



3-й Межрегиональный научно-практический симпозиум
«ВИЧ-медицина и фармакоэкономика»
19 февраля 2015 года



Где, как и чем лечить коинфекцию в России: HIV / HCV

В.В. Рассохин, С.И. Дворак, С.Ю. Романова, П.Н. Федоров

Санкт-Петербург, 2015

ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С - социально значимые заболевания, представляющие опасность для окружающих

Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715

"Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих"

С изменениями и дополнениями от 13 июля 2012 г.

Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих

Перечень социально-значимых заболеваний

Код заболеваний по МКБ-10*	Наименование заболеваний
1. A 15 - A 19	туберкулез
2. A 50 - A 64	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
3. B 16; B 18.0; B 18.1	гепатит В
4. B 17.1; B 18.2	гепатит С
5. B 20 - B 24	болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
6. C 00 - C 97	злокачественные новообразования
7. E 10 - E 14	сахарный диабет
8. F 00 - F 99	психические расстройства и расстройства поведения
9. I 10 - I 13.9	болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

Код заболеваний по МКБ-10*	Наименование заболеваний
1. B 20 - B 24	болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
2. A 90 - A 99	вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки
3. B 65 - B 83	гельминтозы
4. B 16; B 18.0; B 18.1	гепатит В
5. B 17.1; B 18.2	гепатит С
6. A 36	дифтерия
7. A 50 - A 64	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
8. A 30	лепра
9. B 50 - B 54	малярия
10. B 85 - B 89	педикулез, акариаз и другие инфекации
11. A 24	сап и мелиоидоз
12. A 22	сибирская язва
13. A 15 - A 19	туберкулез
14. A 00	холера
15. A 20	чума

Актуальность проблемы

- Наиболее частым сопутствующим заболеванием у ВИЧ+ пациентов в связи с общими путями передачи являются хронические вирусные гепатиты, в первую очередь ХГС
 - На начало 2014 года 19291(76%) пациентов, находящихся на ДУ в Центре СПИД, имели ВИЧ-инфекцию в сочетании с гепатитом В и С, из них с гепатитом С - 13353 чел. (ф.61)
- Коинфекция ВИЧ/ХВГ характерна быстрой прогрессией хронического вирусного гепатита до стадии цирроза: 15-25% у данной категории пациентов за 10-15 лет по сравнению с 2-6% у ВИЧ-негативных пациентов за тот же период времени

Актуальность проблемы

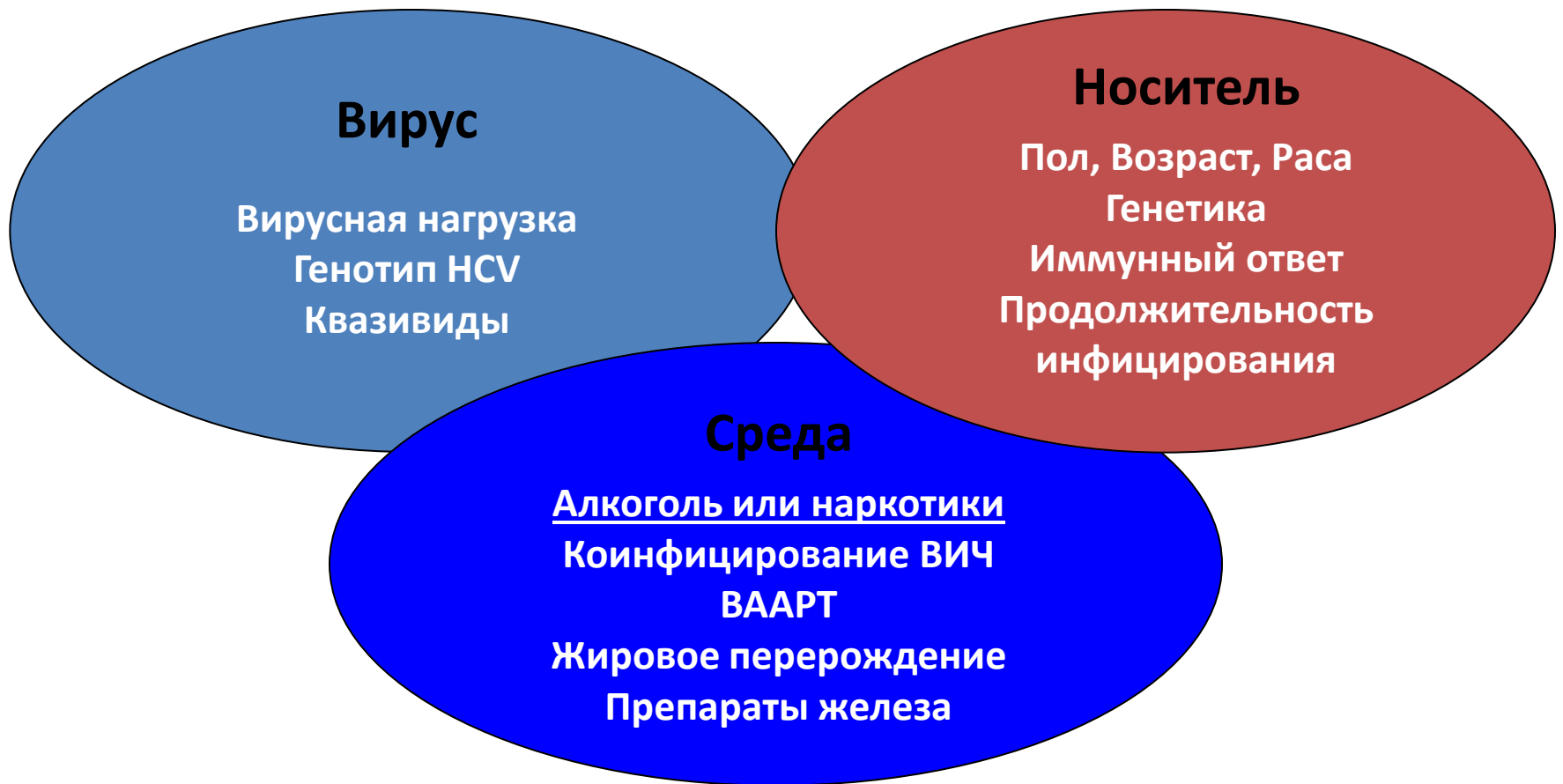
- Из 647 ВИЧ-инфицированных больных умерших в 2010-2013 гг., принимавших ВААРТ, на начало ВААРТ вирусные гепатиты В и С были диагностированы у 54,1% (350 чел), в том числе в нозологической структуре **гепатит С составлял 99,4%** (n=348)
 - В 2010-2013 гг. в структуре причин смерти у больных, получавших ВААРТ и компенсированных по основному заболеванию, у 5,4% пациентов причиной смерти явились декомпенсированный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома
 - **В структуре причин смерти, клинически не связанных с ВИЧ-инфекцией, патология печени занимала 3-е место (22,6%) после ССЗ и внешних причин (передозировка наркотических средств, насильственная смерть, суицид, автотравма и др.), в том числе 95% были обусловлены парентеральными гепатитами В и С**
 - Анализ выживаемости больных, получавших ВААРТ (без пропусков в лечении – причиной смерти у пациентов с максимальным периодом дожития (17,5 лет) является вирусная патология печени (90%)

***Таким образом,
мы имеем не моноэпидемию ВИЧ-
инфекции, а эпидемию коинфекции:
ВИЧ в сочетании с вирусными
гепатитами В и С***

Системное влияние ВГС-инфекции на здравоохранение



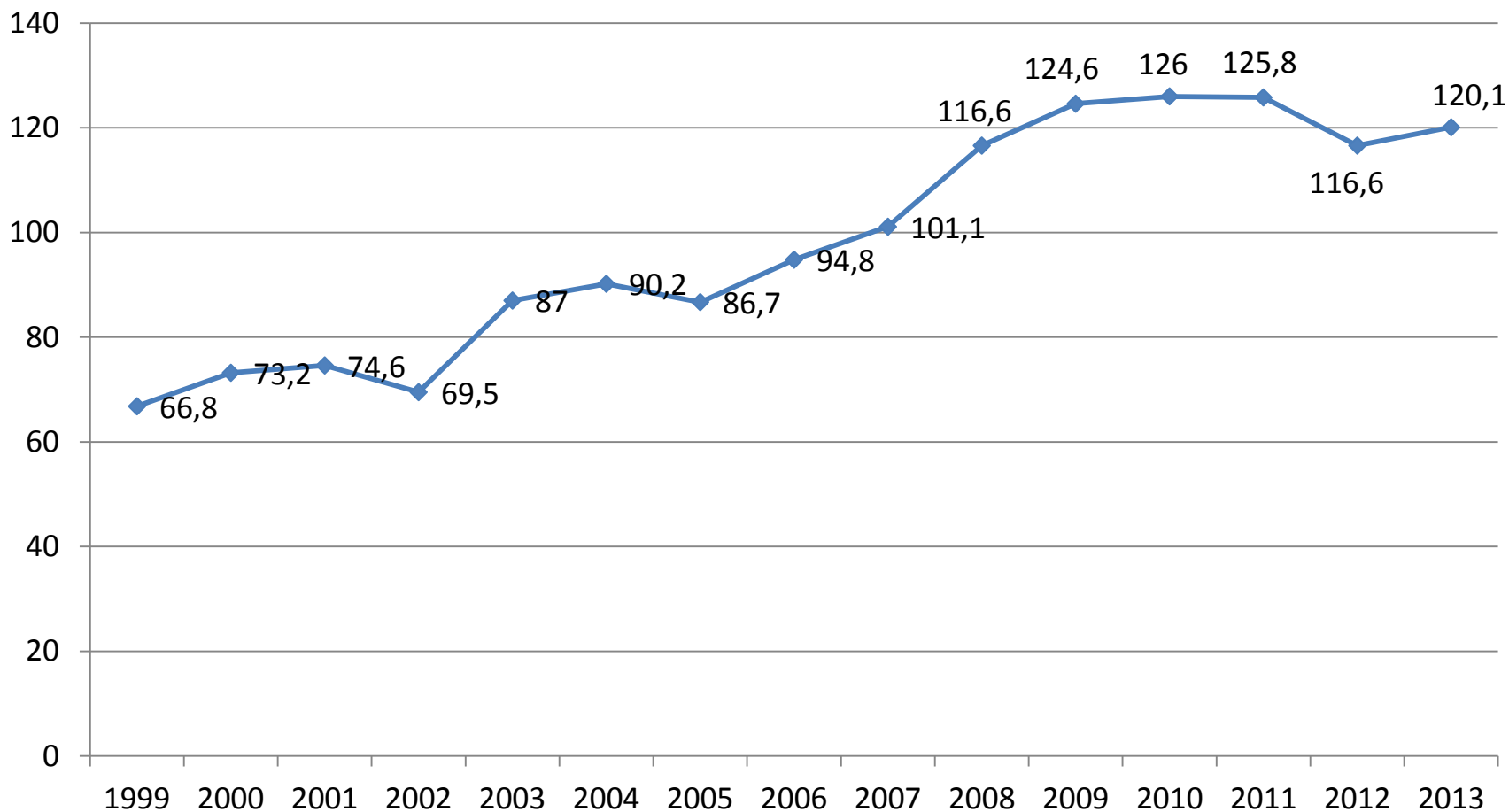
Факторы, которые могут повлиять на исход гепатита С



Группы населения, рекомендуемые для исследования на ВГС

- ПИНЫ в недавнем прошлом/в прошлом — даже при однократной инъекции
- Группы с высокой распространенностью HCV
 - ВИЧ-инфицированные лица
 - Больные гемофилией, проходившие лечение концентратами факторов свертывания крови до 1987 г.
 - Пациенты, получающие гемодиализ
 - Пациенты с необъяснимыми отклонениями значений аминотрансферазы
- Пациенты, получившие переливание крови или трансплантацию до 07.1992 г.
- Дети HCV-инфицированных матерей
- Медицинский персонал из сфер здравоохранения, общественной безопасности и экстренной медицинской помощи после повреждения иглами или контакта слизистой с HCV-инфицированной кровью
- Текущие половые партнеры HCV-инфицированных лиц
- Лица, использовавшие запрещенные наркотики не инъекционным путем


Заболееваемость хроническим вирусным гепатитом С в Санкт-Петербурге, 1999-2013 гг.



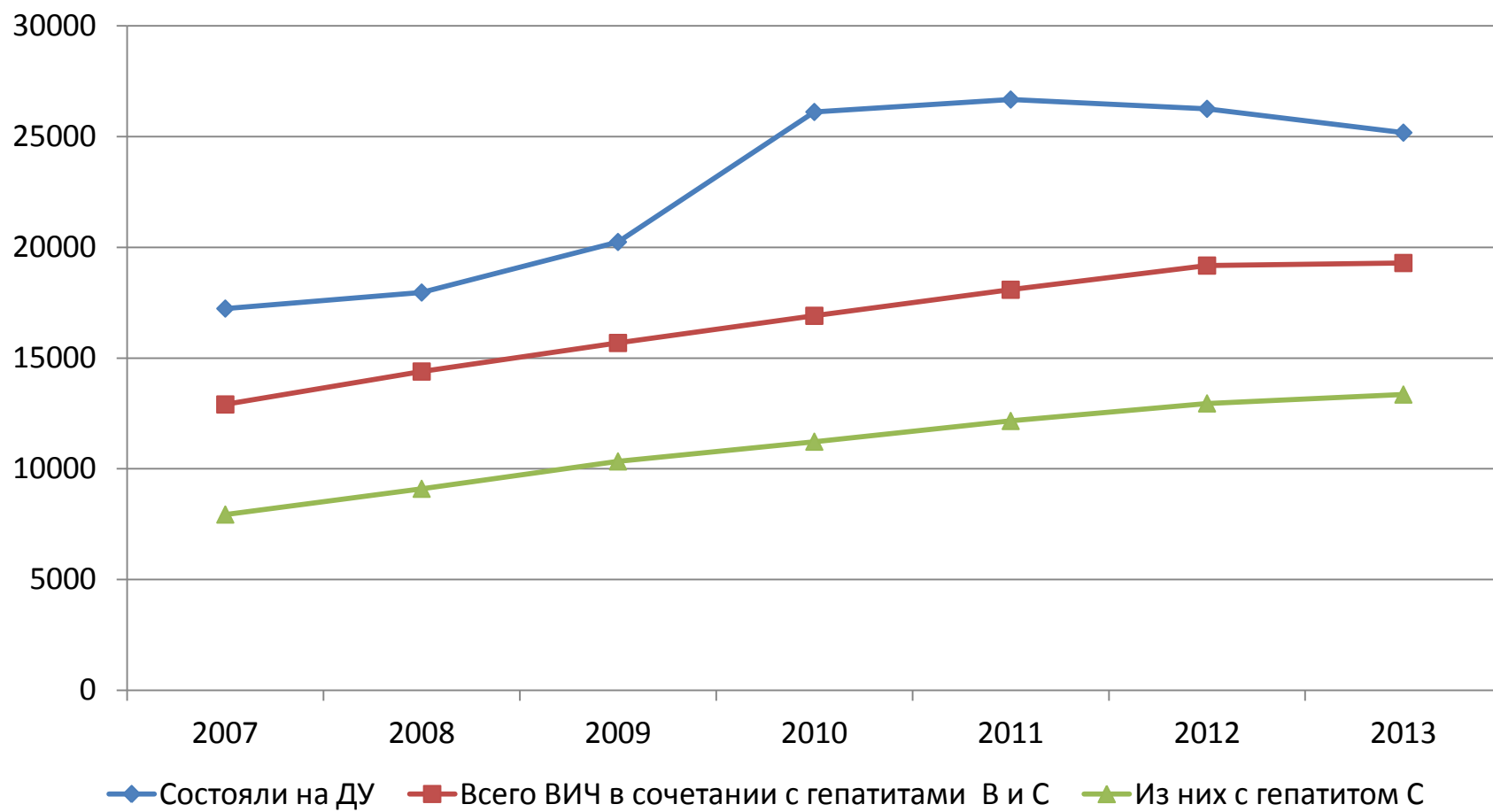
Данные Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу

ВААРТ и ПВТ в Санкт-Петербурге, 2006-2014 гг.

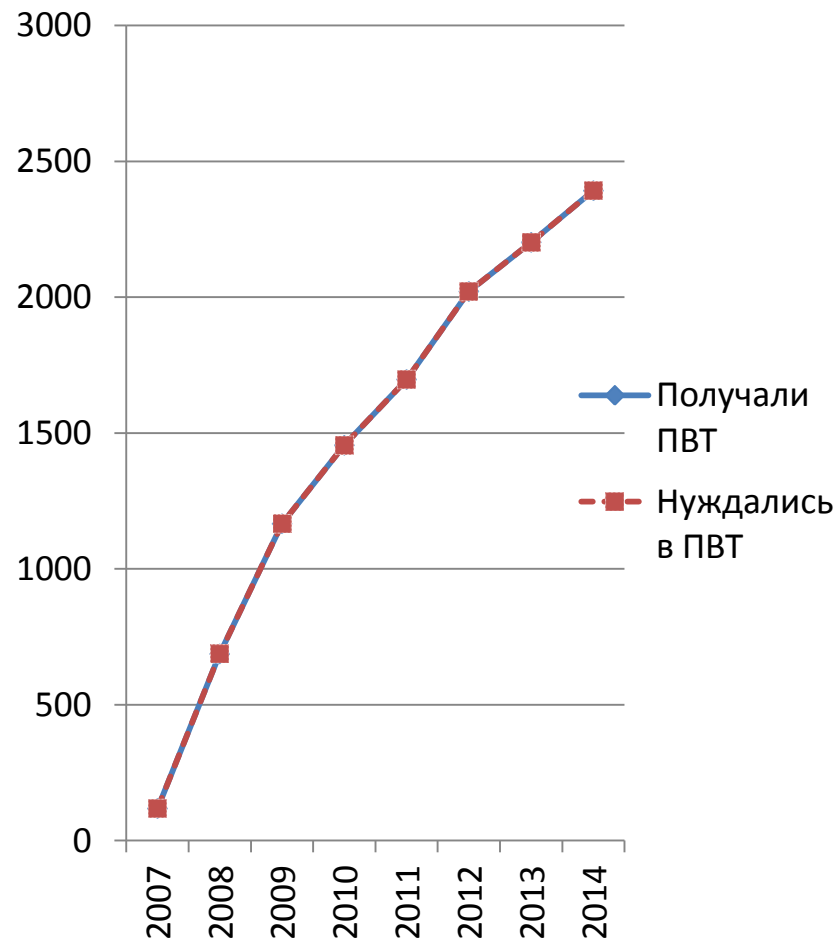
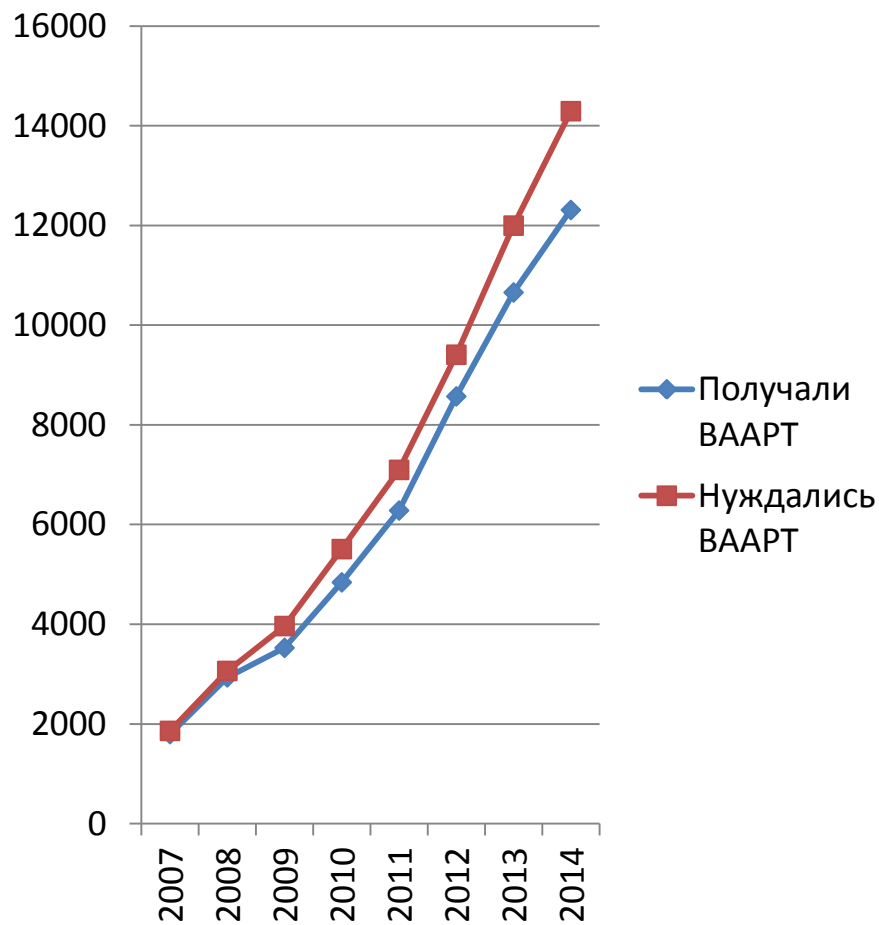
(по материалам отчетов)

Показатель / год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ВААРТ, суммарно	1795	2934	3526	4840	6281	8571	10656	12311
Нуждались в ВААРТ	1860	3063	3964	5507	7097	9407	11997	14293
Начали получать ВААРТ	756	1067	993	1506	1783	2776	2720	2165
<i>Нуждались в ПВТ ???</i>								
Получали ПВТ	118	687	1166	1455	1697	2021	2202	2392
Начали получать ПВТ	118	559	479	289	242	324	181	190
Состояли на ДУ	17235	17958	202241	26110	26670	26252	25176	27500
Всего ВИЧ в сочетании с гепатитами В и С	12905	14392	15681	16907	18084	19175	19291	19340
Из них с гепатитом С	7936	9099	10334	11226	12161	12952	13353	13433

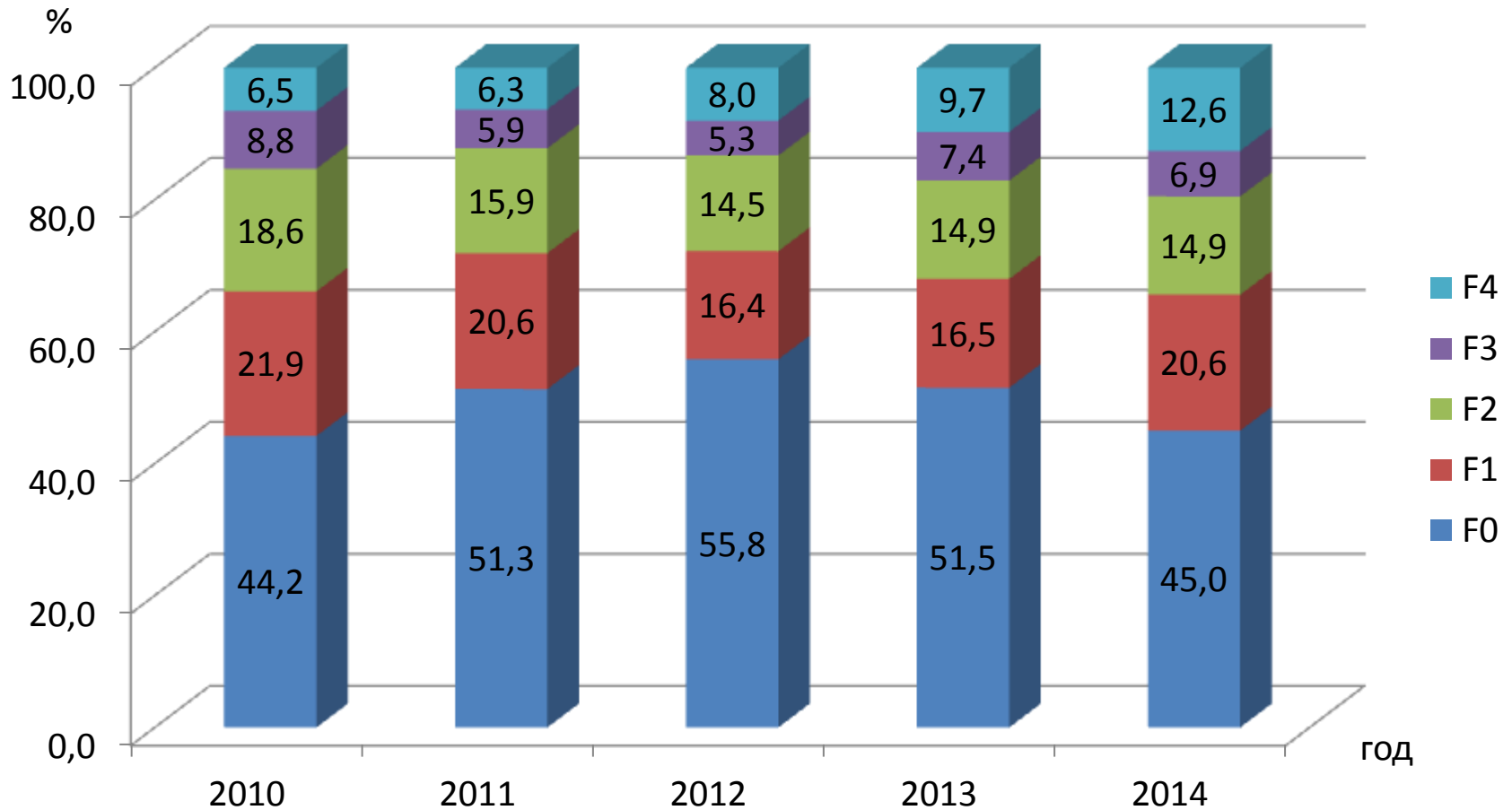
Количество больных с ВИЧ-инфекцией, состоящих на ДУ, в т.ч. в сочетании с гепатитами В и С (п) (ф.61)



ВААРТ и ПВТ у больных с ВИЧ и коинфекцией ВИЧ/ВГС, 2007-2014 гг.



Степень фиброза печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (данные фиброэластометрии) (n=2379)



(Федоров П.Н., 2014)

Распределение генотипов вирусного гепатита С у больных с ВИЧ/ВГС в Санкт-Петербурге: 1в – 50%, 3 – 45%, 2 – 5%

Рекомендации AASLD/IDSA: Когда начинать лечение HCV при коинфекции ВИЧ

- Лечение пациентов с хронической HCV-инфекцией
- Преимущественное лечение пациентов с коинфекцией и высоким риском развития «печеночных осложнений», независимо от стадии фиброза
- Лечение пациентов с высоким риском передачи HCV другим может уменьшить распространенность HCV-инфекции, включая MSM с высоко рискованным сексуальным поведением, активных ПИН

Лечение пациентов с ВИЧ/ВГС 1gt в зависимости от степени фиброза

	Наивные	Рецидив	Нет ответа
F0-F1	Индивидуально	Индивидуально Тройная терапия	Можно отложить
F2-F3	Тройная терапия	Тройная терапия	Можно отложить
F4	Тройная терапия	Тройная терапия	Возможна тройная терапия (на индивидуальной основе)

Лечение пациентов с впервые выявленным ВГС 1gt при ВИЧ-инфекции в зависимости от степени фиброза

Впервые выявленный хронический HCV 1gt

Проведение эластометрии и/или определение маркеров сыворотки крови и/или биопсия печени

F0-F1

F2-F3

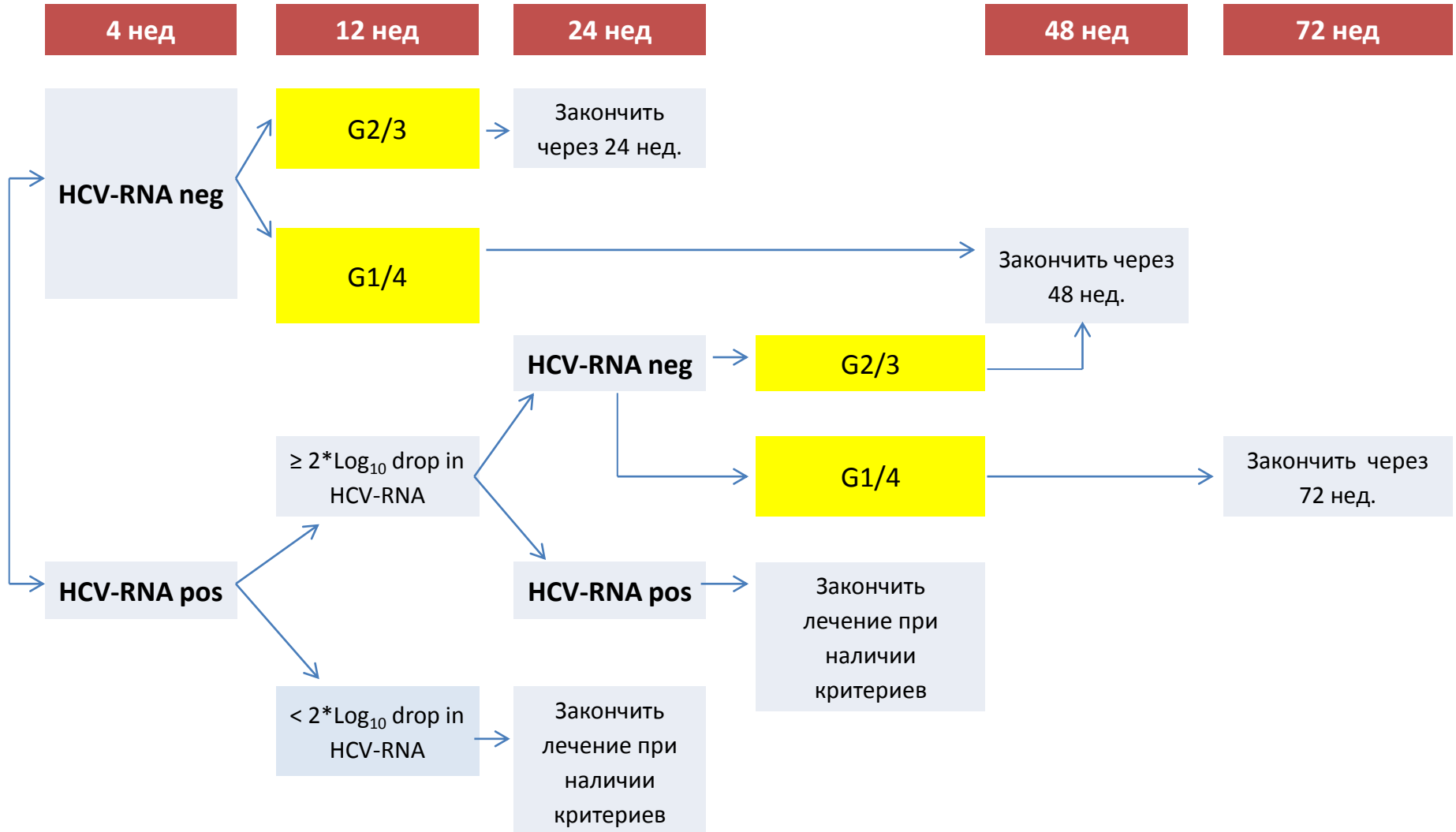
F4

В основном терапию можно отложить

Терапия с Пег-ИНФ-РБВ и ИП HCV

Терапия с Пег-ИНФ-РБВ и ИП HCV при компенсации процесса. Лечение должно проводиться в специализированном стационаре

Предлагаемая оптимальная продолжительность двойной терапии гепатита С у лиц с хронической ВГС / ВИЧ-инфекцией, которым не проводится тройная терапия, включающая препараты прямого действия



Сочетание ВААРТ и ПВТ в действительности

ВИЧ / ВГС

```
graph TD; A[ВИЧ / ВГС] --> B[Лечение HCV+ / Лечение HIV- (25%)]; A --> C[Лечение HCV+ / Лечение HIV+ (55%)]; A --> D[Лечение HCV- / Лечение HIV+ (20%)]
```

Лечение HCV+
Лечение HIV- (25%)

Лечение HCV+
Лечение HIV+ (55%)

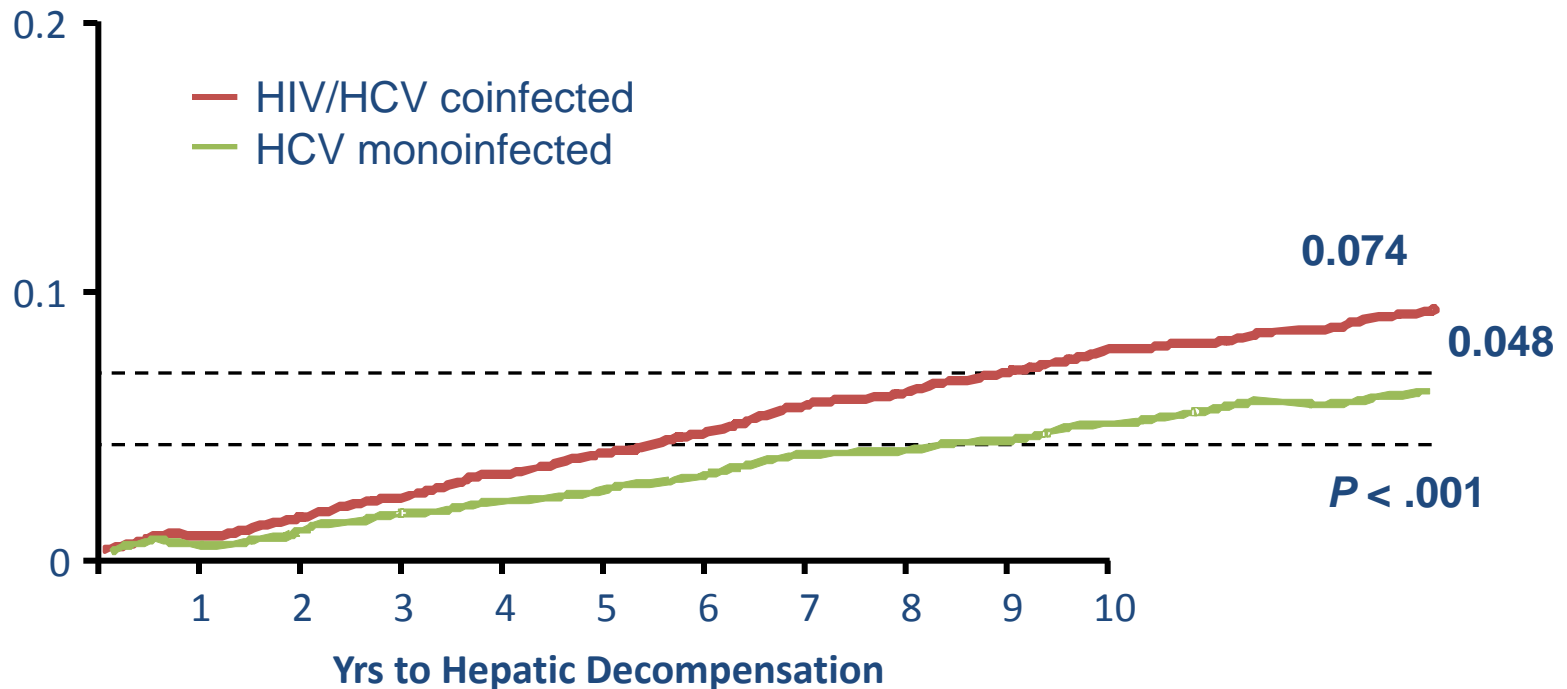
Лечение HCV-
Лечение HIV+ (20%)

В чем состоит риск при отсрочке терапии у пациентов с ВГС при коинфекции с ВИЧ

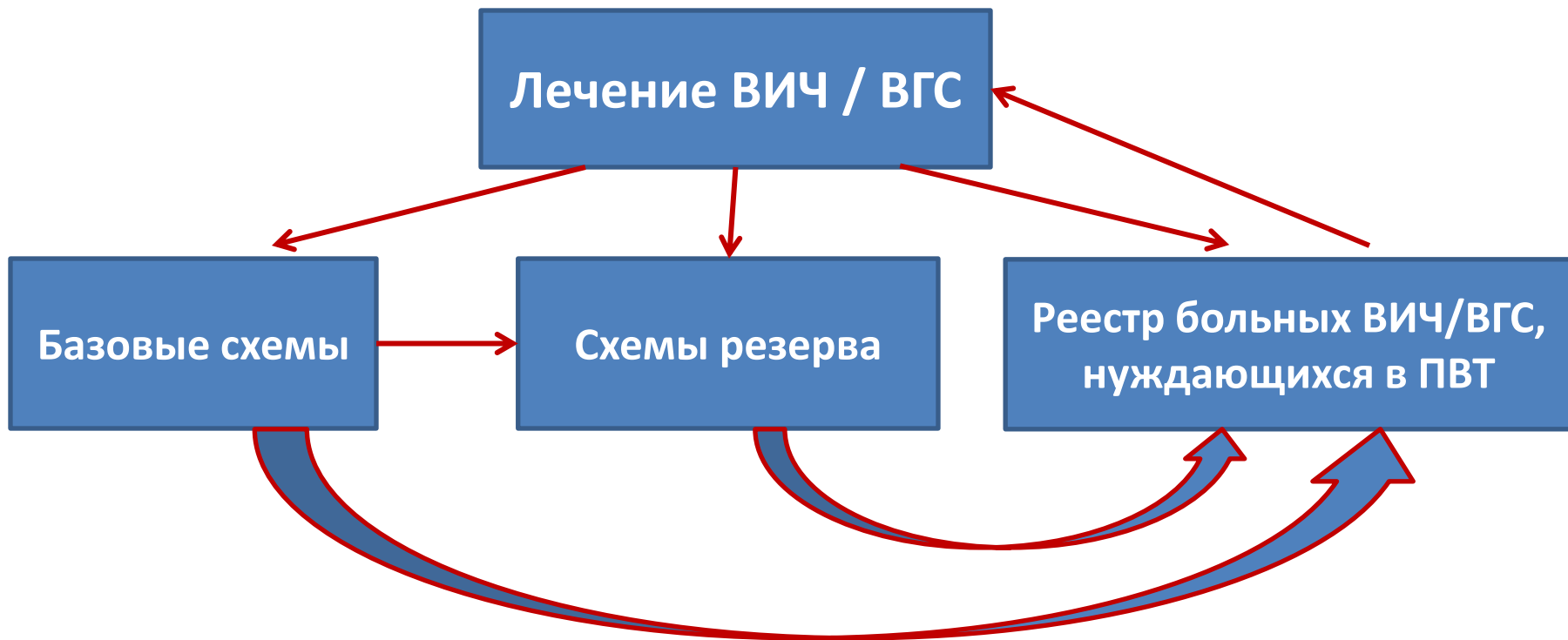
- Ускоренные темпы прогрессирования ВГС, связанные с нарастанием фиброза печени при увеличении иммунного дефицита^[19-22]
 - Прогрессирование до цирроза в 3 раза выше при сравнении с моноинфекцией ВГС^[20]
 - Относительный риск декомпенсации функции печени в 6 раз при сравнении с моноинфекцией ВГС^[21]
- Коинфицированные пациенты имеют ограниченный доступ к трансплантации печени и более низкое выживание при сравнении с моноинфекцией ВГС

ВИЧ/ВГС vs моноинфекция ВГС: кумулятивная встречаемость декомпенсации функции печени

- 10-летний риск декомпенсации функции печени на 83% выше при сравнении с моноинфекцией
 - Adjusted HR 1.83 (95% CI: 1.54-2.18)



Что должен учитывать лечащий врач при назначении ВААРТ и ПВТ на практике



Факторы, влияющие на принятие решения о тактике лечения пациента с коинфекцией

Какие схемы лечения доступны для пациента

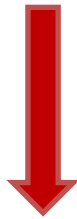
Какова вероятность достижения эффекта от доступного лечения

Каковы риски осложнений / смерти от отсрочки лечения



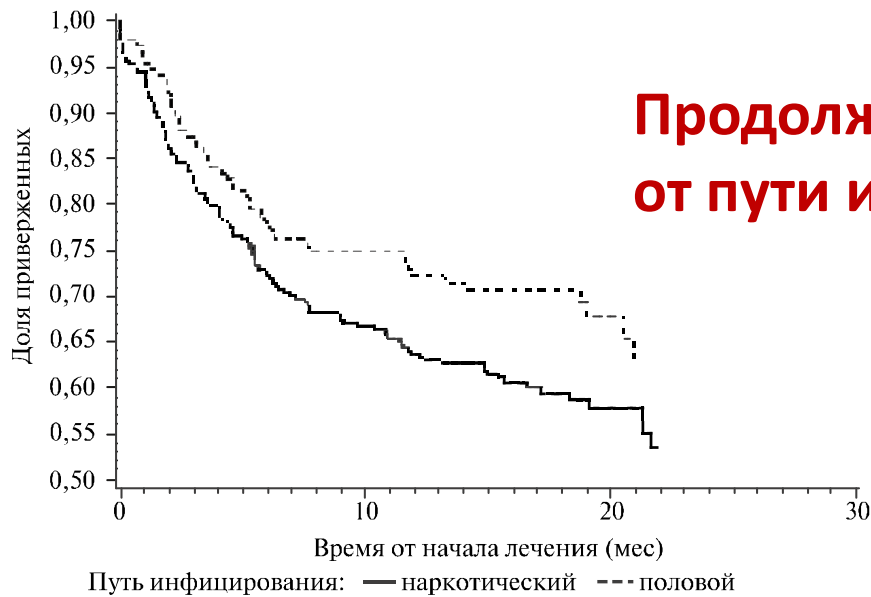
Какова потенциальная польза от будущих препаратов

Какова мотивация (приверженность) пациента к лечению



Продолжительность ВААРТ в зависимости от пути инфицирования

Дольше препараты принимали пациенты с половым (гетеросексуальным и гомосексуальным) путем заражения ВИЧ



- Наиболее короткий период приема ВААРТ - у лиц с наркотическим и неустановленным путем инфицирования.
- Наиболее достоверные различия выявлены между лицами с половым (гетеросексуальным) и парентеральным путем заражения ($p=0,04$).
- При коинфекции ВИЧ/ХВГ ($n=238$) ВААРТ прекратили 101 (42,4%) человек, продолжали лечение – 57,6%. Без ХВГ продолжали ВААРТ – 65,3% ($p=0,057$).
- Лица с ХВГ быстрее прекращали терапию, чем без него ($p=0,008$) (метод Каплана-Мейера)

В Центре СПИД проведено кросс-секционное исследование по выявлению барьеров, влияющих на приверженность к лечению у 128 пациентов, самостоятельно прекративших ВААРТ первой линии (ноябрь 2014 г.)

- Проанализированы 128 амбулаторных карт пациентов. В данной группе мужчины составляли 57,0% (n=73), женщины 43,0% (n=55), средний возраст на начало ВААРТ составил 33,5 года.
- Возобновили лечение после определенного времени на момент исследования (ноябрь 2014 г.) 117 пациентов. Период до возобновления терапии составлял от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем - 12 мес.

Медико-социальная характеристика пациентов с ВИЧ, прервавших ВААРТ (n=128)

Характеристика	n	%
Пол, возраст		
Мужчины	73	57
Женщины	55	43
20-29 лет	42	32,8
30-39 лет	69	53,9
40-49 лет	8	6,3
50 лет и старше	9	7
Средний возраст на начало ВААРТ	33,5	
Образование		
Неполное среднее, среднее, среднее специальное	86	67,2
Неполное высшее, высшее	17	13,3
Нет данных	25	19,5
Путь инфицирования		
Парентеральный (инъекционное потребление наркотиков)	86	67,2
Половой (гетеросексуальный)	36	28,1
Гомосексуальный	3	2,3
Не установлен	3	2,3

Медико-социальная характеристика пациентов с ВИЧ, прервавших ВААРТ (n=128)

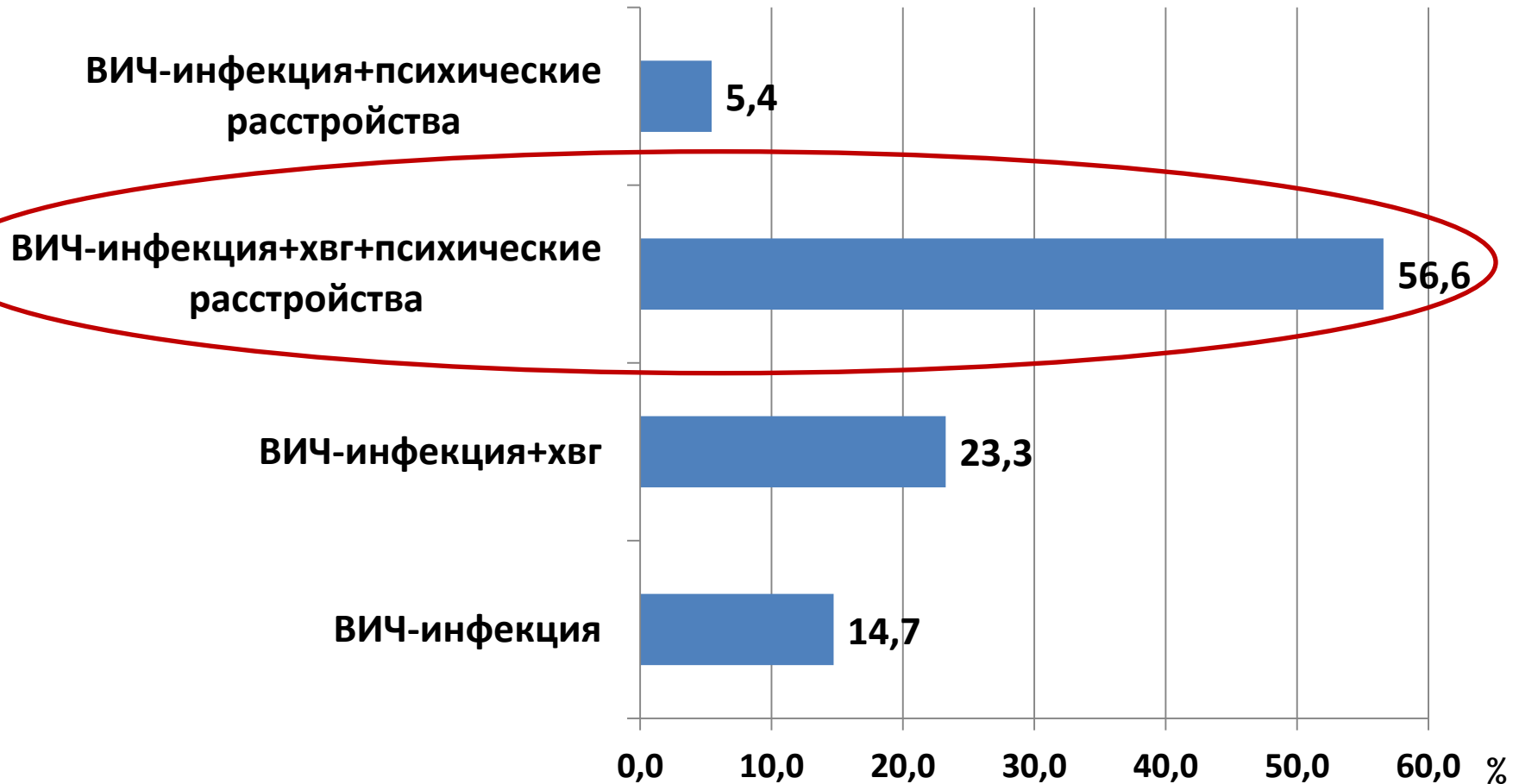
Диагноз ВИЧ-инфекции установлен (годы)	n	%	Парентеральный путь заражения		ВИЧ/ ХВГ	
			n	%	n	%
1996-2004	51	39,8	40	78,4	45	88,2
2005-2010	58	45,3	38	65,5	44	75,9
2011-2014	19	14,8	8	42,1	13	68,4
Начало ВААРТ (годы)						
	n	%	Возраст на начало ВААРТ, лет			
2004-2010	33	25,8	31,8			
2011-2014	95	74,2	34,1			

CD4 перед началом ВААРТ, кл/мкл	183	
Стадия СПИД	17	13,3%
ХВГС	78	60,9
ХВГВ+С	24	18,8

ВИЧ-инфекция коморбидна со многими инфекционными и психическими заболеваниями

- В группе наличие коинфекции ВИЧ/ХВГ было выявлено у 78,1% (n=100)
- Вместе с тем, у 39 больных, которые отрицали употребление наркотиков внутривенно (с гетеро- и гомосексуальным путем передачи ВИЧ), сопутствующий ХВГС был выявлен у 15 человек, ХВГС+В – у 1 пациента (38,5%)
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией сопутствующие психические расстройства и расстройства поведения определялись у 60,2% (n=77)
- У некоторых пациентов были диагностированы более 1 нозологической формы, в связи с этим количество заболеваний и патологических состояний составило 98

Коморбидность у пациентов с ВИЧ-инфекцией, прервавших первый режим ВААРТ (n=128)



*Примечание: психиатрические диагнозы включают расстройства, злоупотребления психоактивными веществами и др. (без ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений)

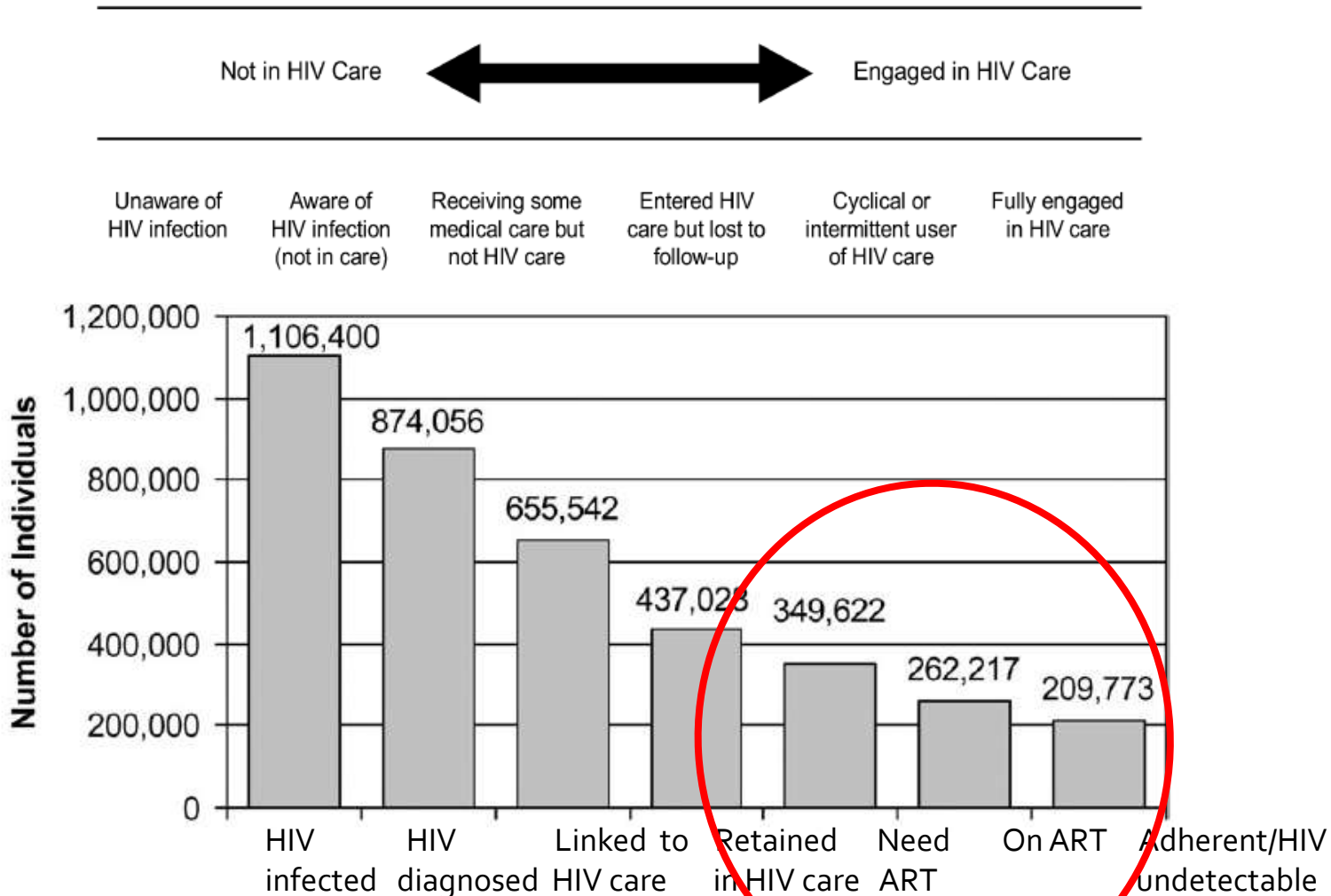
Психические расстройства и расстройства поведения, установленные на начало ВААРТ у пациентов с ВИЧ, самостоятельно прервавших первый режим лечения (n=77; 60,2%)

У некоторых пациентов были диагностированы более 1 нозологической формы расстройств, в связи с этим количество заболеваний и патологических состояний составило 98

Нозологическая форма по МКБ-10	Количество диагнозов	%
F11 – Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов, синдром зависимости	48	47,1
F10 – Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости	28	27,5
F19 – Употребление двух и более психоактивных веществ	14	13,7
F00-F09 – Органические, включая симптоматические психические расстройства	6	5,9
F15 – Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других психостимуляторов	4	3,9
F20 – Шизофрения	1	1,0
F43 – Острая реакция на стресс, расстройства адаптации	1	1,0
Всего	98	100,0

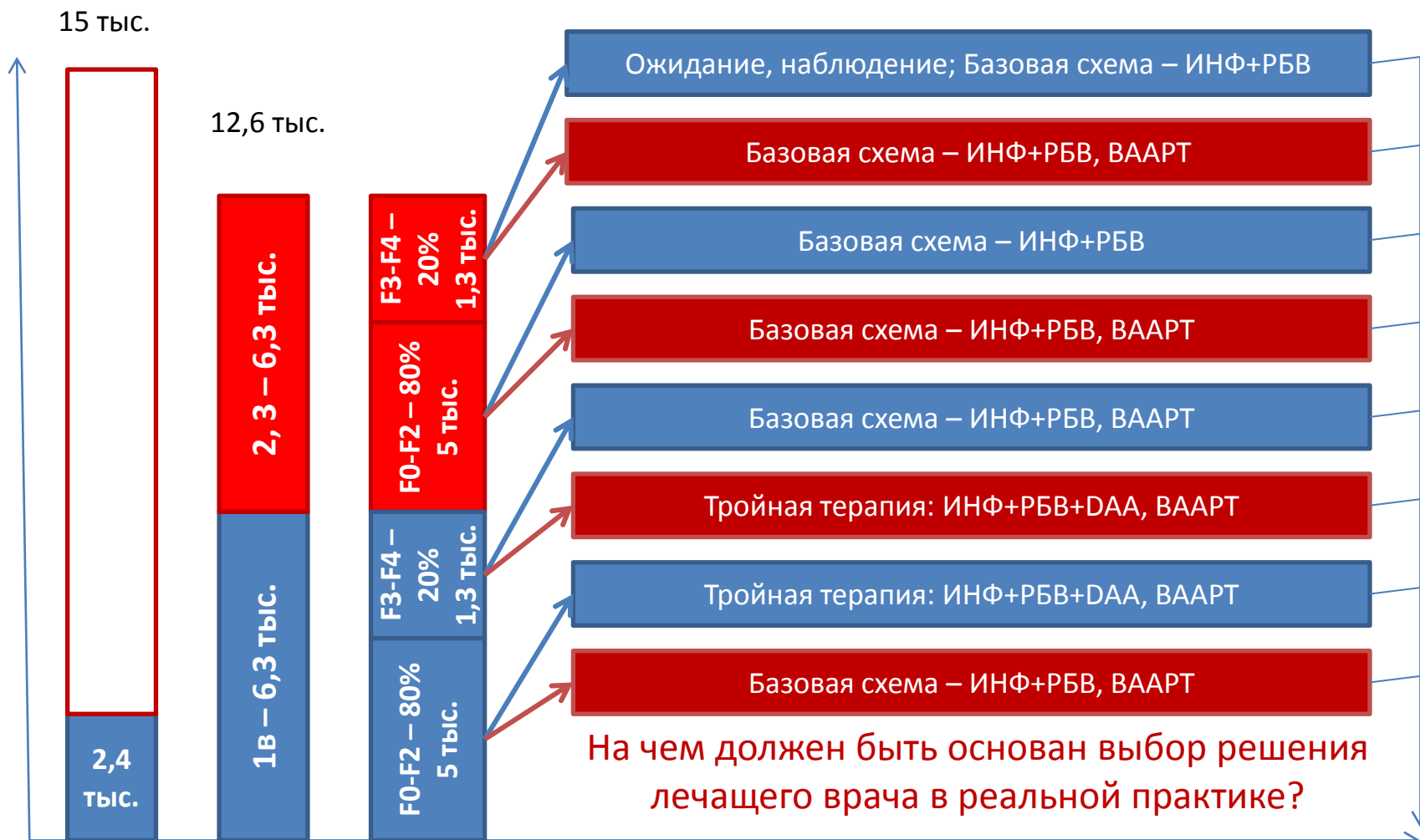
Spectrum of engagement in HIV care

At the end of 2006, 1.1 million adults and adolescents were living with HIV infection in the US, with 21% estimated to be unaware of their HIV infection



■ Successful HIV treatment requires sustained engagement in HIV care

Расчет потребности в ПВТ ХВГС при коинфекции с ВИЧ-инфекцией



Формирование листа ожидания ПВТ
(1000 пациентов)

Межлекарственные взаимодействия АРВТ и ПВТ

ARV	Simeprevir	Sofosbuvir
DTG	No interaction expected	No interaction expected
RAL	Use standard doses	Use standard doses
EFV	Do not coadminister	Use standard doses
DLV, ETR, NVP	Do not coadminister	Use standard doses
RPV	Use standard doses	Use standard doses
Any PI	Do not coadminister	
DRV/RTV	Do not coadminister	Use standard doses
RTV	Do not coadminister	Use standard doses
TPV/RTV	Do not coadminister	Do not coadminister
TDF	Use standard doses	Use standard doses
COBI	Do not coadminister	Use standard doses

63. Sofosbuvir [package insert]. 64. Simeprevir [package insert]. 65. Kirby B, et al. AASLD 2012. Abstract 1877. 66. Ouwerkerk-Mahadevan S, et al. IDSA 2012. Abstract 49.

Таким образом,

❑ Необходимо создать систему формализованного назначения ПВТ при коинфекции ВИЧ/ХВГС, что позволит эффективно планировать ресурсы. *Перспектива – Региональная (Федеральная) программа*

❑ **Своевременное** назначение ПВТ снизит риск и скорость прогрессирования фиброза печени, риск развития тяжелых осложнений и ранней смертности при коинфекции

❑ **Обязательное** раннее назначение ВААРТ позволит сдерживать нарастание иммуносупрессии, прогрессирование ВИЧ-инфекции, скорость развития терминальных форм ХВГ

❑ **Актуально** формировать обоснованный лист ожидания ПВТ, основанный на реальных критериях

❑ Высокая частота коинфицирования ВИЧ/ХВГС определяет необходимость оптимизации реестра пациентов, привлечения к ведению пациентов широкого круга подготовленных специалистов



Благодарю за внимание!

