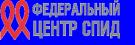
Клиническое значение и лечение хронических гепатитов В и С у больных ВИЧ-инфекцией

Шахгильдян В.И.

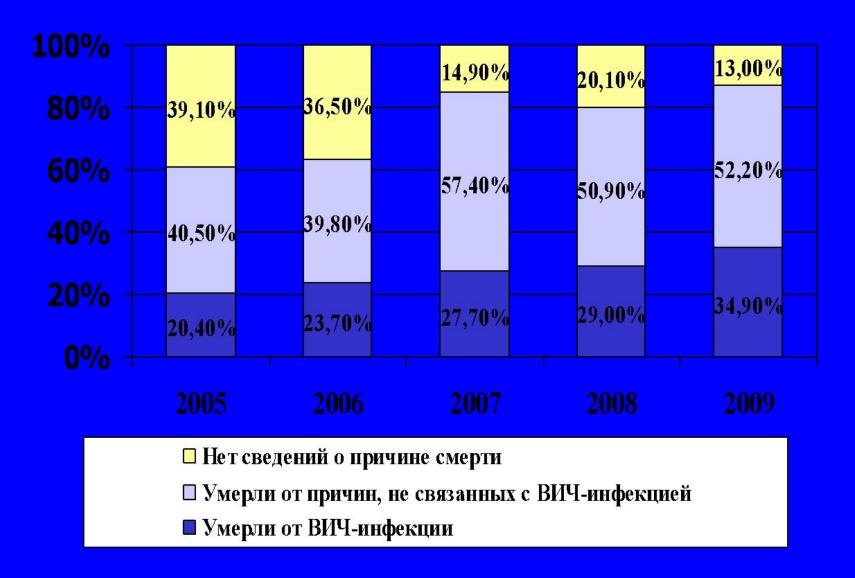
Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора

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 (XBГ + алкоголь)
- лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз)
- опухоли (астоцитома).
- панкреонекроз алкогольной этиологии.
- передозировка наркотических веществ.

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 ВИЧпозитивных беременных женщин составила 66,6% (Крылова Т.В, г. Череповец, 2008).
- У 75-90% коинфицированных лиц помимо анти-IgG BГС, в крови определяют РНК ВГС наличие ХГС.
- 200 000 250 000 ВИЧ-инфицированых граждан нашей страны страдают ХГС.

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 20%

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 СD4-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 B 153 (9,8%) больных (XГВ 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)

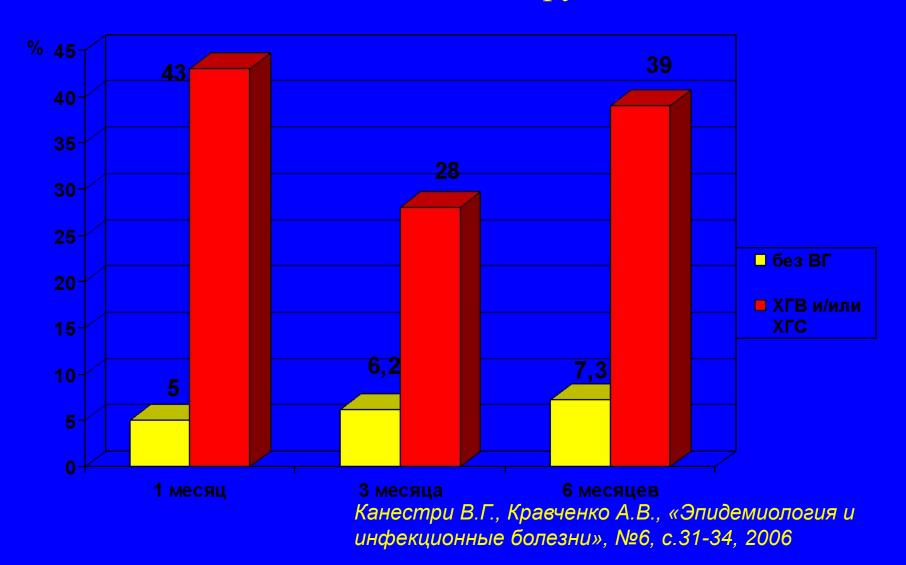
•	Туберкулез	110 случаев (24,5%)
•	Циррозы печени	60 (13,4%)
•	ЦМВ-инфекция	50 (11,1%)
•	Сепсис, бактериальный эндокардит	26 (5,8%)
•	Лимфомы	25 (5,6%)
•	Токсоплазмоз	21 (4,7%)
•	Пневмоцистная пневмония	19 (4,2%)
•	Криптококковый менингит	13 (2,9%)
•	Атипичный микобактериоз	5 (1,1%)
•	Генерализованные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

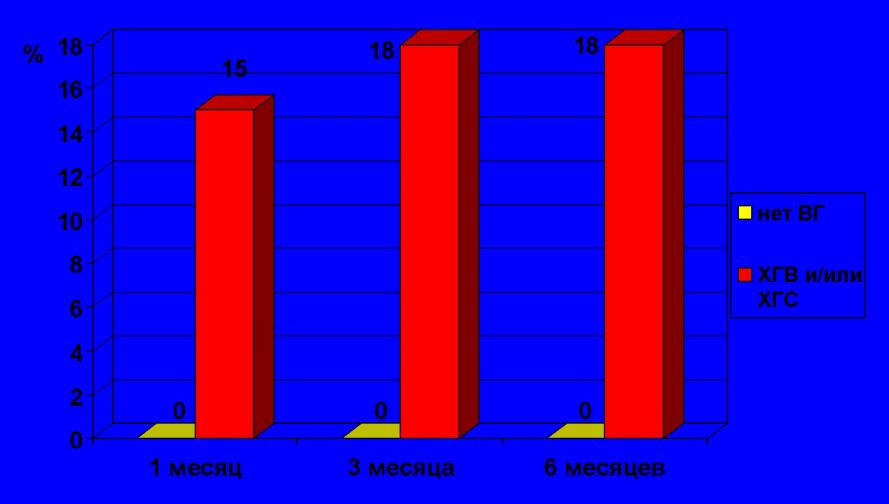
Кумулятивное количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди жителей региона на конец отчетного года	31.12.2007 371 922	31.12.2008 419 861	31.12.2009 473 046	<u>01.01.87</u> -31.12.2009
Количество инфицированных ВИЧ, взятых на диспансерное наблюдение среди жителей региона на конец отчетного года	247 060	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



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);

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
- XГС 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-AЛТ была в 6 раз выше у ВИЧ/ВГС, чем у ХГС.

• Больные ХГС с 1 или 4 генотипом вируса, и нормальная активность АЛТ, АСТ.

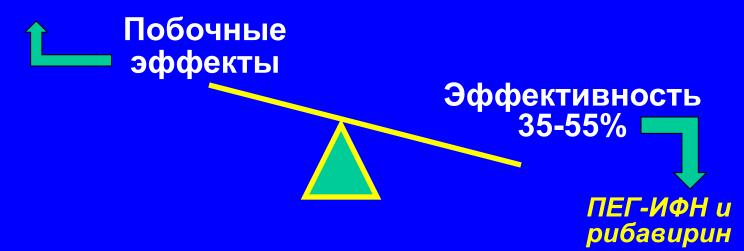
• Непрямая эластография печени —

неинвазивный метод, позволяющий оценить выраженность структурных изменений ткани органа на основании определения эластического модуля (плотности) паренхимы.

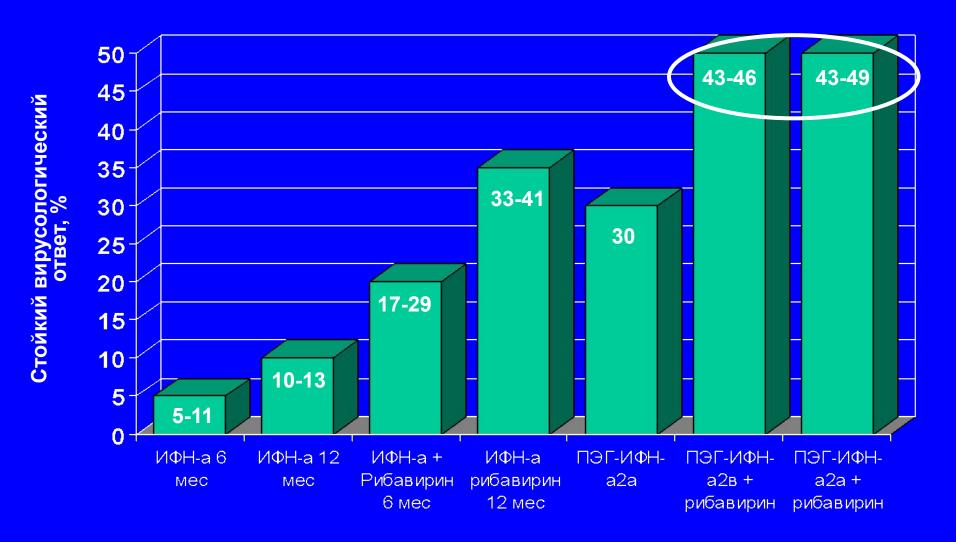
Лечение компенсированного цирроза печени



GCSF Эритропоэтин 1998-2008

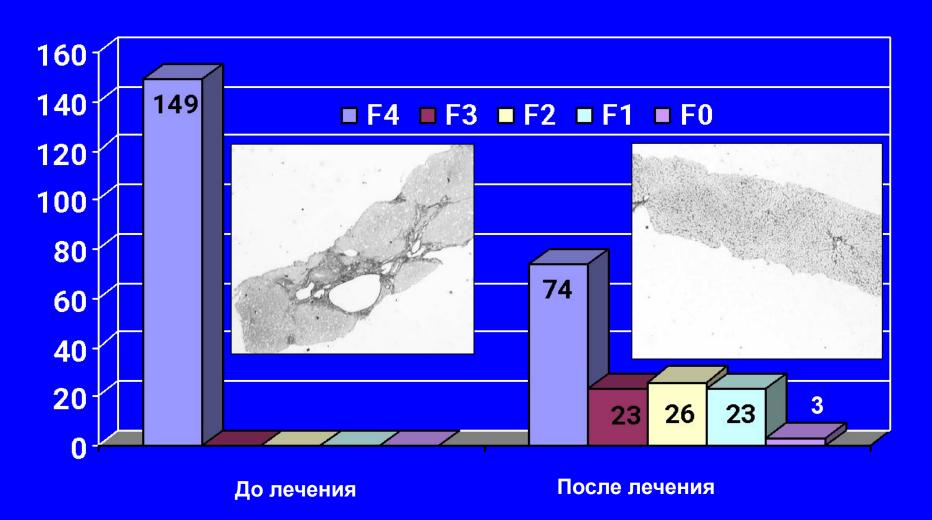


Эффективность ПВТ первичных больных компенсированным ЦП в исходе ХГС



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



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-α2а (Роферон)
- Интерферон-α2b (Интрон A)
- •Пегилированный интерферон-α2b (ПегИнтрон)
- Пегилированный интерферон-α2а (Пегасис)
- •Рибавирин (Ребетол, Copegus)

Цели терапии

• Элиминация вируса гепатита С.

• Предотвращение прогрессирования фиброза печени.

Хронический гепатит С

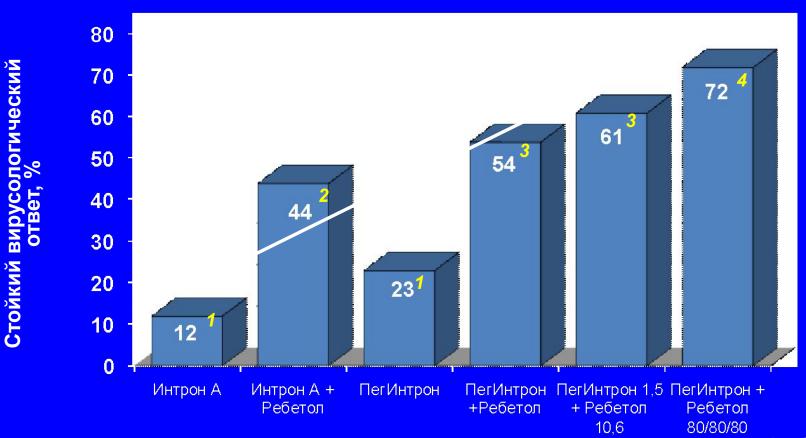
Первичная цель противовирусной терапии

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 XГС 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

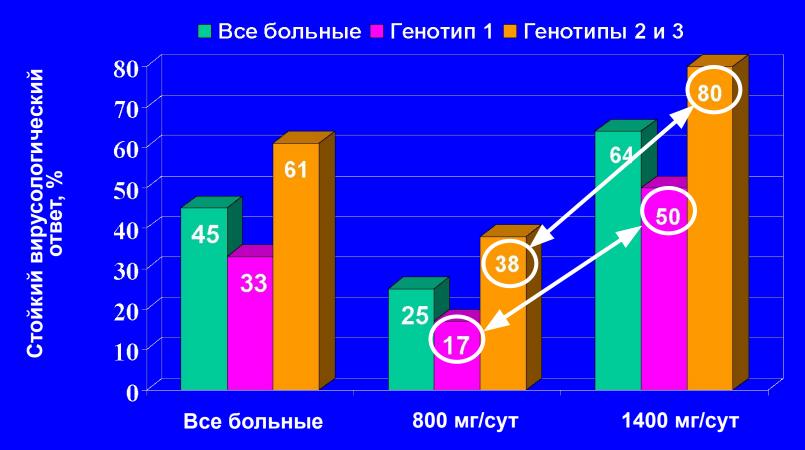
Индивидуальный подбор доз ПегИнтрона и Ребетола с учетом массы тела

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

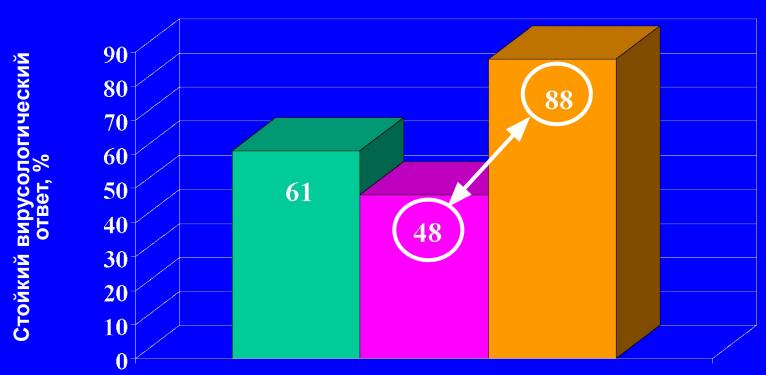
Факторы вируса

- 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)

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

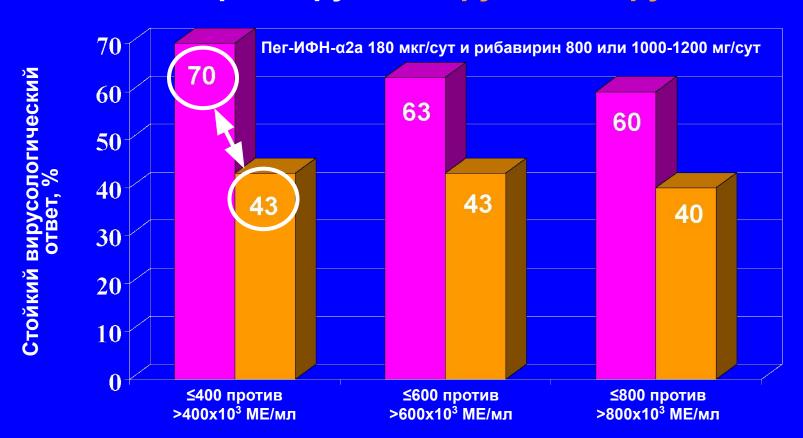
Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

Факторы вируса – вирусная нагрузка

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

Прогностические факторы формирования стойкого вирусологического ответа

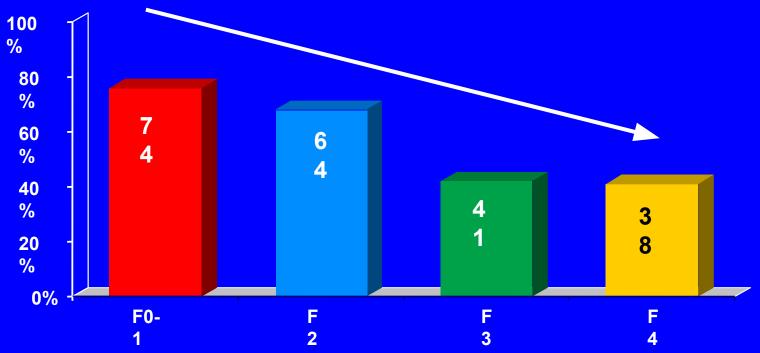
Факторы вируса – вирусная нагрузка



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

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

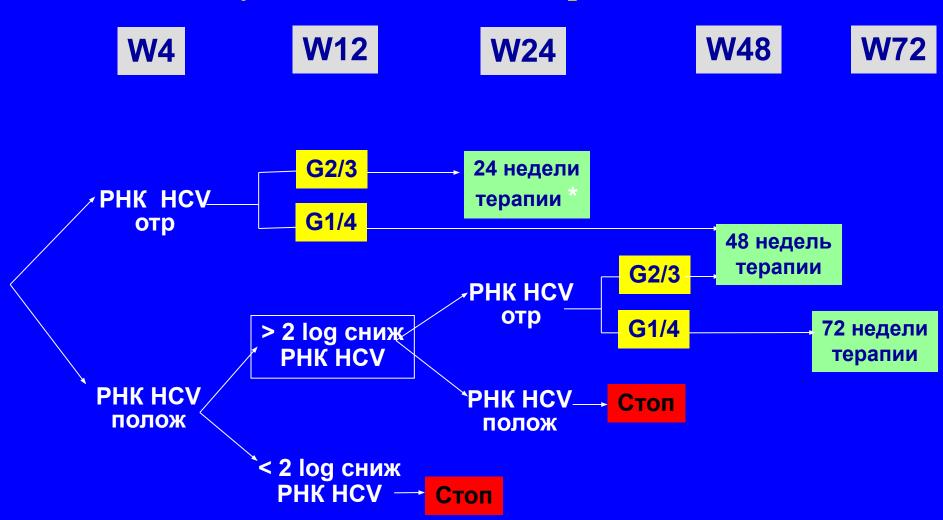
P.Marotta et al. AASLD 2005 A. 67524

Каноны противовирусной терапии хронического гепатита С - 2010

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



Оптимальная продолжительность терапии ХГС у больных ВИЧ-инфекцией



^{*} Для пациентов с исходно низкой вирусной нагрузкой (<4x10⁵ ME/л) и минимальным фиброзом печени

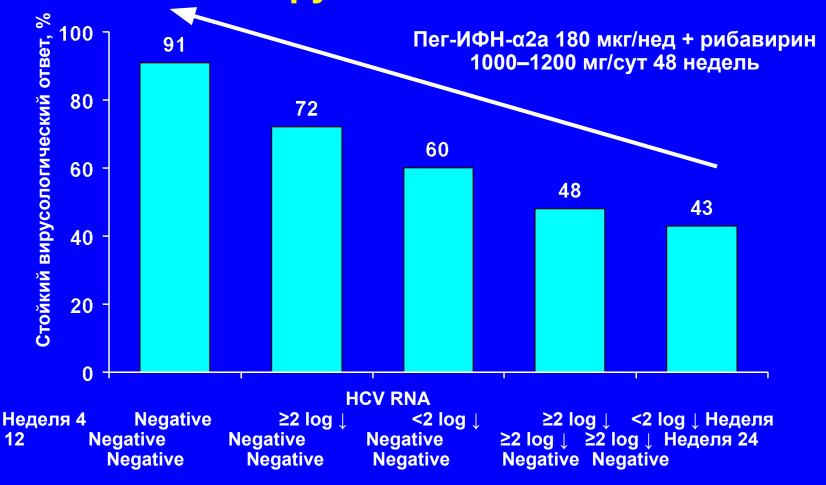
Рекомендации по длительности лечения ХГС пегинтерфероном в сочетании с рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией

- 24 недели
- 2 или 3 генотип ВГС,
- исходно низкая виремия ($< 400~000~ME/\pi$),
- 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

Хронический гепатит С

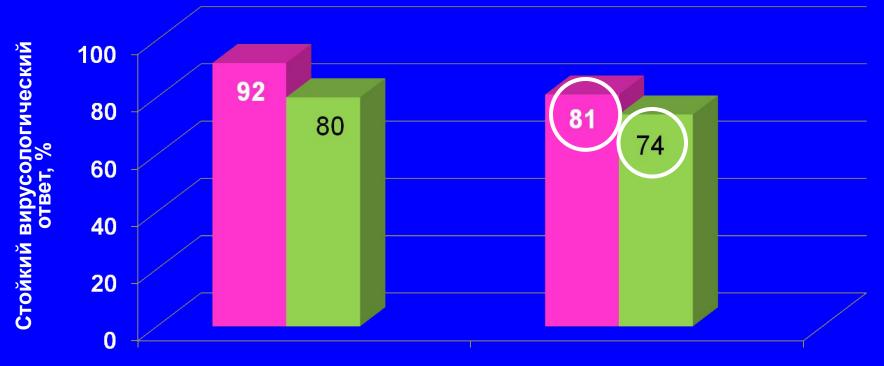
Зависимость частоты СВО от динамики вирусной нагрузки



Результаты исследования IDEAL

(предсказуемость результатов лечения)

- Пег-ИФН-a2b 1,5 мкг/кг/нед + риба 800-1400 мг/сут
- **■** Пег-ИФН-а2а 180 мкг/нед + риба 1000-1200 мг/сут



авиремия через 4 недели авиремия через 12 недель

Sulkowski M. et al EASL 2008, LB43

- Снижение концентрации РНК НСV 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.

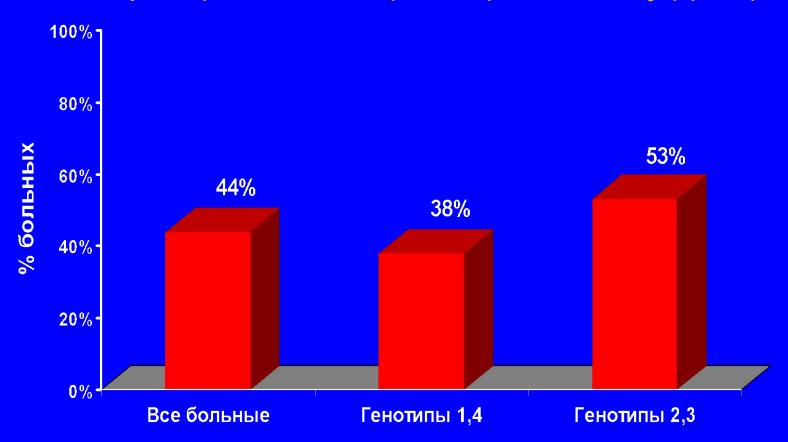
Лечение XГС у больных ВИЧ-инфекцией ПегИФН и RBV

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
BAAPT	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, T79,№11, С.40-44.

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

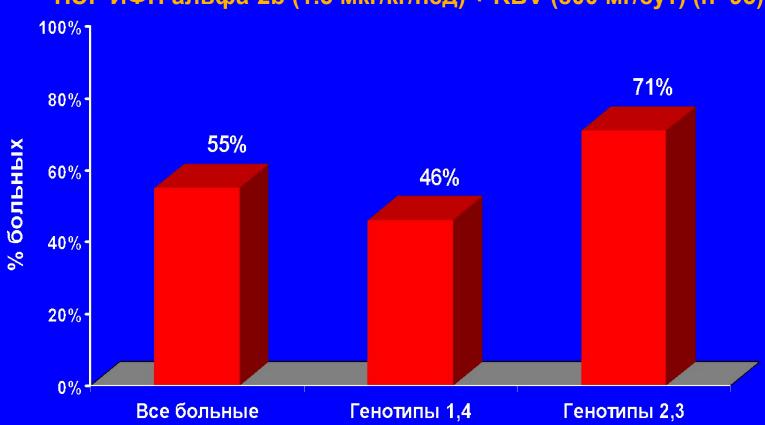
ПЭГ-ИФН альфа-2b (100-150 мкг/нед) + RBV (800-1200 мг/сут) (n=95)



_{Неделя}7 2

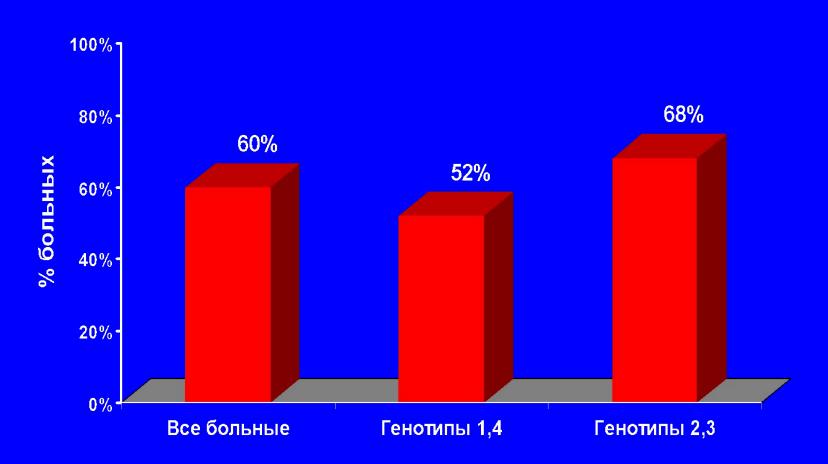
Crespo (2006): частота УВО на терапии ПегИнтрон + RBV

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



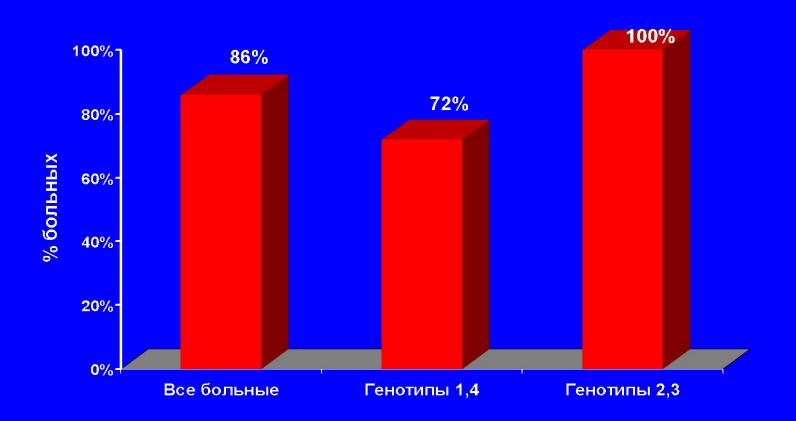
Частота УВО при терапии Пег-ИФН и + RBV среди всех ВИЧ-инфицированных больных с ХГС, включенных в протокол исследования

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



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 ВИЧинфицированных 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

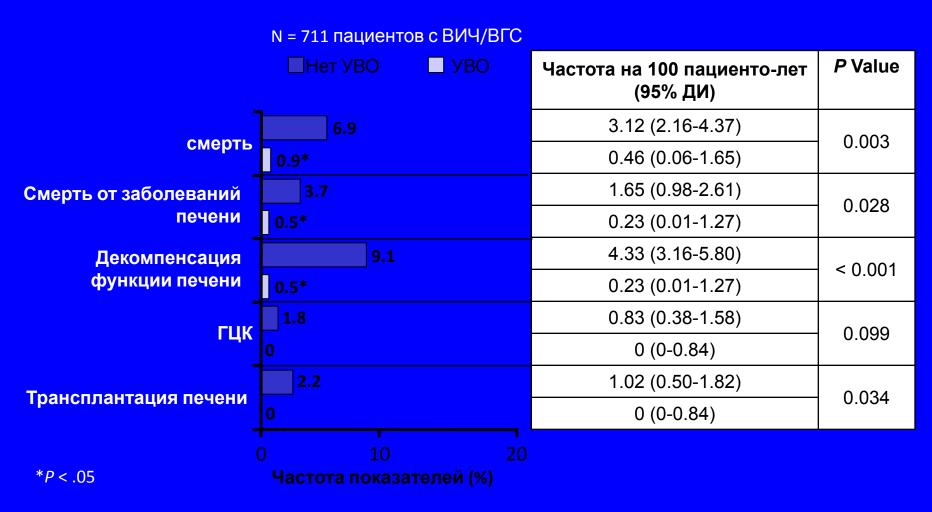
(приверженность - 80/80/80)

- Пег-ИФН-a2b 1,5 мкг/кг/нед + риба 800-1400 мг/сут
- ■Пег-ИФН-а2а 180 мкг/нед + риба 1000-1200 мг/сут



Sulkowski M. et al EASL 2008, LB43

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



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 ME/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

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

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

- терапии XГС
 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

	Частота, %			
Нежелательные явления				
	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 (α2а) 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 XГС 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%

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

Хронический гепатит С

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

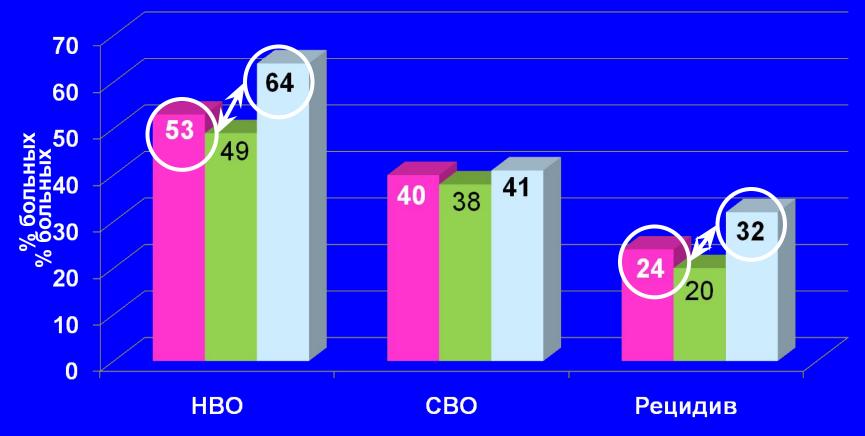
(Максимов С.Л., Иванова Л.М. и др., 2007)

Показатель/ сроки	до лечения	24 недели	48 недель	24 недели после лечения
Процент CD4+лимфоц итов ,%	29,2 <u>+</u> 6,2	31,6 <u>+</u> 7,5	31,51 <u>+</u> 7,8	26,6 <u>+</u> 8,1
Абсолютное число клеток/мкл	590,9 <u>+</u> 157,6	463,5 <u>+</u> 174*	452,6 <u>+</u> 182,9*	520,3 <u>+</u> 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-a2b 1,5 мкг/кг/нед + риба 800-1400 мг/сут
- Пег-ИФН-a2b 1,0 мкг/кг/нед + риба 800-1400 мг/сут
- **■** Пег-ИФН-а2а 180 мкг/нед + риба 1000-1200 мг/сут



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 XГС

- 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
- <u>Наивные больные:</u> 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

- <u>Наивные больные:</u> 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.
- «<u>Неответчики»</u>: 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	BO3 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	Индивид уально	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.	Отлож	Индив.	индивид	индив

леч.

леч.

Отлож

индив

Отлож

леч.

Отлож

леч.

леч.

Отл.

леч.

Любое

>500

Бессим

APT и терапия XГС (IAS-USA, 2010)

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

Тактика проведения APT 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 APT (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 APT и повышении CD4+>100 кл/мкл возможно назначение лечения XГС, 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 APBпрепаратов разных классов возрастает в следующем порядке: НИОТ<ИП/r<ИП<ННИОТ

• Схемы, включающие ИП/г 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/г (LPV/г, ATV/г, DRV/г, FPV/г) или + ИИт (RAL)
- НИОТ
- Без лечения XГС: AZT /f-AZT /ABC / TDF + 3TC
- При лечении XГС: 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 AcAT и/или AлAT менее 2,5 верхней границы нормы (ВГН)

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

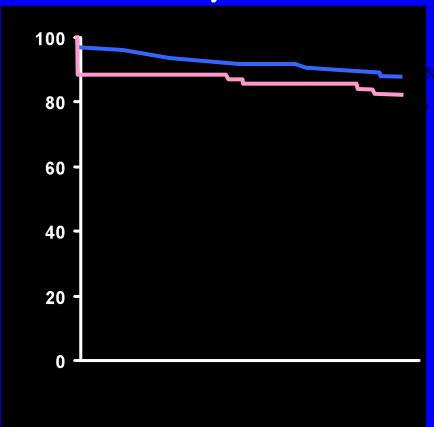
- Сравнивали эффективность, безопасность и переносимость LPV/г через 48 недель у пациентов, инфицированных и неинфицированных гепатитами В/С
- Пациенты с исходным уровнем АЛТ или АСТ ≥
 3 ВГН были исключены из исследования

Характеристика пациентов до начала исследования

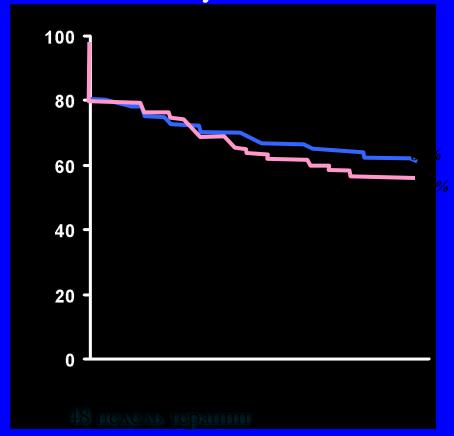
	Геп. B/C+ n=132	Геп. B/C- n=687	p-value
РНК ВИЧ (log ₁₀ к/мл)			
Mean	4.5	4.7	NS
Range	2.6-6.3	2.6-7.6	
РНК ВИЧ >100,000 к/мл (%)	41 (31%)	258 (38%)	NS
Число CD ₄ клеток (кл/мкл)			
Mean	289	312	NS
Range	2-1048	3-1059	
CD ₄ <50 кл/мкл (%)	18 (14%)	95 (14%)	NS
CD ₄ <200 кл/мкл (%)	45 (34%)	265 (39%)	NS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



Ранее получавшие АРТ

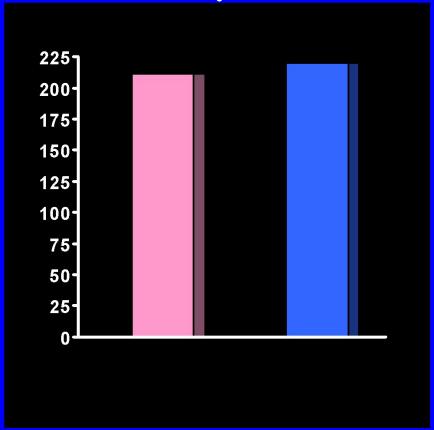


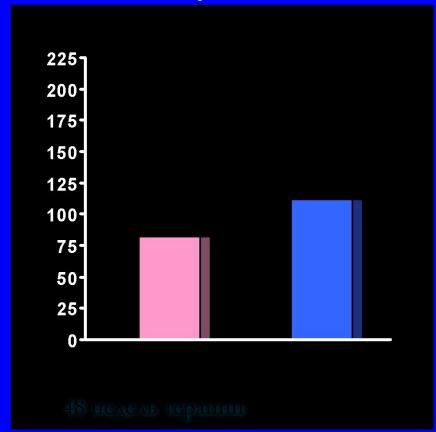
Все пациенты получали ламивудин + ставудин

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 APB «наивных» пациентов нет достоверной разницы в повышении ACT/AЛТ 3+ независимо от наличия гепатита

	Геп+	Геп-	Относ. риск	95% CI	p-valu e
Bce пациенты 3+ AST* 3+ ALT*	10% 11%	4% 5%	2.8 2.3	1.4 – 5.4 1.3 – 4.3	0.002 0.006
APB «наивные» 3+ AST* 3+ ALT*	4% 9%	3% 4%	1.4 2.1	0.4 - 4.9 0.9 - 5.1	0.559 0.103

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

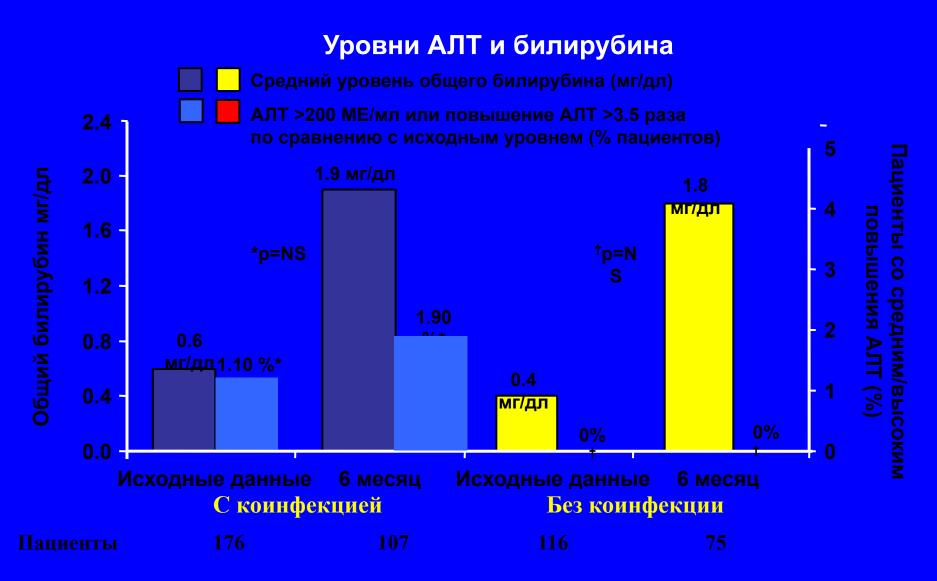
	РНК ВИЧ <50 копий/мл (CVR NC=F) неделя 48: n/N (%)		Среднее изменение уровня CD4 от исходного (SE), клеток/мм ³	
	ATV/r	LPV/r	ATV/r	LPV/r
HBV/HCV-	300/378 (79)	301/391 (77)	204 (7.2)	291 (7.7)
HBV/HCV+	42/61 (69)	37/51 (73)	196 (26.1)	228 (21.7)

Альтернативные схемы 1 ряда

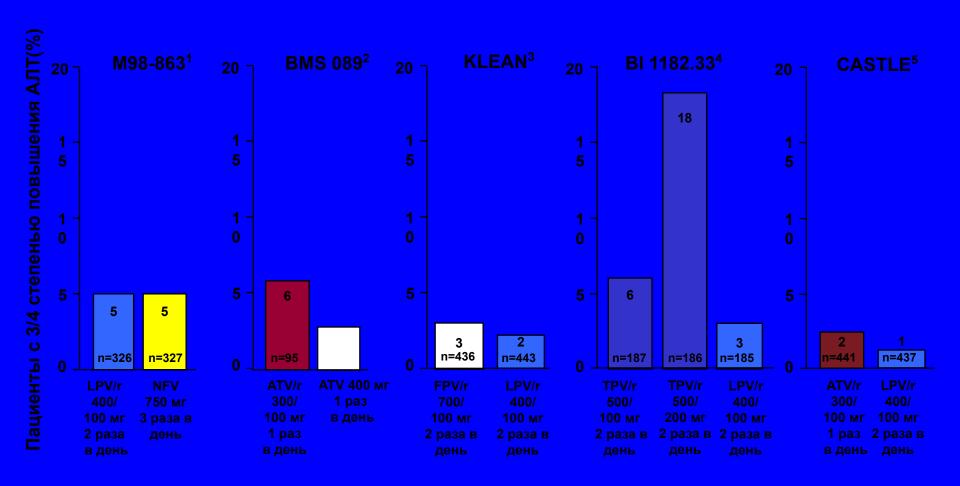
- Атазанавир оказывает достоверно более низкое влияние на изменение показателей общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов крови натощак, в сравнении с ифавиренцем (034) и другими ИП
- У пациентов с высоким уровнем глюкозы, холестерина, триглицеридов или больным в возрасте > 50 лет:
- ATV + ABC/3TC

Препарат выбора – Атазанавир (Реатаз)

Влияние ATV/r на уровень билирубина и АЛТ



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



Данные получены из разных исследований, прямое сравнение невозможно.

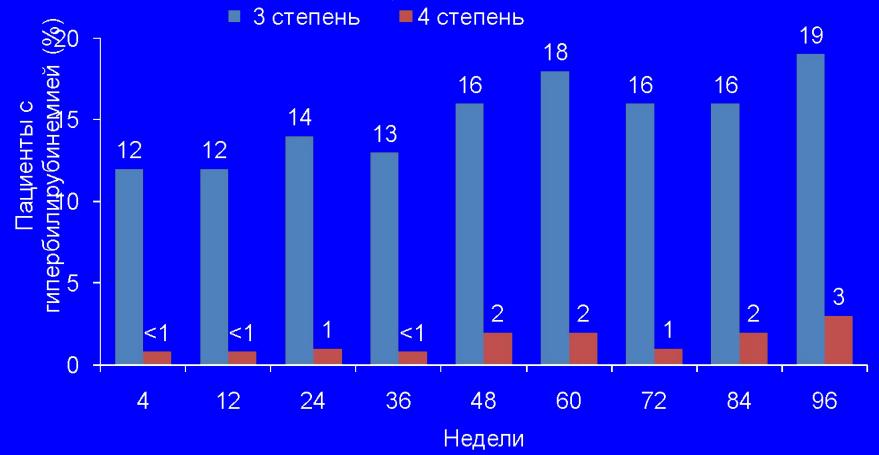
Adapted from: 1. Walmsley S, et al. N Engl J Med 2002;346:2039–2046; 2. Malan N, et al. CROI 2006 [Abstract No. 107LB];

^{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]

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

CASTLE: Результаты – гипербилирубинемия от 4 до 96 недели

Всего 44% пациентов, получавших ATV/г имели ГБР в любой временной точке на протяжении 96 недель исследования, от 12.5% до 21.6% пациентов на ATV/г 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., Сарат. обл., Свердл. обл., Челяб. обл.)

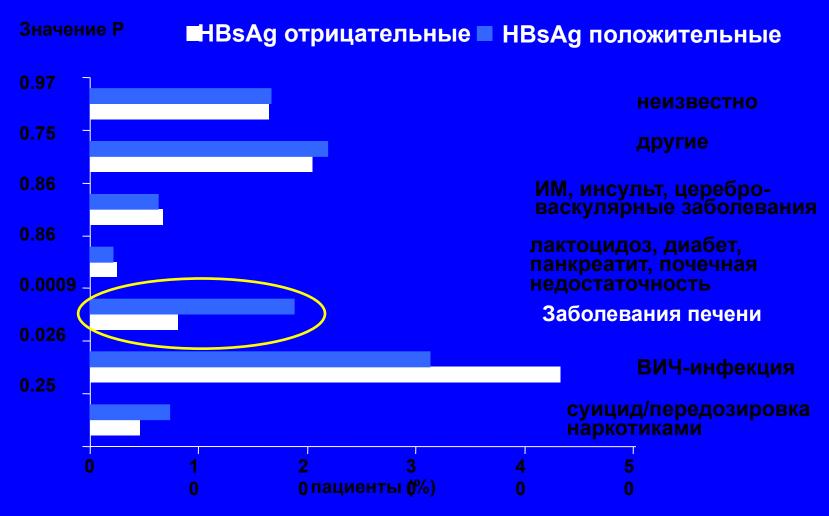
Наличие в крови HBsAg: **5,5%** сл. (в/в нарк. пр. 7,5% сл.)

- 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

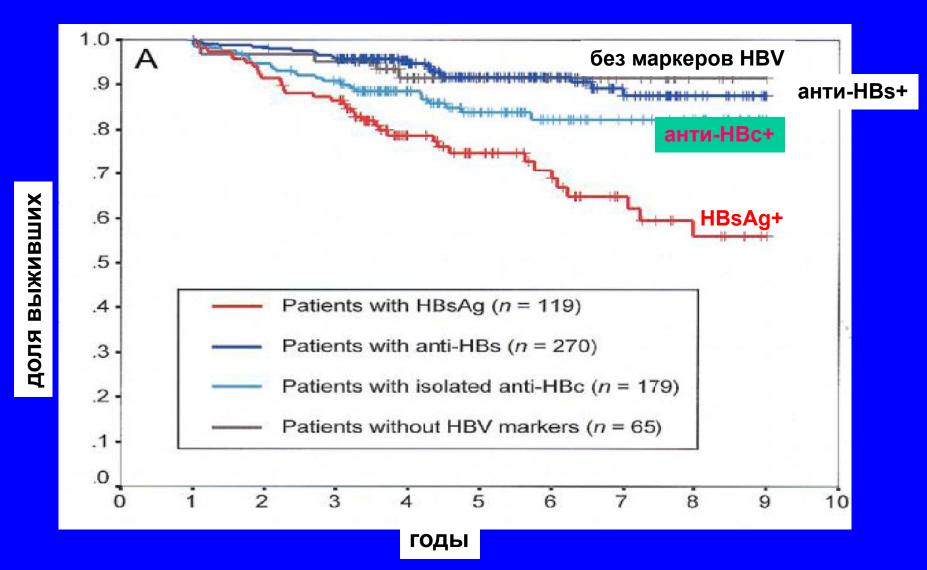
- По сравнению с моно ВИЧ-инфекцией, при смешанной инфекции ВИЧ + НВУ имеет место:
 - увеличение смертности по причине поражения печени;
 - реактивация XГВ как проявление синдрома восстановления иммунной системы на фоне APBT;
 - более частое развитие гепатотоксичности при приеме ВААРВТ и, как следствие, прекращение терапии;
 - меньшая эффективность лечения XГВ у больных с глубокой иммуносупрессией
 - Более высокая частота развития резистентности НВV 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 Xи квадрат теста Konopnicki D, et al. AIDS 2005;19:593–601

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

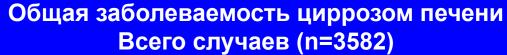


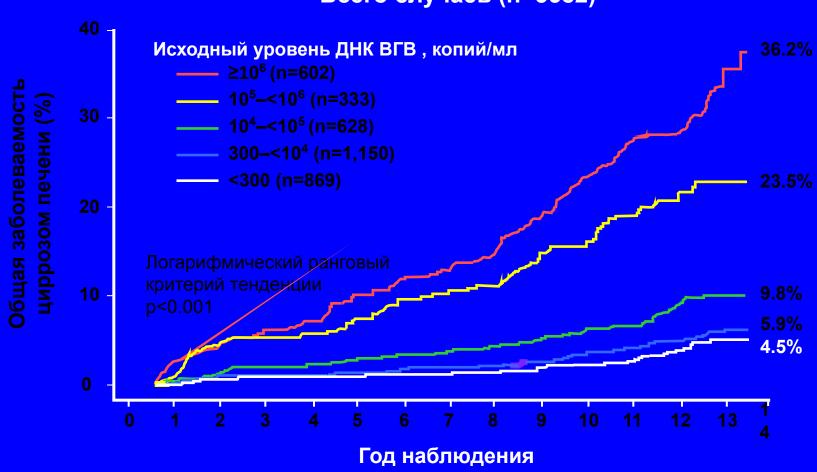
Sheng W-H., et al., Clinical Infectious Diseases 2007; 45:1221–9

Причины летальных исходов у больных ВИЧинфекцией 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.

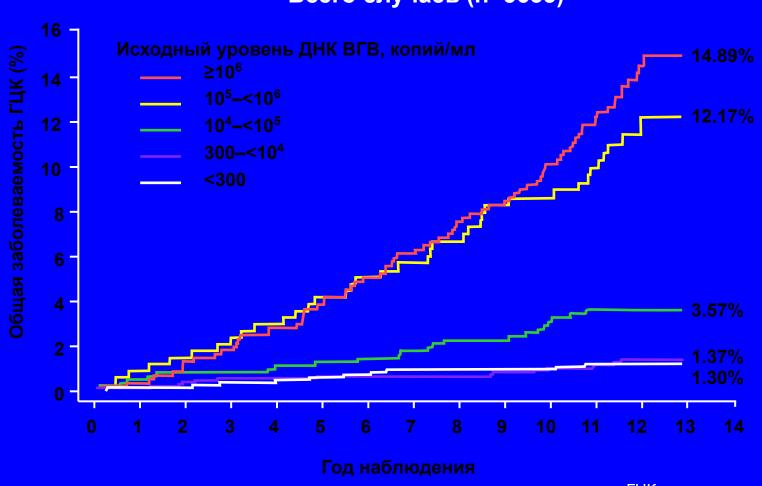
Концентрация ДНК ВГВ и риск цирроза





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 НВV
- 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 XГВ (НВеАд-позитивного и НВеАд-негативного)

• вирусная нагрузка

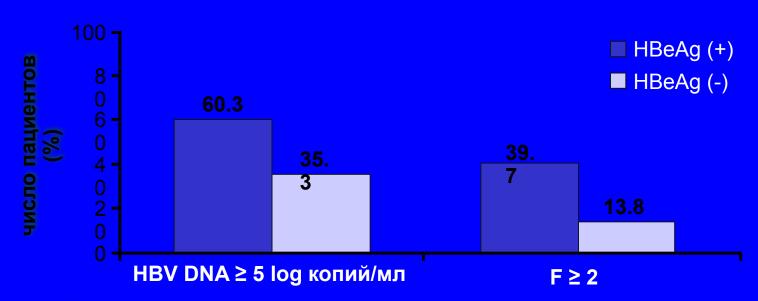
Повышенный уровень ДНК НВV в крови >20000 МЕ/мл (100000 коп/мл) (2008 г. - >2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) – при НВеАд+позитивном ГВ ($EASL\ 2009^{[1]}$)

- >2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) при НВеАд- негативном ГВ
- повышение активности $AЛT \ge 2N$ (> BГH (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

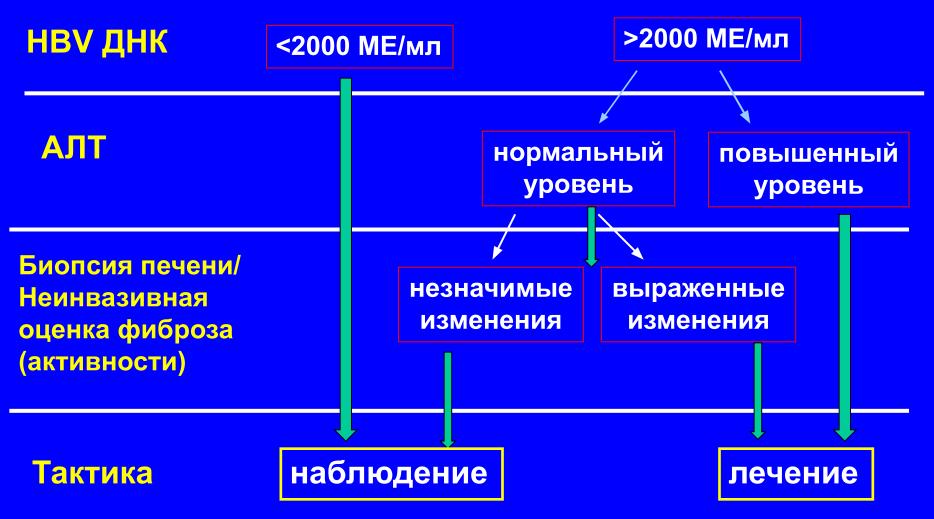
- 1387 HBsAg-позитивных пациентов с отсутствием симптомов с периодом наблюдения ≥ 1 года
 - 189 с постоянно нормальным уровнем АЛТ (ПНАЛТ)* включены в анализ (НВеАд (-): 116 /189, 61%)
- 21% HBeAg-негативных пациентов с ПНАЛТ и уровнем ДНК HBV < 5 log копий/мл имели ИГА \geq 3 и/или фиброз \geq F2



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

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

Алгоритм ведения пациентов с HBV-инфекцией



БИОХИМИЧЕСКИЙ нормализация АЛТ/АСТ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ сероконверсия НВеАд и/или клиренс ДНК НВV



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 XГВ является потеря HBsAg (появление анти-HBs)

• HBeAg(+) XΓB

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

До 80% - устойчивый вирусологический ответ

• HBeAg(-) XΓB

- 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

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, %	Изменение уровня HBsAg от начала терапии к 12 неделе терапии		
(n)	$\geq 0.5 \log_{10} \text{ ME/мл}$ (n = 9)	$< 0.5 \log_{10} \text{ ME/мл}$ $(n = 39)$	
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	• Спонтанное
выздоровление	выздоровление крайне
• Высокая вирусная	редко
нагрузка	• Меньше вирусная
• Примерно одинаковая	нагрузка и более тяжелое
эффективность	поражение печени
различных препаратов	• Низкая эффективность
• Чаще встречается при	интерферонов
генотипах А, В, С	• Чаще при генотипе D

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

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

^{*} На территории РФ не зарегистрирован

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

Интерфероны:

- пегилированный ИНФ (ПЕГ-ИНФ) a-2a и a-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-2a 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 НВV-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.
```

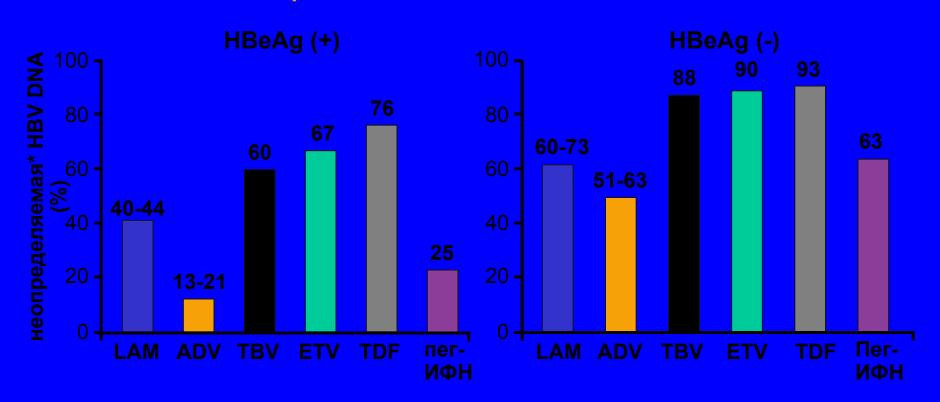
Pessoa MG, et al. (6),45th ICAAC. 2005; Abstract H-415 Исследование Al463-038 (Энтекавир, 68 чел.)

- 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	1 год	2 года	3 год	4 года	5
	терапии					лет
ПегИнтерфероны	HBsAg сероконверсия	3%		30%		
(ПегИнтрон,	НВеАд серокон-сия (уст. ответ)	25-37 % - 1 г. 42%		(отд		
Пегасис)	днк вгв -	25% (HBeAg -		исслед		
	Резистентность (YMDD-мут)	63%)		ов)		
	Нормализация АЛТ	0%				
	Сниж-ие некровоспал	41%				
	активности	38 – 48%				
Ламивудин	HBsAg сероконверсия	<1%	-	-	-	-
(Зефикс)	HBeAg сероконверсия	17-18-19-21%	25-27%	40%	47%	50
100 мг	ДНК ВГВ -	36-38-40%	39%	_	_	%
	Резистентность (YMDD-мут)	(60-70%)	-	_	_	-
	Нормализация АЛТ	14-23%		-	_	69
	Сниж-ие некровоспал	28-60-75%				%
	активности	56-62%				-
Энтекавир	HBsAg сероконверсия	-	-	-	-	5%
(Бараклюд)	HBeAg сероконверсия	21%	31%	-	_	
0,5 мг,	днк вгв -	67-69% (90%)	-	-	_	
1 мг (резист. к лам)	Резистентность (YMDD-мутации)	0%	0%	-	<1%(40	
	Нормализация АЛТ	68%	-	-	%ЛР	
	Сниж-ие некровоспал	72%			-	
	активности					
Телбивудин	HBsAg сероконверсия	-	-			
(Себиво)	НВеАд сероконверсия	22%	30%			
600 мг	днк вгв -	60% (88%)	_			
			2221			

Неопределяемая* HBV DNA у пациентов с XГВ после года лечения

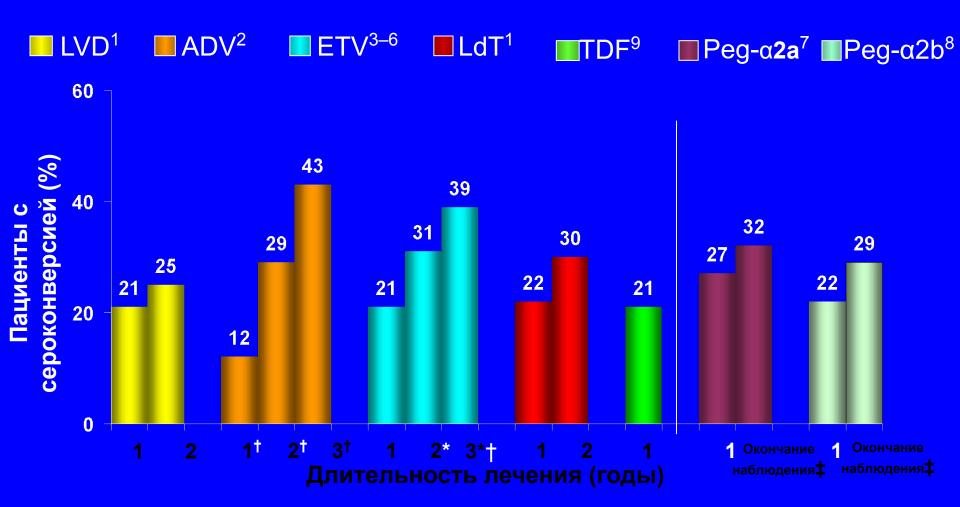
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов, разный дизайн исследований



*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 НВеАд



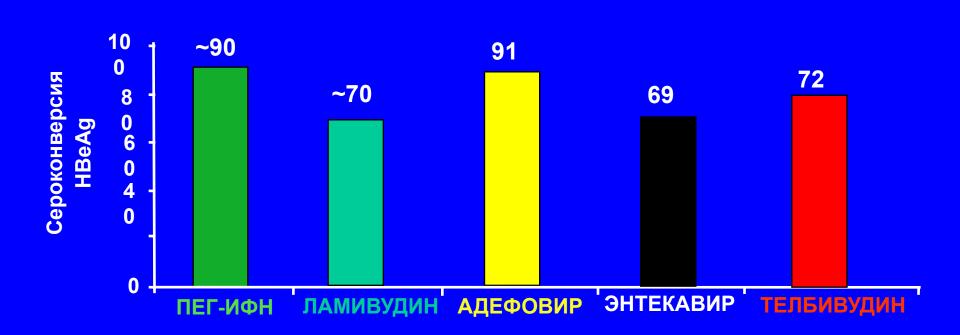
†пациенты получали по 1 мг энтекавира в течение 3 года лечения

[‡] 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 I B6

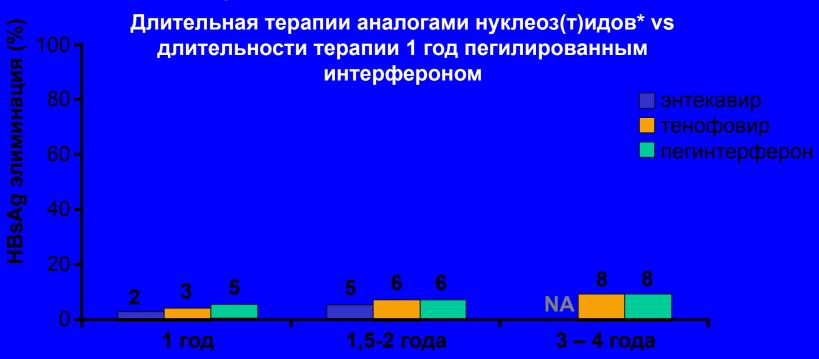
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ XPOHИЧЕСКОГО HBeAg+ ГЕПАТИТА В

СОХРАНЕНИЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА (%)



Элиминация HBsAg у HBeAg+ позитивных пациентов

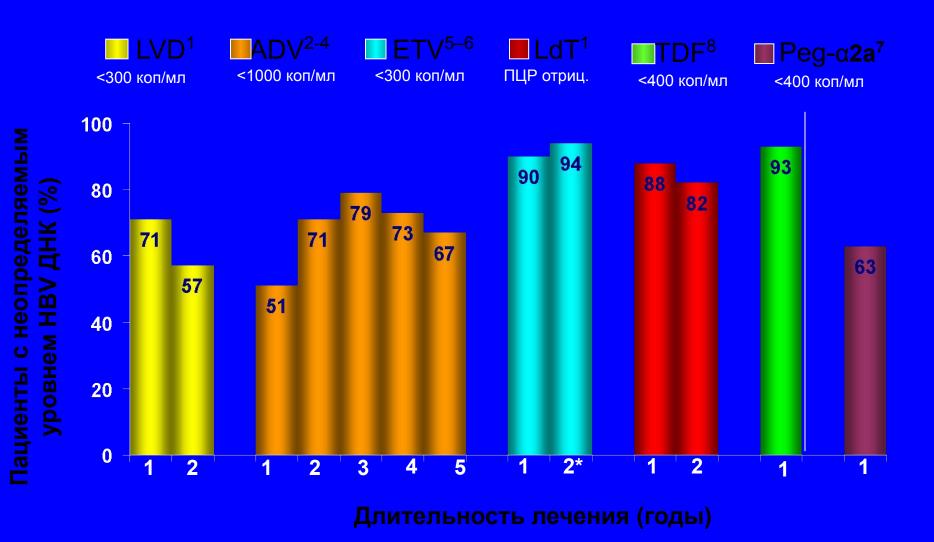
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов; разный дизайн исследований



^{*}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.

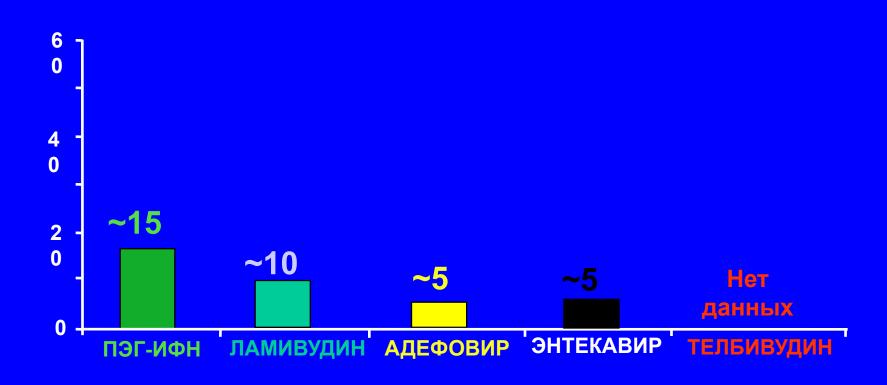
Частота достижения неопределяемого уровня НВV ДНК у НВеAg(-) пациентов, не получавших лечения



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

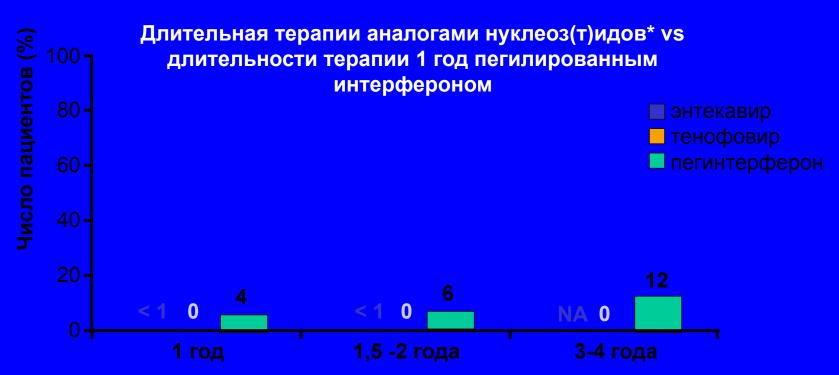
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ XPOHИЧЕСКОГО HBeAg- ГЕПАТИТА В

Сохранение вирусологического ответа (%)



Элиминация HBsAg у HBeAgнегативных пациентов

Не сравнительные исследования; разные группы пациентов, разный дизайн исследований

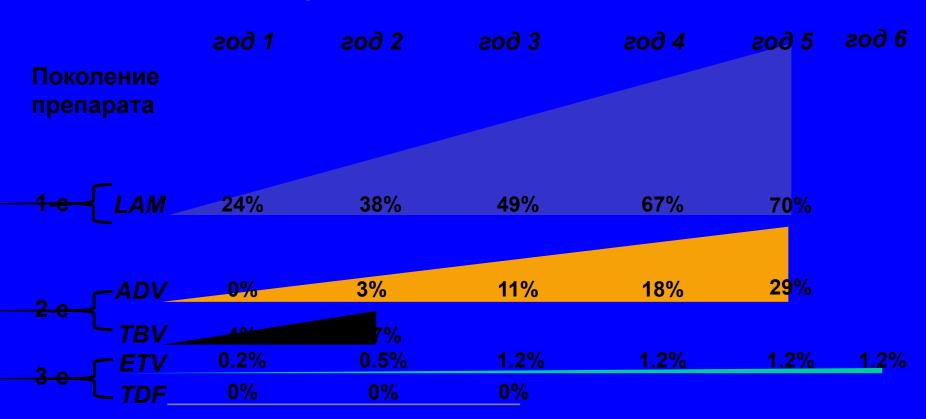


^{*}с устойчиво неопределяемой HBV DNA.

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

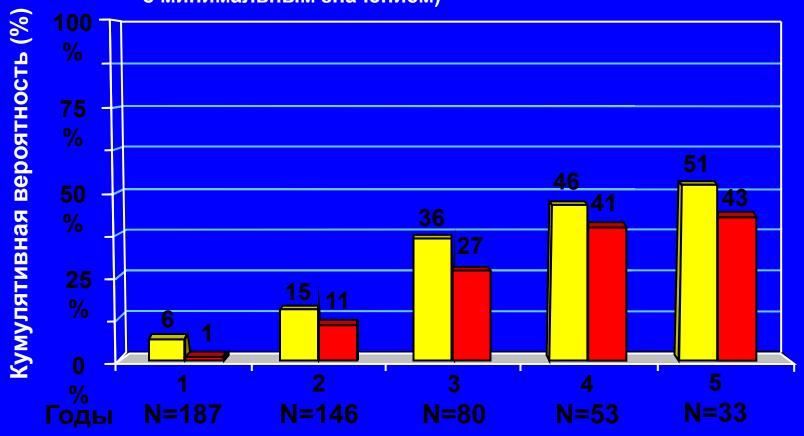
Не сравнительные исследования; разные популяции пациентов; разный дизайн исследований



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)



• y 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 НВV < 60 МЕ/мл)

ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ (ДНК НВV < 2000 МЕ/мл)

ПОЛНЫЙ ОТВЕТ ДНК HBV < 60 МЕ/мл

ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ ДНК HBV < 2000 МЕ/мл

НЕАДЕКВАТНЫЙ ОТВЕТ ДНК HBV ≥ 2000 ME/мл

ПРОДОЛЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ МОНИТОРИНГ ДНК НВV каждые 6 мес

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

ДОБАВИТЬ ДРУГОЙ ПРЕПАРАТ МОНИТОРИНГ ДНК НВV каждые 3 мес

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



- НВеАд+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

- НВеАд-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



- У больных, инфицированных как ВИЧ, так ВГВ, лечение гепатита В на ранних стадиях ВИЧ-инфекции) имеет важное значение.
- Лечение XГВ 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 APT (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 XГВ у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих AРТ



^{* 1} ME/мл ≈ 5 копий/мл

^{**}Metavir ≥A2 и/илиг F2

Терапия XГВ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ

Цирроз

BAAPT, включая TDF + 3TC или FTC

При декомпенсированном циррозе оценить возможность пересадки печени

ДНК ВГВ <2,000 МЕ/мл

Выбор режима ВААРТ

ВИЧ/ХГВ показания для начала ВААРТ

> ДНК ВГВ ≥2,000 МЕ/мл

Нет резистентно сти к 3TC

BAAPT, включая TDF + 3TC или FTC

Резистентнос ть к 3TC

Заменить 1 HИОТ на TDF или добавить TDF или Энтекавир

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)