European AIDS Treatment Group

ITPCru
Международная коалиция по готовности к лечению
Восточная Европа и Центральная Азия

ACCESS, SERVICES, KNOWLEDGE (ASK):

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ (ГЕПАТИТ С И ТУБЕРКУЛЕЗ)

11-14 декабря 2014, Баку

Протокол тренинга

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb, Sidaction, POSITIVE ACTION

Участники: представители неправительственных организаций, социальные работники и врачи из Украины, России и Азербайджана.

Тренерский состав: Денис Годлевский (Санкт-Петербург), Штефан Дресслер (Берлин), Свилен Конов (Лондон).

Отказ от ответственности:
Организаторы тренинга, EATG и ITPCru, не гарантируют стопроцентную достоверность данных, предоставленных третьими сторонами, а также могут не разделять мнения третьих сторон, цитируемых в данном протоколе.
Упоминание любых международных непатентованных или торговых названий препаратов не означает, что организаторы тренинга и тренера отдают им предпочтение или, наоборот, не рекомендует их.
Упоминание любых схем лечения в тексте ни при каких обстоятельствах не может быть использовано в качестве альтернативы консультации врача-специалиста.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке

Оглавление

1. Обзор эпидемиологической ситуации ВИЧ/ВГС/ТБ в странах Восточной Европы и Центральной Азии 4
2. Диагностика ТБ 7
3. Лечение ТБ 10
4. Принудительное лечение, карантин, изоляция, больничное и амбулаторное наблюдение при ТБ 12
5. Обзор по гепатитам 16
6. Диагностика ВГС 19
7. Лечение гепатита С 23
8. Препараты для лечения ВГС в разработке 28
9. Излечение ВИЧ 30

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Обзор эпидемиологической ситуации ВИЧ/ВГС/ТБ в странах Восточной Европы и Центральной Азии

Презентация Дениса Годлевского

Комментарии от участников по поводу статистических данных по ВИЧ, ВГС, ТБ:

Источниками основной информации по эпидемиологии ВИЧ (ТБ и ВГС) стали информационные бюллетени Национального (Республиканского, Федерального) Центра СПИД или их веб-сайты, научные статьи и презентации в сети Интернет. Участники тренинга отметили сложность с получением данных по статистике ТБ и ВГС как моно-инфекций (нет официальных данных в открытом доступе). Это может быть связано с тем, что нет национальной программы по гепатиту С и практически нет доступа к лечению (Азербайджан, Россия), программа есть, но она пока не работает должным образом (Украина).

Основные термины:

Эпидемиология – наука, изучающая закономерности возникновения и распространения заболеваний, с целью разработки профилактических мероприятий.

Распространенность (prevalence) – общее число больных в определенный момент времени (как правило, считается на 100 000 человек).

Заболеваемость (incidence) – количество новых случаев заболевания (как правило, считается на 100 000 человек).

Смертность – количество людей, умерших от заболевания (на 100 000 человек).

Кумулятивное число (от лат. cumulatio – скопление, накопление) - накопительное число, общее число случаев за все время наблюдения, включая умерших.

Излечиваемость – количество пациентов, успешно излечившихся от заболевания (часто измеряется в процентах).

Статистика по ВИЧ

По данным ЮНЭЙДС 2014 года:

ВИЧ-инфекция в мире: тенденция к снижению количества новых случаев ВИЧ-инфекции и смертей от СПИДа, но кумулятивное число людей с ВИЧ растет.

ВИЧ-инфекция в ВЕЦА:

- 1,1 млн. человек (3% ЛЖВ в мире);
- самая быстрорастущая эпидемия в мире;
- с 2005 по 2013 год количество смертей от СПИДа увеличилось на 5% и составило не менее 53 тысячи человек в год;
- АРВ-терапию получают не более 35% от общего числа нуждающихся в лечении.
- 69% ЛЖВ живут в России, 19% - Украина.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Статистика ТБ

Данные WHO Global Tuberculosis Report 2014:

- В 2013 г. в мире 9 млн. человек заболели ТБ, из них 1,1 млн. – ЛЖВ;
- 1,5 миллиона умерли, из них 360 000 ЛЖВ;
- Пропорция случаев МЛУ ТБ среди вновь выявленных случаев в среднем в мире составляет 3,5%;
- Среди пролеченных пациентов МЛУ ТБ развился более чем у 20% пациентов;
- МЛУ ТБ был диагностирован в 2014 году у порядка 480 000 человек. У 9% из них развился ШЛУ ТБ.

Страны с наиболее высоким бременем ТБ, 2013:

	POPULATION (THOUSANDS)	MORTALITY[a]		HIV-POSITIVE TB MORTALITY		PREVALENCE		INCIDENCE		HIV PREVALENCE IN INCIDENT TB CASES (%)	
Afghanistan	30 552	42	27–53	0.3	0.2–0.3	340	178–554	189	167–212	0.34	0.29–0.40
Bangladesh[b]	156 595	51	33–69	0.1	<0.1–0.2	402	210–656	224	199–253	0.12	<0.1–0.16
Brazil	200 362	2.2	1.3–3.4	1.0	0.8–1.4	57	27–99	46	41–52	14	13–16
Cambodia	15 135	66	42–92	3.9	3.0–5.0	715	604–834	400	366–444	3.9	3.4–4.4
China	1 385 567	3.0	2.9–3.1	<0.1	<0.1–0.1	94	82–107	70	66–77	0.46	0.22–0.79
DR Congo	67 514	68	33–78	9.5	0.3–35	549	285–898	326	297–356	7.5	0.13–27
Ethiopia	94 101	32	17–50	5.9	3.8–8.5	211	170–257	224	188–276	11	7.4–14
India[c]	1 252 140	19	12–28	3.0	2.5–3.5	211	143–294	171	162–184	5.7	4.8–6.6
Indonesia[d]	249 866	25	14–37	1.6	0.9–2.5	272	138–450	183	164–207	3.2	2.1–4.5
Kenya	44 354	20	12–27	21	17–27	283	156–447	268	261–275	41	39–42
Mozambique	25 834	69	36–101	148	105–198	559	303–893	552	442–680	57	39–74
Myanmar	53 259	49	29–71	8.0	6.3–9.9	473	364–595	373	340–413	8.8	7.8–9.8
Nigeria	173 615	94	39–156	49	27–78	326	246–418	338	194–506	25	10–44
Pakistan	182 143	56	25–92	0.5	0.3–0.9	342	284–406	275	205–357	0.53	0.3–0.83
Philippines	98 394	27	25–29	<0.1	<0.1–<0.1	438	385–495	292	261–331	0.11	<0.1–0.14
Russian Federation	142 834	12	12–13	1.0	0.7–1.3	114	51–201	89	82–100	6.2	5.2–7.3
South Africa	52 776	48	28–73	121	90–158	715	396–1 130	860	776–980	61	50–71
Thailand	67 011	12	7.3–18	2.8	2.0–3.6	149	72–252	119	106–134	15	12–17
Uganda	37 579	11	5.8–18	19	13–26	154	85–243	166	149–193	52	42–62

ТБ в ВЕЦА:

Профили стран можно посмотреть по ссылке: http://www.who.int/tb/country/data/profiles/ru

Показатели для МЛУ-ТБ в ВЕЦА намного выше, чем в Западной Европе или Латинской Америке (34% по сравнению с 3% и 11%, http://www.aidsmap.com/One-third-of-TB-cases-in-Eastern-European-HIV-clinic-survey-multi-drug-resistant/page/2919305/).

Статистика по ВИЧ/ТБ (данные из Руководства по инвестициям Глобального Фонда):

- В 2012 году 24% всего мирового бремени МЛУ-ТБ приходилось на регион ВЕЦА; при этом 15 из 27 стран мира с самым высоким бременем ТБ находились в этом регионе.
- В некоторых из них на МЛУ-ТБ приходится более 35% новых случаев ТБ и более 60% случаев повторного лечения ТБ.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- В регионе наблюдается рост темпов ко-инфекции ТБ/ВИЧ. По оценкам ВОЗ, в 2012 году насчитывалось 19 тысяч новых случаев ко-инфекции ТБ/ВИЧ, но из них было выявлено только около 13 тысяч, и только 62,3% выявленных лиц была предложена АРТ.
- Показатель ВИЧ-инфицирования среди пациентов с ТБ возрос с 3,4% в 2008 году до 6,1% в 2012 году.

Статистика ВГС

- Сбор данных из национальных источников затруднен.
- Отсутствуют регистры пациентов и формы подачи данных.
- Отсутствуют программы скрининга.
- Заболеваемость сложно рассчитать т.к. острая стадия бессимптомна (ВОЗ).
- Страна с наиболее высокой пораженностью ВГС – Египет (до 20%).
- До 3% населения Земли по оценкам ВОЗ являются носителями ВГС (более 170 млн.).
- В популяции ПИН порядка 70% инфицированы ВГС, до 95% в отдельных группах.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Диагностика ТБ

Презентация Штефана Дресслера

Кого нужно тестировать на ТБ?

- Уязвимые группы (заключенные; люди, употребляющие наркотики; беженцы из стран с высокой распространенностью туберкулеза; беженцы, если они проживают большими группами; дети в странах с высокой распространенностью ТБ, бездомные) – все, кто мог быть подвержен повышенному риску заражения ТБ.
- Плановый/профилактический осмотр представителей отдельных профессий (медицинские работники, социальные работники, работающие с уязвимыми группами, работники пенитенциарной системы, люди, работающие с большими скоплениями беженцев, равные консультанты в Центрах СПИД и т.д.).
- Плановый/профилактический осмотр отдельных категорий пациентов (люди с ослабленной иммунной системой; те, у кого был ТБ на протяжении последних 2-х лет (вылеченный или не леченый); пациенты с определенными заболеваниями легких).
- Тестирование на ТБ должно быть предложено людям с ВИЧ (из-за высокого уровня ко-инфекции).

Что важно знать при тестировании на ТБ?

- Были ли у пациента контакты с людьми с ТБ?
- Латентный ТБ – треть населения имеет латентную форму ТБ (был контакт с носителем ТБ, но болезнь не развивается)
- Активный ТБ
- Инфекционный/заразный ТБ
- ТБ легких или внелегочный ТБ
- Вылеченный ТБ

Поэтапный подход к тестированию:

При диагностике ТБ нужно проходить целый комплекс тестов, так как нет единого теста на ТБ (иммунология, микробиология, молекулярная диагностика, снимки флюорографии и рентгенографии пораженных органов и систем). Чем раньше тестирован ТБ и определена его локация, тем выше шансы излечения.

Результаты тестов пациентов с иммунодефицитом очень тяжело анализировать, так как ответная реакция на тест может быть неспецифической или слабо выраженной.

Клинические симптомы, указывающие на ТБ, - повышенное потоотделение в ночной период, повышенная температура, потеря массы тела, кашель с выделением крови.

Реакция манту (кожная туберкулиновая проба):

- Анализировать реакцию нужно через 72 часа после проведения.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- Если реакция отрицательная – нет ТБ.
- Реакция может быть ложноотрицательная (при аутоиммунных расстройствах).
- Если положительная реакция (10 мм и выше) – у пациента был контакт с микобактерией или он был вакцинирован; нет четкого понимания, латентная или активная форма – нужны дополнительные исследования.

Иммунологические тесты:

- Если активная форма, тело вырабатывает гамма-интерфероны (проведение теста на антигены гамма-интерферона (interferon gamma release assays IGRA Quantiferon-TB-Gold, T-SPOT) в комбинации с реакцией Манту и другими тестами). Если результат положительный – однозначно есть ТБ.
- Частичная точность иммунологических тестов у ВИЧ-позитивных пациентов – если реакция теста на антигены гамма-интерферона отрицательная, все равно может быть ТБ.

Микробиологическая диагностика:

- Выявление микобактерии в мокроте или тканях (если есть микобактерия – есть ТБ, если нет – возможно, ТБ есть, но микобактерии нет именно в этом образце).
- Если обнаружена микобактерия, реакция Манту положительная, высокий уровень лейкоцитов, есть изменения на рентгенографии – есть ТБ.

Молекулярная диагностика:

- Полимеразно-цепная реакция (ПЦР) – если позитивная реакция – есть ТБ, если негативная – не факт, что ТБ нет.

Тестирование на лекарственную чувствительность:

- Это тест на то, к каким препаратам чувствительна выделенная микобактерия; требуется 1 месяц для проведения этого теста.

Молекулярный тест на лекарственную устойчивость:

- Тест на устойчивость к рифампицину и изониазиду (GENEXPERT) - для стран с большой распространенностью ТБ и, в частности, резистентного ТБ этот тест необходимо проводить повсеместно.
- Ко всем другим препаратам – тесты в стадии разработки (флюороквинолономы, аминогликозиды)

GENEXPERT

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- Тестирование проводится с реакцией ПЦР мокроты или крови. Одобрен ВОЗ с 2010 года для использования в странах с высоким уровнем устойчивого к рифампицину ТБ.
- Дорогостоящий: стоимость теста составляет: тестер (10000 долларов) + картридж (100 долларов), но для определенной категории стран картридж стоит около 10 долларов.
- Необходимо обучение

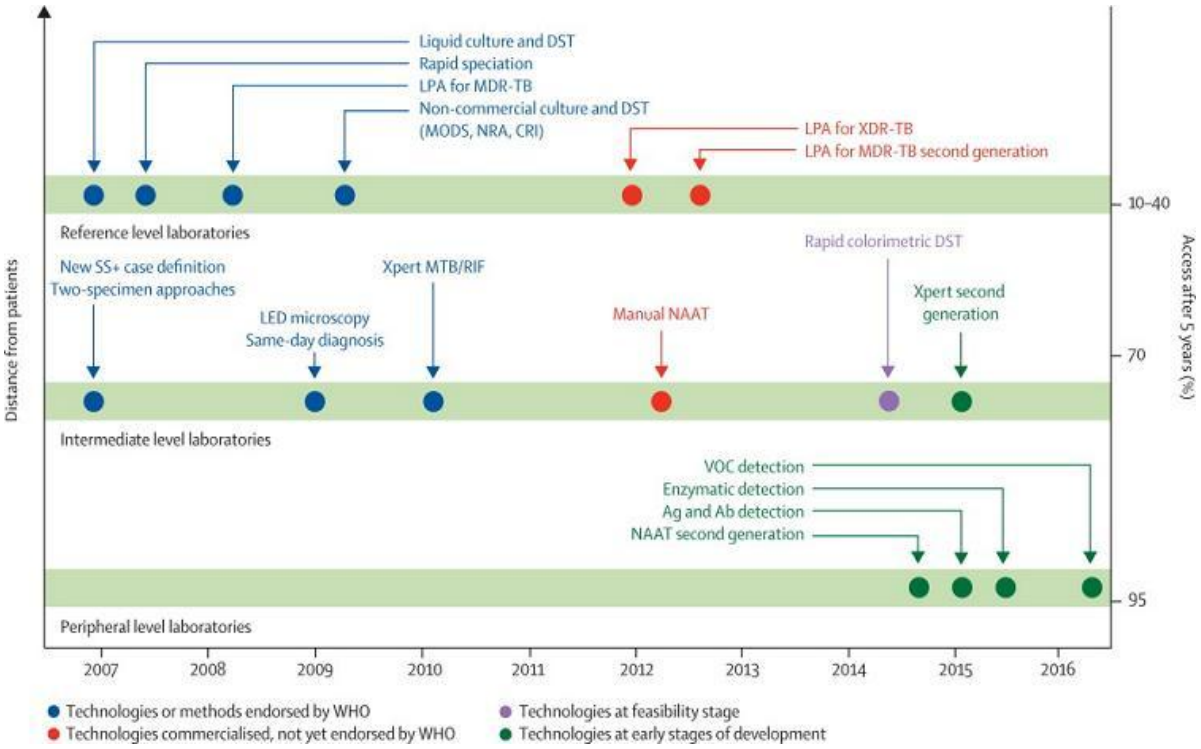
Рентгенодиагностика:

- Позволяет определить каверны и воспаления

Компьютерная томография:

- Более детальная визуализация ТБ.

Разработки в сфере диагностики ТБ:



Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Лечение ТБ

Презентация Штефана Дресслера

Препараты для лечения ТБ:
1943: стрептомицин *streptomycin (STM, S)*
1949: Пара-аминосалициловая кислота, *ПАСК PAS (para-aminosalicylic acid)*
1952: изониазид *isoniazid (INH, H)*
1954: пиразинамид *pyrazinamide (PZA, Z)*
1955: циклосерин *cycloserine*
1956: этионамид *ethionamide (1963 clinical standard)*
1957: канамицин *kanamycin (KM)*
1959: рифамицин B --> рифамицин (*rifamycin B --> rifampicin (1963) (RMP, R))*
1962: этамбутол *ethambutol (EMB, E)*
1987: левофлоксацин *levofloxacin*
1989: моксифлоксацин *moxifloxacin (MXF)*
1999: гатифлоксацин *gatifloxacin*
2012: бедаквилин *bedaquiline*
2014: деламанид *delamanid*

- Левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин – препараты разработаны, но не были одобрены.
- На протяжении почти 40 лет практически никакие новые препараты не были разработаны.
- Бедаквилин, деламанид – новые препараты для лекарственно-устойчивого ТБ.
- Легочный ТБ сейчас лечат теми же схемами, которые разработаны 20 лет назад.

Подходы к лечению:

1954-1957 – Эдинбургский метод – стрептомицин + ПАС + изониазид (применение нескольких препаратов для увеличения эффективности).

Современный подход:

- Начальная стадия для легочного ТБ у людей без иммунодефицита: 2 месяца – изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол.
- Закрепительная стадия: 4 месяца – изониазид + рифампицин.
- В случае иммунодефицита длительность лечения будет составлять 9-12 месяцев, для внелегочного ТБ – еще дольше.

Препараты для лечения ТБ тяжело переносятся, имеют большое количество побочных эффектов, множественное межлекарственное взаимодействие (например, рифампицин нельзя применять с ингибиторами протеазы), осложнения. При этом новые препараты, более эффективные и с меньшим количеством побочных эффектов не разрабатываются, нет комбинированных форм.

Лечение ТБ при ко-инфекции с ВИЧ:

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- Одинаковая схема лечения для пациентов как с ВИЧ-инфекцией, так и без нее.
- До 2012 года рекомендовали начинать лечение ТБ и после 4-х недель начинать АРВ-препараты. Сейчас следует начать АРВ-терапию (2 НИОТа и 1 ННИОТ – например, эфавиренз + тенофовир/эмтрицитабин). Чем выше количество СД4 при начале лечения ВИЧ, тем легче будет переноситься лечение ТБ.
- Выше смертность - из-за иммунной системы, ослабленной ВИЧ.
- Возможен воспалительный синдром восстановления иммунитета – при начале АРВ-терапии и увеличения уровня СД4-клеток организм начинает бороться с другими инфекциями, которые присутствовали в организме, в том числе, и с микобактерией. Этот процесс может привести к летальному исходу.
- Более высокий риск развития МЛУ-ТБ (из-за низкой приверженности к лечению, например, среди заключенных).

Лечение МЛУ-ТБ:

- МЛУ-ТБ – устойчивость к изониазиду и рифампицину, и, потенциально, другим противоТБ препаратам первой линии. Но даже если есть резистентность к двум препаратам, все равно есть другие препараты, например, второй линии лечения.
- Тест на чувствительность к препаратам должен быть проведен обязательно.
- Минимум 4 препарата с полной или практически полной эффективностью; обязательно должна быть 100%-я приверженность лечению – прерывать нельзя ни в коем случае, необходимо пройти полный курс. В некоторых случаях курс лечения длится до 1,5 лет.
- При возможности, лечение должно быть пероральным (пациент может принимать их самостоятельно, в отличие от инъекционных форм).
- Стоимость препаратов второй линии значительно выше.
- Стандарты лечения: рекомендации ВОЗ от 2010 года (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pdf, стр. 112). В них не включены деламанид и бедаквилин; эти препараты зарегистрированы в ограниченном количестве стран, доступа к ним практически нет. Бедаквилин имеет большую токсичность и тяжелое, фатальное (в некоторых случаях), воздействие на сердце.

Лечение ШЛУ-ТБ

- Лечение только в специализированных клиниках.
- Только каждый 4-й человек излечивается.
- Лечение крайне дорогостоящее.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Принудительное лечение, карантин, изоляция, больничное и амбулаторное наблюдение при ТБ

Презентация Дениса Годлевского

ДОТС (**directly observed treatment short course** – лечение короткими курсами под наблюдением).

- Принципы ДОТС:
  - Расширенное и устойчивое финансирование со стороны государства.
  - Выявление случаев заболевания с помощью бактериологических исследований надлежащего качества.
  - Стандартизированное лечение под наблюдением и поддержка пациентов.
  - Эффективная система снабжения и управления лекарственными средствами.
  - Система мониторинга и оценки и измерение результатов.

- Наблюдение и поддержка пациентов - службы по лечению ТБ должны определить факторы для каждого пациента, которые могут заставить его прервать лечение и принимать необходимые меры.
- Лечение под наблюдением может включать непосредственный медицинский контроль за лечением и способствует регулярному приему лекарств и проведению полного курса лечения, что позволяет пациентам излечиться и предотвращает развитие лекарственной устойчивости.
- Наблюдение должно проводиться при обоюдной поддержке как со стороны поставщиков медицинских услуг (предоставление надлежащей помощи и содействие), так и со стороны пациентов (регулярный прием лекарств). В зависимости от местных условий наблюдение можно проводить в медицинском учреждении, на рабочем месте, в общине или дома.
- Особое внимание необходимо уделять самым неимущим и наиболее уязвимым группам населения. Примеры действий, которые могут быть надлежащими, включают
  - создание пунктов лечения в самых бедных сельских и городских районах,
  - привлечение поставщиков медицинских услуг, действующих рядом с местами проживания пациентов,
  - обеспечение бесплатного или в значительной степени субсидированного предоставления услуг,
  - предложение психологической и юридической поддержки,
  - решение гендерных вопросов,
  - улучшение отношения со стороны персонала, а также информационно-пропагандистскую деятельность и связь.
- Диспансеризация при ДОТС возможна, например, на срок, «пока мазки мокроты не станут отрицательными на протяжении 3 последовательных определений» (как правило, 4 недели лечения) - www.cdc.gov/tb/education/.../pdf/chapter7.pdf

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Изоляция при ТБ:

- При наличии бактериовыделения и/или тяжелой сопутствующей патологии в некоторых странах интенсивную фазу курса химиотерапии у больных ТБ проводят в условиях стационара для изолирования заразного пациента. Длительность стационарного лечения составляет обычно 2-3 месяца, до окончания интенсивной фазы лечения или до абациллирования.
- Изоляция детей пациентов, больных ТБ, и инфицированных кроме больниц в специализированные санатории может быть целесообразна.
- Отправка в специализированные санатории медиков, контактирующих с больными ТБ, для профилактики – сомнительная целесообразность.
- Примеры принудительной изоляции – Украина, принудительное лечение заразных пациентов, которые не соблюдают режим лечения; Россия – законопроект по лечению без решения суда (ноябрь, 2014).

Изоляция или нет?

- Должен быть баланс между общественным здравоохранением и правами человека.
- Свобода перемещения и «привязка к месту» (диспансеризация).
- Экономическая эффективность (что дешевле – ДОТС или диспансеризация?).
- Коррупция, особенно в закупках препаратов для лечения ТБ.
- Позиция ВОЗ: «Принудительная изоляция неприемлема для любого пациента с ТБ […] изоляция пациентов с ТБ против их воли должна рассматриваться как последнее средство и только в тех случаях, когда другие меры, например, децентрализованное лечение и адекватная поддержка пациента, оказываются неэффективными».

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Профилактика ТБ

Презентация Штефана Дресслера

ТБ: группы риска:

- Медицинский персонал
- Проживающие/работающие в центрах для бездомных или отбывающие наказание в местах лишения свободы
- Приезжие из регионов с высоким уровнем ТБ заболеваний
- Младенцы и дети до 4 лет
- ЛЖВ или пациенты с ослабленной иммунной системой

Факторы риска заражения ТБ:

- Контакт с человеком, у которого не распознан ТБ на ранних стадиях
- Неправильная оценка риска
- Нехватка знаний

Управление рисками:

- Общественное здравоохранение
  - Информирование о путях передачи ТБ и эпидемиологии
  - Выявление нераспознанных случаев ТБ
  - Триаж (медицинская сортировка случаев)
- Инфекционный надзор
  - «Привязка» пациентов с диагностированным ТБ к лечению
  - Непрерывность лечения
  - Отслеживание результатов лечения
  - Предотвращение перехода латентного ТБ в активную форму
  - Профилактика с помощью противотуберкулезных препаратов (изониазид на протяжении 6 месяцев; или рифампицин+изониазид – 3 месяца; или рифампицин – 4 месяца).
- Индивидуальный медицинский надзор
  - Основной принцип – «держите все свое при себе» - необходимо обеспечить защиту родных и друзей от риска заражения; первые три недели лечения необходимо носить лицевую маску.
  - Обязательно пройти полный курс лечения
- Контроль окружающей среды
  - Предотвратите распространение и уменьшите концентрацию заразных капель в окружающем вас воздухе; тщательно проветривайте помещения
  - Обучение/информирование пациентов о дыхательной гигиене и «этикетах кашля»
- Административные моменты
  - Составление плана инфекционного контроля для больниц и поликлиник
  - Ответственный руководитель программ ТБ

Контроль ТБ: три «И»:

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- Идентификация людей с ТБ
- Интенсификация лечения
- Изониазидная профилактика

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке

Обзор по гепатитам

Презентация Свилена Конова

Виды гепатитов:

- Инфекционный (A, B, C, D, E, F, G)
- Токсический (алкогольный, лекарственный, химический и т.п.)
- Лучевой (в результате радиационного облучения)
- Гепатит (воспаление печени) как следствие аутоиммунных заболеваний

Гепатит В

- Есть 8 генотипов гепатита В
- Высокая устойчивость и заразность – в сухой плазме крови он может быть активным 25 лет, в отличии от гепатита С
- Передача – через кровь, половой путь – до 30%, от матери к ребенку во время родов. Вирус присутствует в материнском молоке, но риска заражения при вскармливании нет при целостности кожных покровов.
- В некоторых странах дают профилактику ламивудином беременной женщине для снижения риска передачи от матери к ребенку
- Распространен в регионе, в частности, в Средней Азии, Закавказье и Молдове. В некоторых популяциях распространенность составляет до 20%.

Анализ на ВГВ:

- Антиген HBsAg.
- Антитела (HBc IgM, анти-HBc общий, анти-HBe, HBeAg).
- Тест ВГВ-ДНК.
- Сценарии: 1) если анализ на антиген и антитела отрицательный – необходима вакцинация, 2) если антиген положительный – необходимо идти к врачу, 3) если антиген с высоким титром, а антиген отсутствует – человек защищен (иммунитет).

К чему приводит ВГВ:

- Есть 2 формы ВГВ – острая и хроническая; около 90% случаев острого гепатита заканчивается полным самоизлечением, 10% переходит в хроническую форму.
- В редких случаях развивается цирроз и рак печени (меньше 10%).

Признаки и симптоматика:

- Инкубационный период – 2-6 месяцев.
- Через 1-9 недель анализ крови на антиген становится положительным.
- Общие симптомы: желтуха, потемнение мочи, светлый кал, дискомфорт в правом подреберье, тошнота и температура.

Лечение:

- Острый – только поддерживающая дезинтоксикация.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- Хронический – пегинтерферон альфа-2а (в течение 1 года) или (при непереносимости пегинтерферона) - тенофовир/энтекавир (ламивудин) (почти постоянно, зависит от того, как подавляется вирусная нагрузка).
- Очень важна приверженность: вирус ВГВ может развить резистентность к АРВ-препаратам.

Профилактика и защита:

- Вакцинация (после нее иммунитет к ВГВ может сохраняться на протяжении всей жизни).
- Схема введения – внутримышечное введение, повтор через месяц, потом через 5 месяцев.
- В педиатрии – первый укол в течение первых 12 часов жизни, второй – через 30 дней, третий – в 6 месяцев.

ВГС

- Открыт в 1989 году, 6 генотипов, распространенность – лидируют Россия и Украина.
- Высокая устойчивость и заразность, но меньше, чем ВГВ.
- Генетический материал – РНК.
- Вероятность самоизлечения составляет 10-30%, выздоровление от 6 до 12 месяцев после заражения.
- Парентеральный (через кровь), половой путь передачи (3-5%), во время родов (меньше 5%), почти нет риска передачи через грудное молоко при целостности кожи.

Анализ на ВГС:

- Анализ на антитела (показывают, что был факт заражения сейчас или в прошлом, но не показывает, было ли самоизлечение); антитела появляются через три месяца (в 90% случаев)
- Через 1-2 недели после заражения – анализ на ПЦР РНК.

К чему приводит ВГС:

- Вероятность самоизлечения составляет 10-30% в течение 6-12 месяцев после заражения.
- Есть острая и хроническая форма заболевания; переход из острой формы в хроническую постепенный и не зависит от силы проявления острой формы.
- Со временем развивается фиброз (F1-F4). Без лечения у 20% пациентов развивается цирроз (F4) и рак печени.

Признаки и симптоматика:

- Инкубационный период - 20-140 дней.
- Общие симптомы: тошнота, отсутствие аппетита, боли в суставах, желтуха, увеличение печени.
- Антитела остаются на всю жизнь, даже если человек излечился.
- Возможно повторное заражение даже после успешного лечения, при этом возможно заражение несколькими генотипами.
- Нет вакцины.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Гепатит Д

- Необходимо присутствие в организме ВГВ (без него ВГД не может размножаться).
- Пути заражения такие же, как и при гепатите В.
- Есть от 3 до 8 генотипов.
- Есть понятия «суперинфекции» - если заражение прошло при наличии ВГВ в организме, и «ко-инфицирование» – если заражение В и Д проходит одновременно.

Общие сведения по ВГД:

- Анализ – серологический.
- Лечение – интерферон, но только снижает вред в 30% случаев.
- Профилактика – вакцина против ВГВ защищает от гепатита Д.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Диагностика ВГС

Презентация Дениса Годлевского

Виды диагностики:

- Лабораторная диагностика
- Экспресс-диагностика

Термины:

Антиген – структурно чужеродные для данного конкретного организма вещества, способные вызвать иммунный ответ. Носителями таких чужеродных веществ будут бактерии, вирусы, грибки, трансплантаты, опухолевые клетки.

В ответ на попадание в организм человека инородных частиц, таких, например, как вирусы, иммунная система вырабатывает иммуноглобулины - защитные антитела.

Для ВГС все антитела содержат аббревиатуру anti-HCV («против вируса гепатита С»). По-другому антитела к ВГС называют «маркерами на ВГС».

Антитела бывают двух классов — G и M, что в анализах пишется, как IgG и IgM (Ig – *immunoglobulin*).

Anti-HCV total - суммарные антитела (классов IgG и IgM) к антигенам ВГС.

Тест на определение этих маркеров проводится всем пациентам, когда хотят проверить, есть ли у них гепатит С.

Антитела к ВГС присутствуют при как при остром, так и при хроническом ВГС, а также у тех, у кого прошло самоизлечение, поэтому положительный анализ на антитела к ВГС не является достаточным для того, чтобы установить диагноз ВГС. На фоне хронической инфекции суммарные антитела выявляются постоянно, а после успешного лечения сохраняются длительное время.

Спектр anti-HCV (core, NS3, NS4, NS5) — это специфические антитела к отдельным структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С. Их определяют для суждения о вирусной нагрузке, активности инфекции, риске перехода болезни в хроническую форму, разграничении острого и хронического гепатита, степени поражения печени. Обнаружение антител к каждому из антигенов имеет самостоятельное диагностическое значение. Anti-HCV состоят их структурных (core) и неструктурных (NS3, NS4, NS5) белков (протеинов).

Anti-HCV core IgG – антитела класса G к ядерным (core) белкам HCV. Anti-HCV IgG появляются с 11-12 недели после инфицирования, поэтому для диагностики возможных «свежих» случаев инфицирования используют Anti-HCV total, которые появляются раньше. Anti-HCV IgG достигают пика концентрации к 5-6 месяцу с момента инфицирования; при хроническом течении болезни выявляются в крови пожизненно.

Anti-HCV IgM - антитела класса IgM к антигенам вируса гепатита С. Anti-HCV IgM могут определяться в крови уже через 4-6 недель после инфицирования, их концентрация быстро достигает максимума.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

После завершения острого процесса уровень IgM падает и может повышается вновь во время реактивации инфекции, поэтому принято считать, что эти антитела являются признаком острой инфекции или хронической с признаками реактивации. При остром ВГС длительное обнаружение антител класса М, является фактором, прогнозирующим переход заболевания в хроническую форму.

Неструктурные белки (NS3, NS4, NS5): относятся к неструктурным (NS - *nonstructural*) белкам. На самом деле, этих белков больше (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b), однако в большинстве клинико-диагностических лабораторий определяют антитела к белкам NS3, NS4 и NS5.

Anti-NS3 выявляются на самых ранних этапах сероконверсии. Высокие показатели anti-NS3 характерны при остром гепатите С и могут являться самостоятельным диагностическим маркером острого процесса. При остром процессе высокая концентрация anti-NS3 обычно свидетельствует о значительной вирусной нагрузке, а длительное сохранение их в острой фазе связано с высоким риском перехода инфекционного процесса в хроническую форму. Anti -NS4 и anti-NS5, как правило, появляются в более поздние сроки.

Трактовка результатов:

anti-HCV IgM	anti-HCV core IgG	anti-HCV NS IgG	RNA HCV	Примечание	Трактовка результата
+	+	-	+	Наличие клинико-лабораторных признаков острого гепатита, нарастанием титров anti-HCV core IgG	Острый гепатит С.
+	+	+	+	Наличие клинико-лабораторных признаков хронического гепатита	Хронический гепатит С, фаза реактивации
-	+	+	-	Отсутствие клинико-лабораторных признаков заболевания (при наличии сопутствующей патологии — возможно незначительное повышение активности аминотрансфераз)	Хронический гепатит С, латентная фаза
-	+	-/+	-	Стойкое отсутствие клинико-лабораторных признаков заболевания, присутствие **anti**-HCV core IgG в титрах 1:80 и ниже, нормальные уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), возможно определение анти-HCV NS IgG в низких титрах с постепенным исчезновением этих антител в течение нескольких лет	Реконвалесцент (выздоровевший) острого гепатита С или латентная фаза хронического гепатита С

Полимеразно-цепная реакция (ПЦР):

Изобрёл в 1983 году Кэри Мюллис. Впоследствии он получил за это изобретение Нобелевскую премию. В настоящее время ПЦР-диагностика является одним из самых точных и чувствительных методов диагностики инфекционных заболеваний.

ПЦР - экспериментальный метод молекулярной биологии, способ значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов ДНК в биологическом материале (пробе). В результате нарабатываются количества ДНК, достаточные для визуального определения. При этом происходит копирование только конкретного фрагмента ДНК, который

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце.

Анализ РНК HCV (определение РНК ВГС) - исследование крови, позволяющее выявить непосредственно генетический материал вируса гепатита (каждый вирус - это одна частица РНК).

Существуют качественный и количественный анализы на РНК ВГС:

- Качественный анализ указывает на наличие вируса в крови, проводят всем пациентам, у которых обнаружены антитела к ВГС. Результат - «обнаружено» или «не обнаружено». Результат «обнаружено» может свидетельствовать о том, что вирус размножается. Чувствительность качественного теста ПЦР - 10-500 МЕ/мл.
- Количественный анализ ПЦР (вирусная нагрузка) - тест на концентрацию вируса (виремию) в крови. Это количество единиц генетического материала (вирусной РНК), которое присутствует в определенном объеме крови (1 мл). Это количество выражается в цифрах, единицы измерения МЕ/мл (международные единицы на миллилитр).

Рекомендации по тестированию на ВГС Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL, 2014):

- Первичная диагностика на ВГС – тест на антитела к ВГС.
- В случае подозрения ВГС в острой фазе или для пациентов с подозрением на иммуносупрессию анализ ПЦР ВГС должен быть частью первичной оценки
- Если были выявлены антитела анти-ВГС, должен быть проведен количественный анализ ПЦР ВГС.
- Если получен положительный результат анализа на анти-ВГС и отрицательный – на ПЦР ВГС, необходимо провести повторный анализ на ПЦР ВГС через 3 месяца для подтверждения выздоровления.

Экспресс-диагностика

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Assay (Company)	Report No [a]	Price/test[b] US$ (year)	Sensitivity[c] (%)[e]	Specificity [d] (%)[e]	Indeterminate results[f] (%)	Inter-reader variability[g] (%)	Ease of performance[h]	Storage conditions[i] (°C)
Simple/Rapid tests								
Advanced Quality™ One Step HCV Test (Bionike Inc.)	1	1.20 (99)	97.1 (89.8 - 99.6)	96.3 (92.5 - 98.5)	1.2	8.2	VE	2-30
HCV TRI-DOT (J. Mitra & Co. Ltd.)	1	2.00 (99)	100.0 (94.7 - 100.0)	91.5 (86.6 - 95.1)	3.1	15.6 (test spot 1) 3.1 (test spot 2)	VE	2-8
Serodia® HCV (Fujirebio Inc.)	1	4.50 (99)	100.0 (94.7 - 100.0)	99.5 (97.1 - 100.0)	0.0	0.8	E	2-10
HCV SP•T (Genelabs Diagnostics Pte Ltd.)	1	2.50 (99)	100.0 (94.7 - 100.0)	93.7 (89.2 - 96.7)	1.9	6.2	E	25 " 3
SeroCard™ HCV (Trinity Biotech plc)	1	2.25 (99)	98.5 (92.1 - 100.0)	100.0 (98.1 - 100.0)	0.0	4.7	E	2-8
Genedia® HCV Rapid (Green Cross Life Science Corp.)	2	0.75 (00)	98.5 (92.1 – 100.0)	98.4 (95.4 – 99.7)	1.6	5.1	E	2-30
4th Generation HCV TRI-DOT (J. Mitra & Co. Ltd)	2	2.00 (00)	100.0 (94.7 – 100.0)	98.9 (96.2 – 99.9)	0.0	0.4	VE	4-8
CHIRON® RIBA® HCV 3.0 (Chiron) (used as reference test)	2	1.00 (00)	100.0 (94.7 – 100.0)	not tested	0.0	not applicable	LE	2-8
INNO-LIA™ HCV Ab III update (Innogenetics) (used as reference test)	2	0.63 (00)	100.0 (94.7 – 100.0)	not tested	0.0	not applicable	LE	2-8

Определение генотипа (генотипирование):

Один из самых важных анализов, позволяет предсказать шансы на успешное лечение, помогает определить необходимые дозы препаратов и длительность терапии. Важно знать, что наличие вируса того или иного генотипа не значит, что болезнь протекает легче или тяжелее, но разные генотипы по-разному поддаются лечению. Есть данные, что у пациентов с генотипом 3 чаще обнаруживается сопутствующее заболевание печени - стеатоз. Субтип генотипа (а, б) клинического значения не имеет.

Неинвазивная диагностика:

Фиброскан (эластометрия печени) - сравнительно новая, неинвазивная методика, которая рассматривается как альтернатива биопсии печени. Процедура безболезненна и занимает несколько минут. Определяет степень фиброза от F0 до F4 по системе METAVIR:

- F0 - нет фиброза
- F1 - минимальные изменения печени
- F2 - умеренные изменения печени
- F3 - выраженные изменения печени
- F4 - цирроз печени.

Ссылки:

- Информация о фибротестах: http://www.hv-info.ru/gepatit-s/analizy/fibrotest.html
- Информация о тестах на ВГС: http://www.alere.com/ww/en/product-details/immunocomb-hcv.html
- Рекомендации по лечению гепатита С Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Лечение гепатита С

Презентация Свилена Конова

Терминология (на примере лечения ВГС пегилированным интерфероном и рибавирином):

Быстрый вирусологический ответ (БВО) – РНК ВГС не определяется (<50 МЕ/мл) после 4 недели лечения.

Ранний вирусологический ответ (РВО) – РНК ВГС не определяется после 12 недели лечения.

Замедленный вирусологический ответ (ЗВО) – снижение вирусной нагрузки на $>2*\log_{10}$ по сравнению с исходным значением, но нельзя сказать, что РНК ВГС не определяется после 12 недели лечения.

Отсутствие ответа - снижение вирусной нагрузки на $<2*\log_{10}$ по сравнению с исходным значением.

Частичный неудовлетворительный ответ - снижение вирусной нагрузки на $>2*\log_{10}$ по сравнению с исходным значением после 12 недели лечения, но РНК ВГС определяется после 12 и 24 недели лечения.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО, излечение) - РНК ВГС не определяется (<50 МЕ/мл) через 24 недели после лечения.

Прорыв – повторное появление РНК ВГС в любой момент в период лечения после получения вирусологического ответа.

Рецидив – РНК ВГС по окончанию лечения не определяется, на 24 неделе после окончания лечения определяется.

Компенсированный цирроз – печень справляется со своими функциями.

Декомпенсированный цирроз – печень почти не справляется, человек в списке ожидания на трансплантацию.

Гепатоцеллюлярная карцинома – рак печени.

Лечение ВГС, генотип 1:

- В 1990-х – излечение 5-20% при монотерапии интерфероном на протяжении 6 (12-24) месяцев.
- 2014: 90 (100%) УВО при тройной терапии препаратами прямого действия на протяжении 3 месяцев (в клинических исследованиях).
- Для большинства «несложных» пациентов (фиброз F0-F3) излечение с помощью новых препаратов возможно, также как и для более 60% пациентов с компенсированным циррозом.
- Высокие показатели для ко-инфекции ВГС с ВИЧ; возможно лечение пациентов на заместительной терапии, если она есть в стране.

Генотипы 2-6:
Ожидаются такие же показатели излечения, как и для генотипа 1.

Стандарты лечения ВГС
На протяжении многих лет стандартом лечения были пегилированный интерферон (ПЕГ-ИФН, альфа-2а или альфа 2-b) и рибавирин.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Режим лечения:
Инъекции ПЕГ-ИФН 1 раз в неделю
Рибавирин – таблетки, дозировка в зависимости от массы тела.

ПЕГ-ИФН-альфа-2а (торговое название – Пегасис)

- Пациенты с 1 генотипом с определяемой вирусной нагрузкой (ВН) на 4 неделе – продолжительность лечения 48 недель вне зависимости от изначальной ВН.
- 24 недели при: а) 1-й генотип, но низкая изначальная ВН (<800 000 IU); b) 4-й генотип и у пациентов неопределяемая ВН на 4-ой и 24-ой неделе.
- Пациенты с генотипом 2 и 3 и с определяемой ВН на 4-й неделе
- получают 24-х недельный курс (вне зависимости от изначальной ВН). Если изначальная ВН низкая (<800 000 IU) и неопределяемая на 4-й неделе - можно обдумать 16-и недельный курс лечения
- Нет достаточной информации о генотипах 5 и 6 - рекомендуется лечение на протяжении 48 недель.

ПЕГ-ИФН-альфа-2b (торговое название – Пегинтрон)

- Пациенты, которые не получали лечения ранее: генотип 1 - 48 недель, однако если ВН определяемая и не снизилась хоть на 2 log от исходного уровня и определяемая на 24-ой неделе, лечение следует прекратить. Если изначальная ВН низкая (<600 000 IU) неопределяемая на 4-й неделе и 24-й неделе, то можно остановить лечение на 24-ой неделе.
- Генотипы 2 и 3 - 24 недели, за исключением ко-инфицированных с ВИЧ (в данном случае - 48 недель)
- Генотип 4 – то же принцип, как с генотипом 1
- Повторное лечение: если неопределяемая ВН на 12-ой неделе - продолжать лечение до недели 48; если ВН определяемая, то лучше остановить лечение

При ко-инфекции с ВИЧ – продолжительность лечения с ПЕГ-ИФН может быть больше. ПЕГ-ИФН дает много побочных эффектов, так же как и рибавирин.

Выбор лечения (альфа-2фа или альфа-2b):
На практике - исходя из того, что есть в наличии. Альфа-2b используется еще и в педиатрических случаях.

Эффективность лечения:
У ранее не леченых пациентов:

- Генотип 1 (40-50%)
- Генотип 2, 3, 5 и 6 (80%). Генотип 2 отвечает лучше, чем 3, 5 и 6
- Генотип 4 – ответ как для генотипа 1 или даже лучше
- Генетический профиль пациента тоже играет роль. Люди с IL28B TT отвечают лучше, чем CT или CC. Генетика вируса: генотип 1а отвечает хуже, чем 1b

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Телапревир (Инсиво)

- Лечение в комбинации с ПЕГ-ИФН и рибавирином, только для генотипа 1.
- Перорально, 2 таблетки по 375 мг 3 раза в день с едой.
- Эффективность лечения – 75% для генотипа 1.

Боцепревир (Виктрелис)

- Только для генотипа 1, применяется в комбинации с ПЕГ-ИФН и рибавирином.
- Перорально, 800 мг (4 таблетки по 200 мг) 3 раза в день с едой.
- Эффективность лечения для ранее не леченых пациентов – 67-68%.
- У боцепревира более сложное применение, чем у телапревира.

Изменение стандартов лечения:

2011 – появление новых препаратов прямого действия (симепревир, даклатасвир, софосбувир). В клинических исследованиях изучаются следующие схемы лечения:

- ПЕГ-ИФН + 1 препарат прямого действия
- 2 препарата прямого действия с рибавирином или без него
- 3 препарата прямого действия

Софосбувир (Совальди)

- Одобрен в 2013 году для лечения генотипов 2 и 3 в комбинации с рибавирином и 1 и 4 – с пегилированным интерфероном и рибавирином.
- Генотип 1, 2 и 4 – 12 недель, 3 – 24 недели.

Один раз в день, перорально, с или без еды.

Эффективность:

- На 12 неделе (ПЕГ-ИФН + рибавирин + софосбувир, генотипы 1, 4, 5, 6, исследование NEUTRINO): генотип 1a (n=225) - 92%; генотип 1b (n=66) - 82%; генотип 4 (n=28) - 96%; генотип 5 (n=1) - 100%; генотип 6 (n=6) - 100%.
- 99% на 12 неделе (софосбувир + рибавирин, генотипы 2 и 3, исследование FISSION).
- 50% на 12 неделе (софосбувир + рибавирин, генотип 2 и 3, ранее леченые пациенты), 73% на 16 неделе (софосбувир + рибавирин, генотип 2 и 3, ранее леченые пациенты) – исследование FUSION.
- При ко-инфекции с ВИЧ: исследование PHOTON-1 оценило безопасность и эффективность комбинации софосбувир и рибавирин без интерферона у людей со сочетанной инфекцией с генотипом 1, 2 и 3. Генотип 2 - 12 недель; генотип 1 и 3 - 24 недели. УВО 12 для генотипа 1, 2 и 3 были 76%, 88% и 92% соответственно. Исследуемые были в основном с генотипом 1 (N=114), а генотипы 2 и 3 были представлены в меньшей степени (N=26) и (N=13).
- Комбинации софосбувира с ингибиторами NS5A, такими как даклатасвир или ледипасвир показали УВО до 100%.

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Основным барьером к доступу к софосбувиру является его цена. 12-недельный курс стоит около 84 тысяч долларов США.

Симепревир (Олисио)

- Одобрен в 2013 году для лечения генотипа 1 в комбинации с ПЕГ-ИФН и рибавирином. В ЕС – также и для генотипа 4.
- Перорально 1 раз в день, 150 мг, с едой или без нее.

Эффективность:

- Без интерферона: симепревир + софосбувир (+/- рибавирин) - генотип 1a и 1b – УВО на 12 неделе - 93%, на 24-й - 100% без рибавирина и 93% с рибавирином.

Новые варианты лечения – новые рекомендации:

- Одобрение симепревира, софосбувира, даклатасвира
- Одобрение комбинированного препарата с фиксированной дозировкой софосбувир + ледипасвир

Рекомендации по лечению хронического ВГС:

Европейская Ассоциация по изучению заболеваний печени (EASL): обновленные рекомендации, апрель 2014: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatmentof-hepatitis-c-2014

Генотип 1:

тройная терапия: pegIFN + RBV + софосбувир (вариант 1)
тройная терапия: peg IFN + RBV + симепревир (вариант 2)
Тройная терапия: peg IFN + RBV + даклатасвир (вариант 3)

Генотип 1 и непереносимость pegIFN:

Рибавирин + софосбувир (вариант 4)

Генотип 1:

Софосбувир + симепревир +/- RBV (вариант 5)
Софосбувир + даклатасвир +/- RBV (вариант 6)

Рекомендации по лечению пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и людей, употребляющих наркотики, такие же, как для пациентов с моно-инфекцией!

Когда начинать лечение ВГС:

Это потенциальное излечение, но высокая стоимость лечения делает его недоступным для всех, поэтому необходимо установление приоритетов для пациентов – лечение в первую очередь тех, кто нуждается в лечении безотлагательно.

Рекомендации EASL:

- F0/F1 – лечение может быть отложено
- F2 – может быть начато
- F3/F4 – должно быть начато
- Выраженные внепеченочные симптомы – должно быть начато

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Рекомендации EACS по лечению ко-инфекции ВГС/ВИЧ:
Людям с ко-инфекцией рекомендовано лечение, чтобы избежать быстрого прогрессирования заболеваний печени http://eacsociety.org/Guidelines.aspx

- Если CD4 <350, необходимо в первую очередь начинать АРВ-терапию
- F2-F4 – лечение тройной терапией
- F0/F1 – лечение может быть отложено.

Предостережения в отношении новых схем лечения:
В условиях реального мира показатели излечения могут быть другими, чем те, которые получены в клинических исследованиях (более низкие показатели УВО, большее количество межлекарственных взаимодействий, развитие резистентности, успех повторного лечения).

Будущее лечения ВГС:

- Комбинация 2 или 3 препаратов прямого действия
- Лечение, эффективное для всех генотипов (пангенотипическая комбинированная терапия)
- Схемы без применения интерферона
- Пероральное применение (уход от инъекций)
- Без использования рибавирина
- Снижение побочных эффектов
- Сокращение длительности лечения с 12 до 8 недель

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

Препараты для лечения ВГС в разработке

Презентация Свилена Конова

Безинтерфероновое лечение уже есть на рынке; прием – перорально, без инъекций. В будущем – сокращение длительности лечения и схемы практически со 100% излечением.

Существующие препараты:

- Харвони: ВИЧ/ВГС и ВГС
- Викиеракс и Эксивиера: ВИЧ/ВГС и ВГС
- Даклатасвир (скорее всего, только для использования с софосбувиром)

Харвони

1 таблетка раз в день, одобрен для генотипа 1; состоит из 2-х препаратов разных классов (нуклеотидный ингибитор полимеразы + ингибитор NS5A); Менее эффективен при нулевом ответе с циррозом и генотипе 1а; имеет серьезные лекарственные взаимодействия с некоторыми из АРВТ.
Цена препарата составляет ~$95,000 за 12 недель.
FDA рекомендует: 8 недель лечения для людей без цирроза печени, не леченых ранее, у которых ВН ВГС <6 000 000 МЕ/мл; 12 недель лечения для людей с циррозом печени, которые не получали лечение ранее; 24 недель лечения для людей с циррозом и неуспешным предыдущим лечением.

Эффективность:

- применение с рибавирином 12 или 24 недели при ВИЧ/ВГС, генотип 1: 93,5%
- с рибавирином при моно-инфекции ВГС, 12 недель: 97%

Виекиракс и Эксвиера

Скоро появятся на рынке. Одобрение со стороны FDA ожидается в первом квартале 2015.

Виекиракс – ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, в сочетании с ингибитором NS5A; используется совместно с Эксвиерой, ненуклеозидным ингибитором полимеразы, с или без рибавирина, два раза в день. В клинических исследованиях Виекиракс и Эксвиера излечивают ~97%.

Схема, в основном, разработана для генотипа 1, но эффективна и при генотипе 4. Цена будет близка до цены Харвони ($95,000), и эта схема имеет те же ограничения.

Даклатасвир

Одобрение ожидается в 2015, в фазе II схема даклатасвир + софосбувир вылечила ~98% из людей с генотипом 1, вне зависимости от их истории лечения, но она менее эффективна у людей с генотипом 3 и циррозом.

Препараты в разработке:

- Мерк: samatasvir (фаза II); grazoprevir + elbasvir (фаза III)
- Гилеад: софосбувир+GS-5816 (фаза III); vedroprevir (фаза II)
- Янсен: (разработка в фазе II)

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

- БМС: (разработка в фазе II)

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке

Излечение ВИЧ

Презентация Дениса Годлевского

Вопросы по излечению ВИЧ:

- Есть ли естественный иммунитет против ВИЧ?
- Как изменяются вирусные факторы со временем?
- Может ли ВИЧ утратить свое патологическое воздействие?
- Можно ли вызвать успешную иммунную реакцию, чтобы подавить ВИЧ до того, как он попадает в резервуары?
- Какие «функции» ВИЧ надо «отключить», чтобы он дальше не размножался?
- И т.д.

Проблемы в отношении излечения ВИЧ:

- Вирусные факторы
- Скрытость и устойчивость вируса
- Иммунная активация
- Аутоиммунная реакция
- Резистентность на АРВ-препараты
- Попадание ВИЧ в резервуары
- В какой момент ВИЧ-инфекция может считаться «установленной»?
- Как происходит заражение и когда?
- Какие выводы можно сделать из использования пост-контактной профилактики?

Подходы к излечению ВИЧ:

- *Раннее начало лечения с целью предотвратить «установление» инфекции.* Исследование Висконти – лечение людей с острой ВИЧ-инфекцией; выводы – у людей подавилась ВН, вырос уровень СД4 до очень высокого уровня. После того, как их лечили АРВ-препаратами, лечение было отменено. На протяжении нескольких месяцев после отмены у группы пациентов была способность подавлять вирусную нагрузку, но излечения достичь не удалось. Однако у трети пациентов все еще нет показаний для приема АРВ-препараты. Ссылка на более подробную информацию об исследовании: http://arvt.ru/news/2013-03-16-14-VISCONTI.html

- *Усиление АРТ или сочетание ее с иммунотерапией.*
  Идея в том, чтобы «вытащить» зараженные клетки СД4 из резервуаров с помощью иммуностимуляторов и удалить их из организма. Проводился ряд исследований по этому вопросу, одно из последних (математическая модель) показало, что нужно около 30 лет для этого процесса. Но не принималось во внимание то, что ВИЧ находится, в том числе, и в стволовых клетках.

- *Активировать скрытый/спящий ВИЧ и устранить его.*
  «Вымывание» вируса из резервуаров с помощью некоторых препаратов и удаление его с помощью АРВ-препаратов. Способ не работает, так как сложность состоит в том, что нельзя измерить

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION

количество вируса в резервуарах (нет контрольной точки излечения ВИЧ – когда вирус «устранен» из организма).

- *Генная терапия: «вырезать» ВИЧ из генома.*
  Создание «клеточных ножниц» (на уровне генома клетки), которые могли бы «распознать» ВИЧ и «отрезать» его способность к репликации. Сложность в том, чтобы доставить эти «ножницы» в ту клетку, в которой они должны работать, и возможно ли этот вообще. Исследования пока проводились только в пробирке.

- *Комбинированные подходы*
  - Усиление АРВ-терапии – сделать ее более «проникающей», в том числе и в резервуары + иммунотерапия
  - Ранняя АРТ и иммунотерапия, чтобы повлиять на резервуары клеток СД4
  - Комбинирование АРТ и генной терапии

Исследователи столкнулись с большим количеством вопросов: достаточно ли знаний о том, как реплицируется вирус, как измерить количество ВИЧ в резервуарах, является ли ВИЧ в резервуарах иммунологически неактивным, как добраться именно до «спящего» ВИЧ и активировать его, есть ли полная картина об иммунном ответе на ВИЧ и т.п.

Недавний провал двух многообещающих подходов:

- Пересадка костного мозга («берлинский пациент»): http://www.aids.ru/lechenie/berlin_patient.shtml.
- Ранняя терапия («ребенок из Миссисипи»): http://cbio.ru/page/55/id/5525/

Важные моменты:

- Кто мог бы принимать участие в исследованиях по излечению ВИЧ?
- Кто согласится быть добровольцем в этих исследованиях?
- Что является целью в клинических исследованиях: доказателсьтво концептуальных исследованиях или опыты над людьми?
- Конечные точки исследований? В какой момент клиническое исследование должно быть закончено?
- Вмешательство в биологию?
- Регуляторные вопросы?
- Гарантии безопасности клинических исследований?
- Анализ «рисков и преимуществ» практически невозможен для многих вмешательств
- Защита данных и конфиденциальность?
- Кто выиграет от излечения ВИЧ?

Ссылки:

- Излечение ВИЧ (Международное сообщество по СПИДу): http://www.iasociety.org/HivCure.aspx (английский язык)
- ВИЧ: особенности инфицирования клеток: http://humbio.ru/humbio/spid/0001c489.htm
- Противораковое лечение помогло ВИЧ-инфицированным пациентам избавиться от вируса: http://cbio.ru/page/55/id/5530/

Эта программа была независимо разработана Европейской группой по лечению СПИДа и частично финансируется BMS, Sidaction и Positive Action.
Европейская группа по лечению СПИДа подтверждает, что BMS, Sidaction и Positive Action не принимают участие в разработке структуры или содержания этой программы.

При финансовой поддержке Bristol-Myers Squibb Sidaction POSITIVE ACTION