



Отдаленные результаты эрадикации вируса гепатита С: что нам уже известно?

д.м.н. Винницкая Е.

02. 03. 2017 г.

43-я сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии «От традиций к инновациям»

Естественное течение инфекции HCV*



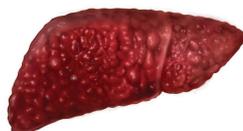
**Острая стадия
инфекции****

**Клиренс
РНК ВГС
15%–25%**



**Хроническая
инфекция
75%–85%**

- *Хронический гепатит*
- *Фиброз*
- *Потенциальные системные проявления*

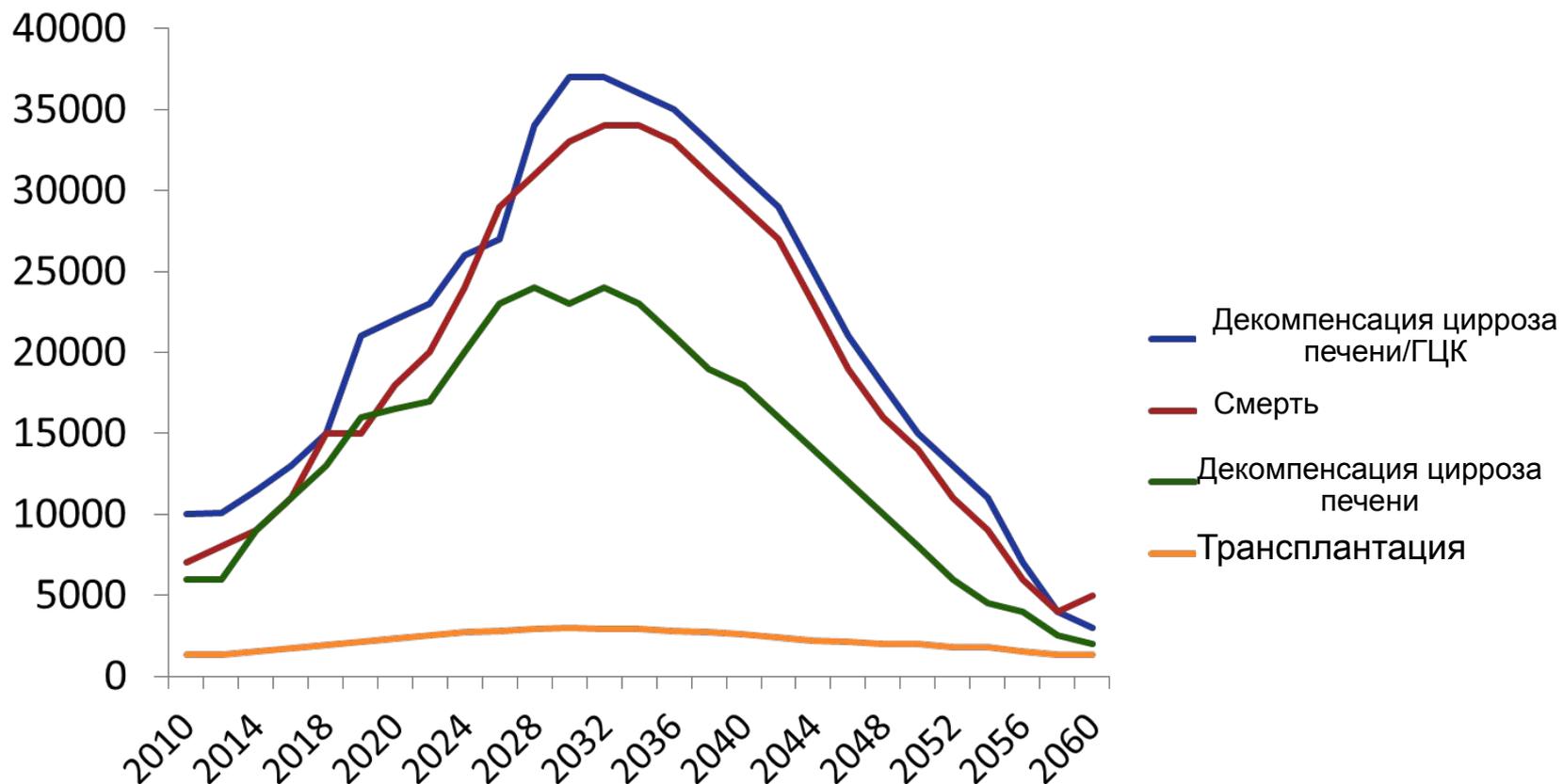


**Цирроз
ечение первых 20 лет)
10%–20%**

**Декомпенсированный
цирроз
До 30% через 10 лет**

**Гепатоцеллюлярная карцинома
(ГЦК) в расчете на год
1%–4%**

В ближайшие десятилетия частота случаев рака печени и смерти в исходе ХГС достигнет пика



- **На пике в США:** 38 600 случаев заболевания печени в конечной стадии; 3200 направлений на трансплантацию; 36 100 случаев смерти

Прежняя версия рекомендаций AASLD/IDSA: когда и кому назначать противовирусную терапию



Наивысшая приоритетность лечения ввиду наибольшего риска развития осложнений

- | | |
|----------------------|---|
| Класс I, уровень A | <ul style="list-style-type: none">• Поздняя стадия фиброза (F3 по шкале Metavir)• Компенсированный цирроз (F4 по шкале Metavir) |
| Класс I, уровень B | <ul style="list-style-type: none">• Трансплантация органов• Эссенциальная смешанная криоглобулинемия типа 2 или 3 с проявлениями со стороны органов-мишеней (например, васкулит) |
| Класс IIa, уровень B | <ul style="list-style-type: none">• Протеинурия, нефротический синдром или мембранопролиферативный гломерулонефрит |

Высокая приоритетность лечения ввиду высокого риска развития осложнений

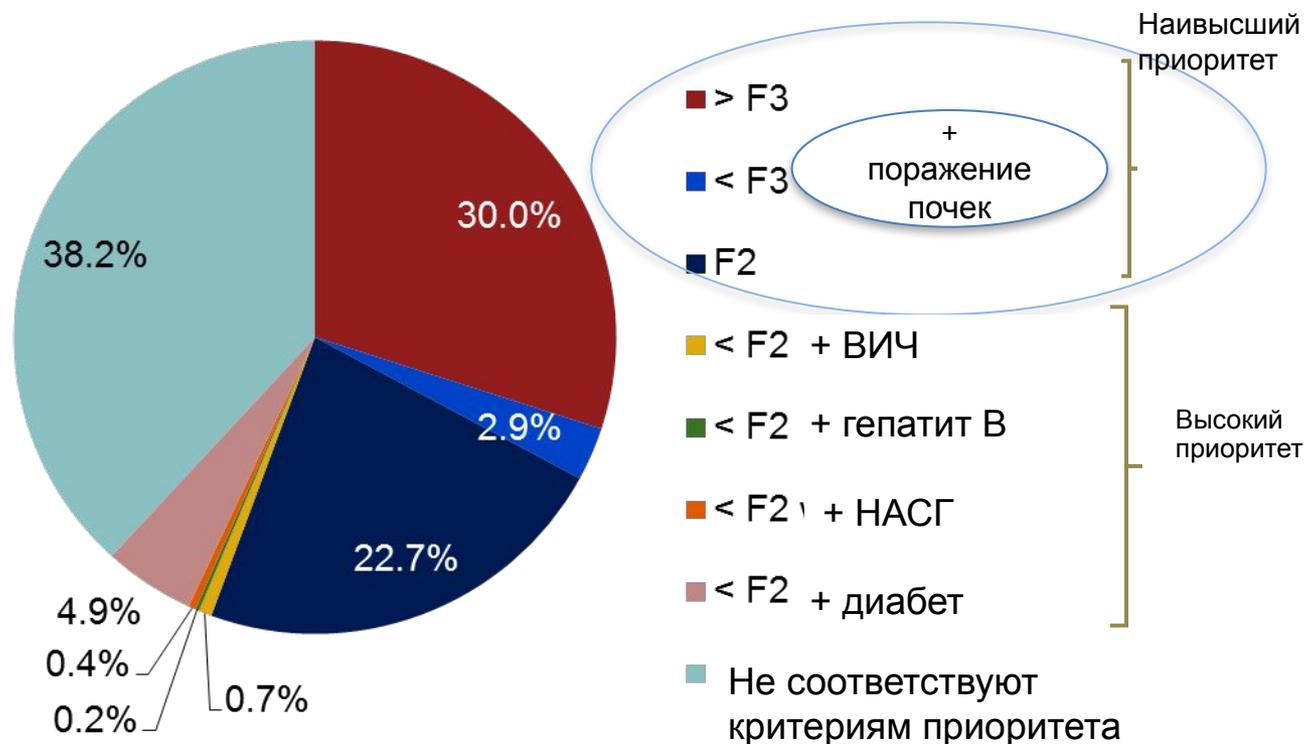
- | | |
|----------------------|---|
| Класс I, уровень B | <ul style="list-style-type: none">• Фиброз (F2 по шкале Metavir)• Коинфекция ВИЧ-1 |
| Класс IIa, уровень B | <ul style="list-style-type: none">• Усталость, вызывающая ощущение истощенности• Сахарный диабет 2 типа (инсулинорезистентный) |
| Класс IIa, уровень C | <ul style="list-style-type: none">• Коинфекция ВГВ• Другие параллельно наблюдающиеся заболевания печени (например, неалкогольный стеатогепатит [НАСГ]) |
| Класс IIb, уровень C | <ul style="list-style-type: none">• Поздняя кожная порфирия (<i>Porphyria cutanea tarda</i>) |

Распределение пациентов по результатам биопсии и шкале FIB-4

СHeCS: когортное исследование хронического гепатита
(Chronic Hepatitis Cohort Study)

Как минимум две трети пациентов соответствовали бы критериям «наивысшей» или «высокой» приоритетности лечения согласно новому руководству по лечению от AASLD/IDSA

Обсервационная база данных СHeCS для оценки приоритета в назначении терапии инфекции ВГС согласно рекомендациям AASLD/IDSA

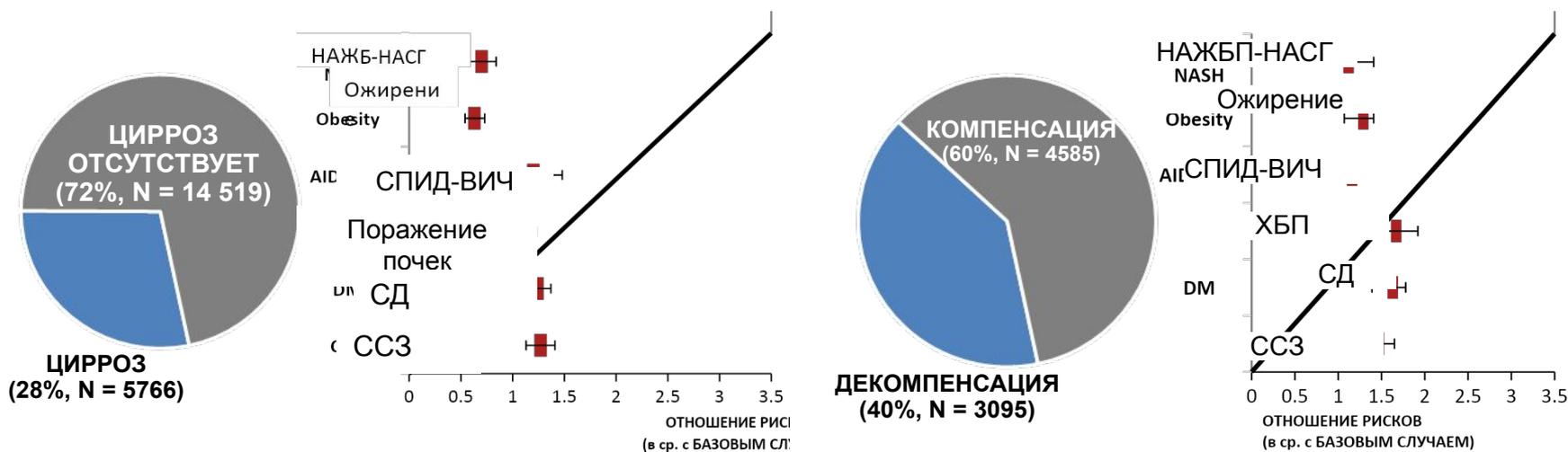


Xu, AASLD, 2014, Poster #LB-29

Анализ частоты прогрессирования ХГС до стадии цирроза и декомпенсации (по данным организации медицинского обслуживания в США)

Ретроспективное когортное исследование электронных медицинских карт для оценки частоты прогрессирования до цирроза и декомпенсированного цирроза

**ССЗ и СД более часто встречаются у пациентов с ВГС и циррозом;
ССЗ, СД, ХБП и ожирение связывают с увеличением риска декомпенсации**



НАЖБП-НАСГ = неалкогольная жировая болезнь печени/неалкогольный стеатогепатит; ХБП = хроническая болезнь почек;
СД = сахарный диабет; ССЗ = сердечно-сосудистое заболевание;

Анализ частоты прогрессирования ХГС до стадии цирроза и декомпенсации

(по данным организации медицинского обслуживания в США)

СОБЫТИЕ	Нет цирроза (N = 14 519)	Компенсированный цирроз (N = 4585)	Декомпенсированный цирроз (N = 3095)
Трансплантация печени, N (%)	4 (0,03%)	13 (0,30%)	440 (14,2%)
ГЦК, N (%)	13 (0,10%)	141 (3,10%)	597 (19,3%)
ВГС до ГЦК, (годовой %)	0,02%	0,47%	3,31%
СМЕРТНОСТЬ, N (%)	1138 (7,8%)	944 (20,6%)	1697 (54,8%)

- У пациентов с ВГС и декомпенсированным циррозом наблюдалась более высокая частота ГЦК, трансплантации печени и смерти
 - ГЦК встречалась в > 5 раз чаще, чем при компенсированном циррозе
 - Смертность была в > 2 раза выше, чем при компенсированном циррозе
 - 14,2% пациентов с декомпенсацией была проведена трансплантация печени, в сравнении с лишь 0,3% пациентов с компенсированным циррозом

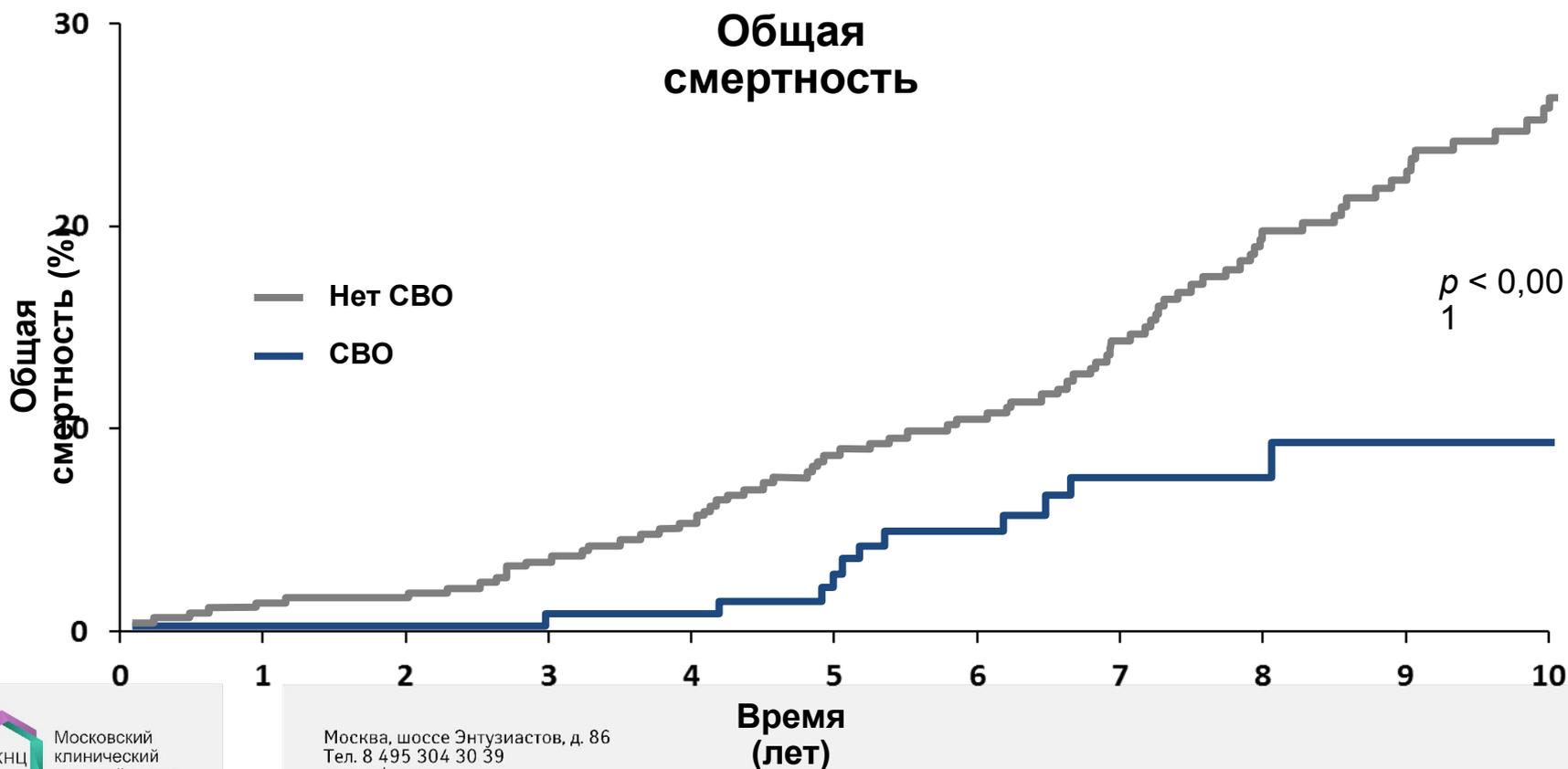
Исходы, включающие ГЦК, трансплантацию печени и смерть, значительно чаще встречались у пациентов с ХГС с циррозом, нежели у пациентов без цирроза

Раннее диагностирование и лечение хронической инфекции ВГС может способствовать снижению тяжести заболевания и смертности

Стойкий вирусологический ответ связывают со снижением общей смертности (по любым причинам)

ПЭГ-ИФН (PegIFN) + рибавирин (RBV)

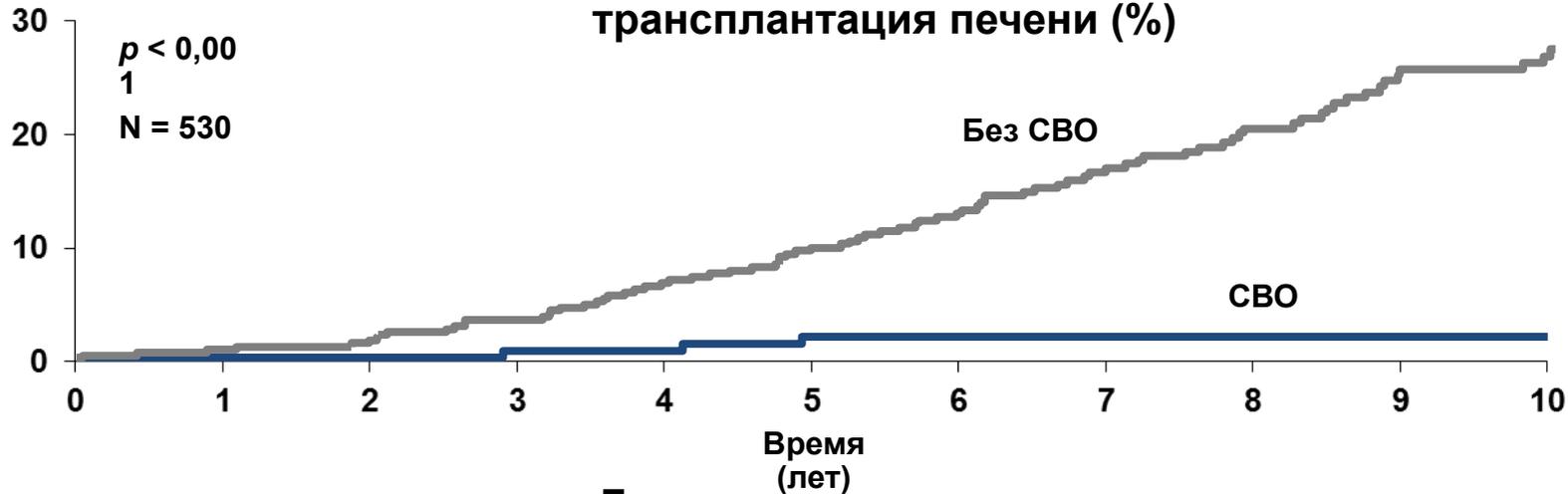
Международное, многоцентровое, долгосрочное исследование с последующим наблюдением, осуществляемое в 5 клиниках в Европе и Канаде, оказывающих высокоспециализированную (третичную) медицинскую помощь, с участием 530 ВГС-инфицированных пациентов с поздней стадией фиброза/циррозом, получавших IFN-терапию в период с 1990 по 2003 год



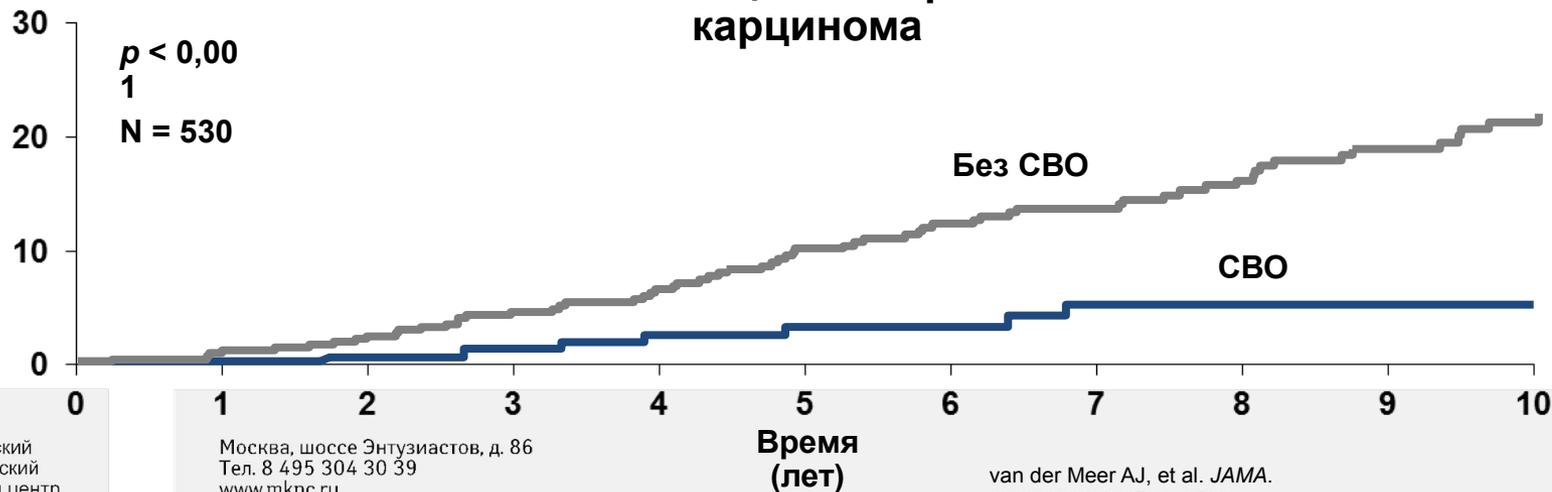
Стойкий вирусологический ответ связывают со снижением общей смертности (по любым причинам)

ПЭГ-ИФН (PegIFN) + рибавирин (RBV)

Смертность, обусловленная заболеванием печени, или трансплантация печени (%)



Гепатоцеллюлярная карцинома

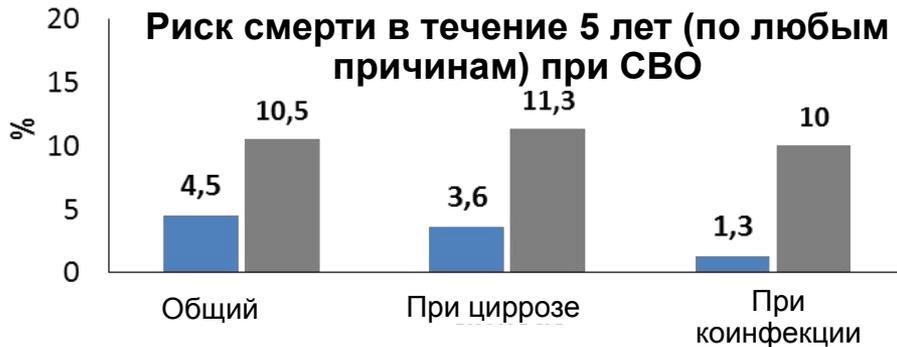


Влияние СВО на риск исходов при НСВ

ПЭГ-ИФН (PegIFN) + рибавирин (RBV)

Мета-анализ данных по выживаемости относительно 34 563 пациентов с ВГС-инфекцией — влияние СВО на риск трансплантации печени, ГЦК, смерти и повторного возникновения инфекции

■ СВО ■ Без СВО



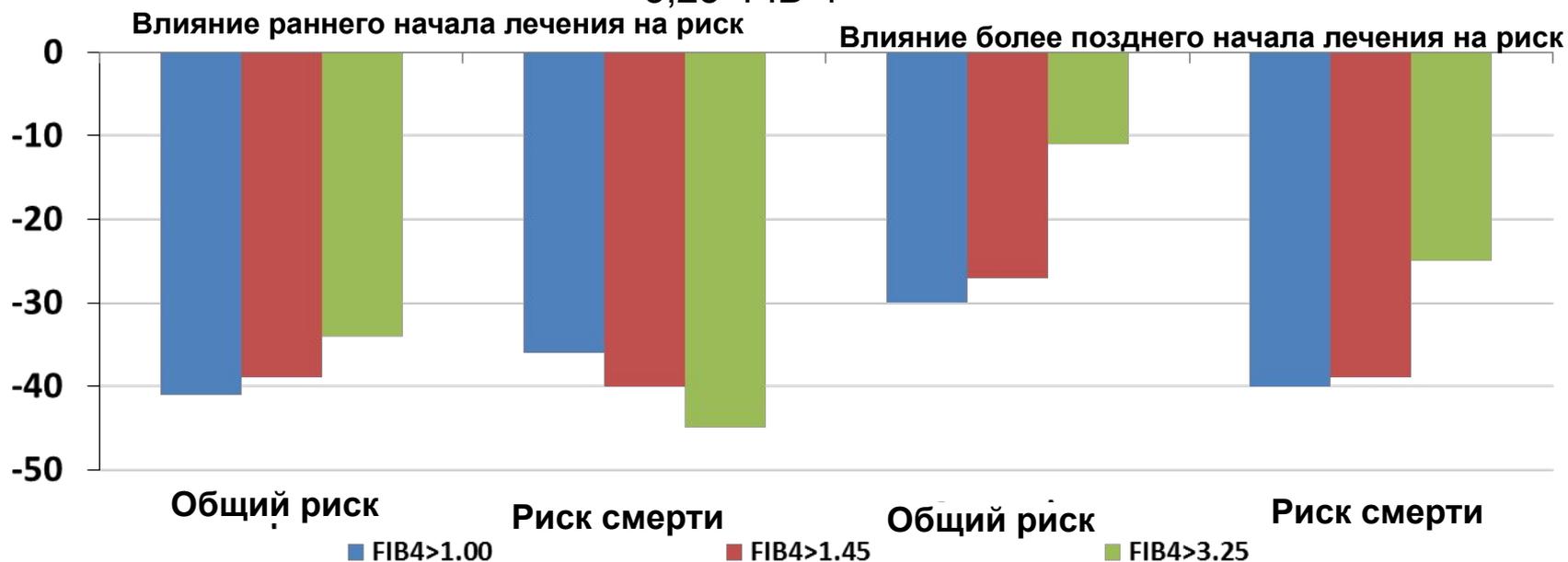
- **Достижение СВО связано с:**
 - уменьшением риска смертности по любым причинам на 62–84%
 - уменьшением риска трансплантации печени на 90%
 - уменьшением риска развития ГЦК на 68–79%

Раннее начало лечения повышает шансы на излечение и вероятность снижения риска смерти

ПЭГ-ИФН (PegIFN) + рибавирин (RBV)

Анализ массива данных Управления США по делам бывших военнослужащих в период с января 1999 г. по декабрь 2010 г. с учетом вирусологического ответа и 3 баллов FIB4

Влияние раннего и более позднего начала лечения на степень тяжести заболевания и риск смертности: лечение до/после достижения пограничного уровня 3,25 FIB4



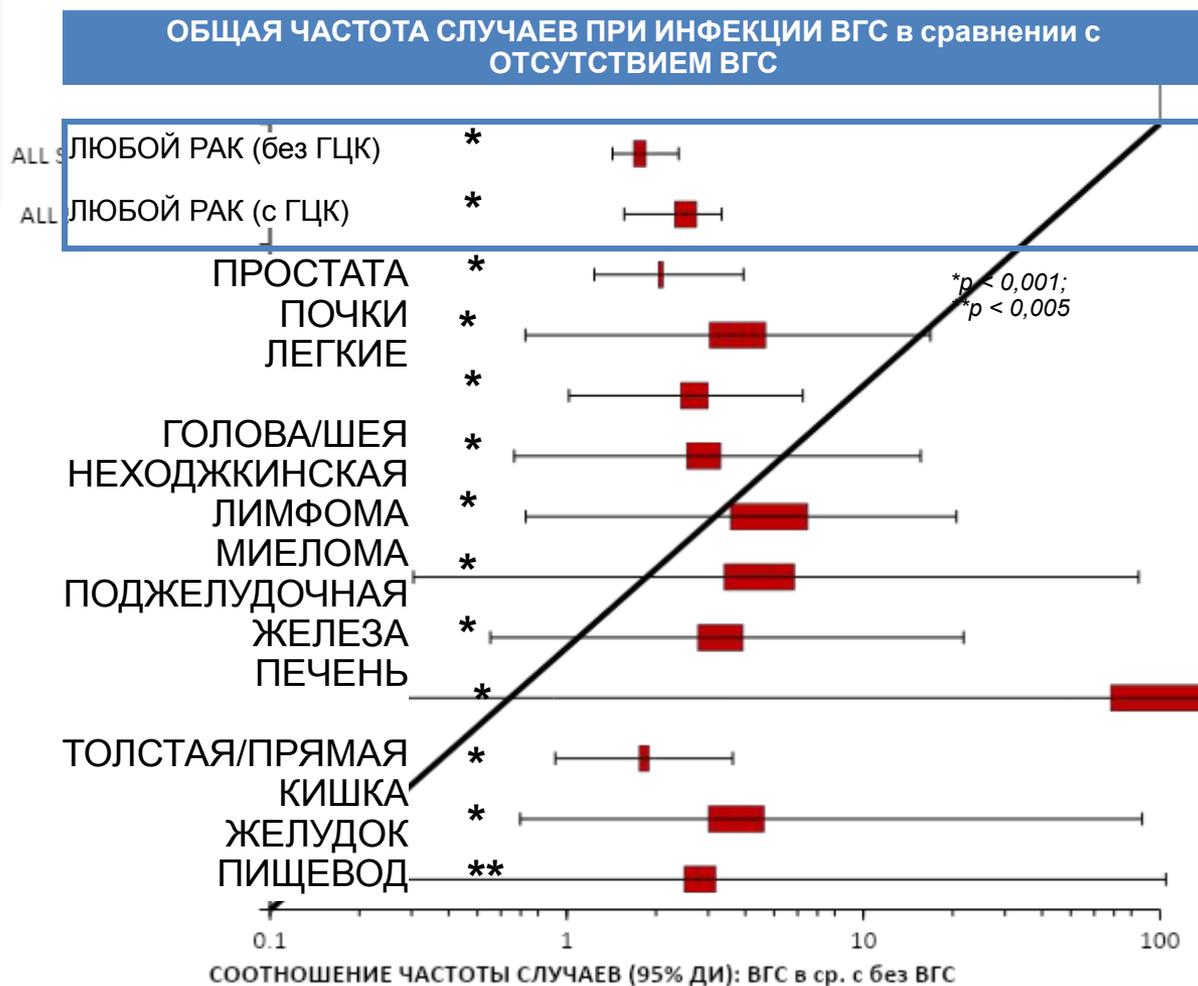
Более высокая заболеваемость раком у пациентов с ВГС: по данным, полученным в ходе реальной практики в крупной организации здравоохранения

Ретроспективный, кросс-секционный анализ по данным реальной практики с целью оценки заболеваемости раком у пациентов с ВГС в сравнении с пациентами, не инфицированными ВГС (Kaiser Permanente Southern California)

Частота случаев диагностирования рака выше в случае с инфицированными ВГС пациентами (по сравнению с пациентами без ВГС) даже при исключении рака печени ($p < 0,001$)

Одномерный анализ показывает, что заболеваемость раком была значительно выше в группах рака печени, неходжкинской лимфомы и всех локализаций рака в совокупности.

Частота возникновения рака выше у пациентов, инфицированных ВГС, что указывает на еще одну возможную манифестацию ВГС



ВГС и лимфома

Обследовано 89 пациентов с ВГС-НХЛ

Включение в одноцентровое исследование ретроспективно (с 2008 по 2012 года) и проспективно (с 2012 по 2014 года)

На момент диагностирования НХЛ:

18% -заболевание печени в поздней стадии (\geq F3 по шкале Metavir) у 90% имелась определяемая РНК ВГС

Все 53 пациента с диагностированной ВГС-инфекцией до выявления НХЛ наблюдались специалистами по лечению ВГС

44% не предлагалась противовирусная терапия;

наиболее частой причиной этого была низкая степень фиброза, т.е. отсутствие заболевания печени в поздней стадии

Скорректированная по возрасту смертность была выше более чем в два раза в случае с ВГС-НХЛ.

У большинства пациентов с ВГС-НХЛ на момент диагностирования рака наблюдалось заболевание печени в легкой форме.

Для эрадикации инфекции ВГС и ее проявления за пределами печени необходимо раннее начало противовирусной терапии

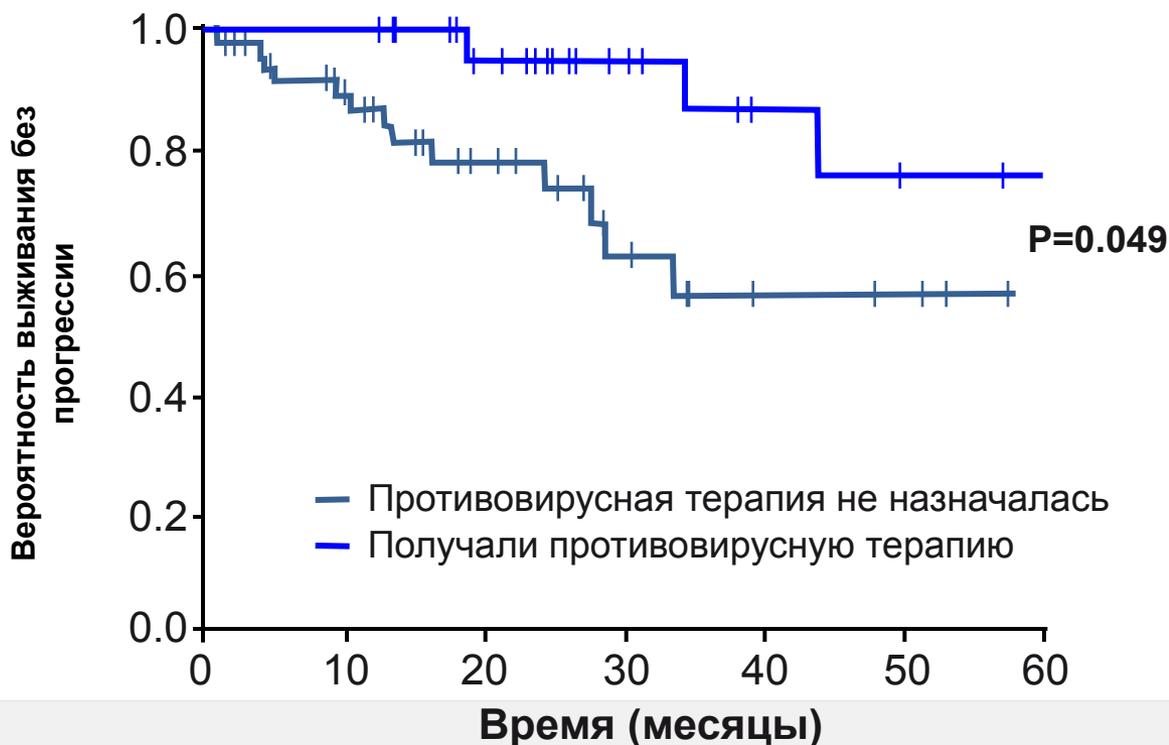
Достижение СВО связано с улучшением состояния у пациентов с В-клеточной лимфомой при ХГС

116 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Получали терапию PEG-IFN + RBV ± PI (n=70)

Не назначалась противовирусная терапия (n=46)

СВО: 61%



Пациенты с повышенным риском развития ГЦК несмотря на достижение СВО

Ретроспективный анализ 562 последовательно отобранных пациентов в Японии с медианой периода наблюдения 4,8 лет

Развитие ГЦК после достижения СВО, стратификация по фиброзу печени

Стадия фиброза до начала IFN-терапии	n	Развитие ГЦК (%)	Суммарная частота развития ГЦК		
			5 лет (%)	10 лет (%)	15 лет (%)
F0	53	0 (0)	0	0	0
F1	187	1 (0,5)	0,7	0,7	0,7
F2	193	13 (6,7)	3,5	14,7	17,2
F3	78	11 (14,1)	3,7	12,7	30,5
F4	51	6 (11,8)	11,7	22,8	22,8
Все	562	31 (5,5)	3,1	10,1	15,9

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, СВО — стойкий вирусологический ответ, IFN — интерферон

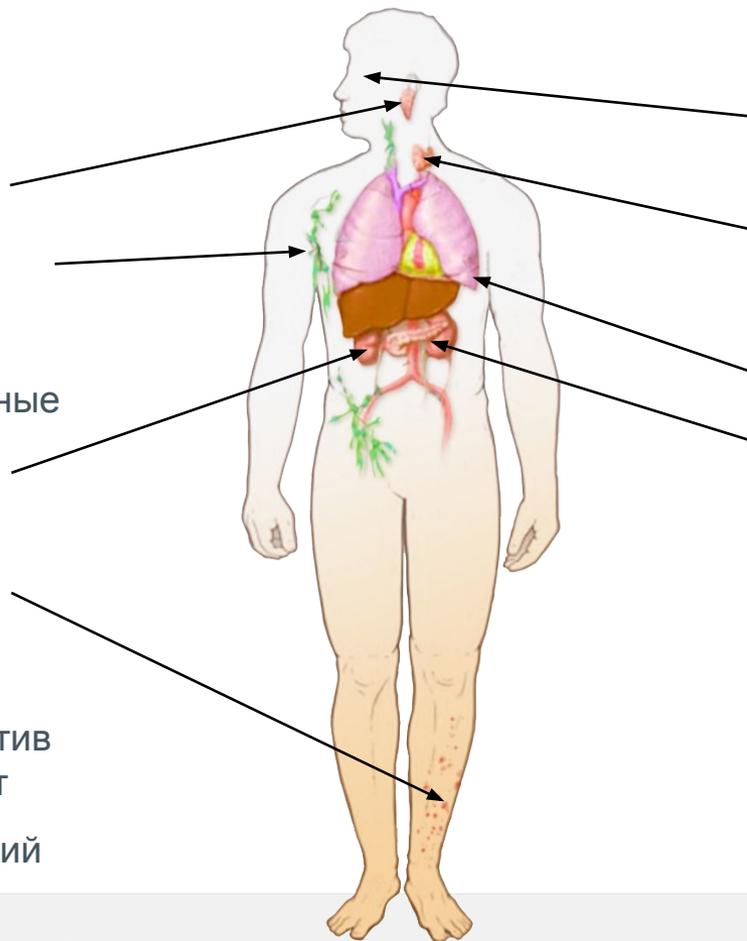
Снижение риска развития ГЦК более выражено при достижении СВО на более ранних стадиях

Инфекция ВГС — это системное заболевание, которое может оказывать влияние и на другие органы помимо печени

Внепеченочные проявления НСV

Сильная связь

- Смешанная криоглобулинемия
- Синдром Шегрена (сухость глаз)
- Лимфопролиферативные нарушения
- Поздняя кожная порфирия (*Porphyria cutanea tarda*)
- Нейропатия
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит
- Криоглобулинемический васкулит



Возможна связь

- Язвы роговицы (язва Мурена)
- Заболевание щитовидной железы
- Плоский лишай (*lichen planus*)
- Легочный фиброз
- Диабет 2 типа
- Системный васкулит (нодозный полиартериит, микроскопический полиангиит)
- Артралгия, миалгия, воспалительный полиартрит
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Остеопения/остеопороз²

Распространенность внепеченочных проявлений ВГС

Оценка «бремени» пяти важных проявлений ВГС за пределами печени
(данные мета-анализа)

Общая распространенность (95% доверительный интервал)

	Инфицированные ВГС	Контрольная группа
Смешанная криоглобулинемия	32% (21–43%)	3% (0–8%)
Сахарный диабет	15% (13–18%)	10% (4–15%)
Плоский лишай (<i>lichen planus</i>)	2,1 % (1,1–3,1%)	1,4% (0–3,4%)
Синдром Шегрена	1,11% (0,17–1,53%)	0,11% (0,09–0,13%)
Поздняя кожная порфирия (<i>Porphyria cutanea tarda</i>)	0,7% (0,2–1,1%)	0,06% (0,05–0,07%)

ВГС ассоциирован с увеличением «бремени» внепеченочных проявлений заболевания

Влияние СВО на исход синдрома смешанной криоглобулинемии (ССК)

Пэгинтерферон (PegIFN) + рибавирин (RBV)

Одноцентровое, проспективное, открытое, контролируемое когортное исследование, проводившееся в Италии, по оценке долгосрочного влияния эрадикации вируса на СК было включено 424 ВГС-позитивных пациента: ССК-ВГС (121 пациент с симптоматической СК), СК-ВГС (132 пациента с бессимптомной СК), ВГС (158 пациентов без СК)

Проявления ССК диагностированы до начала лечения и по окончании 6-месячного последующего наблюдения у пациентов с ССК-ВГС, которые достигли СВО

Проявления ССК	До лечения (%)	Окончание последующего наблюдения (%)
Клинические		
Пурпура	48 (78,6)	2 (3,3)
Артралгия	51 (83,6)	7 (11,4)
Слабость	55 (90,1)	13 (21,1)
Симптомы нейропатии	46 (75,5)	8 (13,1)
Проявления со стороны почек	9 (14,7)	0
Кожные язвы	8 (13,1)	0
Синдром сухого глаза	28 (45,9)	11 (18,0)
Лабораторные		
Криоглобулины	61 (100)	2 (3,3)
Ревматоидный фактор	59 (96,7)	19 (31,1)
Снижение показателя С4	53 (86,8)	6 (9,8)

Излечение от инфекции ВГС приводило к значительному улучшению или выздоровлению при синдроме смешанной криоглобулинемии

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, связана с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний

Анализ наблюдений за госпитализированными пациентами с и без ВГС-инфекции на момент выписки по общенациональной выборке госпитализированных пациентов 2011 г. (NIS, Nationwide Inpatient Sample) с использованием кодов МКБ-9

Связь между сердечно-сосудистыми событиями и ВГС

	Скорректированное отношение шансов* (95% ДИ)	Скорректированная р-величина
ОИМ	2,29 (2,22–2,36)	< 0,001
ИБС	1,88 (1,83–1,93)	< 0,001
СVA	1,98 (1,93–2,04)	< 0,001
ЗСН	1,08 (1,06–1,10)	< 0,001

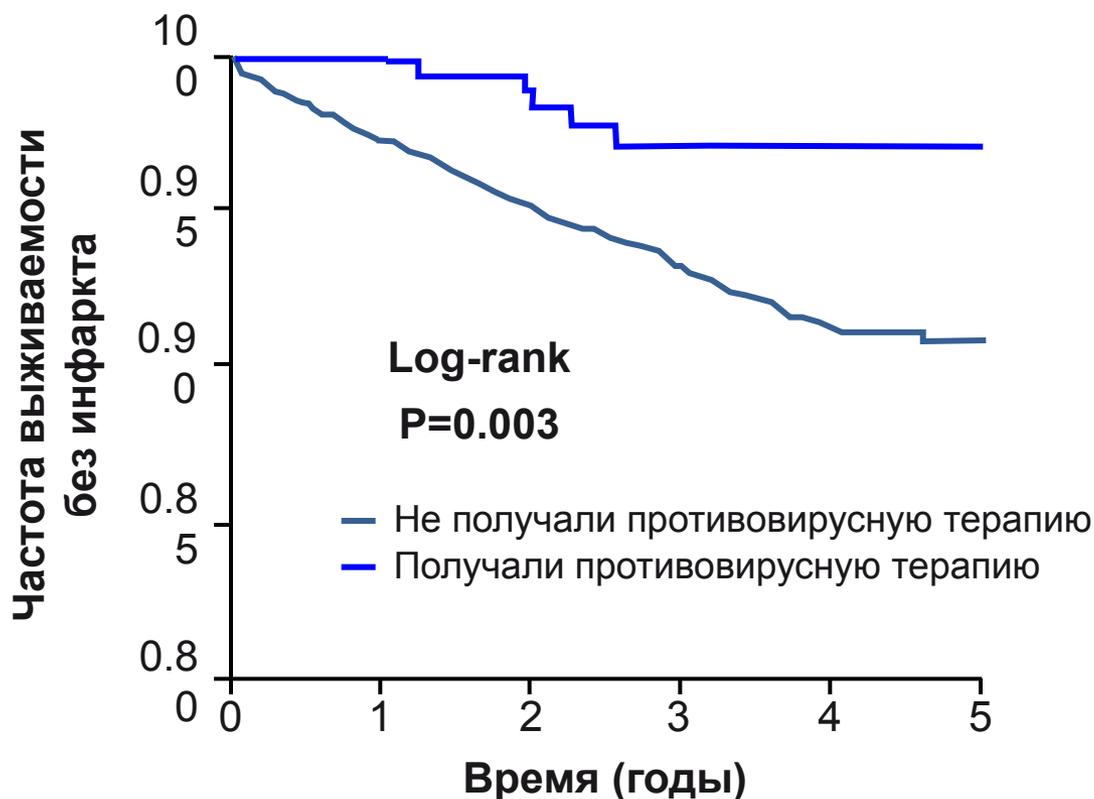
*Скорректировано по возрасту, полу, расовой принадлежности, ожирению, сахарному диабету, дислипидемии, употреблению алкоголя, гипертензии и инфекции ВГВ

Наблюдается сильная взаимосвязь между ВГС-инфекцией и увеличением частоты сердечно-сосудистых событий

ОИМ = острый инфаркт миокарда; ИБС = ишемическая болезнь сердца; СVA = острое нарушение мозгового кровообращения (cerebrovascular accident); ЗСН = застойная сердечная недостаточность

Противовирусная терапия связана со снижением риска инфаркта у пациентов с инфекцией ВГС

Терапия, основанная на IFN, была связана со снижением риска инфаркта у пациентов с инфекцией ВГС на 61% (после корректировки на известные прогностические факторы)



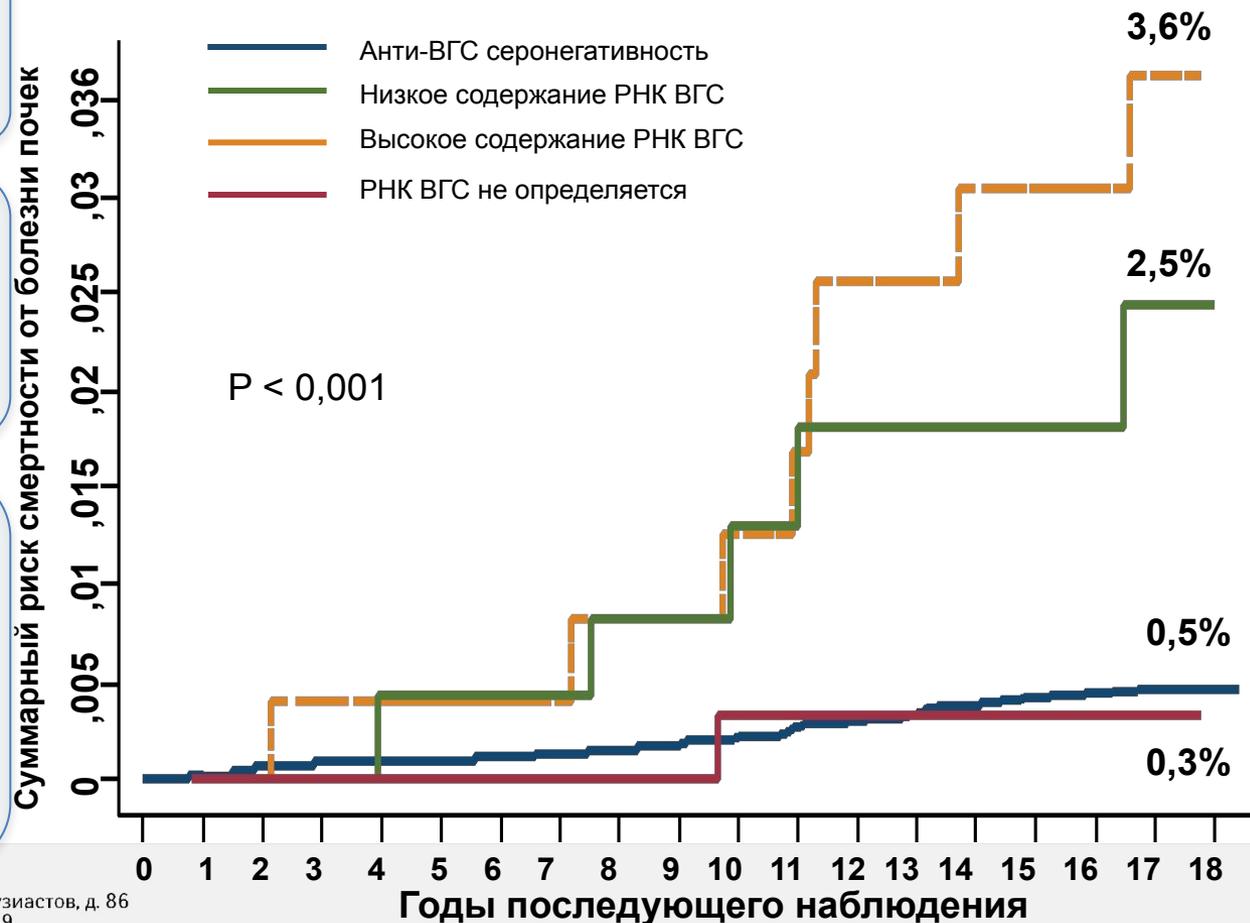
Инфекция ВГС и риск хронической болезни почек (ХБП)

Проспективное исследование по территориальному принципу для сравнения распространенности и смертности от ХБП среди 23 785 участников исследования с и без ВГС при последующем наблюдении в течение 16 лет

Распространенность: у участников исследования с инфекцией ВГС наблюдалось повышение риска ХБП на 46%

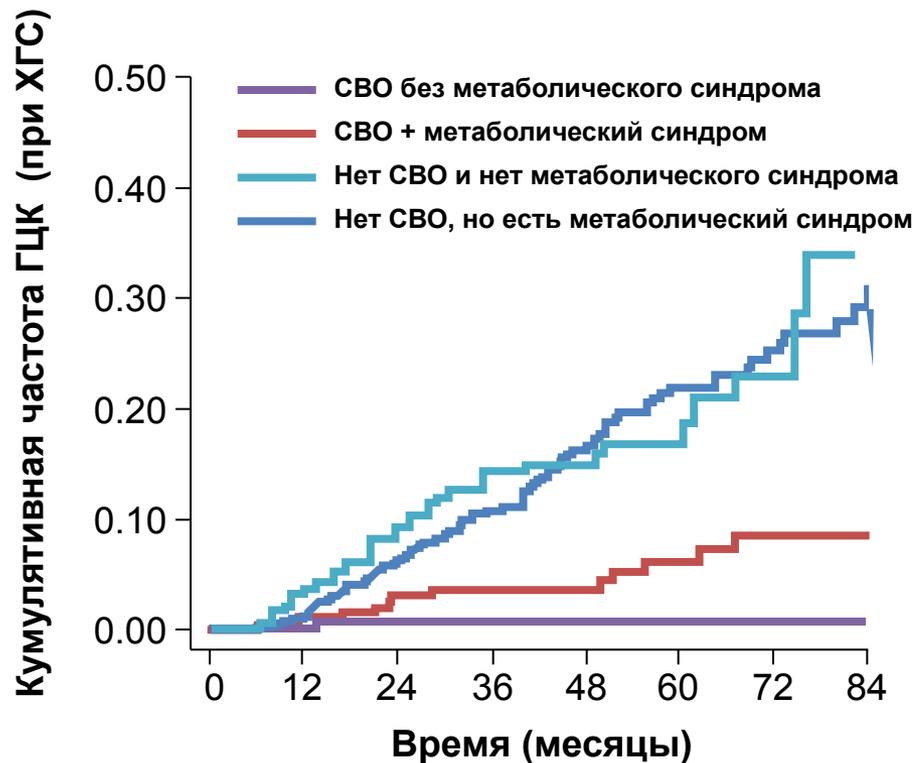
Смертность от болезни почек: у ВГС-позитивных пациентов отмечался 4-кратный риск смерти (26 против 109), а у пациентов с высоким уровнем РНК ВГС наблюдался почти 10-кратный риск в сравнении с анти-ВГС серонегативными пациентами

Наблюдается сильная взаимосвязь между хронической ВГС-инфекцией и увеличением риска развития заболевания почек; уровень РНК ВГС в сыворотке крови является очень важным фактором, предсказывающим смерть



Длительное наблюдение пациентов, достигших СВО

Влияние СВО и сопутствующей патологии на риск возникновения ГЦК у пациентов с циррозом (Когорта CirVir)



- Длительное наблюдение обязательно, особенно среди пациентов с сопутствующей патологией
- В т.ч. среди пациентов с циррозом (и без цирроза), достигших СВО
- В других ситуациях возможно прекращение наблюдения

Достижение СВО: польза для пациента и общества

Польза для общества



Достижение СВО
предотвращает передачу
инфекции¹

СВО снижает затраты системы
здравоохранения на
пациента¹⁻³

1. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: www.hcvguidelines.org (Дата обращения: Сентябрь 2016);
2. Leidner AJ, et al. Hepatology 2012;56:1601-7;
3. Gordon SC, et al. Hepatology 2012;56:1651-60
4. Backus LI, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:509-16

Польза для пациента



- Высокий шанс достижения СВО на ранних стадиях болезни^{*1,4}
- СВО замедляет прогрессию в цирроз и ГЦК^{1,4}
- СВО снижает смертность¹
- СВО улучшает качество жизни пациента¹