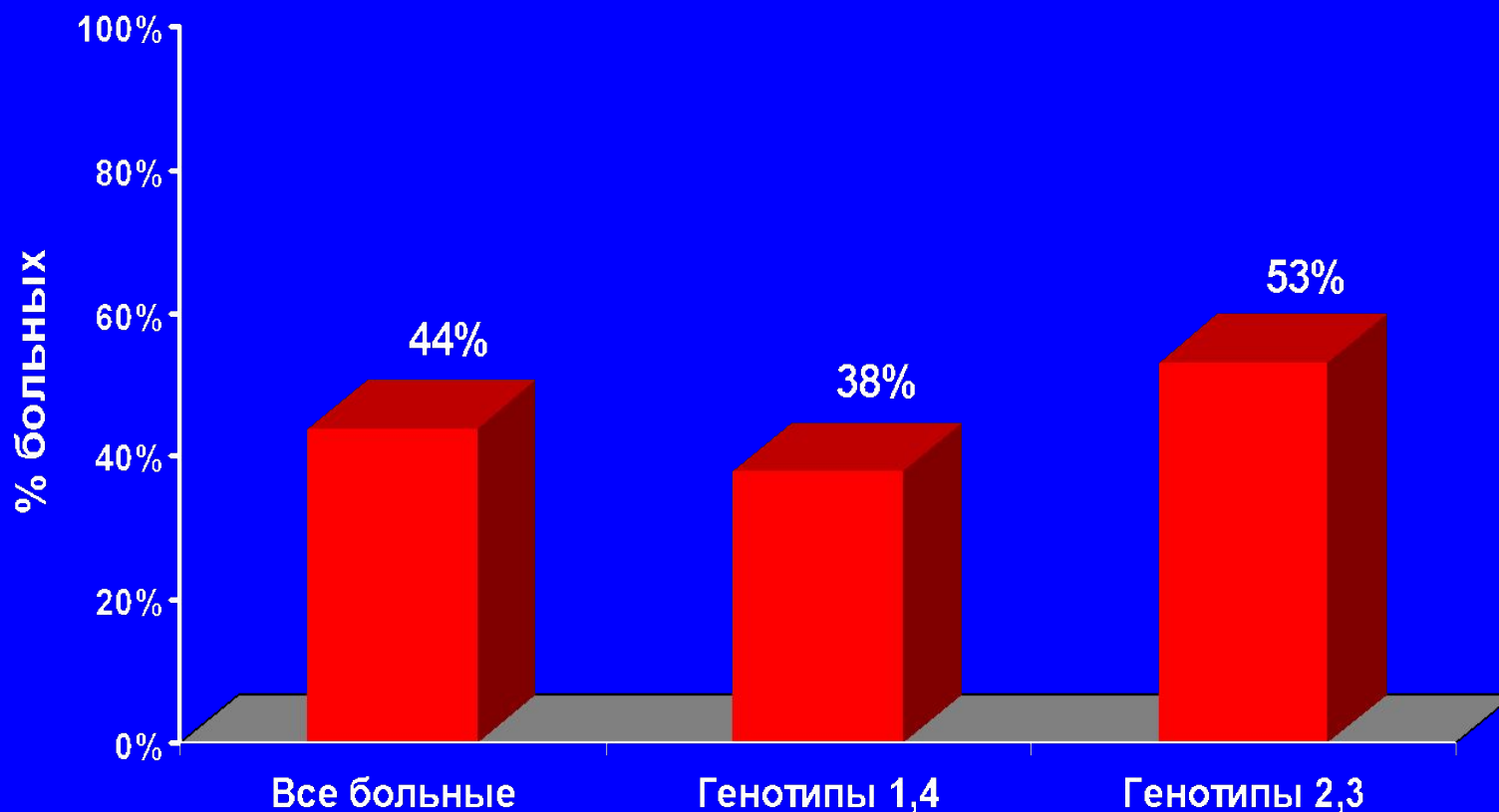
Лечение и исходы (n)	APRICOT (289)	RIBAVIC (205)	ACTG 5071 (66)	PRESCO (389)	Laguno M. (52)	ММСУ (Максимов) (50)
Тип ПегИФН	Alfa-2a	Alfa-2b	Alfa-2a	Alfa-2a	Alfa-2b	Alfa-2a
RBV дозы (мг/д)	800	800	600→1000	1000-1200	800-1200	800-1200
Длительность терапии (нед.)	48	48	48	24-72	24-48	48
Фиброз 3/4	16%	40%	НД		40%	F2-F3 39%
Цирроз печени	15%	18%	11%	8.7%		0%
НСV ген 1/4	67%	69%	77%	61%	63%	50%
Медиана CD4+ (кл/мкл)	520	525	492	546	560	555
ВААРТ	84%	82%	85%	74%	88%	0%
УВО (ИТТ)	40%	27%	27%	49.6%	38%	60%

*Nunez M, et al. 14th CROI, 2007, Poster 899 ; M. Laguno et al., AIDS, 2004, V. 18, №13, 27-36
Максимов С.Л., Иванова Л.М., Кравченко А.В. и соавт., Тер.архив, 2007, Т79, №11, С.40-44.*

Laguno (2004): УВО на ПегИнтрон + RBV сопоставим с таковым у больных с моноинфекции

Недел
я 72

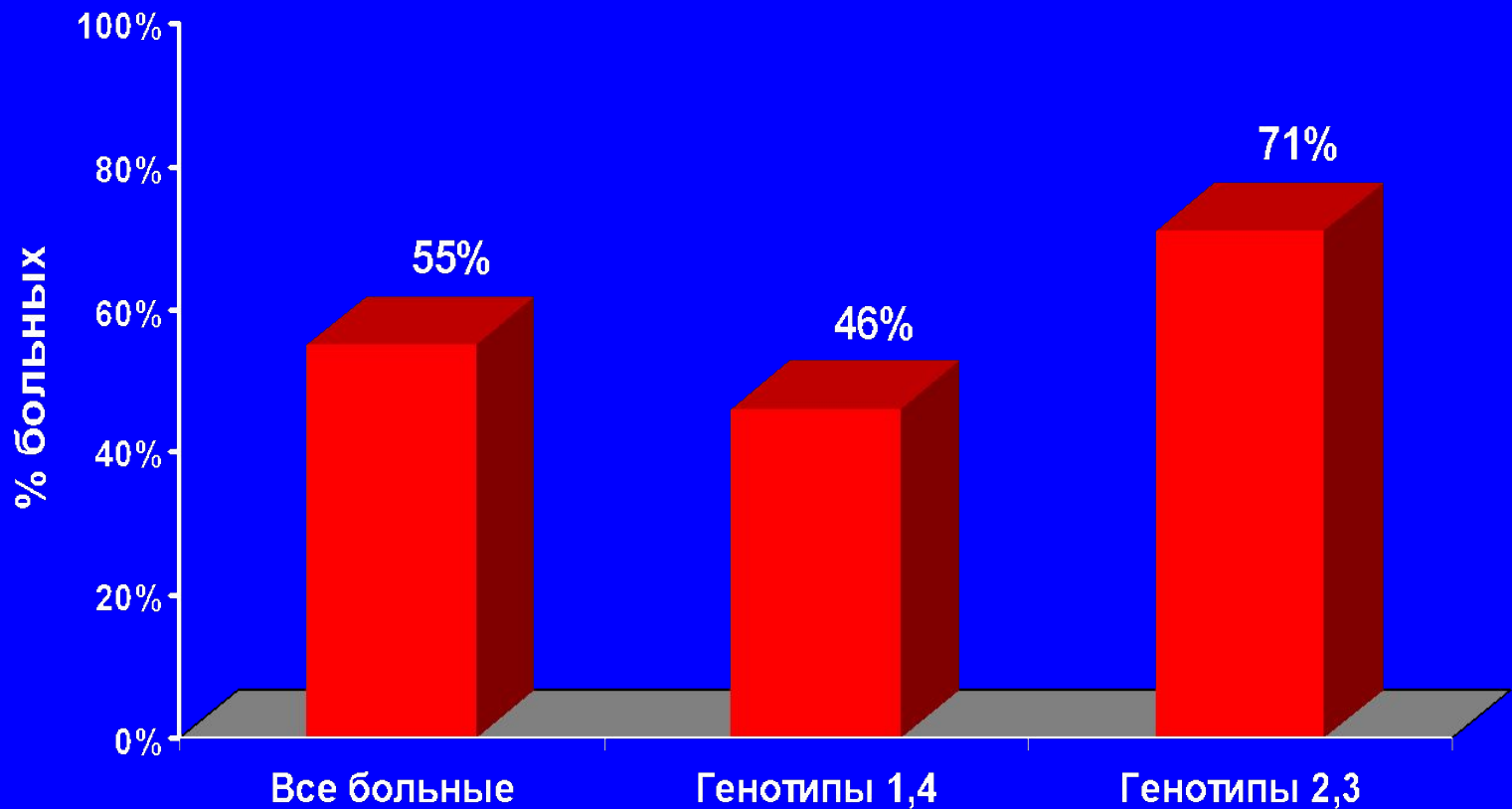
ПЭГ-ИФН альфа-2b (100-150 мкг/нед) + RBV (800-1200 мг/сут) (n=95)



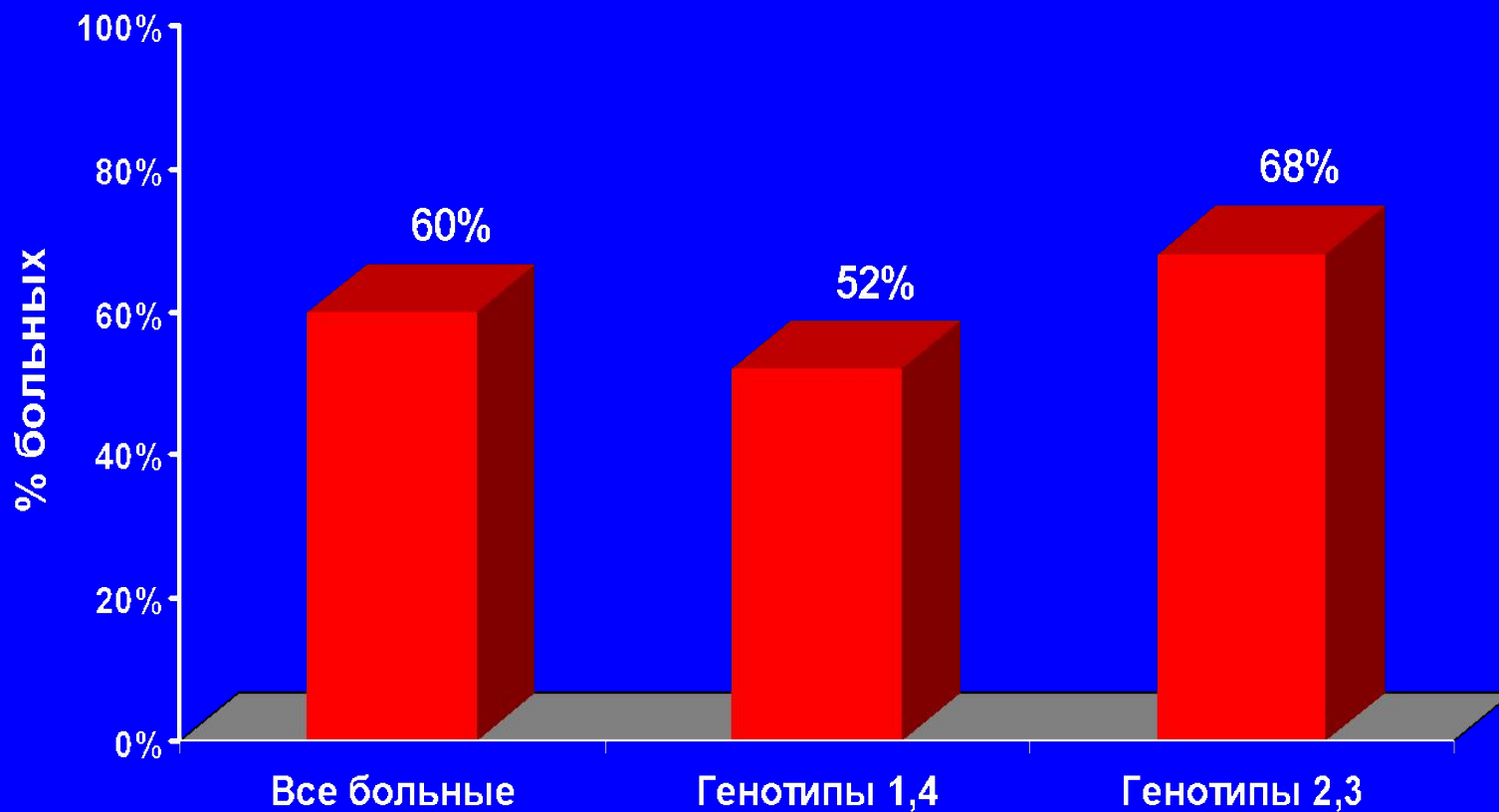
Crespo (2006): частота УВО на терапии ПегИнтрон + RBV

Неделя 7
2

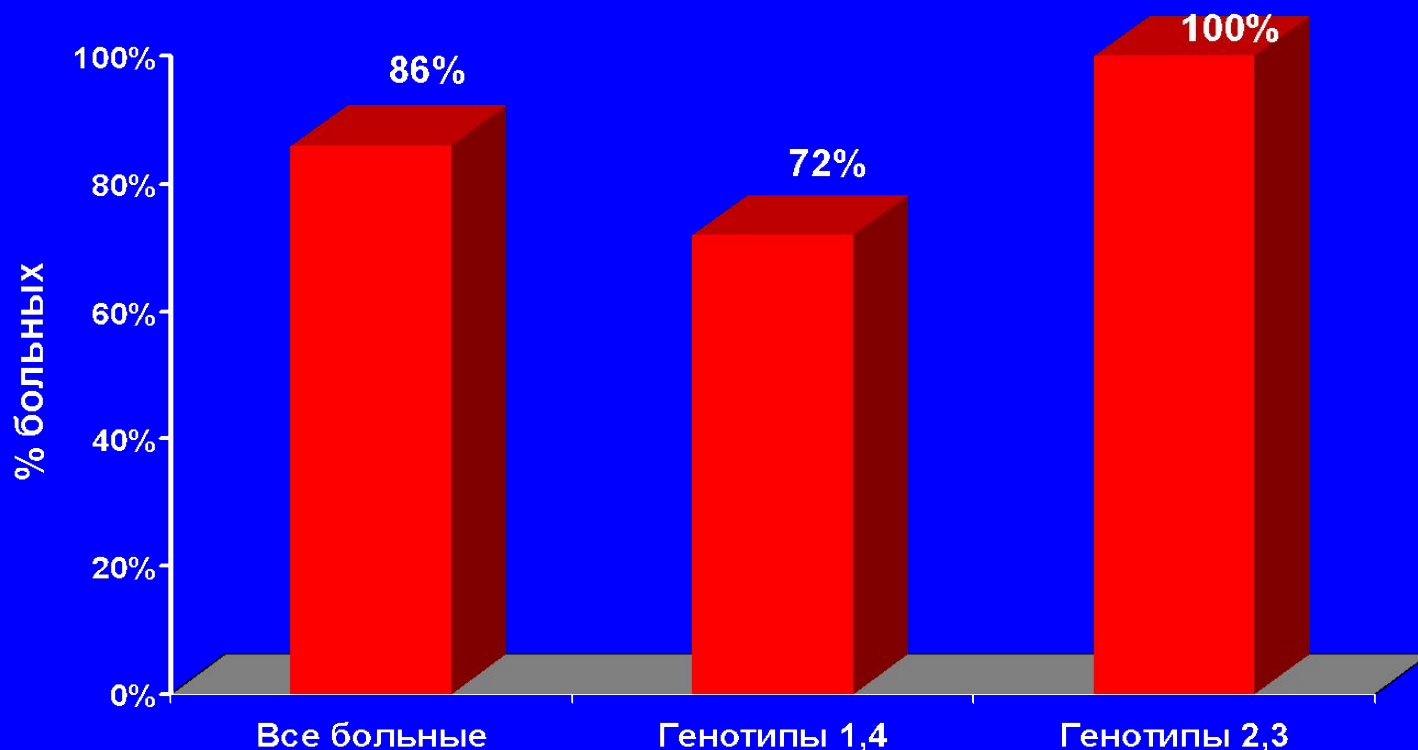
ПЭГ-ИФН альфа-2b (1.5 мкг/кг/нед) + RBV (800 мг/сут) (n=95)



Частота УВО при терапии Пег-ИФН и + RBV среди всех ВИЧ-инфицированных больных с ХГС, включенных в протокол исследования (Максимов С.Л., Иванова Л.М. и др., 2007)



Частота УВО при терапии П-ИФН и + RBV у ВИЧ-инфицированных больных ХГС (полностью выполнивших протокол)



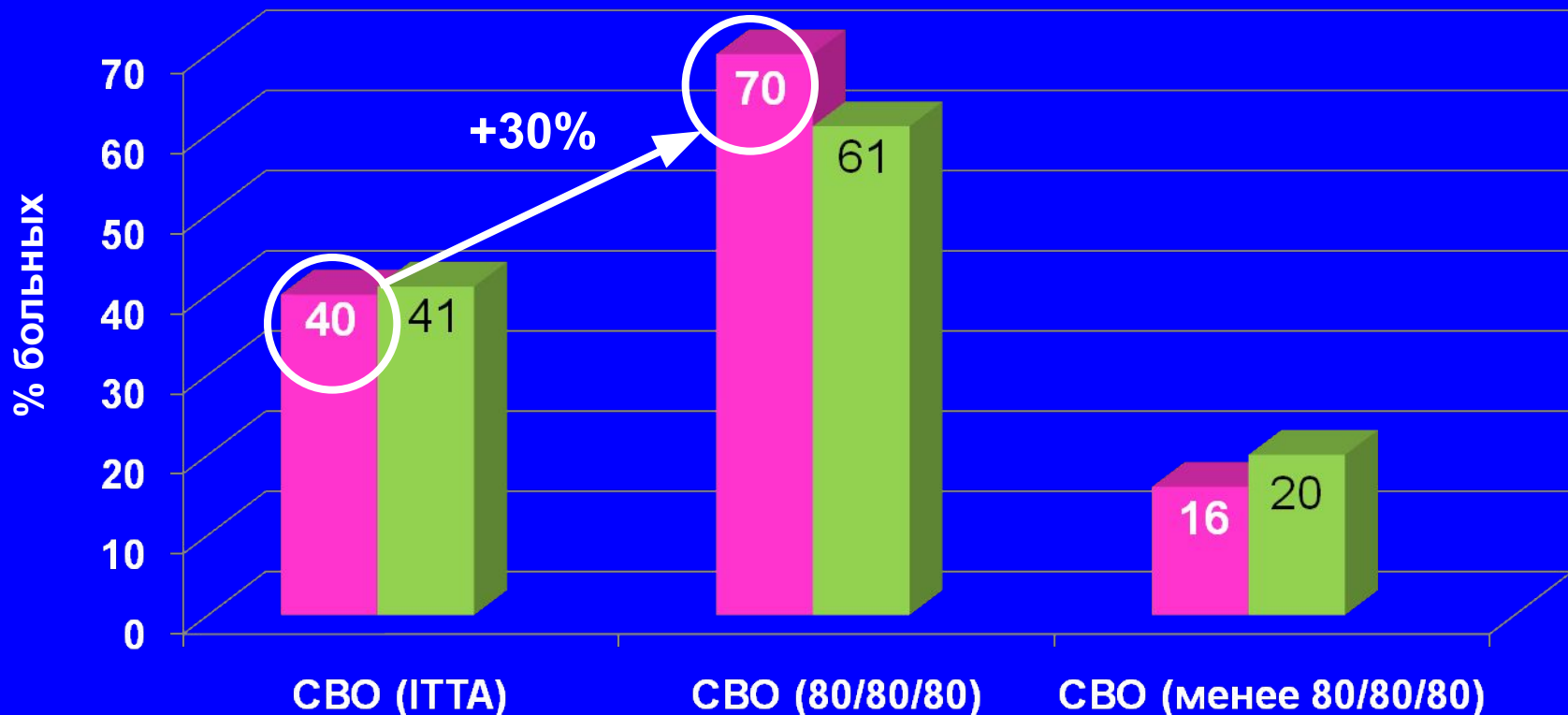
- У больных, инфицированных как ВИЧ, так ВГС, **ранняя** терапия ХГС (лечение ГС на **ранних** стадиях ВИЧ-инфекции) имеет принципиальное значение.
- Лечение ГС у ВИЧ-инфицированного пациента проводится до назначения ВААРТ (при количестве CD4-лимфоцитов $> 350 - 500$ кл/мкл).

ВИЧ-инфекция и гепатит С

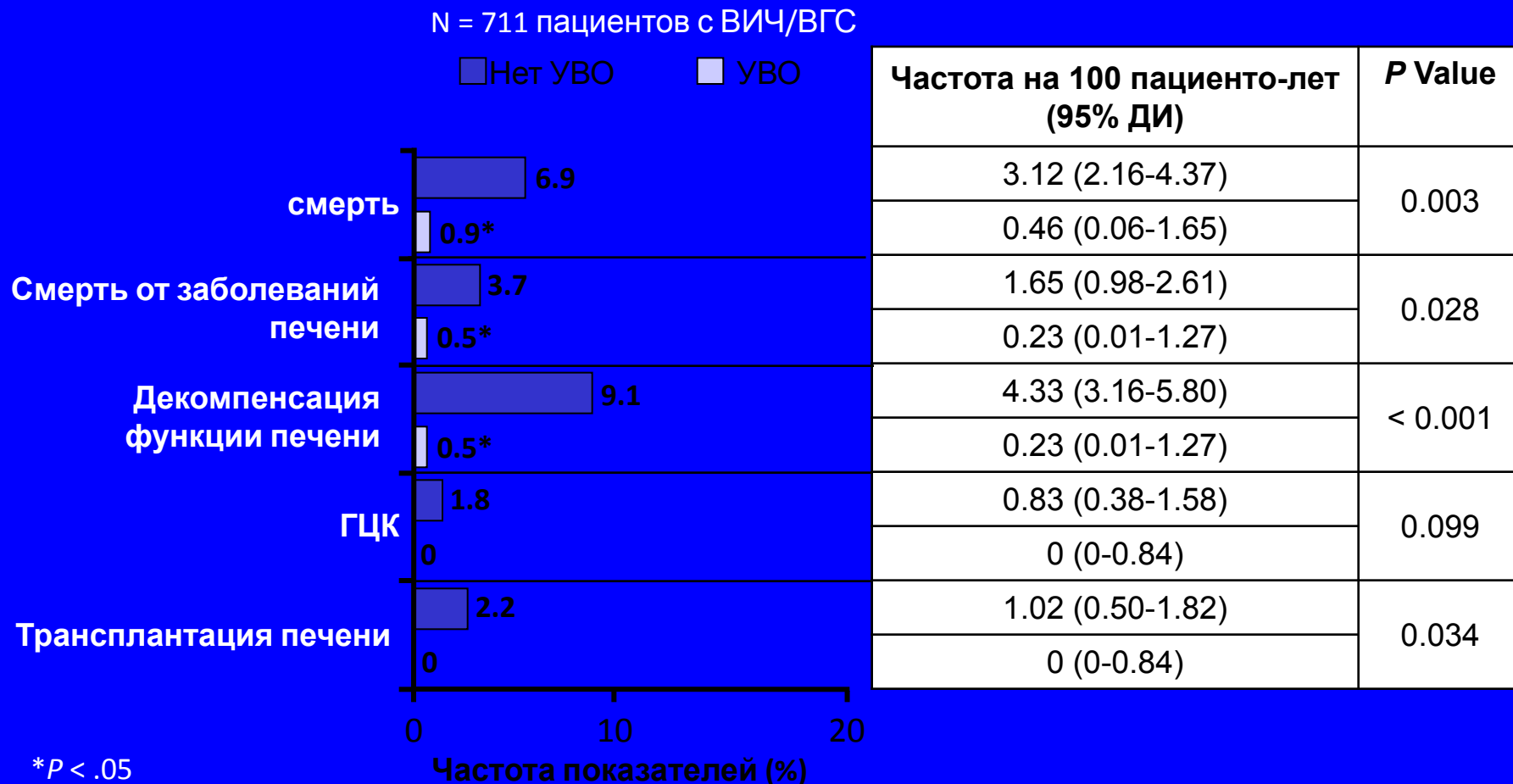
- **Соблюдение доз препаратов и длительности терапии гепатита С для ВИЧ-инфицированных больных имеет особое значение.**

Результаты исследования IDEAL (приверженность – 80/80/80)

- Пег-ИФН-а2b 1,5 мкг/кг/нед + рифа 800-1400 мг/сут
- Пег-ИФН-а2a 180 мкг/нед + рифа 1000-1200 мг/сут



Когорта GESIDA : УВО уменьшает риск декомпенсации функции печени и смерти на фоне коинфекции ВИЧ/ХГ-С



Показатели, свидетельствующие о возможности достижения УВО при терапии ХГС

- Пациенты с 2 и 3 генотипом ВГС
- Отсутствие цирроза (низкая степень выраженности фиброза)
- Возраст моложе 40 (50) лет
- Высокий уровень АЛТ (> 3 ВГН)
- Низкий уровень РНК HCV $< 400\ 000$ МЕ/мл
- Нормальная степень активности гамма-глутамилтрансферазы
- Индекс массы тела

- Число CD4 (+) клеток более 500/мкл
- Концентрация РНК ВИЧ в плазме менее 10 000 копий/мл
- Стабильное течение ВИЧ-инфекции
- Отсутствие употребления алкоголя

*Европейские рекомендации по терапии и ведению пациентов с ВИЧ и ХГС, J. Hepatology 42(5): 615 - 624. May 2005.
C.Hoffmann, J.Rockstroh, 2010*

Влияние генотипа *IL 28B* на ранний и устойчивый вирусологические ответы у ранее не леченных больных хроническим гепатитом С

- **Полиморфизм в гене *IL 28B*:**
- **Обследованы и находились на лечении 666 б-х**
- **У больных с генотипом С/С – БВО в 56,7% сл.,**
- **С/Т – 36,7%, Т/Т – 6,7%**

- **Соответственно, у больных с БВО чаще наступал УВО (92,7%), чем без БВО (46,2%).**

- **Носительство аллеля Т не влияло на вероятность УВО у больных, зараженных ВГС 2, 3 или 4 генотипов.**

A. Stattermayer et al. Cl Gastroent and Hepat, 2011, 9, 344-350

Наблюдение за состоянием больного в процессе терапии ХГС

- Клинический осмотр: каждые 2 недели 1 месяц, далее не реже 1 раза в 4 недели
- Клинический анализ крови и определение активности трансаминаз: каждые 2 – 4 недели первые 3 мес терапии, далее каждые 4 – 12 недель
- Определение показателей функции щитовидной железы: каждые 12 недель
- Определение иммунного статуса: каждые 12 недель
- Определение уровня инсулина и глюкозы (каждые 4 – 12 недель)
- Определение уровня лактата (при приеме ставудина): каждые 4 недели
- Определение концентрации РНК ВГС: 4, 12, 24, 48 недель лечения

Наиболее частые нежелательные явления ПВТ ХГС ИФН- α и рибавирином и Пег-ИФН- α и рибавирином

Нежелательные явления	Частота, %	
	ПегИФН- α + рибавирин	ИФН- α + рибавирин
Общая слабость	50-64	60
Головная боль	50-62	58
Гипертермия (лихорадка)	43-56	33
Миалгии	42-56	50
Ознобы	24-48	41
Алопеция	28-36	32
Артралгии	27-35	28
Депрессия	21 (α 2a) и 34 (α 2b)	34
Анорексия	14-32	27
Снижение массы тела	29	20
Дерматит	16-21	23
Анемия	12-22	13
Нейтропения	17-20	8
Тромбоцитопения	3-6	1

Тщательный мониторинг и коррекция побочных эффектов при терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

- Прекращение лечения по причине развития НЯ – 15 – 17% случаев (*Mallolas, M.Laguno, 2008*).
- Причины модификации дозы препаратов:
 - гриппоподобный синдром (13 - 42% случаев),
 - нейтропения (500 – 750/мкл) (5 - 13%),
 - анемия (85 – 100 г/л) (1 - 12%),
 - тромбоцитопения (25 000 – 50 000/мкл) (5 –6%)

Модификация доз препаратов – независимый предиктор более высокой частоты УВО (меньшая частота прекращения терапии благодаря более адекватному подбору доз)

Частота гематологических нарушений у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получающих лечение ХГС

- Нейтропения (500-750/мкл) – 5-13%
- Анемия (85-100 г/л) – 1-13%
- Тромбоцитопения (25 000-50 000/мкл) – 5-6%

Два пути продолжения лечения

```
graph TD; A[Два пути продолжения лечения] --> B[применение гемопоэтических факторов]; A --> C[коррекция доз ПЕГ-ИФН и РБВ];
```

применение
гемопоэтических факторов

коррекция доз ПЕГ-ИФН и
РБВ

Уменьшение дозы рибавирина увеличивает риск рецидива

- Доза пегИФН может быть снижена не ранее 12 недель без увеличения риска рецидива.
- Поддержание как можно более высокой дозы рибавирина (≥ 12 мг/кг/день) в течение всего периода лечения минимизирует рецидивы.
- Снижение дозы рибавирина ассоциируется с постепенным увеличением риска рецидива с 11% до 60%

Тщательный мониторинг и коррекция побочных эффектов при терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией

- Частый лабораторный контроль
- Стимуляторы нейтропоза (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) Филграстим (Нейпоген) в дозе 300 – 480 мг (1 флакон) в сутки (1 – 5 введений)
- Стимуляторы эритропоза (эритропоэтин- α в дозе 10 000 МЕ через день (40 000 МЕ в неделю)
- Коррекция депрессии (ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, пароксетин) или трициклические антидепрессанты – все в начальной дозе 20 мг/сут; доксепин начальная доза 50 мг/сут

Гематологические показатели	Уменьшение дозы Пег-ИФН – α на 50%	Прекращение лечения
Лейкоциты	< 1500/мкл	< 1000/мкл
Нейтрофилы	< 750/мкл	< 500/мкл
Тромбоциты	< 50000/мкл	< 25000/мкл

- Миелосупрессия при противовирусной терапии
- Интерферон-индуцированная депрессия

Динамика изменения CD+4 лимфоцитов

(Максимов С.Л., Иванова Л.М. и др., 2007)

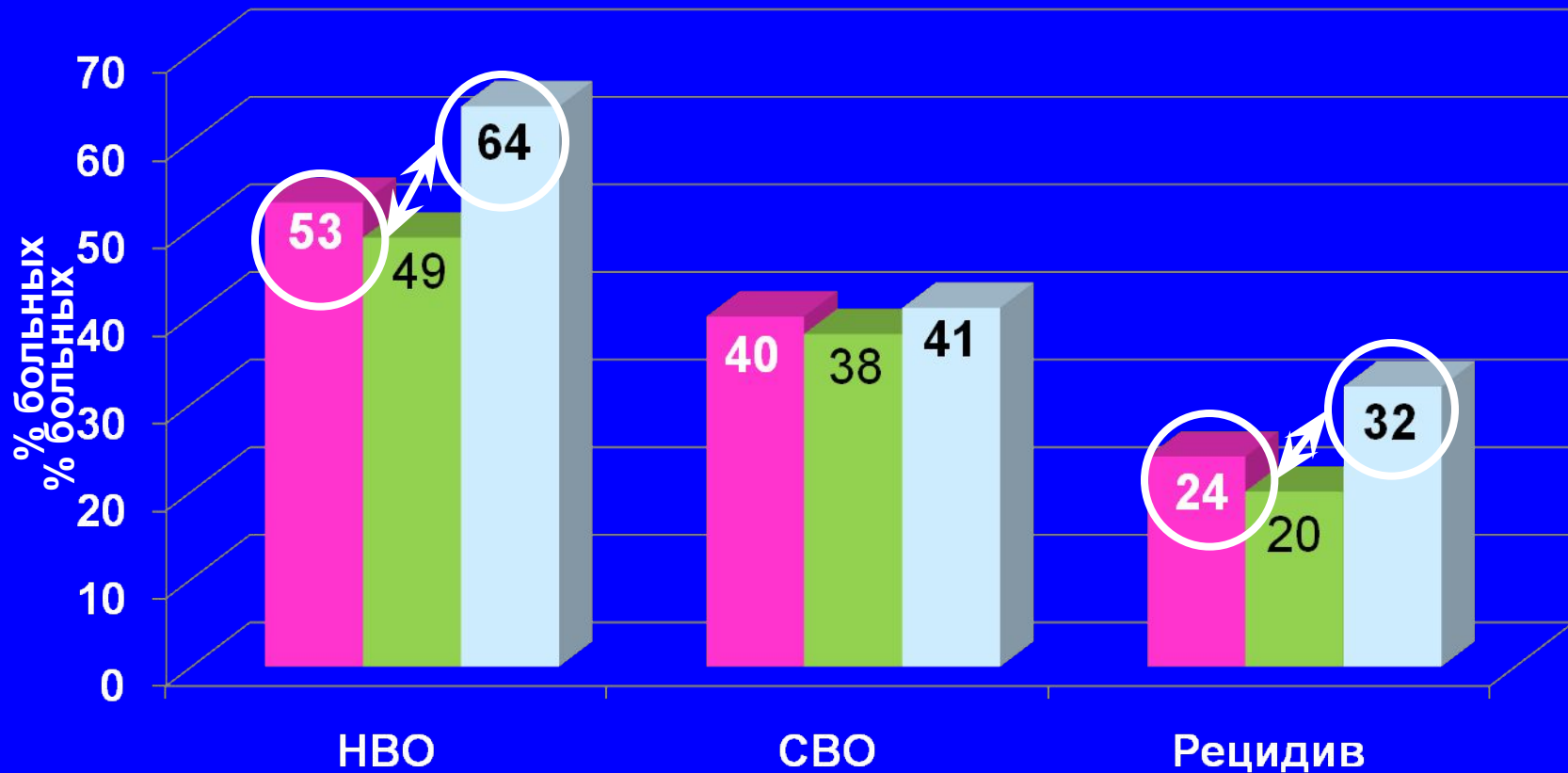
Показатель/ сроки	до лечения	24 недели	48 недель	24 недели после лечения
Процент CD4+лимфоц итов ,%	29,2±6,2	31,6±7,5	31,51±7,8	26,6±8,1
Абсолютное число клеток/мкл	590,9±157,6	463,5±174*	452,6±182,9*	520,3±165,3
Медиана % - клеток/мкл	28% - 555	29% - 367,5	29% - 371	25% - 552,5

* У 15 пациентов (37,5%) число CD4+лимфоцитов было менее 350 клеток/мкл.

p=0,001

Результаты исследования IDEAL

- Пег-ИФН-а2b 1,5 мкг/кг/нед + рифа 800-1400 мг/сут
- Пег-ИФН-а2b 1,0 мкг/кг/нед + рифа 800-1400 мг/сут
- Пег-ИФН-а2a 180 мкг/нед + рифа 1000-1200 мг/сут



- Ни в одном исследовании, посвященном интерферонотерапии гепатита С у ВИЧ-инфицированных, существенного отрицательного влияния этого препарата на течение ВИЧ-инфекции отмечено не было (*Soriano, 2007*).
- Для больных с резистентным к интерферонотерапии ГС и для больных с рецидивами ГС после достижения первичной ремиссии эффективной терапии пока нет.
- Перспективно сочетание стандартной терапии с ингибиторами протеазы ВГС и ингибиторами полимераз ВГС для лечения ХГС: боцепревир, телапревир.

Результаты клинических исследований III фазы теллапревира и боцепревира для лечения ХГС

• ТЕЛАПРЕВИР

- ADVANCE (T8 и T12) ПегИнт/рибавирин/теллапривир.

УВО через T12 нед. лечения, далее до 48 нед П+Р - 75%

НЯ: зуд 50%, тошнота 43%, сыпь 37%, анемия 37%, диарея 28%. Прекращение лечения - 7% больных

- ILLUMINATE (T12П/Р24 и T12П/Р48) УВО 72% , частота рецидивов 3%.

- REALIZE («неответчики») УВО 65% .

УВО 86% при рецидивах, 57% при частичным ответе и 31% у ранее не ответивших на лечение (при 24%, 15%, 5% в контр группе). Разницы в УВО с вводной и без таковой фазы лечения не было (66% и 64%)

Боцепревир

- SPRINT-2 (4 нед П/Р далее 24 нед Б/П/Р или 48 Б/П/Р).
УВО 68% (48 нед) и 40% в контр гр.

Устойчивые штаммы к Б. – 4%.

НЯ: анемия 29%, извращение вкуса 43%.

Лечение прервано в 16% сл.

- RESPOND-2 («неответчики», кроме 0 ответа на 12 нед)
УВО 66% в Б/ПР48 (контрольная гр. 21%).

Ответ был лучше у больных при рецидивах, чем при
отсутствии ответа на пред. терапии

Устойчивые штаммы к Б. – 6%

- СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ больных ХГС
(только с генотипом 1)

- ТЕЛАПРЕВИР

- Наивные больные: Т. 750 мг 3 р/сут (12 нед) + П/Р

Полный курс: 24 нед при +БВО и 48 нед при –БВО.

- «Неответчики»: Т12нед+П/Р всего 48 нед.

- БОЦЕПРЕВИР

- Наивные больные: 4 нед П/Р, далее Б. 800 мг 3 р/сут 24 нед + П/Р, всего 28 нед, если +БВО и еще 20 нед П/Р (всего 48 нед), если –БВО.

- «Неответчики»: 4 нед П/Р, далее Б/П/Р 32 нед (всего 36 нед.), если +БВО и 44 нед. Б/П/Р (всего 48 нед), если –БВО.

Рекомендации по началу АРВТ

Клин. кат-ия	CD4	РНК ВИЧ	РФ 2009	ВОЗ 2009	ЕАКС 2009	DHHS 2008	IAS 2008
СПИД	Любое	Любое	Леч.	Лечить	Лечить	Лечить	Леч.
Вторич. забо-я, но не СПИД	Любое	Любое	Леч.	Лечить	Лечить	Индивидуально	Лечить
Бессим	<200	Любое	Леч.	Лечить	Лечить	Лечить	Леч.
Бессим	200-350	Любое	Леч.	Лечить	Лечить	Предл. лечение	Леч.
Бессим	351-500	>100000	Леч.	Отложл еч.	Предл. леч.	Обсуд. лечение	Обсуд. леч.
Бессим	351-500	≤100000	Отл. леч.	Отлож. леч.	Индив.	индивид	индив
Бессим	>500	Любое	Отл. леч.	Отлож. леч.	индив	Отлож. леч.	Отлож. леч.

АРТ и терапия ХГС (IAS-USA, 2010)

- АРТ следует начинать при количестве CD4-лимфоцитов < 500 кл/мкл.
- Наличие гепатита С – один из показателей начала АРТ независимо от количества CD4-лимфоцитов.

Тактика проведения АРТ и лечения ГС (С. Hoffman, J. Rockstroh, 2010)

- CD4+ >350 кл/мкл, РНК ВИЧ < 50 000 коп/мл – лечение ХГС
- CD4+ 200-350 кл/мкл, РНК ВИЧ < 5000 коп/мл – лечение ХГС
- CD4+ <200 кл/мкл – назначение АРТ (неэффективность интерферонотерапии и опасность дальнейшего снижения CD4-лимфоцитов)

АРТ и терапия ХГС

Д.Бартлет, Д.Галлант, П.Фам «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2009-2010»

- Если гепатотоксические свойства препаратов ограничивают назначение АРТ или степень активности АЛТ постоянно превышает удвоенное значение ВГН, то следует рассмотреть возможность проведения лечения ГС независимо от количества CD4-лимфоцитов.

АРТ и терапия ХГС

Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция и СПИД» ФНМЦ ПБ СПИД, 2010

Начало с АРТ

- Стадия вторичных заболеваний (4Б – 4В) или
- Количество CD4 лимфоцитов < 350 кл/мк или
- Уровень РНК ВИЧ $> 100\ 000$ копий/мл

Далее (через 3–6-12 мес) при стабильности АРТ (высокой приверженности к диспансерному наблюдению и лечению, вирусологической эффективности, отсутствии нежелательных явлений), ремиссии вторичных заболеваний, увеличения CD4-лимфоцитов > 350 кл/мкл (> 200 кл/мкл) – приступают к лечению ХГС на фоне АРТ.

- При поздних стадиях фиброза печени (высокого риска печеночной декомпенсации), при купировании клинических симптомов вторичных заболеваний, назначении АРТ и повышении CD4+ > 100 кл/мкл возможно назначение лечения ХГС, не дожидаясь увеличения CD4+ > 200 кл/мкл.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ВААРТ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

- **Схемы ВААРТ с доказанной длительной эффективностью.**
- **Одинаковая эффективность схем ВААРТ при исходно высокой и низкой вирусной нагрузке.**
- **Схемы ВААРТ наиболее удобные для приема пациентами:**
 - кратность приема 1-2 раза в сутки,
 - наименьшее число капсул или таблеток,
 - независимость от приема жидкости и пищи.
- **Схемы ВААРТ с наименьшим спектром нежелательных явлений.**
- **Возможность использования других схем ВААРТ при неудаче схемы 1-й линии (отсутствие перекрестной резистентности).**
- **Возможность одновременного приема ВААРТ и другой терапии (лечение туберкулеза, гепатита и др.).**

АРВ-препараты и ХГС

- Видекс, или ставудин – митохондриальная токсичность – молочнокислый ацидоз – панкреатит и поражение печени, печеночная недостаточность при ЦП. Нельзя с выраженным фиброзом, циррозом
- Ставудин – гиперлактатемия и лактоацидоз - стеатоз печени
- Видекс+ставудин - противопоказано у всех пациентов (митохондриальная токсичность – жировая дистрофия печени – прогрессирование фиброза печени)
- Ретровир – анемия, не рекомендуется сочетание с рибавирином
- Абакавир и рибавирин – конкурирующее действие (только при низких дозах рибавирина)
- Тенофовир, ламивудин, эмтрицитабин – без ограничений
- Ифаверенз, невирапин – гепатотоксичность (8-16%),
- Ифаверенз - психические расстройства (последовательное назначение с ПегИФН)
- ИП – без ограничений (атазанавир не рекомендуется при циррозе печени в случае, если по Ч-П > 9 баллов)
- ИИТ – ралтегравир – без ограничений

- Гепатотоксичность при приеме АРВ-препаратов разных классов возрастает в следующем порядке:
НИОТ < ИП/r < ИП < ННИОТ
- Схемы, включающие ИП/r и ИИн (ралтегравир), могут быть наилучшими режимами терапии у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Схемы АРВТ при коинфекции ВИЧ/ХГС

- Уровень АЛТ/АСТ < 2,5 ВГН - 2 НИОТ и EFV
- Уровень АЛТ/АСТ > 2,5 ВГН - 2 НИОТ + ИП/r (LPV/r, ATV/r, DRV/r, FPV/r) или + ИИТ (**RAL**)
- НИОТ
- Без лечения ХГС: AZT /f-AZT /ABC / TDF + 3ТС
- При лечении ХГС: TDF /ABC /f-AZT/ + 3ТС

Лечение ФАЗТ показано при снижении уровня гемоглобина (но не ниже 95 г/л) или нейтрофилов (но не ниже 1000 клеток/мкл).

Лечение ABC, TDF показано при снижении уровня гемоглобина (ниже 95 г/л) или нейтрофилов (ниже 1000 клеток/мкл).

Использование d4T может привести к стеатозу печени.

EFV противопоказан беременным женщинам (особенно в 1 триместре беременности). Не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность и пациентам, работающим по ночам. При уровнях активности АсАТ и/или АлАТ менее 2,5 верхней границы нормы (ВГН)

Ретроспективный анализ 8 клинических исследований с применением LPV/r (n=819)

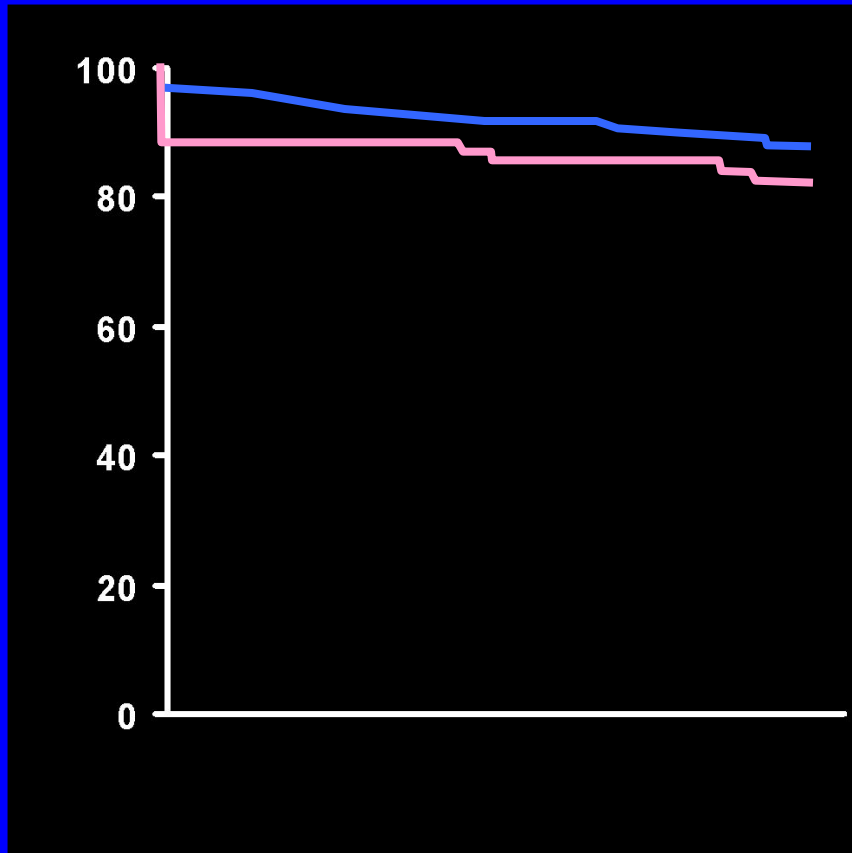
- Сравнивали эффективность, безопасность и переносимость LPV/r через 48 недель у пациентов, инфицированных и неинфицированных гепатитами В/С
- Пациенты с исходным уровнем АЛТ или АСТ \geq 3 ВГН были исключены из исследования

Характеристика пациентов до начала исследования

	Геп. В/С+ n=132	Геп. В/С- n=687	p-value
РНК ВИЧ (\log_{10} к/мл)			
Mean	4.5	4.7	NS
Range	2.6-6.3	2.6-7.6	
РНК ВИЧ >100,000 к/мл (%)	41 (31%)	258 (38%)	NS
Число CD ₄ клеток (кл/мкл)			
Mean	289	312	NS
Range	2-1048	3-1059	
CD ₄ <50 кл/мкл (%)	18 (14%)	95 (14%)	NS
CD ₄ <200 кл/мкл (%)	45 (34%)	265 (39%)	NS
Среднее значение АЛТ (U/L)	54.5	36.7	<0.001
Среднее значение АСТ (U/L)	51.9	33.3	<0.001

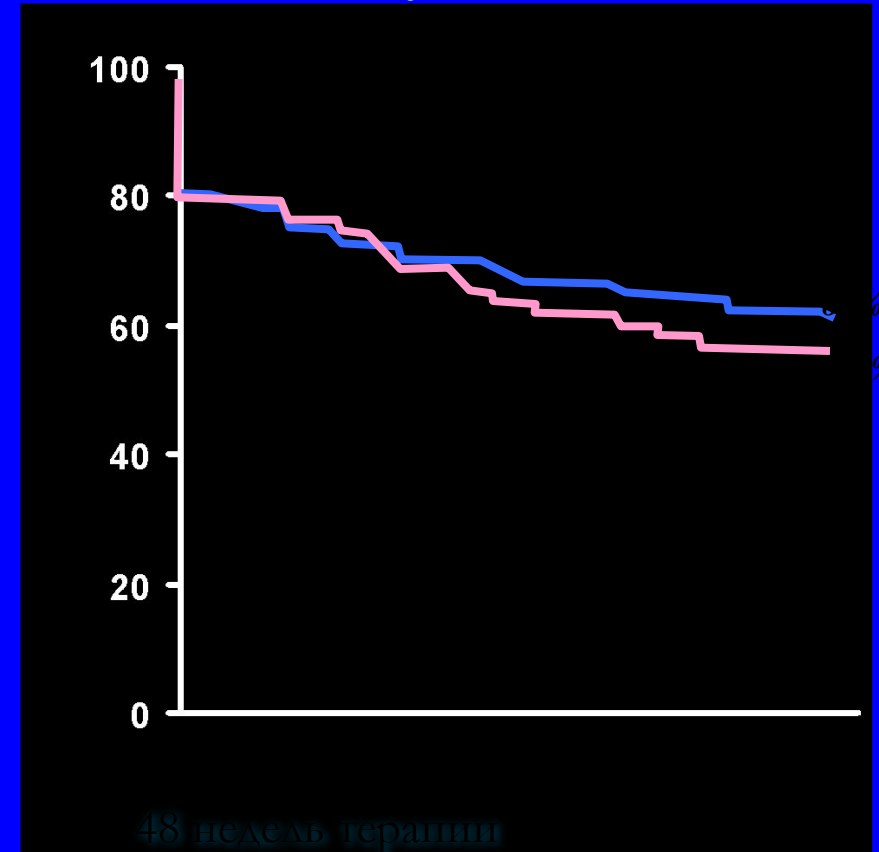
Лопинавир/ритонавир продемонстрировал сравнимую эффективность в группе пациентов с гепатитами и без гепатитов (как у наивных пациентов, так и у пациентов с неудачей терапии в анамнезе)

Ранее не получавшие АРТ



Все пациенты получали ламивудин + ставудин

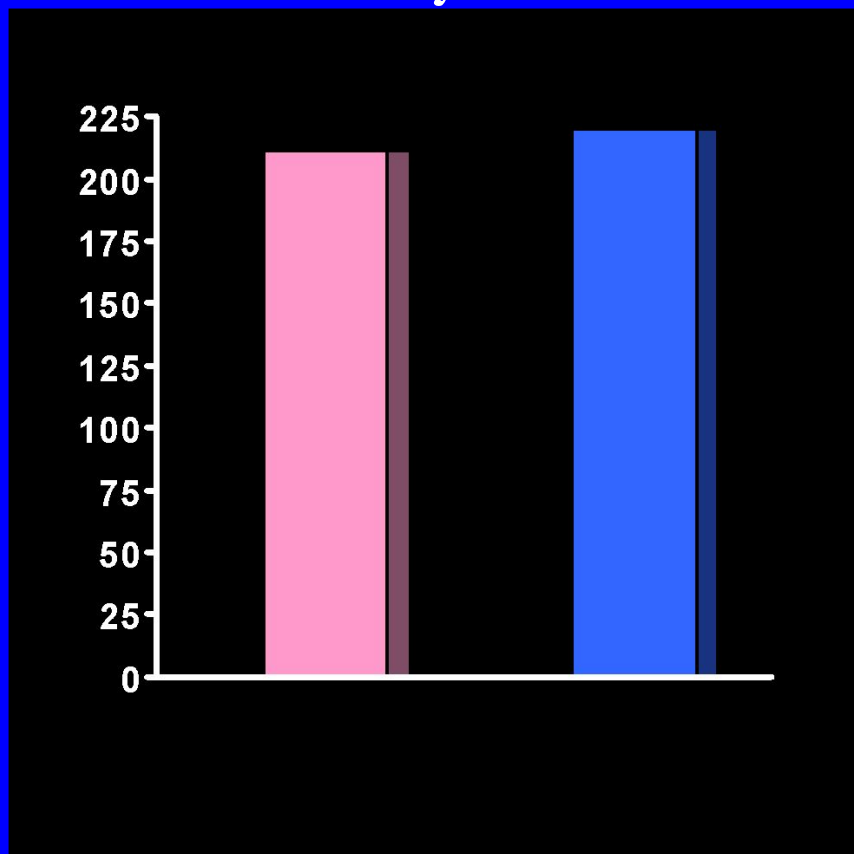
Ранее получавшие АРТ



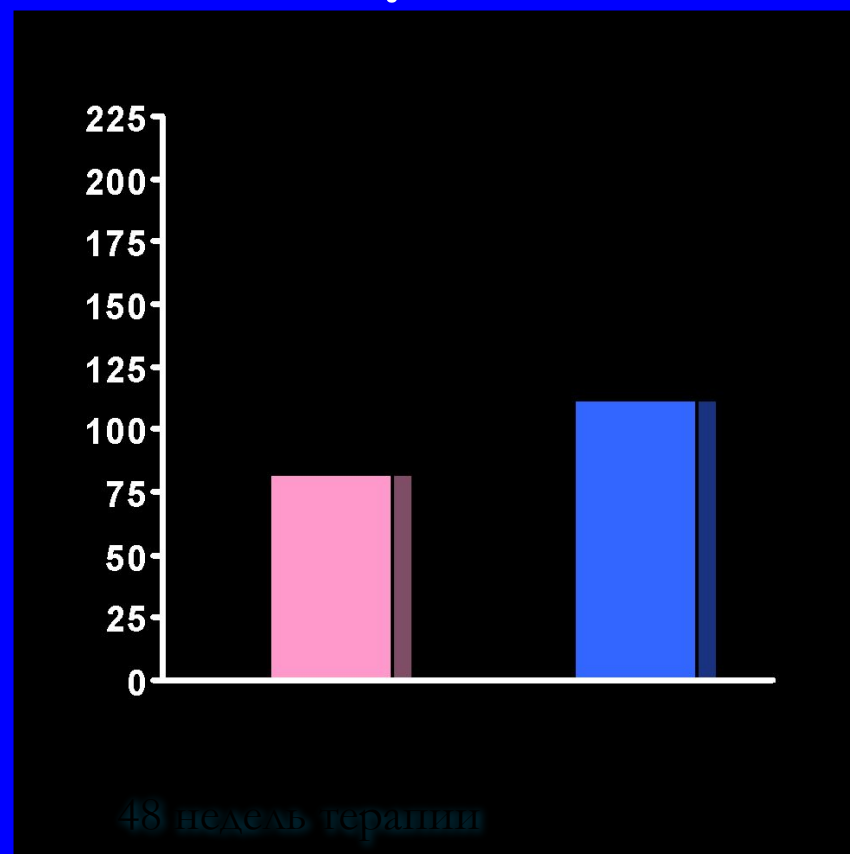
48 недель терапии

Иммунологическая эффективность лопинавира/ритонавира одинакова независимо от наличия гепатита (как у наивных пациентов, так и у пациентов предшествующей неудачей терапии)

Ранее не получавшие АРТ



Ранее получавшие АРТ



Все пациенты получали ламивудин + ставудин

Повышение АЛТ/АСТ до 3+ степени токсичности

- Для АРВ «наивных» пациентов нет достоверной разницы в повышении АСТ/АЛТ 3+ независимо от наличия гепатита

	Геп+	Геп-	Относ. риск	95% CI	p-value
Все пациенты					
3+ АСТ*	10%	4%	2.8	1.4 – 5.4	0.002
3+ АЛТ*	11%	5%	2.3	1.3 – 4.3	0.006
АРВ «наивные»					
3+ АСТ*	4%	3%	1.4	0.4 – 4.9	0.559
3+ АЛТ*	9%	4%	2.1	0.9 – 5.1	0.103

*Sulkowski, M *et al.* JAMA 2000, 283(1):74-80

Da Silva B. *et al.*, XV IAC, Bangkok, Thailand, July 2004; MoPeB3285

Альтернативные схемы 1 ряда

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В фазе прогрессирования или с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 50 кл/мкл:

- LPV/r + ZDV+3TC (ZDV/3TC) или ddI
или ... + ABC/3TC
- ATV + ZDV+3TC (ZDV/3TC) или ddI
или ... + ABC/3TC

CASTLE: Эффективность в зависимости от наличия коинфекции ВИЧ и гепатитами

- Вирусологический и иммунологический ответ к 48 неделе был сравним у пациентов ко-инфицированных и нет в группах получавших ATV/r или LPV/r
- Ответ был сравним у ко-инфицированных пациентов получавших лечение ATV/r и LPV/r

	РНК ВИЧ <50 копий/мл (CVR NC=F) неделя 48: n/N (%)		Среднее изменение уровня CD4 от исходного (SE), клеток/мм ³	
	ATV/r	LPV/r	ATV/r	LPV/r
HBV/HCV-	300/378 (79)	301/391 (77)	204 (7.2)	291 (7.7)
HBV/HCV+	42/61 (69)	37/51 (73)	196 (26.1)	228 (21.7)

Альтернативные схемы 1 ряда

- Атазанавир оказывает достоверно более низкое влияние на изменение показателей общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов крови натощак, в сравнении с ифавиренцем (034) и другими ИП
- У пациентов с высоким уровнем глюкозы, холестерина, триглицеридов или больным в возрасте > 50 лет:
- ATV + ABC/ЗТС

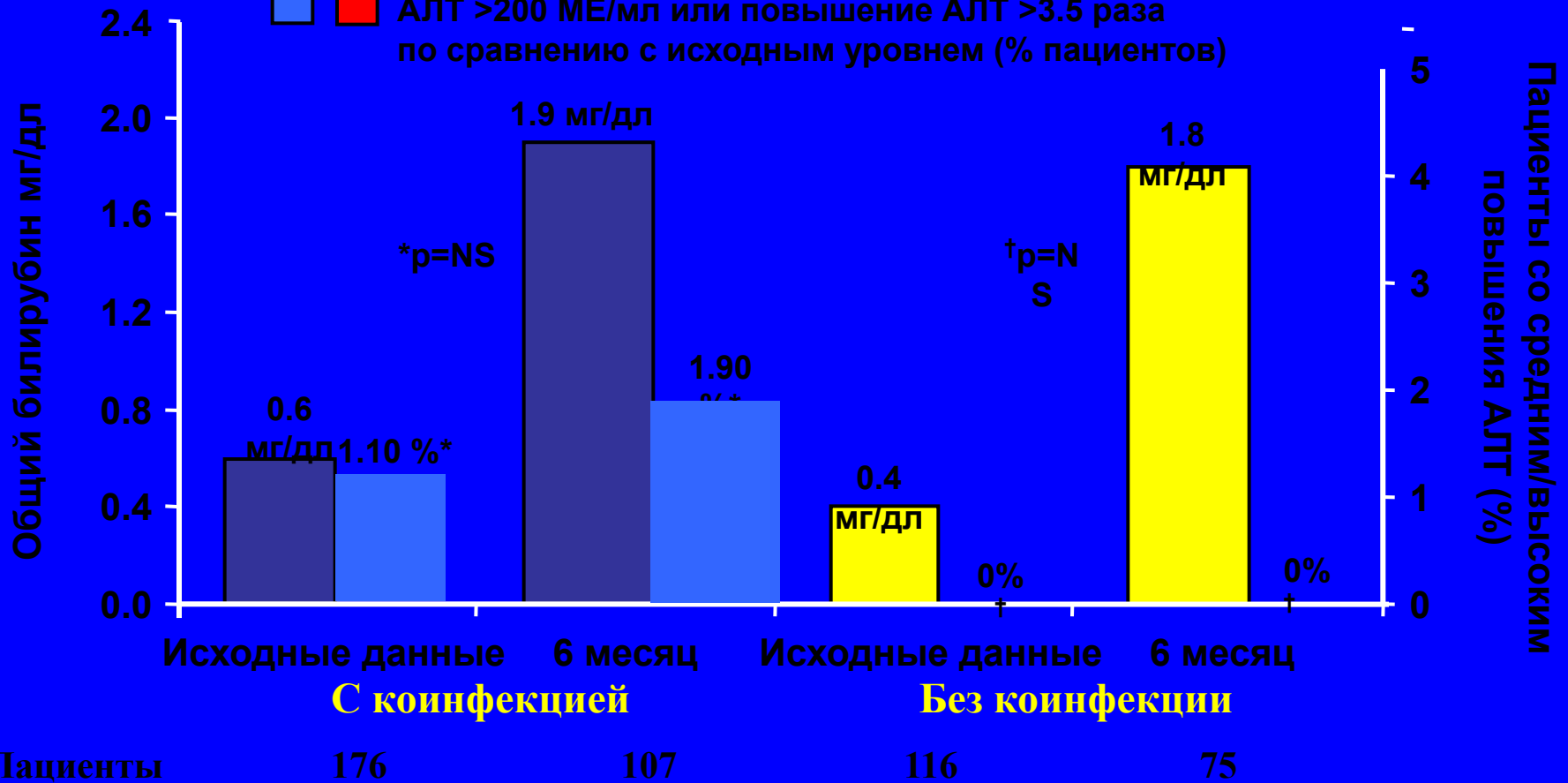
Препарат выбора – **Атазанавир (Ратаз)**

Влияние ATV/r на уровень билирубина и АЛТ

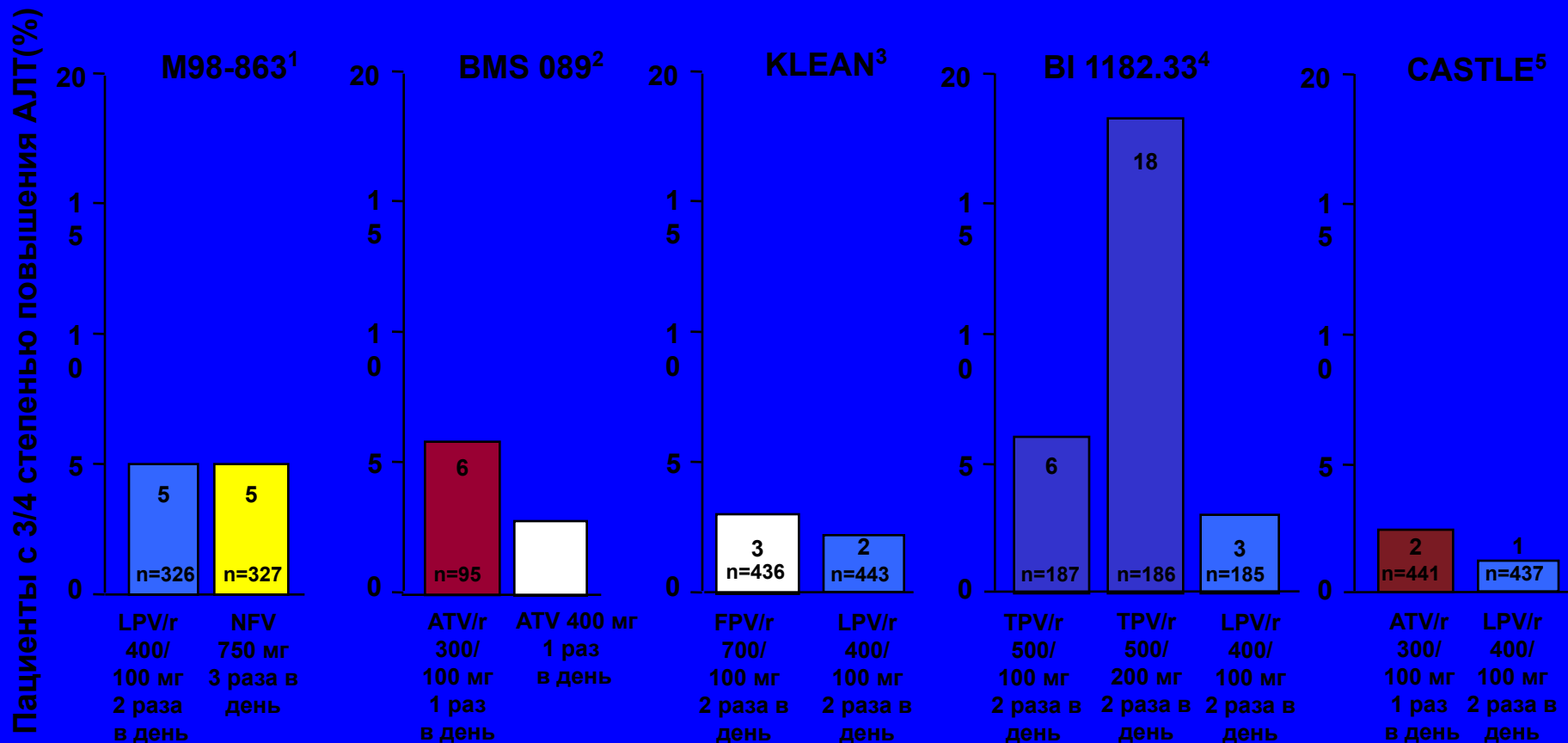
Уровни АЛТ и билирубина

Средний уровень общего билирубина (мг/дл)

 АЛТ >200 МЕ/мл или повышение АЛТ >3.5 раза по сравнению с исходным уровнем (% пациентов)



Повышение трансаминаз связанное с терапией: у пациентов, впервые получающих АРВ терапию



Данные получены из разных исследований, прямое сравнение невозможно.

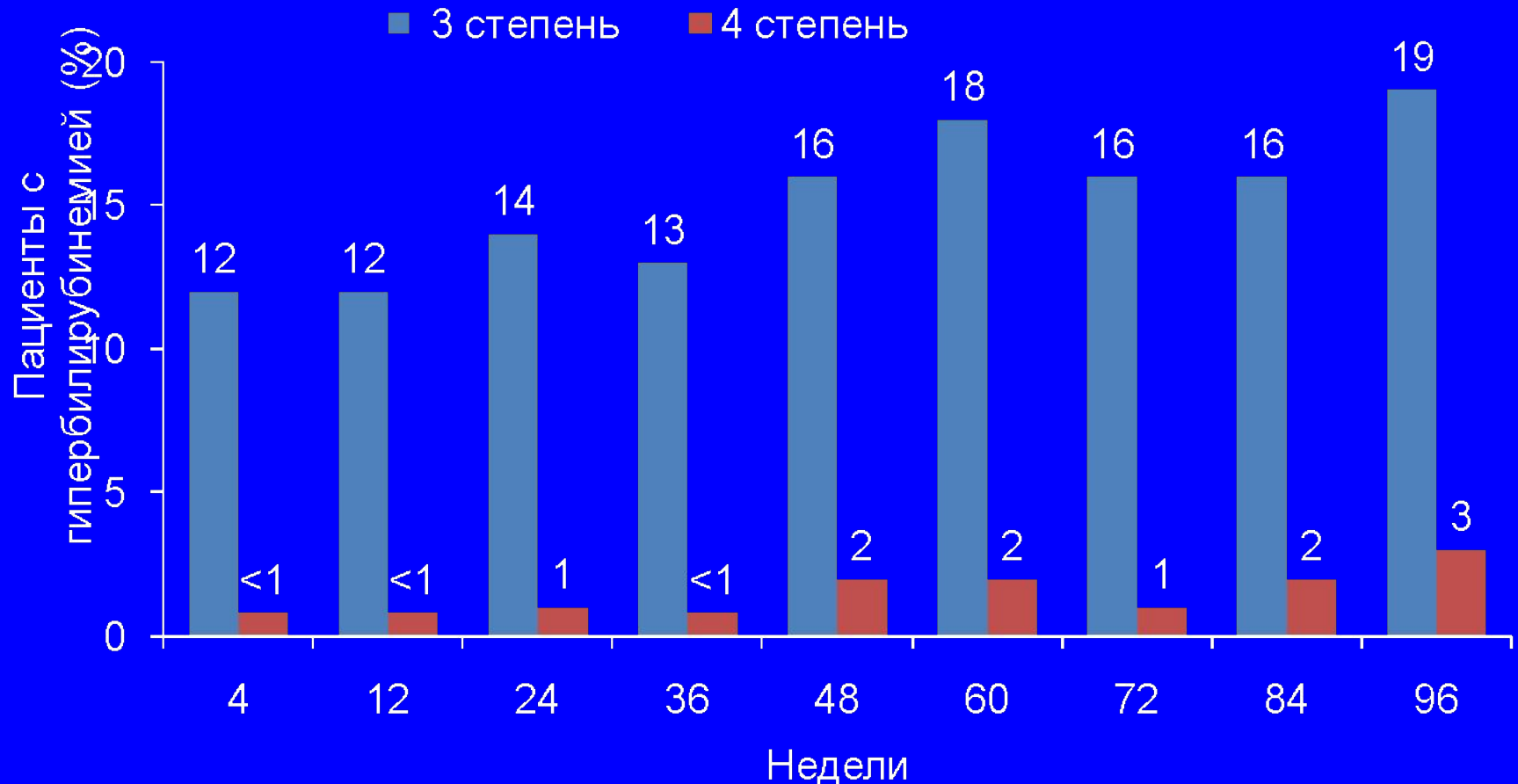
Adapted from: 1. Walmsley S, et al. N Engl J Med 2002;346:2039–2046; 2. Malan N, et al. CROI 2006 [Abstract No. 107LB];

3. Eron J, et al. Lancet 2006;368:476–482; 4. Cooper D, et al. 8th Int Congress Drug Therapy for HIV infection 2006 [Abstract No. PL13.4];

5. Molina J, et al, CROI 2008 [Poster No. 37]

CASTLE: Результаты – гипербилирубинемия от 4 до 96 недели

Всего 44% пациентов, получавших ATV/r имели ГБР в любой временной точке на протяжении 96 недель исследования, от 12.5% до 21.6% пациентов на ATV/r имели ГБР на любом очередном визите к врачу



Актуальность проблемы гепатита В при ВИЧ-инфекции

- **С введением в практику вакцинации против гепатита В, заболеваемость этой нозологией в развитых странах, в том числе и в РФ, значительно снизилась.**
- **Тем не менее, в настоящее время, из 36 миллионов живущих с ВИЧ-инфекцией во всем мире, примерно 4 миллиона (10%) страдают хроническим гепатитом В (Alter M. J Hepatol 2006; 44: 6-9)**

Распространение вируса гепатита В

среди больных ВИЧ-инфекцией в России

(Кравченко А.В. и др., Инфекционные болезни, №2, 2008)

- Обследовано 343 амбулаторных больных ВИЧ-инфекцией (227 – в/в нарк. пр.) (7 территорий РФ: Алтайский кр, Волгоград. обл., Иркутск. обл., Калинингр. обл., Саратов. обл., Свердлов. обл., Челябин. обл.)

Наличие в крови HBsAg: 5,5% сл. (в/в нарк. пр. 7,5% сл.)

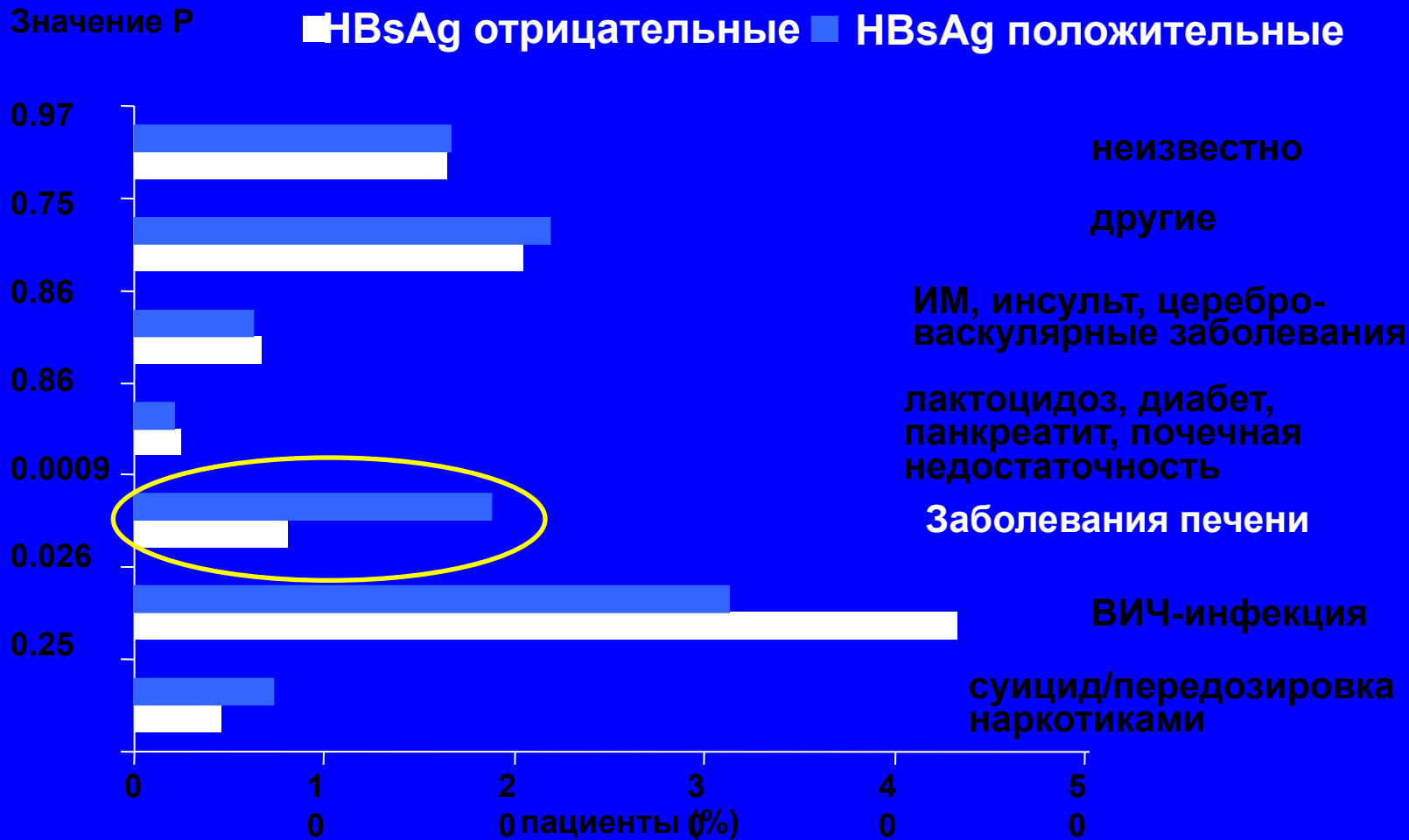
- Обследовано 2411 больных Красноярского края (Ганкина Н.Ю., 2008).
Наличие в крови HBsAg: 6,5% больных.
- Обследован 301 больной на наличие ДНК HBV в плазме крови:
Наличие в крови ДНК HBV: 45 больных (15%). У 20 (44,4%) из них HBsAg в крови не выявлен, но обнаружены анти-HBcor IgG (возможно латентная инфекция).
- 25% больных с наличием HBsAg имели в крови анти-HDV.
- 80% больных с наличием HBsAg имели в крови анти-HCV.

Роль ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией

- По сравнению с моно ВИЧ-инфекцией, при смешанной инфекции ВИЧ + HBV имеет место:
 - увеличение смертности по причине поражения печени;
 - реактивация ХГВ как проявление синдрома восстановления иммунной системы на фоне АРВТ;
 - более частое развитие гепатотоксичности при приеме ВААРВТ и, как следствие, прекращение терапии;
 - меньшая эффективность лечения ХГВ у больных с глубокой иммуносупрессией
 - Более высокая частота развития резистентности HBV при лечении ламивудином (через 4 года лечения ХГВ примерно у 90% ВГВ/ВИЧ-инфицированных пациентов развивается устойчивость к ламивудину)

1. Yachimski, et al., Current Hepatitis Reports, November 2004;3(4):138-144.
2. HIV surveillance, estimations and monitoring and evaluation. Accessed August 2006. <http://www.who.int/hiv/topics/me/en/index.html>
3. Konopnicki, et al. AIDS 2005;19(6):593-601.
4. Thibault et al. J Clin Microbiol 1999; 37:3013–6.

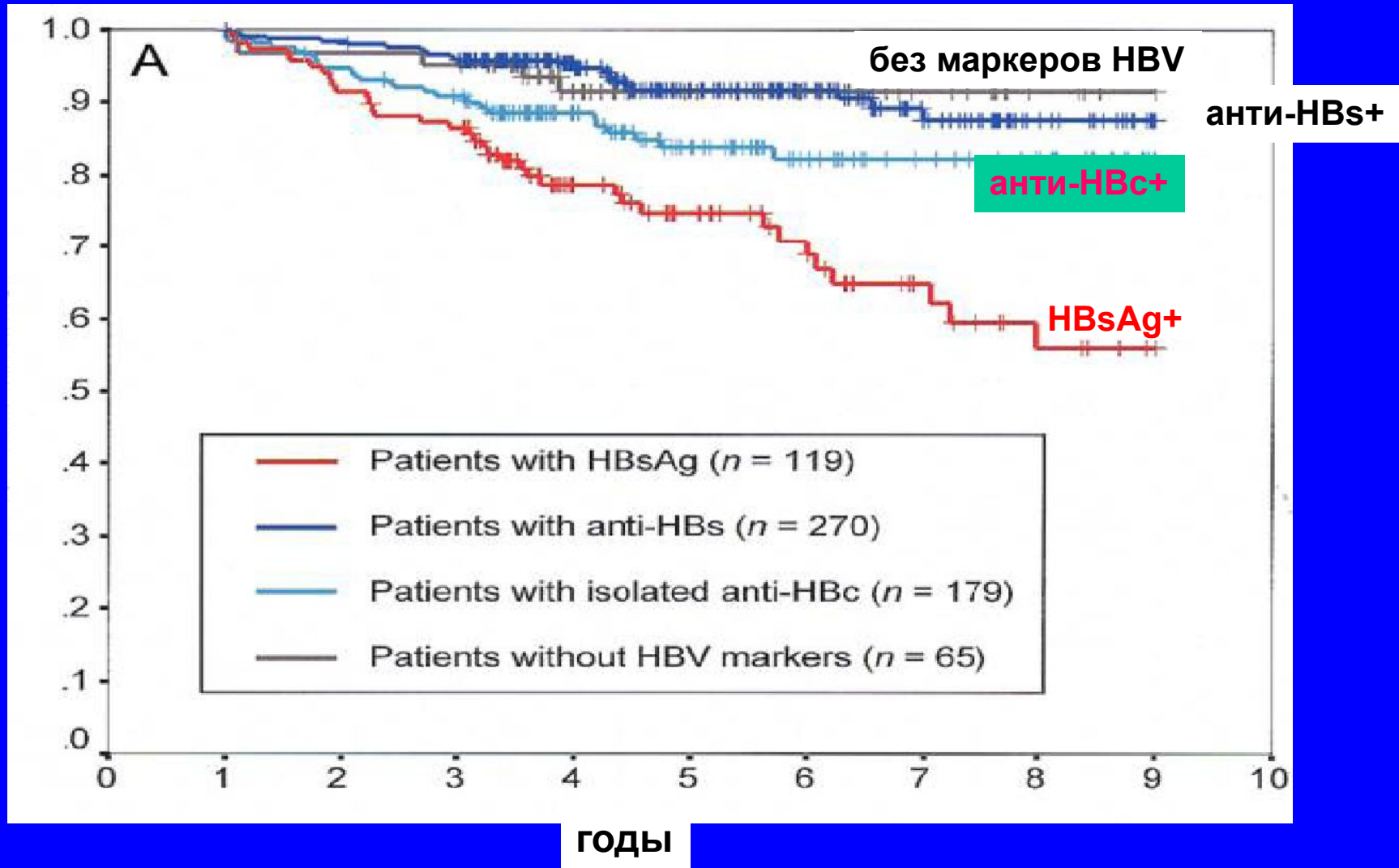
Причины смерти ВИЧ/ВГВ-инфицированных пациентов



Разрешено более одной причины смерти одного пациента; р-значение из Хи квадрат теста

Konopnicki D, et al. AIDS 2005;19:593-601

Кривые выживаемости ВИЧ+ пациентов в зависимости от маркеров HBV-инфекции

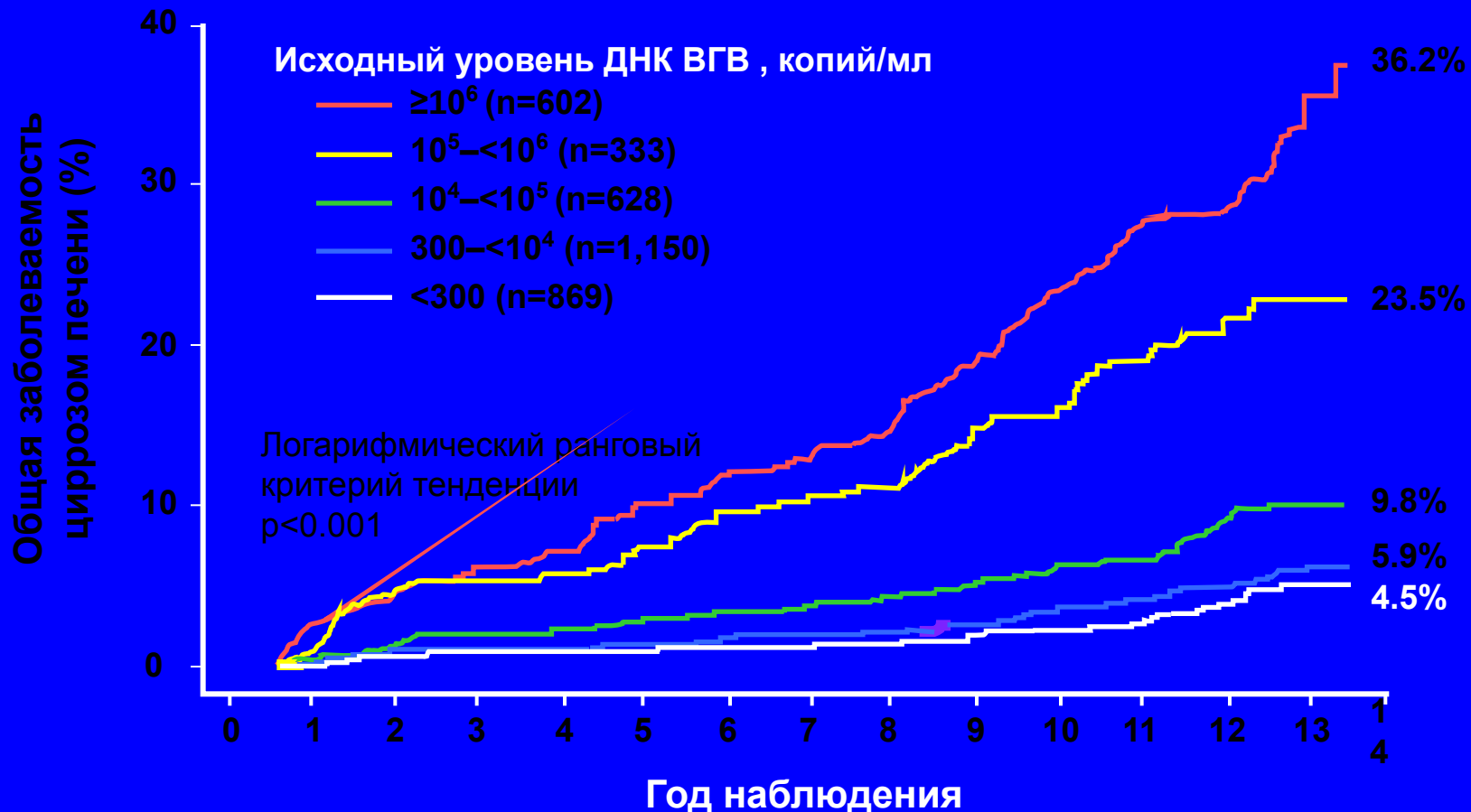


Причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в России (70 территорий РФ, 2005 – 2007 гг)
(Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. 2009)

- Туберкулез: 52,1% (2005), 60% (2007)
- Кандидозная инфекция: 8,6% (2005), 12% (2007)
- ЦМВИ, церебральный токсоплазмоз, РСР, лимфопролиферативные заболевания: 0,7 – 3%.
- Нерасшифрованные вторичные заболевания: 18,8% (2005), 22,4% (2007).
- Синдром истощения: 4,5% (2005), 6,8% (2007).
- **Декомпенсированный цирроз (ХГС, ХГВ): 13,4% (2005), 14,5% (2007) – 1-е место среди других причин смерти.**

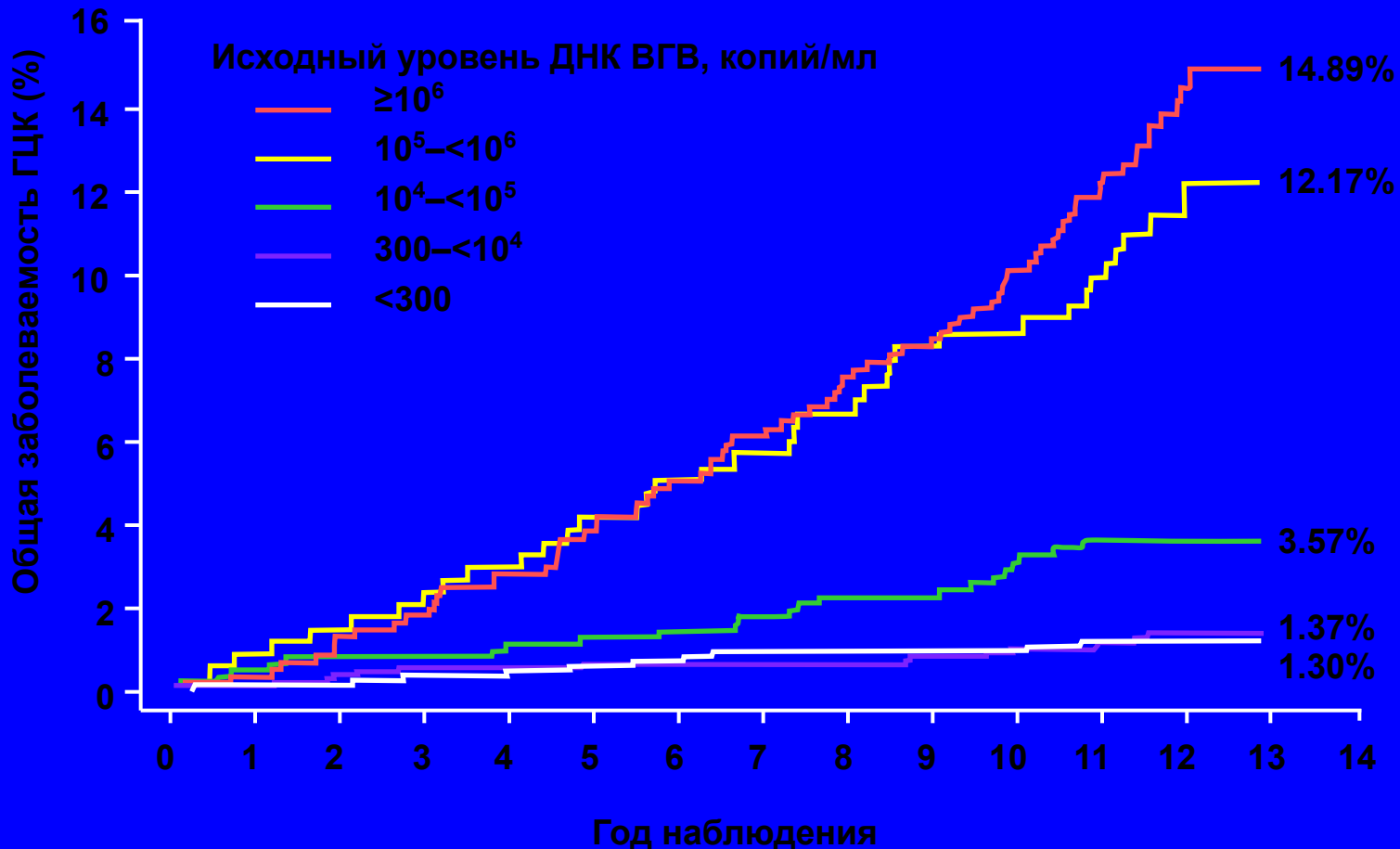
Концентрация ДНК ВГВ и риск цирроза

Общая заболеваемость циррозом печени
Всего случаев (n=3582)



Концентрация ДНК ВГВ в крови и риск гепатоцеллюлярной карциномы

Общая заболеваемость ГЦК
Всего случаев (n=3653)



Цели терапии хронического гепатита В

- Предупреждение возникновения отдаленных клинических исходов (цирроз, ГЦК, летальный исход) при длительном подавлении ДНК HBV
- **Первичная конечная точка**
 - Устойчивое снижение уровня вирусной нагрузки до максимально низкого или неопределяемого
- **Вторичные конечные точки**
 - Снижение или нормализация уровня АЛТ
 - Улучшение гистологии печени
 - Элиминация HBeAg или сероконверсия
 - Элиминация HBsAg или сероконверсия

Показания к противовирусной терапии ХГВ (HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного)

- **вирусная нагрузка**

Повышенный уровень ДНК HBV в крови >20000 МЕ/мл (100000 коп/мл) (2008 г. - >2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) – при HBeAg+позитивном ГВ (EASL 2009^[1])

>2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) при HBeAg– негативном ГВ

- **повышение активности АЛТ $\geq 2N$ ($> ВГН$ (EASL 2009^[1]))**

- **индекс гистологической активности: умеренная или высокая активность печеночного процесса по данным биопсии (A 2)**

- **перипортальный фиброз (F 2 и более)
(пункционная биопсия печени, сывороточные маркеры фиброза, непрямая эластография печени (Fibroscan))**

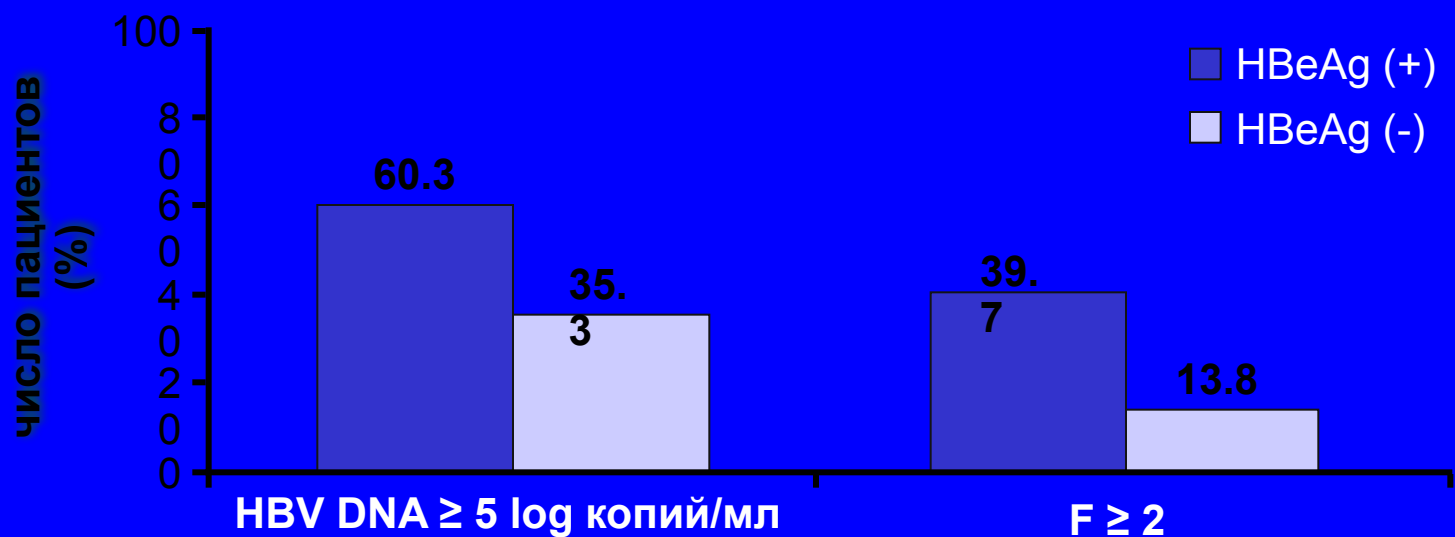
Lok ASF, McMahon B. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004;39:857–867

Adapted from Sorrell MF, et al. Ann Intern Med. 2009;150:104-110.

EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

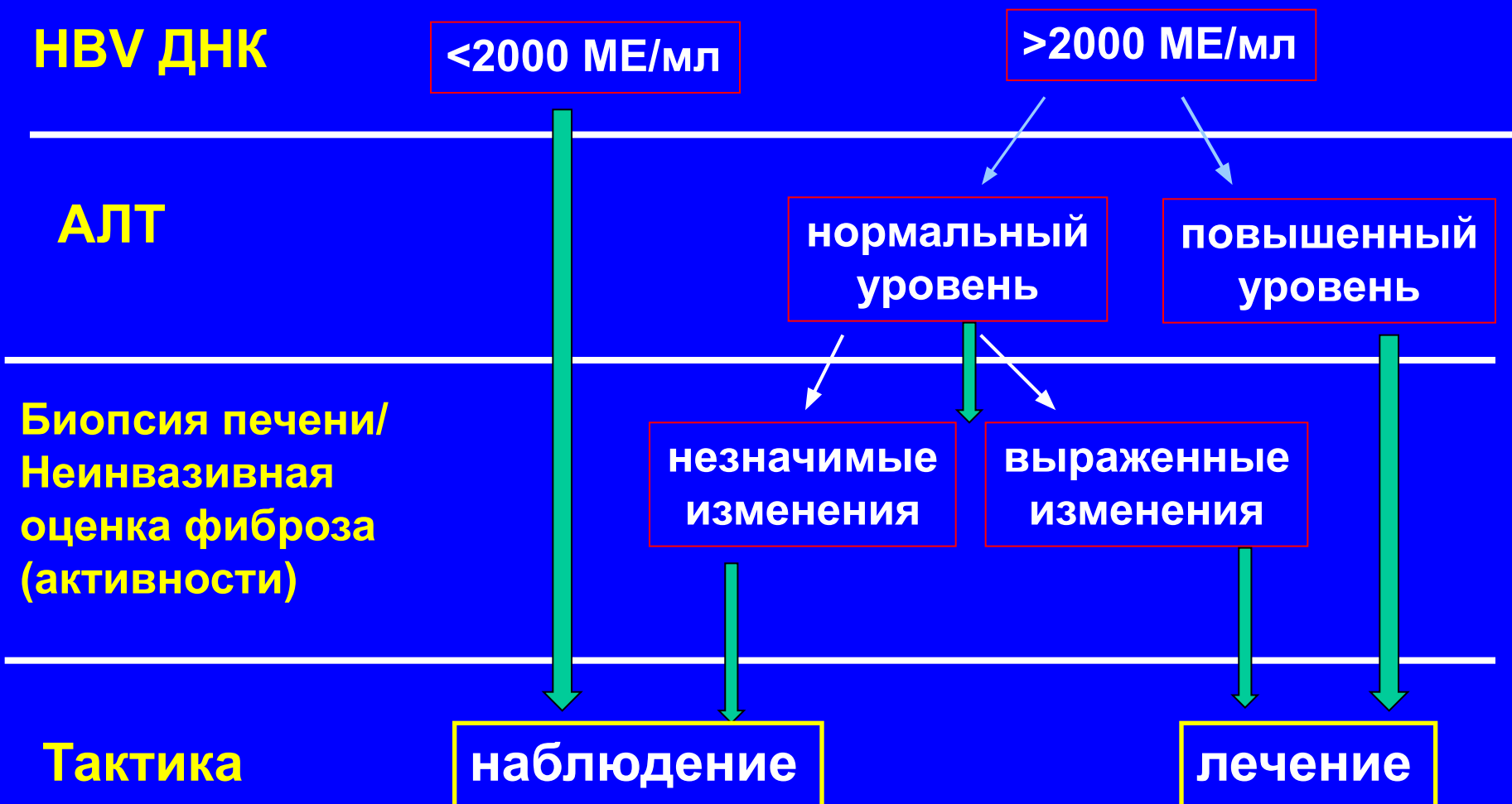
Пациенты с нормальным уровнем АЛТ могут иметь значительную выраженность фиброза

- 1387 HBeAg-позитивных пациентов с отсутствием симптомов с периодом наблюдения ≥ 1 года
 - 189 с постоянно нормальным уровнем АЛТ (ПНАЛТ)* включены в анализ (HBeAg (-): 116 /189, 61%)
- 21% HBeAg-негативных пациентов с ПНАЛТ и уровнем ДНК HBV $< 5 \log$ копий/мл имели ИГА ≥ 3 и/или фиброз $\geq F2$



* ≥ 3 норм АЛТ в год, предшествующий биопсии, а также ≤ 40 МЕ/л до момента начала терапии или последнего наблюдения

Алгоритм ведения пациентов с HBV-инфекцией



БИОХИМИЧЕСКИЙ
*нормализация
АЛТ/АСТ*

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ
*сероконверсия HBsAg
и/или клиренс ДНК HBV*

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ
*уменьшение ИГА ≥ 2
и/или ИФ ≥ 1*

**КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В**

«ИЗЛЕЧЕНИЕ»
*клиренс/сероконверсия
HBsAg*

ПОЛНЫЙ ОТВЕТ
*сочетание биохимического
и вирусологического ответов*

СТОЙКИЙ ОТВЕТ
*сохранение полного ответа в
течение не менее года после
окончания лечения*

Суррогатные маркеры устойчивого ответа и благоприятного прогноза

Предельным серологическим маркером окончания терапии ХГВ является потеря HBsAg (появление анти-HBs)

- **HBеAg(+)** ХГВ

- Сероконверсия HBеAg (исчезновение HBеAg и появление анти-HBe):

- До 80% - устойчивый вирусологический ответ

- **HBеAg(-)** ХГВ

- Неизвестен (потеря/или сероконверсия HBsAg)

- Длительное и устойчивое подавление репликации вируса может рассматриваться как фактор благоприятного прогноза

Ранняя элиминация HBeAg у пациентов на терапии пегилированным интерфероном, связана с большей вероятностью элиминации HBsAg и устойчивым неопределяемым уровнем ДНК HBV

Buster EH, et al. Am J Gastroenterol. 2009;104:2449-2457.

Результаты

При длительном наблюдении у пациентов с элиминацией HBeAg в период ≤ 32 недели терапии наблюдали (по сравнению с пациентами с утратой HBeAg в более поздний период):

- Стойкую утрату HBeAg (77% vs 57%; $P = .05$)
- Значимо большую частоту элиминации HBsAg (36% vs 4%; $P < .001$)
- Значимо большую частоту неопределяемой вирусной нагрузки ($P < .03$ for all time points)
- Отсутствие значимой разницы в частоте нормализации уровня АЛТ
- Несколько факторов предопределяли отсутствие HBsAg при длительном наблюдении: более старший возраст, генотип А HBV, HBeAg элиминация и сероконверсия на 4 и 32 неделе терапии, неопределяемая HBV DNA на 24 и 32 неделе терапии

Уровень HBsAg на 12 неделе терапии предопределяет ее результат у HBeAg-негативных пациентов

- 48 пациентов получали терапию пегилированным интерфероном в течение 48 недель
- УВО определяли как неопределяемая HBV DNA (< 70 копий/мл) через 24 недели после завершения терапии
- Изменение уровня HBsAg на 12 неделе терапии по сравнению с начальным оценивали как предиктор достижения УВО ППИ = 89% – ОПИ= 90%

результат, % (n)	Изменение уровня HBsAg от начала терапии к 12 неделе терапии	
	$\geq 0.5 \log_{10}$ МЕ/мл (n = 9)	$< 0.5 \log_{10}$ МЕ/мл (n = 39)
УВО	89 (8)	10 (4)
Нет УВО	11 (1)	90 (35)

HBsAg+ и HBsAg- гепатиты

HBsAg+	HBsAg-
<ul style="list-style-type: none">• Чаще спонтанное выздоровление• Высокая вирусная нагрузка• Примерно одинаковая эффективность различных препаратов• Чаще встречается при генотипах А, В, С	<ul style="list-style-type: none">• Спонтанное выздоровление крайне редко• Меньше вирусная нагрузка и более тяжелое поражение печени• Низкая эффективность интерферонов• Чаще при генотипе D

Препараты, применяемые для лечения гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией

- Интерфероны:
 - пегилированный ИНФ (ПЕГ-ИНФ) α -2a и α -2b
 - *стандартный ИНФ α -2a и α -2b*
- Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы:
 - ламивудин,
 - адефовир*,
 - энтекавир,
 - телбивудин,
 - тенофовир,
 - эмтрицитабин* (только у больных ВИЧ-инфекцией)

* На территории РФ не зарегистрирован

Препараты, применяемые для лечения гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией

Интерфероны:

- пегилированный ИНФ (ПЕГ-ИНФ) α -2a и α -2b

ПегИнтрон 1,0 мкг/кг 1 р/нед

Пегасис 180 мкг 1 р/нед.

Длительность терапии 48 – 52 – 72 - 96 нед.

- *стандартный ИНФ α -2a и α -2b (Роферон, Интрон А)*

5 млн ЕД ежедневно или в дозе 10 млн ЕД ч/день

16 – 24 недели

Характеристика аналогов нуклеоз(т)идов

- 1998 г. Ламивудин (Зеффикс, 100 мг/сут)
- 2002 г. Адефовир (Гепсера, 10 мг/сут)
- 2005 г. Энтекавир (Бараклюд, 0,5 мг/сут)
- 2006 г. Телбивудин (Тизека, Себиво, 600 мг/сут)
- 2008 г. Тенофовир (Виреад, 300 мг/сут)

Алгоритмы лечения ХГВ

Широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний эффективности лечения гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ХГВ/ВИЧ для большинства рекомендуемых препаратов не проводилось. Обобщение результатов клинических исследований и рекомендации по тактике наблюдения и лечения больных ХГВ основываются на имеющемся опыте и на данных о лечении пациентов с HBV-моноинфекцией

EASL¹ – опубликованы в 2008 г.

AASLD² – опубликованы в 2007 г.

APASL³ – опубликованы в 2008 г.

Keeffe E.B. et al.⁴ – опубликованы в 2006 г.

Lok A. et al.⁵ – опубликованы в 2007 г.

Pessoa MG, et al. (6), 45th ICAAC. 2005; Abstract H-415

Исследование A1463-038 (Энтекавир, 68 чел.)

1) The EASL Jury. J Hepatol 2003; 39:S3–S25.

2) Lok A, et al. Hepatology 2004; 39:857-61.

3) Liaw Y-F, et al. Liver Intl 2005; 25:472-89.

4) Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006, 4: 936-62.

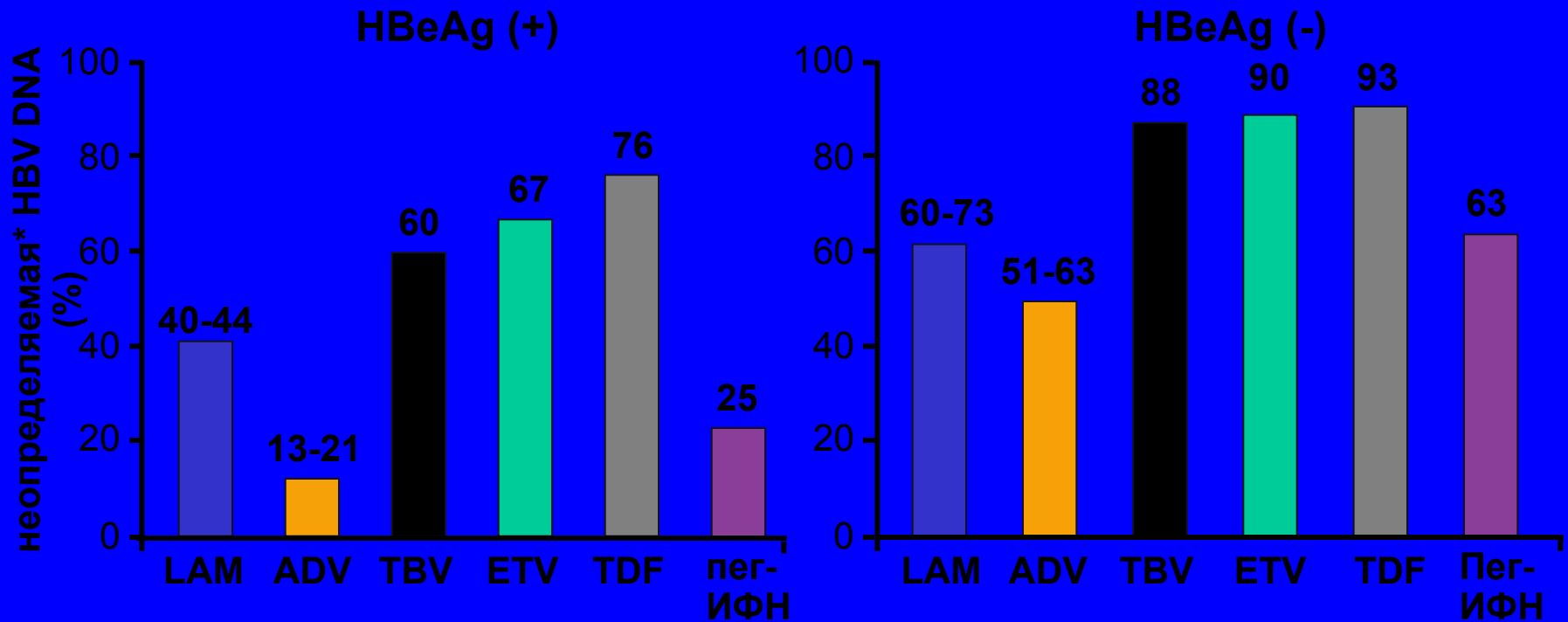
5) Lok A. et al. Hepatology 2007; 45: 507-39.

6) Pessoa MG, et al. 45th ICAAC. 2005; Abstract H-415

Препараты	Маркеры эффективности терапии	1 год	2 года	3 год	4 года	5 лет
ПегИнтерфероны (ПегИнтрон, Пегасис)	HBsAg сероконверсия HBeAg серокон-сия (уст. ответ) ДНК ВГВ - Резистентность (YMDD-мут) Нормализация АЛТ Сниж-ие некрвоспал активности	3% 25-37 % - 1 г. 42% 25% (HBeAg - 63%) 0% 41% 38 – 48%		30% (отд исслед ов)		
Ламивудин (Зефикс) 100 мг	HBsAg сероконверсия HBeAg сероконверсия ДНК ВГВ - Резистентность (YMDD-мут) Нормализация АЛТ Сниж-ие некрвоспал активности	<1% 17-18-19-21% 36-38-40% (60-70%) 14-23% 28-60-75% 56-62%	- 25-27% 39% - - -	- 40% - - - -	- 47% - - - -	- 50 % - 69 % -
Энтекавир (Бараклюд) 0,5 мг, 1 мг (резист. к лам)	HBsAg сероконверсия HBeAg сероконверсия ДНК ВГВ - Резистентность (YMDD-мутации) Нормализация АЛТ Сниж-ие некрвоспал активности	- 21% 67-69% (90%) 0% 68% 72%	- 31% - 0% - -	- - - - - -	- - - <1%(40 %ЛР -	5%
Телбивудин (Себиво) 600 мг	HBsAg сероконверсия HBeAg сероконверсия ДНК ВГВ -	- 22% 60% (88%)	- 30% -			

Неопределяемая* HBV DNA у пациентов с ХГВ после года лечения

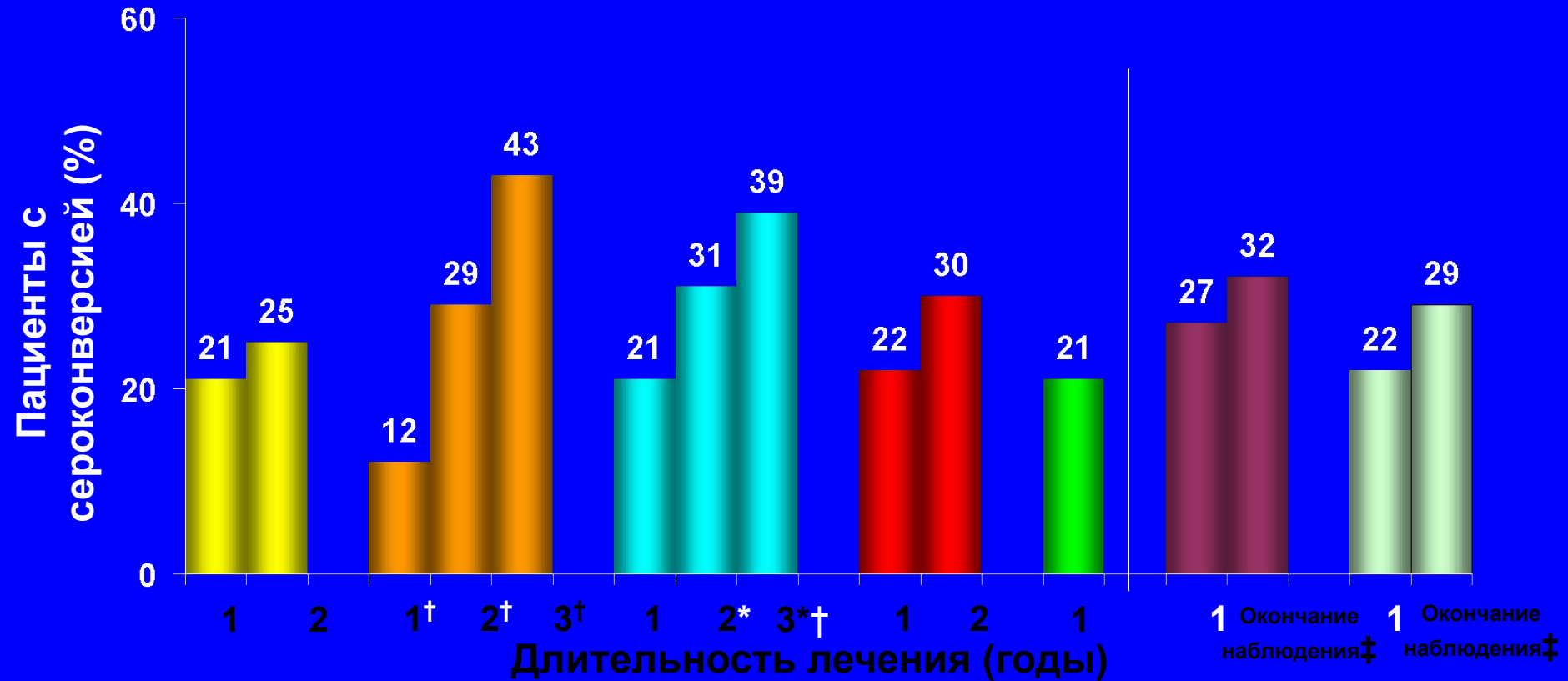
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов, разный дизайн исследований



*ПЦР (нижний порог определения ~ 50 МЕ/мл) за исключением некоторых исследований ламивудина

Частота сероконверсии HBeAg

■ LVD¹
 ■ ADV²
 ■ ETV³⁻⁶
 ■ LdT¹
 ■ TDF⁹
 ■ Peg-α2a⁷
 ■ Peg-α2b⁸



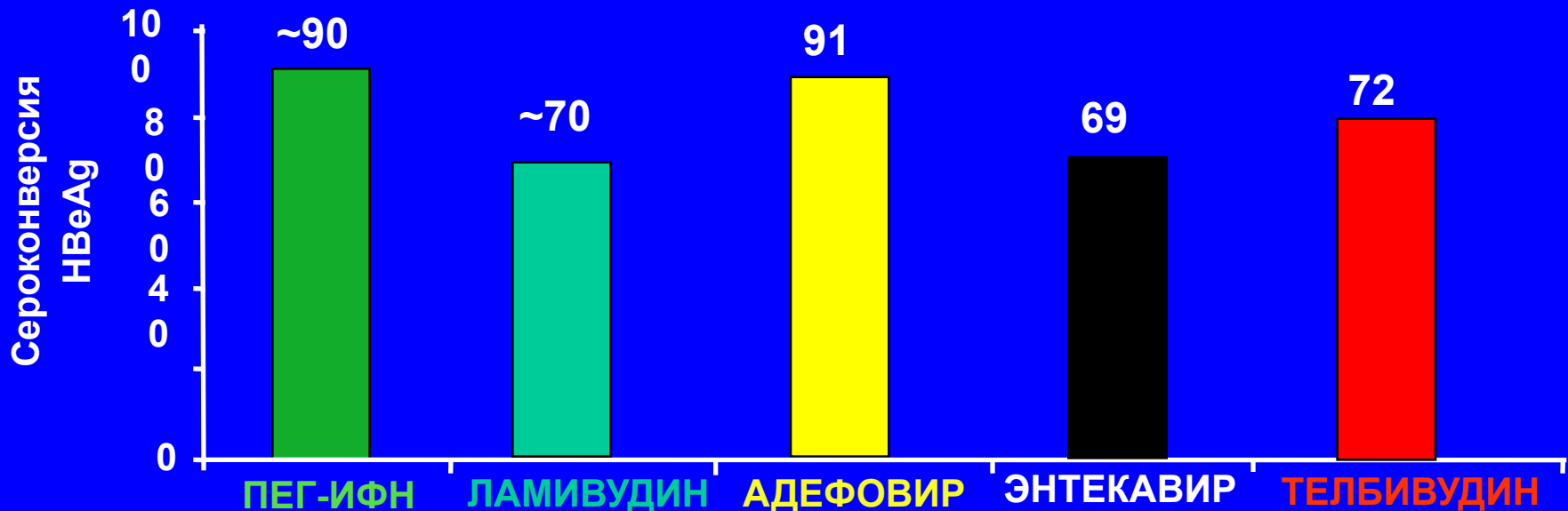
† пациенты получали по 1 мг энтекавира в течение 3 года лечения

‡ 24–26 недель после лечения

1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588; 2. Marcellin P, et al. 40th EASL Meeting 2005, Paris, France. Oral presentation. *J Hepatol.* 2005;42:31-2 (Abstract 73); 3. Chang TT, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1001-10. 4. Gish R, et al. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444 ; 5. Chang TT, et al. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2006; 21(suppl 1): A33. Abstract 103.; 6. Chang TT, et al. 57th AASLD, 2006, Boston, USA; oral presentation 119. 7. Lau GKK, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2682-95; 8. Janssen H, et al. *Lancet.* 2005; 365:123-9; 9. Heathcote et al. *Hepatology.* 2007; 46(4)(suppl 1) : 861A. Abstract LB6

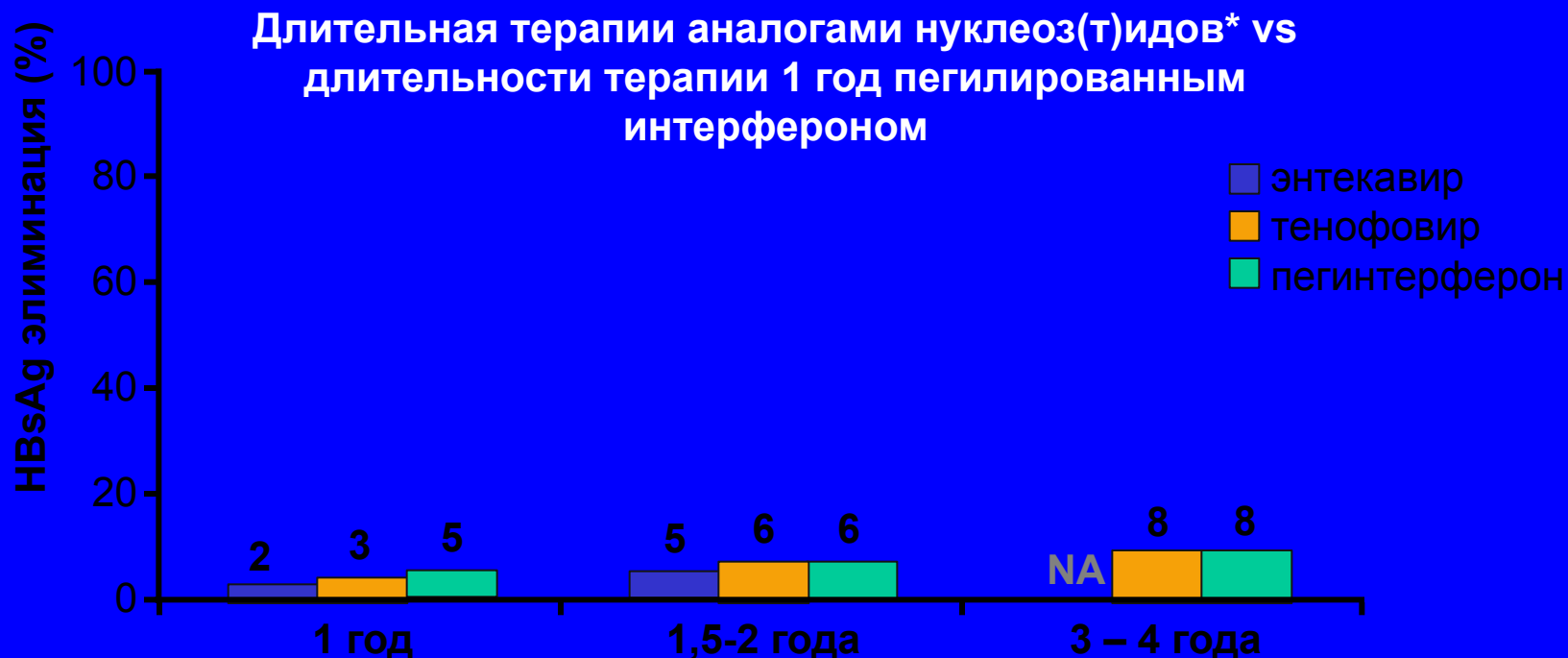
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО HBeAg+ ГЕПАТИТА В

СОХРАНЕНИЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (%)



Элиминация HBsAg у HBeAg+ ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов; разный дизайн исследований

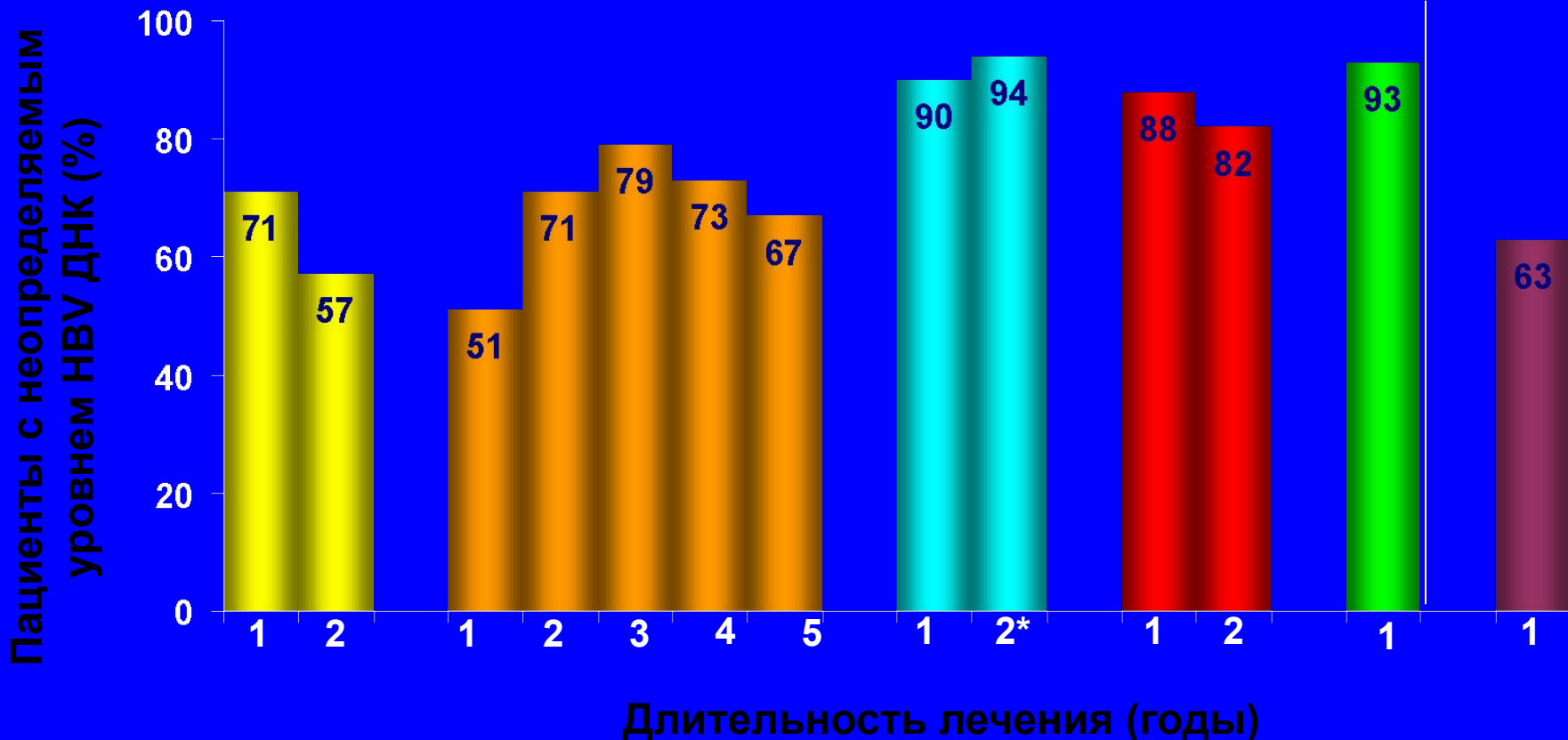


*с устойчиво неопределяемой HBV DNA.

Chang TT, et al. N Engl J Med. 2006;354:1001-1010. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2008;359:2442-2455. Buster EH, et al. Gastroenterology. 2008;135:459-467. Gish R, et al. Gastroenterology. 2007;133:1437-1444. Heathcote J. AASLD 2008. Abstract 158. Heathcote J, et al. AASLD 2009. Abstract 483. Janssen HL, et al. Lancet. 2005;365:123-129.

Частота достижения неопределяемого уровня НВВ ДНК у НВеАg(-) пациентов, не получавших лечения

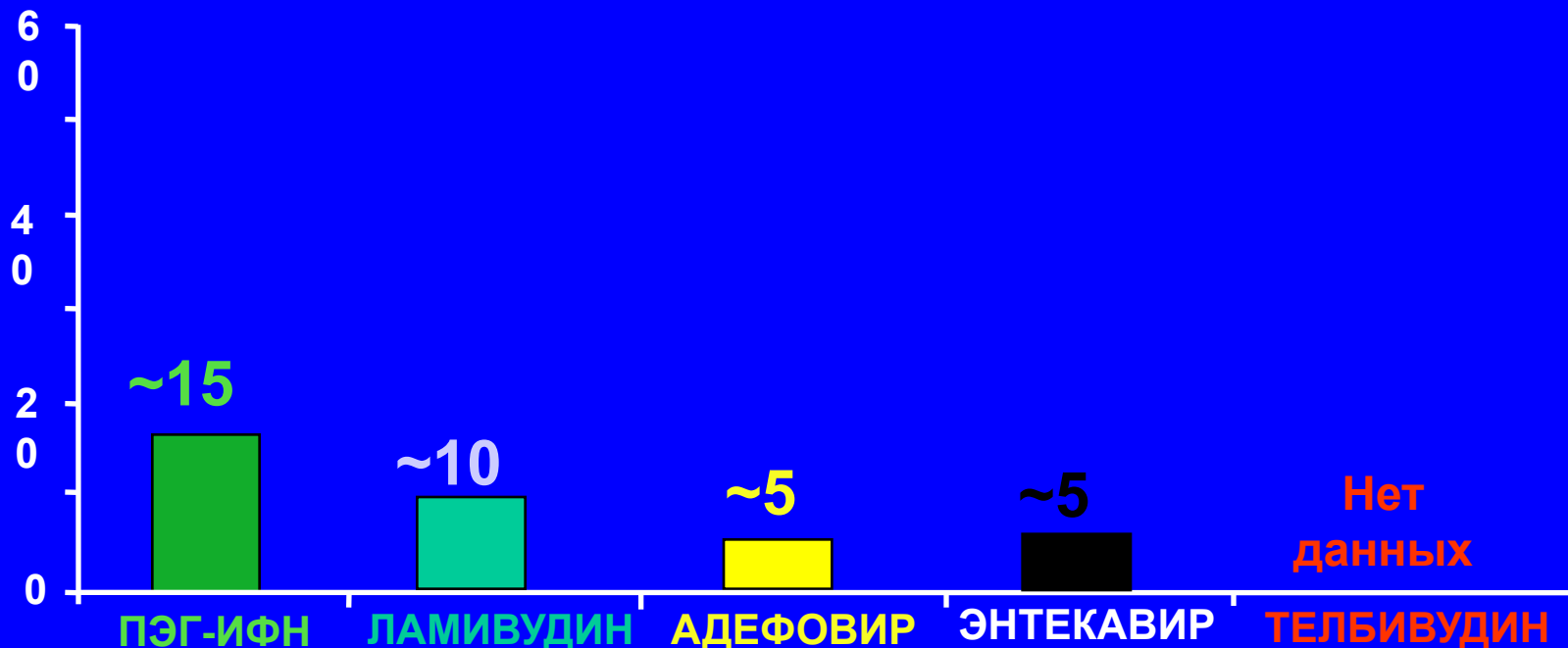
■ LVD¹ <300 коп/мл
 ■ ADV²⁻⁴ <1000 коп/мл
 ■ ETV⁵⁻⁶ <300 коп/мл
 ■ LdT¹ ПЦР отриц.
 ■ TDF⁸ <400 коп/мл
 ■ Peg-α2a⁷ <400 коп/мл



1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588 2. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2003; 348:800-7; 3. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2673-81; 4. G Hadziyannis et al *Gastroenterology*; 2006,131(6) 1743-1751; 5. Lai CL, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1011-20; 6. Shouval D, et al. 41st EASL Meeting 2006, Vienna, Austria. Oral presentation. *J Hepatol.* 2006; 44(suppl 2):S21-2 (Abstract 45); 7. Marcellin P, et al. *N Eng J Med.* 2004; 351:1206-17; 8. Marcellin et al. 58th AASLD, 2007, Boston, USA; oral presentation

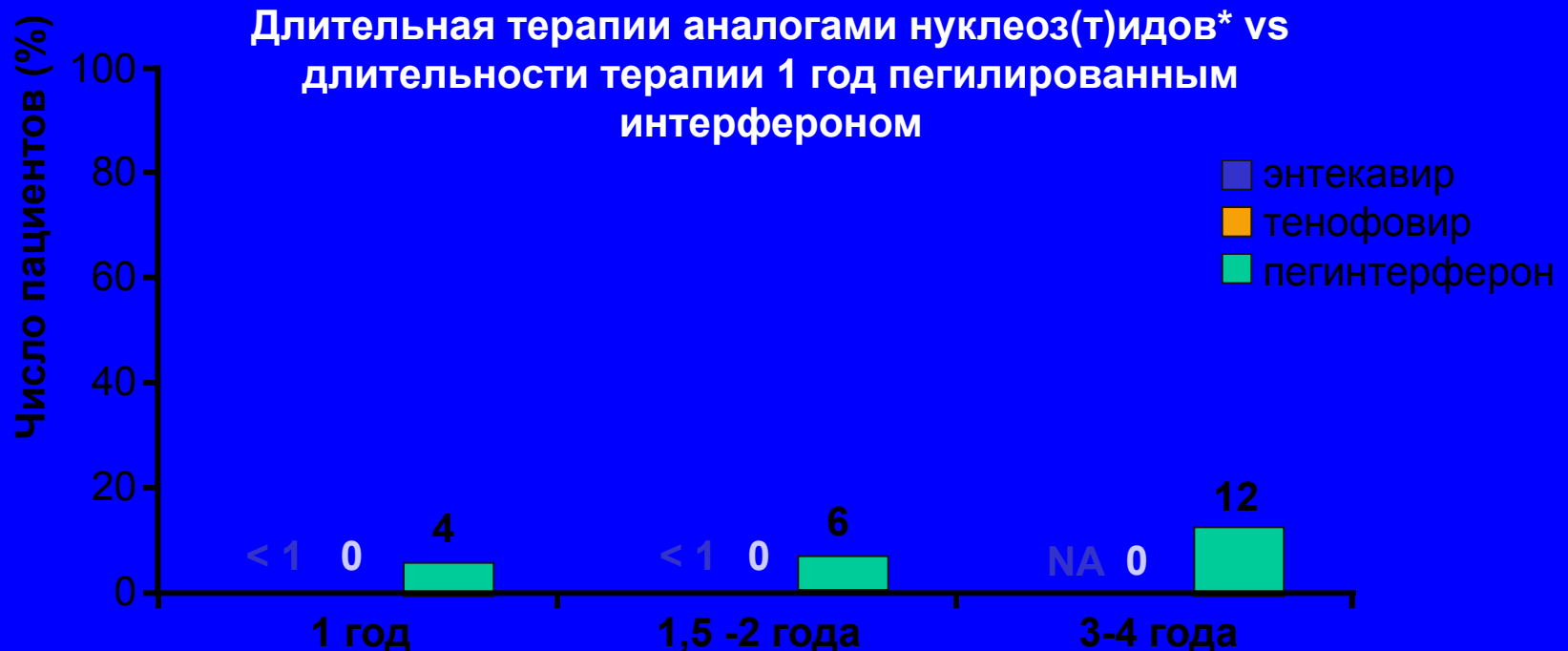
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НВсAg- ГЕПАТИТА В

Сохранение вирусологического ответа (%)



Элиминация HBsAg у HBeAg- негативных пациентов

Не сравнительные исследования; разные группы пациентов, разный дизайн исследований

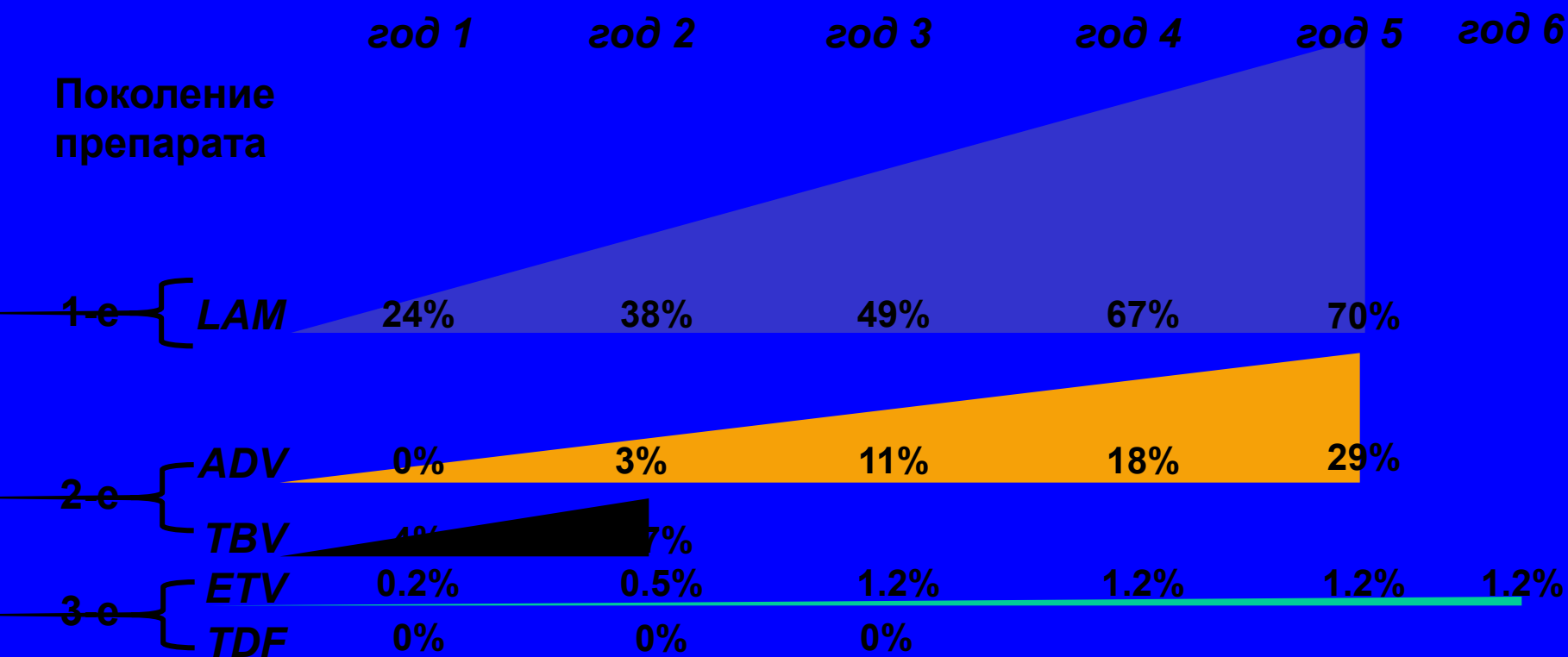


*с устойчиво неопределяемой HBV DNA.

Lai CL, et al. N Engl J Med. 2006;354:1011-1020. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2008;359:2442-2455. Marcellin P, et al. AASLD 2008. Abstract 146. Marcellin P, et al. APASL 2009. Abstract PE086. Shouval D, et al. J Hepatol. 2009;50:289-295. Marcellin P, et al. AASLD 2009. Abstract 481.

Частота развития резистентности ВГВ к аналогам нуклеоз(т)идом у наивных пациентов

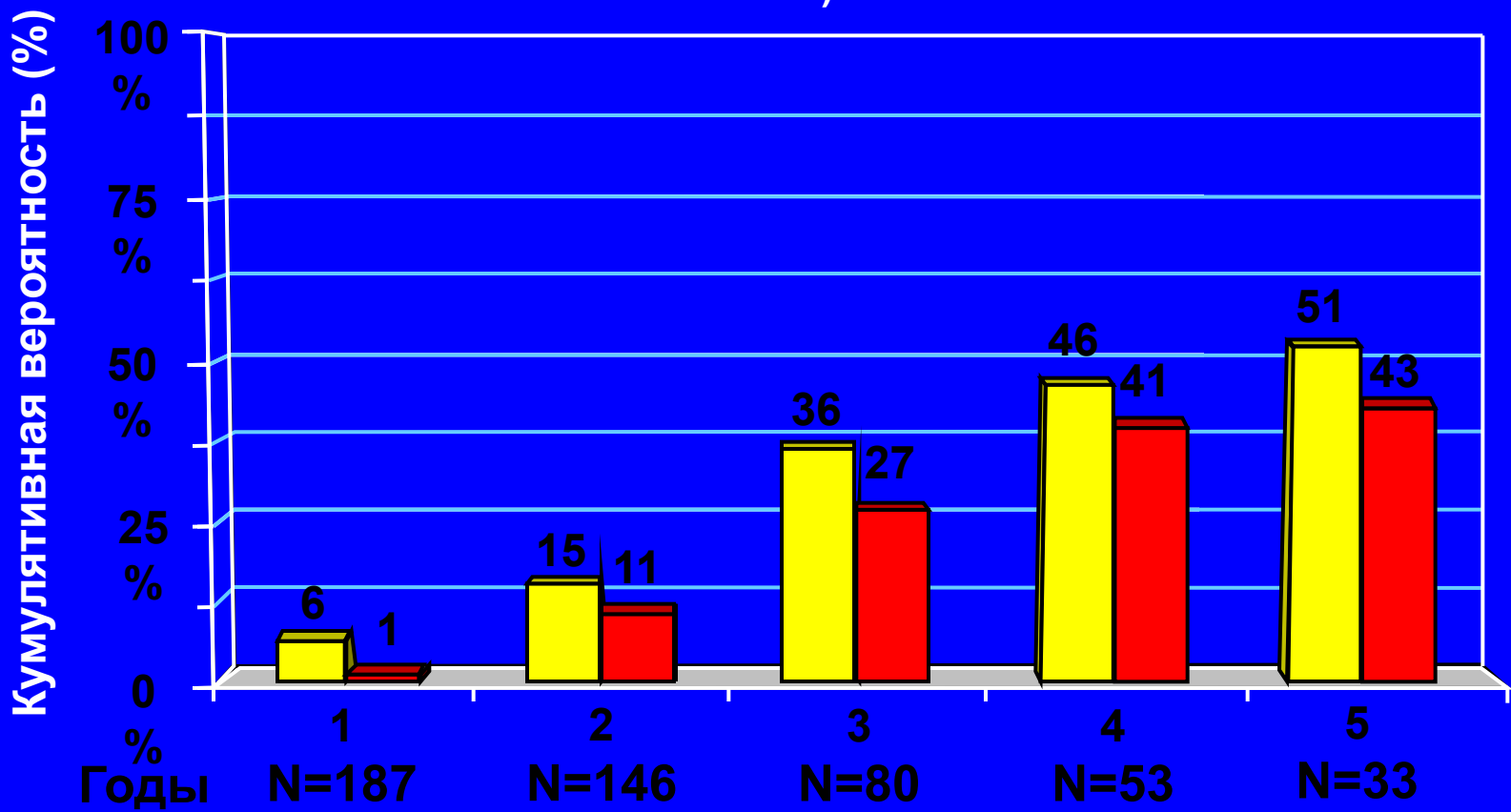
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов; разный дизайн исследований



EASL HBV Guidelines. J Hepatol. 2009;50:227-242. Tenny DJ, et al. EASL 2009. Abstract 20. Marcellin P, et al. AASLD 2009. Abstract 481. Heathcote E, et al. Abstract 483.

Ламивудин-рефрактерные пациенты (HBeAg+): Кумулятивная вероятность развития резистентности к ETV в течение 5 лет

- ETVr = LVDr (M204V ± L180M) + T184, S202 и/или M250 замены
- ETVr + Вирусологический прорыв (повышение ≥ 1 log по сравнению с минимальным значением)



- у 72/187 (39%) HBV DNA < 300 коп/мл;
- 3/72 (4%) была определена генотипическая резистентность к ETV

Принцип «дорожной карты» в лечении ХГВ



КОГДА НЕОБХОДИМО ПРЕКРАЩАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ХГВ?

- **ИФН/ ПегИФН**

- определенная длительность лечения – 12 мес
- устойчивость ответа: HBeAg+ ~ 80-90%
HBeAg- ~ 15-25%

- **НУКЛЕОЗ(Т)ИДНЫЕ АНАЛОГИ**

- HBeAg+: до наступления сероконверсии HBeAg + 6 (12) мес (консолидирующая терапия)
устойчивость ответа ~ 80%
Нет сероконверсии (или рецидив): продолжительность лечения до 3 – 5 лет
- HBeAg-: необходимо не менее 2 - 3 лет клиренса ДНК HBV перед прекращением лечения
до наступления клиренса HBsAg?

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

Моноterapia ИФН-α или Пег-ИФН-α 1 год



- HBeAg+позитивный хронический гепатит В
- Генотип ВГВ – D (иные генотипы?)
- Отсутствие иммуносупрессии (CD4+ > 350 (500) кл/мкл)
- Повышение уровня активности АЛТ > 2N
- Низкая концентрация ДНК ВГВ в крови
- Отсутствие декомпенсированного цирроза печени
- При необходимости достижения быстрого результата (план. беременность)
- Расширение показаний за счет антифибротического эффекта ?
- Расширение показаний для попытки повторного лечения после неэффективного курса лечения аналогами нуклеоз(т)идов ?

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

**Монотерапия нуклеозидными и нуклеотидными
ингибиторами**

В остальных ситуациях

- **HBsAg-негативный хронический гепатит В**
- **Отсутствие благоприятных факторов ответа на ПВТ интерферонами**
- **Цирроз печени в исходе хронического гепатита В (особенно в стадии декомпенсации)**
- **Реактивация HBV на фоне иммуносупрессии**
- **ХГВ с аутоиммунными нарушениями**



3 - 5 лет

- У больных, инфицированных как ВИЧ, так ВГВ, лечение гепатита В на **ранних стадиях** ВИЧ-инфекции) имеет важное значение.
- Лечение ХГВ у ВИЧ-инфицированного пациента целесообразно проводить до назначения АРТ (CD4-лимфоциты > 350 (500) кл/мкл).
- Все нуклеозидные аналоги (кроме телбивудина) применяются для лечения ХГВ у ВИЧ-инфицированных лиц только на фоне или в составе АРВТ.
- Раннее проведение АРТ (CD4-лимфоциты > 500 кл/мкл) у больных с сочетанной инфекцией ВГВ/ВИЧ с назначением тенофовира и эмтрицитабина ((трувады)) (препаратов с двойным противовирусным действием) в РФ затруднено. Эмтрицитабин не зарегистрирован Минздравсоцразвития.
- В РФ у ко-инфицированных больных в составе АРТ назначают ламивудин, ламивудин+тенофовир. При развитии резистентности ВГВ к ламивудину эффективность лечения ХГВ энтекавиром значительно снижается.

Терапия ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРТ



* 1 МЕ/мл \approx 5 копий/мл

**Metavir \geq A2 и/или F2

Терапия ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ



Механизм выполнения перечисленных задач:

(Покровский В.В., 2008)

Создание системы контролируемой
медицинской помощи людям, живущим с
хроническим вирусными инфекциями

**Основные цели деятельности системы
здравоохранения РФ в сфере оказания
медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ
(и/или с гепатитами В и С):**

(Покровский В.В., 2008)

Увеличение продолжительности и качества жизни
людей, живущих с ВИЧ (и/или Г В и ГС)

Увеличение репродуктивной способности людей,
живущих с ВИЧ (и/или Г В и ГС)

Увеличение периода трудоспособности людей,
живущих с ВИЧ (и/или Г В и ГС)