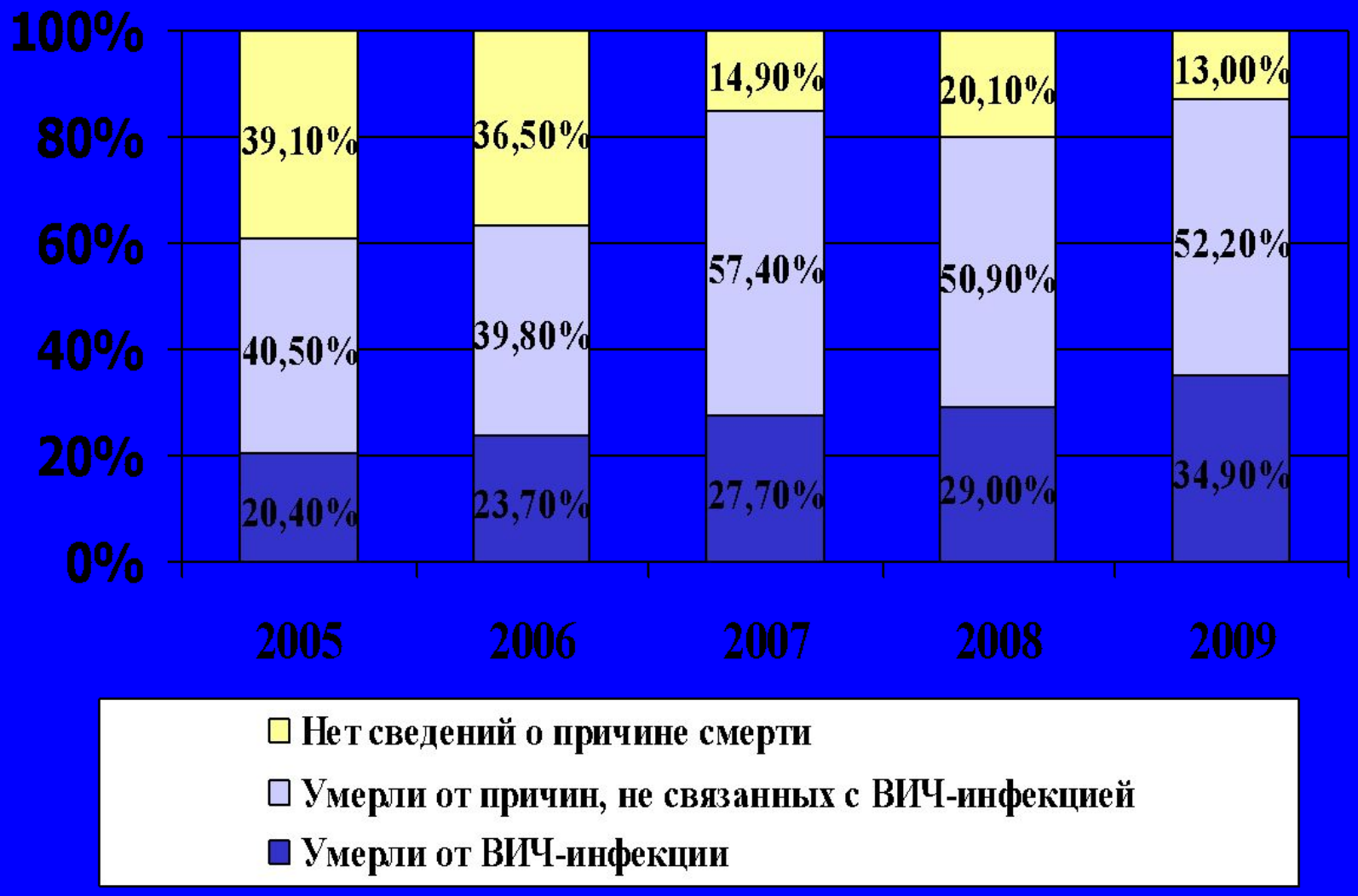
Клиническое значение и лечение хронических гепатитов В и С у больных ВИЧ-инфекцией

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



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 (астоцитома).**
- **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., Калинигр. обл., Сарат. 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-позитивных 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-инфицированых 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 инструменталь-ных 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 2О%

Влияние ВИЧ на течение HCV 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 сальмонелез 1 (0,2%)

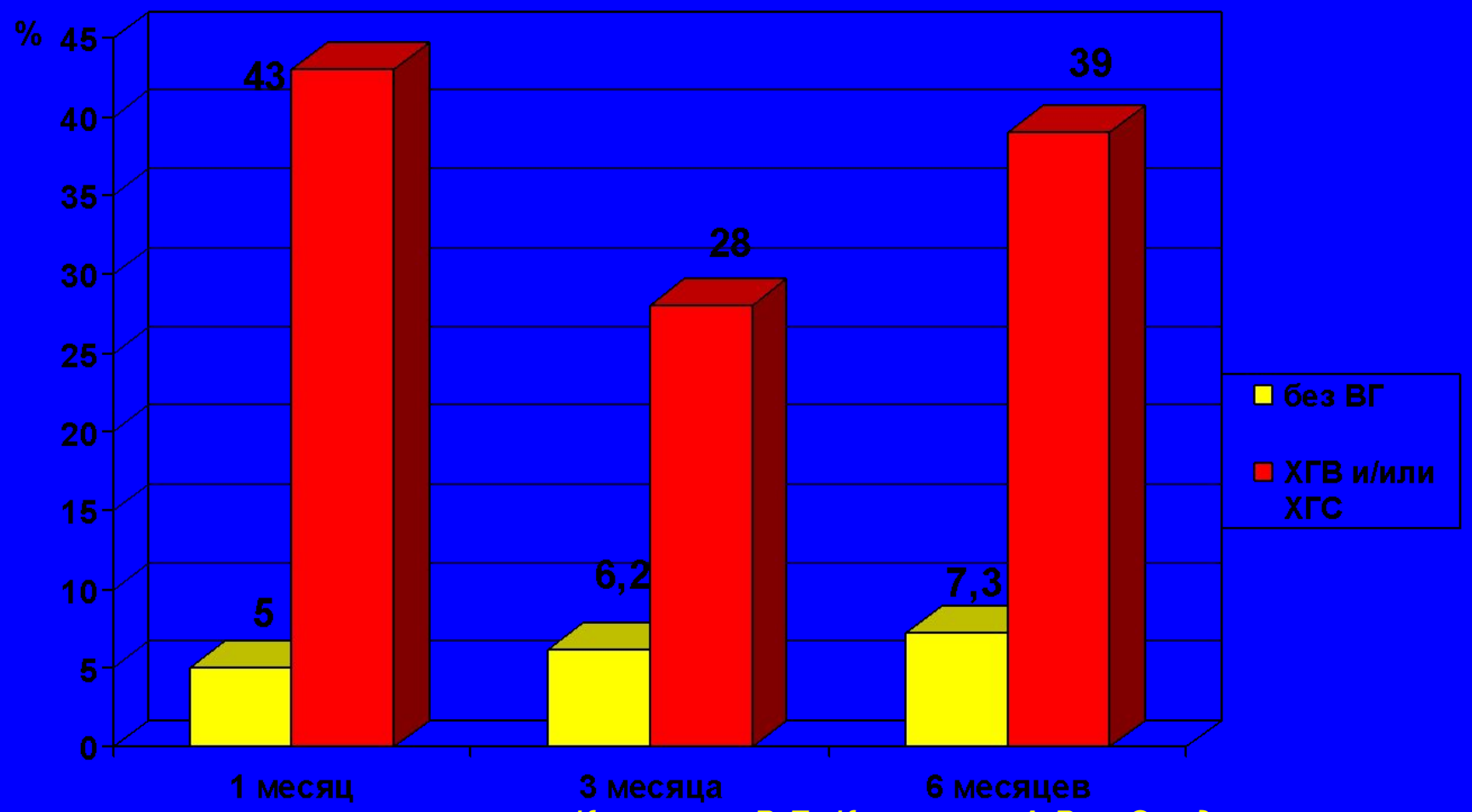
Причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией (2007- 2009 гг)

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

	31.12.2007	31.12.2008	31.12.2009	01.01.87 -31.12.2009
Кумулятивное количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди жителей региона на конец отчетного года	371 922	419 861	473 046	
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: В20-В24)	3032	3578	4382	15944

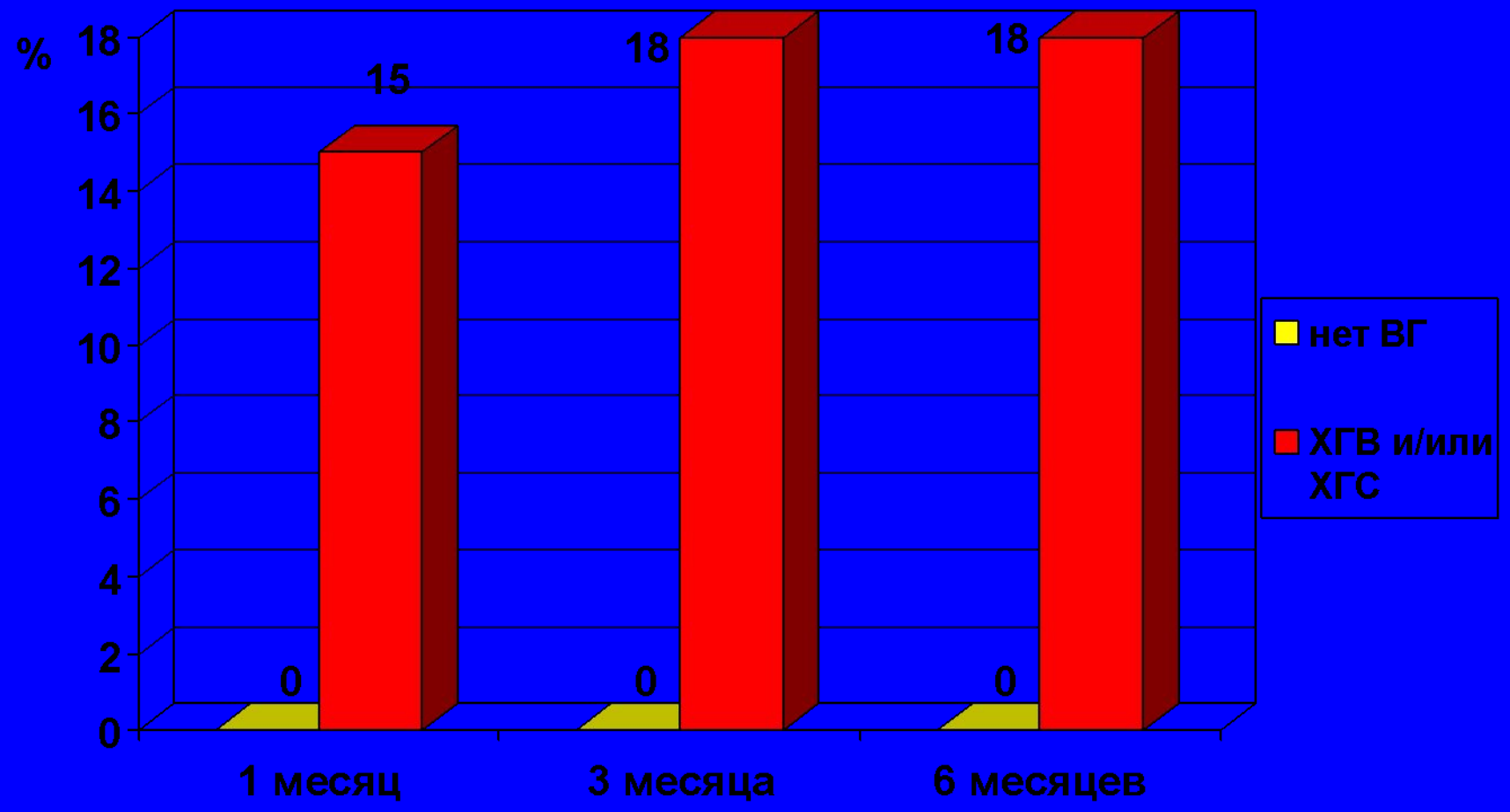
- Среди состоящих на диспансерном учете больных ВИЧ-инфекцией ГС был диагностирован 50,7% лиц в 2007 г., 48,2% (2008) и 49,1% (2009). Доля больных одновременно гепатитами В и С выросла с 26,3% в 2007 г. до 29,1% в 2009 г.

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 взаимовлияние 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 клиники.
- Заместительная терапия метадоном 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

1992-1998

Эффективность
5-15%

Побочные
эффекты

Монотерапия
ИФН

Цитопения

1998-2008

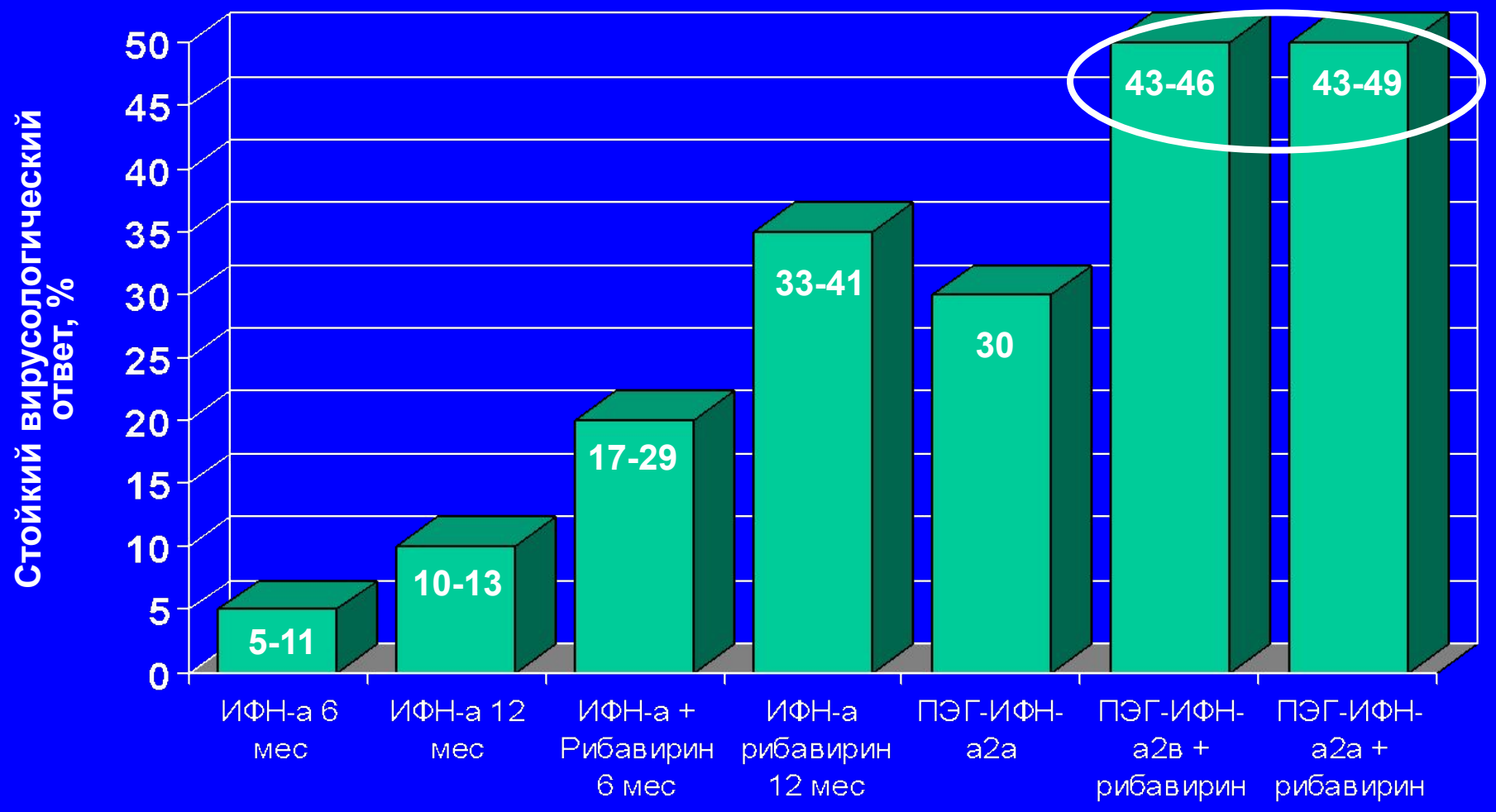
GCSF
Эритропоэтин

Побочные
эффекты

Эффективность
35-55%

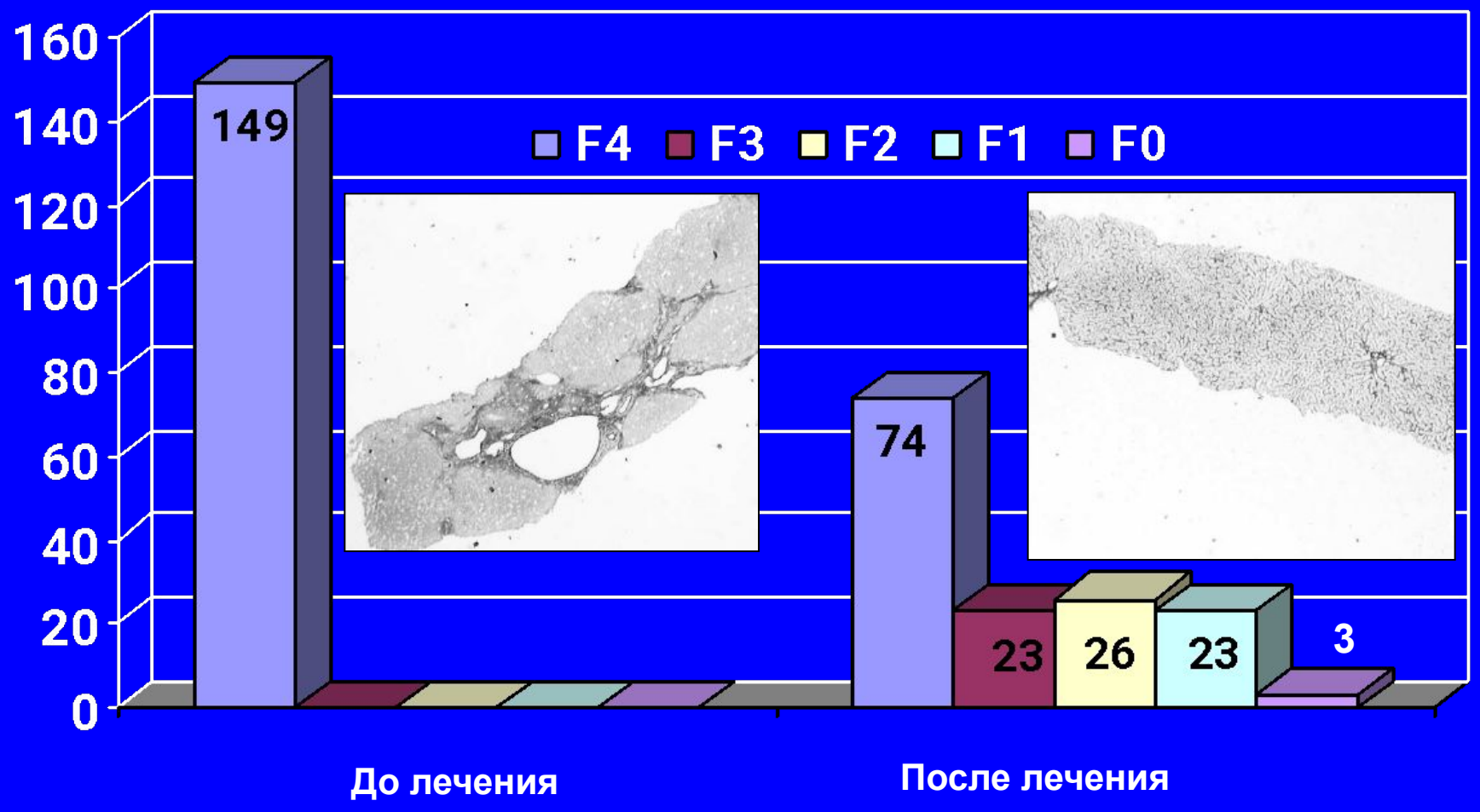
ПЕГ-ИФН и
рибавирин

Эффективность ПВТ первичных больных компенсированным ЦП в исходе ХГС



Everson G.T. Rev. Gastroenterol. Disord. 2004; 4 (Suppl. 1): S.31-38

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



Poynard et al Gastroenterology, 2002

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

<u>Противопоказания к трансплантации печени:</u>

- 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

<u>Перед началом лечения</u>

- 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-α2a (Роферон)
- Интерферон-α2b (Интрон А)
- Пегилированный интерферон-α2b (ПегИнтрон)
- Пегилированный интерферон-α2a (Пегасис)
- Рибавирин (Ребетол, Copegus)

Цели терапии

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

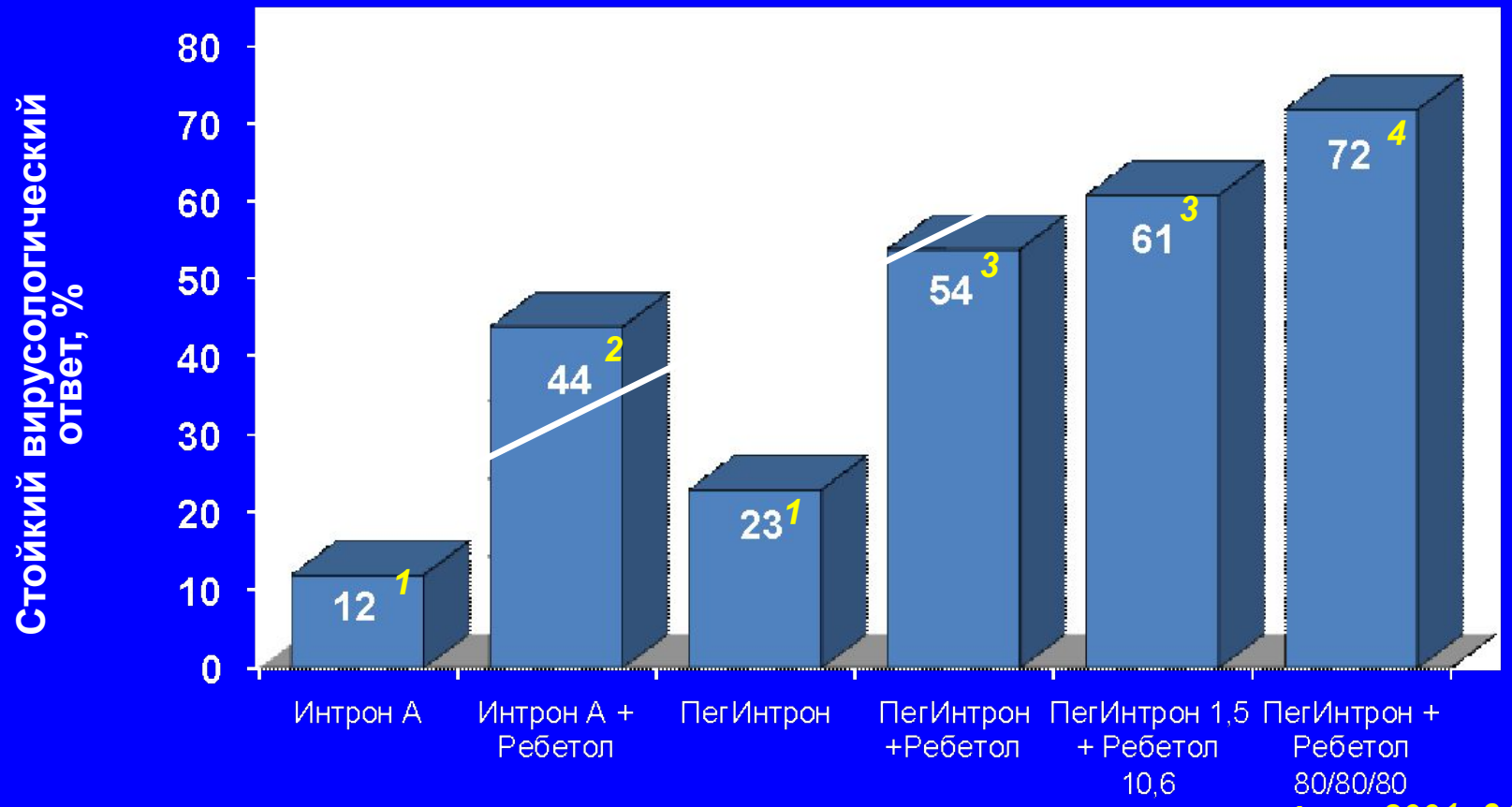
Первичная цель противовирусной терапии

Эрадикация HCV-инфекции

	n	Период наблюдения	Долгосрочный вирусологи-ческий 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

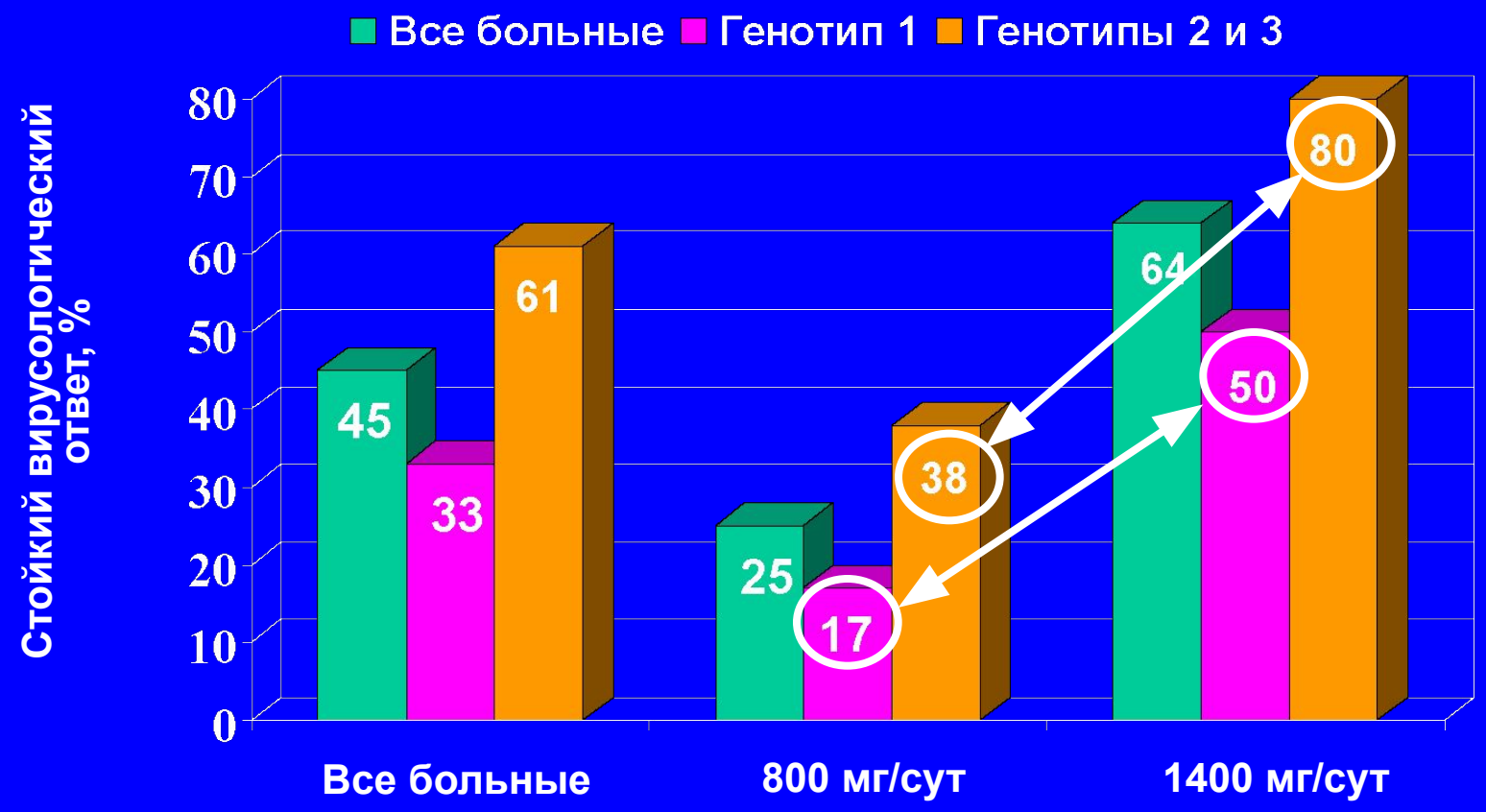
Индивидуальный подбор доз ПегИнтрона и Ребетола с учетом массы тела

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

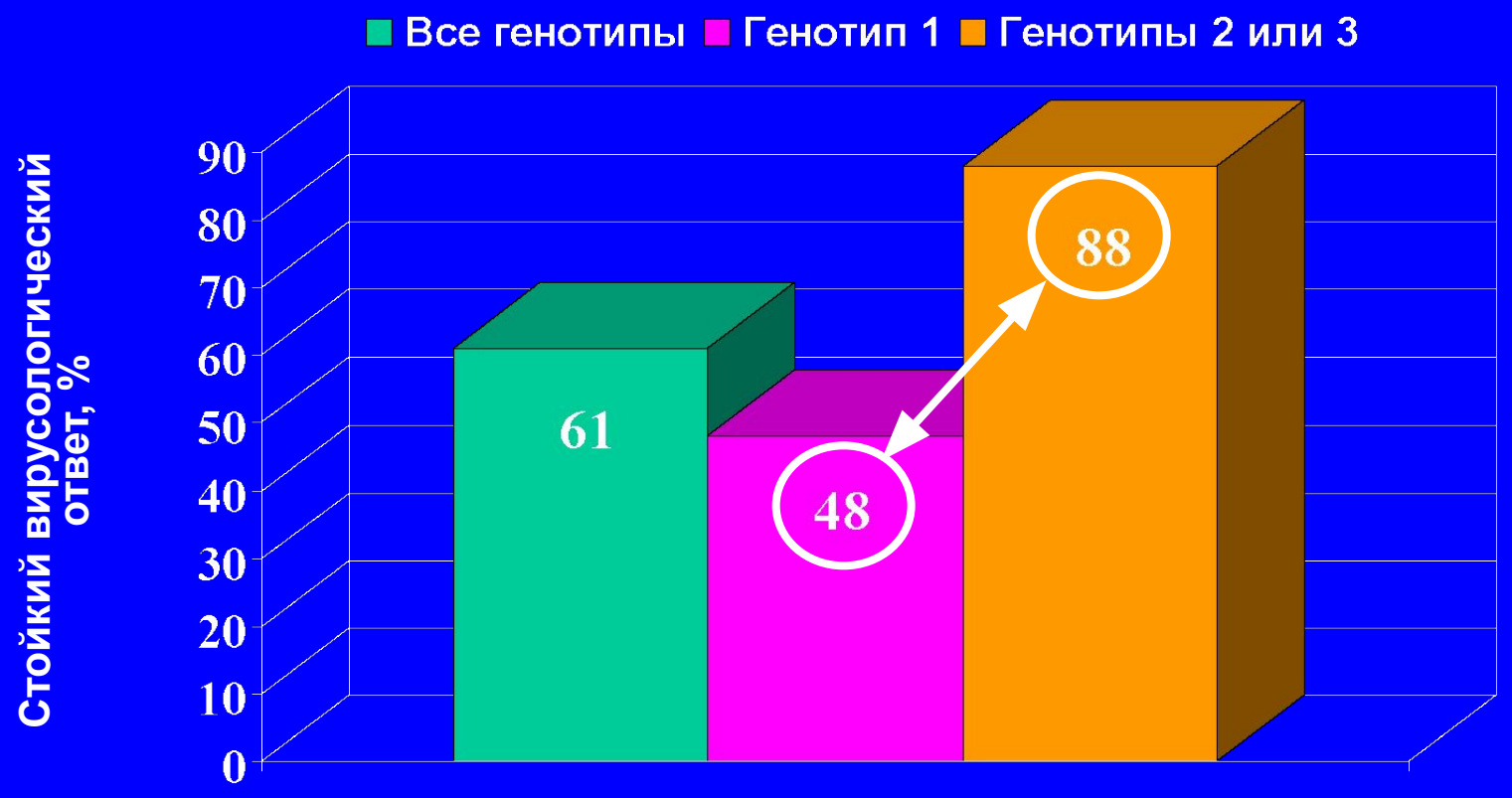
Немодифицируемые прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса

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

Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса - генотип



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

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

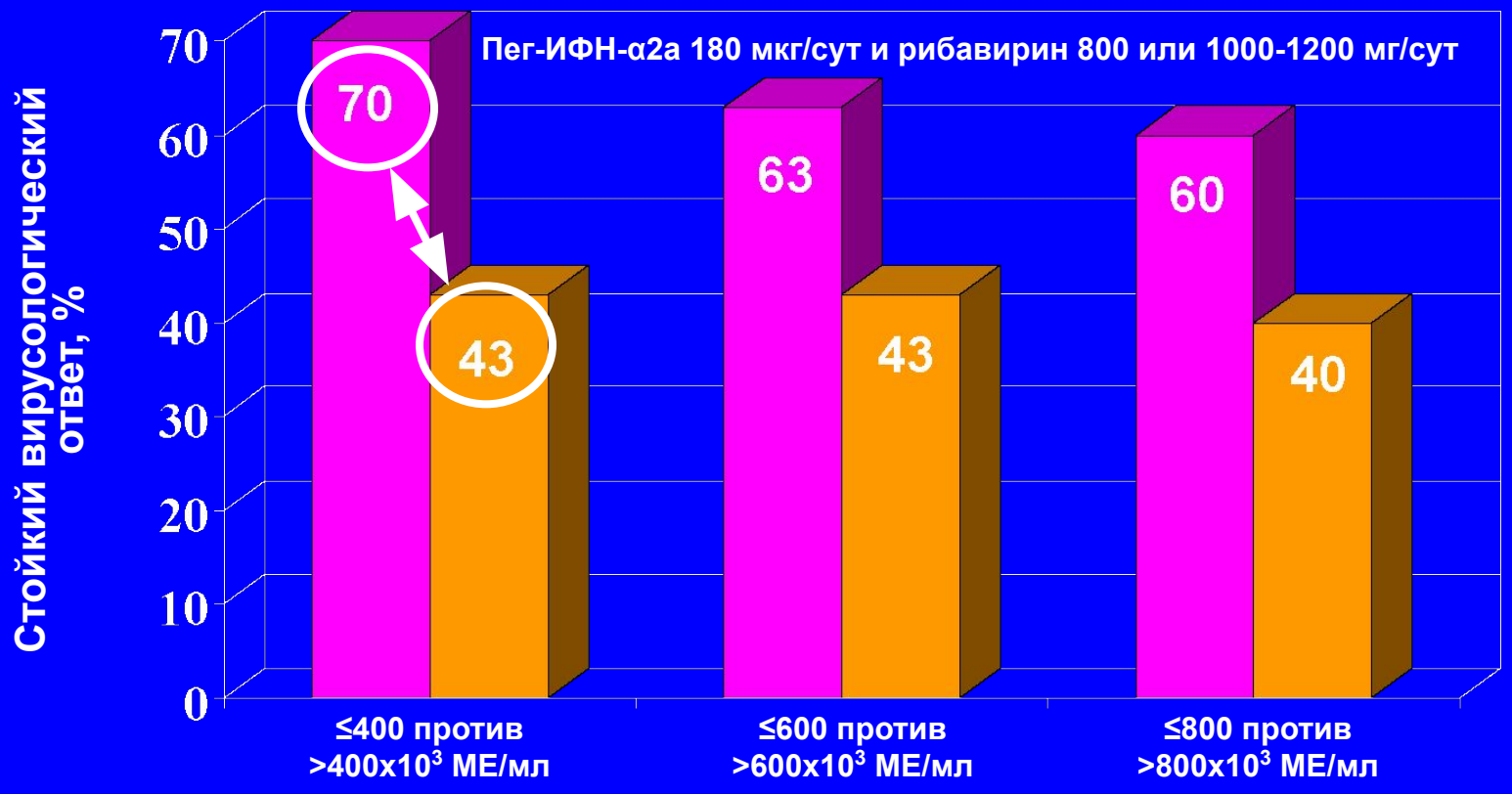
Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса – вирусная нагрузка

Низкая нагрузка	Высокая нагрузка
≤2 000 000 копий/мл	>2 000 000 копий/мл
≤800 000 МЕ/мл	>800 000 МЕ/мл
≤600 000 МЕ/мл	>600 000 МЕ/мл
≤400 000 МЕ/мл	>400 000 МЕ/мл

Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

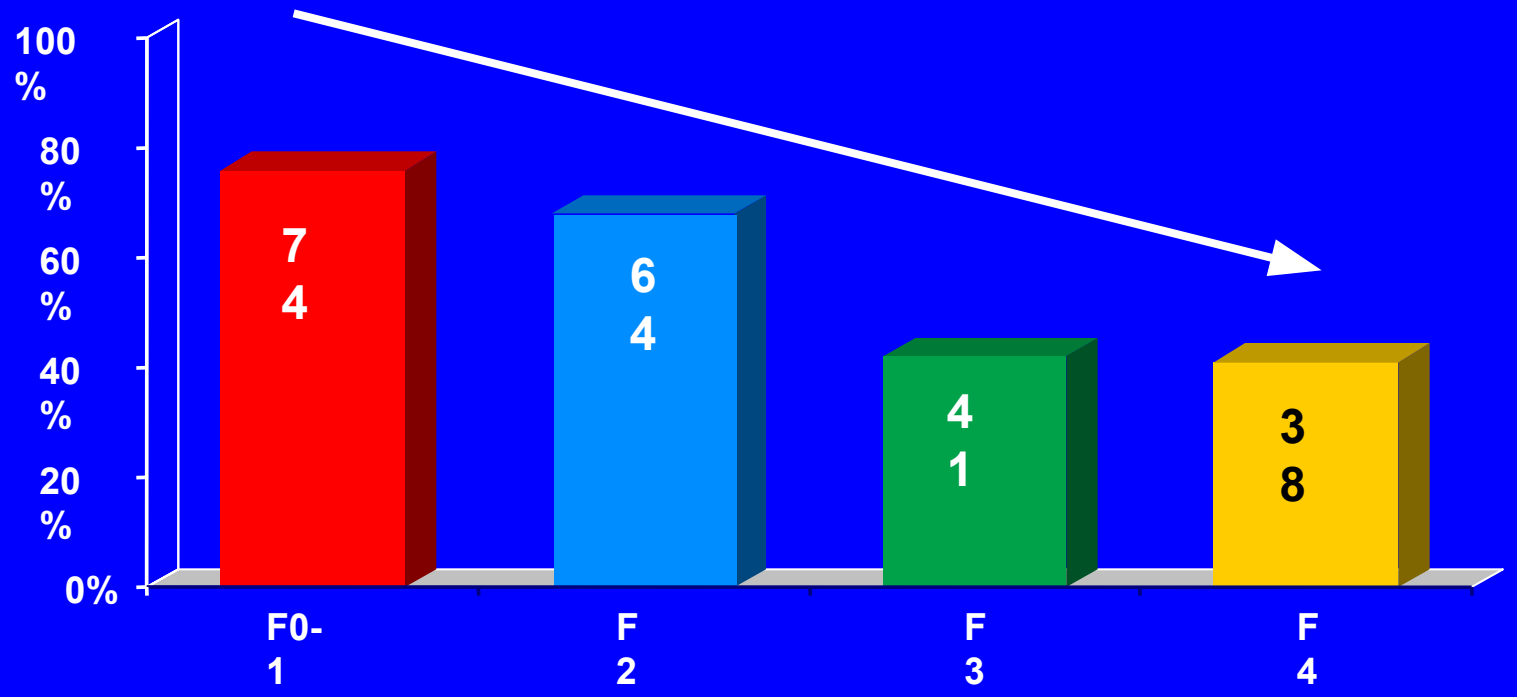
Факторы вируса – вирусная нагрузка



Fried M.W. et al. N.Engl.J.Med., 2002;347:975-982
Hadziyannis Hadziyannis S.J. et al. Ann Intern Med 2004;140:346-355
AASLD 2006, Hepatology, 2006, 44, Suppl. 1., A. 209

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

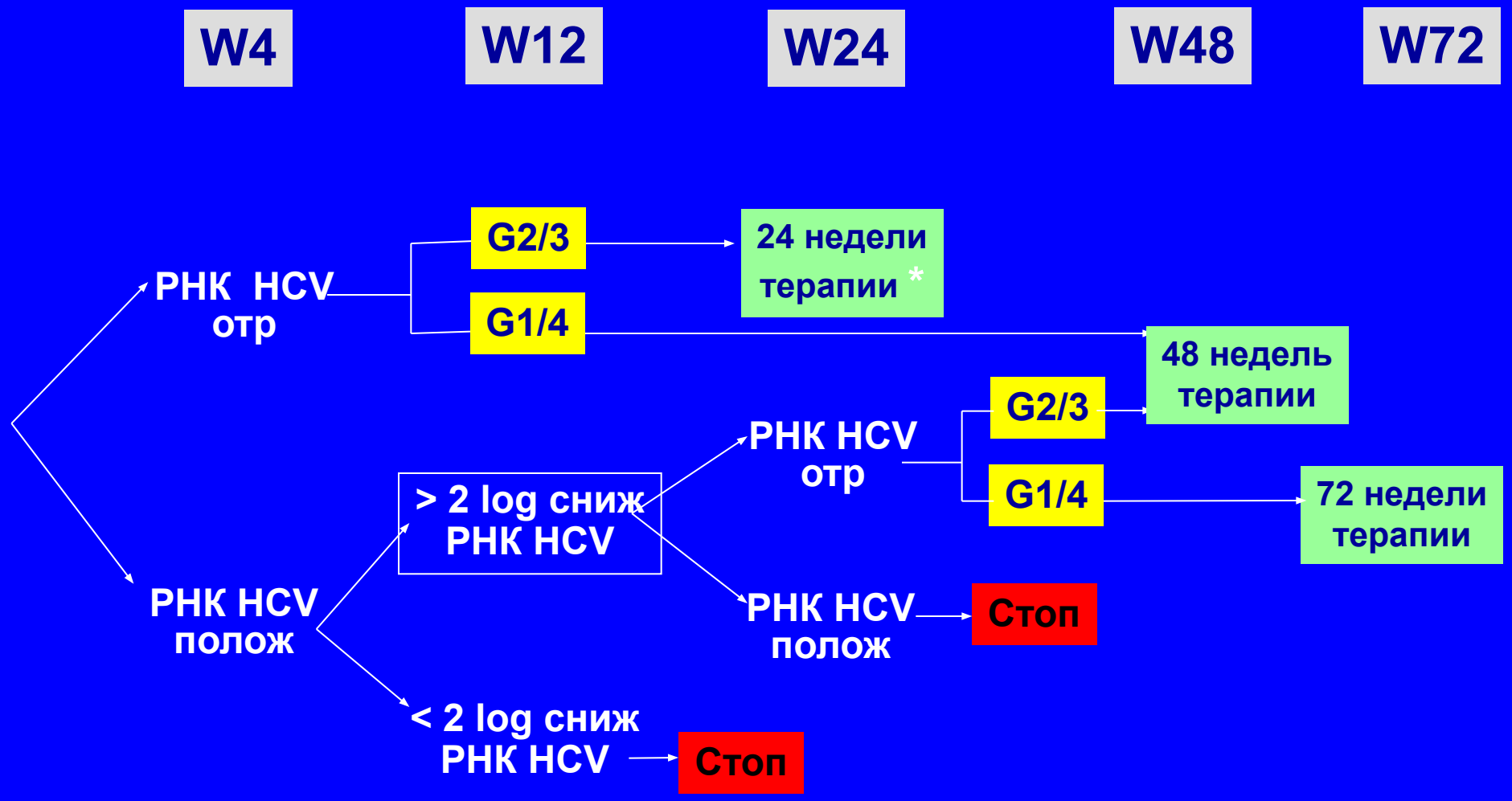
P.Marotta et al. AASLD 2005 A. 67524

Каноны противовирусной терапии хронического гепатита С - 2010

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

Неделя 0	Неделя 4	Неделя 12	Неделя 24	Неделя 48	Неделя 72
Исходно	Быстрый вирусологический ответ	Ранний вирусологический ответ	Медленный вирусологический ответ	Непосредственный вирусологический ответ	Стойкий вирусологический ответ

Оптимальная продолжительность терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией



* *Для пациентов с исходно низкой вирусной нагрузкой (<4x10^5 МЕ/л) и минимальным фиброзом печени*

Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel, Benhamou Y, peters M, Mauss S, Brau N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. AIDS 2007 in press

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

- **24 недели**

- 2 или 3 генотип ВГС,

- исходно низкая виремия (*< 400 000 МЕ/л),*

- наличие быстрого вирусологического ответа на 4 неделе терапии

- минимальный фиброз (отсутствие цирроза)

- **48 недель**

- 1 или 4 генотип ВГС,

- высокая виремия,

- отсутствие БВО на 4 неделе терапии

- наличие выраженного фиброза

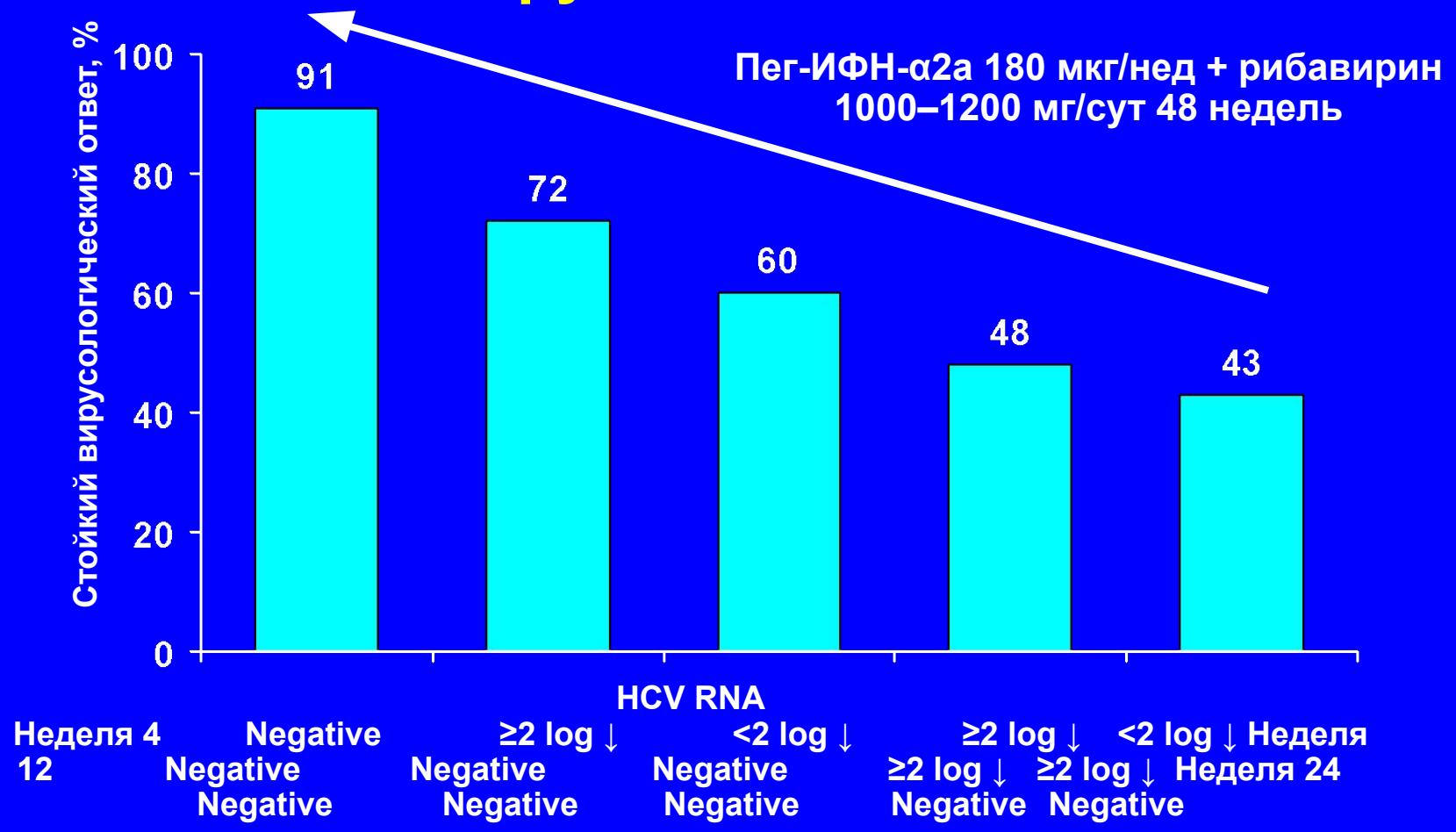
- **72 недели**

- 1 или 4 генотип при отсутствии БВО и наличии РВО (12 неделя)

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

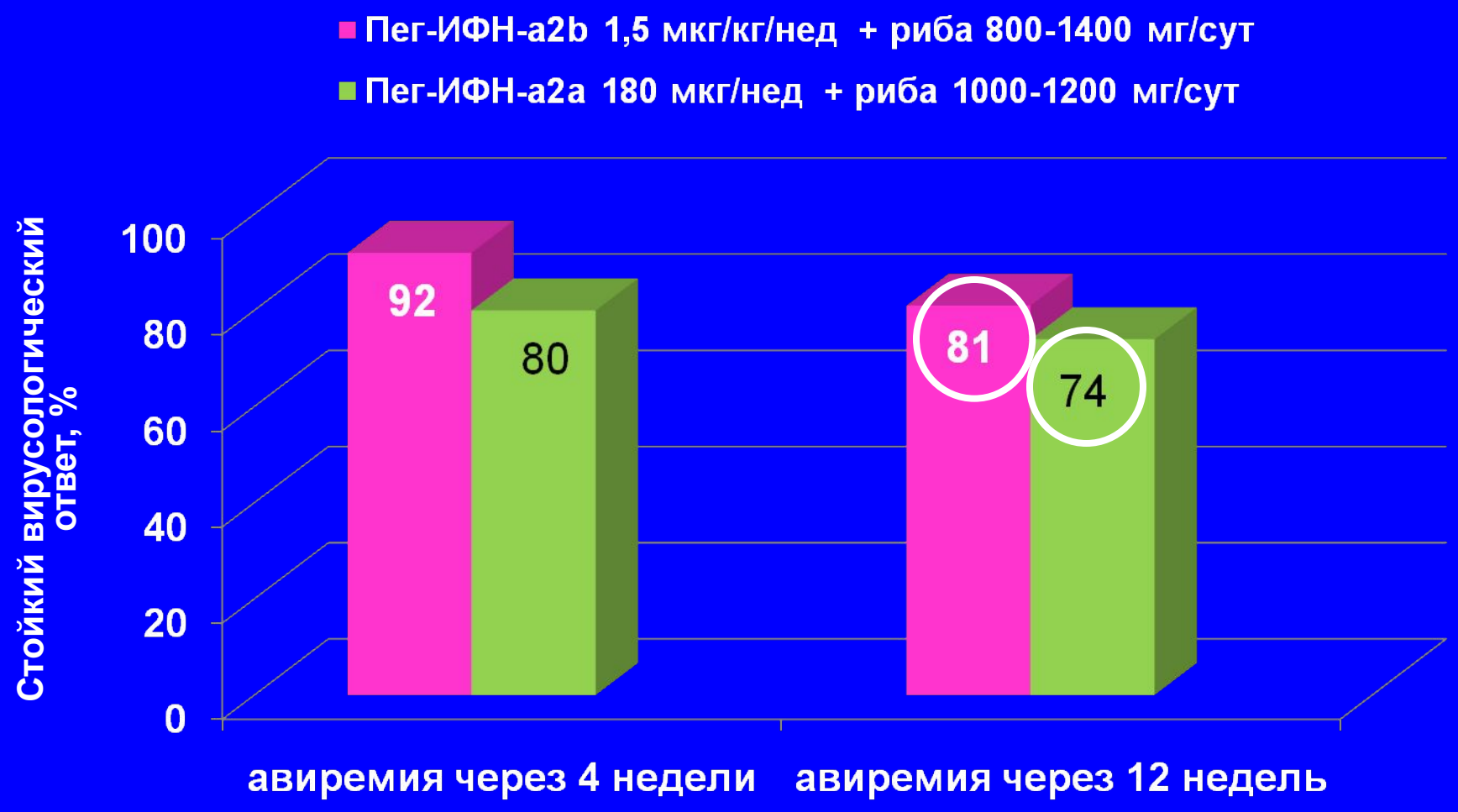
V. Soriano,9 Congress on Drug Therapy in HIV infection, KL2, 2008

Зависимость частоты СВО от динамики вирусной нагрузки



Ferenci P et al. J Hepatol. 2005;43:425-33.

Результаты исследования IDEAL
(предсказуемость результатов лечения)



Sulkowski M. et al EASL 2008 , LB43

- 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

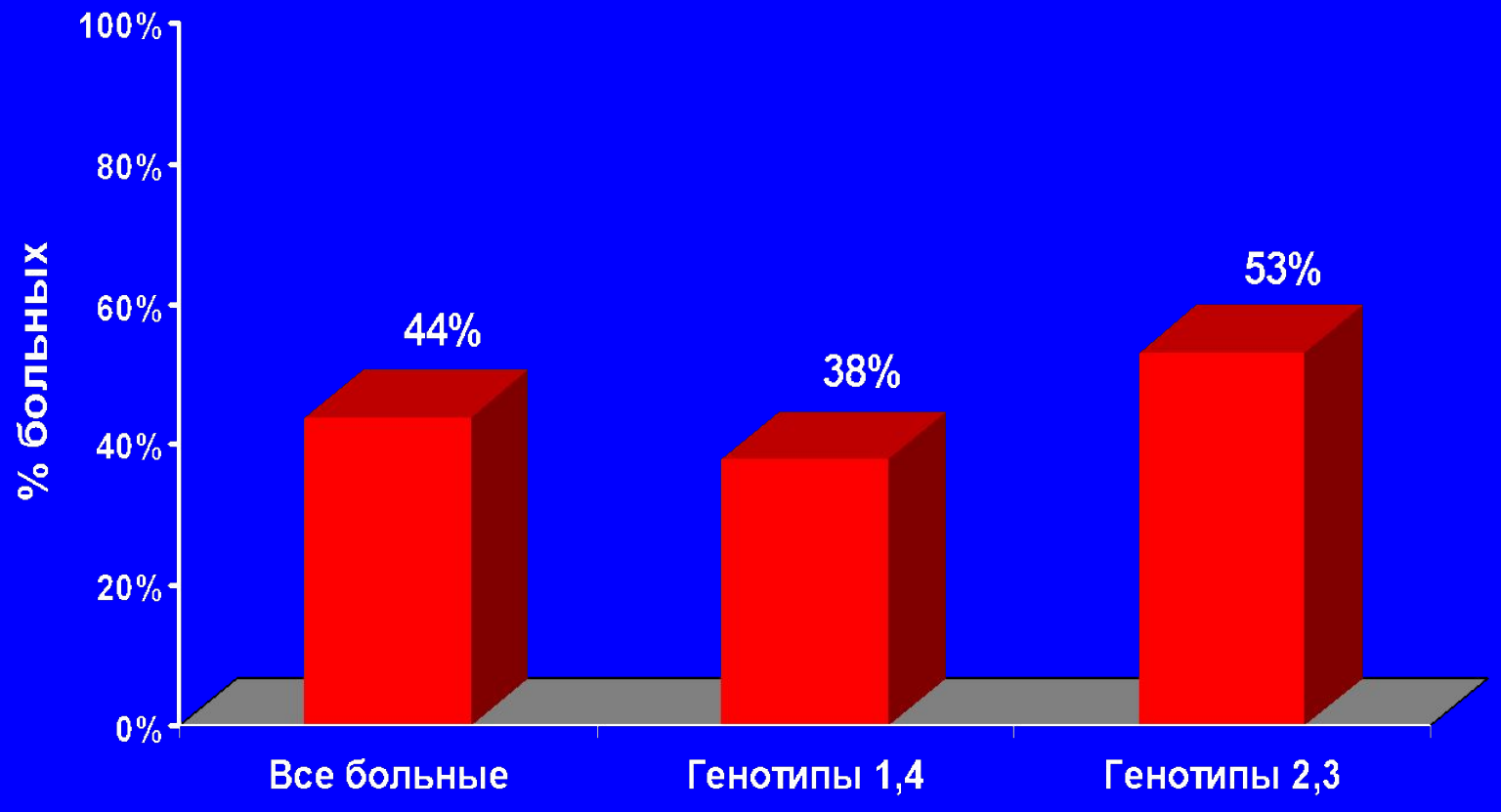
Лечение и исходы (n)	APRICOT (289)	RIBAVIC (205)	ACTG 5071 (66)	PRESCO (389)	Laguno M. (52)	ММСУ (Максимов) (50)
Тип ПегИФН	Alfa-2a	Alfa-2b	Alfa-2a	Alfa-2a	Alfa-2b	Alfa-2a
RBV дозы (мг/д)	800	800	600→1000	1000-1200	800-1200	800-1200
Длительность терапии (нед.)	48	48	48	24-72	24-48	48
Фиброз 3/4	16%	40%	НД		40%	F2-F3 39%
Цирроз печени	15%	18%	11%	8.7%		0%
HCV 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 (ITT)	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 моноинфекци

Недел
я 72

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

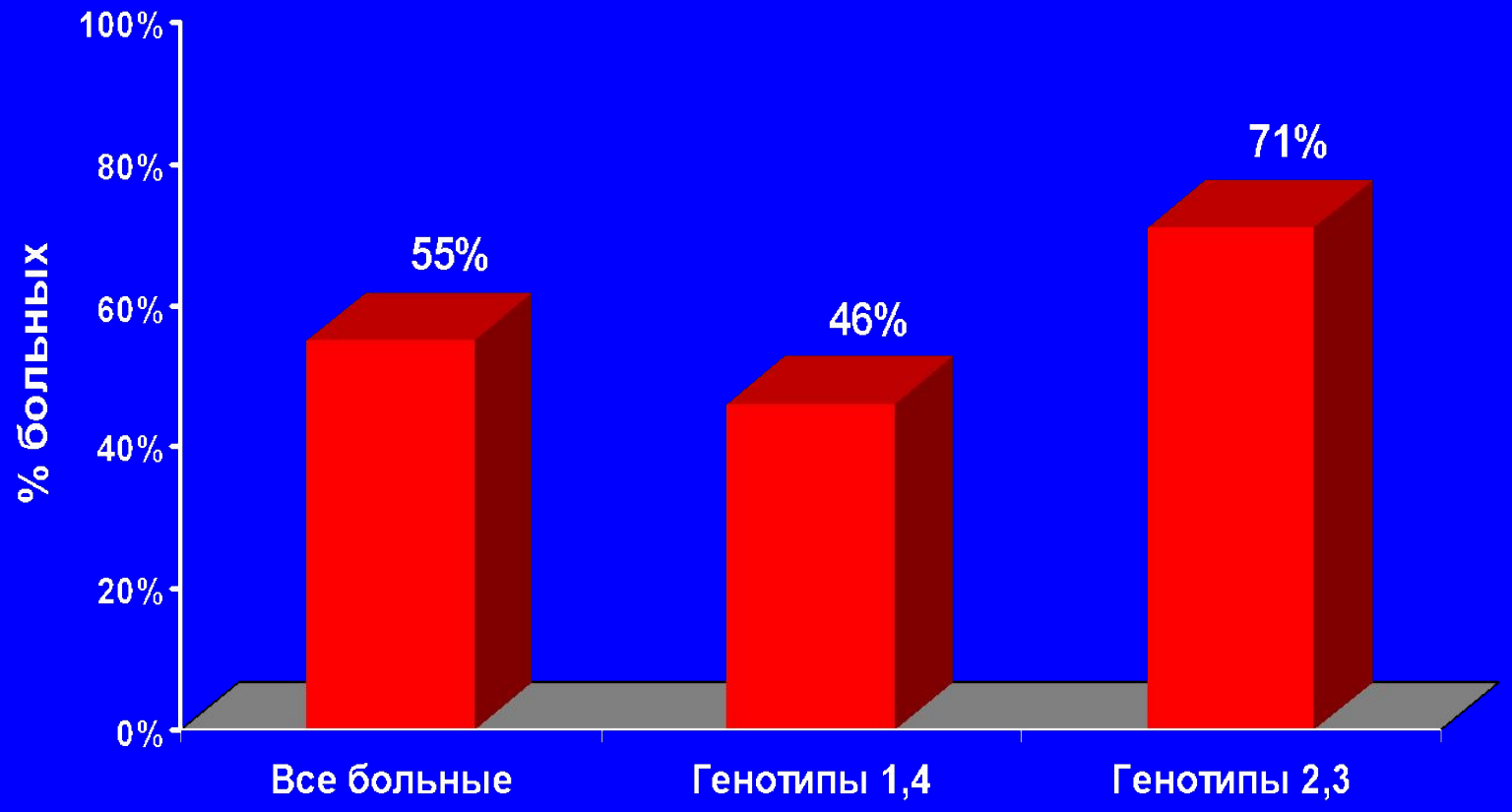


Laguno M. et al, AIDS 2004

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

Неделя 7
2

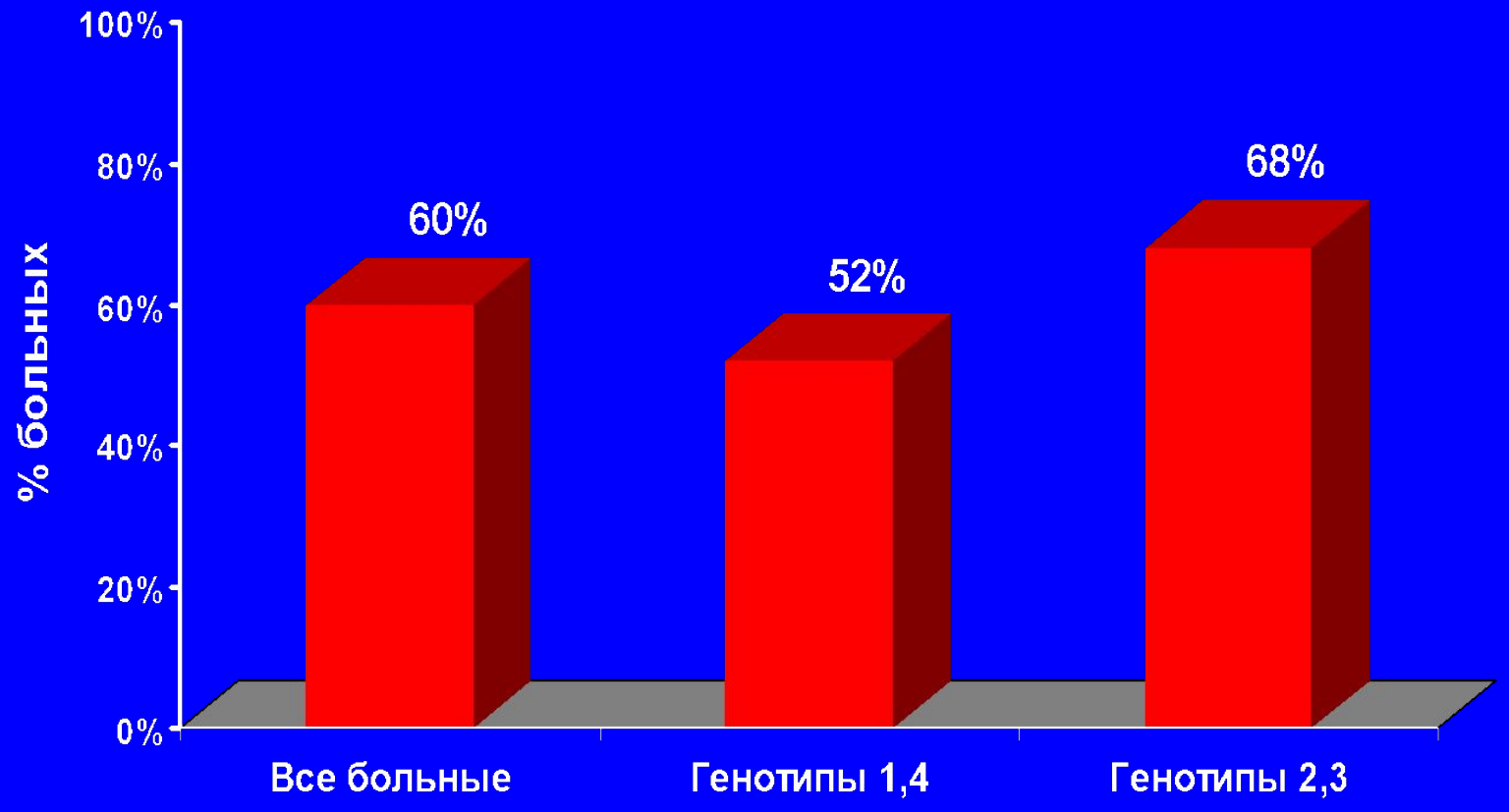
ПЭГ-ИФН альфа-2b (1.5 мкг/кг/нед) + RBV (800 мг/сут) (n=95)



Crespo M, et al. J Viral Hepatitis. 2006

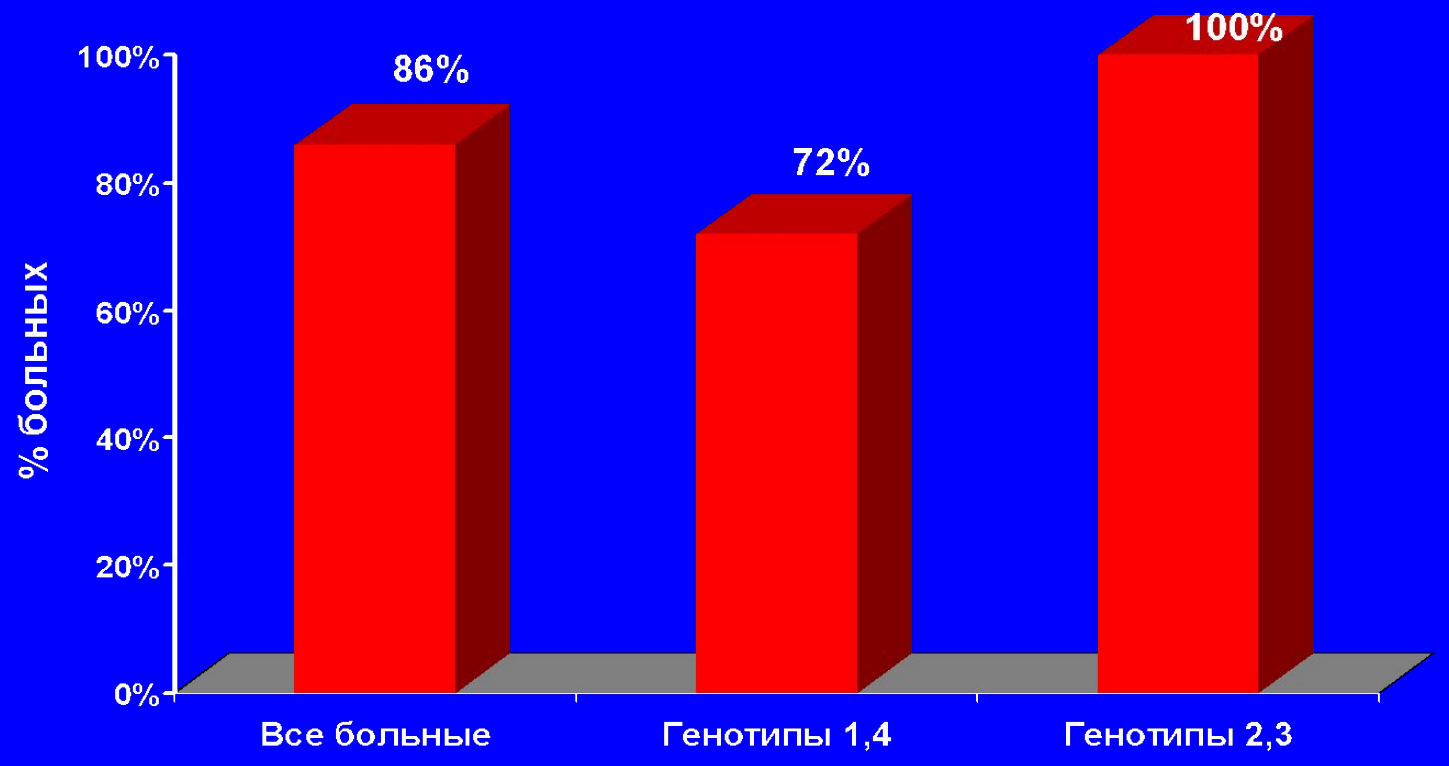
Частота УВО при терапии Пег-ИФН и + RBV среди всех ВИЧ-инфицированных больных с ХГС, включенных в протокол исследования

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



Максимов С.Л., Иванова Л.М.,Кравченко А.В. и др., Тер. архив, 2007, №11, с. 40-44

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



Максимов С.Л., Иванова Л.М., Кравченко А.В. и др., Тер. архив, 2007, №11, с. 40-44

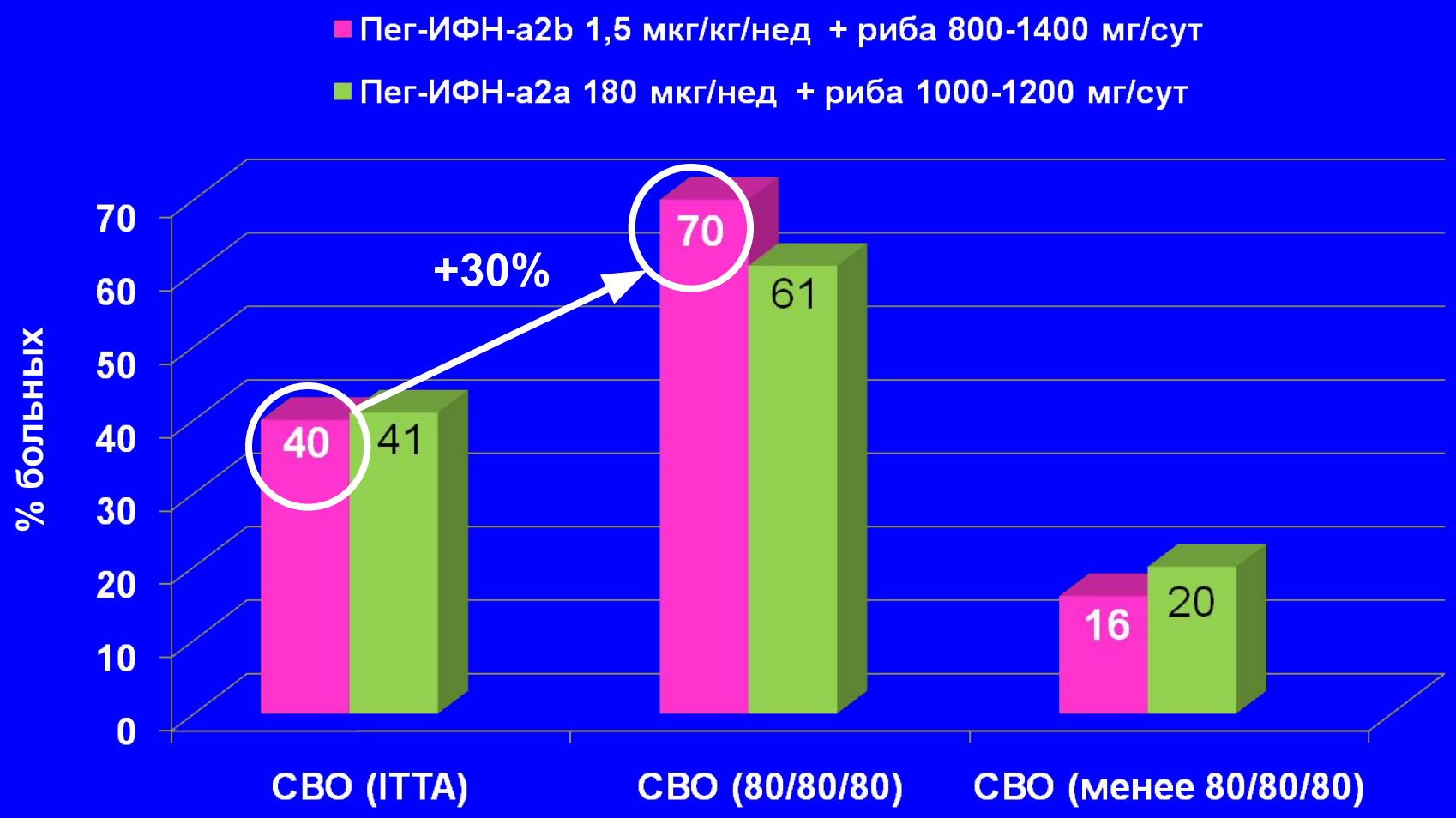
- **У больных, инфицированных как ВИЧ, так ВГС, ранняя терапия ХГС (лечение ГС на ранних стадиях ВИЧ-инфекции) имеет принципиальное значение.**
- **Лечение ГС у ВИЧ-инфицированного пациента проводится до назначения ВААРТ (при количестве CD4-лимфоцитов > 350 - 500 кл/мкл).**

ВИЧ-инфекция и гепатит С

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

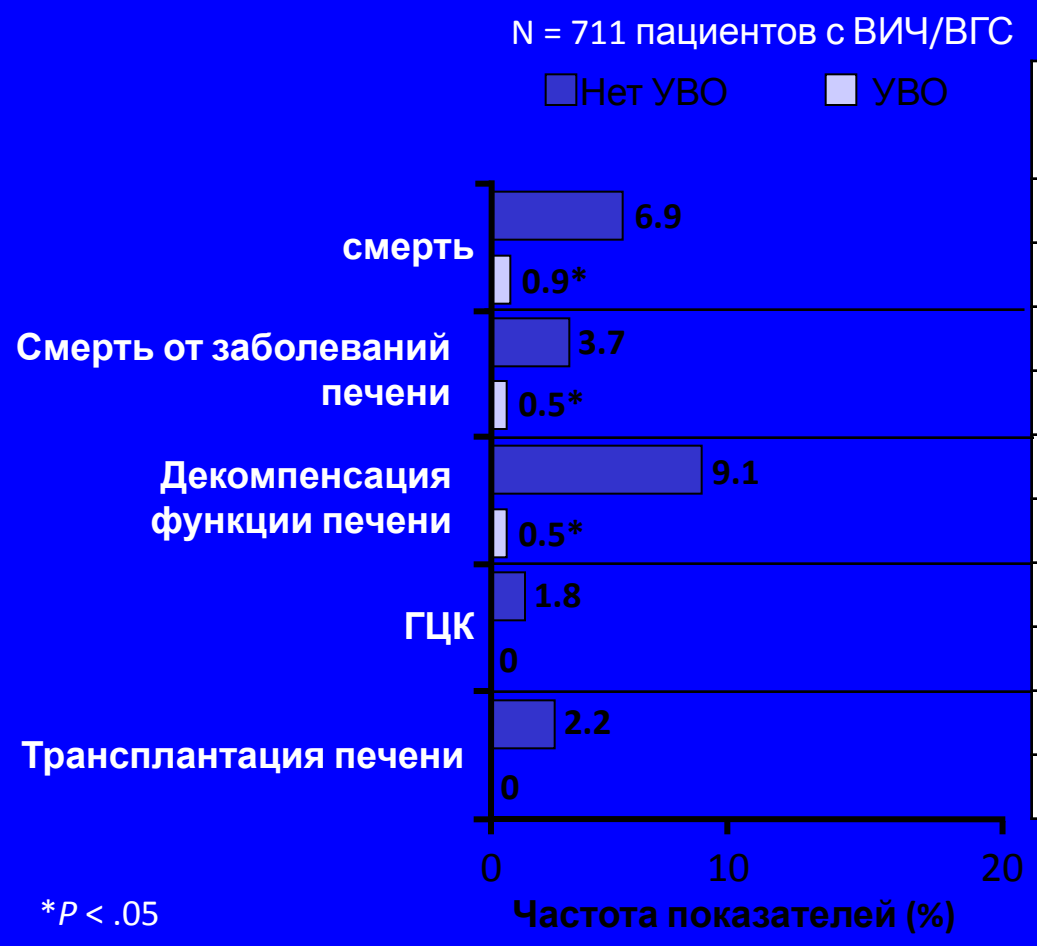
Результаты исследования IDEAL

(приверженность – 80/80/80)



Sulkowski M. et al EASL 2008 , LB43

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



Частота на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	*P* Value
3.12 (2.16-4.37)	0.003
0.46 (0.06-1.65)	
1.65 (0.98-2.61)	0.028
0.23 (0.01-1.27)	
4.33 (3.16-5.80)	< 0.001
0.23 (0.01-1.27)	
0.83 (0.38-1.58)	0.099
0 (0-0.84)	
1.02 (0.50-1.82)	0.034
0 (0-0.84)	

*$P < .05$

Berenguer J, et al. CROI 2008. Abstract 60.

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 аллея Т не вляло 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 (α2a) и 34 (α2b)	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

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%

Hiramatsu N, et al. J Viral Hepatitis. 2009,16:586-594.

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

- Частый лабораторный контроль
- Стимуляторы нейтропоэза (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) Филграстим (Нейпоген) в дозе 300 – 480 мг (1 флакон) в сутки (1 – 5 введений)
- Стимуляторы эритропоэза (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/мклл	< 500/мкл
Тромбоциты	< 50000/мкл	< 25000/мкл

- **Миелосупрессия при противовирусной терапии**
- **Интерферон-индуцированная депрессия**

Динамика изменения CD+4 лимфоцитов

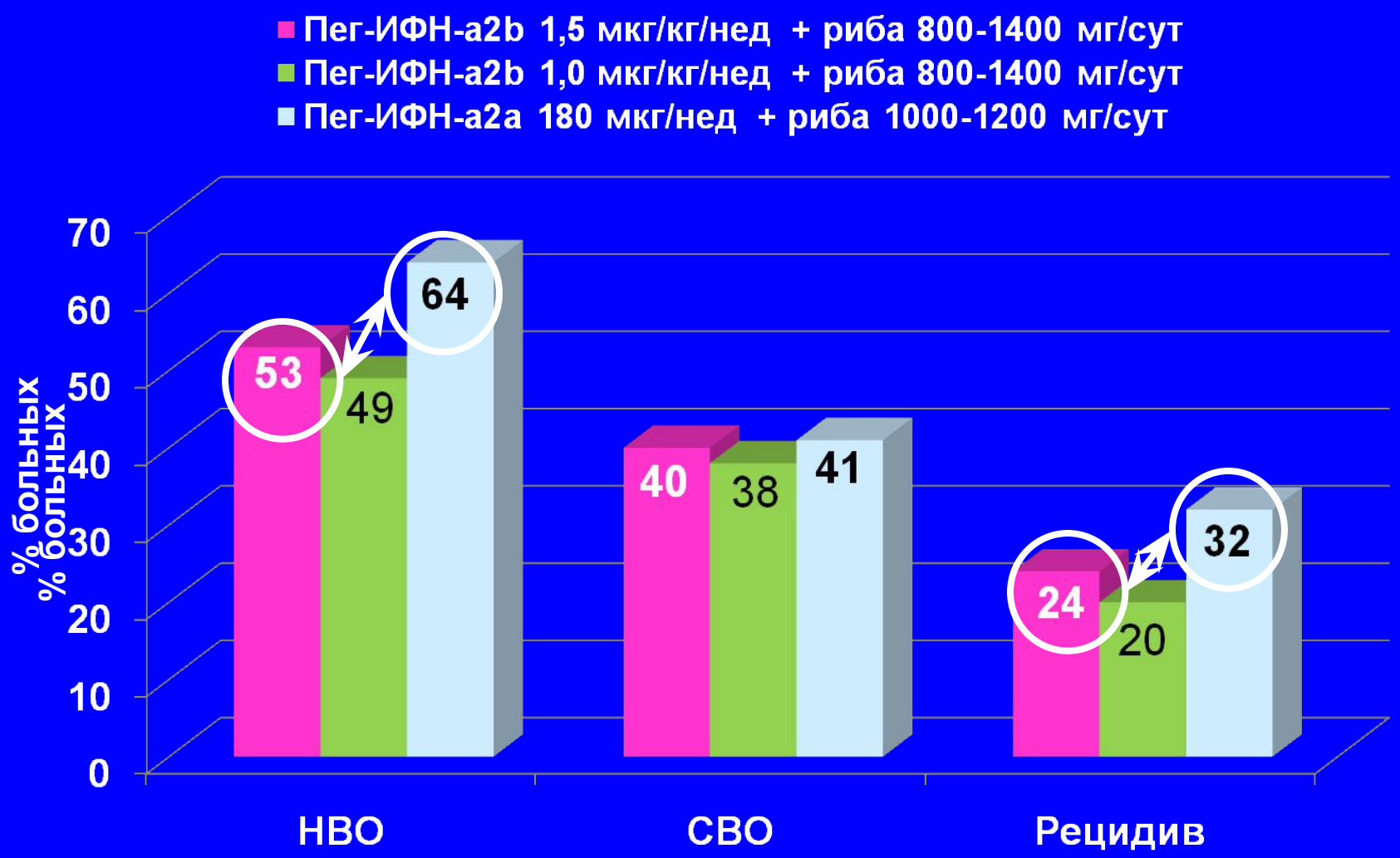
(Максимов С.Л., Иванова Л.М. и др., 2007)

Показатель/ сроки	до лечения	24 недели	48 недель	24 недели после лечения
Процент CD4+лимфоцитов ,%	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



Intention-to-treat analysis

Sulkowski M. et al EASL 2008 , LB43

- 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 телапревира и боцепревира для лечения ХГС

- ТЕЛАПРЕВИР

- ADVANCE (Т8 и Т12) ПегИнт/рибавирин/телапривир. УВО через Т12 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 (Т12П/Р24 и Т12П/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	EACS 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
(C.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 (митохондриальнаятоксичность – 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

Ифавернз, 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 + 3TC
- При лечении ХГС: TDF /ABC /f-AZT/ + 3TC

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 B/C
- Пациенты с исходным уровнем АЛТ или АСТ ≥ 3 ВГН были исключены из исследования

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

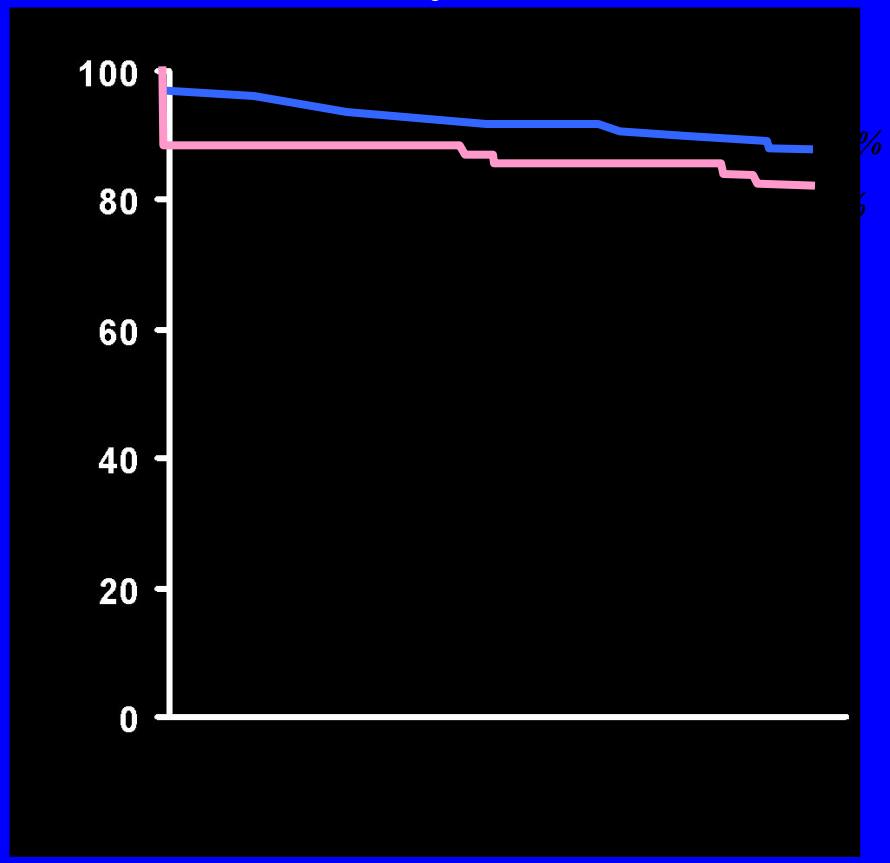
Характеристика пациентов до начала исследования

	Геп. B/C+ n=132	Геп. B/C- 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

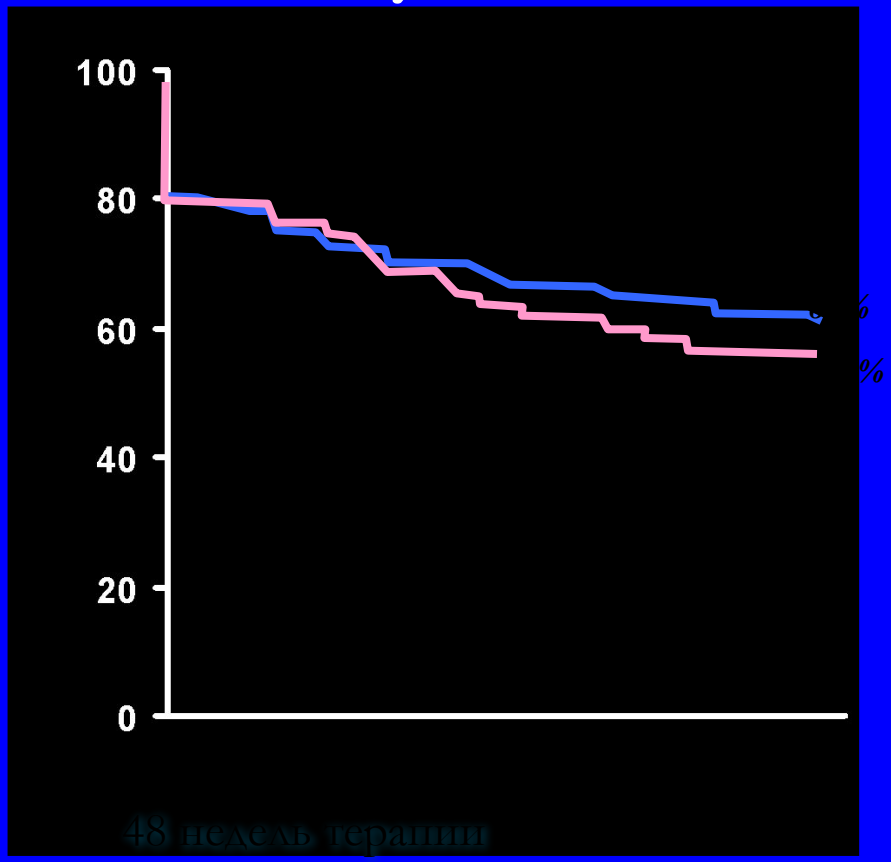
Da Silva B. *et al.*, *XV IAC*, Bangkok, Thailand, July 2004; MoPeB3285

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



Ранее получавшие АРТ

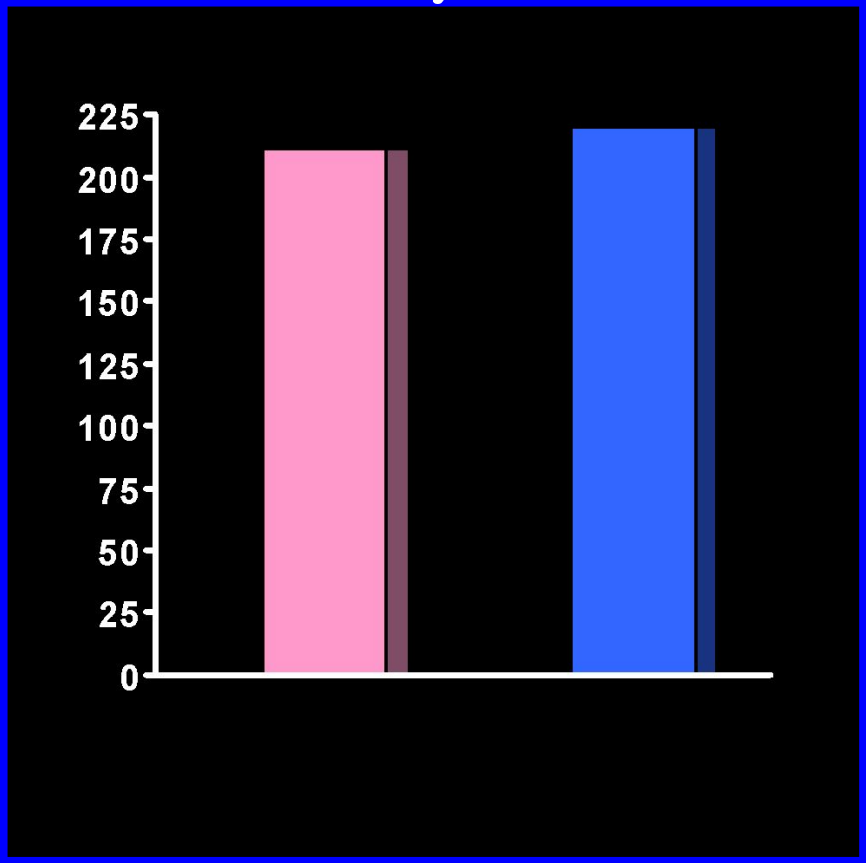


Все пациенты получали ламивудин + ставудин

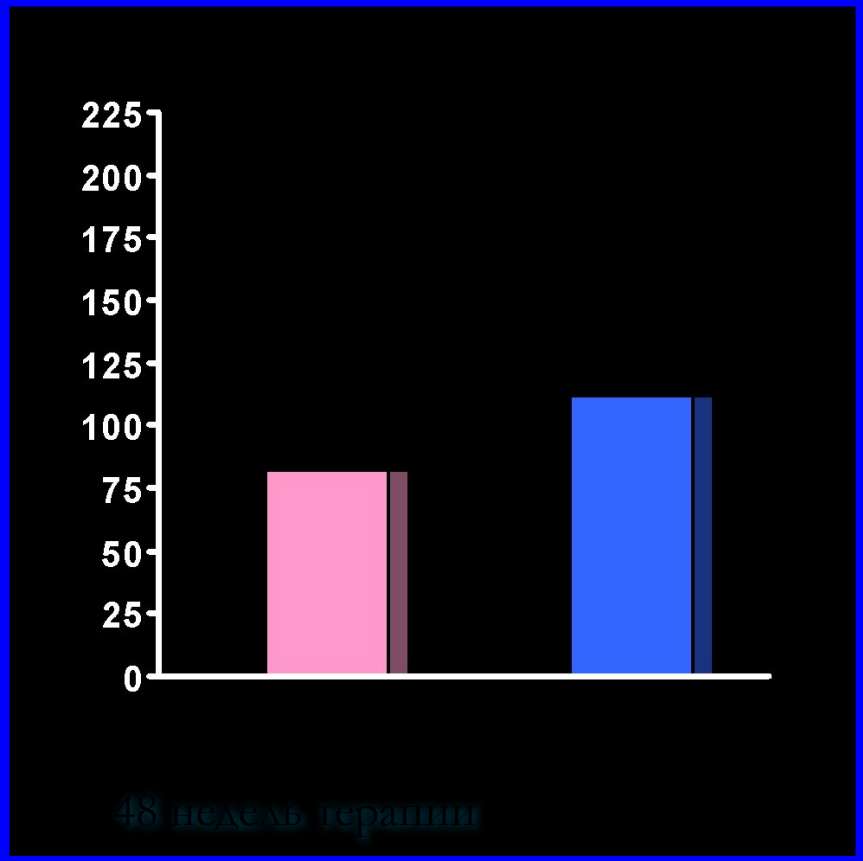
da Silva, et al. 15th IAC. Bangkok, 2004. Abstract MoPeB3285.

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

da Silva, et al. 15th IAC. Bangkok, 2004. Abstract MoPeB3285.

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+ AST*	10%	4%	2.8	1.4 – 5.4	0.002
3+ ALT*	11%	5%	2.3	1.3 – 4.3	0.006
АРВ «наивные»					
3+ AST*	4%	3%	1.4	0.4 – 4.9	0.559
3+ ALT*	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)

Absalon J, et al. ICDT, Glasgow, UK, 9−13 November 2008, Poster 136

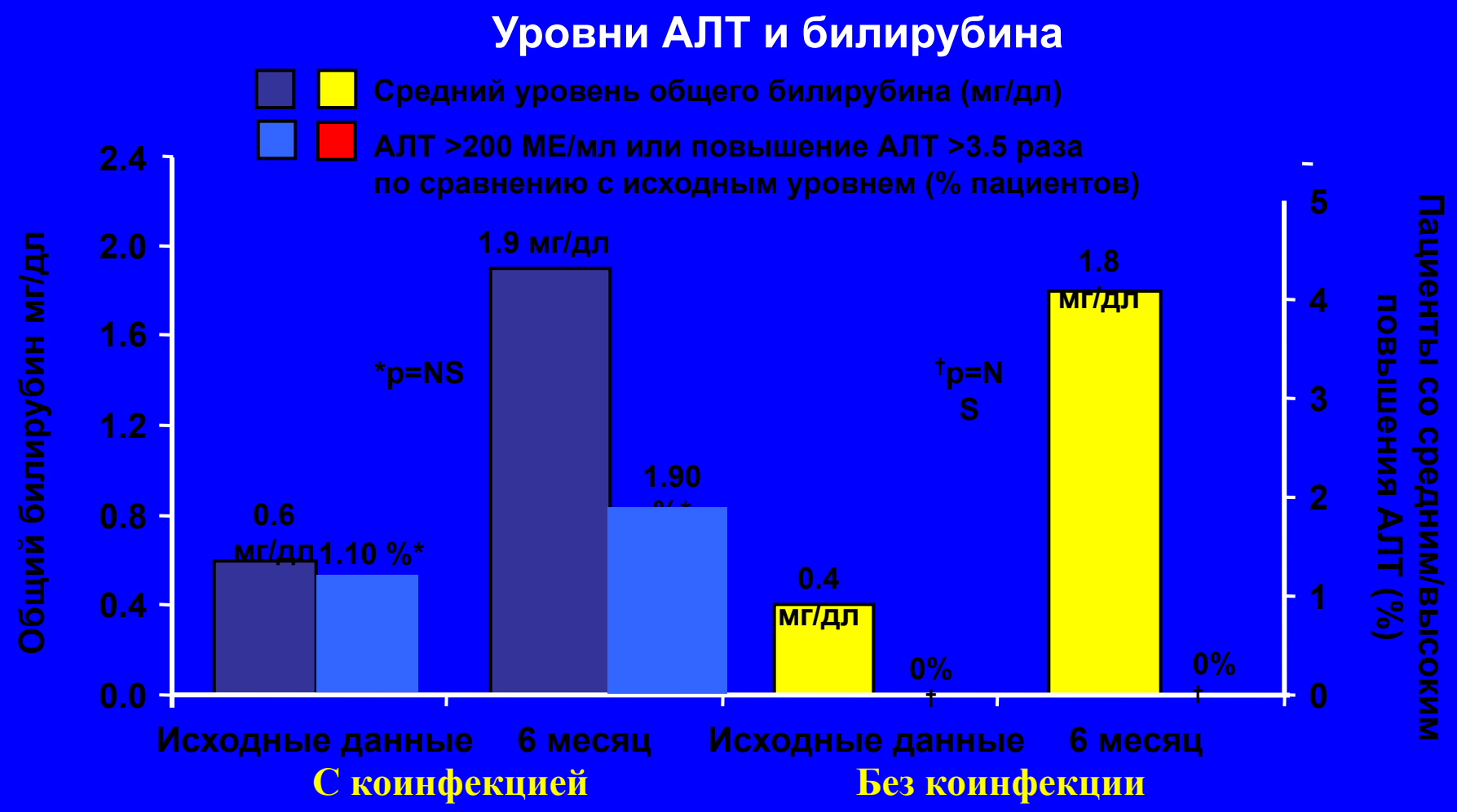
Альтернативные схемы 1 ряда

- 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/3TC

Препарат выбора – **Атазанавир (Реатаз)**

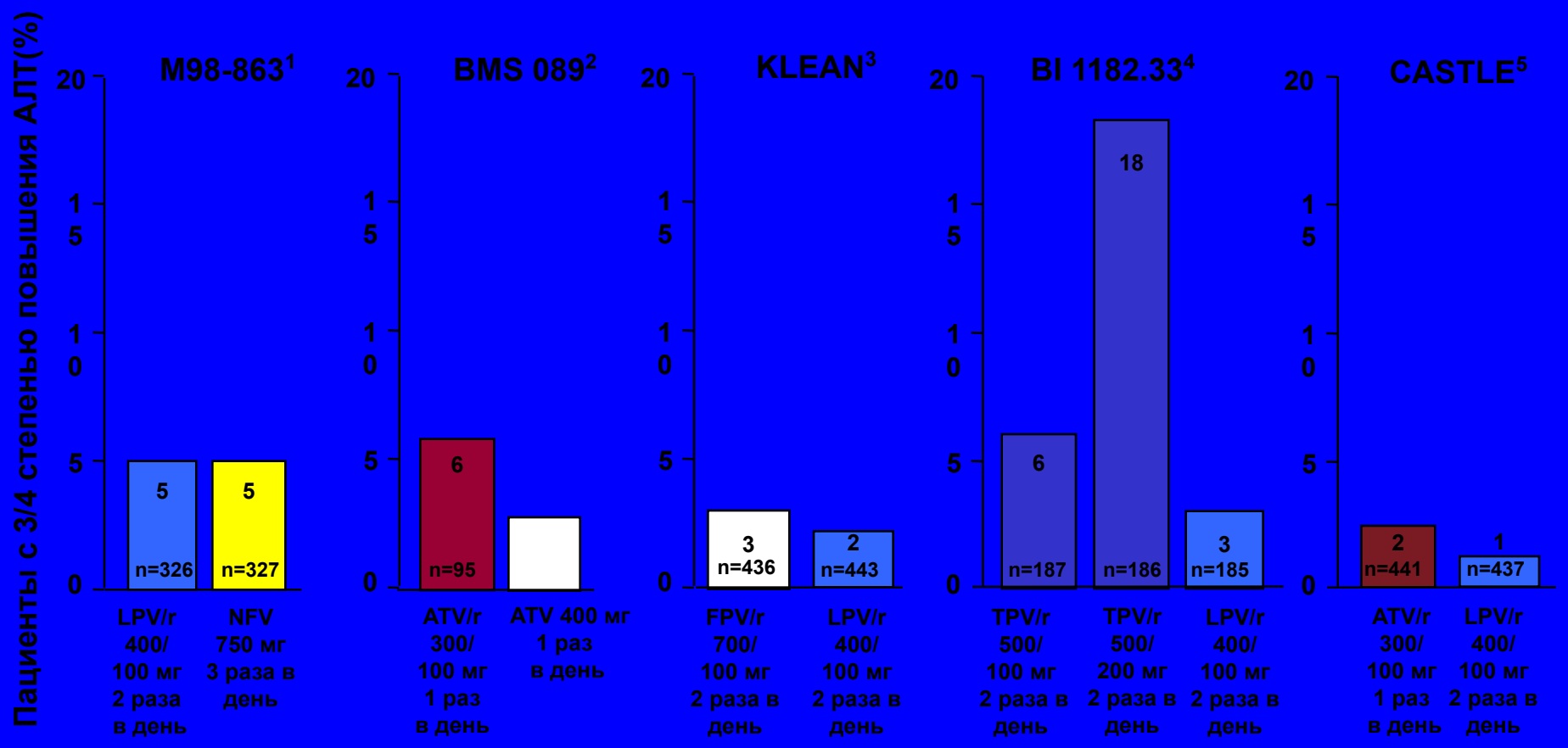
Влияние ATV/r на уровень билирубина и АЛТ



Пациенты	176	107	116	75

Perez-Elias MJ, et al. IAS 2005 [Poster No. TuPe1.1C25]

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

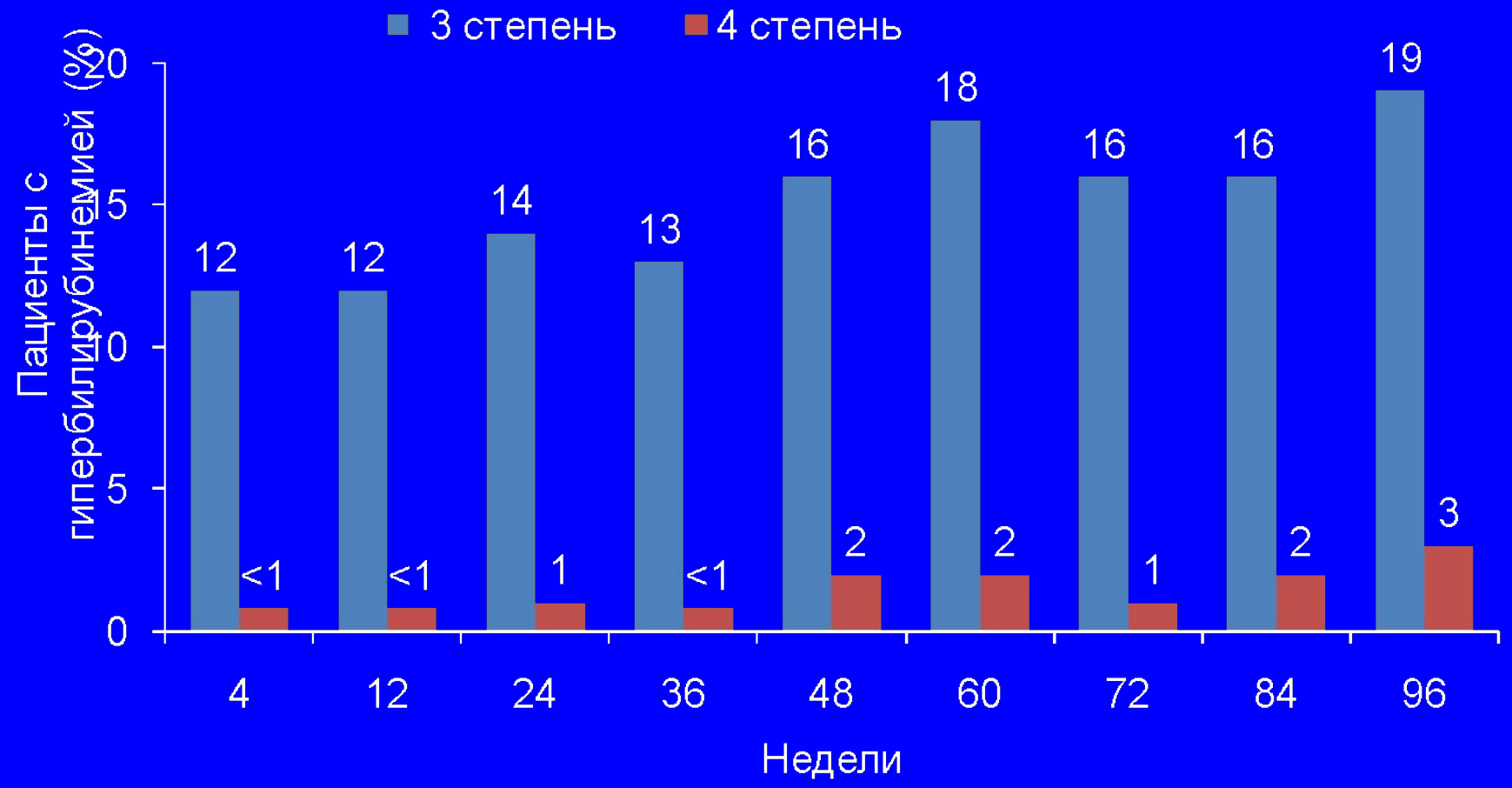


Данные получены из разных исследований, прямое сравнение невозможно.

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



Uy J et al HIV 10 Glasgow Poster P093

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., Сарат. обл., Свердл. обл., Челяб. 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).

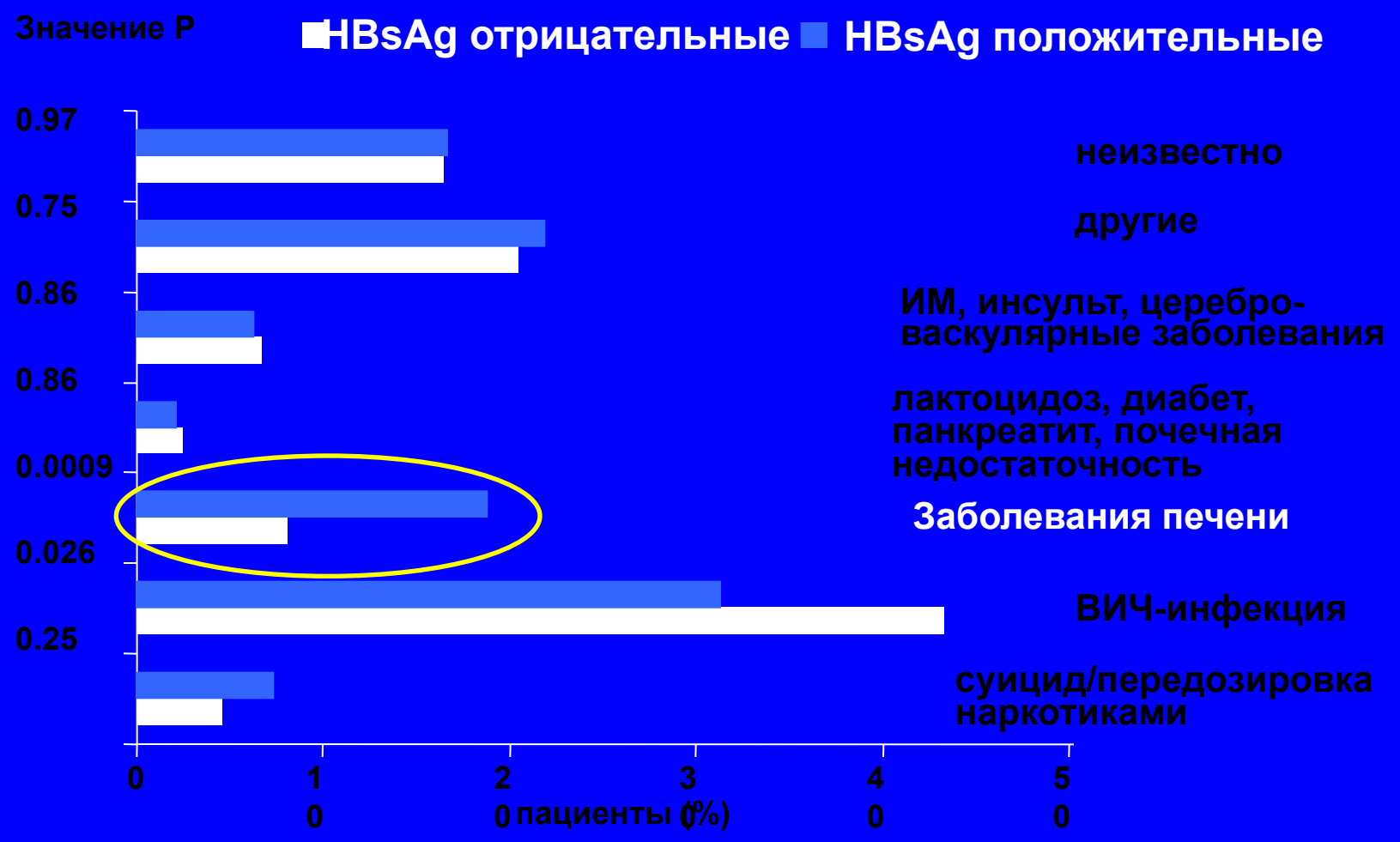
- 25% больных с наличием HBsAg имели в крови анти-HDV.
- 80% больных с наличием HBsAg имели в крови анти-HCV.

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 August2006. http//;ww.who.int/hiv/topics/me/en/index.html
3.Konopnicki, et al. AIDS 2005;19(6):593-601.
4. Thibault et al. J Clin Microbiol1999; 37:3013–6.

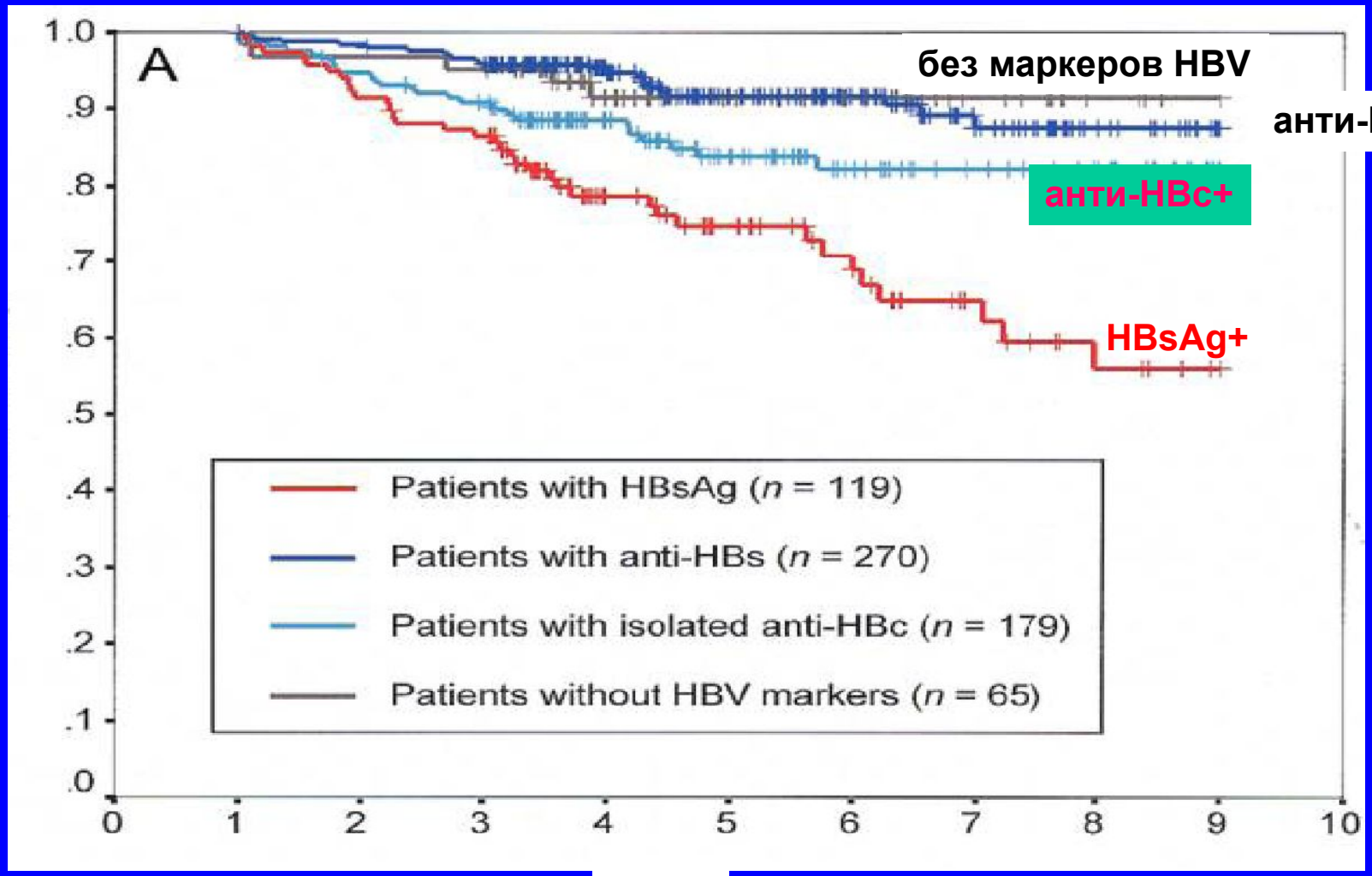
Причины смерти ВИЧ/ВГВ-инфицированных пациентов



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

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

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



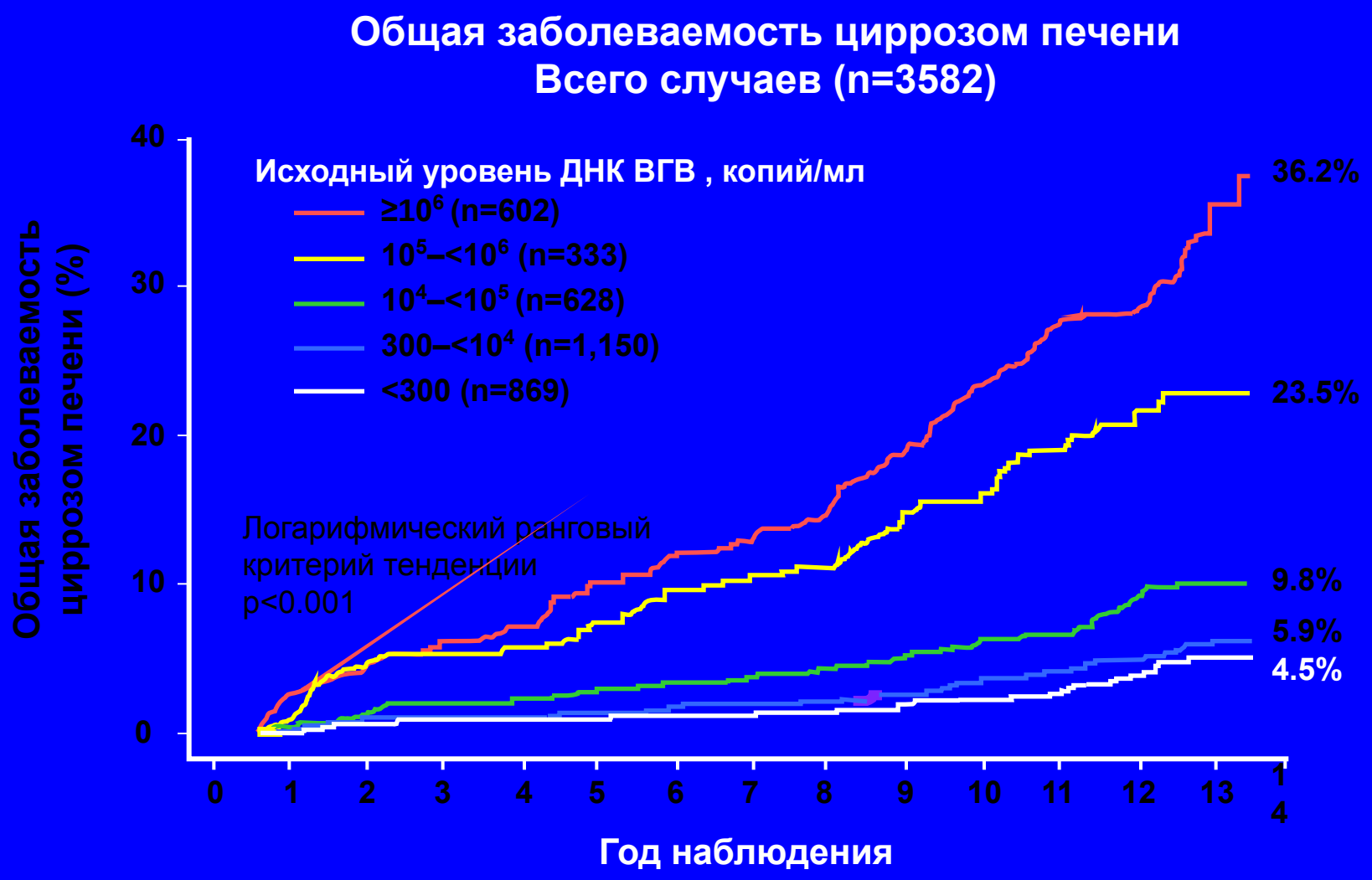
Sheng W-H., et al.,Clinical Infectious Diseases 2007; 45:1221–9

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).

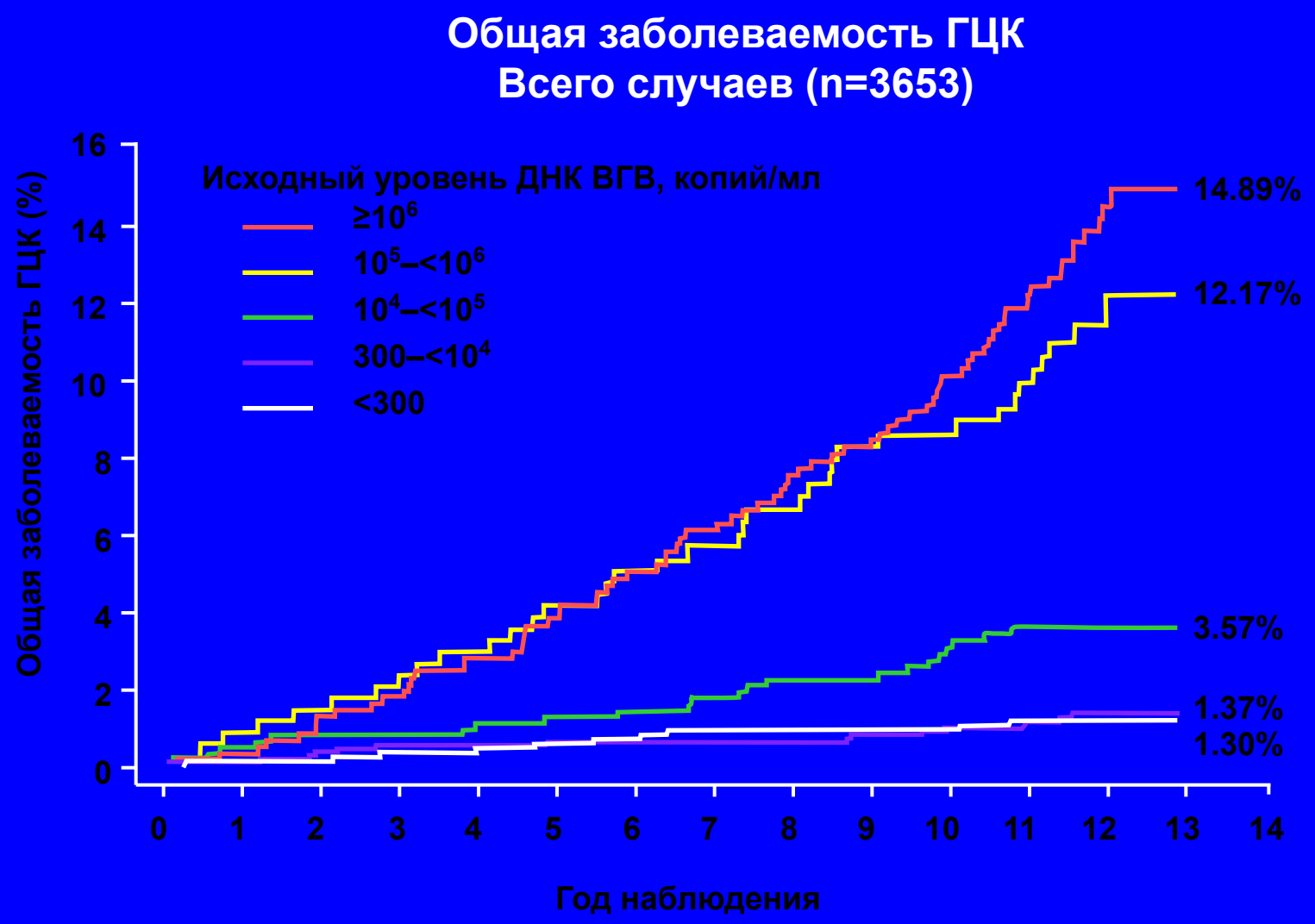
- **Декомпенсированный цирроз (ХГС, ХГВ): 13,4% (2005), 14,5% (2007) – 1-е место среди других причин смерти.**

Концентрация ДНК ВГВ и риск цирроза



Iloeje UH, et al. Gastroenterology 2006;130;678–686.

Концентрация ДНК ВГВ в крови и риск гепатоцеллюлярной карциномы



ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома

Chen CJ, et al. JAMA 2006;295:65–73

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 ≥ 2N (> ВГН** (EASL 2009[1]))

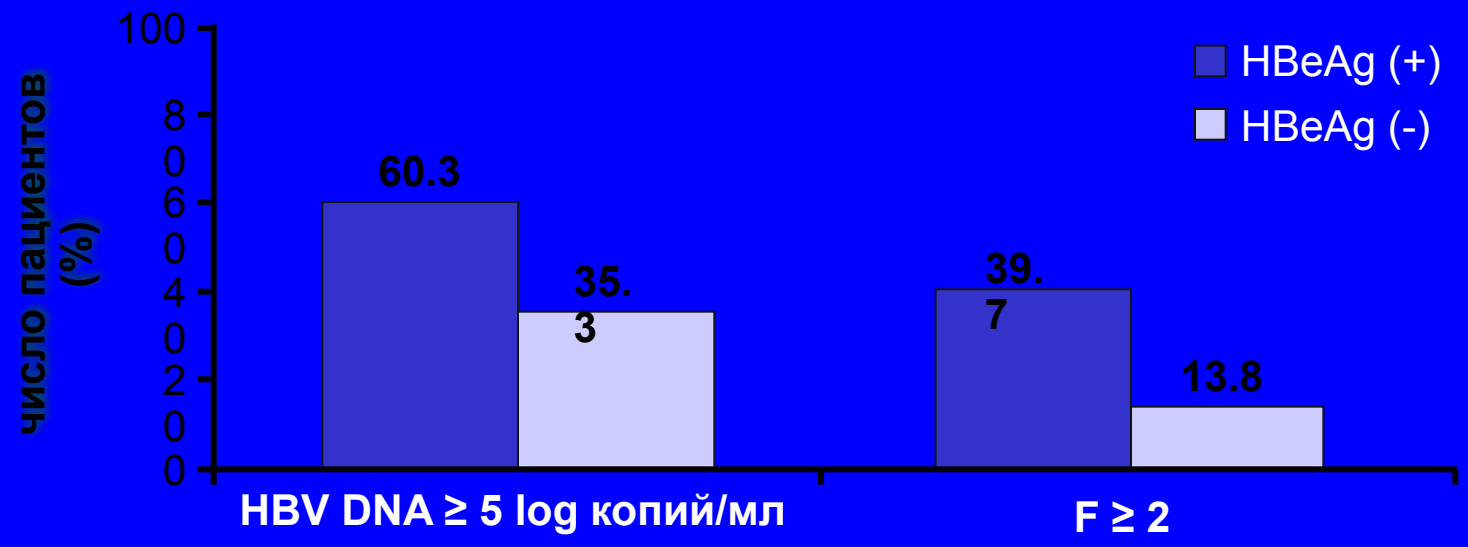
- **индекс гистологической активности: умеренная или высокая активность печеночного процесса по данным биопсии (А 2)**
- **перипортальный фиброз (F 2 и более)**

  (пункционная биопсия печени, сыворочные 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

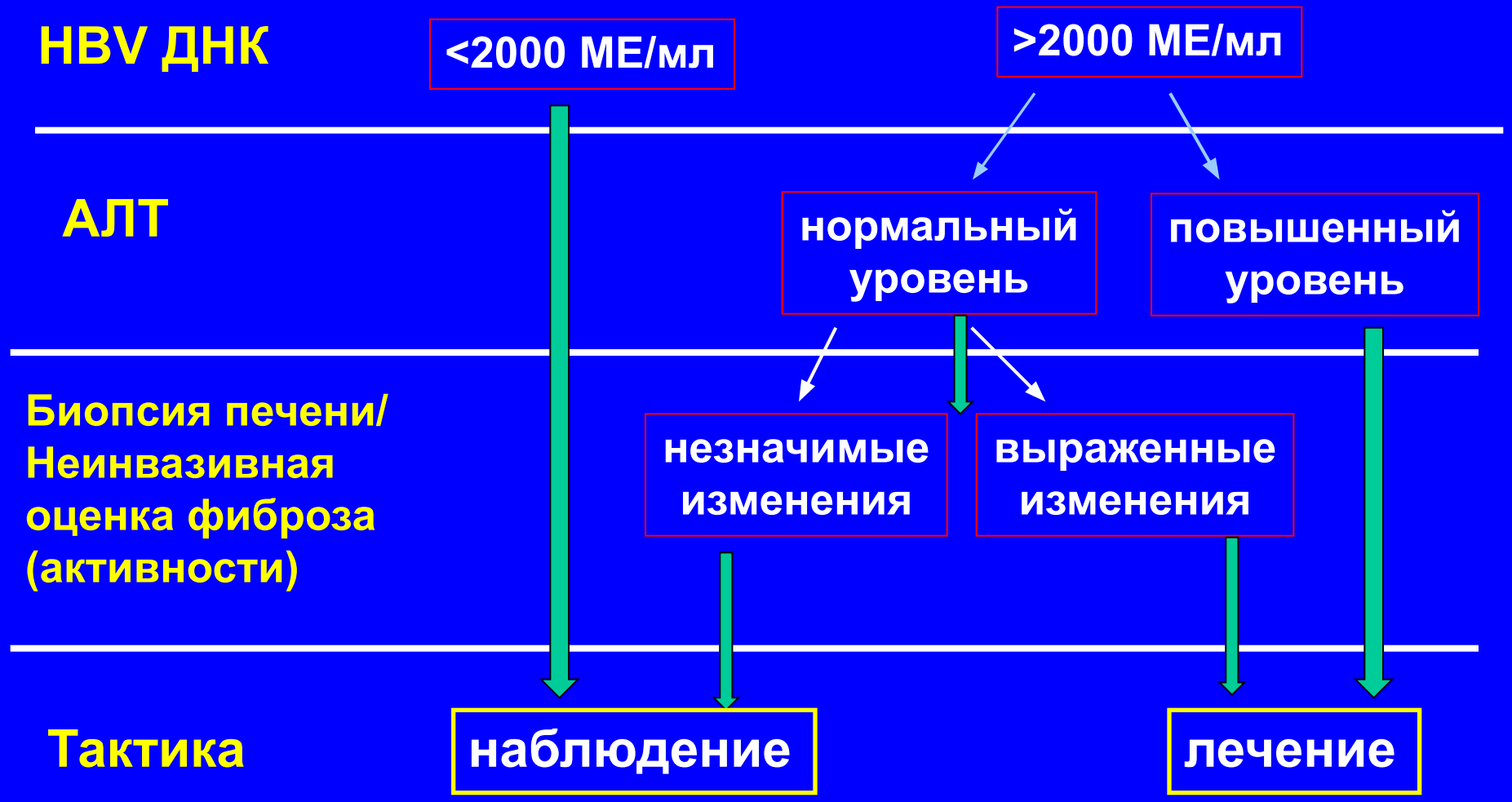
- 1387 HBsAg-позитивных пациентов с отсутствием симптомов с периодом наблюдения ≥ 1 года
  - 189 с постоянно нормальным уровнем АЛТ (ПНАЛТ)* включены в анализ (HBeAg (-): 116 /189, 61%)
- 21% HBeAg-негативных пациентов с ПНАЛТ и уровнем ДНК HBV < 5 log копий/мл имели ИГА ≥ 3 и/или фиброз ≥ F2



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

Kumar M, et al. Gastroenterology. 2008;134:1376-1384.

Алгоритм ведения пациентов с HBV-инфекцией



Soriano V. et al., Current HIV/AIDS Reports 2008, 5:86–93

БИОХИМИЧЕСКИЙ
нормализация АЛТ/АСТ

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ
сероконверсия HBeAg 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)

- **HBeAg(+) ХГВ**
  - Сероконверсия HBeAg (исчезновение HBeAg и появление анти-HBe):

До 80% - устойчивый вирусологический ответ

- **HBeAg(-) 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 A HBV, HBeAg элиминация и сероконверсия на 4 и 32 неделе терапии, неопределяемая HBV DNA на 24 и 32 неделе терапии

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

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**	
	≥ 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)

Moucari R, et al. Hepatology. 2009;49:1151-1157.

HBeAg+ и HBeAg- гепатиты

HBeAg+	HBeAg-
• Чаще спонтанное выздоровление • Высокая вирусная нагрузка • Примерно одинаковая эффективность различных препаратов • Чаще встречается при генотипах A, B, C	• 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) а-2а и а-2b
  - *стандартный ИНФ а-2а и а-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) а-2а и а-2b

ПегИнтрон 1,0 мкг/кг 1 р/нед

Пегасис 180 мкг 1 р/нед.

Длительность терапии 48 – 52 – 72 - 96 нед.

– *стандартный ИНФ а-2а и а-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

EASL[1] – опубликованы в 2008 г.
AASLD[2] – опубликованы в 2007 г.
APASL[3] – опубликованы в 2008 г.
Keeffe E.B. et al.[4] – опубликованы в 2006 г.
Lok A. et al.[5] – опубликованы в 2007 г.

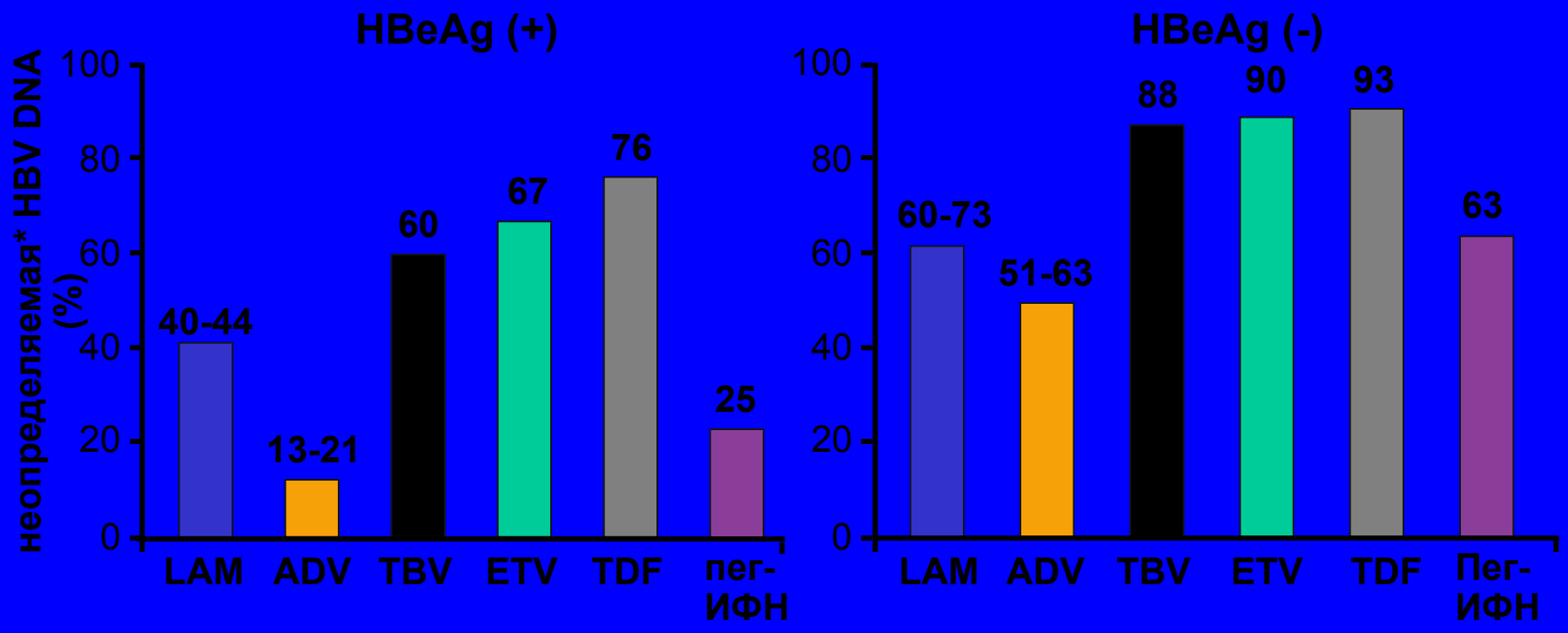
Pessoa MG, et al. (6),45th ICAAC. 2005; Abstract H-415
Исследование AI463-038 (Энтекавир, 68 чел.)

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 некровоспал активности	3% 25-37 % - 1 г. 42% 25% (HBeAg - 63%) 0% 41% 38 – 48%		30% (отд исследов)		
Ламивудин (Зефикс) 100 мг	HBsAg сероконверсия HBeAg сероконверсия ДНК ВГВ - Резистентность (YMDD-мут) Нормализация АЛТ Сниж-ие некровоспал 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 некровоспал 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

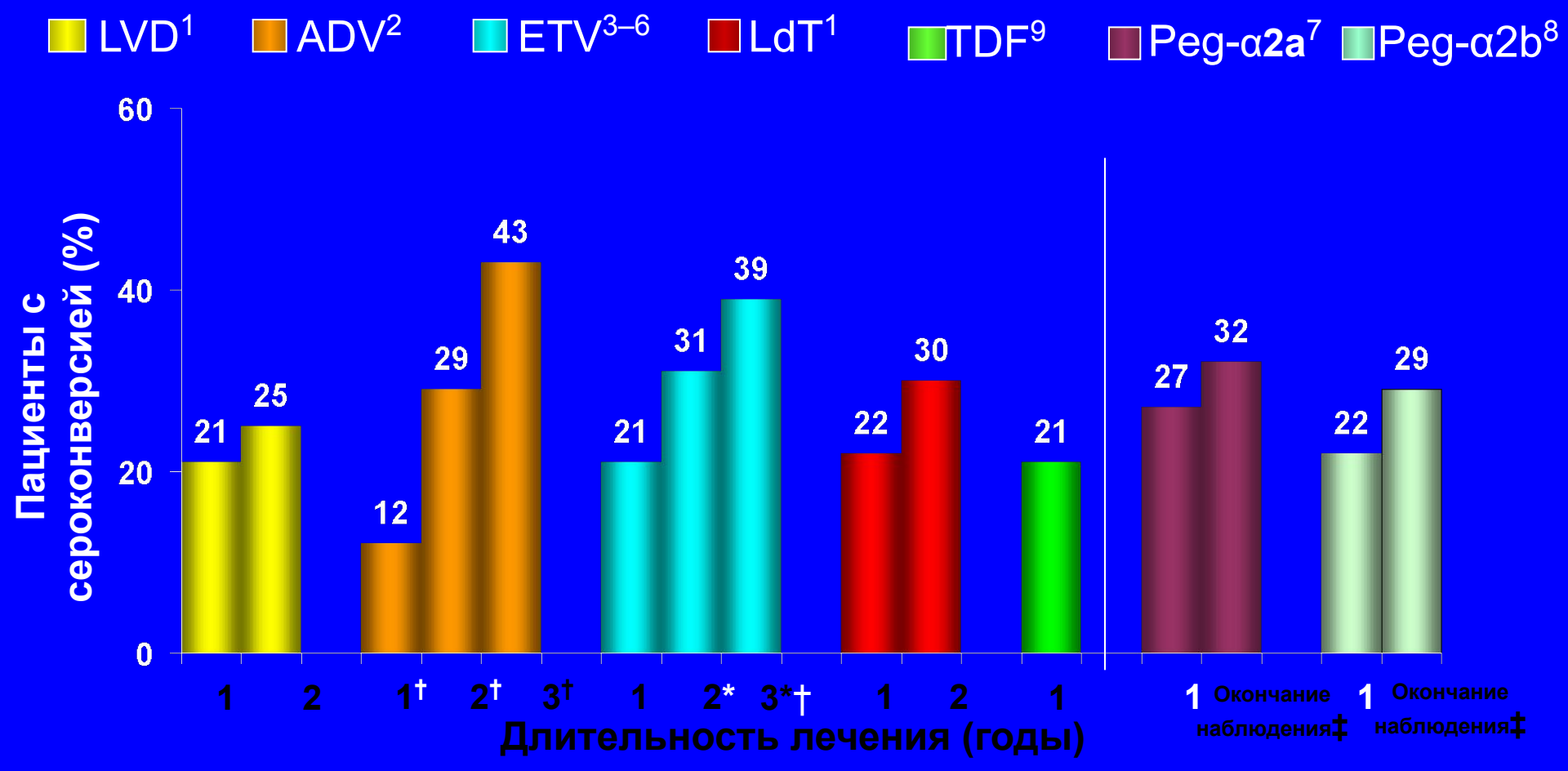
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов, разный дизайн исследований



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

Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539. Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.

Частота сероконверсии HBeAg



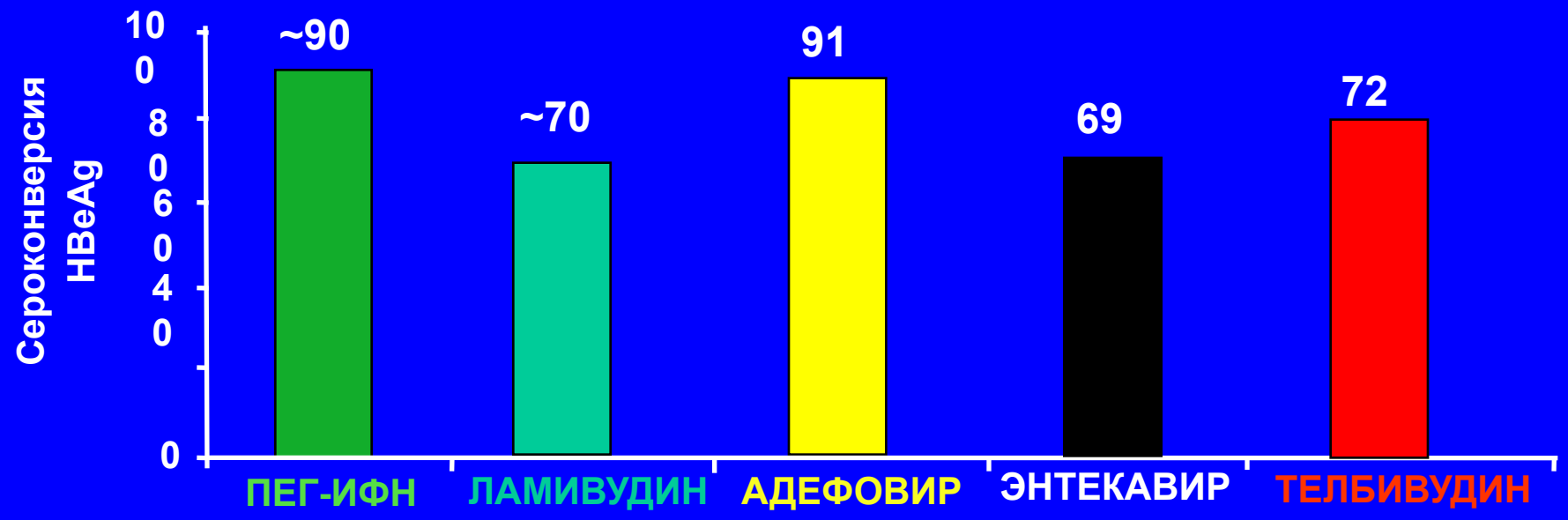
†пациенты получали по 1 мг энтекавира в течение 3 года лечения

‡ 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

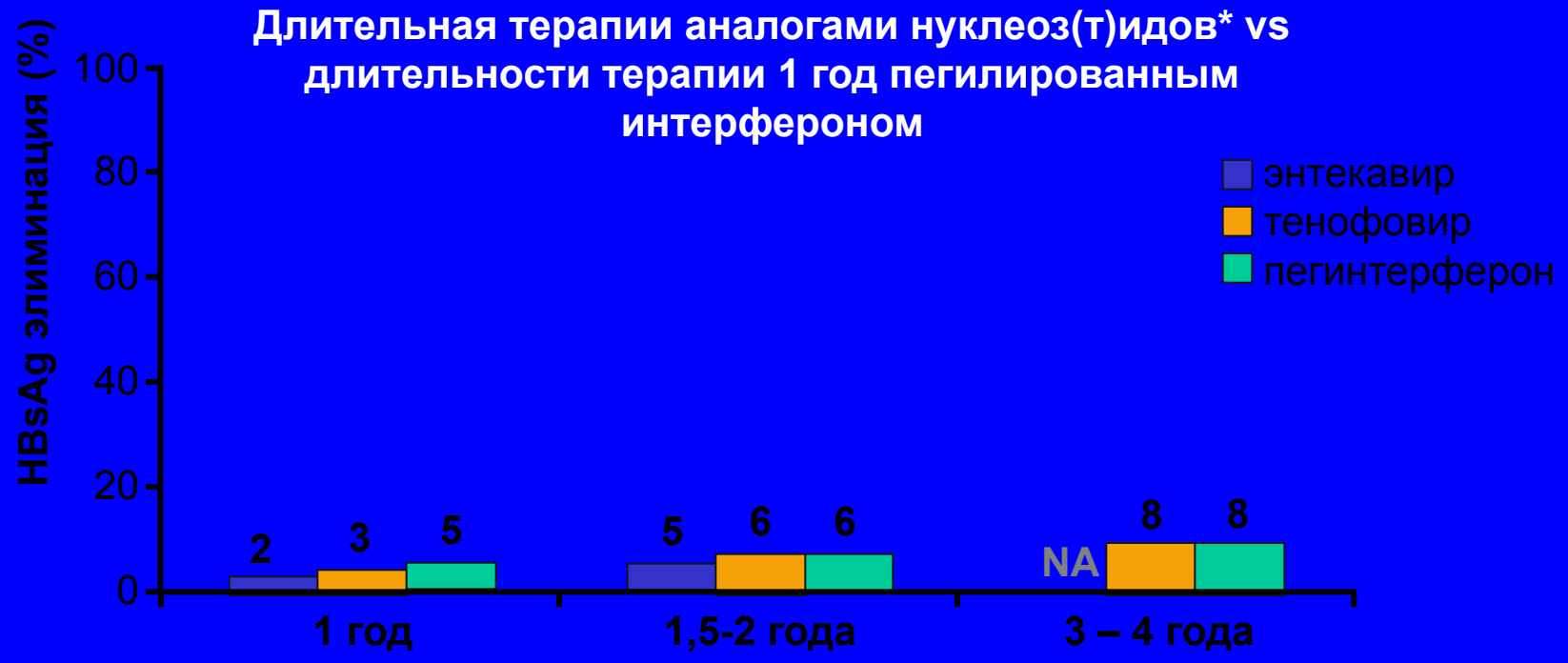
СОХРАНЕНИЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (%)



Lok AS, McMahon BJ. *Hepatology.* 2007;45:507-539.

Элиминация HBsAg у HBeAg+ позитивных пациентов

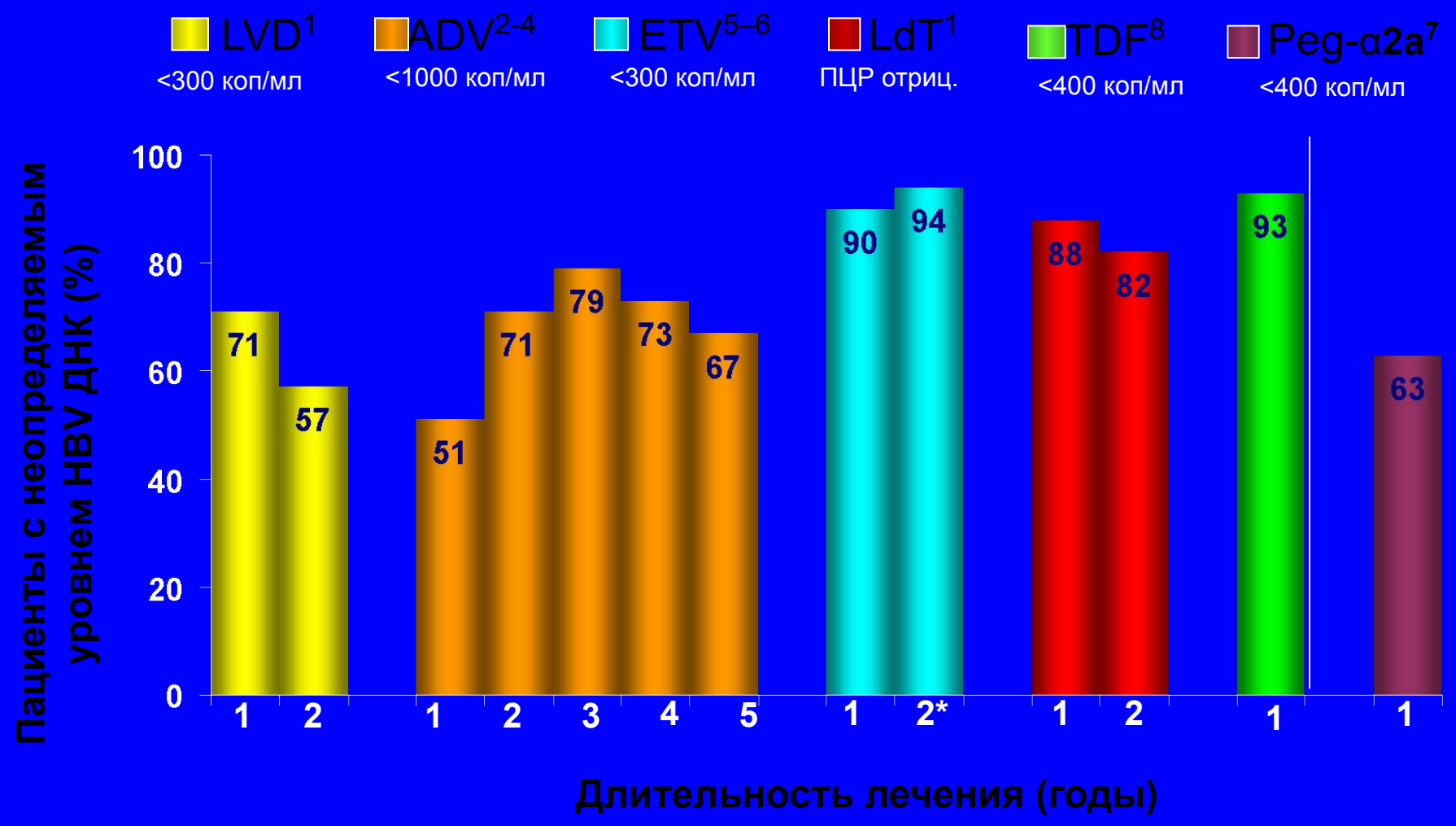
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов; разный дизайн исследований



*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 HBV ДНК у HBeAg(-) пациентов, не получавших лечения



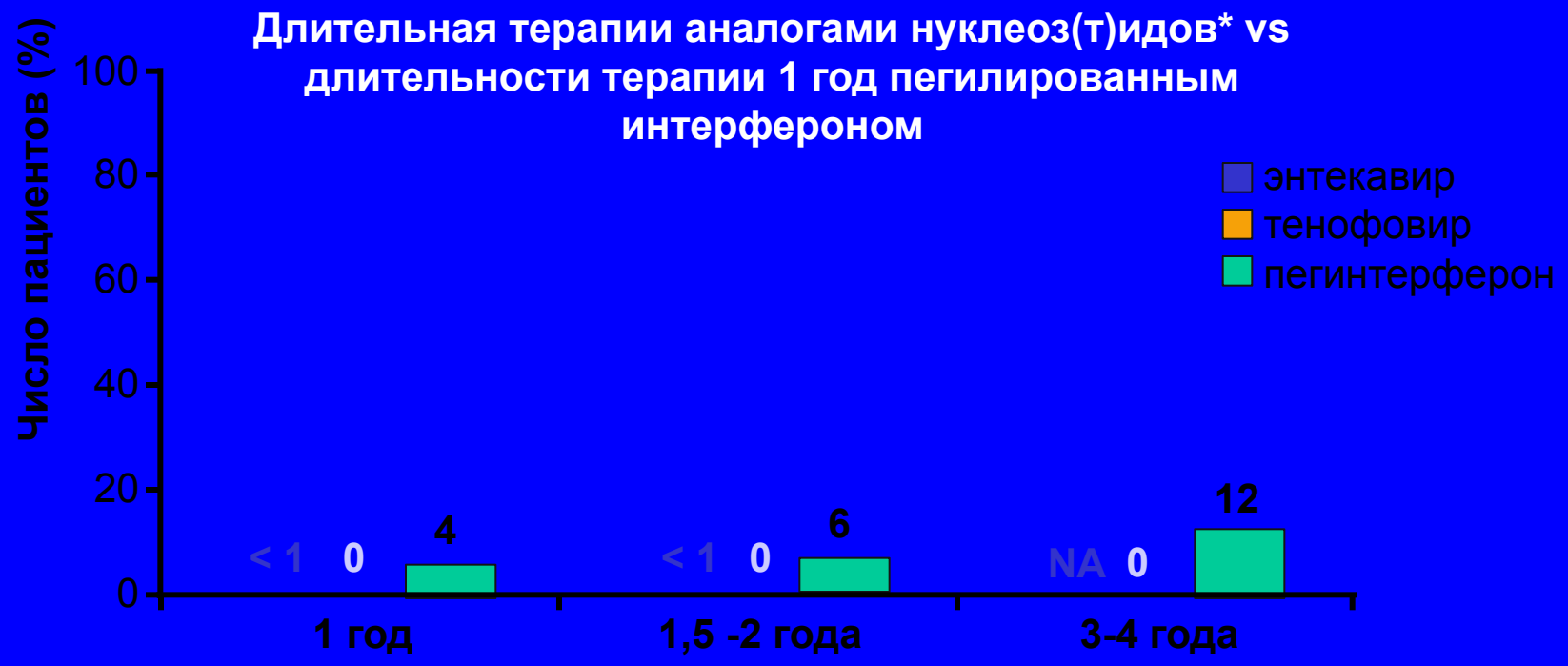
1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588 **2**. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2003; 348:800-7; 3. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2673-81; 4.G Hadzyiannis et al *al Gastroenterology;* 2006,131(6) 1743-1751**; 5.** Lai CL, et al. *N Eng J Med*. 2006; 354:1011-20; 6**.** Shouval 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 HBeAg- ГЕПАТИТА В

Lok AS, McMahon BJ. *Hepatology.* 2007;45:507-539.

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.

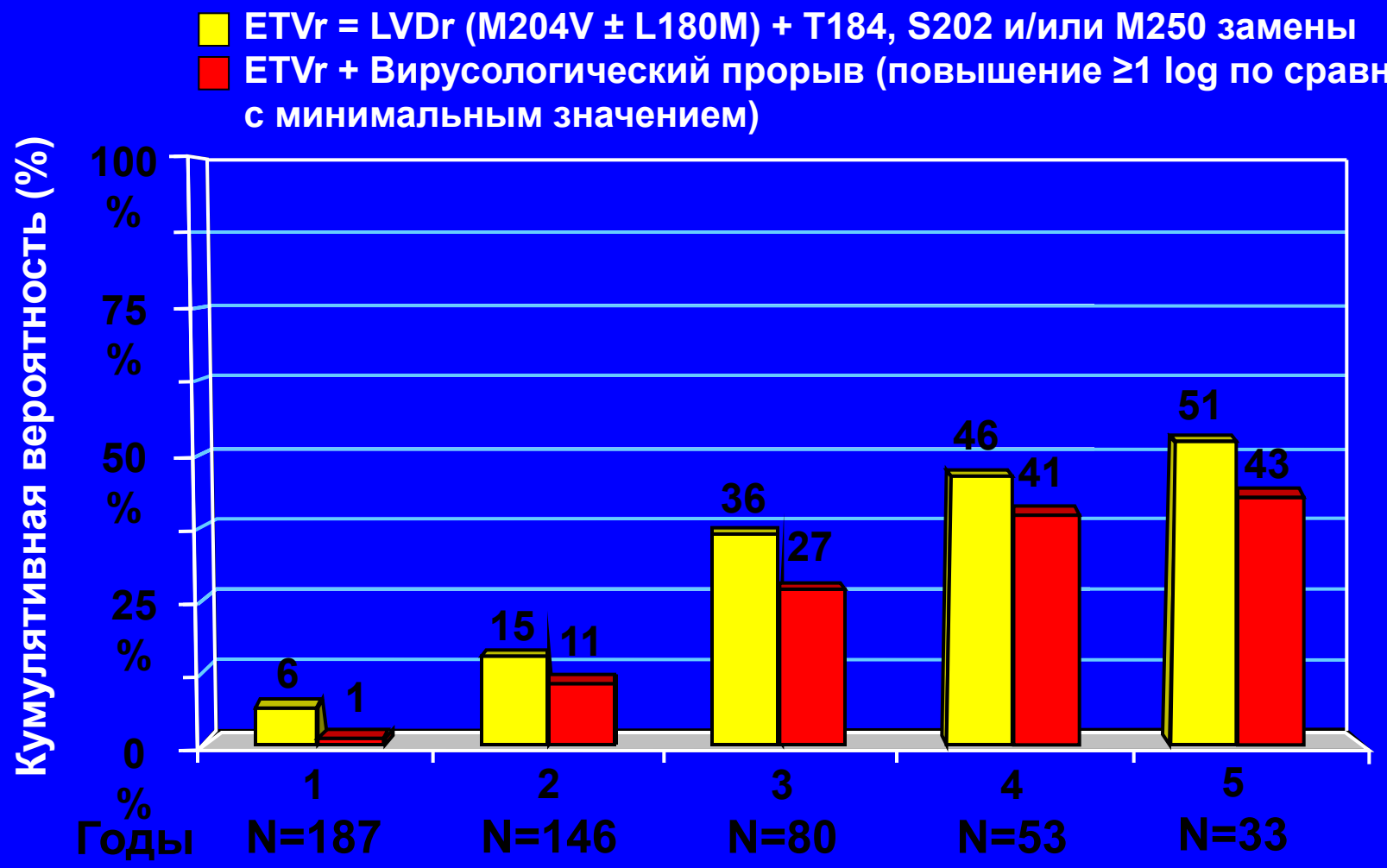
Частота развития резистентности ВГВ к аналогам нуклеоз(т)идом у наивных пациентов

Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов; разный дизайн исследований

Поколение препарата		год 1	год 2	год 3	год 4	год 5	год 6
1-е	*LAM*	24%	38%	49%	67%	70%	
2-е	*ADV*	0%	3%	11%	18%	29%	
	TBV	[illegible]	[illegible]7%				
3-е	*ETV*	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%	1.2%
	TDF	0%	0%	0%			

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



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

Принцип «дорожной карты» в лечении ХГВ

НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

↓

12 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ОТВЕТА
(Снижение ДНК HBV > 1log10)

↓

24 НЕДЕЛЯ
ОЦЕНКА РАННЕГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА
ПОЛНЫЙ ОТВЕТ (ДНК HBV < 60 МЕ/мл)
ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ (ДНК HBV < 2000 МЕ/мл)

↓

ПОЛНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 60 МЕ/мл

↓

ПРОДОЛЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
МОНИТОРИНГ ДНК HBV
каждые 6 мес

ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV < 2000 МЕ/мл

↓

ДОБАВИТЬ ДРУГОЙ ПРЕПАРАТ или ПРОДОЛЖИТЬ ЛЕЧЕНИЕ
МОНИТОРИНГ ДНК HBV
каждые 3 мес

НЕАДЕКВАТНЫЙ ОТВЕТ
ДНК HBV ≥ 2000 МЕ/мл

↓

ДОБАВИТЬ ДРУГОЙ ПРЕПАРАТ
МОНИТОРИНГ ДНК HBV
каждые 3 мес

Keeffe E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:890-897.

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?

Keeffe et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:7

Рекомендации
по лечению хронического гепатита В

Монотерапия 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

- HBeAg-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.**

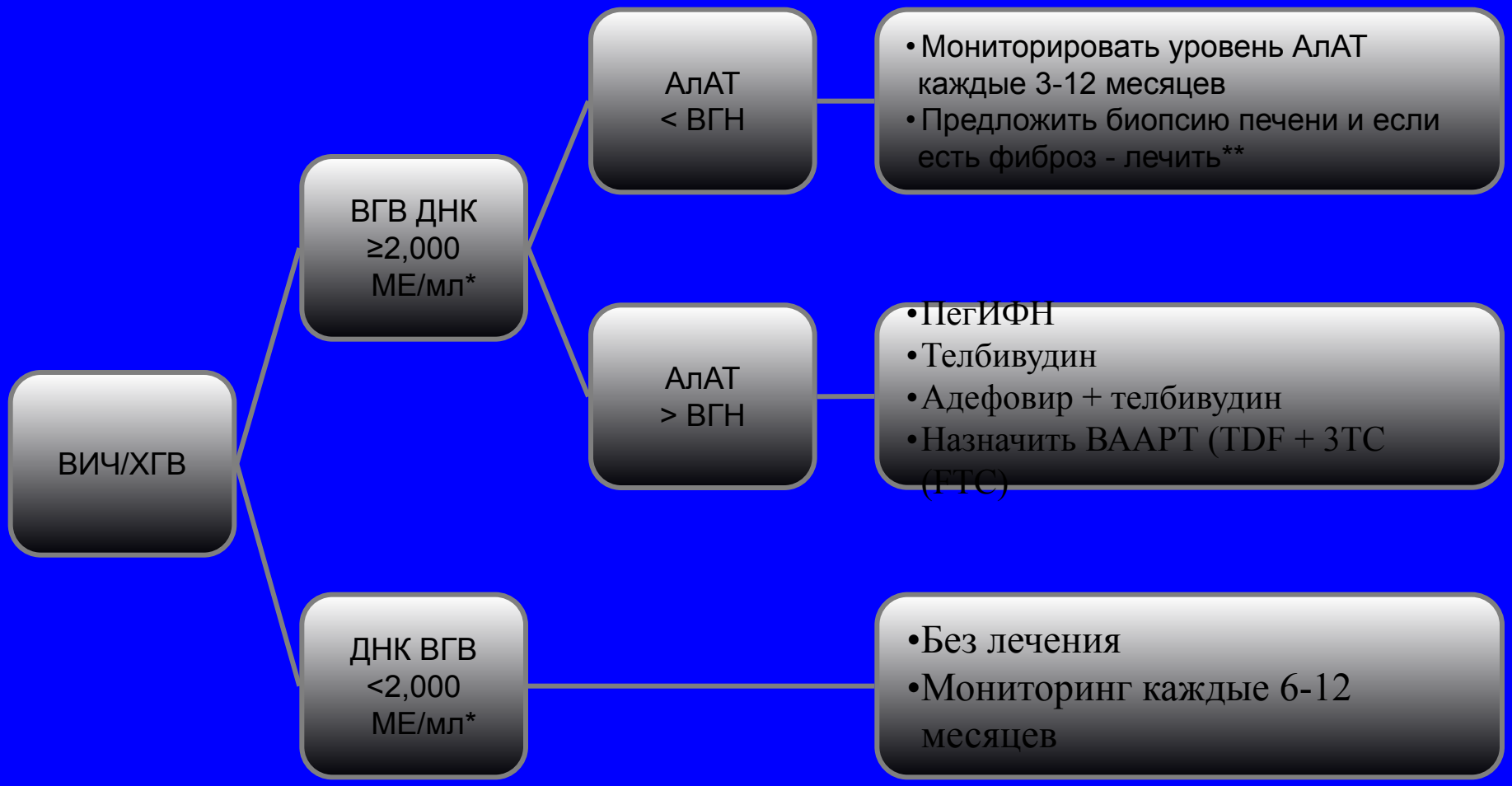
- **Лечение ХГВ у ВИЧ-инфицированного пациента целесообразно проводить до назначения АРТ (CD4-лимфоциты > 350 (500) кл/мкл).**

- **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 ≈ 5 копий/мл
**Metavir ≥A2 и/илиг F2

European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines (2007).
Rockstroh J, et al. 11th EACS; Madrid, Spain; October 24-27, 2007. PS6.

Терапия ХГВ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ

European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines (2007).
Rockstroh J, et al. 11th EACS; Madrid, Spain; October 24-27, 2007. PS6.

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)