

Подходы к диагностике и терапии HSV-инфекции

Мурзабаева Р.Т.

Вирусный гепатит С (В 17.1)

- Антропонозная инфекционная болезнь с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся
 - ✓ **легким или субклиническим** течением острого периода болезни,
 - ✓ частым формированием ХГС,
 - ✓ возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- 130 млн. чел. на Земле (3% популяции) инфицировано вирусом ГС, у **50-80%** из них развивается ХВГС.

Заболееваемость вирусными гепатитами в РФ (2020 г.)

Острый вирусный гепатит А	4165 /2,84
Острый гепатит В	613 /0,37
Острый гепатит С	964 /0,61
Острый гепатит Е	157 /0,11
Хронические ВГ	31144 / 21,15 (↓ в 2 раза)
Хронический гепатит С	24502 / 16,7 (↓ в 2,1 раза)
Хронический гепатит В	6785 / 4,36 (↓ в 2,3 раза)
Носительство HBsAg	12887 /8,78

Актуальность ХГС в мире

НСV является причиной

- 20% острого вирусного гепатита;
- 70% хронического вирусного гепатита;
- 65% - гепатоцеллюлярной карциномы;
- 30% трансплантации печени
- Гепатоцеллюлярная карцинома занимает 5-е место среди всех злокачественных опухолей человека, ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев заболевания в мире

ВОЗ: на пути к элиминации ВГС



«Мир, в котором передача вирусного гепатита прекращена, и все люди, живущие с вирусным гепатитом, имеют доступ к безопасной, приемлемой по стоимости и эффективной помощи и лечению»

ЦЕЛЬ: ЭЛИМИНАЦИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА КАК СЕРЬЕЗНОЙ УГРОЗЫ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ К 2030 ГОДУ

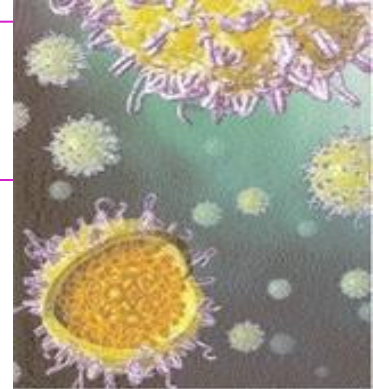
ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ 2030 ГОДА

- Сокращение числа инфицированных с 6-10 миллионов до менее 1 миллиона к 2030 году
- Сокращение числа смертей с 1,4 миллиона случаев до менее 0,5 миллиона к 2030 году

ПЛАН ДЕЙСТВИЙ

- Всеобщий охват медицинской помощью
 - Эффективный каскад помощи
- Подход с позиций общественного здравоохранения

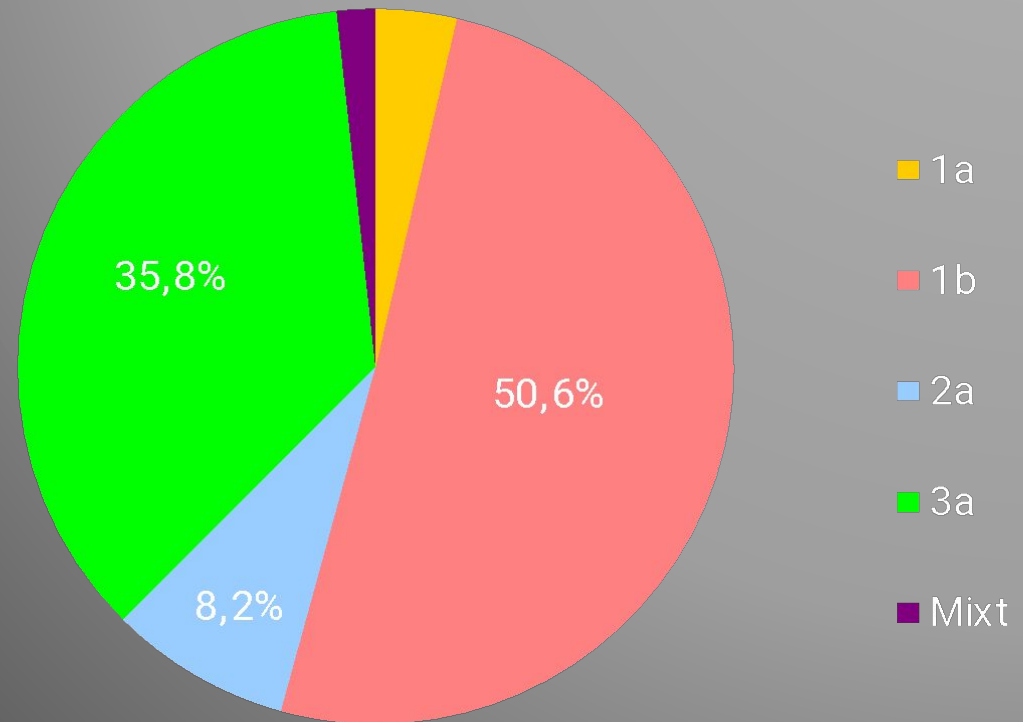
Особенности вируса гепатита С



- Вирус содержит одноцепочечную РНК и 3 структурных АГ: нуклеокапсидный белок (С-core), гликопротеины оболочки (Е1 - Е2) и
- 5 неструктурных: комплекс белков с ферментативной активностью (NS1, NS2, NS3, NS4, NS5). Консервативны С-протеин и NS5, гипервариабельные белки внешней оболочки Е1, Е2 и NS1.
- - **Слабая иммуногенность вируса** (анти-НСV появляются через 2-3 мес.).
- - **гетерогенность ВГС** – причина отсутствия иммунитета и возможность повторного инфицирования.
- 11 генотипов ВГС, более 100 субтипов и штаммов.
- В нашей стране чаще всего регистрируется 1b, далее с убывающей частотой 3a, 1a и 2a.

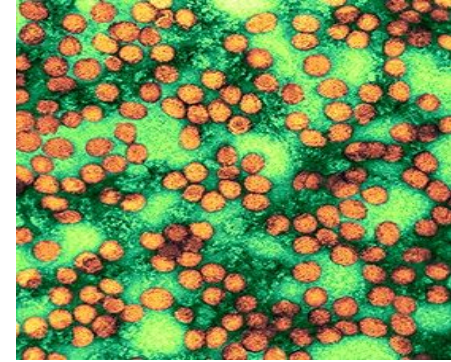
Распределение генотипов HCV в России

- Выделяют **11** генотипов и более **100** субтипов и штаммов ВГС.
- В РФ доминирующими являются генотипы **1в** (50,6%), **3а** (35,8%), **2а**-8,2%, **1а**, **4-6** -5,4%.
- Частота генотипов может различаться на разных территориях



По данным Регистра больных вирусными гепатитами (2014)

Эпидемиология



- HCV передается **чаще парентерально**. Доля **посттрансфузионного гепатита С** составляет от 20 до 80% в различных странах.
- Нозокомиальный путь инфицирования – манипуляции с **медицинским инструментарием**, оборудованием частые инъекции, инвазивные процедуры.
- Особая группа инфицированных – наркоманы, косметические процедуры (персинг, татуаж и др.)
- Спорадические случаи инфицирования HCV – без парентеральных вмешательств, что связано с обнаружением HCV РНК в слюне и в других биологических жидкостях.
- Риск инфицирования HCV половым путем в 8-10 раз ниже в сравнении с HBV, ВИЧ и другими ЗППП.

Патогенез НСV-инфекции

Несоответствие клиничко-лабор-ных показателей морфологическим изменениям в печени

выздоровление

Интенсивный Т-клеточный ответ (Th1, ЦТЛ)
Высокий титр нейтрализующих антител
Повышенный уровень ИФН-индуцируемых белков

острая инфекция

Высокая изменчивость ВГС при относительно низкой виремии
Слабая антигенная презентация молекулами HLA
Цитопатическое действие при слабой иммуногенности ВГС
Внепеченочная репликация в моноцитах и др. клетках крови
Антипротивовирусное действие белков ВГС (core, ns4b)

хронизация

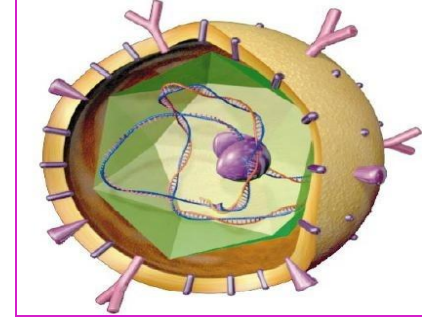
Имунопатологические, в том числе аутоиммунные процессы

НСV-цирроз

Вирусный гепатит С, острая фаза

- данных эпидемиологического анамнеза (парентеральные манипуляции, включая внутривенное введение психоактивных препаратов, переливание крови или ее компонентов; косметические процедуры, редко половой путь).
- клинических проявлений (преджелтушный период 1–2 нед), в 80% случаев при ОГС желтухи нет; постепенное начало, слабость, утомляемость, тошнота, рвота; редко артралгия и экзантема; кратковременный субфебрилитет; увеличение печени, реже – спленомегалия.
- лабораторных данных: повышение уровня АлАТ и АсАТ > 10 норм, общего билирубина при желтушном варианте болезни, анти-НСV в динамике через 4–6 нед.
- наличие РНК НСV в фазе «серологического окна» (в период отсутствия анти-НСV) является критерием диагностики ГС, острой фазы

Диагностика ВГС



- ✓ **Серологические методы** – определение специфических антител к HCV класса IgG или суммарных IgG и IgM. Используются скрининговые (ИФА) и подтверждающие тест-системы;
- ✓ **В подтверждающем тесте** проводится определение антител к индивидуальным белкам HCV – core, NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблотинга;
- ✓ **Генно-молекулярные** – используются качественные тесты (выявление РНК ВГС), количественные тесты (вирусная нагрузка) и генотипирование вируса в ПЦР.

Системы оценки фиброза печени

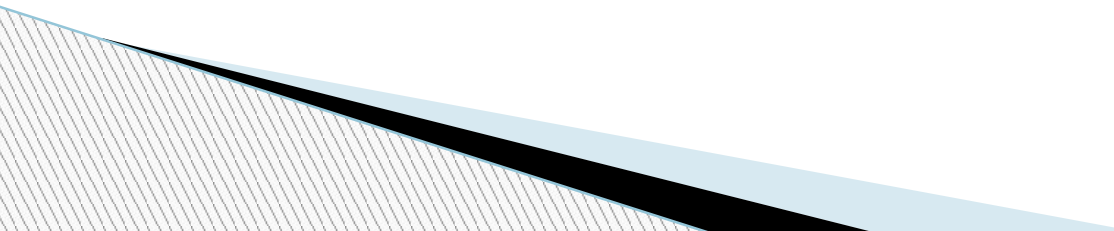
Фиброз	Knodell	Ishak	Metavir	В kPa
Нет фиброза	0	0	0	<6,2
Портальный фиброз (единичных портальных трактов)	1	1	1	6,2-8,3
Портальный фиброз (большинства портальных трактов)	1	2	1	8,3-10,8
Мостовидный фиброз (с единичными септами)	3	3	2	8,3-10,8
Мостовидный фиброз (с множественными септами)	3	4	3	10,8-14,0
Неполный цирроз	4	5	4	>14,0
Цирроз	4	6	4	>14,0

Интерпретация результатов определения маркеров ВГС

Anti-HCV	РНК ВГС	Интерпретация
+	+	Острая или хроническая ВГС-инфекция
+	-	Перенесенный ВГС или НВН при острой или хронической ВГС-инфекции
-	+	Ранний серонегативный период ОВГС
-	-	Отсутствие ВГС-инфекции

При выявлении только одного из маркеров (РНК или АТ) необходимо повторное тестирование через 4-6 мес. Для подтверждения разрешения острой фазы ГС - РНК ВГС каждые 6 мес. в течение 2 лет, ХГС – 2 года.

Этиотропная терапия ОГС

- ПВТ может быть отложена на 8–12 нед от начала заболевания (отсрочка допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления).
 - Больным ОГС может назначаться ПВТ препаратами ИФН.
 - Монотерапия пегилированными интерферонами в стандартных дозах обладает высокой эффективностью.
 - Длительность курса терапии может быть от 24 до 48 нед.
- 

СП 3.1.3112-13 «Профилактика ВГС»

Диспансеризация реконвалесцентов ВГС

- Реконвалесценты ОГС проходят осмотр и лабораторное обследование, включая РНК ВГС в крови, через 3, 6 мес. после выявления заболевания.
- Если через 3 мес. от начала заболевания обнаруживается РНК ВГС в ПЦР, необходима ПВТ (ИФН без рибавирина 6-12 мес или ПППД в течение 3 мес.).
- Если через 6 мес. РНК ВГС не выявляется, данные лица считаются реконвалесцентами ОГС и подлежат диспансеризации в течение 2 лет с определением РНК вируса ГС 1 раз в 6 месяцев.
- Лица с наличием anti-HCV IgG, при отсутствии РНК ВГС в крови в течение 2 лет снимаются с диспансерного наблюдения (15-45%) как реконвалесценты ВГС (пастинфекция).

СП 3.1.3112-13 «Профилактика ВГС»

- При выявлении anti-HCV IgG и (или) РНК вируса ГС пациент в течение **3 дней** направляется к врачу-инфекционисту для постановки на диспансерный учет, обследования, определения диагноза и тактики лечения.

Перинатальный контакт по HCV-инфекции (СП 3.1.3112-13)

- Ребенок, у которого не выявляется РНК вируса ГС в возрасте 2 мес., 6 мес. и 12 мес. (+ anti-HCV IgG) , подлежит снятию с диспансерного наблюдения при отсутствии anti-HCV IgG в 12 месяцев жизни.
- Если выявляются anti-HCV IgG в возрасте 12 месяцев, то ребенок подлежит дополнительному обследованию на наличие в крови anti-HCV IgG и РНК ВГС в 18 месяцев жизни.
- Выявление anti-HCV IgG в возрасте 18 месяцев и старше (при отсутствии РНК HCV) может быть признаком перенесенного ОГС в первые месяцы жизни.

Естественное течение HCV-инфекции

Острая HCV-инфекция

Хронизация 55-85%

**Разрешение
15-45%**

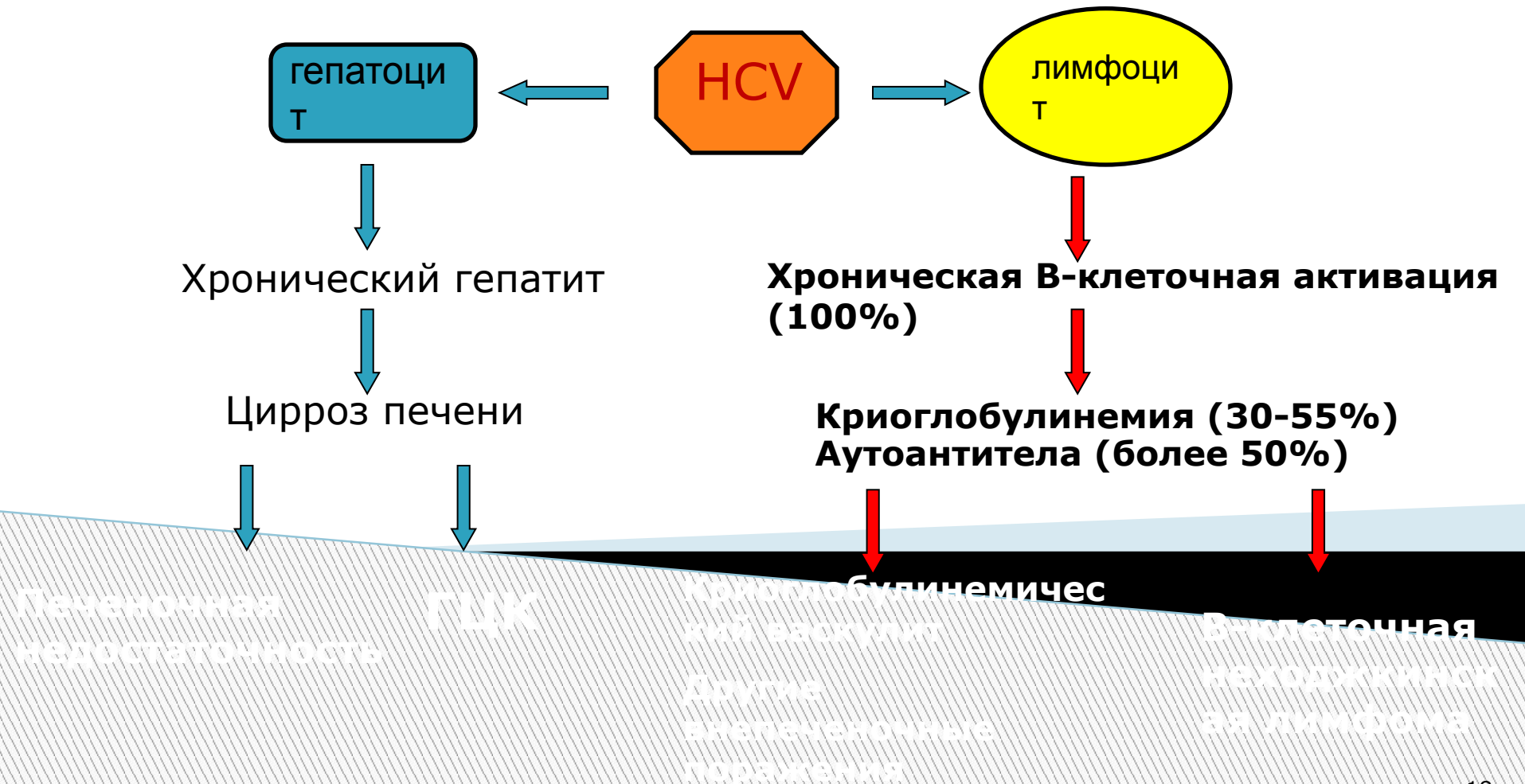
**Стабильное
течение 80%**

**Цирроз
20% (10-17%)**

**Медленная
прогрессия 75%**

**ГЦК
печеночная
недостаточность
25% (2,5-4%)**

Основные клинические исходы хронической HCV-инфекции



Внепеченочные проявления НСV-инфекции (в 20-25% случаев)

Гематологические

- Смешанная криоглобулинемия
- Апластическая анемия
- Тромбоцитопения
- В-клеточная лимфома

Кожные

- Поздняя кожная порфирия
- Красный плоский лишай
- Кожная пурпура

Почечные

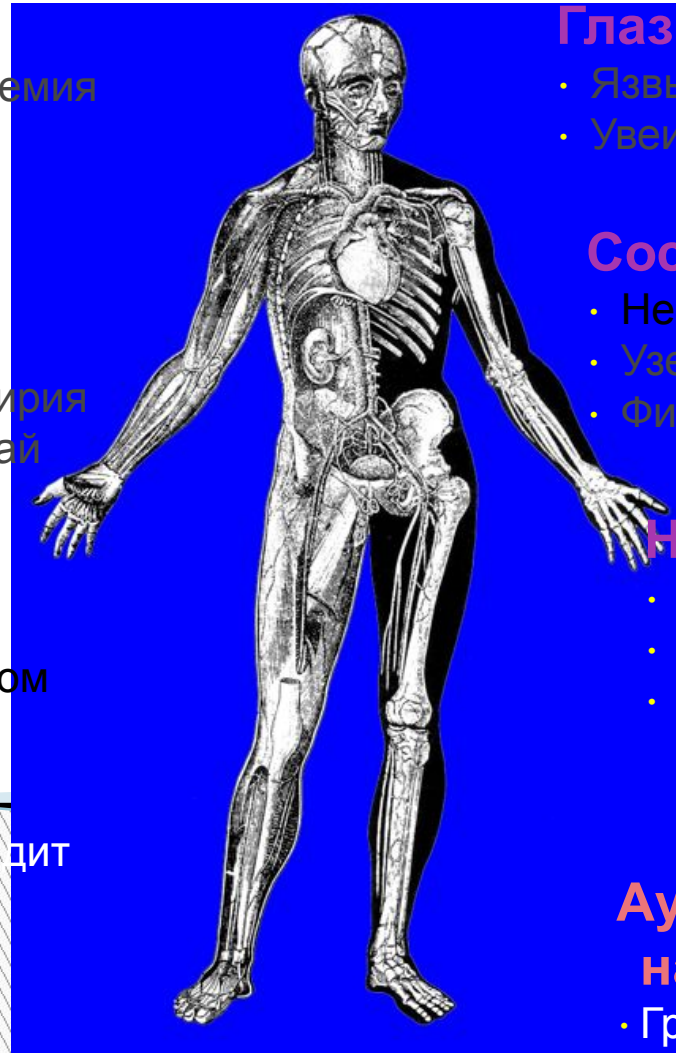
- Гломерулонефрит
- Нефротический синдром

Эндокринные

- Аутоиммунный тиреоидит
- Сахарный диабет

Экзокринные

- Синдром Штейнера



Глазные

- Язвы роговицы
- Увеит

Сосудистые

- Некротизирующий васкулит
- Узелковый полиартериит
- Фиброзирующий альвеолит

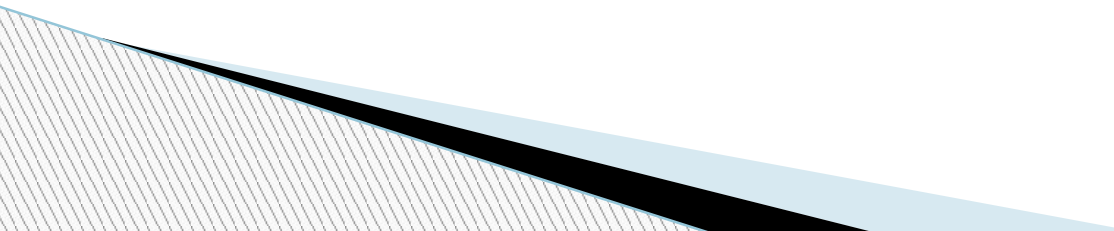
Нейромышечные

- Миалгии
- Полинейропатия
- Артриты/артралгии

Аутоиммунные нарушения

- Гранулематоз
- Аутоантитела

HSV-инфекция – мультисистемное заболевание

- Васкулит
 - Гломерулонефрит
 - Периферическая нейропатия
 - Узелковый периартериит
 - Артриты
 - Синдром Шегрена
 - Криоглобулинемия
 - Стеатоз печени, сахарный диабет 2 типа?
- 

Хроническая HCV-инфекция достоверно увеличивает риск смерти от соматических заболеваний

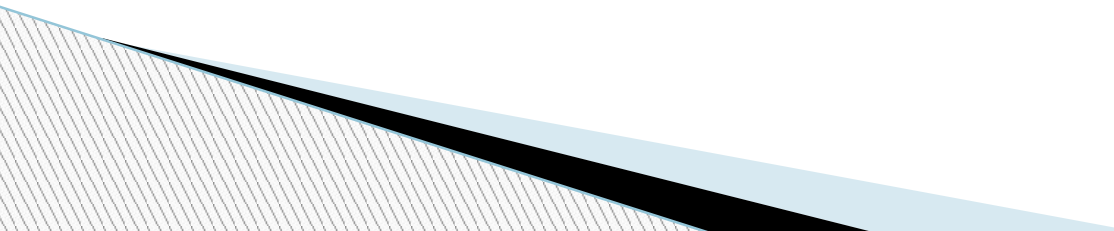
R.E.V.E.A.L. – HCV Study Group

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

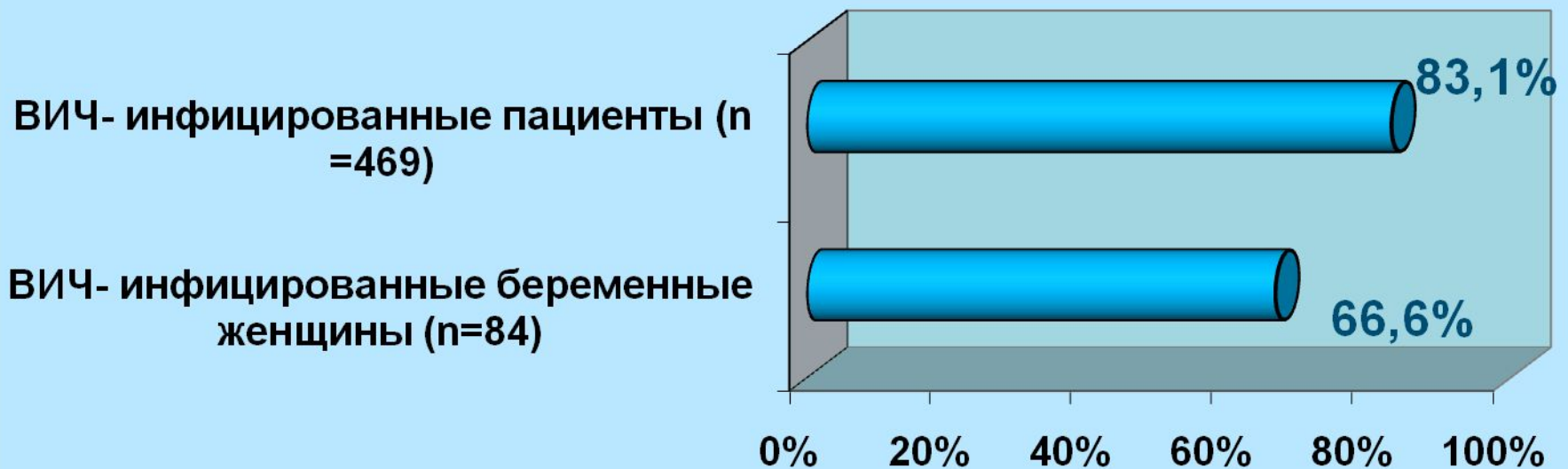
Повышение риска смерти при наличии HCV-инфекции по сравнению с популяцией



Кофакторы прогрессирования ХГС и среднее время развития ЦП

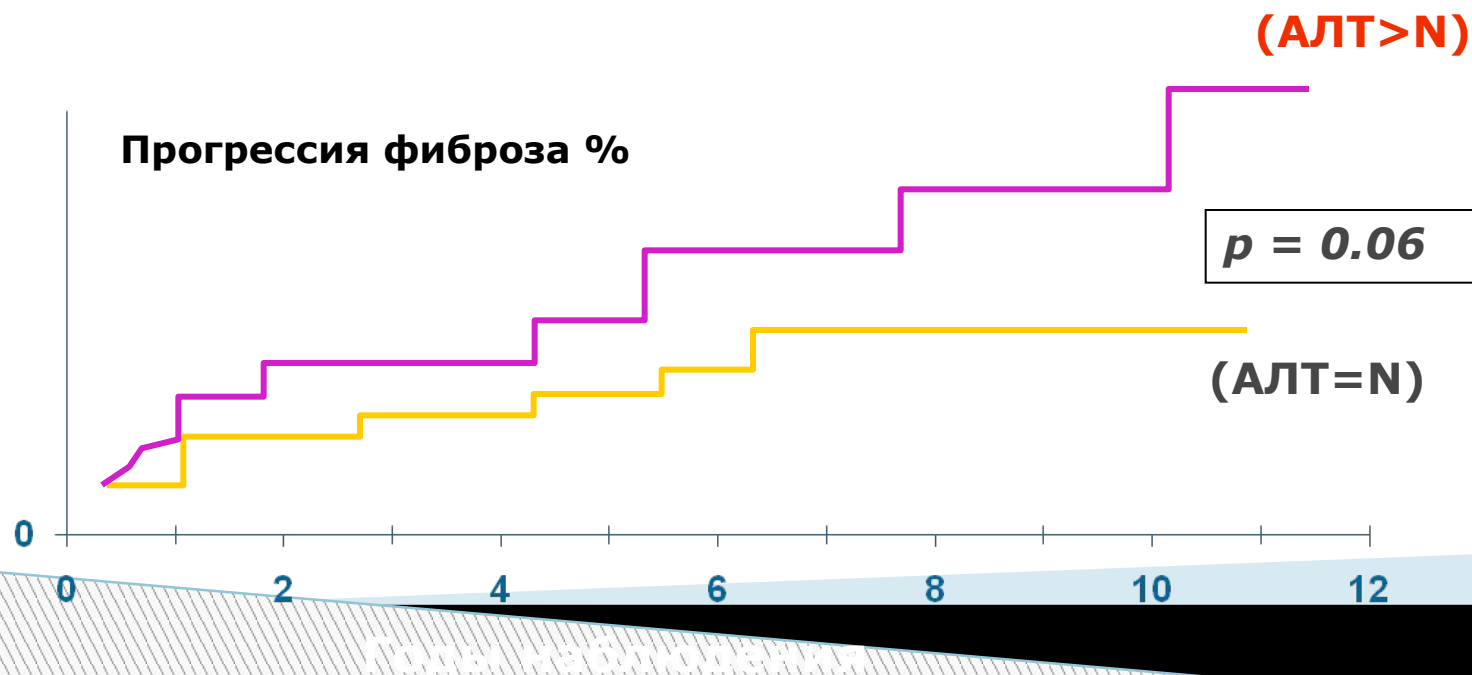
- ВИЧ-инфекция 9 лет
 - Алкоголь >50 г/сут 13,5 лет
 - HBV-коинфекция 15 лет
 - Нет кофакторов 27-35 лет
- 

Частота выявления анти- ВГС у ВИЧ-инфицированных лиц (в %)



Прогрессия фиброза печени у больных ХГС в зависимости от уровня АЛТ

Hui, 2003



Факторы высокого риска развития ГЦК

- возраст > 50 лет
- мужской пол
- высокая гистологическая активность
- тяжелый фиброз (корреляция с кол-вом тромбоцитов, АСТ/АЛТ и др. неинвазивными показателями)
- высокий уровень сывороточного АФП
- сочетание с HBV-инфекцией
- злоупотребление алкоголем



Порядок диспансерного наблюдения пациентов ХВГВ и С

В большинстве случаев ВГС имеет латентное течение и симптомы появляются на стадии ЦП

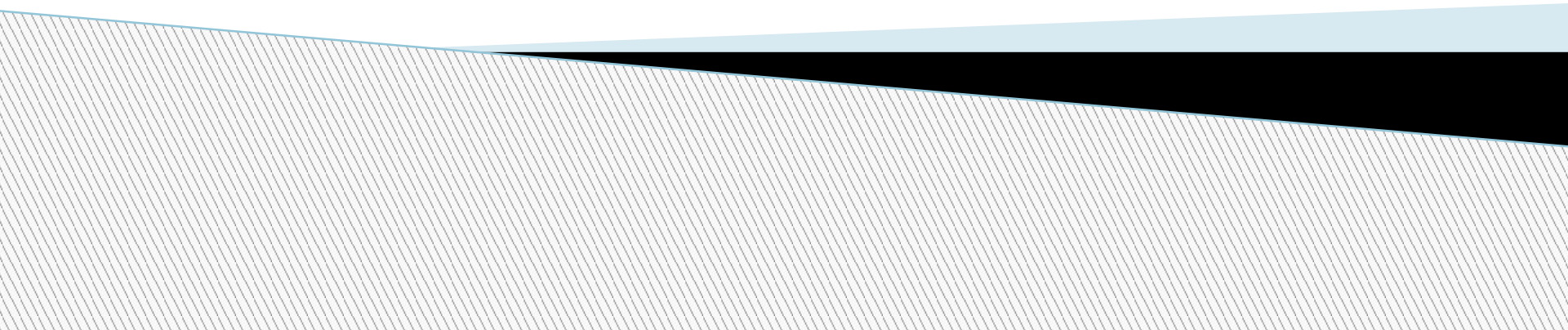
Период наблюдения	6 мес.	12 мес.	Каждые 6 - 12 мес.
-------------------	--------	---------	--------------------

Осмотр инфекциониста по месту жительства	+	+	
Осмотр инфекциониста - гепатолога		+	
Общий анализ крови с тромбоцитами		+	+
АСТ	+	+	
АЛТ	+	+	
Билирубин		+	+
УЗИ органов брюшной полости			+
ПЦР	±	+	
Фиброэластометрия печени (каждые 3-5 лет)			

Показания к лечению HCV-инфекции

- Острый гепатит С
- Хронический гепатит С
- Цирроз печени класса А, В, С по Чайлд-Пью

Цель и задачи противовирусной терапии ВГС

- Элиминация вируса из организма (достижение устойчивого вирусологического ответа)
 - Разрешение воспалительной активности в печени
 - Обратное развитие фиброза печени
- 

EASL: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

- Все пациенты с HCV-инфекцией должны быть рассмотрены как кандидаты на терапию, включая нелеченых пациентов и лиц, не достигших УВО после предыдущего лечения (A1).
- Лечение должно быть немедленным для пациентов со значительным фиброзом или циррозом печени (F2, F3 или F4 по METAVIR), включая декомпенсированный (по шкале Чайлд-Пью В или С) циррозом, пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, симптоматический васкулит, связанный со смешанной ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, ВГС-иммунной комплексозависимой нефропатией и неходжкинской лимфомой В-клеток), у пациентов с рецидивом гепатита С после трансплантации печени, и пациентов с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих патологий; у больных, подвергающихся риску передачи ВГС (активных потребителей инъекционных наркотиков, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами с сексуальным поведением высокого риска, женщин детородного возраста, которые хотят забеременеть, пациентов на гемодиализе, и у лиц, находящихся в заключении) (A1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом (класса В или С по Чайлд-Пью) и показаниями к трансплантации печени с баллами MELD \geq 18-20 должны сначала пройти трансплантацию, а затем получить терапию (B1).
- Если дотрансплантационный период составляет более 6 месяцев, пациентам с декомпенсированным (класса В или С по Чайлд-Пью) циррозом печени баллами MELD \geq 18-20 можно назначать терапию до трансплантации (B1).
- Лечение не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с заболеваниями печени (B2).

Кому показана противовирусная терапия при ХГС?

1. Все больные ХГС (РНК HCV+), вне зависимости от стадии фиброза, уровня АЛТ, генотипа вируса
2. Если ресурсы терапии ограничены, предпочтение отдается следующим категориям:
 1. Фиброз более 2
 2. Пациенты с выраженным фиброзом и сопутствующими заболеваниями
 3. Пациенты на длительном диализе
 4. Тяжелые внепеченочные проявления ХГС
 5. Ко-инфекция с ВИЧ
 6. Потребители инъекционных наркотиков
 7. Пациенты в тюрьмах
 8. MSM с рискованным сексуальным поведением

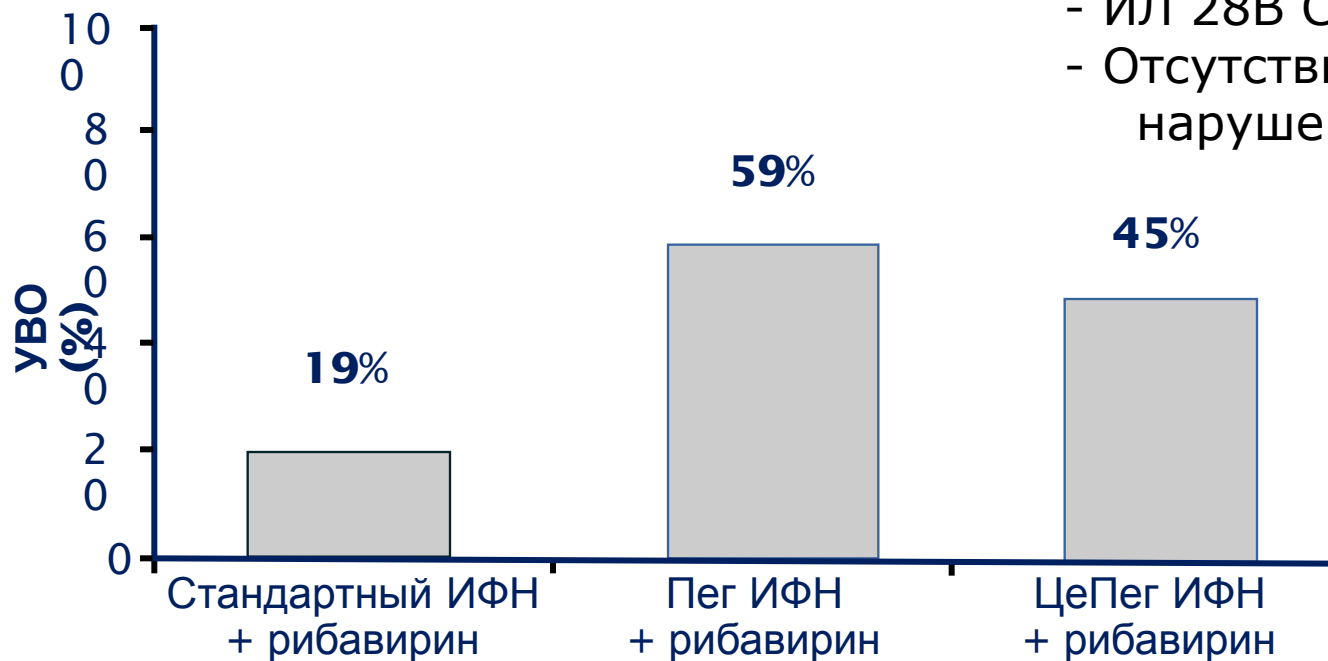
Критерии для начала ПВТ HCV-инфекции

- **Маркеры репликации:** RNA HCV, генотип;
- **Активность воспалительного процесса** в печени (уровень АЛТ, тимоловая проба, диспротеинемия).
- **Степень фиброза:** современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ с учетом стадии фиброза печени.
- По METAVIR 4 стадии фиброза: (F_3 - F_4 – незамедлительно, F_2 - F_3 – очень желательно; F_1 - F_2 – индивидуально).
 - ✓ **Для оценки степени фиброза применяют неинвазивные тесты:** 1. Эластография
 - 2. Панель биохимических маркеров
 - ✓ **Биопсия печени** применяется в диагностически неясных случаях (A1)

Противопоказания для назначения интерферонотерапии при ХГС

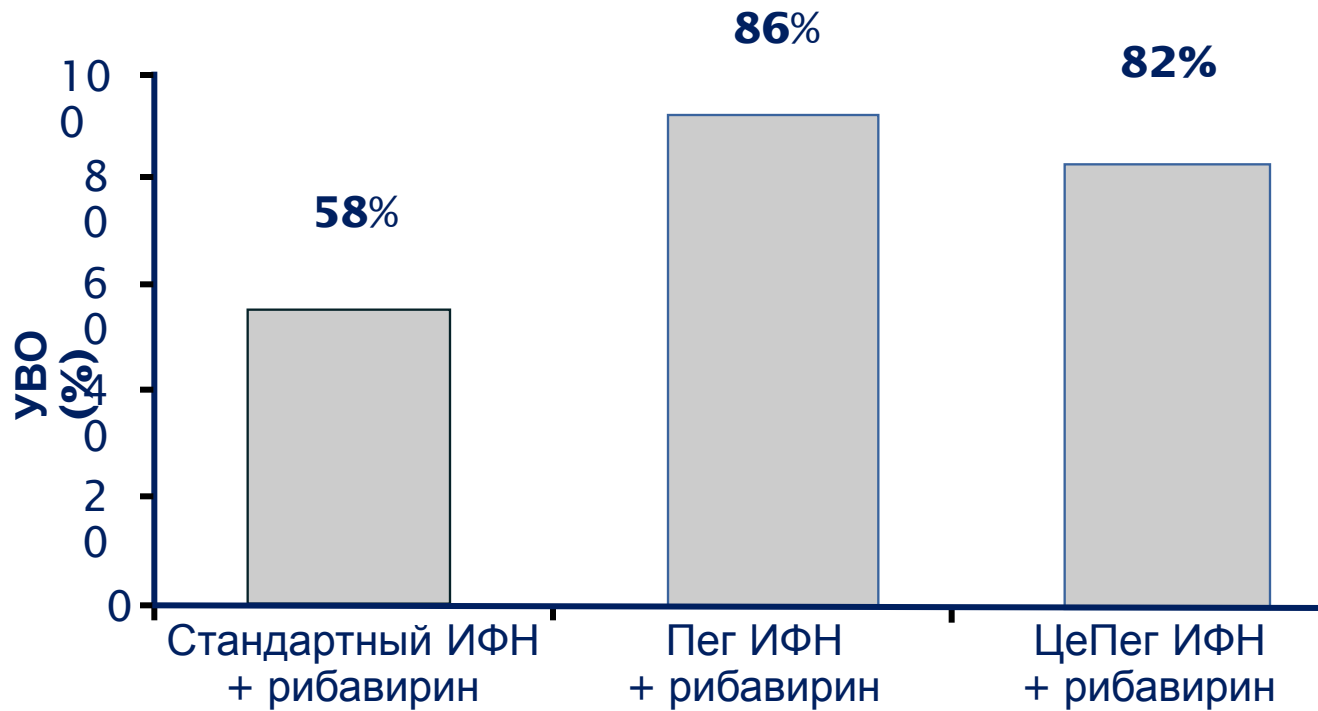
- ✓ Больные с ЦП класса В и С по Чайлд-Пью
- ✓ Беременность и кормление грудью
- ✓ Аутоиммунные заболевания, особенно тиреоидит, ревматоидный артрит
- ✓ Депрессия, серьезные психические заболевания
- ✓ Тяжелая ретинопатия
- ✓ Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания
- ✓ Декомпенсированный сахарный диабет

Эффективность различных схем ПВТ у первичных пациентов с ХГС 1 генотипа



- Предикторы УВО:
- Низкий уровень виремии
 - Отсутствие цирроза
 - ИЛ 28В СС
 - Отсутствие метаболических нарушений

Эффективность различных схем ПВТ у первичных пациентов с ХГС 2 и 3 генотипа



Наблюдение за пациентами, получающими интерферонотерапию

- **HCV RNA:** на сроках 4, 12, 24 и 48 недель лечения и через 24 нед. после завершения терапии
- Соблюдение графика посещения врача больным (2 раза в 1-й месяц, далее 1 раз в м-ц и через 24 недели после ПВТ)
- **Уровень АЛТ:** через 2,4 недели, далее ежемесячно
- Клинический **анализ крови** – 2 раза в 1-й мес., далее 1 раз в мес. первые 24 недели, затем -1 раз в 2 мес.
- **Уровень ТТГ, антител к ТПО** – ежеквартально
- В период ПВТ и последующие 24 недели - контрацепция
- **Биопсия печени:** не показана при УВО. При отсутствии ответа - через 3 - 5 лет после курса терапии или в процессе динамического наблюдения.

Нежелательные явления интерферонотерапии (пег-ИФН + рибавирин)

Со стороны Пег-ИФН

- Раздражительность (30%)
- Депрессия (31-34%)
- Гриппоподобные симптомы
- Сыпь и зуд (16-21%)
- Анорексия
- Анемия (12-22%)
- Нейтропения (17%)
- Тромбоцитопения (3-6%)
- Дисфункция щитовидной железы (13%)
- Алопеция (28%)

рибавирин

- Гемолитическая анемия
- Тератогенная токсичность
- Кашель и поверхностное дыхание
- Сыпь и зуд
- Бессонница
- Анорексия

Этапы контроля противовирусной терапии ХГС

- Этап 1 **4 недели ПВТ** - быстрый вирусологический ответ (БВО)
- Этап 2 **12 недель ПВТ** - ранний вирусологический (РВО)
- Этап 3 **24 недели ПВТ** - медленный вирусологический ответ (МВО)
- Этап 4 **48 недель** -непосредственный вирусологический ответ (НВО)
- Этап 5 **72 недели** - устойчивый вирусологический ответ (УВО) –эквивалент элиминации вируса.

Коррекция побочных эффектов ПВТ

Гриппоподобный синдром	Парацетамол, жидкость
Миалгии, артралгии	НПВП
Слабость	Физические упражнения, жидкость
Алопеция	Цинк- и миноксидил-содержащие мази
Депрессия	Антидепрессанты, снотворные
Сыпь	Стероидные и цинк-содержащие мази
Дисфункция щитовидной железы	Тироксин, β-блокаторы
Анемия (9-14%)	Рибавирин ↓, эритропоэтин
Нейтропения	Интерферон ↓, колониестимулирующие факторы роста (нейпомакс, ликопид)

Коррекция дозы ПегИФН и рибавирина

- ✓ Дозу **ПегИФН** рекомендуется снижать ступенчато:
 - Для ПегИФН α -2a : 180 – 135 - 90 мкг/нед;
 - Для ПегИФН α -2b: 1,5 – 1,0 – 0,5 мкг/кг/нед .
 - Уменьшение/отмена ПегИФН целесообразна при уменьшении количества **лейкоцитов ниже 1500/1000 /мм³** , **нейтрофилов ниже 750/500 / мм³** и **тромбоцитов менее 50000 / 25000 / мм³**
- ✓ При снижении уровня **Нв** до **100** г/л необходимо уменьшать дозу **рибавирина** до 600 мг/ сут, прекратить прием препарата при снижении уровня гемоглобина до **85** г/л и менее.
- ✓ Отмена ПВТ из-за побочных явлений в **10-14** %.

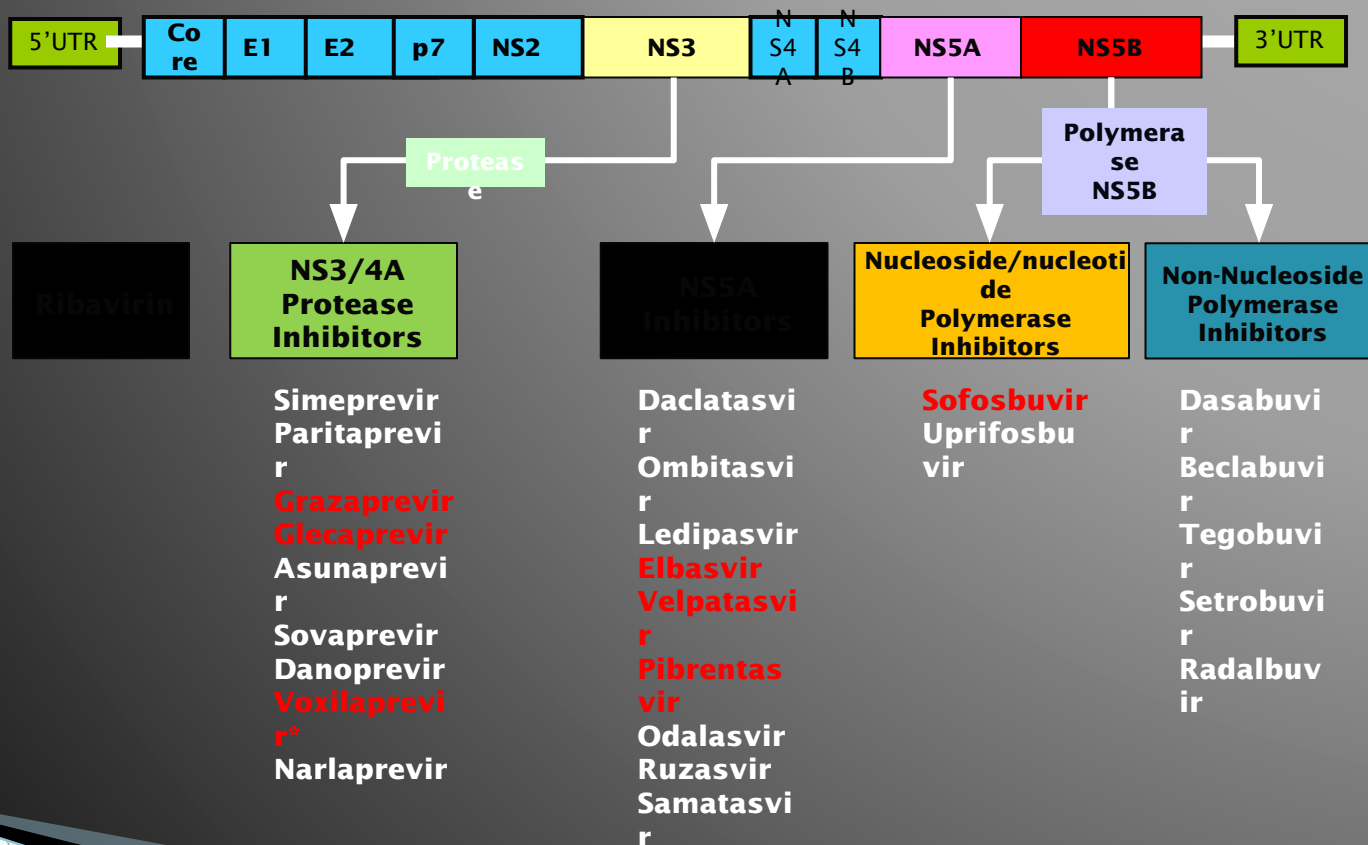
Коррекция нейтропении на фоне ПВТ HSV-инфекции

- Ликопид по 10 мг 1 раз в день (утром, под язык) по 10 дней, контроль ОАК каждые 2 недели;
- Нейпомакс по 5 мкг/кг 1 раз в сут. до нормализации нейтрофилов, в ампулах по 300 мкг (30 млн МЕ в 1 мл) подкожно или в вену на 5% растворе глюкозы

Наблюдение за лицами, достигшими УВО после ПВТ препаратами ИФН

- Пациенты, достигшие УВО после ПВТ, должны быть повторно обследованы каждые 6 мес. в течение 2 лет (уровень АЛТ, РНК ВГС в крови).
- При отсутствии вируса в крови и отклонений АЛТ в крови в течение 2 лет реконвалесцент ВГС снимается с диспансерного учета.
- Учитывая вероятность развития **гипотиреоза** и после завершения ПВТ, исследуется уровень ТТГ и свободного тироксина через год после курса ПВТ;

Препараты прямого противовирусного действия



Новые цели противовирусной терапии

- Повысить эффективность ПВТ противовирусными препаратами прямого действия (ПППД)– добиться УВО не менее 90%.
- Уменьшить продолжительность ПВТ до 8-12 недель.
- Уменьшить количество принимаемых таблеток в день (комбинированные препараты)
- Значительное улучшение профиля безопасности терапии, редкие нежелательные явления
- Глобальная задача - к 2030 году в мире полностью искоренить вирусный гепатит С.

Терапия хронической HCV-инфекции

Безинтерфероновые схемы терапии являются **наилучшим выбором** в связи с их вирусологической **эффективностью, удобством применения и переносимостью**:

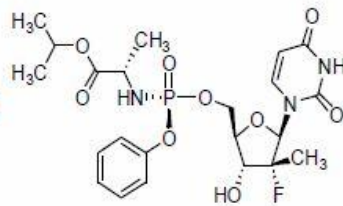
- У пациентов с моноинфекцией ВГС и ВИЧ-коинфицированных пациентов;
- без цирроза;
- с компенсированным (Чайлд-Пью А) циррозом;
- с декомпенсированным (Чайлд-Пью В или С) циррозом.
- Все пациенты с ЦП должны получать ПВТ с **рибавирином**, вне зависимости от конкретной безинтерфероновой схемы.
- У пациентов с противопоказаниями или плохой переносимостью рибавирина, продолжительность терапии **без рибавирина** должна быть **удвоена**.

Возможности ПВТ ХГС 2020 (EASL)

Безинтерфероновые схемы	Генотип
Софосбувир 400мг / Ледипасвир 90мг (Харвони) (12-24 нед.) – 97%	1,4,5,6
!Софосбувир/ Велпатасвир (Эпклуса) 400/100мг (12 нед.) - 99%	все
Софосбувир + Даклатасвир 400/60 мг (±РИБ) – 97%	все
Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир /дасабувир(±РИБ) – 98-100%	1, 4
!Зепатьер (гразопревир+элбасвир-100/50)	1,4,5,6
!Глекапревир/Пибрентасвир 100/40 (Mavyret)-второго поколения	все

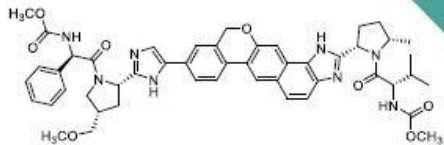
Софосбувир/Велпатасвир (Epclusa) первый пангенотипный препарат для лечения ХГС

SOF
Nucleotide
polymerase
inhibitor



◆ Sofosbuvir (SOF)^{1,2}

- Potent antiviral activity against HCV GT 1–6
- Once-daily, oral, 400-mg tablet



VEL
NS5A
inhibitor

◆ Velpatasvir (VEL; GS-5816)³⁻⁵

- Picomolar potency against GT 1–6
- 2nd-generation inhibitor with improved resistance profile

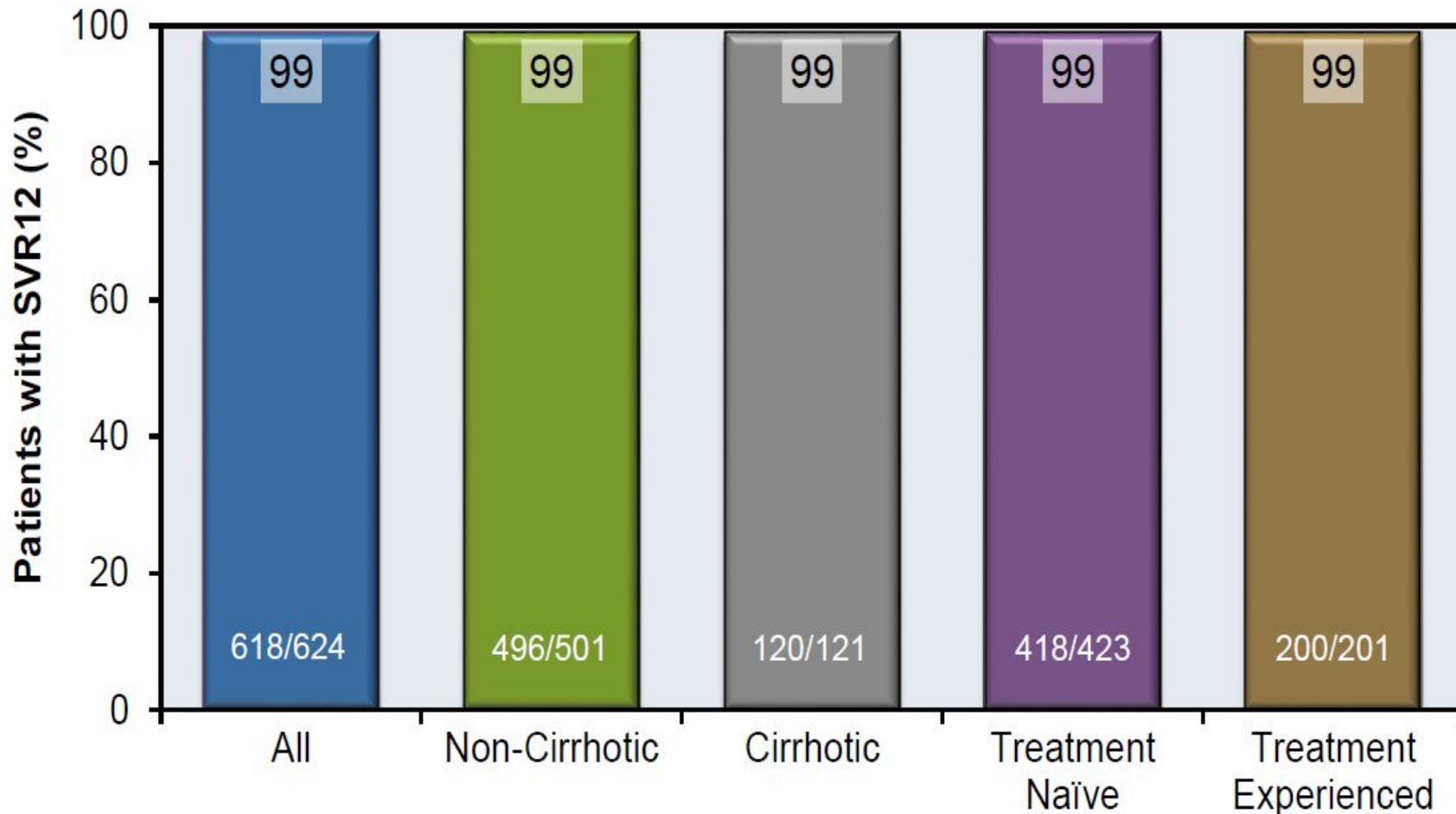
SOF

VEL

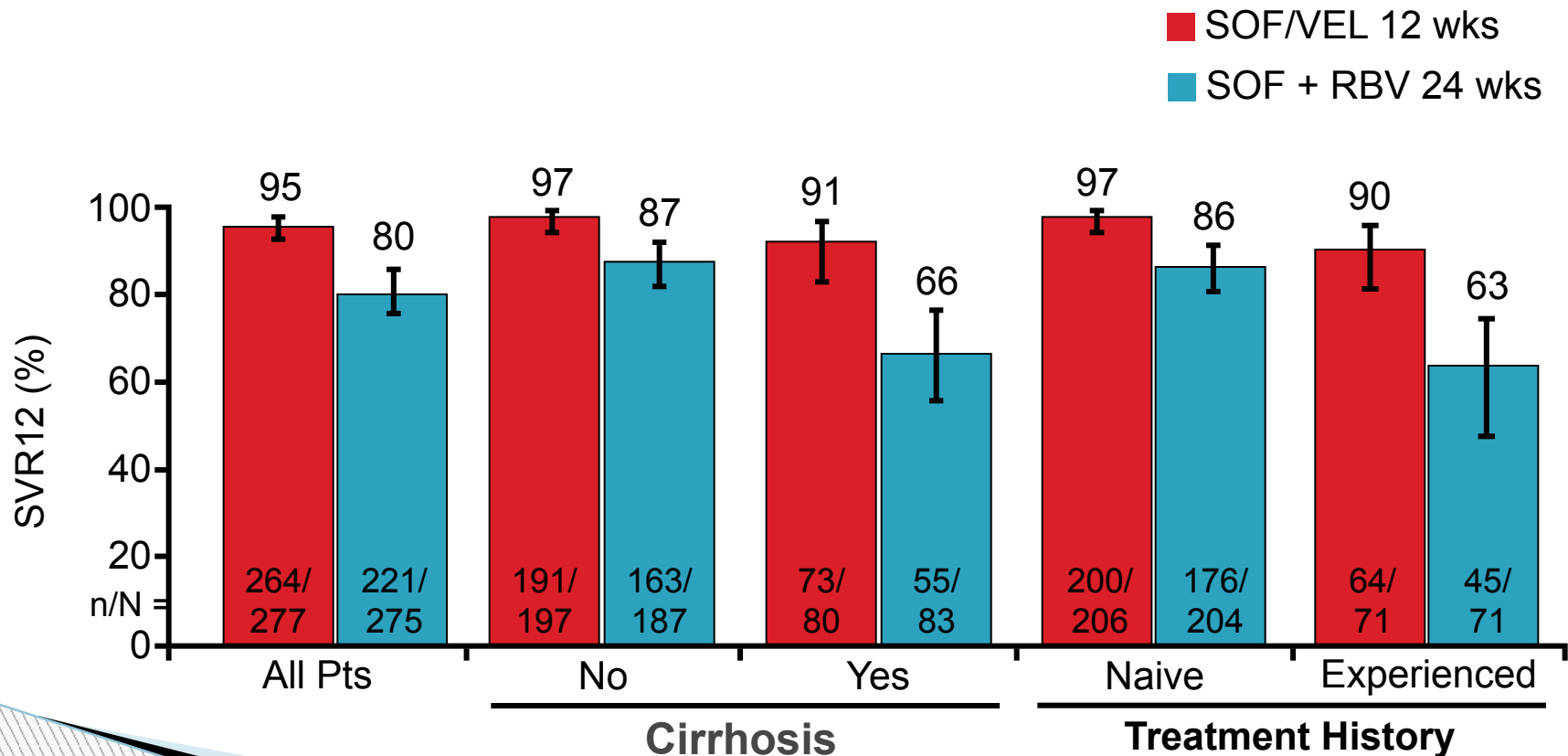
◆ SOF/VEL FDC

- Once daily, oral, FDC (400/100 mg)

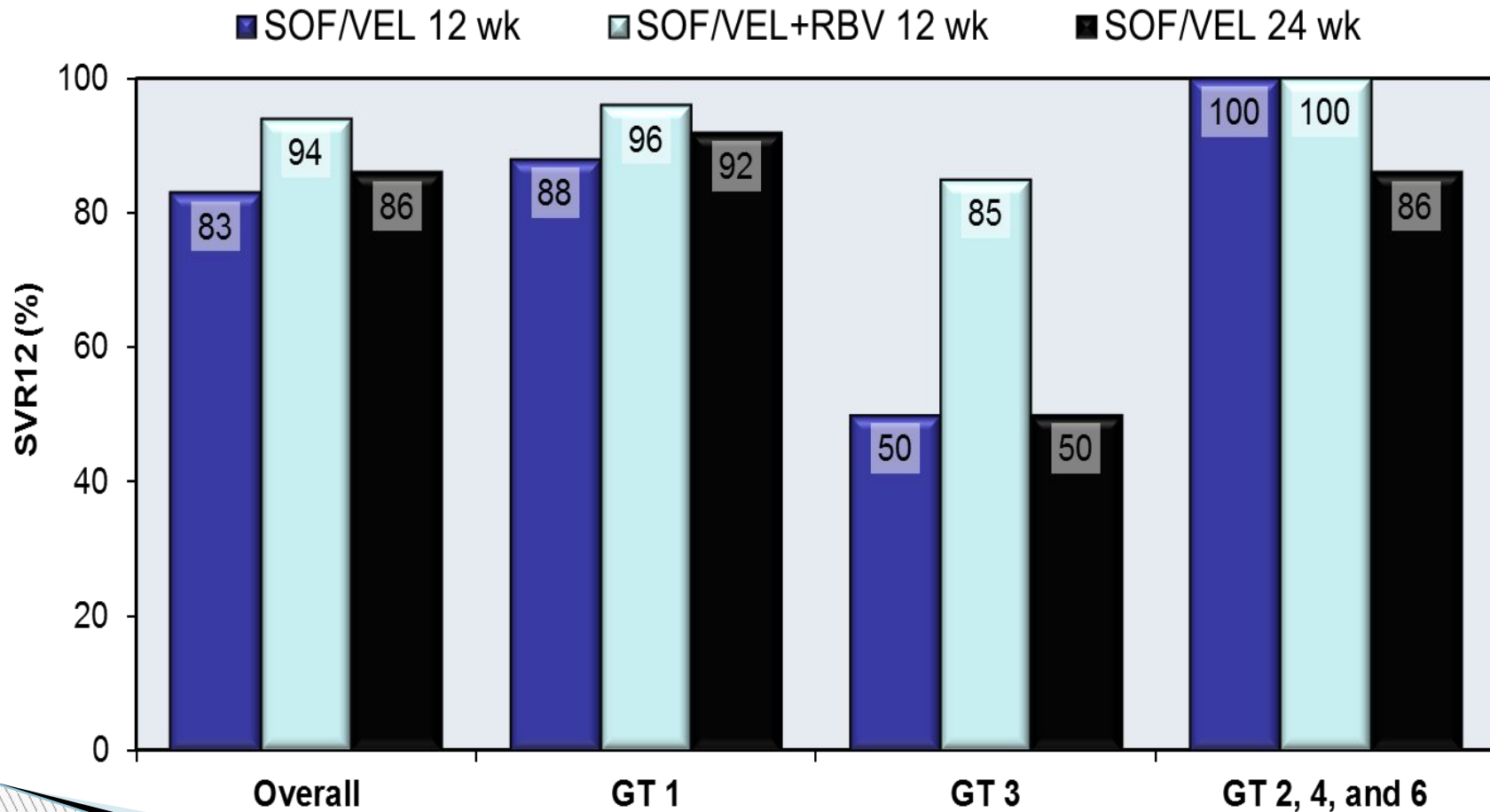
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa) 12 нед., генотипы 1,2,4,5,6 (ASTRAL 1)



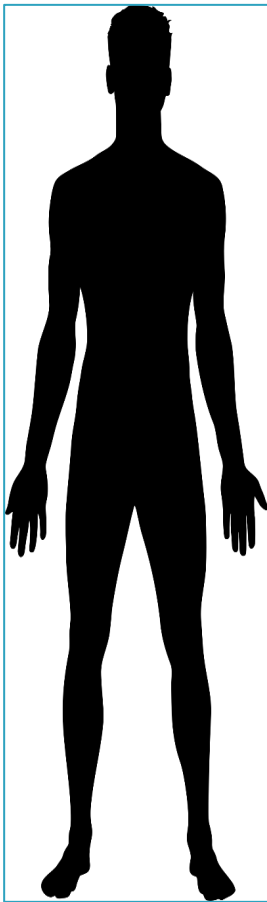
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa) 12 нед., генотип 3 (ASTRAL 3)



Софосбувир/Велпатасвир терапия декомпенсированного цирроза печени (СРТ В & СРТ С) (ASTRAL-4)



Каков портрет “трудного” пациента с ХГС?



- Неудача предшествующего лечения безинтерфероновыми схемами
- Сопутствующая патология (ХБП и др.)
- Продвинутый фиброз и цирроз в стадии декомпенсации
- Пациент после трансплантации печени
- Полифармакотерапия, потенциальные лекарственные взаимодействия с ПВТ

Глекапревир/Пибрентасвир (Mavyret®)

пангенотипический ПППД второго поколения

Глекапревир
(ранее АВТ-493)
пангенотипный
ингибитор NS3/4A

100 мг



Пибрентасвир
(ранее АВТ-530)
пангенотипный
ингибитор NS5A

40 мг

In vitro:^{1,2}

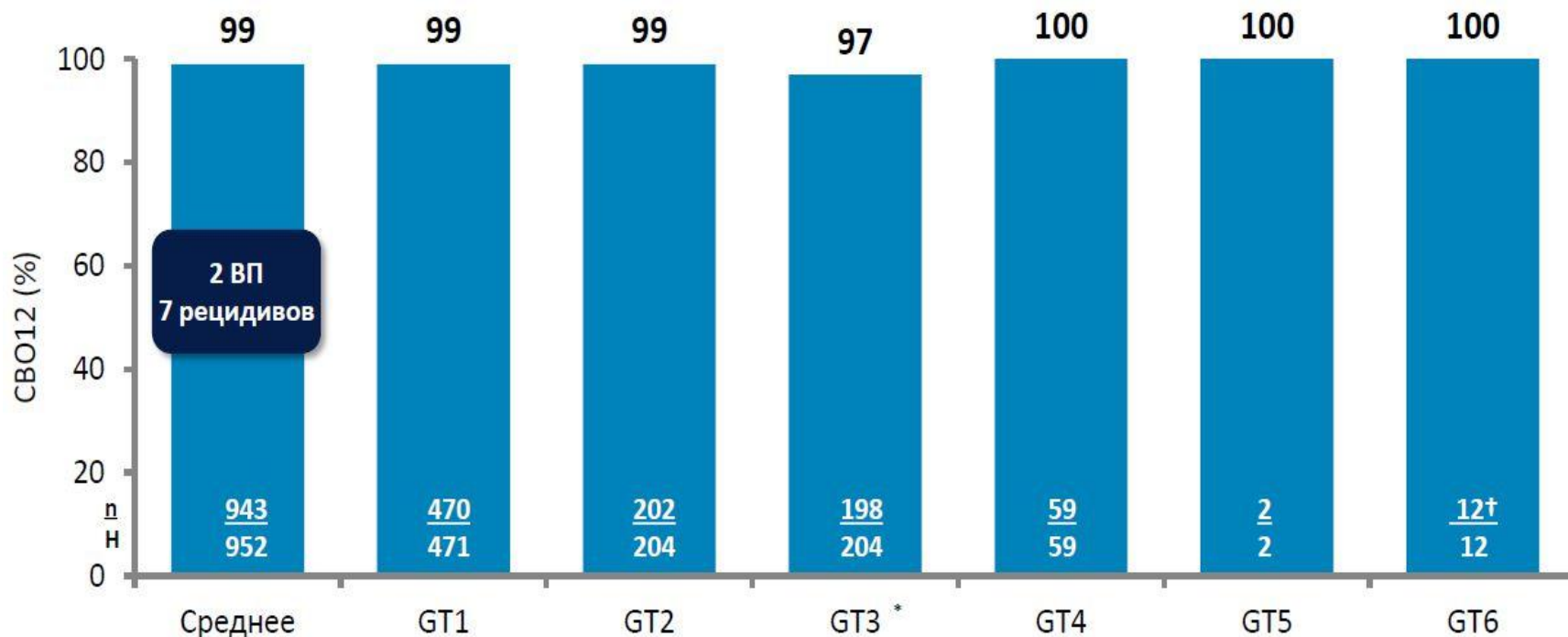
- Высокий барьер к выработке резистентности
- Активность в отношении частых вариантов полиморфизма NS3 и NS5A регионов ВГС

**Фармакокинетика и
метаболизм:**

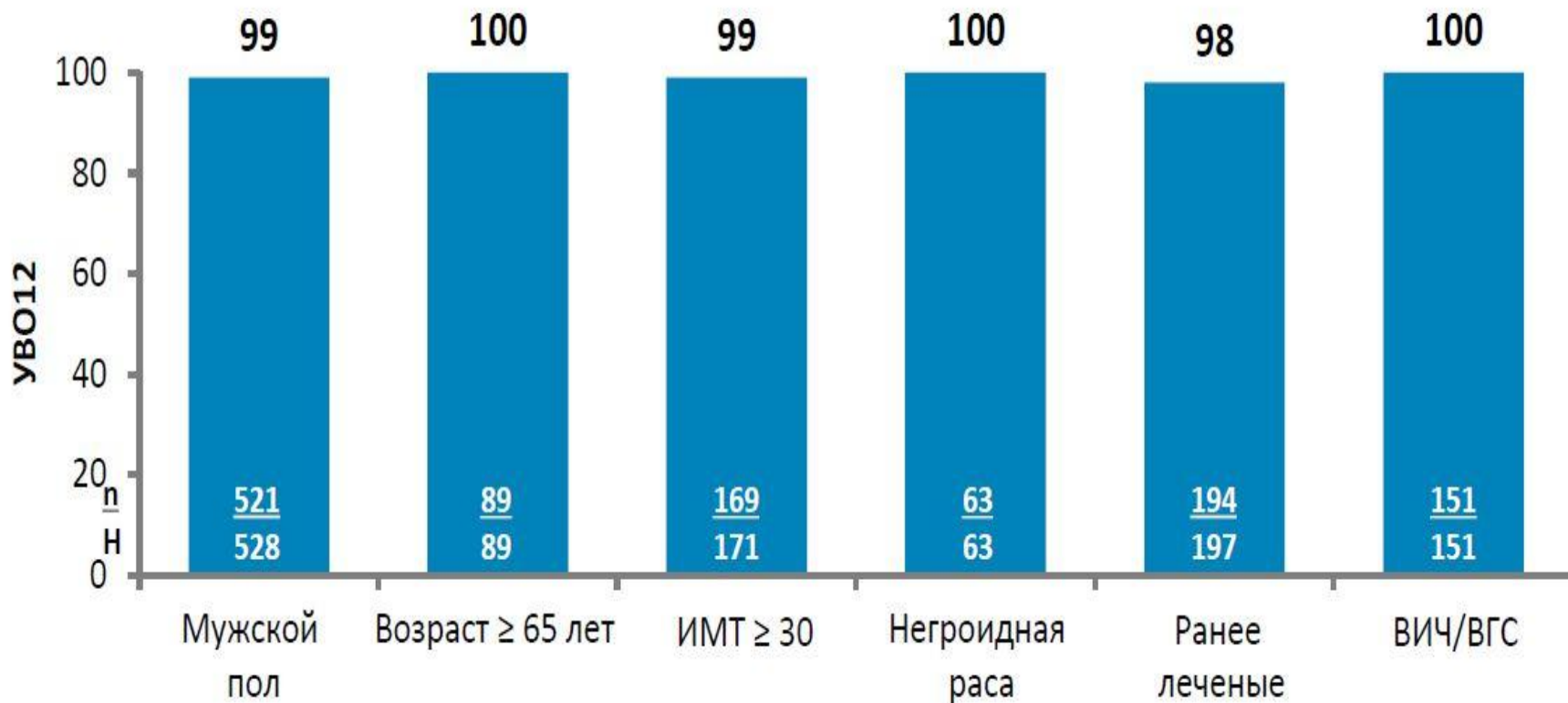
- Однократный прием
- Печеночный метаболизм и билиарная экскреция
- Незначительное почечное выведение (<1%)

Зарегистрирован в РФ в мае 2018 г.

Глекапревир/Пибрентасвир 8 нед., без цирроза печени, первичные/получавшие ПВТ (ПИФН+риб±соф)



Глекапревир/Пибрентасвир 8 нед., без цирроза печени, первичные/получавшие ПВТ (ПИФН+риб±соф)



Глекапревир/Пибрентасвир 12 нед., с циррозом печени (СРТ А), первичные/получавшие ПВТ (ПИФН+риб±соф)



Пациенты с ГТ3 и циррозом печени представляют собой популяцию, трудно поддающуюся излечению при использовании режимов первого поколения

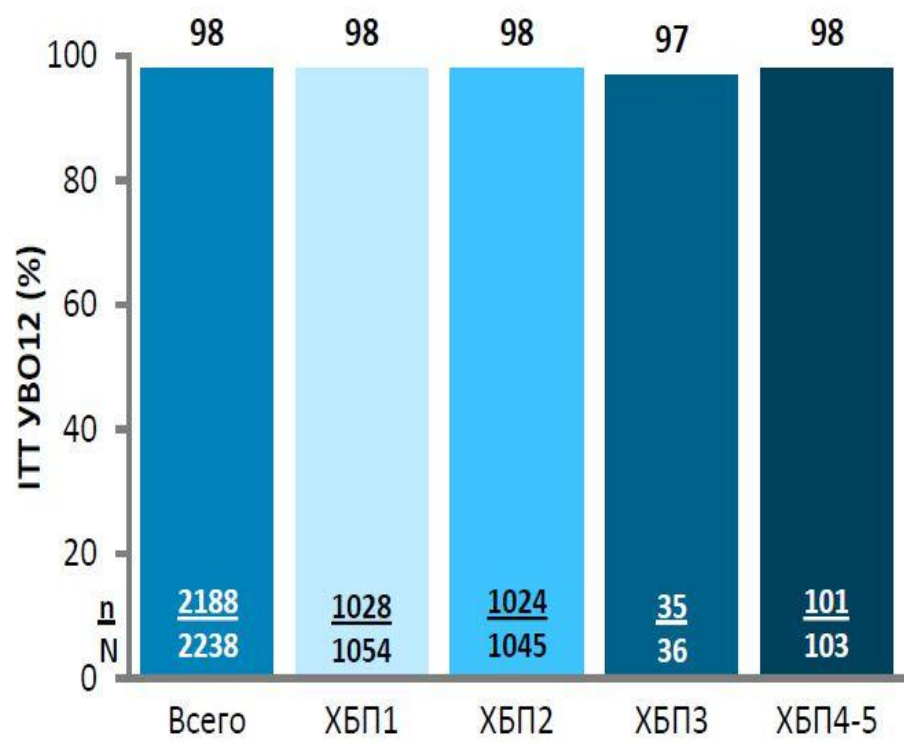
*

- ГТ3: 12 нед. первичные/16 нед. получавшие ПВТ (ПИФН+риб±соф)

Глекапревир/Пибрентасвир у больных с почечной недостаточностью

Сводный анализ данных по применению Г/П в течение 8, 12 или 16 недель у пациентов с ВГС генотипов 1–6 в 8 клинических исследованиях фазы 2 и 3

Эффективность



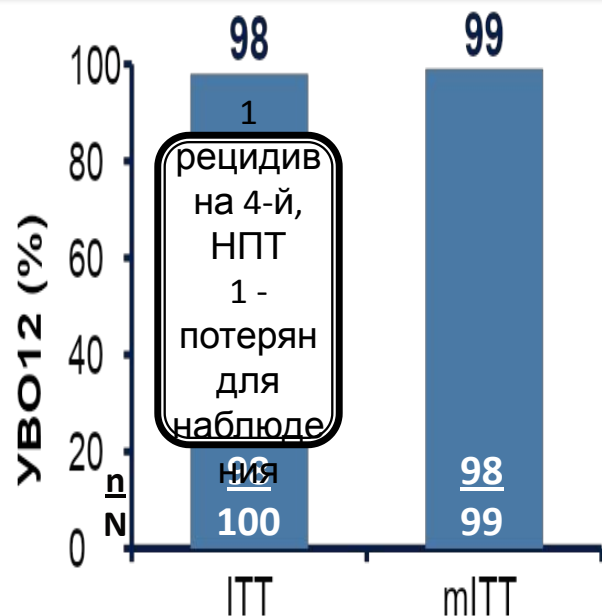
Безопасность

Явления, n (%)	ХБП 1 n=1054	ХБП 2 n=1045	ХБП 3 n=36	ХБП 4-5 n=103
Любые СНЯ	25 (2)	17 (2)	3 (8)	25 (24)
СНЯ, связанные с ПППД*	0	1 (<1)	0	0
НЯ, приведшие к отмене терапии	4 (<1)	3 (<1)	1 (3)	4 (4)
Смерть †	3 (<1)	1 (<1)	1 (3)	1 (1)

Отклонения лабораторных показателей от нормы, n/N (%)	ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3	ХБП 4-5
Повышение АЛТ степени ≥3	0/1052	2/1045 (<1)	0/36	0/103
Повышение уровня общего билирубина степени ≥3	5/1052 (<1)	3/1045 (<1)	0/36	1/103 (1)

MAGELLAN-2: Безопасность и эффективность терапии Г/П у взрослых пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С Гт 1-6, перенесших трансплантацию печени или почки

Исследование 3 фазы по оценке эффективности и безопасности терапии Г/П в течение **12 недель** у взрослых пациентов с хронической инфекцией ВГС ГТ1-6 без цирроза, которые перенесли трансплантацию печени (n = 80) или почки (n = 20)



Безопасность, n/%	Г/П 12 недель N = 100
СНЯ	8
СНЯ, связанные с терапией ПППД	2
НЯ, повлекшее прекращение применения исследуемого препарата	1
НЯ, связанные с терапией ПППД, повлекшее прекращение применения исследуемого препарата	0
Смерть	0
Отказ от дальнейшего лечения	1

Исходно применялись следующие иммуносупрессивные препараты:
 такролимус (68%), микофеноловая кислота (30%), циклоспорин (13%), преднизон (13%)
 преднизолон (11%), эверолимус (8%), азатиоприн (6%) и сиролимус (7%)

ГТ: 1 (57%), 2 (13%), 3 (24%),
 4-6 (6%)
 Фиброз: F0-1 (8%), F2 (6%),
 F3 (14%)

Гразопревир/Элбасвир (Zepatier®)

- Ингибитор NS3/4A
- 100 мг один раз в день

- Ингибитор NS5A
- 50 мг, один раз в день

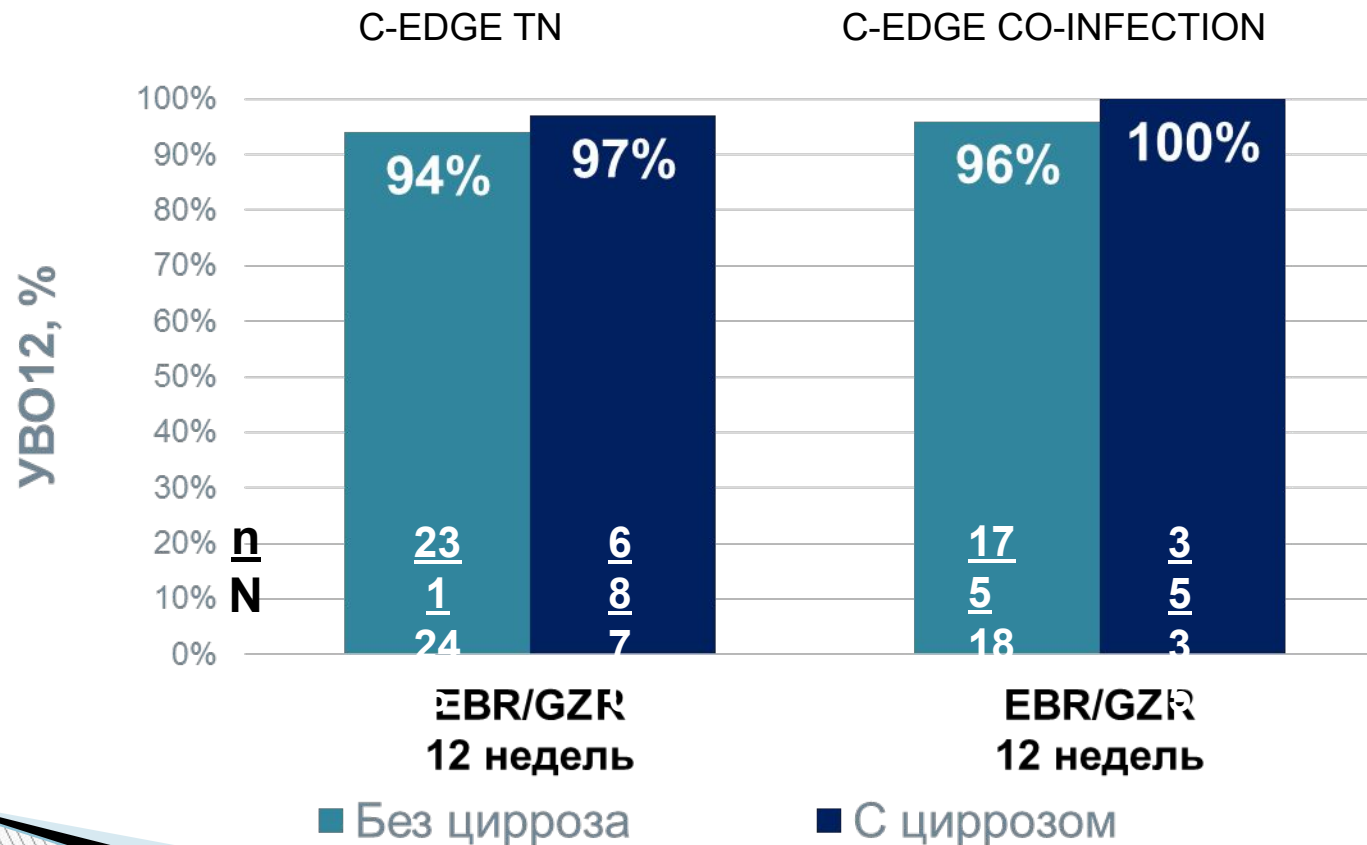
**Grazoprevir
(МК-5172)**

**Elbasvir
(МК-8742)**

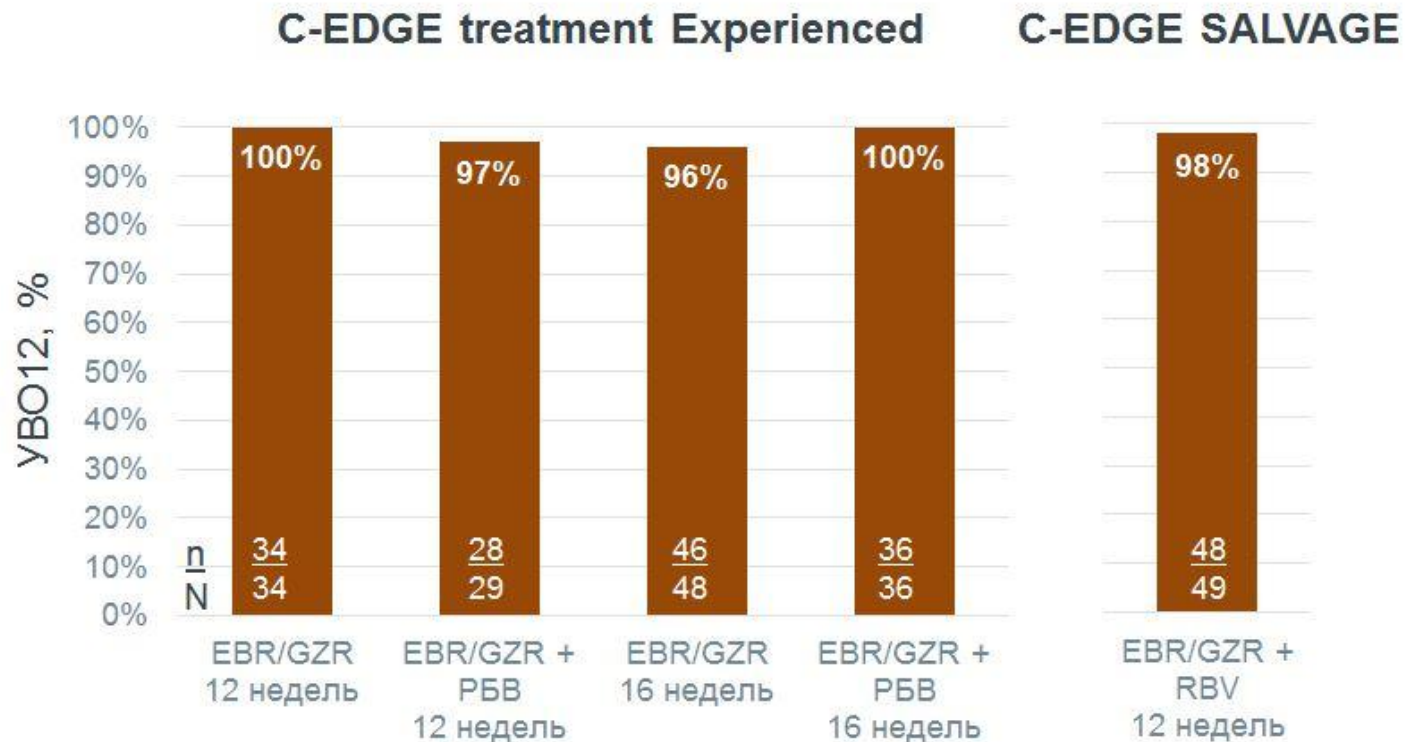
- Комбинированный препарат с фиксированной дозой
- Широкая активность против большинства генотипов ВГС *in vitro*¹⁻³
- Эффективен для первичных больных и для пациентов с неудачей предыдущей терапии, с циррозом и без цирроза с моноинфекцией ВГС и ко-инфекцией ВИЧ/ВГС^{4,5}

Зарегистрирован в РФ в сентябре 2018 г.

Гразопревир/Элбасвир 12 нед., цирроз печени (СРТ А), GT 1,4

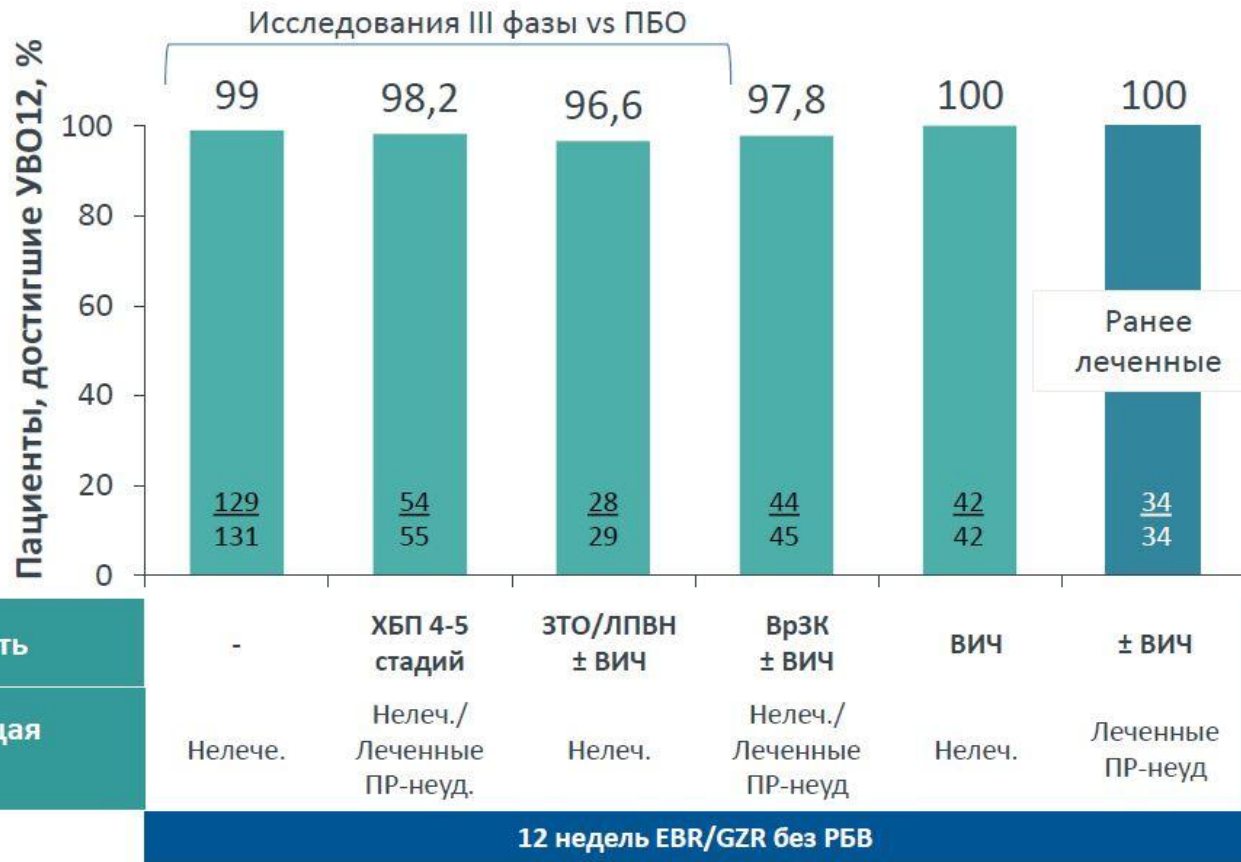


Гразопревир/Элбасвир 12 нед., цирроз печени (СРТ А), GT 1,4, получавшие ПВТ (ПИФН+риб±соф)



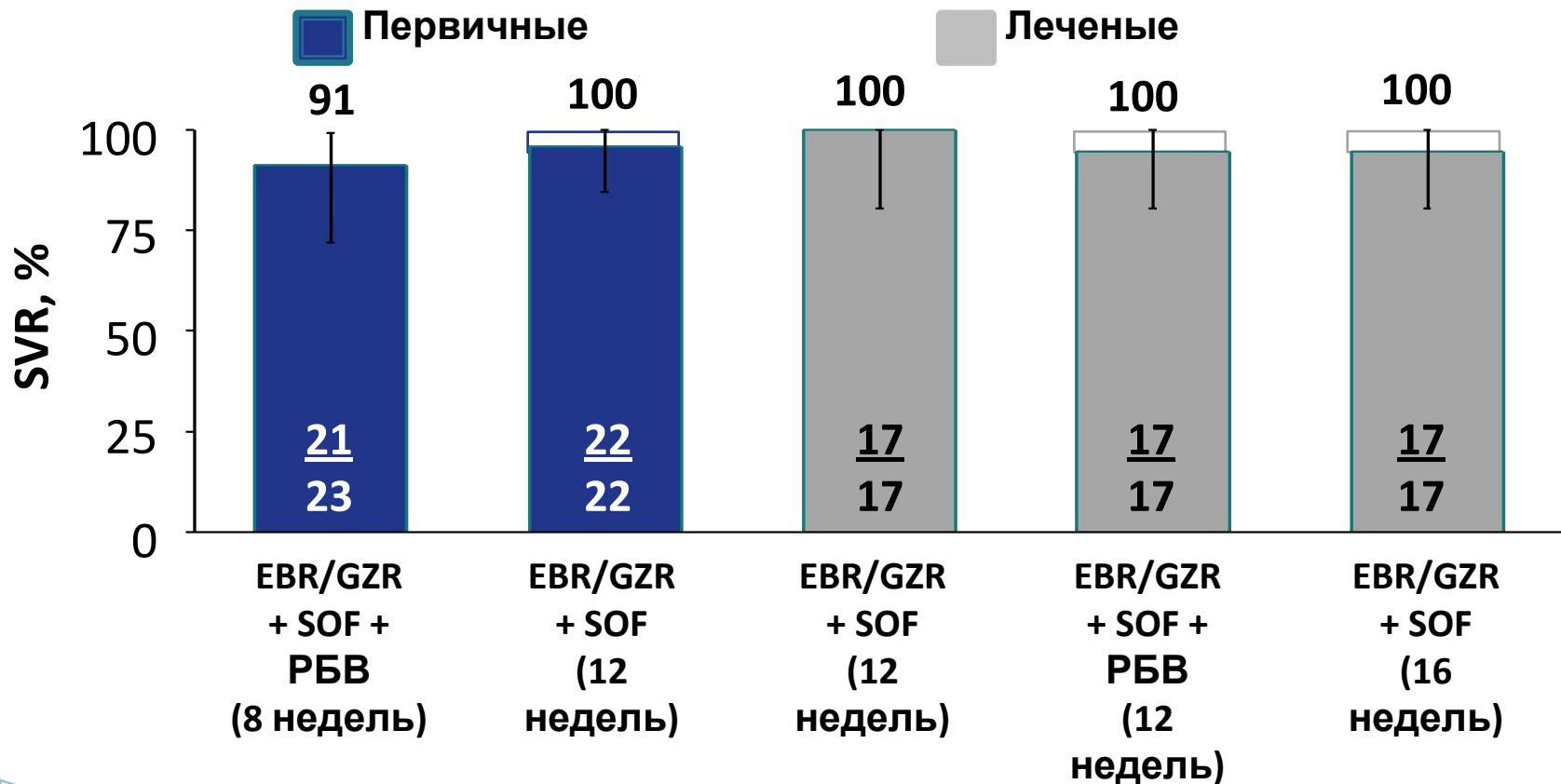
Гразопревир/Элбасвир 12 нед., эффективность в разных популяциях, GT 1b

Общая частота УВО12 по данным МОА^a из КИ III фазы

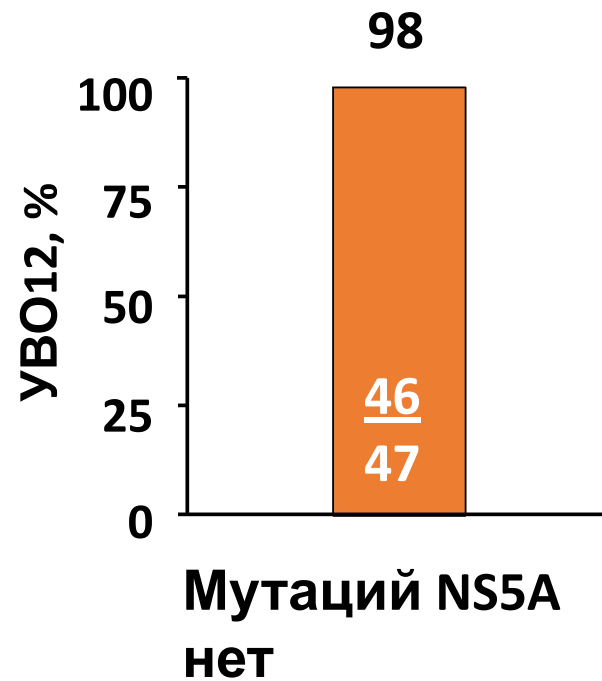
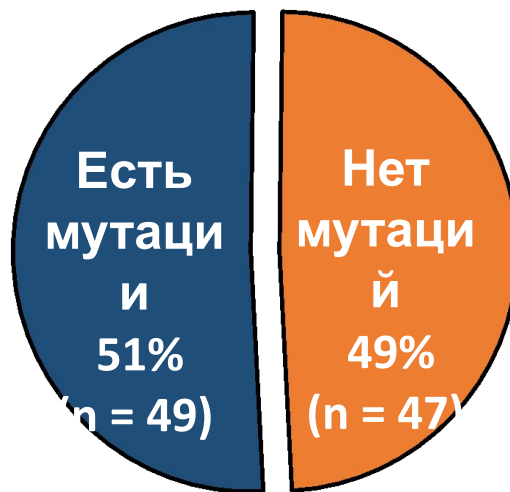
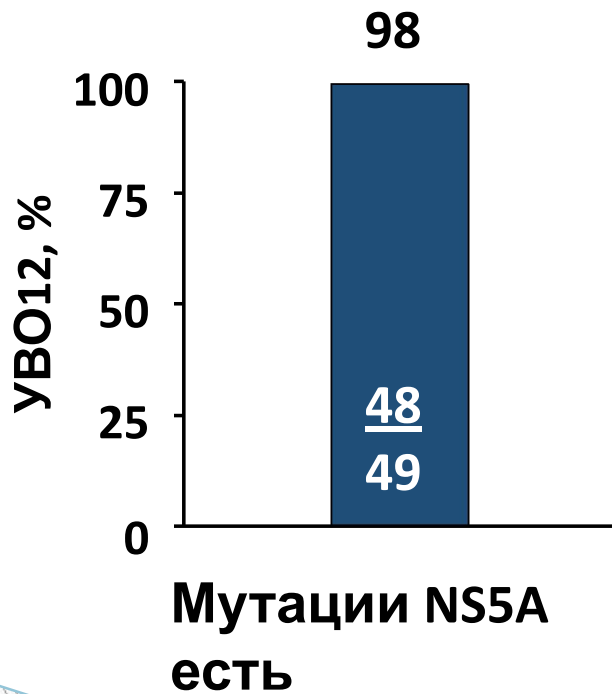


Гразопревир/Элбасвир + Софосбувир

GT 3, цирроз печени (CPT A),(C-ISLE)



Гразопревир/Элбасвир + Софосбувир ГТ 3, Эффективность терапии при наличии мутаций резистентности NS5A



Гразопревир/Элбасвир 12 нед., GT 1, Эффективность при почечной недостаточности 4-5 ст. (C-SURFER)

УВО12



Частота УВО12 была сопоставимо высокой у пациентов:

- С ХБП 4 и ХБП 5
- На гемодиализе и без него
- С циррозом
- С неудачей терапии
- С сахарным диабетом
- С гипертонией и т.д.

Лечение ХГС у пациентов с почечной недостаточностью, в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе

EASL: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

- Пациентов ХГС с легкой, умеренной ($\text{pСКФ} \geq 30$ мл/мин/1,73 м²) или тяжелой ($\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной стадией, находящихся на гемодиализе, необходимо лечить в соответствии с общими рекомендациями, **без корректировки дозы ПППД (A1)**.
- Комбинация **глекапревира и пибрентасвира**, а для пациентов, инфицированных только генотипом 1b HCV, **гразопревира и элбасвира** являются предпочтительным выбором для ПВТ пациентов с **тяжелой почечной недостаточностью** ($\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м²) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующих гемодиализа (B1).
- Пациентам с **декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд-Пью)** и почечной недостаточностью от легкой до умеренной ($\text{pСКФ} \geq 30$ мл/мин/1,73 м²) следует назначать комбинацию **софосбувира и велпатасвира с рибавирином** в течение **12 недель**. Рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу корректировать в зависимости от переносимости и уровня гемоглобина (B1).
- Пациенты с **декомпенсированным циррозом (В или С по шкале Чайлд-Пью)** и **тяжелой почечной недостаточностью** ($\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м²) должны получать комбинацию **софосбувира и велпатасвира без рибавирина** в течение **24 недель** (B1).

Интерфероны в ведущих мировых рекомендациях по лечению ХГС

В настоящее время ИФН исключен из детских разделов ведущих мировых рекомендаций по лечению хронического гепатита С



Лечение хронического гепатита С у подростков и детей

EASL: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

- Около 3,5 миллиона (0,15%) подростков и детей во всем мире в возрасте от 1 до 19 лет хронически инфицированы ВГС
- Все дети, рожденные от женщин, инфицированных ВГС, должны быть проверены на инфекцию ВГС с **18-месячного возраста (A1)**.
- Подростков в возрасте **12–17 лет**, которые ранее не лечились или имели опыт лечения, без цирроза или с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью), следует лечить **в соответствии с общими рекомендациями для взрослых пациентов: (i)** фиксированными дозами. комбинация **софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг)** в одной таблетке, вводимой один раз в день; или (ii) комбинацию фиксированных доз **глекапревира (300 мг) и пибрентасвира (120 мг)** в 3 таблетках (100 мг / 40 мг), вводимых один раз в день во время еды (A1).

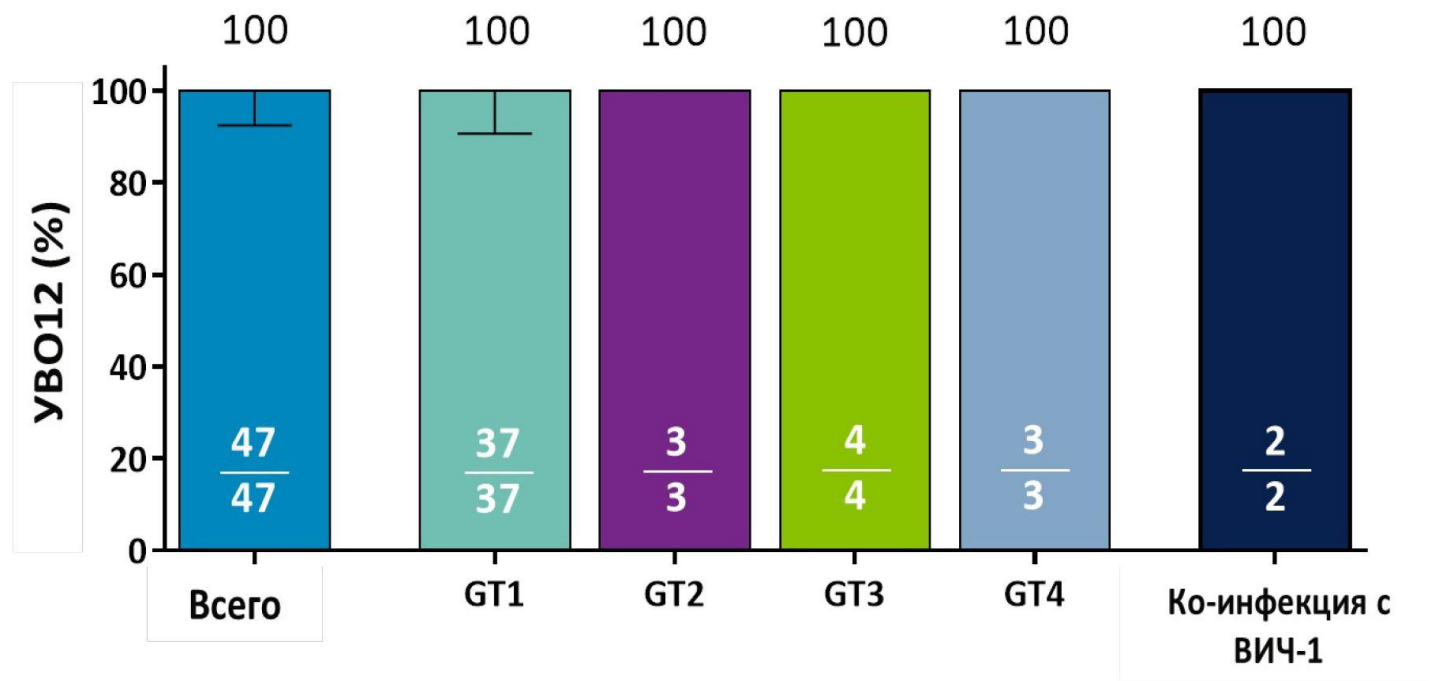
Лечение хронического гепатита С у подростков и детей

EASL: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020

- Детей в возрасте **от 3 до 11 лет***, которые ранее не лечились или проходили лечение, без цирроза или с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью), можно лечить фиксированной комбинацией **софосбувира и велпатасвира** один раз в день, в течение 12 недель:
 - I. для людей с массой тела ≥ 17 кг - комбинация фиксированных доз софосбувира (200 мг) и велпатасвира (50 мг);
 - II. для лиц с массой тела < 17 кг - комбинация фиксированных доз софосбувира (150 мг) и велпатасвира (37,5 мг) (B2).
- Детей в возрасте **3–11 лет**, ранее не получавших лечения или имевших опыт лечения, без цирроза или с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью), можно лечить комбинацией фиксированных доз **глекапревира и пибрентасвира** один раз в день, в течение 12 недель:
 - I. для лиц весом 30–44 кг, комбинация фиксированных доз глекапревира (250 мг) и пибрентасвира (100 мг);
 - II. для лиц с массой тела 20–29 кг - комбинация фиксированных доз глекапревира (200 мг) и пибрентасвира (80 мг);
 - III. для пациентов с массой тела 12–19 кг - комбинация фиксированных доз глекапревира (150 мг) и пибрентасвира (60 мг) (B2).

* - в РФ не регламентировано

Эффективность терапии ХГС глекапревиром/пибрентасвиром у детей 12-17 лет (DORA)



*Доверительные интервалы не считались в подгруппах при n < 10

Ни у одного ребенка не развилось серьезных нежелательных явлений,
ни один ребенок не прекратил терапию досрочно в связи с НЯ

Большинство пациентов с ХГС, получающие терапию ППД, находятся в группе риска значимых МЛВ

356 пациентов (77%) применяли сопутствующую терапию

Всего 1329 назначений (260 препаратов)

Оценка риска МЛВ для шести режимов терапии ВГС

Препараты наиболее часто вызывающие клинически значимые МЛВ

n

Категория 2 МЛВ	1. Бензодиазепины	61
	2. Антидепрессанты	43
	3. Ингибиторы протонной помпы (омепразол)	42
	4. Респираторные глюкокортикоиды	30
	5. Селективные бета-блокаторы	29
Категория 3 МЛВ	1. Ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, пантопразол)	52
	2. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	19
	3. Антипсихотики	13
	4. Селективные агонисты бета-2-адренорецепторов респираторного тракта	12
	5. Дополнительные и альтернативные препараты	2

Лекарственные взаимодействия между ПППД и гиполипидемическими препаратами

	SOF	SOF / LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR / EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE/ PIB
Atorvastatin	◆	■	■	•	■	•	•
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Ezetimibe	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	■	■	■	•	■
Gemfibrozil	◆	◆	◆	•	■	◆	■
Lovastatin	◆	■	■	•	■	•	•
Pitavastatin	◆	■	■	■	◆	•	■
Pravastatin	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuvastatin	◆	•	■	■	■	•	■
Simvastatin	◆	■	■	•	■	•	•

Лекарственные взаимодействия между ПППД и сердечнососудистыми препаратами

		SOF	SOF / LDV	SOF/ VEL	OB V/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF / VEL/ VOX	GLE / PIB
Антиаритмические	Amiodarone	•	•	•	•	■	•	■
	Digoxin	◆	■	■	■	◆	■	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Бета-блокаторы	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Carvedilol	◆	■	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Блокаторы кальциевых каналов	Amlodipine	◆	■	■	■	◆	◆	◆
	Diltiazem	◆	■	■	■	◆	■	■
	Nifedipine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Агенты против гипертонии и сердечной недостаточности	Aliskiren	◆	■	■	•	◆	•	•
	Losartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Enalapril	◆	◆	◆	■	◆	■	■

Лекарственные взаимодействия между ПППД и препаратами, снижающими кислотность

	DCV	EBR/GZR	GLP/PIB	LED/SOF	OBV/PTV/r	OBV/PTV/r +DSV	SMV	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	
Aluminium hydroxide	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↓ ^a	↓ ^a	
Antacids	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↓ ^a	↓ ^a	
H ₂ RA	Cimetidine	↓	↔	↓	↓ ^d	↔	↔	↔	↓ ^d	↓ ^d	
	Famotidine	↓ 18%	↑ ^c	↓	↑↓ ^e	↔	↔	↔	↓ ^f	↔ ^g	
	Ranitidine	↔	↔	↓	↓ ^d	↔	↔	↔	↓ ^d	↓ ^d	
PPI	Esomeprazole	↔	↔	↓ ⁱ	↓ ^k	↓	↓	↔	↔	↓ ^m	↓ ^o
	Lansoprazole	↔	↔	↓ ⁱ	↓ ^k	↓	↓	↔	↔	↓ ^m	↓ ^o
	Omeprazole	↓ 16%	↔	↓ ^j	↓ ⁱ	↓ 54%	↓ 38%	↑ 21%	↔	↓ ⁿ	↓ ^p
	Pantoprazole	↔	↑ ^h	↓ ⁱ	↓ ^k	↓	↓	↔	↔	↓ ^m	↓ ^o
	Rabeprazole	↔	↔	↓ ⁱ	↓ ^k	↓	↓	↔	↔	↓ ^m	↓ ^p

Colour

- Клинически значимого взаимодействия не ожидается
- Препараты не могут быть назначены совместно
- Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировки дозы или тщательного мониторинга
- Ожидается слабое потенциальное взаимодействие

Мониторинг эффективности без-интерфероновой терапии ХГС (AASLD, 2016)

- Определение РНК вируса ГС через 4 недели, при отсутствии вируса лечение продолжается до 12 нед.
- При обнаружении вируса ГС через 4 недели, повторный анализ через 6 недель.
- При наличии РНК вируса выше 1 log, терапия прекращается, если меньше 1 log или РНК вируса не обнаруживается, то терапия продолжается.
- Оценка УВО 12 и УВО 24

Посттерапевтическое наблюдение лиц, достигших УВО

1. Пациенты без цирроза печени:

- повторное определение АЛТ и РНК ВГС через каждые 24 недели в течение 2 лет;
- при нормальных значениях АЛТ и отсутствии РНК ВГС таких реконвалесцентов можно снять с учета.

2. Пациенты с циррозом (F3 и F4):

- При отсутствии РНК ВГС в течение 2 лет, необходимо обследование на ГЦК каждые 6 -12 месяцев (УЗИ ОБП и уровень альфа-фетопротейна в крови).

3. Пациенты с продолжающимся рискованным поведением:

- информировать о настоятельной необходимости изменить рискованное поведение;
- УВО контроль повторного инфицирования посредством ежегодного определения РНК ВГС.

Спектр мутаций у пациентов ХГС, не достигших УВО

Позиция

V36
T54
V55
Q80
S122
R155
A156
V158
D168
M175
M28
Q30
L31
H58
Y93
L159
S282
V321
A421
P495
A553
S556
D559

NS3/4 ингибиторы протеазы

- Boceprevir¹
- Telaprevir²
- Simeprevir³
- Asunaprevir⁴
- Paritaprevir⁵

Все ПППД связаны с развитием лекарственной резистентности

NS5A ингибиторы

- Daclatasvir⁶
- Ledipasvir⁷
- Ombitasvir⁵

NS5B ингибиторы полимеразы

- Sofosbuvir (nucleoside)⁸
- Dasabuvir⁵

Характеристики классов ДАА

Класс препарата	Мишень	Чувствительные генотипы	Генетический барьер	Название
NS3 ингибиторы	NS3	1 (и 4)	Умеренный	Телапревир, Боцепревир Симепревир Паритапревир Асунапревир Гразопревир*
Нуклеотидные NS5B ингибиторы	NS5B	1-6	Очень высокий	Софосбувир*
Ненуклеотидные NS5B ингибиторы	NS5B	1	Низкий	Дасабувир
NS5A ингибиторы	NS5A	1, 4-6	Очень низкий	Ледипасвир* Омбитасвир Даклатасвир Элбасвир*

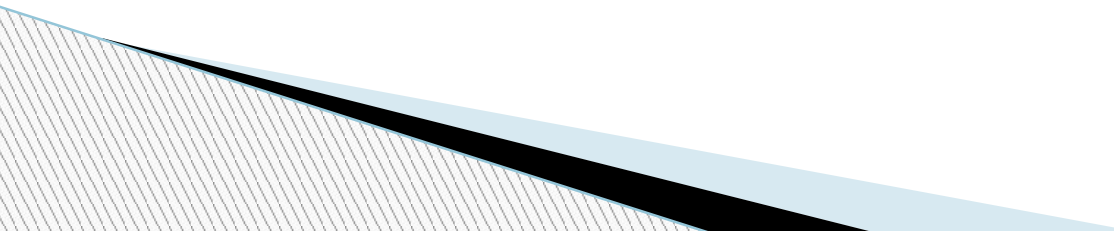
Частота исходных мутаций резистентности в регионе NS5A-репликазы HCV 1b генотипа в РФ



Когда проводить исследование на мутации резистентности

- Исследование на мутации, вероятно, не требуется в группах пациентов при режимах лечения с частотой УВО > 99 %
- Исследование на мутации имеет клиническую и экономическую целесообразность в группах пациентов и при режимах лечения с субоптимальной частотой УВО (< 90-95 %?): пациенты, имевшие опыт лечения, с ЦП, комбинация DAA с низким генетическим барьером и др.
- Исследование на мутации резистентности обязательно для пациентов, не ответивших на лечение DAA, для подбора оптимального режима последующей терапии

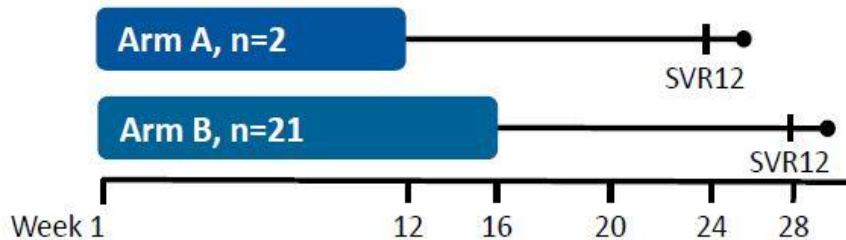
Общие принципы повторного лечения у пациентов с мутациями резистентности

- Сменить класс DAA
 - Включить в схему лечения софосбувир
 - Включить в схему лечения рибавирин
 - Увеличить продолжительность курса лечения (24 нед)
 - Применить комбинацию из трёх DAA разных классов
- 

Повторное лечение пациентов, потерпевших неудачу предшествующей терапии Глекапревиром/Пибрентасвиром (MAGELLAN-3)

Цель: оценить эффективность 12 и 16-нед курса **GLE/PIB+SOF+RBV** у пациентов с неудачей предшествующей терапии GLE/PIB

Study design:



Treatment arm	GT	Cirrhosis status	Prior NS5Ai and/or PI*
A	1, 2, 4, 5, 6	NC	No
B	3	Any	Any
B	Any	C	Any
B	Any	Any	Yes

Results:

- 30% cirrhosis, 26% failed PI and/or NS5Ai before GLE/PIB treatment failure, and 65% had ≥ 2 NS5A RASs at baseline
- One GT 1a cirrhotic patient with prior experience of SOF/LDV relapsed
- 100% (14/14) SVR12 in GT 3 patients
- No D/Cs and no DAA-related SAEs

Conclusion:

- Preliminary analysis shows retreatment with GLE/PIB + SOF + RBV yields a high SVR12 rate in HCV-infected patients who have experienced virological failure following GLE/PIB treatment

Efficacy of GLE/PIB + SOF + RBV



Рекомендации AASLD/IDSA и EASL для больных с декомпенсированным циррозом печени, повторное лечение

Для всех пациентов с HCV-инфекцией, которые имеют декомпенсированный цирроз

РЕКОМЕНДАЦИИ	РЕЙТИНГ
Пациентов с ВГС-инфекцией и декомпенсированным циррозом с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (класс В или С по Child-Turcotte-Pugh), следует направлять к опытному специалисту, в идеале - <u>в центр трансплантации печени.</u>	I, C

Для пациентов с декомпенсированным циррозом^а, ранее не ответивших на терапию с Софосбувиром или NS5A-ингибиторами

РЕКОМЕНДАЦИИ	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ	РЕЙТИНГ
СОФОСБУВИР (400 мг) / ВЕЛПАТАСВИР ^а (100 мг) + РИБАВИРИН (по массе тела) ^б	24 НЕДЕЛИ	II, C

^а Включая пациентов с циррозом классов В и С по СТР, ГЦК, которые могут или не могут быть кандидатами на трансплантацию печени

^б Низкая начальная доза рибавирина (600 мг/сут.) рекомендуется для пациентов с циррозом класса С по СТР

Заключение

- Все пациенты ХГС, как первичные, так и потерпевшие неудачу ПВТ, являются кандидатами на получение ПППД
- Безинтерфероновые варианты лечения существенно улучшили эффективность и безопасность ПВТ, однако часть проблем остается нерешенной
- Выбор терапии ХГС зависит от множества факторов, включающих: генотип вируса, стадию фиброза печени, наличия резистентных мутаций вируса, сопутствующие заболевания пациента и терапию этих заболеваний

Благодарю за внимание!



Станислав Жуковский. Лесное озеро (Золотая осень. Синяя вода). 1912.