

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ»



Республиканская научно-практическая конференция с международным участием
«Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии иммунологии»
30-31 октября 2019 года, Минск, Беларусь



Коинфекция ВИЧ/ВГС. Пути преодоления основных проблем

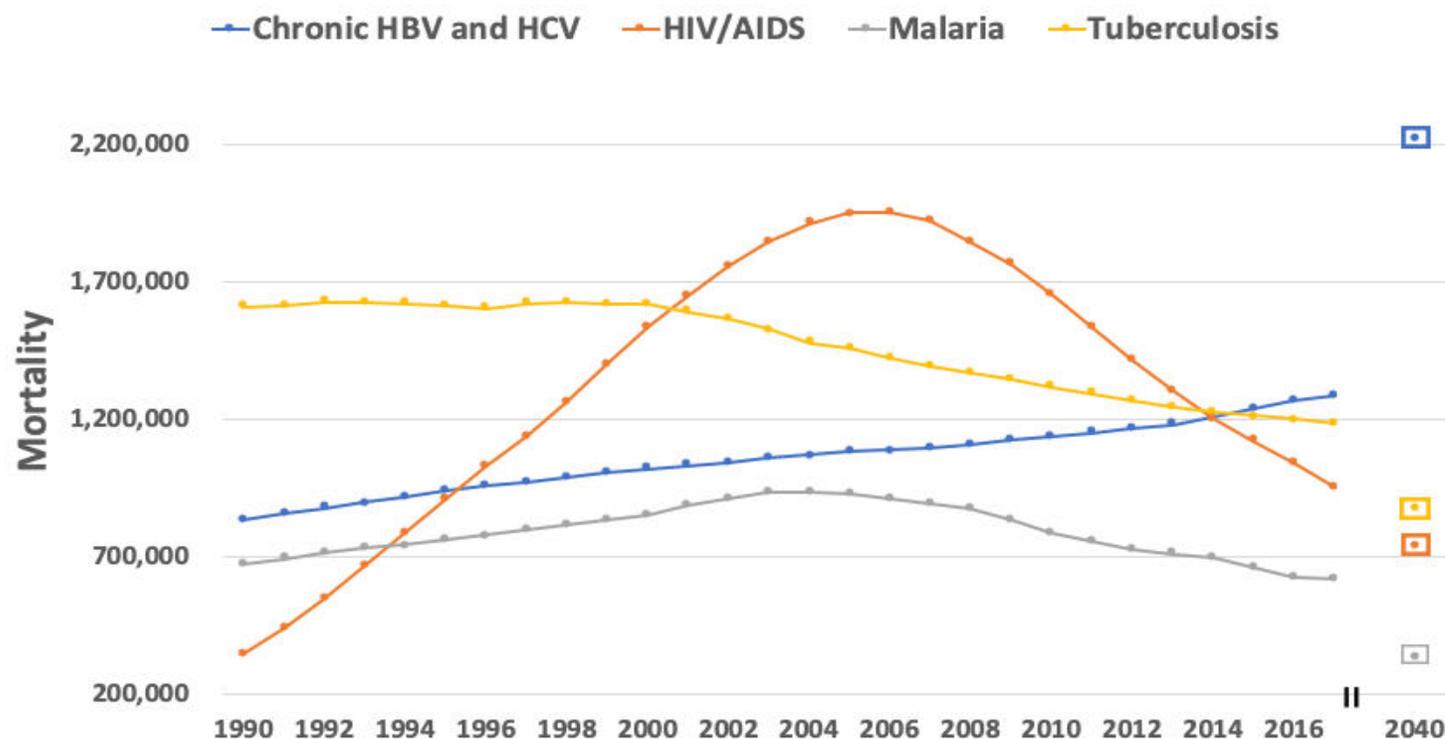
д. м. н. В. В. Рассохин
кафедра социально-значимых инфекций и
фтизиопульмонологии Первого Санкт-
Петербургского государственного медицинского
университета имени академика И. П. Павлова

ВИЧ-инфекция в РФ, 07.2019



- Число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ - **1 376 907**
- Число живущих россиян с диагнозом «ВИЧ-инфекция» - **1 041 040**
- Новые случаи ВИЧ, выявленные у людей в возрасте 30-50 лет – **70%**
- Большинство ЛЖВ в возрасте **30 - 44 лет**
- В популяции людей в возрасте 15 – 49 лет инфицированы ВИЧ – **1.2%**
- Пути инфицирования: половой – **57.5%**, инъекционный – **39%**
- Доля ЛЖВ, получающих АРВТ: **~ 60% (~ 35%)**
- Число смертей ВИЧ-инфицированных людей по разным причинам – **335 867 (2017 – 31898, 2018 – 36868)**

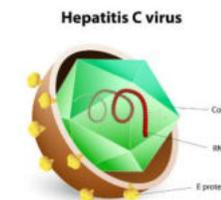
Глобальное значение хронических вирусных гепатитов для здоровья



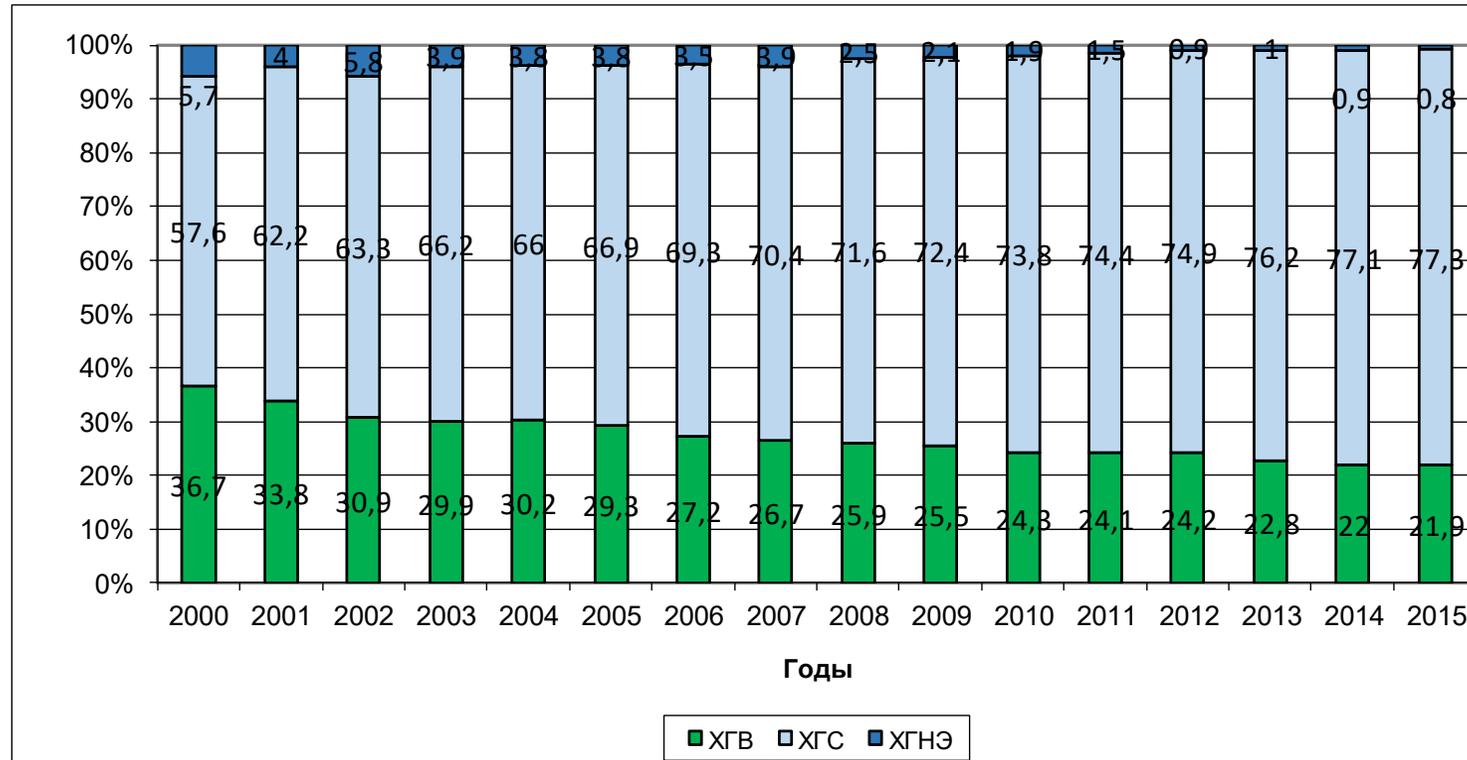
По данным экспертов ВОЗ в мире насчитывается:

- 180 млн. человек, имеющих антитела к ВГС
- 40 млн. человек с ВИЧ
- 399 000 человек ежегодно умирают от ВГС, основные причины: цирроз и ГЦК
- 50% случаев ВГС регистрируются у пациентов моложе 40 лет

Foreman Lancet 2018; IHME, 2015 <http://ghdx.healthdata.org>



Этиология хронических вирусных гепатитов в РФ (2000–2018 гг.)

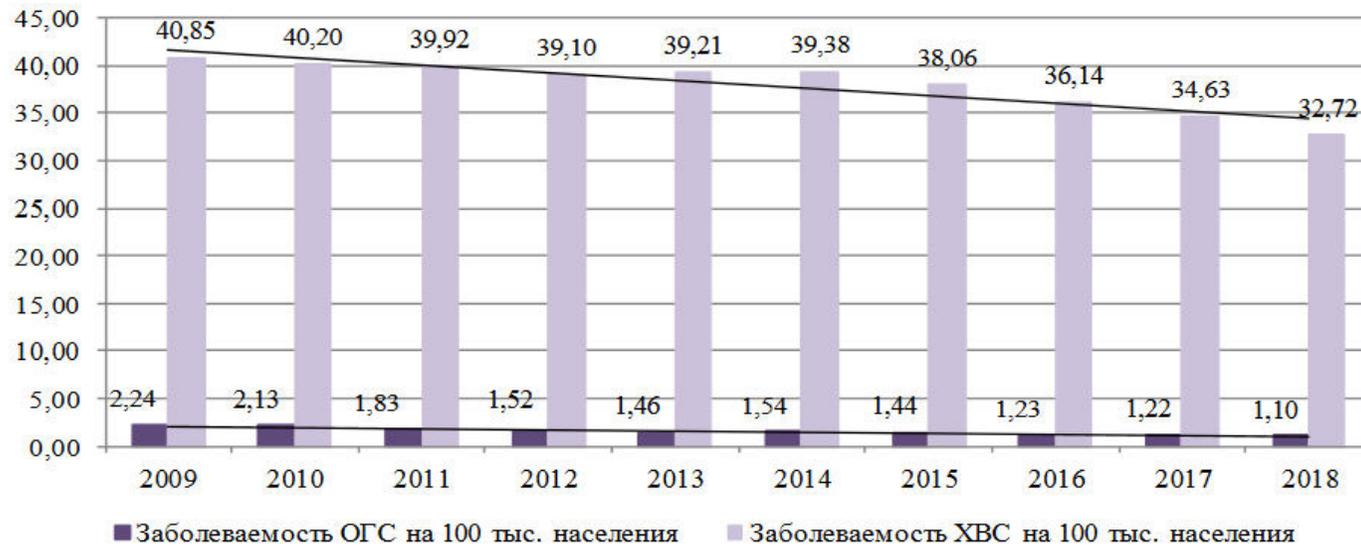


Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Выпуск 10.
Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2016 – 152 с.

В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает ХГС:

- с начала регистрации (1999 г.) до 2018 г. его доля возросла с 54,8 % до 77,6 % (в 2017 г. – 78,0 %),
- доля хронического гепатита В (ХГВ) снизилась с 38,0 % в 1999 г. до 21,5 % в 2018 г.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» - http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/d9d/gd_2018_seb.pdf

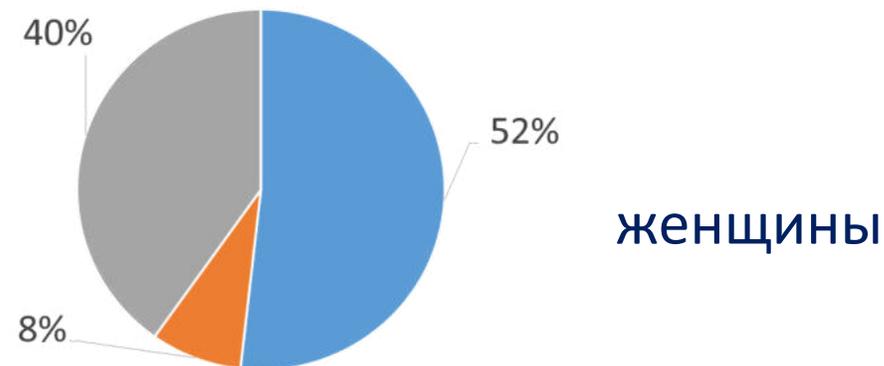
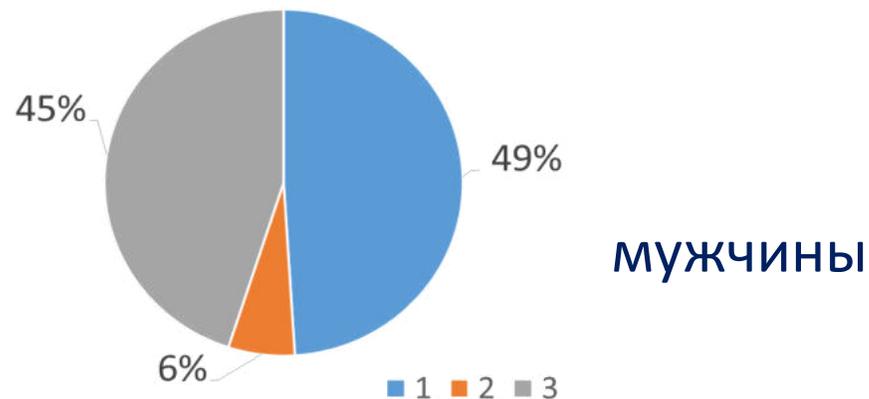


Динамика заболеваемости острым и хроническим гепатитом С, на 100 тыс. населения РФ

- С 2009 г. заболеваемость ХГС снизилась на 20,0% и составила в 2018 г. 32,72 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 34,63, в 2016 г. – 36,14).
 - Заболеваемость ХГВ снизилась на 35,4% и составила 9,27 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 9,57, в 2016 г. – 10,14).
 - Сохраняется превышение показателя заболеваемости ХГС vs ХГВ в 2017 году в 3,6 раза (в 2014–2016 гг. – в 3,5 раза)

- Пути инфицирования ВГС: 1-е место – половой – 29,8–36,8%, 2-е – заражения при употреблении психотропных препаратов инъекционным способом (2009 г. – 22,1%, 2017 г. – 9,2%), 3-е – отмечен двукратный рост заражения при выполнении косметических процедур – от 2,3% до 4,2%. При медицинских манипуляциях – от 0,7% до 0,6%.
- С 2009 по 2017 г. отмечается большая доля (увеличение до 54% к 2017 г.) случаев ОГС с неустановленными путями передачи возбудителя, что свидетельствует о недостаточно эффективном эпидемиологическом расследовании очагов ОГС (Данные управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ)

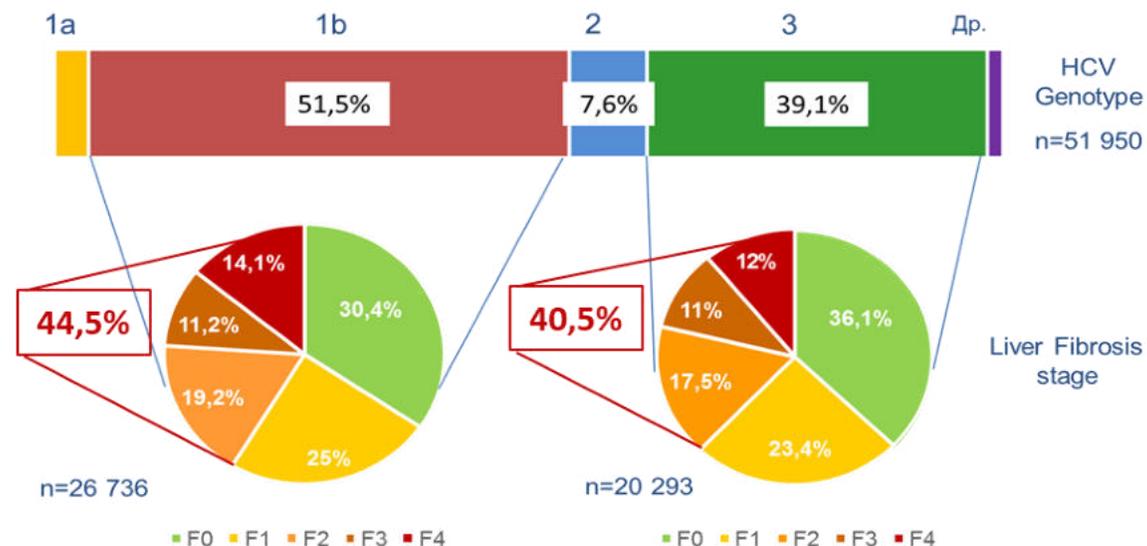
Характеристика ВГС в РФ



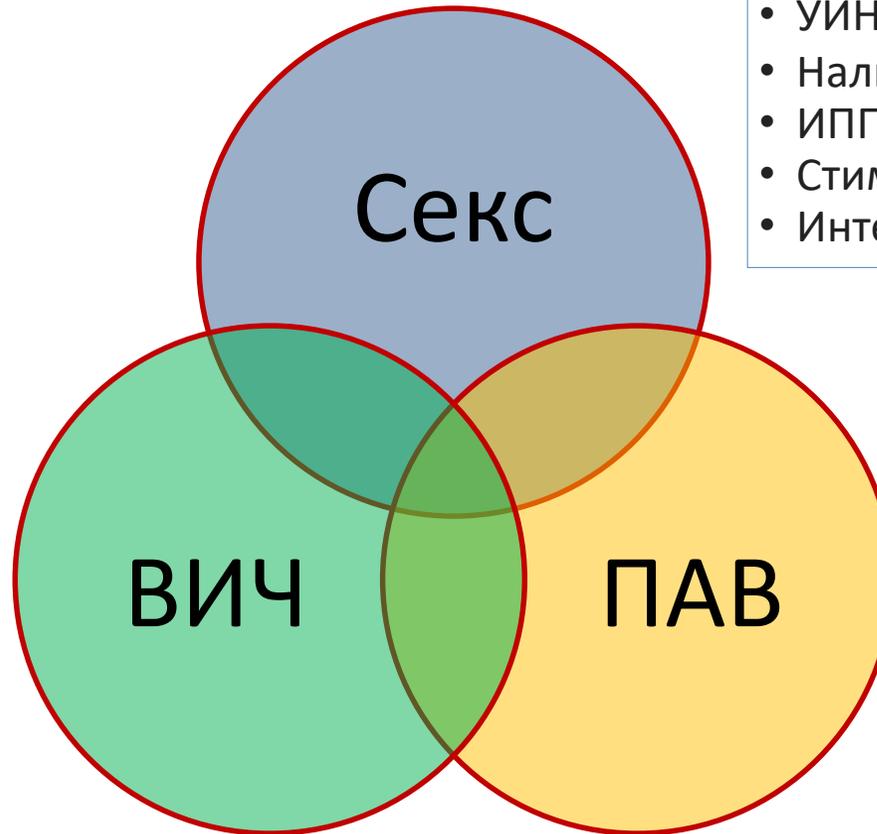
Распределение больных ХГС по генотипам и вирусной нагрузке в РФ

РНК ВГС	1 b (51,5%)	3 (39,1%)
До 10 ⁵ МЕ/мл	39,1	39,7
От 10 ⁵ до 10 ⁶ МЕ/мл	34,5	30,0
Свыше 10 ⁶ МЕ/мл	26,4	30,3

Генотипы ВГС и стадии фиброза печени у пациентов с ХГС в РФ, 2017 г.



Идеальные условия для передачи ВГС половым путем: сексуальные отношения, ПАВ и ВИЧ



- УИН
- Наличие ВГС в семенной жидкости
- ИППП
- Стимуляторы
- Интернет

- Высокое содержание вируса в плазме и семенной жидкости
- Иммуносупрессия
- Высокая проницаемость СО

- ПАВ других классов

Таким образом,

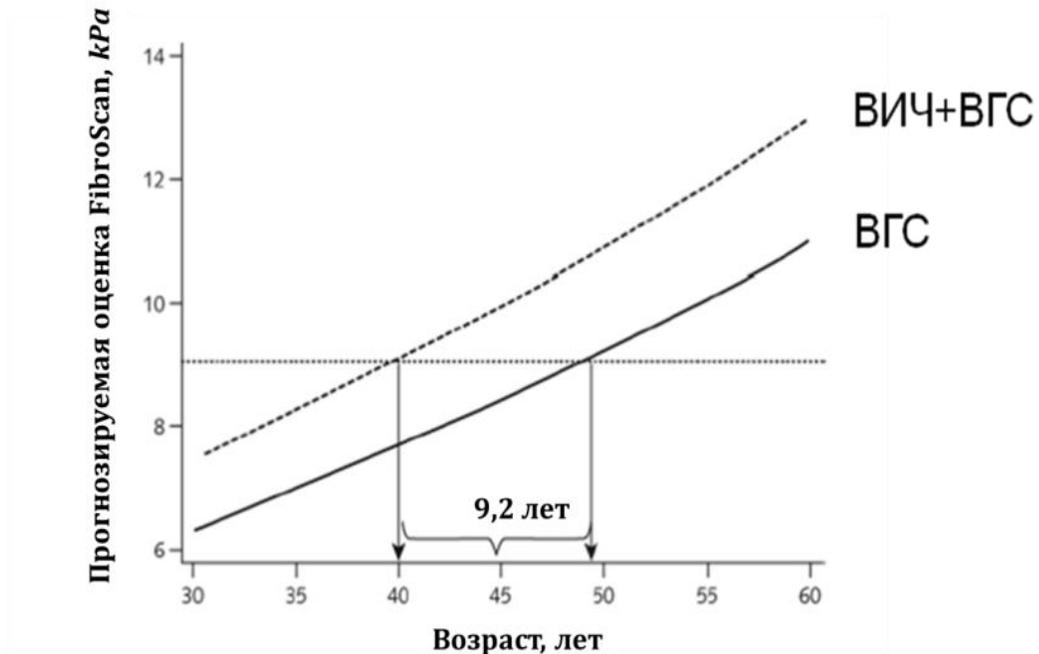
- Распространенность ВГС среди ЛЖВ составляет 40%; в городах может достигать **50–90%**
 - ✓ **Основной – парентеральный путь передачи (ПИН)**
 - ✓ Распространенность Ат к ВГС в группах риска: MSM – 7-8%, больные гемофилией – 60-70%, ПИН – 80-90%
- Тенденция к выходу ВГС из групп риска и инфицирование половым путем
 - ✓ Множественные вспышки острого заражения ВГС свидетельствуют о том, что инфицирование половым путем является важным способом передачи в популяции ВИЧ-инфицированных MSM. Все чаще выявляются случаи реинфицирования ВГС
- Наиболее подверженные инфицированию: половые партнеры ПИН, люди, находящиеся в МЛС и других условиях изолированного пребывания, секс-работники и их клиенты, трансгендерные лица
- Рост случаев инфицирования среди женщин репродуктивного возраста
- Передача инфекции ВГС от матери к ребенку происходит у 1-3% младенцев, рожденных ВГС-серопозитивными матерями без и от у 4-7% младенцев, рожденных ВГС-серопозитивными матерями с определяемой РНК ВГС в плазме.
 - ✓ Увеличение частота перинатальной передачи ВГС у матерей с ВИЧ/ВГС до 10-20%

Влияние ВИЧ-инфекции на ВГС

1. У пациентов с ВИЧ/ВГС фиброз печени прогрессирует быстрее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС. Даже с учетом факторов: возраст, пол и употребления алкоголя
2. Нарушение качественного и/или количественного иммунного ответа на ВГС.
 - У пациентов тяжелым иммунодефицитом серологическое исследование иногда дает ложноотрицательный результат
3. В присутствии ВИЧ наблюдается увеличение концентрации ВГС в крови в 2-8 раз
4. Усугубление поражений печени у пациентов с ВИЧ/ВГС:
 - Лекарственные гепатиты
 - Гепатит В
 - Жировая дистрофия печени
 - Злоупотребление алкоголем и/или ПИН
 - Курение
 - Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при CD4+ <200 кл/мкл¹
5. Гораздо реже наблюдается спонтанная элиминация ВГС при остром гепатите С

Следствие: заболевания печени становятся ведущей причиной смертности ЛЖВ

Влияние коинфекции ВИЧ/ВГС на показатели фиброза печени (сравнение с моноинфекцией ВГС)



Смертность от ХГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС



Показания для начала ПВТ ХГС

Всем пациентам с коинфекцией ВИЧ/ВГС показана ПВТ ХГС в особенности людям, с продвинутыми стадиями фиброза, женщинам репродуктивного возраста, планирующих беременность, и представителям ключевых групп

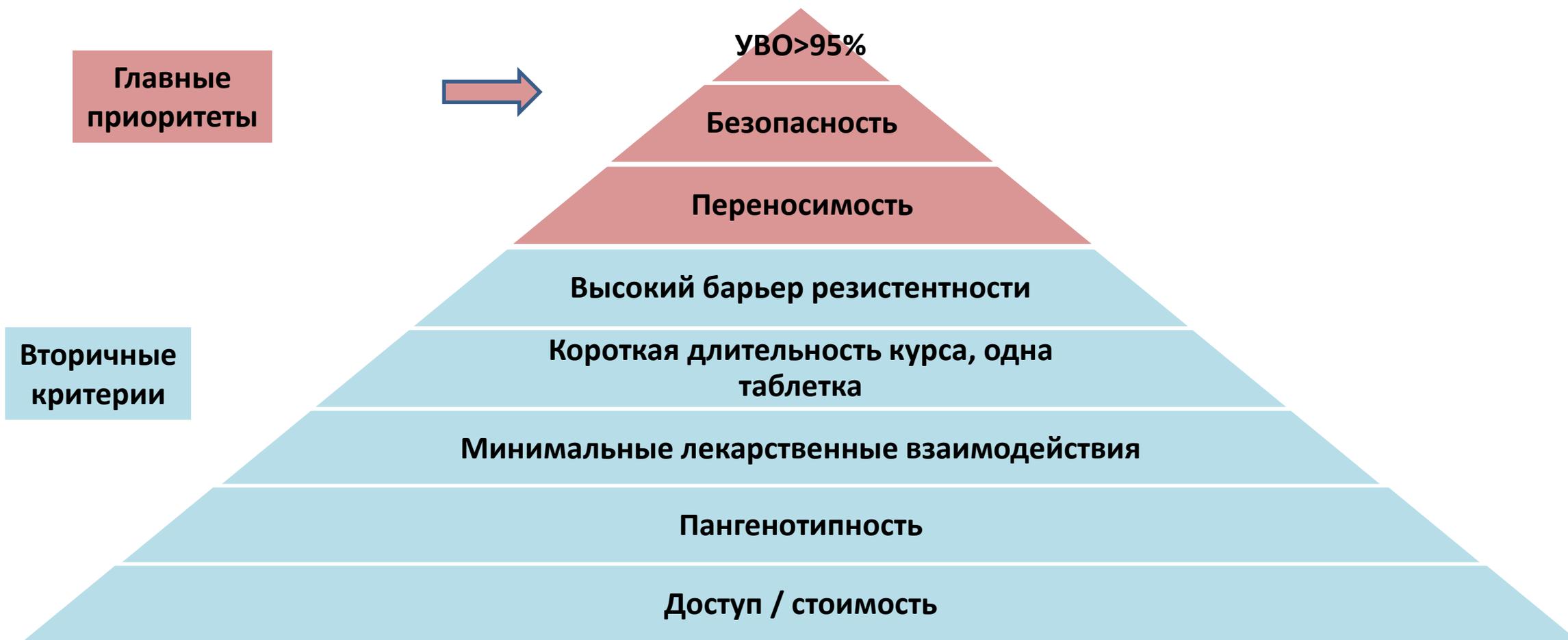
Абсолютные противопоказания для ИФН-содержащих схем лечения:

- CD4 < менее 350 кл/мкл
- Клинические проявления ВИЧ-инфекции
- Психические заболевания, неконтролируемые медицинскими вмешательствами
- Аутоиммунные заболевания
- Признаки декомпенсации функции печени (более 7 баллов по Child – Pugh)
- Беременность, отсутствие возможности контрацепции во время и после 24 недель ПВТ
- Тяжелые коморбидные состояния (АГ, декомпенсированные СД, СН, ХОБЛ)

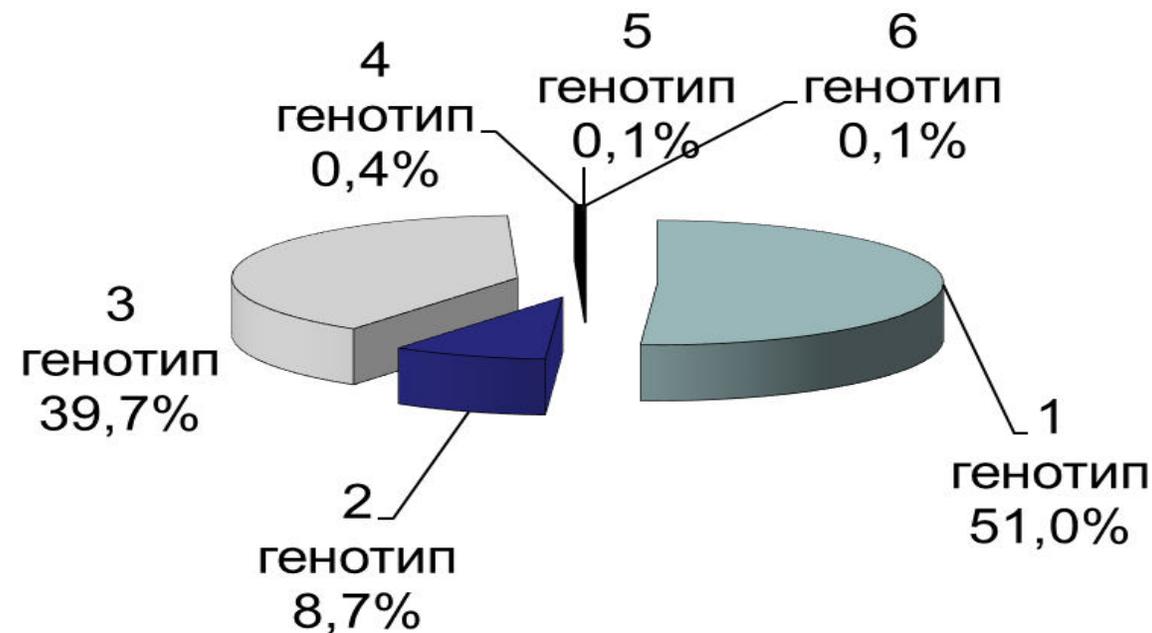
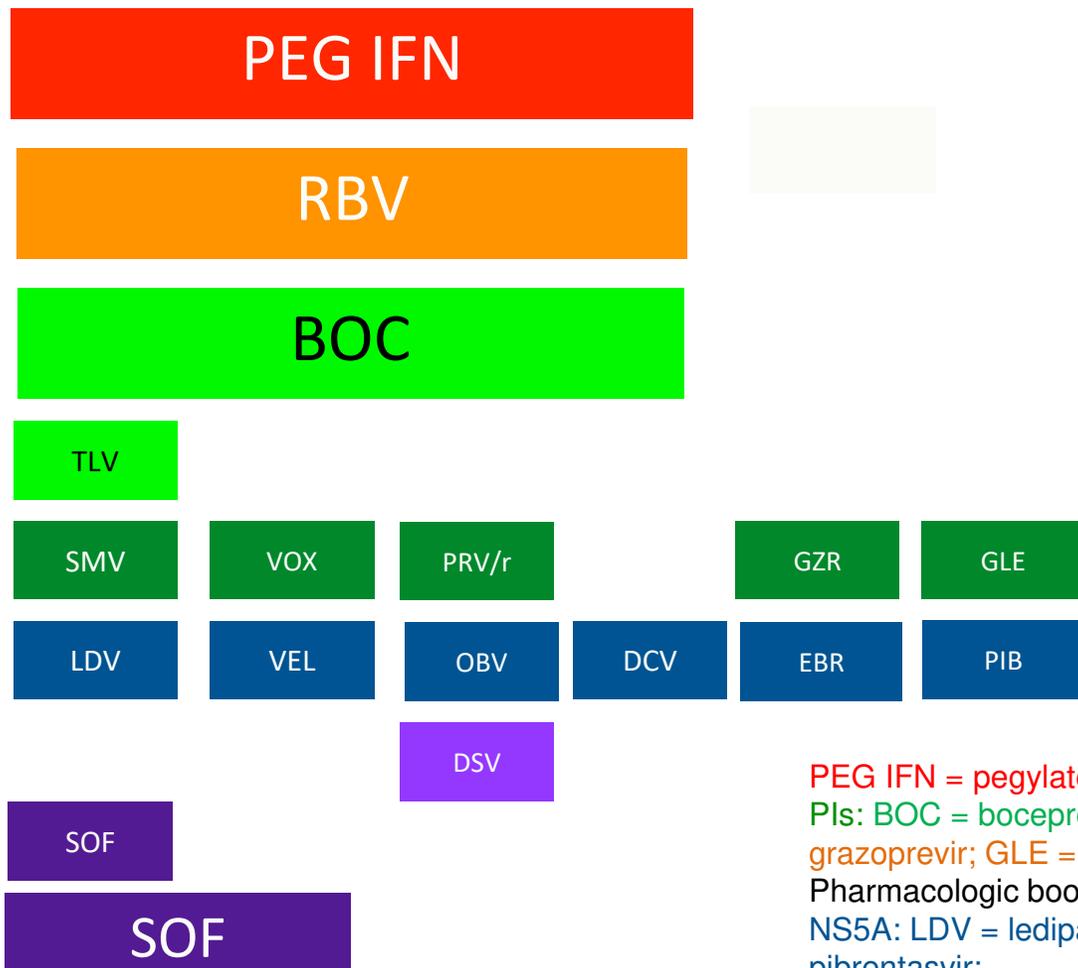
Относительные противопоказания:

- Гематологические нарушения (анемия легкой степени, нейтропения менее 1500/мм³, тромбоцитопения менее 90x10⁹/л)
- Клинически значимые заболевания ССС и нелеченные заболевания ЩЖ
- Пациенты с ЦП и количеством баллов <7 должны проходить лечение в специализированных учреждениях

Основные требования к противовирусным препаратам



Противовирусные препараты для лечения ВГС, которые применяются при различных генотипах



PEG IFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin

PIs: BOC = boceprevir, TLV = telaprevir, SMV = simeprevir; VOX = voxilaprevir; PRV = paritaprevir; GZR = grazoprevir; GLE = glecaprevir.

Pharmacologic booster: r = ritonavir;

NS5A: LDV = ledipasvir; VEL = velpatasvir; OBV = ombitasvir; DCV = daclatasvir; EBR = elbasvir; PIB = pibrentasvir;

NS5B nonnucleoside: DSV = dasabuvir;

NS5B nonnucleotide: SOF = sofosbuvir

Противовирусные препараты для лечения ВГС – 2018

Монотерапия

IFN-2a

IFN-2b

PEG-IFN 2a

PEG-IFN 2b

Комбинированная терапия

IFN-2a + Ribavirin

IFN-2b + Ribavirin

PEG-IFN 2a + Ribavirin*

PEG-IFN 2b + Ribavirin

PEG-IFN + ribavirin + один из:

Воceprevir (GT1)

Telaprevir (GT1)

Simeprevir (GT1)

В комбинации с другим ППД:

Sofosbuvir

Безинтерфероновая комбинированная терапия

Daclatasvir (DCV) + Sofosbuvir (SOF) (GT1,3)*§

Elbasvir (EBR) / Grazoprevir (GZR) (FDC GT1,4)*

Glecaprevir (GLE) / Pibrentasvir (PIB) / (FDC All GTs)

Ledipasvir (LDV) / Sofosbuvir (SOF) (FDC, GT1,4,5,6)*§

Paritaprevir / ritonavir / ombitasvir (FDC) + dasabuvir PrOD (GT1)

Paritaprevir / ritonavir / ombitasvir (FDC) PrO (GT4)

Simeprevir (SMV) + Sofosbuvir (SOF) (GT1)

Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL) (FDC, All GTs) **

Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL) / Voxilaprevir (VOX) (FDC, Retreatment)

*одобрено для коинфекции ВИЧ / ВГС

§одобрено для GT1 – декомпенсация, после трансплантации печени

★одобрено при декомпенсации



Recommended regimens for HIV/HCV-coinfected individuals.

HIV/HCV-coinfected persons should be treated and retreated the same as persons without HIV infection, after recognizing and managing interactions with antiretroviral medications (see Initial Treatment of HCV Infection and Retreatment of Persons in Whom Prior Therapy Has Failed sections).

Rating: Class I, Level B

- Большинство исследований в эпоху ПППД показывают аналогичную эффективность при коинфекции ВИЧ/ВГС по сравнению с моноинфекцией ВГС, если учитывать предыдущее лечение и стадию фиброза
 - Существуют малые подгруппы, где недостаточно данных
- Необходимо учитывать риск межлекарственных взаимодействий
 - При максимальном эффекте ПППД и минимальной токсичности
 - Добиваться подавления вирусной активности ВИЧ
- Нежелательные (побочные) эффекты, исходы изучены и предсказуемы, чаще сопоставимые

Рекомендуемые схемы для начала лечения наивных пациентов

G1b	
Нет цирроза:	Есть цирроз:
<p>Elbasvir/grazoprevir x 12 недель</p> <p>Glecaprevir/pibrentasvir x 8 недель</p> <p>Ledipasvir/sofosbuvir x 8* или 12 недель</p> <p>Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель</p> <p>Paritaprevir /ritonavir/ombitasvir + dasabuvir x 12 недель</p> <p>Simeprevir x sofosbuvir 12 недель</p> <p>Daclatasvir + sofosbuvir x 12 недель</p>	<p>Elbasvir/grazoprevir x 12 недель</p> <p>Glecaprevir/pibrentasvir x 12 недель</p> <p>Ledipasvir/sofosbuvir x 12 недель</p> <p>Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель</p> <p>Paritaprevir /ritonavir/ombitasvir + dasabuvir x 12 недель*</p>
G1a	
<p>Elbasvir/grazoprevir x 12 нед если нет высокого уровня NS5A резистентности</p> <p>Glecaprevir/pibrentasvir x 8 недель</p> <p>Ledipasvir/sofosbuvir x 8* или 12 недель</p> <p>Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель</p> <p>Paritaprevir /ritonavir/ombitasvir + dasabuvir x 12 недель</p> <p>Simeprevir x sofosbuvir 12 недель</p> <p>Daclatasvir + sofosbuvir x 12 недель</p>	<p>Elbasvir/grazoprevir x 12 недель если нет высокого уровня NS5A резистентности</p> <p>Glecaprevir/pibrentasvir x 12 недель</p> <p>Ledipasvir/sofosbuvir x 12 недель</p> <p>Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель</p> <p> </p> <p>*8 недель не рекомендуется при ВИЧ-инфекции</p> <p>Выделенным отмечены схемы, рекомендованные с 2016 г.</p>

Рекомендуемые схемы для начала лечения наивных пациентов

G2 ВГС	
Нет цирроза	Есть цирроз
Glecaprevir/pibrentasvir x 8 недель Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель	Glecaprevir/pibrentasvir x 12 нед Sofosbuvir/velpatasvir x 12 нед
G3 ВГС	
Glecaprevir/pibrentasvir x 8 недель Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель Sofosbuvir + daclatasvir x 12 недель	Glecaprevir/pibrentasvir x 12 недель Sofosbuvir/velpatasvir x 12 недель* Sofosbuvir + daclatasvir +/- RBV x 24 недель* *Определение RAV Y93H и добавляется RBV если имеется резистентность или назначены sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

EASL рекомендует 2-х компонентные схемы как предпочтительные для первичных и ранее леченых* пациентов без цирроза печени

Пангенотипные схемы

Пангенотипные схемы (пациенты без цирроза)							
Пациенты	Статус предшествующей терапии	SOF/VEL (неделя)	GLE/PIB (неделя)	SOF/VEL/VOX (неделя)	LDV/SOF (неделя)	EBR/GZR (неделя)	OBV/PTV/r + DSV (неделя)
GT1a	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	8-12	12 (РНК ВГС <800 000 МЕ/мл)	Нет
	Ранее получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	12 (РНК ВГС <800 000 МЕ/мл)	Нет
GT1b	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	8-12	8 (F0-F2) 12 неделя (F3)	8 неделя (F0-F2) 12 неделя (F3)
	Ранее получавшие терапию	12	8	Нет	12	12	12
GT2	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	Нет	Нет
	Ранее получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	Нет	Нет
GT3	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	Нет	Нет
	Ранее получавшие терапию	12	12	Нет	Нет	Нет	Нет
GT4	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	12	12 (РНК ВГС <800 000 МЕ/мл)	Нет
	Ранее получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	Нет	Нет
GT5	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	12	Нет	Нет
	Ранее получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	Нет	Нет
GT6	Ранее не получавшие терапию	12	8	Нет	12	Нет	Нет
	Ранее получавшие терапию	12	8	Нет	Нет	Нет	Нет

Без цирроза печени

Должны использоваться схемы без ИФН и РБВ на основе ПППД (A1)

GP – пангенотипная терапия с 8-недельной опцией

* Ранее получавшие терапию pegIFN + RBV ± SOF или SOF + RBV.

AASLD/IDSA guidelines, 2018: Лечить всех, независимо от степени фиброза печени, если нет риска смерти от причин, не связанных с ВГС

Препараты ПППД	Генотипы ВГС	Длительность ¹	Примечания
Elbasvir/Grazoprevir	Генотипы 1, 4	12 недель	16 недель при GT1A & NS5a резистентности
Glecaprevir/Pibrentasvir	Все генотипы	8 недель ²	Сейчас – 8 недель при циррозе (искл. GT 3) Expedition-8, AASLD 2018
Sofosbuvir/Ledipasvir	Генотипы 1, 4	12 недель	8 недель при РНК ВГС <6 млн., не афроамерик., без ВИЧ
Sofosbuvir/Velpatasvir	Все генотипы	12 недель	

¹Для наивных пациентов; ²РФ в настоящее время не зарегистрирована данная длительность

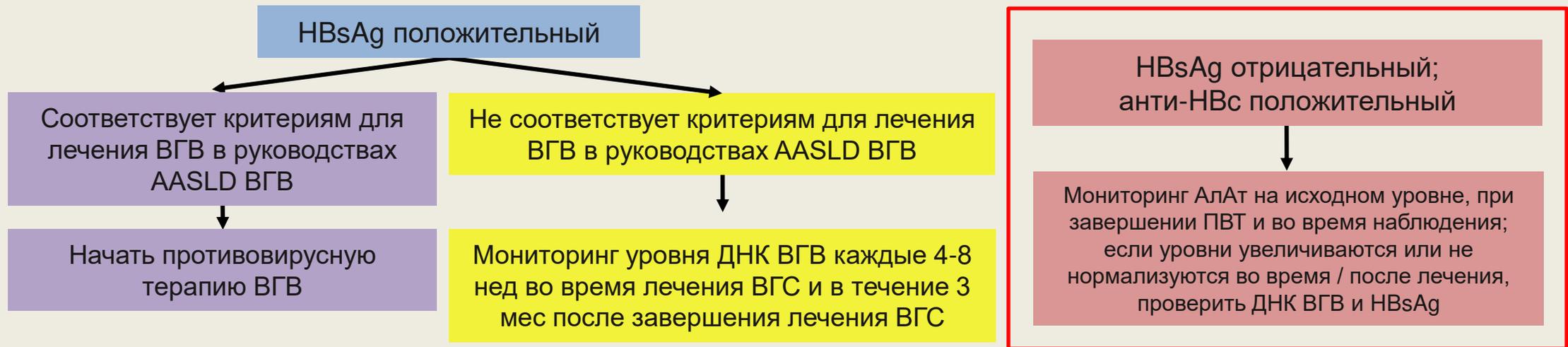
Оптимальная ПВТ для лечения особых групп пациентов

Почечная недостаточность, включая терминальную ХПН	<ul style="list-style-type: none">• <i>Glecaprevir/Pibrentasvir</i>• <i>Elbasvir/Grazoprevir</i>
Цирроз печени, включая декомпенсированные формы	<ul style="list-style-type: none">• <i>Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)</i>• <i>Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)</i> (<i>при декомпенсации добавить RBV; при необходимости – включить в лист ожидания трансплантации печени</i>)
Активное употребление ПАВ и / или алкоголя	В исследованиях получены хорошие результаты; при необходимости – заместительная, симптоматическая, поддерживающая терапия
Коинфекция ВИЧ/ВГС	Результаты ПВТ сопоставимы с моноинфекцией ВГС; индивидуальный подбор совместимой АРВТ

Лечение ВГС при ВГВ

AASLD GUIDELINES 2018

- Проверить всех HBsAg-положительных пациентов на ВГС и пролечить ВГС при виремии;
- Показания для лечения ВГВ такие же, как и у пациентов с моноинфекцией ВГВ;
- HBsAg-позитивные пациенты, начинающие терапию ПППД ВГС, подвержены риску «вспышки» ВГВ



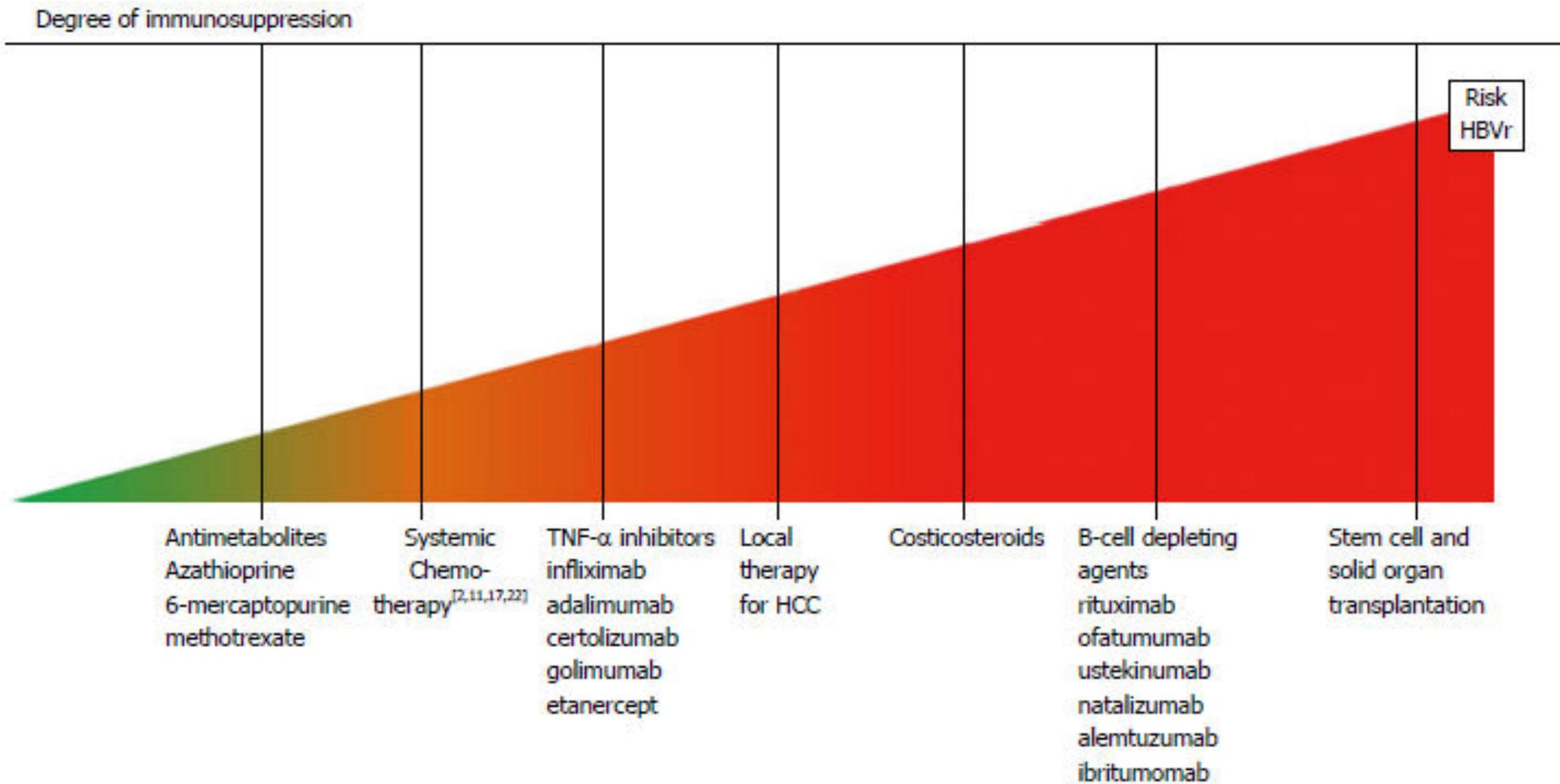
Адаптировано из: clinicaloptions.com

Terrault NA, et al. Hepatology. 2018;67:1560-1599.

Ланцет Мета-анализ риска реактивации; исключение ВИЧ (+)

- HBsAg (+) : 24% с ДНК↑, 9% с гепатитом.
- Разрешенная инфекция (sAg (-), core Ab(+)): 1.5% с ДНК↑, НЕТ риска гепатита (ассоциированного с ВГВ)

Риск реактивации ВГВ



Важно!: высокие дозы ГКС, ритуксимаб, ингибиторы ФНО- α , химиотерапия

Обзор МЛВ при современной ПВТ и АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС

- ✓ EBR/GZR: не совместимы с ИП или Elvitegravir/Cobi
- ✓ GLE/PIB: не совместимы с ИП, но может назначаться с Elvitegravir/Cobi
- ✓ SOF/VEL & LED/SOF: совместимы с большинством АРВП, но не с ингибиторами протонной помпы
- ✓ LED/SOF: единственная схема совместимая с Efavirenz (с осторожностью)

	EBR/ GZR	GLE/ PIB	LED/ SOF	SOF/ VEL	SOF/ VEL/ VOX
HIV Drugs					
<i>Entry/Integrase Inhibitors</i>					
Bictegravir/FTC/TAF	◆	▲	◆	◆	◆
Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Elvitegravir/cobi /FTC/TAF	●	◆	◆	◆	◆
Elvitegravir/cobi/FTC/TDF	●	◆	■	■	■
Maraviroc	◆	◆	◆	◆	◆
Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆
<i>NNRTIs</i>					
Efavirenz	●	●	■	●	●
Etravirine	●	●	◆	●	●
Nevirapine	●	●	◆	●	●
Rilpivirine	◆	◆	◆	◆	◆
<i>NRTIs</i>					
Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆
Didanosine	◆	◆	◆	◆	◆
Emtricitabine (FTC)	◆	◆	◆	◆	◆
FTC + Tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	◆	◆
Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆
Stavudine	◆	◆	◆	◆	◆
Tenofovir-DF (TDF)	◆	◆	■	■	■
Zidovudine	◆	◆	◆	◆	◆
<i>Protease Inhibitors</i>					
Atazanavir	●	●	◆	◆	●
Cobicistat (with ATV or DRV)	●	■	■	◆	■
Darunavir	●	●	◆	◆	■

ВГС при беременности

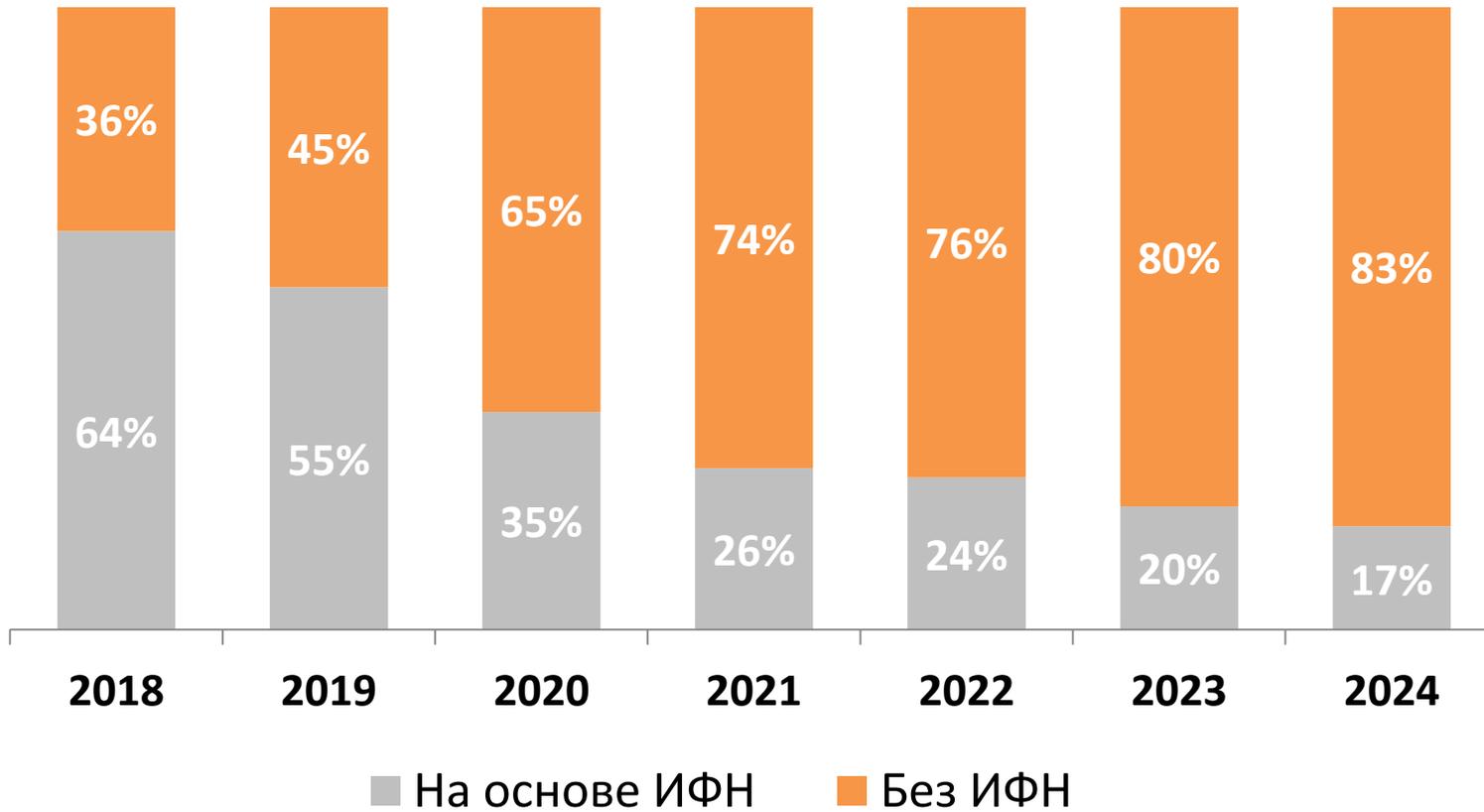
- Высокая частота ВГС у женщин детородного возраста
- AASLD/IDSA guidelines тестировать всех беременных женщин на ВГС (ACOG – нет)
 - ✓ Более рентабельно, чем скрининг на основе риска
- Данные исследования (Фазы 1): оценка SOF / LDV в конце второго триместра
 - 100% SVR12 (n=8)
 - Нет неблагоприятного влияния на плод
 - Предостережение: показания для SOF/LDV – GT 1, 4
 - В течение 2 лет выявлено 170 женщин с вирусемией ВГС
 - Нужно больше данных; открываются возможности для дальнейших исследований возможности лечения ВГС во время беременности до родов

Острый ВГС и ВИЧ. Обсуждение

- **PROBE-C:** 12% спонтанного излечения от ВГС у пациентов с ВИЧ
 - Снижение РНК ВГС на $>2 \log$ к 4 неделе – предиктор излечения от ВГС у 96% пациентов
 - Рассматривается возможность спонтанного излечения от ВГС в течение 1 месяца ([а не 3-6 месяцев!](#))
- Назначение ПВТ без ожидания спонтанного излечения:
 - Профилактика передачи ВГС; Снижение риска клинических осложнений (печеночных, внепеченочных; исключение – цирроз); Обязательное длительное наблюдение в течение 3-6 месяцев
- Как правило, те же схемы ПВТ, что и при ХГС
- Нет показаний для постконтактной профилактики ВГС
- После излечения ОГС: Ат к ВГС могут оставаться положительными при скрининге с РНК;
Консультирование о возможных путях реинфекции: УИН, МСМ
 - При циррозе следует продолжить обследование на ГЦК с визуализацией через 6–12 месяцев, даже если наблюдается регресс маркеров цирроза.
 - Т.О., необходимо установить стадию фиброза печени до начала лечения

Переход с ИФН на схемы без ИФН в России (прогноз на 2018-2024 гг.)

Использование схем на основе ИФН и ППД в России (прогноз)



Ключевые факторы:

1. Расширение ЖНВЛП
2. Снижение цен на ПППД
3. Выход новых ПППД
4. Смена ментальной установки лиц, принимающих решения

Факторы риска развития ГЦК после излечения ХГС (достижение УВО)

Исследования	Параметры	HR
Все	Цирроз	6.7
1, 2, 6, 7	Возраст > 64 лет	4.5
1, 2, 3	Диабет	1.8 - 6.2
1	Алкоголь	1.67
1	Генотип 3 HCV	1.6
2, 4	Альбумин < 35-36 г/л	6.2
5, 6, 7	АФП > 10-20 нг/мл	
5, 8	АЛТ > 40 МЕ/мл и/или повышенный уровень ГГТП после лечения	

¹El-Serag HB et al. Hepatology 2016; 64: 130; ²Hedenstierna M et al. Clin Infect Dis (CID) 2016; June 21, epub, ³Toyoda H et al. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 1183; ⁴Zeng Q-L et al. Gut Liver 2016; June 3, epub; ⁵Asahani Y. et al. Hepatology 2013;58:1253; ⁶Lee HW et al. Gut Liver 2016; 10: 429; ⁷Nagaoki Y et al. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1009; ⁸Huang C. F. et al. J Hepatol 2014;61:67-74

Минимальный объем информации до начала противовирусной терапии ВГС

- Генотип ВГС (субтип)
- Резистентность ВГС (пока редко)
- Стадия фиброза
 - Цирроз - да/нет
 - Если есть, степень компенсации (асцит, энцефалопатия, и др.)
 - Если есть, нельзя использовать **PIs!**
 - Каким методом определена?
 - Биопсия печени
 - Эластография/фиброскан
 - Лабораторные биомаркеры
 - Лучевые
- Предыдущая терапия ВГС?
 - Ответ?
 - Применение ПППД?

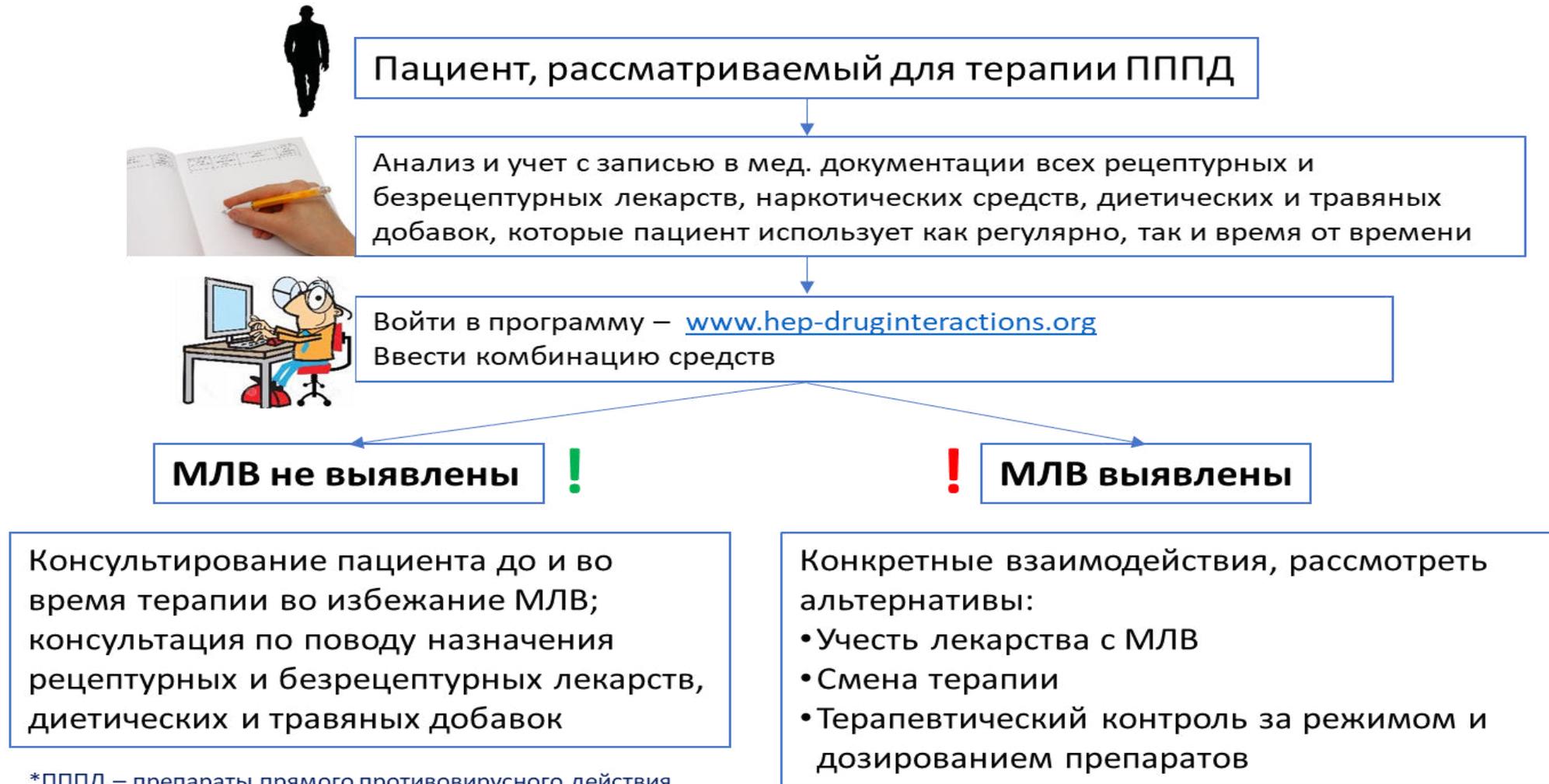
- Коморбидность
 - Функция почек
 - ВИЧ-статус
- Предпочтения пациента
- Детородный потенциал пациента / партнера
 - Тератогенность рибавирина

Все ли мною
учтено?



- *Лекарственные препараты*
- *Рассмотреть МЛВ*

Алгоритм выявления, регулирования и наблюдения за потенциальными МЛВ при использовании ПППД*



Эволюция ПВТ ХГС практически завершена, дальнейшее развитие – упрощение и сокращение длительности терапии. Пангенотипные схемыППД последнего поколения с возможностью проведения 8-недельного курса – важное звено этого процесса

Преимущества и недостатки ПППД:

- сокращение длительности лечения (8-12 недель) с гарантированным достижением УВО;
- упрощение лечения, отбора и подготовки пациентов, мониторинга эффективности ПВТ;
- значительное улучшение профиля безопасности терапии, относительно редкие нежелательные явления;
- возможность лечения «трудных больных» с ХГС (цирроз печени, старший возраст, предыдущее лечение, тяжелые внепеченочные проявления, коморбидные состояния);
- **наличие новых трудностей: доступность ПППД для пациентов, необходимость учета межлекарственных взаимодействий, резистентность к ПППД (фенотипическая и приобретенная), реактивация ВГВ**

На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в упрощении терапии, но еще остались нерешенные проблемы для отдельных пациентов и отдельных препаратов



Обследование перед началом лечения может быть сокращено до следующего объема (B1):

- Подтверждение репликации ВГС
- Определение наличия цирроза на основании маркеров (в т.ч. FIB-4 или APRI) для оценки необходимости и объема наблюдения после лечения

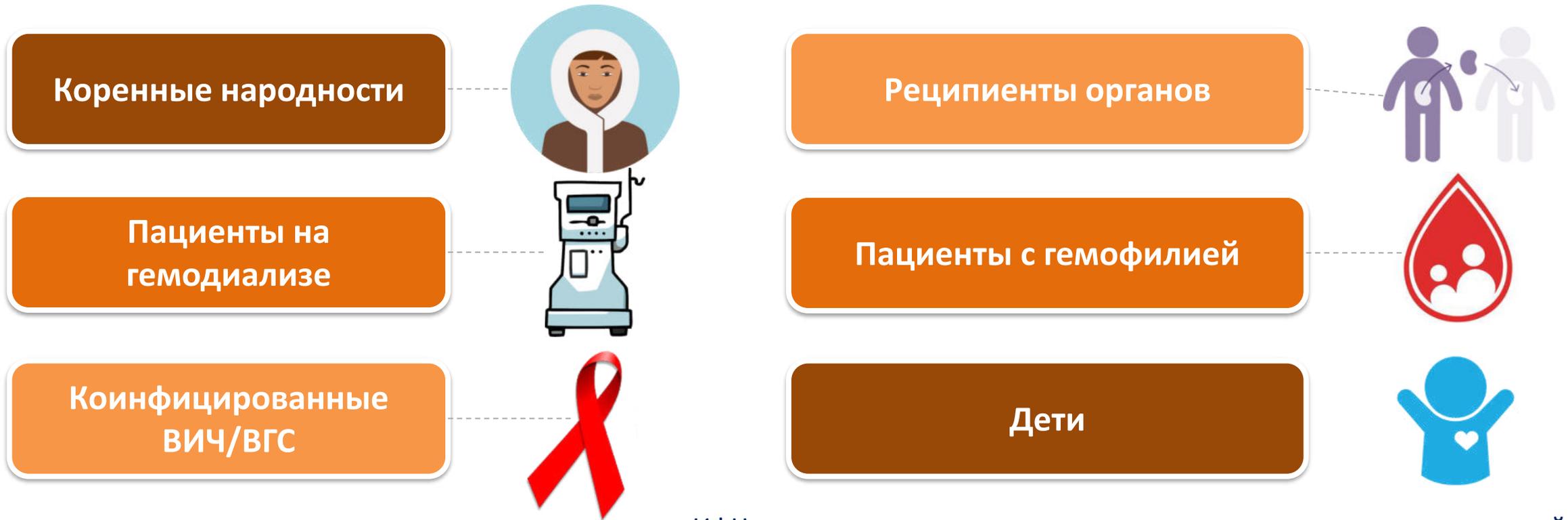
12- недельная терапия G/P или SOF/VEL может быть начата без определения генотипа вируса (B1):

**Если цирроз с достаточной степенью достоверности может быть исключен неинвазивно (на основании маркеров) у первичных пациентов, рекомендуется 8 недель терапии GP (A1)

*Тест на беременность и, при необходимости, основные показатели для определения APRI. APRI, индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и числа тромбоцитов; МЛВ, межлекарственное взаимодействие; ЭхоКГ, эхокардиограмма

**Варианты лечения для наивных и опытных пациентов без цирроза или с компенсированным циррозом (Child-Pugh A). APRI, индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и уровня тромбоцитов; FIB-4, Фиброз-4

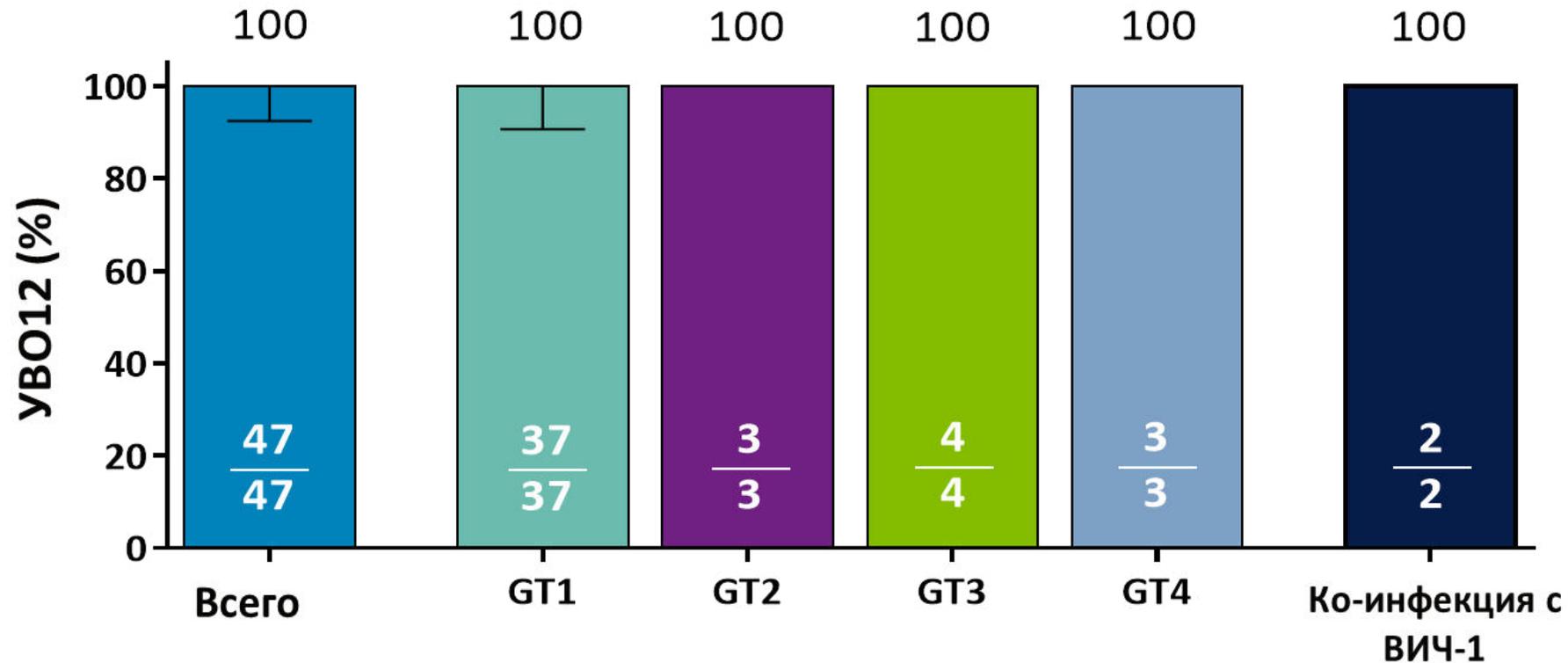
Для России в современных условиях наиболее актуальная стратегия – микроэлиминация ВГС в отдельных группах. Примеры групп для микроэлиминации



ИФН исключены из детских разделов ведущих мировых рекомендаций по лечению хронического гепатита С.

Лечение детей с ВГС – хорошее начало для инициирования каскада программ микроэлиминации

Эффективность терапии ХГС Г/П у детей 12-17 лет (исследование DORA)



*Доверительные интервалы не считались в подгруппах при n < 10

Ни у одного ребенка не развились серьезные нежелательные явления, ни один ребенок не прекратил терапию досрочно в связи с НЯ

Хроническая ВГС инфекция достоверно увеличивает риск смерти от соматических заболеваний. R.E.V.E.A.L. – HCV Study Group

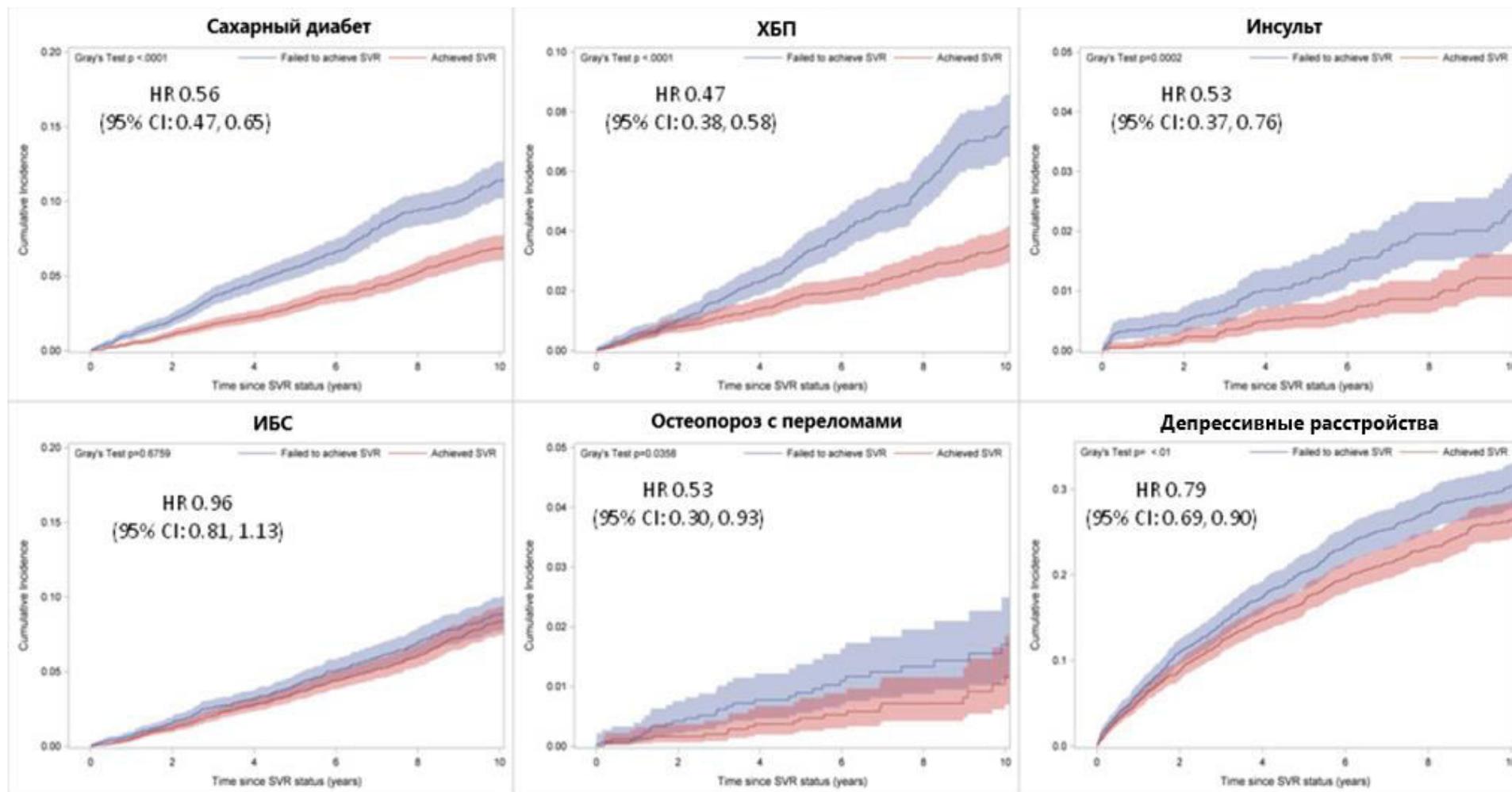
Когортное наблюдательное исследование (n=23 820). Средний период наблюдения – 16,2 лет

Повышение риска смерти при наличии ВГС-инфекции по сравнению с популяцией



При обеспечении достаточного числа пациентов современным лечением можно ожидать соматического оздоровления значительной субпопуляции населения страны

Достижение УВО снижает риск внепеченочной патологии



- Представлены данные из базы данных Британской Колумбии (Канада), n=10 566
- Пациенты, получившие ПВТ PegIFN
- УВО =57%

Полифармация у пациентов с ВИЧ/ВГС

10 наиболее часто принимаемых классов препаратов в перечне амбулаторных лекарств		
Класс препаратов	Принимающие препарат пациенты (n)	Доля когорты, принимающая препарат (%)
Ингибиторы протонной помпы	63	24,1
Селективные бета блокаторы	48	18,4
Антагонисты альдостерона	44	16,9
Гормоны щитовидной железы	43	16,5
Антагонисты ангиотензина II	34	13,0
Ингибиторы АПФ	29	11,1
Производные дигидрохлоридина	28	10,7
Тиазиды	26	10,0
Сульфонамиды	24	9,2
Неселективные бета блокаторы	21	8,0

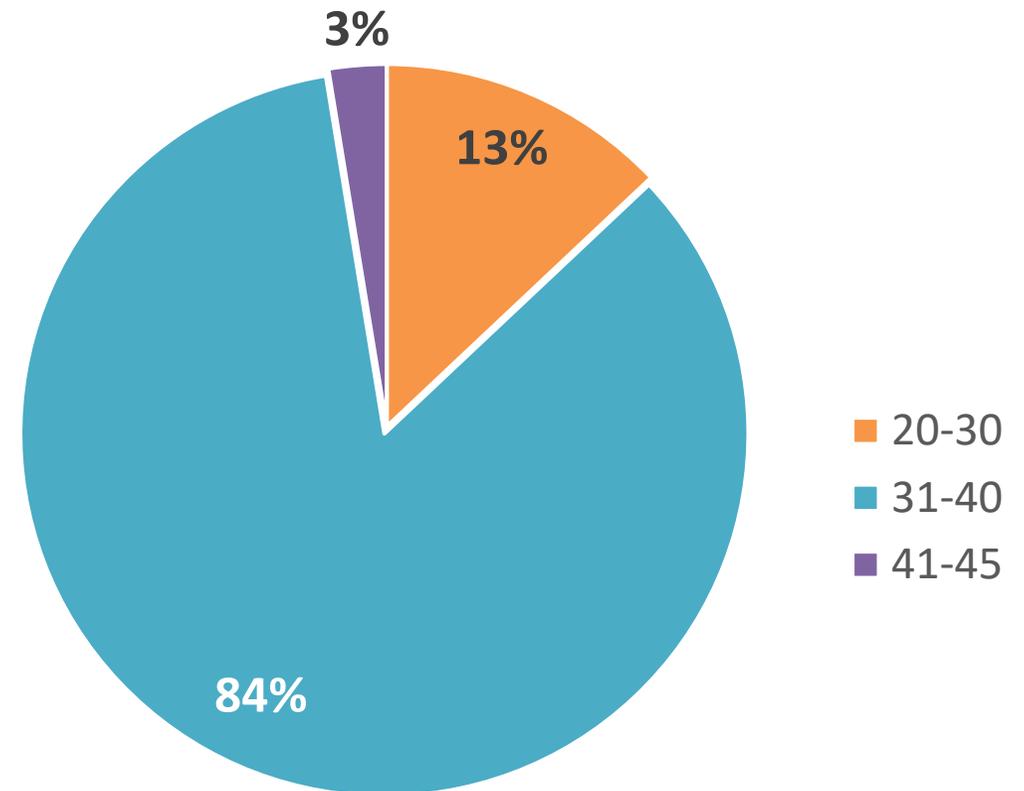
Новая глобальная задача – улучшение каскада оказания помощи пациентам с ХГС и обеспечение широкой доступности лечения

Причины недостаточного охвата пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС лечением ХГС:

1. Недоступность препаратов и продолжительное ожидание пациентом лечения
2. Финансовая сторона: дорогостоящие препараты ПППД
3. Не разработаны программы и рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ХГС
4. Оценка тяжести ХГС и лечение требуют высокой технической оснащенности и квалификации специалистов
5. Отказ пациента от лечения - информированность о НЯ схем с PegINF
6. Социальные проблемы, в том числе употребление ПАВ и алкоголя

Конфекция ВИЧ/ВГС у женщин репродуктивного возраста. Общие данные и социальный статус (n=191)

- Возраст женщин - **35±4** года
- Более 50% имеют высшее образование, 1/5 – специальное и 1/3 – среднее.
- Имеют постоянную работу (88%).
- Из 23 безработных: 61% – отказ от работы самостоятельный, 39% – от внешних причин.
- Состоят в браке 1/3 пациенток; есть дети – у 31,9%.
- Ранее были судимы и отбывали заключения 5 женщин

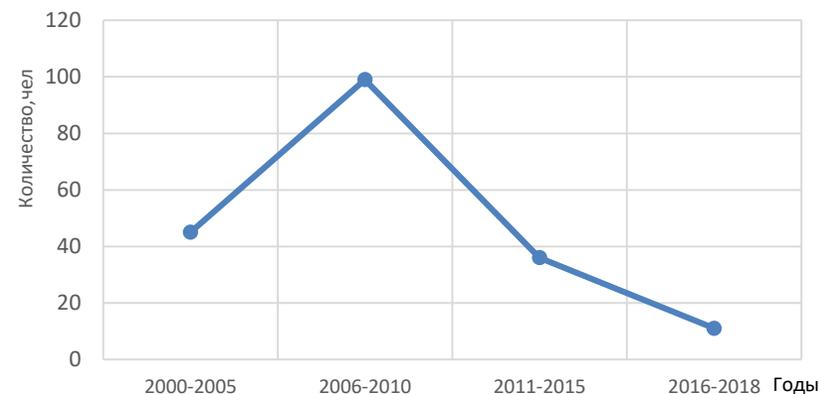


Возраст женщин с ВИЧ/ВГС
(n=191)

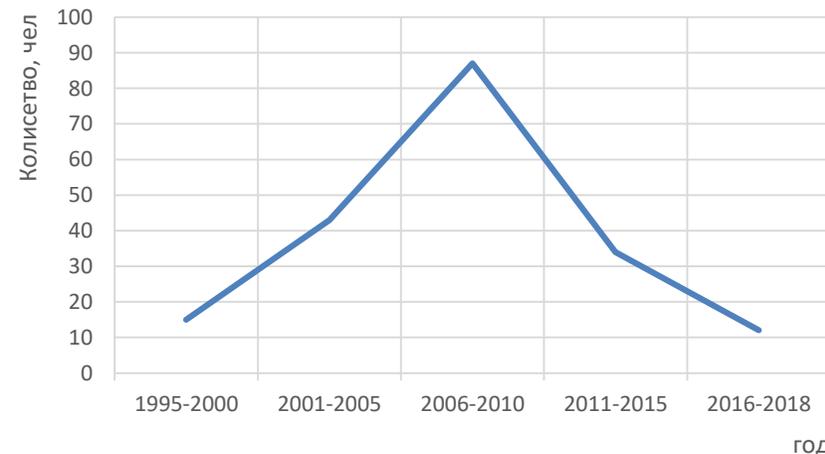
Инфицирование ВИЧ и ВГС

- Основной период выявления ВИЧ-инфекции приходился на 2000-2010 гг. и составил более **2/3** случаев.
- Впервые выявленные случаи за 2016-2018 гг. составили 5,8%
- В первое десятилетие 2000-х годов ВГС был выявлен у 68,1% женщин
- Новых случаев ВГС с 2016 по 2018 гг. - 12 (6,9%).
- Основной путь инфицирования ВИЧ и ВГС - **парентеральный** (85,9% и 89,9%)

Годы выявления ВИЧ у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС (n=191)

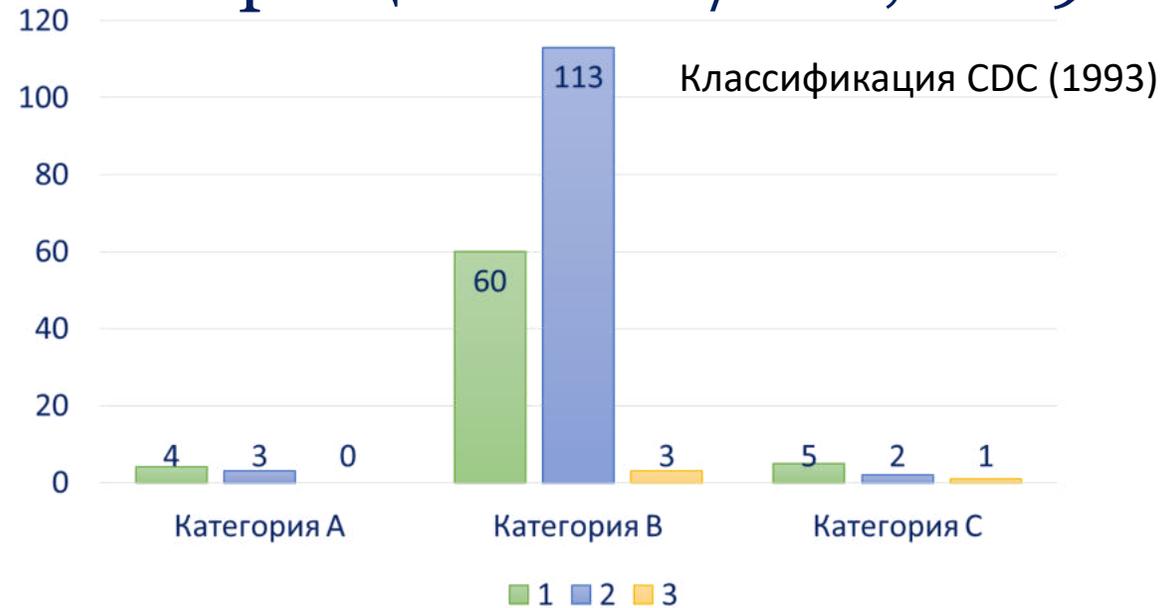


Годы выявления антител к ВГС у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС (n=191)

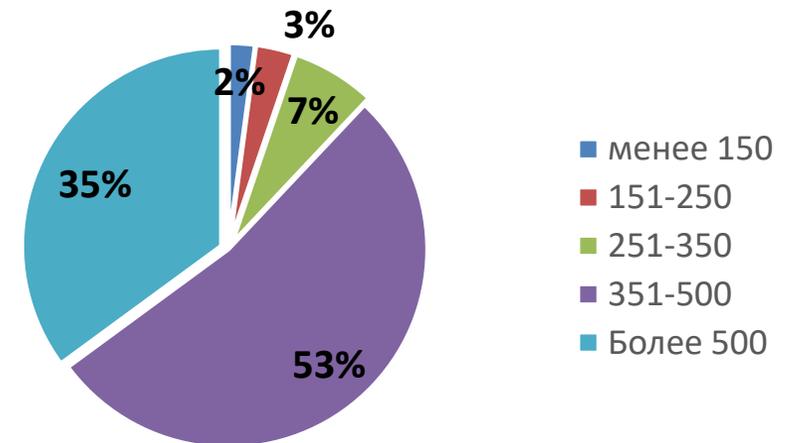


Течение ВИЧ-инфекции у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, n=191

- Стадии ВИЧ-инфекции: 3 – 3,7%, 4А – 92,1%, 4Б – 3,1%, 4В – 1,1%
- Получали АРТ – **180** (94,2%)
 - количество CD4-лимфоцитов – $470,9 \pm 131,1$, медиана **470** кл/мкл
 - количество РНК ВИЧ в крови менее 40 коп/мл на фоне приема АРТ – 174 женщин (**91,1%**)
- Умеренная степень приверженности к АРВТ – у 4 (2,2%) женщин
- Низкая приверженность к АРВТ – у 2 (1,1%) женщин



Количество CD4-лимфоцитов



Течение ХГС у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, n=191

- РНК ВГС обнаружена у 169 женщин (**89,9%**)
- Количество РНК ВГС более 4×10^5 МЕ/мл имели **89,3%** женщин
- Из 191 исследуемых женщин, только 9 (**4,7%**) ранее получали ПВТ ХГС

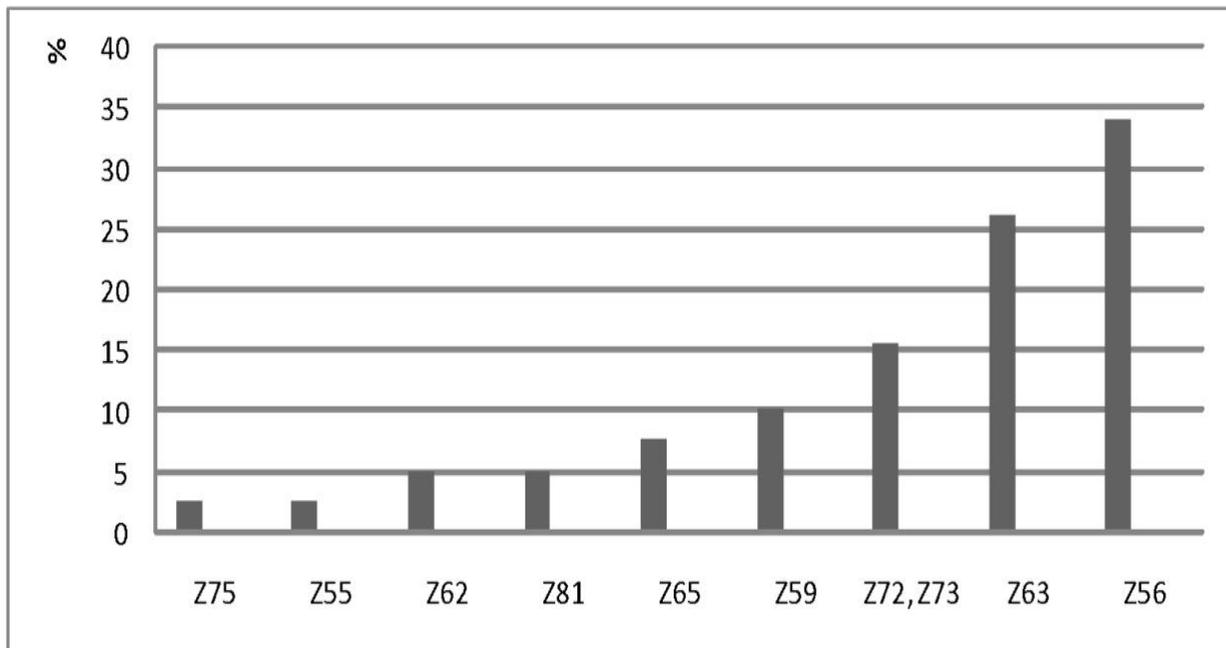
Распределение генотипов ВГС (n=169)



Степень фиброза печени у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС по данным эластометрии (n=191)

Степень фиброза	Количество	%
F 0 – 1	153	80,1
F 2	35	18,3
F 3 - 4	3	1,6

Социальные проблемы женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС по объединенным кодам МКБ-10



- *Z56 – работа и безработица (34,2%)*
- *Z63 – близкие люди, включая семейные обстоятельства (26,3%)*
- *Z72-73 – образ жизни и сложности в организации нормального образа жизни (15,7%)*
- Z59 – жилищного и экономического характера (10,4%)
- Z65 – другие психосоциальные обстоятельства (7,9%)
- Z81 – психические расстройства и расстройства поведения в анамнезе (5,2%)
- Z62 – испытывали проблемы, связанные с воспитанием детей (5,2%)
- Z55 – обучение и грамотность (2,6%)
- Z75 – медицинское обеспечение и другая медицинская помощь (2,6%)

Наркологический и психиатрический статус (166 женщин)

- К моменту обследования 160 (96,4%) женщин отрицали употребление других ПАВ, кроме алкоголя, тем не менее:
 - Из **160** пациенток ранее употребляли опиоиды 131, 3 женщины - стимуляторы, 18 - опиоиды в сочетании с ПАВ
 - **5** женщин сообщали о продолжающемся употреблении метадона, 1 пациентка – марихуаны.
 - Средний стаж употребления ПАВ составил **7±4** года (от 1 года до 21 лет).
 - Средняя длительность ремиссии к ПАВ – **4±3** (от 0,5 до 17 лет)

Психопатологическое состояние:

- **85,5%** - расстройства сна
- **69,9%** - признаки астенического варианта психоорганического синдрома
- **61,4%** - тревожные переживания: *навязчивые мысли, фобии.*
- **8%** - судороги дистальных отделов конечностей
- **4,8%** - депрессивная симптоматика
- **3,0%** - суицидные попытки, преимущественно демонстративно-шантажного характера

Употребление алкоголя у женщин с ВИЧ/ХГС

- Регулярное употребление алкоголя с формированием синдрома зависимости 1-2 стадии – у 147 (**89%**) пациенток
- Отмечаются запои – у 135 (**81%**)
- Стаж алкогольной зависимости – **2,9±3,1** года
- Употребляют алкоголь более 2 раз в неделю – 129 (**78%**) женщин, ежедневно – 16 (**10%**).

Клинические признаки употребления алкоголя (n=148) %



Результаты обследования на употребление алкоголя у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС (n=191)

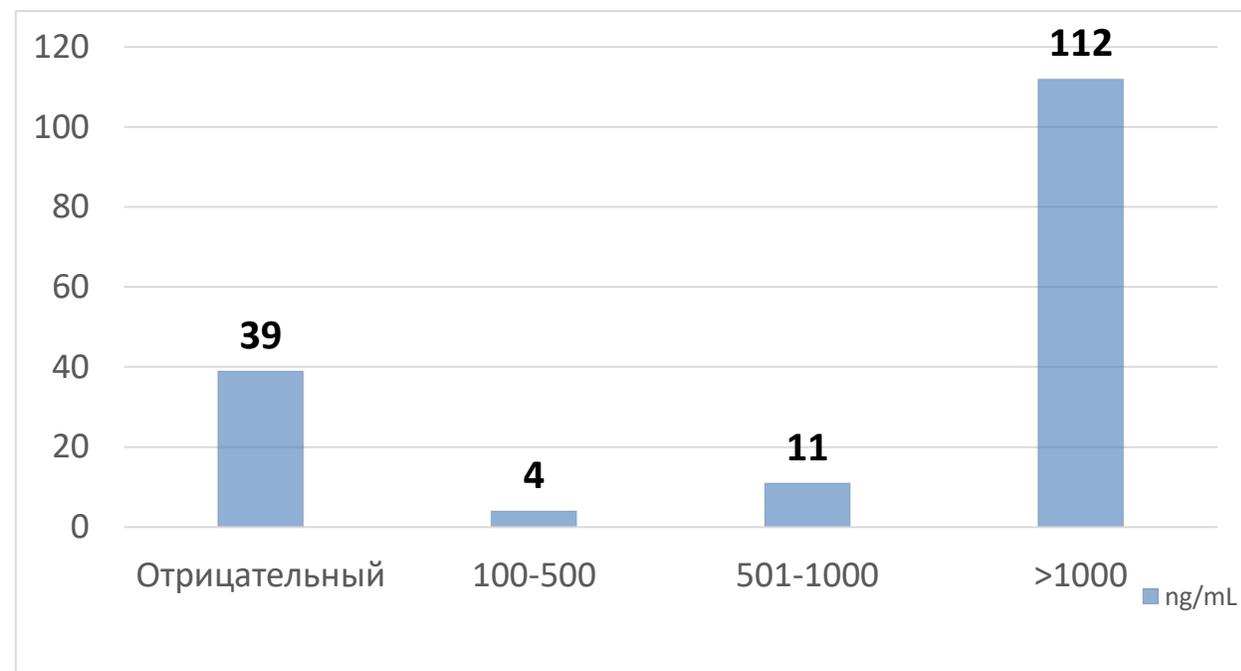
Результаты анализа паров этанола в выдыхаемом воздухе

Результат измерений, мг/л	Количество	%
отрицательный	45	23,6
до 0,30	2	1
свыше 0,3 до 0,95	118	61,8
свыше 0,95	26	13,6

Анализ этанола в выдыхаемом воздухе выполнялся с помощью автоматического прибора циклического действия Drivesafe II

Результаты исследования мочи на содержание этилглюкуронида (EtG).

Положительные показатели EtG выявлены у 152 женщин (79,5%), что является критерием употребления алкоголя в течение предшествующих 5 суток



Оценка мочи на содержание этилглюкуронида (EtG) – прямой маркером недавнего употребления алкоголя. Обнаруживается в моче после 12 часов с момента употребления алкоголя и сохраняется в ней не более 5 дней

Оценка крови на содержание карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT)

- CDT является маркером хронического злоупотребления алкоголем.
- Обнаруживается в крови до 4 недель
- Анализ на CDT был выполнен 39 женщинам с отрицательными результатам EtG

Результаты исследования крови на концентрацию CDT у женщин с ВИЧ/ВГС (n = 39), **15,4% положительный результат**

Концентрация CDT в крови, %	Количество женщин
< 1,6	33
равен 1,6	3
> 1,6	3

Противовирусная терапия ХГС, n=100

- Получали ПВТ ХГС – **24%**
 - **11%** проходят обследование для его начала
- PegIFN+RBV получали **62,5%**,
 - достигнут УВО – 86,6% был и у
 - рецидив – 13,4% (у женщин с 3 генотипом ВГС)
- PegIFN+SMP+RBV получали 4 женщины (**16,7%**)
 - у 2 пациенток – рецидив (?)
- Лечение ПППД проводилось 5 женщинам
 - УВО достигнут в 100% случаев



- Результаты УЗИ ОБП (n=176)

Патологическое изменение	%
Диффузные изменения печени	91
Диффузные изменения поджелудочной железы	85,2
Спленомегалия	9,1
Желчнокаменная болезнь	4,5
Гепатомегалия	4
Деформация желчного пузыря	4
Нефроптоз	3,4
Жировой гепатоз	1,7
Дискинезия желчевыводящих путей	1,1
Холецистит	0,6
Очаговое образование печени	0,6
Киста почки	0,6
Мочекаменная болезнь	0,6
Лимфаденопатия	0,6

Без патологии - 15

- Коморбидные состояния (n=123)

Код МКБ-10	%
C00 - D48 Новообразования	1,6
D50 - D89 Болезни крови	7,4
E00 - E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания	3,2
I00 - I99 Болезни системы кровообращения	9,7
J00 - J99 Болезни органов дыхания	2,4
K00 - K93 Болезни органов пищеварения	39,8
N00 - N99 Болезни мочеполовой системы	31,7
N70 - N77 Воспалительные болезни женских тазовых органов	1,6
N80 - N98 Невоспалительные болезни женских тазовых органов	2,4

Без патологии - 68

Если рассматривать исследуемую группу «лакмусовой бумажкой» - индикатором состояния проблемы, то:

1. У женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС существуют проблемы психологического и социального характера
 - *Они нуждаются в дополнительной психологической поддержке, в комплексе мер по решению социальных проблем в процессе ДН, перед назначением ПВТ ХГС*
2. Более 70% женщин имеют психические заболевания и расстройства, проблемное алкопотребление, анамнестическое / текущее употребление ПАВ
 - *Необходимо в обязательное ДН включать непрерывное наблюдение и периодическую коррекцию состояния, в основном на индивидуальной основе, предотвращение рецидивов применения ПАВ, снижение употребления алкоголя*
3. Большинство женщин стараются исключить негативное воздействие вредных привычек на свой организм, что благоприятствует назначению ПВТ ХГС
 - *Необходимо многоэтапное поддержание приверженности здоровому образу жизни (прием медработника, удаленные контакты, интернет-ресурсы, брошюры и др.)*

4. У большинства женщин имеется высокая приверженность к АРВТ, благоприятное течение ВИЧ-инфекции
 - *Необходимо поддерживать приверженность к лечению ВИЧ-инфекции, в том числе на основе АРВТ современными препаратами (1 таблетка)*
5. У 30-40% женщин выявляются сопутствующие заболевания, сочетание коморбидных состояний
 - *Требуется дополнительное, углубленное обследование и лечение сопутствующих заболеваний (связанных -?- с основным заболеванием)*
6. В большом количестве случаев у женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС имеется продвинутый фиброз печени
 - *Необходимо рассматривать эту группу пациентов приоритетной с точки зрения ПВТ ХГС. С учетом психосоматического статуса женщинам с коинфекцией для лечения ХГС показаны ПППД, которые не усугубляют их состояние. Индивидуально – не исключено использование PegIFN*

Заблеваемость, распространенность и поддержание эпидемии ВИЧ/ВГС

- Высокий уровень потребления опиатов
- Рискованный секс (ВИЧ, РКС, МСМ, половые партнеры ПИН)
- Неопознанная инфекция

Заблеваемость

Распространенность

- Отсутствие Программ профилактики, лечения
- Бессимптомная инфекция, неизвестный серостатус по ВИЧ, ВГС

- Отсутствие преемственности
- Ограничения доступа и высокая стоимость лечения
- Отсутствие возможности, препятствия для ухода и др.

Случаи смерти

Преодоление эпидемии ВИЧ/ВГС

- Профилактика / программы снижения вреда
- Терапия – как профилактика

Снижение заболеваемости

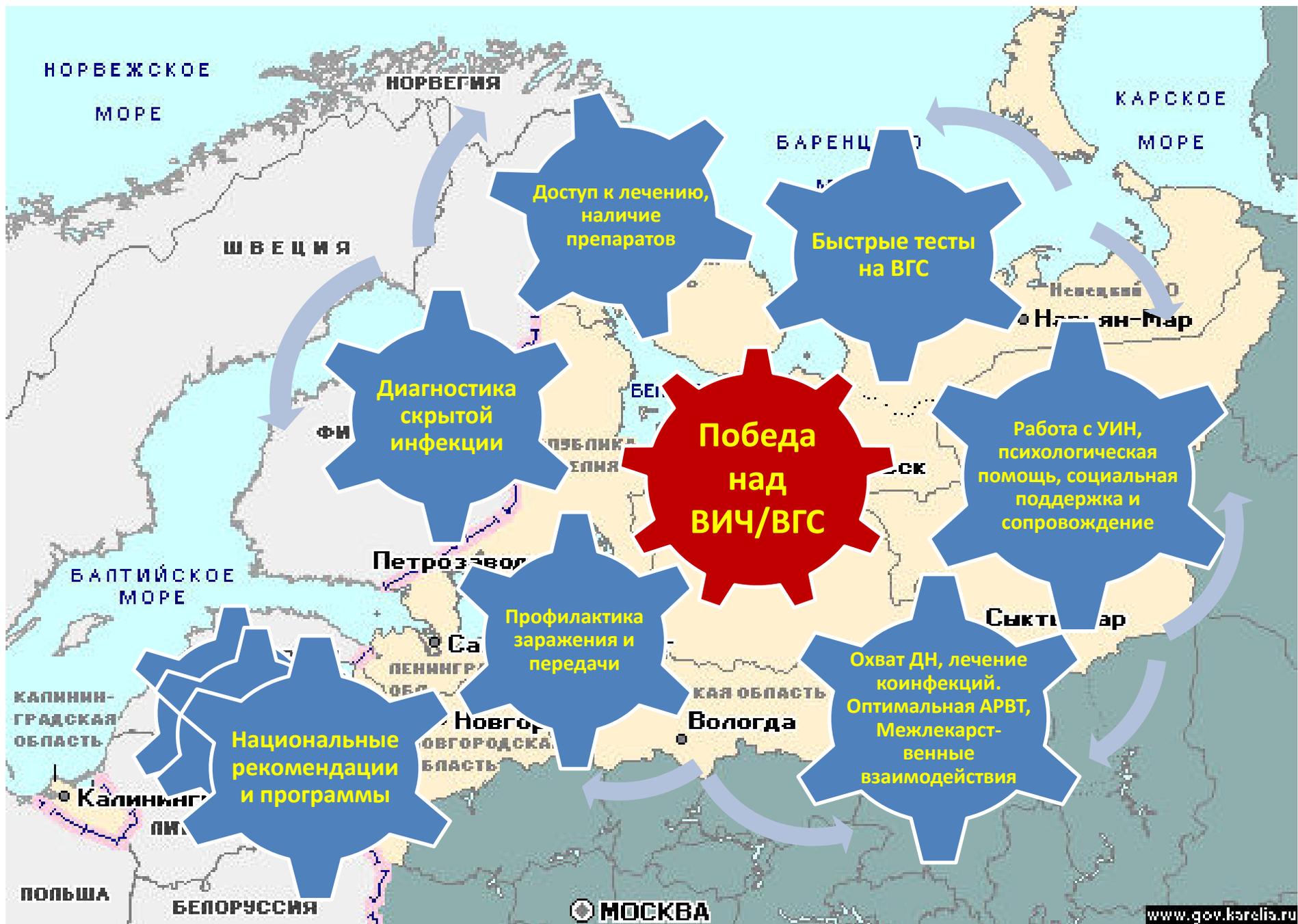
Уменьшение распространности

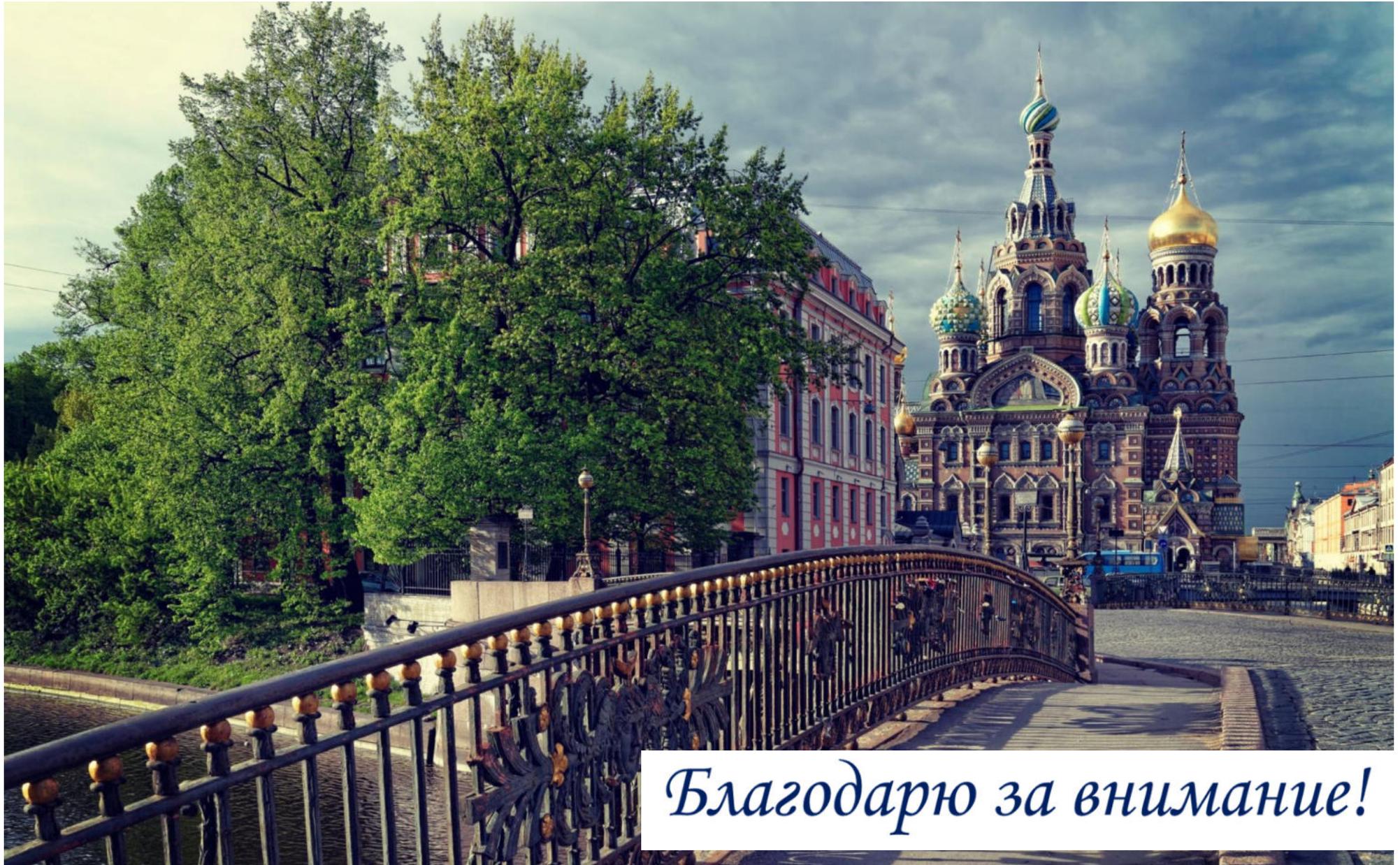
- Скрининг / тестирование
- Программы, Доступ к лечению
- Мотивация, приверженность
- Лекарственные взаимодействия

- Увеличение ресурса
- Доступ к лечению
- Поддержание функции печени

Сокращение случаев смерти

«Устранение проблемы общественного здравоохранения, связанной с гепатитами В и С, является смелой целью, и для ее решения потребуются больше средств на профилактику и лечение»





Благодарю за внимание!