



Рекомендации по лечению гепатита

Сергей Головин, 10.11.2018

ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

- Элиминация вирусных гепатитов к 2030 году:
 - **Снижение количества новых случаев на 90%**
 - **Снижение смертности на 65%**
- Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусным гепатитам, 2016 - 2021
- Конечные точки для измерения – [Глобальный отчет по гепатиту](#), апрель 2017 (ориентир – данные 2015 года)
- Фокус на ВГС и ВГВ – 96% всех смертей, связанных с вирусным гепатитом, во всем мире

КЛЮЧЕВЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

- Снижение количества новых случаев инфицирования на 90%
- Снижение смертности на 65%

Вакцинация против ВГВ

Профилактика ПМР ВГВ

Безопасность крови и инъекций

Предотвращение передачи ВГВ и ВГС через снижение вреда

Тестирование и лечение

Текущие протоколы лечения

- **Рекомендации ВОЗ по лечению гепатита С (июль 2018):**
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>
- **Рекомендации EASL по гепатиту С (2018):**
<http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/EASL%20Recommendations%20on%20Treatment%20of%20Hepatitis%20C%202018/English-report.pdf>
- **Рекомендации AASLD по гепатиту С (обновляется регулярно):** <https://www.hcvguidelines.org/>
- **Рекомендации AASLD по гепатиту В (2018):**
https://www.aasld.org/sites/default/files/HBVGuidance_Terrault_et_al-2018-Hepatology.pdf
- **Рекомендации EASL по лечению гепатита В (2017):** <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-2017-clinical-practice-guidelines-on-the-management-of-hepatitis-b-virus-infection>
- **Рекомендации ВОЗ по лечению гепатита В (2015):**
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1

Структура презентации

- Алгоритм скрининга и диагностики
- Кого лечить
- Когда лечить
- Какие препараты использовать



ВГВ – обзор

- Вирус гепатита В состоит из 7 белков (это будет важно знать позднее, для диагностики и определения стадии прогрессирования заболевания 😊):
 - **HBеAg** (ядерный «е»-антиген ВГВ)
 - **HBсAg** (ядерный «core» антиген ВГВ)
 - HBV Pol/RT (полимераза-обратная транскриптаза ВГВ)
 - PreS1/PreS2/**HBsAg** (большие, средние или малые поверхностные гликопротеины оболочки)
 - и HBx (х-антиген ВГВ)

ВГВ, обзор EASL 2017

- Классифицированы пять фаз **хронической инфекции ВГВ**:
 - (I) HBeAg-положительная хроническая инфекция,
 - (II) HBeAg-положительный хронический гепатит,
 - (III) HBeAg-отрицательная хроническая инфекция,
 - (IV) HBeAg-отрицательный хронический гепатит и
 - (V) HBsAg-отрицательная фаза.
- Учитываются следующие факторы:
 - присутствие HBeAg,
 - уровень ДНК ВГВ,
 - показатели аланин-аминотрансферазы (ALT) и, в конечном счете,
 - наличие или отсутствие воспаления печени

ВГВ – алгоритм скрининга (AASLD 2018)

TABLE 4. Interpretation of Screening Tests for HBV Infection

Screening Test Results

HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretation	Management	Vaccinate?
+	+	-	Chronic hepatitis B	Additional testing and management needed	No
-	+	+	Past HBV infection, resolved	No further management unless immunocompromised or undergoing chemotherapy or immunosuppressive therapy	No
-	+	-	Past HBV infection, resolved or false-positive	HBV DNA testing if immunocompromised patient	Yes, if not from area of intermediate or high endemicity
-	-	+	Immune	No further testing	No
-	-	-	Uninfected and not immune	No further testing	Yes



Training Academy

STEP-UP: Skills Training to Empower Patients



Вакцинирование против ВГВ, ААСLD 2018 – обзор

- Вакцины против ВГВ имеют хороший профиль безопасности и назначаются в виде 3-кратного введения через 0, 1 и 6 месяцев (с вакциной против гепатита А или без нее).
- Альтернативный график вакцинации: 4-кратное введение через 0, 7 и 21-30 дней с последующим введением еще одной дозировки через 12 месяцев. Эта схема может быть использована для комбинированной вакцинации взрослых против гепатита А и В (Twinrix).
- Недавно была одобрена вакцина для взрослых с 2-кратным введением через 0 и 1 месяц (HEPLISAV-B).

ВГВ, EASL 2017 – кого лечить

- Стандартными показаниями к лечению являются: уровень ДНК ВГВ > 2000 МЕ/мл, повышенная АЛТ и/или умеренное поражение печени
- Лечение должны получать все пациенты с циррозом и определяемой ДНК ВГВ
- Дополнительные показания:
 - Профилактика передачи от матери к ребенку у беременных женщин с высокой вирусной нагрузкой,
 - Профилактика реактивации ВГВ у пациентов, которым требуется иммуносупрессия или химиотерапия.

Обзор по лечению, EASL 2017

- Основная цель терапии пациентов с хроническим ВГВ – повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни
- Основным ожидаемым результатом всех текущих стратегий лечения является долгосрочная супрессия уровня ДНК ВГВ
- Важным ожидаемым результатом у пациентов с HBeAg-положительным хроническим ВГВ является индукция исчезновения HBeAg, с сероконверсией anti-Hbe или без нее, так как она часто представляет собой частичный иммунный контроль хронической инфекции ВГВ
- Исчезновение HBsAg, с сероконверсией anti-HBs или без нее, является оптимальным ожидаемым результатом

ВГВ – предпочтительные варианты лечения

- TDF
- TAF (новый препарат, в некоторых странах доступны генерики)
- Энтекавир
- PEG-IFN + RBV
- **Не рекомендованы** – ламивудин, адефовир, телбивудин



ВИЧ/ВГВ, EASL 2017

- Поскольку монотерапия TDF, TAF, а также ETV может вызывать мутации, приводящие к появлению ВИЧ с лекарственной устойчивостью, все HBsAg-позитивные пациенты должны проходить скрининг на ВИЧ перед применением этих препаратов для лечения ВГВ.
- Все ВИЧ-положительные пациенты с ко-инфекцией ВГВ должны начать антиретровирусную терапию (АРТ) независимо от количества клеток CD4
- Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ должны получать АРТ на основе TDF или TAF

ВГД/ВГВ, EASL 2017

- Текущим стандартом лечения пациентов с ко-инфекцией ВГД/ВГВ с компенсированным заболеванием печени является PegIFNa в течение минимум 48 недель
- Для лечения пациентов с ко-инфекцией ВГД/ВГВ, у которых продолжается репликация ДНК ВГВ, необходимо рассмотреть терапию НА.



ВГС/ВГВ, EASL 2017

- Все пациенты с хроническим ВГВ должны пройти скрининг на ВГС, а также другие вирусы, переносимые кровью.
- Лечение ВГС противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) могут вызвать реактивацию ВГВ. Пациенты, отвечающие стандартным критериям лечения ВГВ, должны получать терапию НА.



ВГВ: вопросы, которые требуют решения

- Когда начинать противовирусную терапию у пациентов с HBeAg-положительной хронической инфекцией ВГВ
- Правила прекращения лечения для HBeAg-отрицательных пациентов, получавших НА
- Критерии повторного лечения после прекращения НА
- Как ускорить снижение HBsAg у пациентов, длительно получавших НА?
- Лучшие конечные точки или предикторы устойчивого ответа на лечение пациентов с помощью PegIFNa, возникающие в ходе лечения
- Определение остаточного риска ГЦК у пациентов на длительной терапии НА и влияния на эпиднадзор
- Неудовлетворенные потребности: новые методы лечения с конечной продолжительностью и высокими показателями излечения
- Что является определением излечения ВГВ? Определение новых конечных точек
- Биомаркеры для излечения инфекции и излечения заболеваний печени

Лечение ВГС, обзор

- Рекомендации ВОЗ: следует предлагать лечение всем людям с диагнозом ВГС в возрасте от 12 лет и старше, независимо от стадии заболевания.
- Для лечения пациентов с хронической инфекцией ВГС от 18 лет и старше ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные схемы с ПППД.
- Для лечения подростков с хронической инфекцией ВГС в возрасте 12–17 лет или с весом от 35 кг ВОЗ рекомендует:
 - Софосбувир/ледипасвир, 12 недель – для генотипов 1, 4, 5 и 6
 - Софосбувир/рибавирин, 12 недель – для генотипа 2
 - Софосбувир/рибавирин, 24 недели – для генотипа 3.
- Для детей младше 12 лет с хроническим ВГС ВОЗ рекомендует:
 - Отложить лечение, пока ребенку не исполнится 12 лет
 - Схемы на основе интерферона больше не рекомендованы к использованию

Краткая версия протоколов ВОЗ по ВГС, английский язык:

<https://www.amfar.org/guidelines/>

Пангенотипные схемы первого ряда для лечения ВГС

- Софосбувир + даклатасвир (есть генерики, а также комбинированный препарат)
- Софосбувир/велпатасвир (есть генерики)
- Глекапревир/пибрентасвир (генериков пока нет)



ВОЗ, ВГС, 2018 – клинические аспекты

- Использование пантенотипных схем устраняет необходимость генотипирования до начала лечения.
- В условиях ограниченных ресурсов ВОЗ рекомендует проводить оценку фиброза печени с использованием неинвазивных тестов (например, оценка индекса аспартата/тромбоцитов (APRI) или тест FIB-4, см. текущие рекомендации, стр. xvii). Это помогает определить до начала лечения, есть ли цирроз.
- Есть несколько противопоказаний к использованию пангенотипных ПППД вместе с другими лекарствами.
- ПППД хорошо переносятся и имеют незначительные побочные эффекты. Таким образом, частота рутинного лабораторного контроля токсичности может быть ограничена анализом крови в начале и в конце лечения.
- После завершения лечения ПППД для определения результатов лечения используется устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель после окончания лечения

ВОЗ 2018, ВГС/ВИЧ

- Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС имеют повышенный риск развития фиброза. С момента публикации рекомендаций ВОЗ в 2014 году они включены в перечень пациентов, которым лечение показано в приоритетном порядке.
- При лечении ВГС необходимо учитывать взаимодействие противовирусных и антиретровирусных препаратов.



ВОЗ 2018, упрощение предоставления услуг при ВГС

1. **Комплексное планирование по элиминации ВГС** на национальном уровне;
2. Простые и стандартизированные алгоритмы при континууме услуг;
3. Интеграция тестирования, предоставления услуг и лечения гепатита С с другими сервисами;
4. Стратегии по усилению связи тестирования и предоставления услуг, лечения и профилактики;
5. **Децентрализация сервисов** с разделением функций;
6. **Вовлечение сообщества и поддержка «равный-равному»** для снижения стигмы и дискриминации и охвата уязвимых и незащищенных групп;
7. Эффективное управление закупками и поставками лекарственных средств и диагностики;
8. Системы данных для контроля качества предоставления услуг и каскада лечения.

ВОЗ 2018, ВГС, особые группы населения

- Люди, употребляющие инъекционные наркотики [ЛУИН]
- Заключенные или люди, находящиеся в других закрытых учреждениях,
- Мужчины, практикующие секс с мужчинами,
- Секс-работники
- Коренное население

Эти группы нуждаются в особых подходах общественного здравоохранения из-за одного или нескольких факторов, указанных ниже:

- Высокая заболеваемость,
- Высокая распространенность,
- Стигма,
- Дискриминация,
- Криминализация или уязвимое положение, и
- Затрудненный доступ к сервисам.



ПРИМЕРЫ ИЗ СТРАН?



Полезные ссылки:

- [Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусным гепатитам](#), 2016
- [Декларация Глобального Саммита по гепатитам](#), Сан-Паулу, ноябрь 2017
- [Рекомендации](#) AASLD (обновляется при необходимости)
- [Отчет по исследованию Hep-CORE](#), 2017
- Исследование по эффективности генериков, [Journal of Virus Eradication](#)