

Пациент с ХГС и генотипом 2: оптимальные подходы к лечению.

Знойко Ольга Олеговна

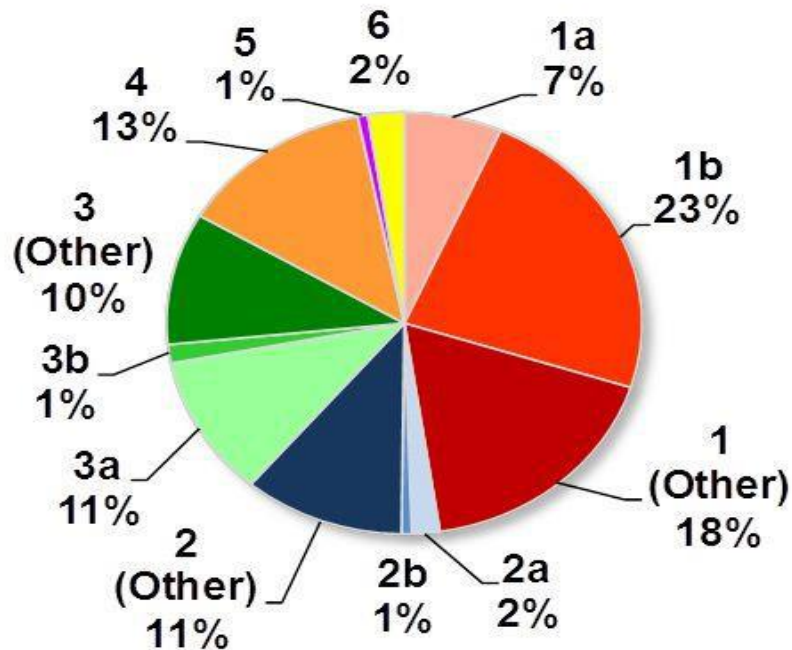
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор.

«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ
ГЕПАТИТОВ»

XXXVII Научно-практический семинар ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
14 декабря 2016

Распространенность отдельных генотипов ВГС в мире

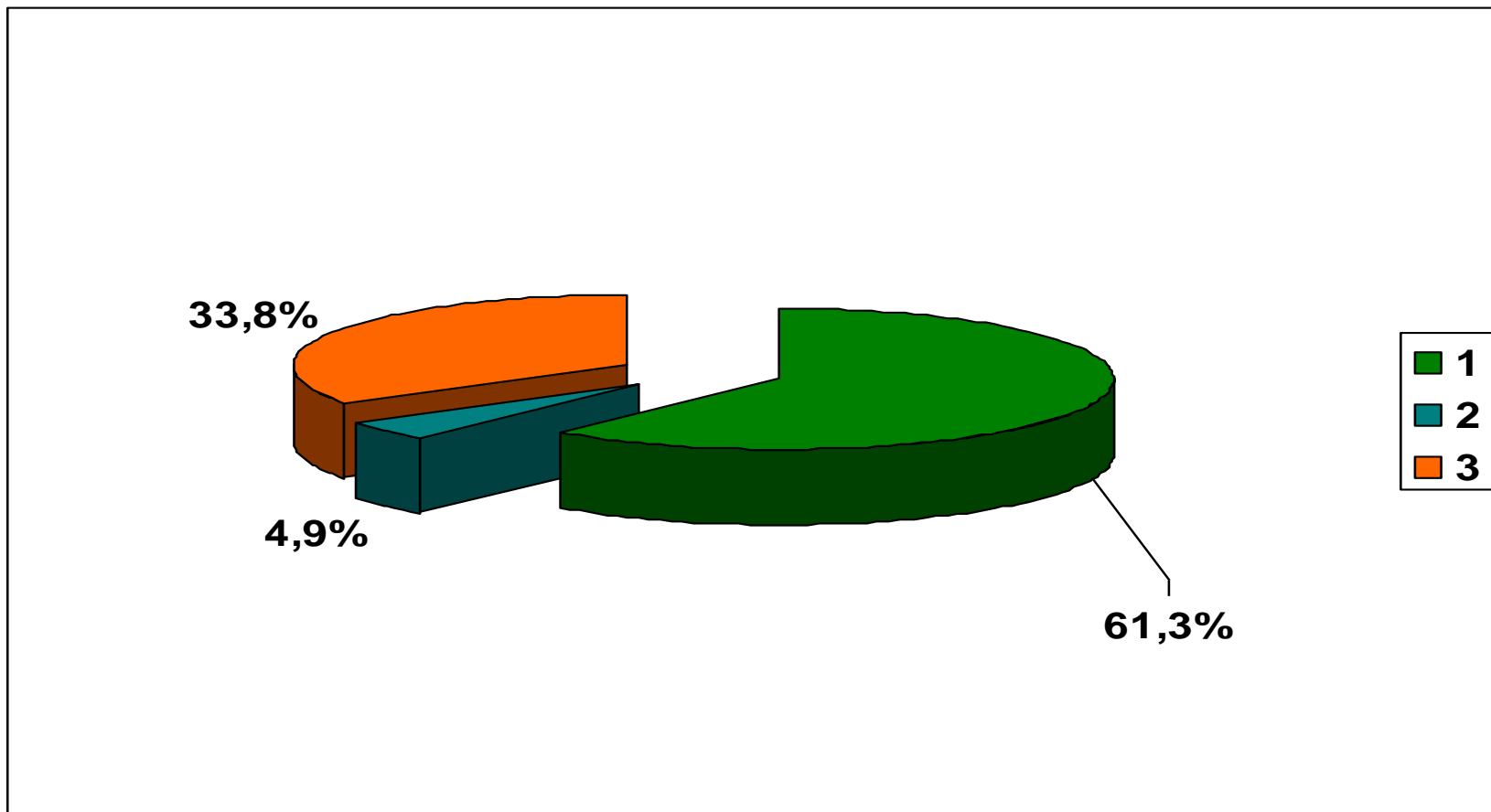
HCV Genotype Distribution Globally



| | |
|------------|-----|
| Genotype 1 | 48% |
| Genotype 2 | 14% |
| Genotype 3 | 22% |
| Genotype 4 | 13% |
| Genotype 5 | 1% |
| Genotype 6 | 2% |

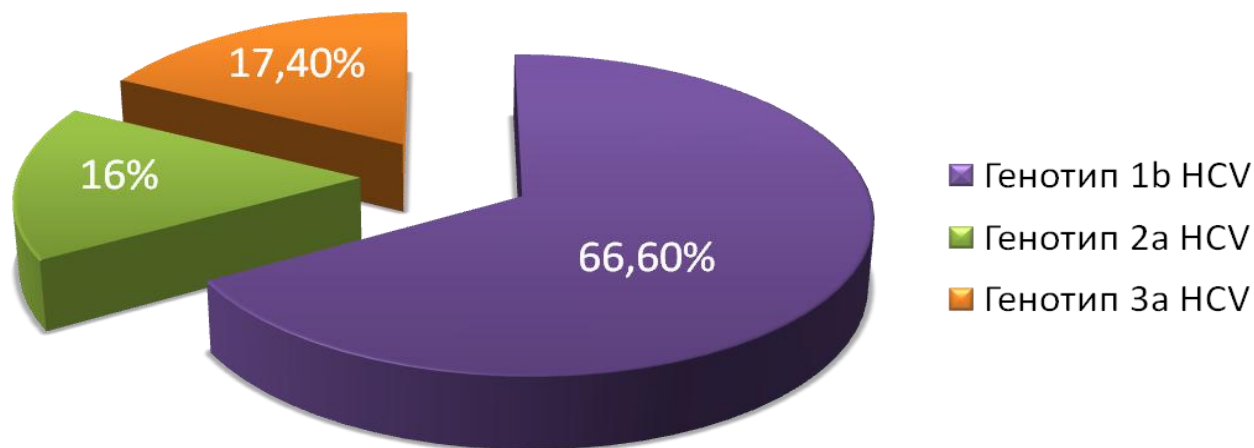
Gower E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *Jornal of Hepatology*, 2014

Генотипы вируса гепатита С в Орловской области (по данным регистра)



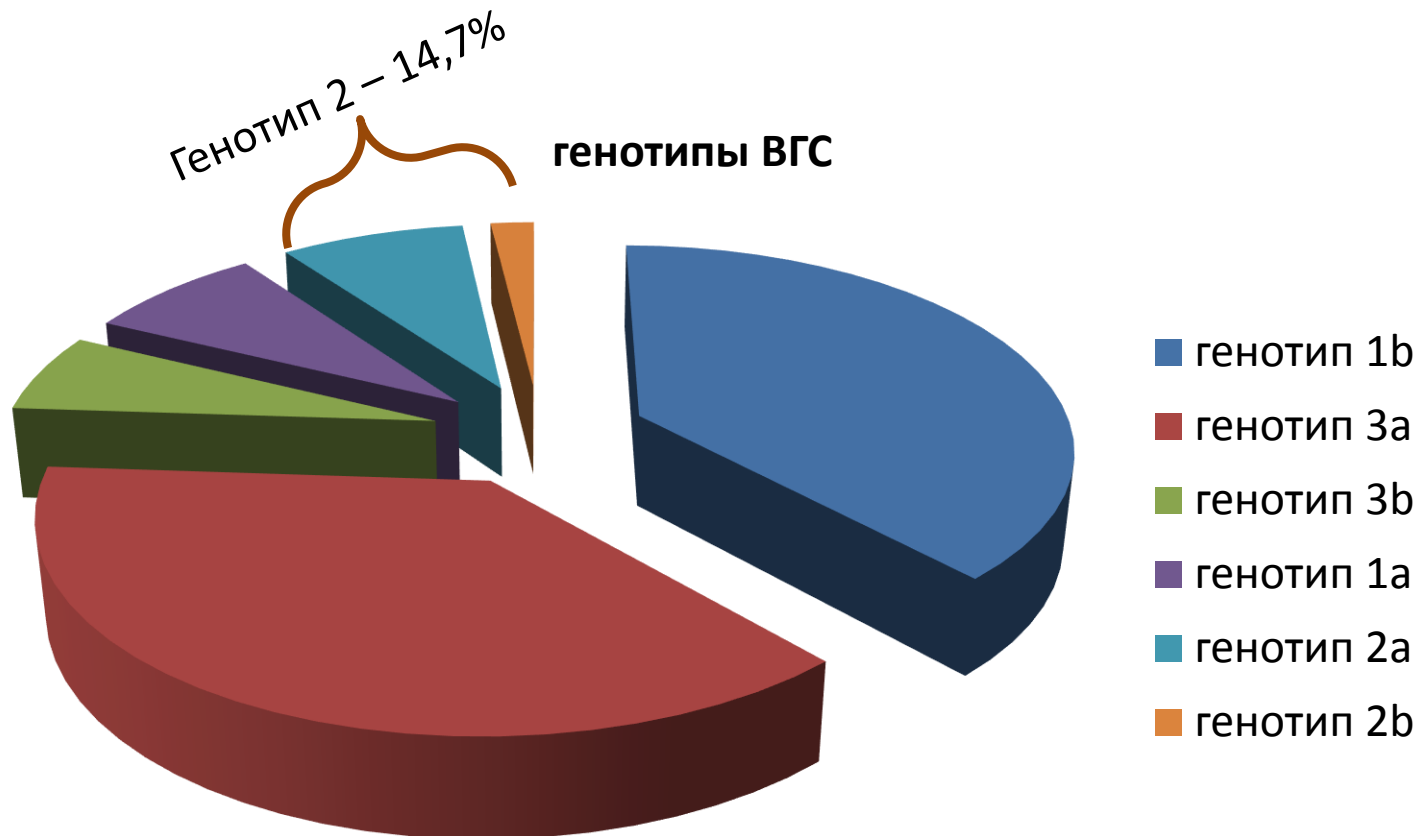
В.С. Адоньева Организация оказания медицинской помощи пациентам с хроническим гепатитом С в Орловской области. 2016г. г Орел

Распределение различных вариантов генотипов ВГС у больных хроническим гепатитом С в Республике Саха (Якутия) (n=75)



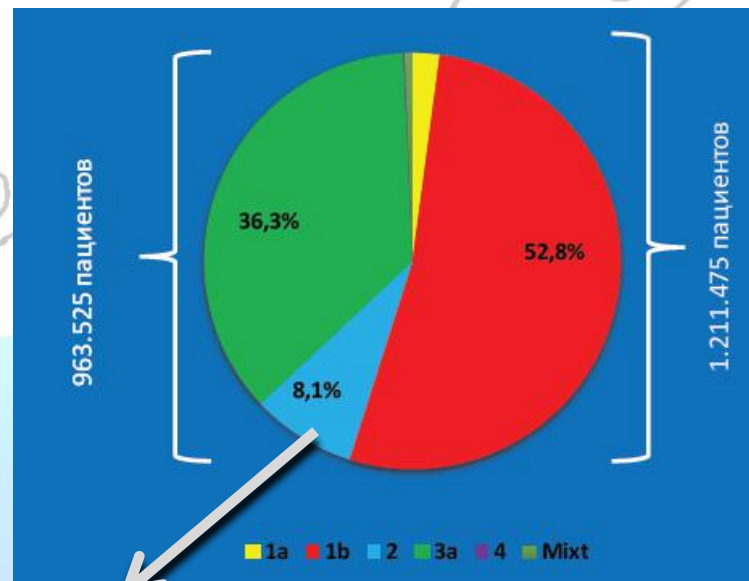
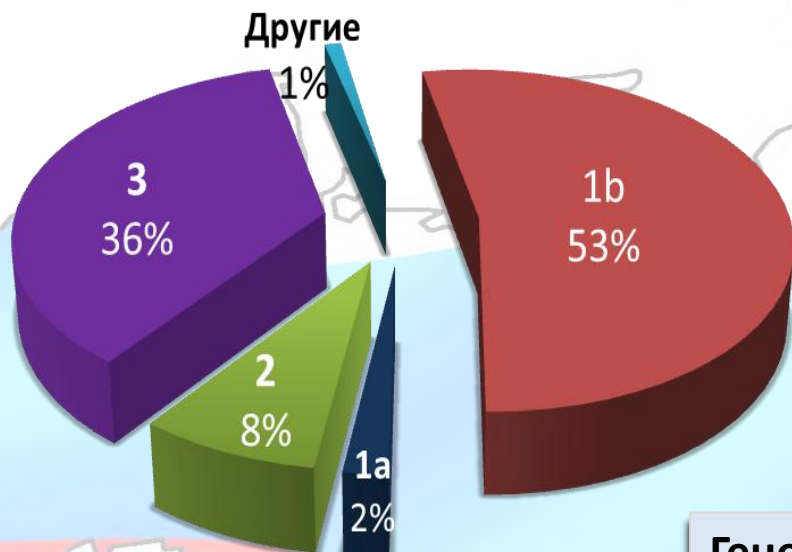
С.С.Слепцова ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ диссерт. дмн. 2013 г

Распределение генотипов ВГС среди больных ХГС в Москве, n= 74860



Генотипы ВГС в РФ и расчетное количество пациентов, инфицированных различными генотипами ВГС

Оценочное число случаев ХГС в РФ
3.5 - 4.7 млн



Генотип 2 – 8%: 280 000-376 000 пациентов в РФ

Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., с соавт. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра Терапевтический архив, 2015.- N 11.-С.5-10.

НИКИТИН И.Г. Актуальные вопросы организации медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами в Российской Федерации: современное состояние проблемы и возможные пути ее решения 2016 г

Двойная терапия хронического гепатита С

Стандартные схемы противовирусной терапии¹

В настоящее время ПЕГ-ИФН α 2а, ПЕГ-ИФН α 2b или ЦеПЕГ-ИФН α 2b в сочетании с рибавирином рассматриваются в качестве терапии первой линии только у пациентов с генотипом 2–6 ВГС. Для паци-

У пациентов с генотипами 2–3 при отсутствии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии, а также с ИМТ <25 кг/м² рибавирин может быть назначен в фиксированной дозе 800 мг/сут.

Возможен также иной расчет суточной дозы рибавирина для 1-го генотипа, исходя из массы тела пациента (при использовании ПЕГ-ИФН α 2b и ЦеПЕГ-ИФН α 2b): ≤ 65 кг — 800 мг; $>65-85$ кг — 1000 мг; >85 кг — 1200 мг; >105 кг — 1400 мг. При использовании ПЕГ-ИФН α 2а: <75 кг — 1000 мг; ≥ 75 кг — 1200 мг.

Стандартная длительность терапии определяется генотипом: для генотипа 1 и 4 она составляет 48 нед, для генотипов 2 и 3 — 24 нед. Однако согласно современным рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» (Response Guided Therapy), длительность стандартного лечения может быть изменена — см. табл. 7 и 8.

Таблица 8. Длительность противовирусного лечения при генотипах 2 и 3 в соответствии с принципом «терапия согласно вирусологическому ответу»

| Генотип 2, 3 | |
|-----------------------------------|--|
| Быстрый вирусологический ответ | 12–16 нед (при исходно низкой вирусной нагрузке, при отсутствии негативных прогностических факторов) |
| | 24 нед (при исходно высокой вирусной нагрузке) |
| Ранний вирусологический ответ | 48 нед |
| Медленный вирусологический ответ | 72 нед |
| Отсутствие ответа/частичный ответ | Прекращение терапии |



№: _____ от _____

РЕКОМЕНДАЦИИ по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С

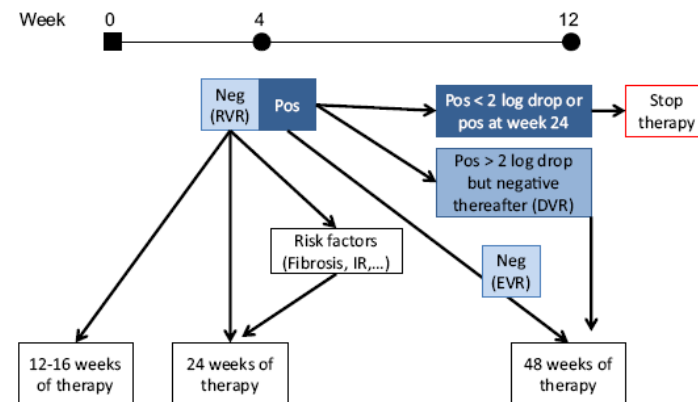
Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, разработанные в соответствии с поручением: Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скорозовой от 06 августа 2012 г. № 68, экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов Минздрава России для использования в практической деятельности.

Приложение: упоминаемое по тексту.

Директор департамента
организации медицинской помощи
и санитарно-курортного дела

И.Г. Никитин

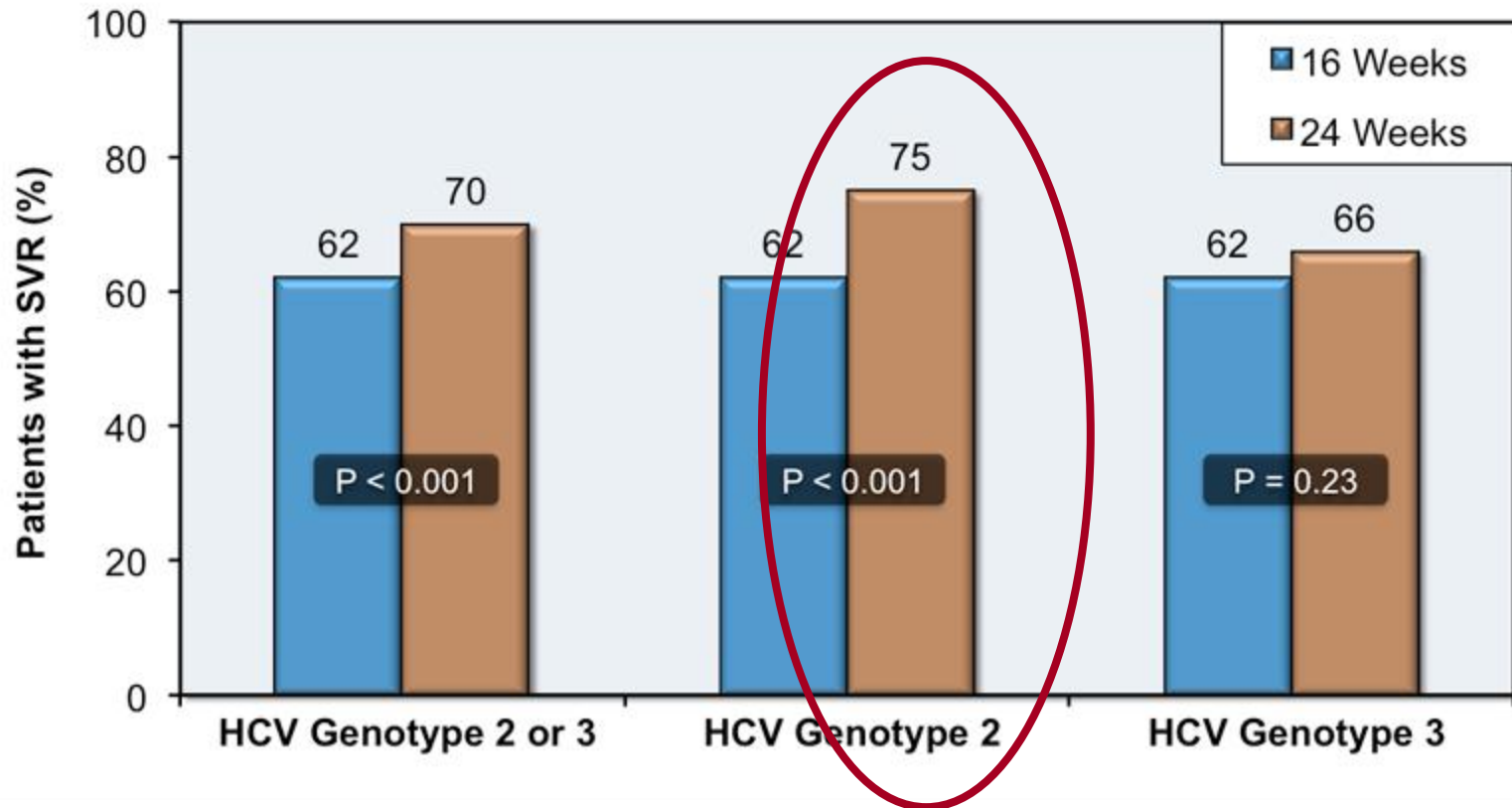
Москва
2014



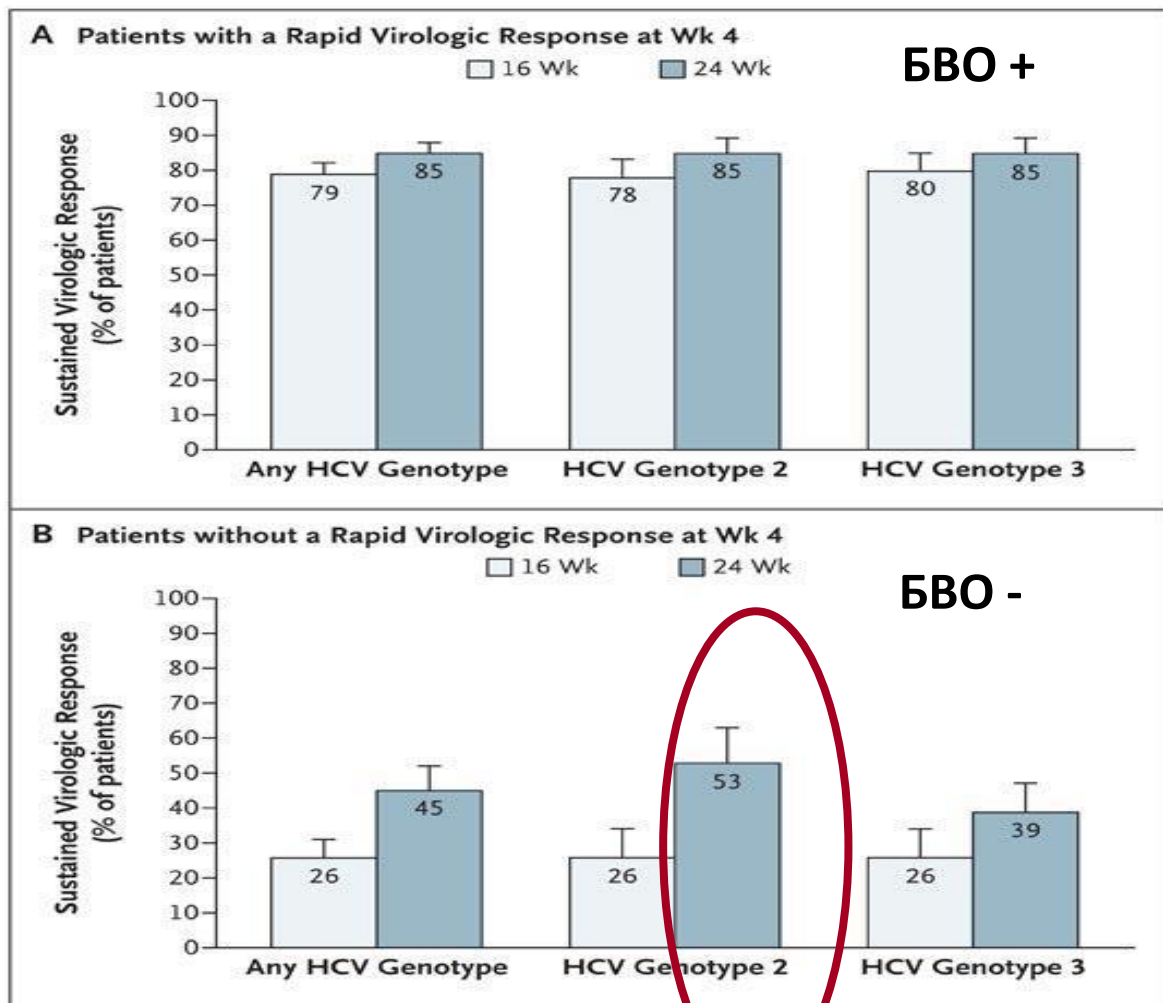
Response-guided therapy in HCV-2 patients receiving pegylated interferon alpha/ribavirin therapy.

Частота достижения УВО на двойной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС

SVR After 16 or 24 Weeks of Peginterferon and Ribavirin Therapy



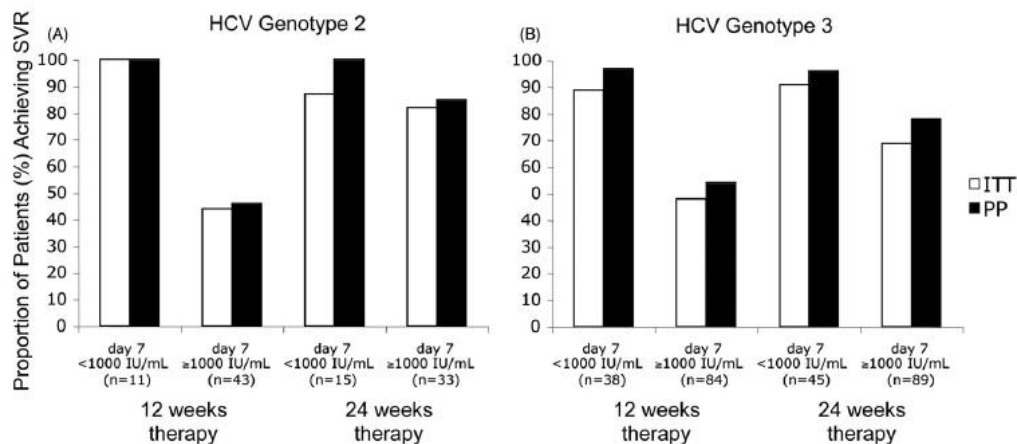
Частота УВО у пациентов с генотипами 2 и 3, достигших и не достигших БВО



Среди пациентов с генотипом 2 ВРС 53% достигают УВО даже в случае отсутствия БВО

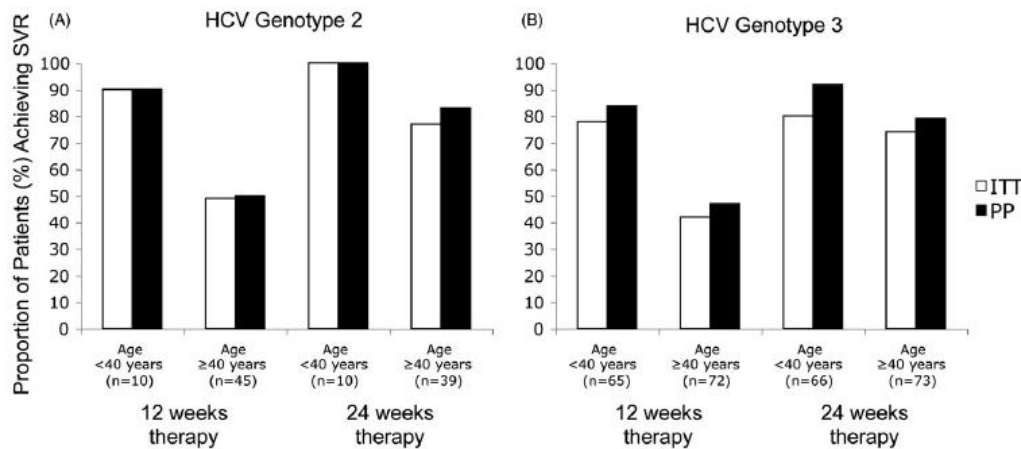
Эффективность лечения ИФН+РИБ больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС, получавших лечение в рамках исследования NORDynamIC

(31центр в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, 115 пациентов с генотипом 2 ВГС и 333 с генотипом 3 ВГС)



87% больных (из 225 пациентов в Финляндии), инфицированных генотипом 2 ВГС (моложе 40 лет или РНК ВГС , 1000 МЕ/мл) достигли УВО после 12 недельного курса терапии

12-16 недель лечения (из 117 пациентов в Швеции) 97% достигли УВО



ABSTRACT

Objective: Interferon-free therapy for hepatitis C virus (HCV) infection is costly, and therefore patients with advanced fibrosis are prioritized. Although coupled with considerable side effects, a large proportion of genotype 2/3 infected patients achieve a sustained virological response (SVR) following interferon-based therapy. The present study evaluates experimental clinical trial and verifying real-life data with the aim of identifying patients with a high likelihood of favorable outcome following short interferon-based treatment. **Material and methods:** The impact of established response predictors, e.g. age, *ITPA* and *IL28B* genetic variants, IP-10, liver histopathology and early viral kinetics on outcome was evaluated among HCV genotype 2/3 infected patients enrolled in the NORDynamIC trial. Similarly outcome was evaluated among Finnish and Swedish real-life genotype 2/3 infected patients treated for 12–16 weeks in accordance with national guidelines. **Results:** In the NORDynamIC trial, age <40 years or achieving HCV RNA <1000 IU/mL day 7 were highly predictive of favorable outcome following 12 weeks therapy. Among 255 Finnish real-life patients below the age of 40 years treated for 12 weeks with interferon and ribavirin, 87% of HCV genotype 2 and 79% of genotype 3 infected patients achieved SVR, and among 117 Swedish real-life patients treated for 12–16 weeks, 97% of HCV genotype 2 and 94% of genotype 3 infected achieved SVR. **Conclusions:** Short interferon-based therapy offers a high likelihood of achieving SVR for selected HCV genotype 2/3 infected patients, and is an acceptable option given that a thorough discussion of the side effects is provided prior to initiation.

Возможности противовирусной терапии в РФ 2016 г.

Безинтерфероновые режимы

Генотип ВГС

Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир + Дасабувир(± РБВ)

1

Софосбувир+ Симепревир(± РБВ)

1, 4

**Софосбувир+ Даклатасвир (± РБВ) в Российской инструкции не
указано, что можно лечить генотип 2**

Все

Даклатасвир /Асунапревир

1в

Интерферон-содержащие режимы

ПЕГ ИФН + РБВ+ Софосбувир

Все

ПЕГ ИФН + РБВ+ Нарлапревир/ритонавир

1

ПЕГ ИФН + РБВ+ симепревир

1, 4

ПЕГ ИФН + РБВ+ Даклатасвир+асунапревир

1

ПЕГ ИФН + РБВ

Все

Рекомендуемые схемы терапии Даклатасвиром и софосбувиром* у пациентов с различными генотипами ВГС и различными классами ЦП по Чайльд-Пью

| Режим/ Генотип ВГС/ Популяция пациентов | Продолжительность |
|--|--|
| Даклатасвир + софосбувир | |
| <p>Генотипы 1, 3, 4; пациенты без цирроза печени, как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии</p> | 12 недель |
| Даклатасвир + софосбувир + рибавирин | |
| <p>Генотипы 1, 3, 4; пациенты с циррозом печени (классы А или В по Чайлд-Пью), как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии</p> | <p>12 недель</p> <p>Терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина может рассматриваться для пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью.</p> <p>Для генотипа 3 возможно продление терапии до 24 недель, с применением рибавирина или без.</p> |
| <p>Генотипы 1, 3, 4; пациенты с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью, как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии</p> | <p>24 недели</p> <p>Для пациентов с непереносимостью рибавирина может рассматриваться терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина в течение 24 недель.</p> |
| <p>Генотипы 1, 3, 4; пациенты после трансплантации печени с рецидивом инфекции ВГС</p> | 12 недель |

*Инструкция по медицинскому применению препарата Даклинза®

Рекомендации EASL по лечению ХГС 2016 г.

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

| ХГС без ЦП | Patients | Treatment-naïve or -experienced | Sofosbuvir/ ledipasvir | Sofosbuvir/ velpatasvir | Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir | Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir | Grazoprevir/ elbasvir | Sofosbuvir and daclatasvir | Sofosbuvir and simeprevir |
|-----------------------|-----------------------|--|------------------------|-------------------------|---|-------------------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| | Genotype 1a | Treatment-naïve | 8-12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | 12 wk with ribavirin | No | 12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/mL ^f | 12 wk, no ribavirin | No |
| Treatment-experienced | | 12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin | | | | | 12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin | | |
| Genotype 1b | Treatment-naïve | 8-12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | 8-12 wk, no ribavirin | No | 12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | No | |
| | Treatment-experienced | 12 wk, no ribavirin | | 12 wk, no ribavirin | | | | | |
| Генотип 2 ВГС | Genotype 2 | Both | No | 12 wk, no ribavirin | No | No | No | 12 wk, no ribavirin | No |

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

| ХГС с ЦП | Patients | Treatment-naïve or -experienced | Sofosbuvir/ ledipasvir | Sofosbuvir/ velpatasvir | Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir | Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir | Grazoprevir/ elbasvir | Sofosbuvir and daclatasvir | Sofosbuvir and simeprevir |
|-----------------------|-----------------------|--|--|-------------------------|---|-------------------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| | Genotype 1a | Treatment-naïve | 12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | 24 wk with ribavirin | No | 12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/mL ^f | 12 wk, no ribavirin | No |
| Treatment-experienced | | 12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin | | | | | 12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin | | |
| Genotype 1b | Treatment-naïve | 12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | No | 12 wk, no ribavirin | 12 wk, no ribavirin | No | |
| | Treatment-experienced | | | | | | | | |
| Генотип 2 ВГС | Genotype 2 | Both | No | 12 wk, no ribavirin | No | No | No | 12 wk, no ribavirin | No |
| Genotype 3 | Treatment-naïve | No | 12 wk with ribavirin ^f or 24 wk, no ribavirin | No | No | No | 24 wk with ribavirin | No | |
| | Treatment-experienced | | | | | | | | |

Рекомендации EASL по лечению ХГС 2016 г.

Генотип 2 ВГС, декомпенсированный ЦП

- Patients with decompensated cirrhosis, no HCC and a MELD score <18-20 infected with HCV genotype 2 should be treated with sofosbuvir and velpatasvir, or sofosbuvir and daclatasvir, for 12 weeks with ribavirin (B1).

**Для пациентов с MELD <18-20
Софосбувир/велпатасвир или софосбувир+
даклатасвир 12 недель с рибавирином**

- Patients with decompensated cirrhosis with contraindications to the use of ribavirin or with poor tolerance to ribavirin on treatment should receive the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir (genotypes 1, 4, 5 or 6), the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir (all genotypes), or the combination of sofosbuvir and daclatasvir (all genotypes) for 24 weeks without ribavirin (B1).

**Для пациентов с
непереносимостью/противопоказаниями к
рибавирину
Софосбувир/велпатасвир или софосбувир+
даклатасвир 24 недели без рибавирина**

- Patients with post-transplant recurrence of HCV genotype 2 without cirrhosis (F0-F3), with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis or with decompensated (Child-Pugh B or C) cirrhosis should be treated with the combination of sofosbuvir and daclatasvir for 12 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively), without the need for immunosuppressant drug dose adjustments (with the probable exception of everolimus) (B1).

**Для пациентов с возвратной инфекцией ВГС
после трансплантации
(F0- F3, компенсированный ЦП,
декомпенсированный ЦП)
софосбувир+ даклатасвир 12 недель с
рибавирином**

Эффективность лечения пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС безинтерфероновыми режимами терапии (обобщенные данные, 2015 г)

Table 1. Summary of clinical trial data with sofosbuvir in IFN-free regimens for HCV-2 patients

| Population | Study (reference) | n | Treatment | Duration (weeks) | SVR12 |
|-----------------------|----------------------------|-----|---|------------------|---|
| Treatment-naive | ELECTRON (26) | 4 | SOF + RBV | 12 | 100% |
| | FISSION (27) | 137 | SOF + RBV 12 weeks vs peg-IFN/RBV 24 weeks | 12 or 24 | SOF/RBV: 97% peg-IFN/RBV: 78% |
| | POSITRON (28) | 109 | SOF + RBV | 12 | 93% |
| | VALENCE (29) | 32 | SOF + RBV | 12 | 97% |
| | PHOTON (30) (HIV + HCV) | 26 | SOF + RBV | 12 | 88% |
| | Japanese study (31) | 90 | SOF + RBV | 12 | 98% |
| | AI1444-40 (32) | 26 | SOF + DCV ± RBV | 24 | 96% |
| | New combination (33) | 21 | SOF + GS-5816 (25 or 100 mg) | 12 | 25 mg: 91% |
| | | | | | 100 mg: 100% |
| Treatment-experienced | FUSION (28) | 68 | SOF + RBV | 12 or 16 | 12 weeks: 86% <u>F4: 60%</u> 16 weeks: 94% F4: 78% |
| | PHOTON (HIV + HCV) | 24 | SOF + RBV | 12 | 92% |
| | VALENCE (29) | 41 | SOF + RBV | 12 | 90%, <u>F4: 78%</u> |
| | Japanese study (31) | 63 | SOF + RBV | 12 | 95%, <u>F4: 89%</u> |

peg-IFN, pegylated interferon; SOF, sofosbuvir; RBV, ribavirin; DCV, daclatasvir.

Optimal therapy of genotype-2 chronic hepatitis C: what's new?

Marc Bourlière, Souad Benali, Christelle Ansaldo, Gaele Le Folgoc, Aurelie Riso and Laurence Lecomte

Department of Hepato-Gastroenterology, Hospital Saint Joseph, Marseilles, France

Liver Int. 2015; 35 (Suppl. 1): 21–26
Liver International (2015)

Регистрационные клинические исследования безинтерфероновой противовирусной терапии, включавшие пациентов с генотипом 2 ВГС



AI444-040: Открытое рандомизированное исследование комбинации DCV + SOF ± RBV

Пациенты (N = 211)

- Популяция пациентов
 - GT 1 ранее не леченые: n = 126; 79% GT 1a
 - GT 2 или 3 ранее не леченые: n = 44; 59% GT 2
 - GT 1, предшествующая неудачная терапия с TVR или BOC: n = 41
- Без цирроза
 - F3/F4 FibroTest : GT 1 ранее не леченые, 13%; GT2 или 3 ранее не леченые, 14%; предшествующая неудача на ИП, 22%

Режим

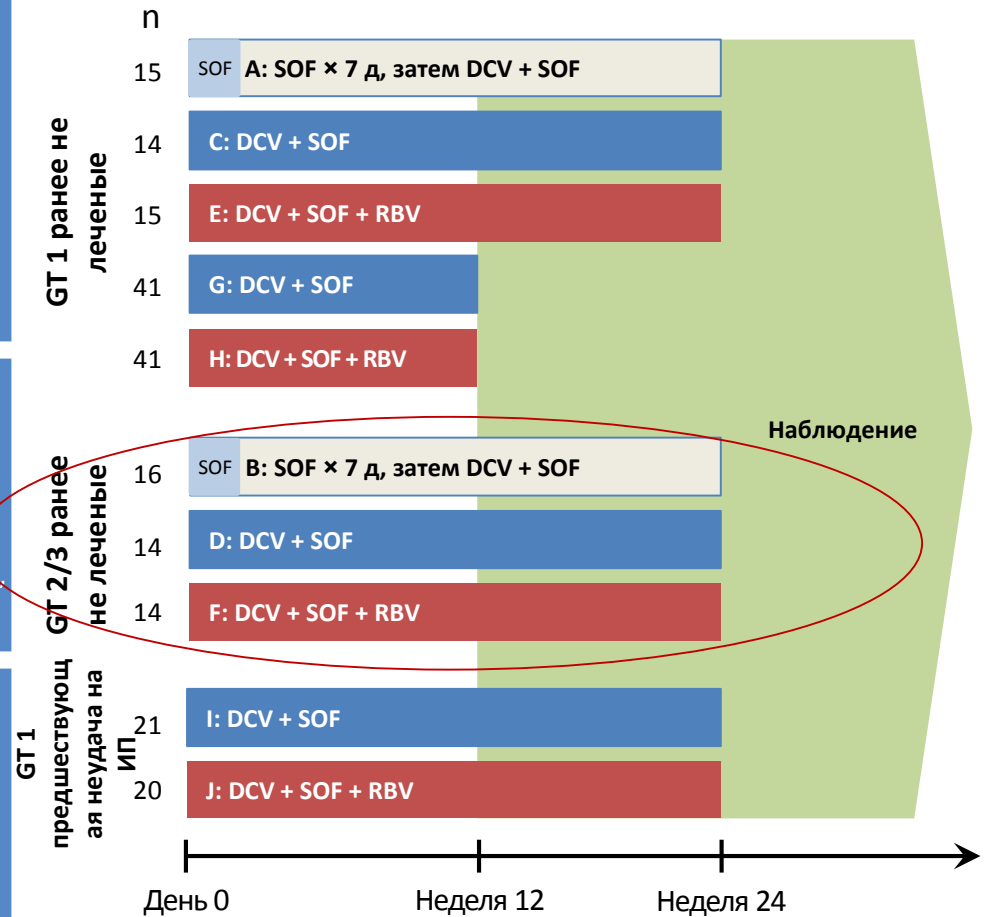
- DCV 60 мг QD + SOF 400 мг QD ± RBV (GT 2/3, 800 мг/день; GT 1, 1000-1200 мг/д)
- 12 или 24 недели терапии
 - Группа А и В: 7-дневная предшествующая терапия SOF, затем 23 недели DCV + SOF

Страны

США
Пуэрто Рико

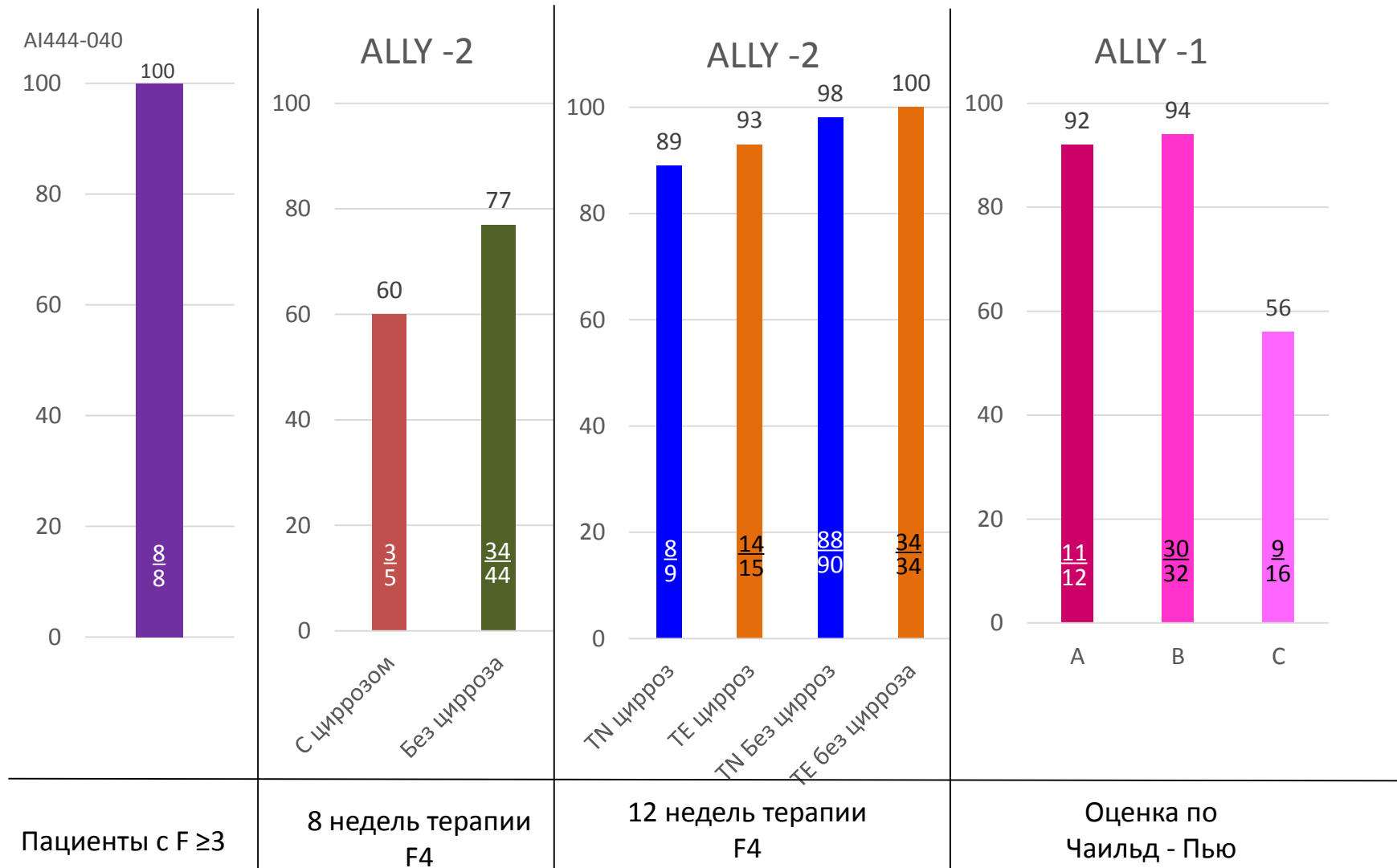
Статус исследования

Завершено



Первичная конечная точка: УВО₁₂

Генотип 2 ВГС . Эффективность лечения больных ХГС в зависимости от наличия/отсутствия цирроза и степени компенсации функции печени

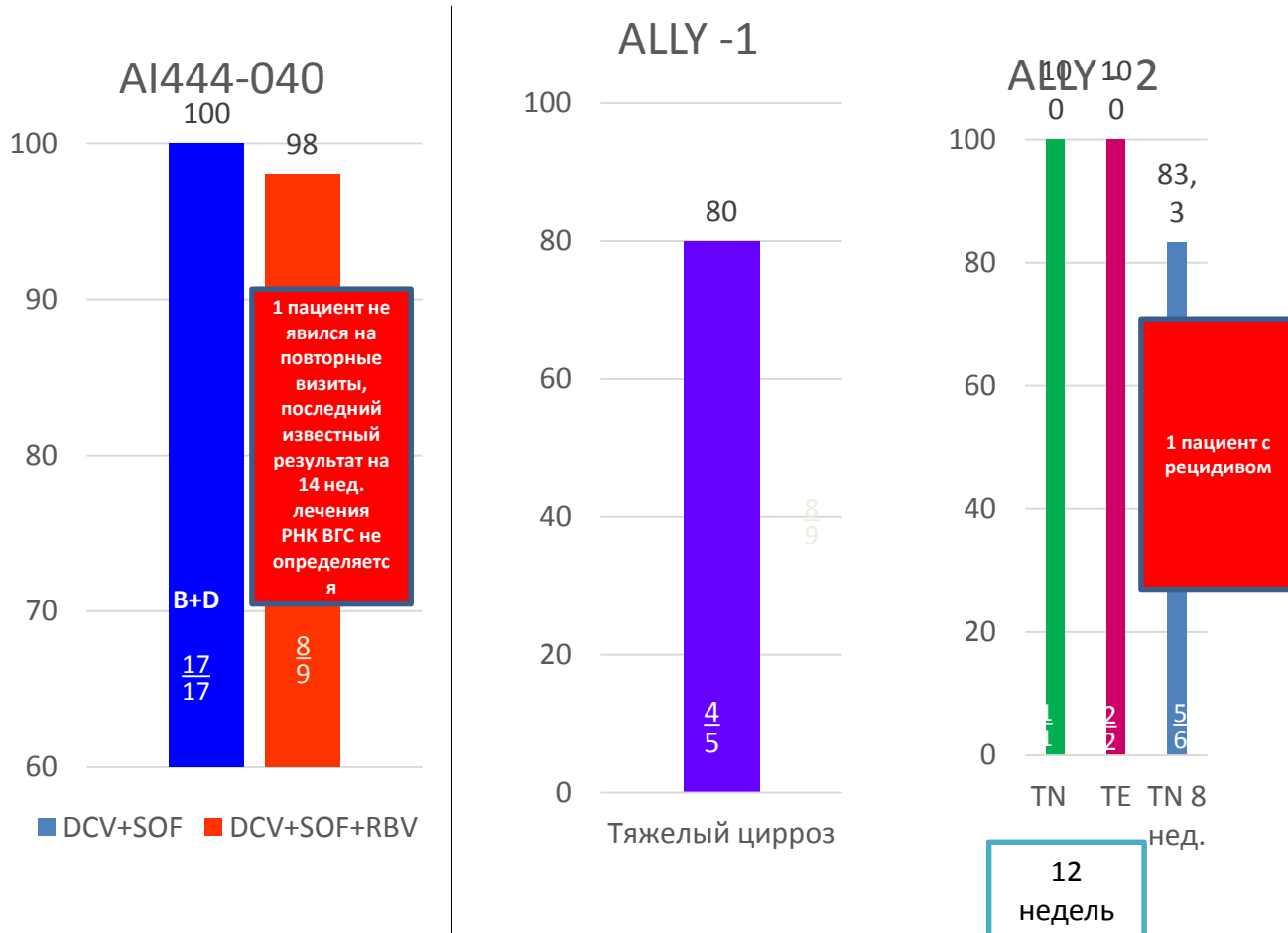


Генотип ВГС 2

На слайде
представлены данные
не подлежащие
сравнению

УВО

12



Длительность терапии
24 недели

Длительность терапии 12 недель

Природный рекомбинант RF1_2k/1b в структуре современной популяции ВГС

Один из фундаментальных механизмов изменчивости вируса гепатита С –рекомбинацию, долгое время не принимали во внимание, считая, что природные рекомбинанты ВГС, если и образуются, то являются нежизнеспособными .

В 2002 г. был идентифицирован первый межгенотипный рекомбинантный вариант ВГС RF2k/1b , успешно распространяющийся в популяции, что явилось доказательством явления рекомбинации в эволюции вируса.¹

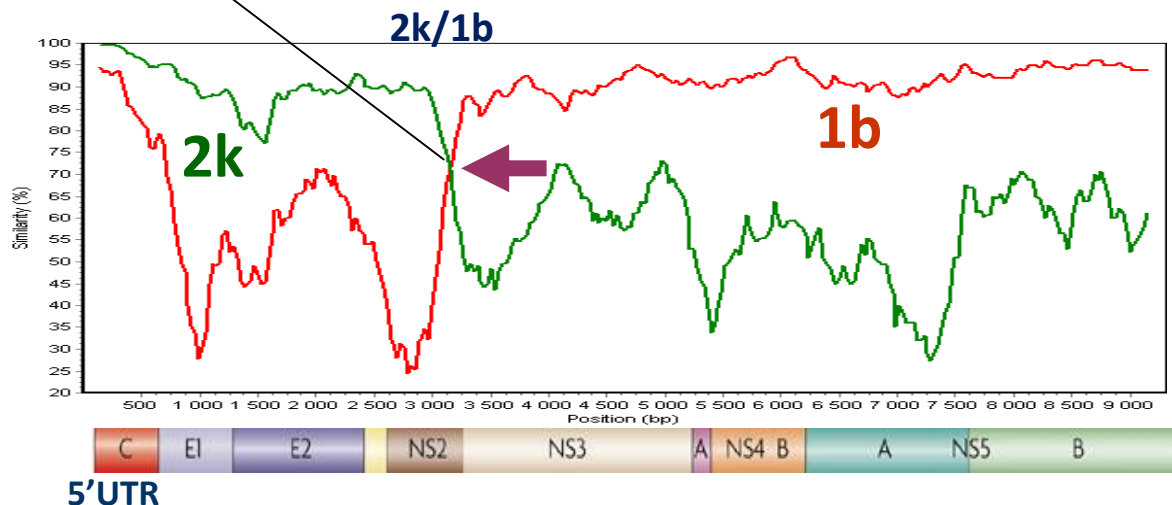
С 2005 года природный рекомбинант RF1_2k/1b официально внесен в классификацию ВГС, как рекомбинантная форма RF 01_1b/2k, а с 2009 - как циркулирующая рекомбинантная форма CRF 01_1b/2k

Современная классификация ВГС 2014 г. включает 7 генотипов, более 88 субтипов, а также 9 межгенотипных рекомбинантных форм

1. Kalinina O, Norder H, Mukomolov S, Magnus LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. J Virol. 2002 Apr;76(8):4034-43.

У рекомбинанта ВГС RF2k/1b точка рекомбинации двух «родительских» геномов картирована в NS2 области генома ВГС

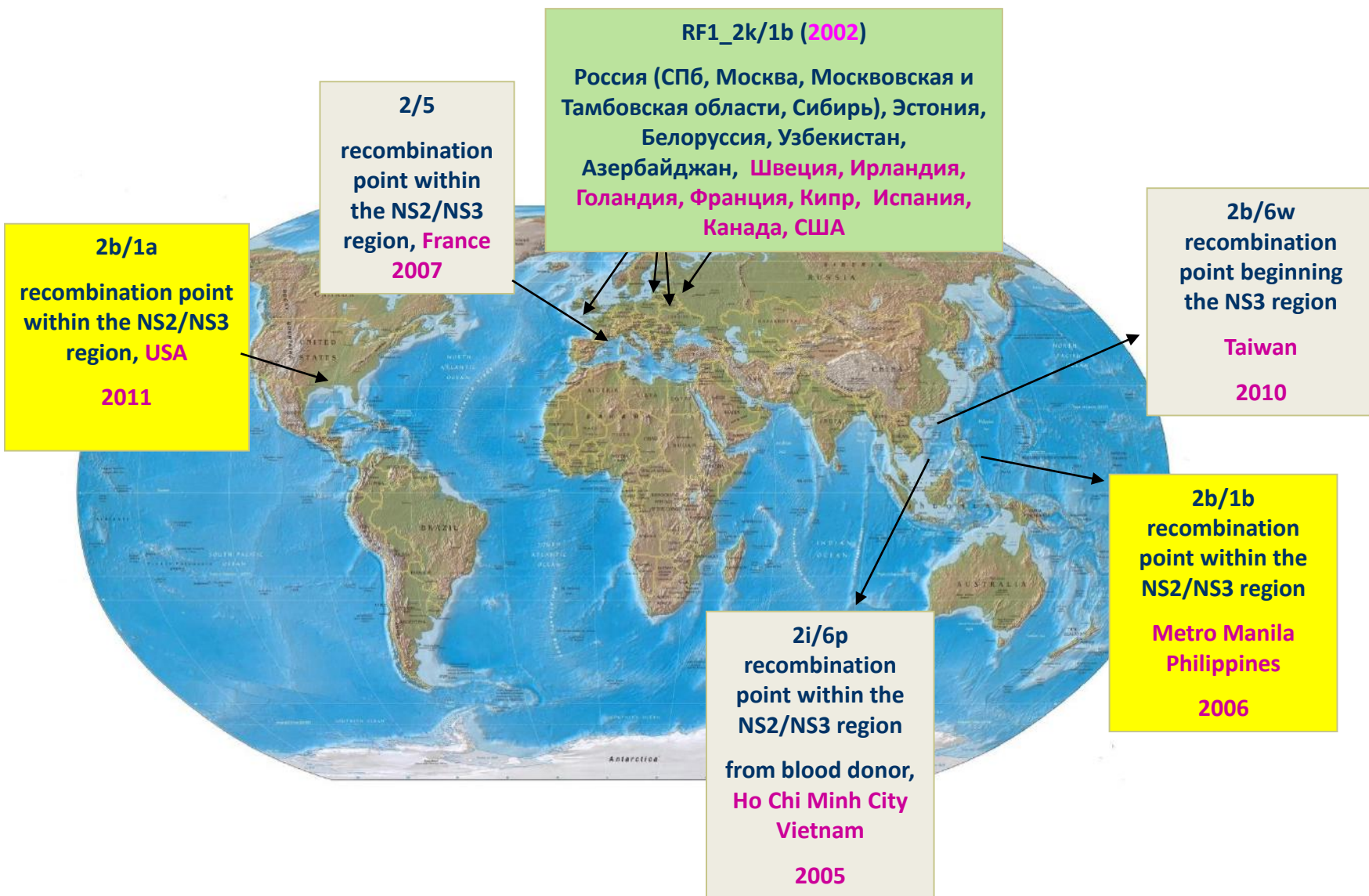
точка рекомбинации между различными «родительскими» геномами ВГС



Стандартные методы генотипирования не позволяют выявить RF2k/1b, поскольку тест-системы основаны на анализе core – области генома. Выявить RF2k/1b позволяет только прямое секвенирование NS5B области генома ВГС

Аминокислотный профиль ISDR области белка NS5A рекомбинантов RF2k/1b, выделенных во всех регионах мира, и RF2b/1b, выделенных в Японии, полностью идентичен таковому изолята HCV-J4 субтипа 1b «дикого» типа, ассоциированного с устойчивостью к действию интерферона и, следовательно, может потенциально влиять на ответ при проведении интерферонотерапии

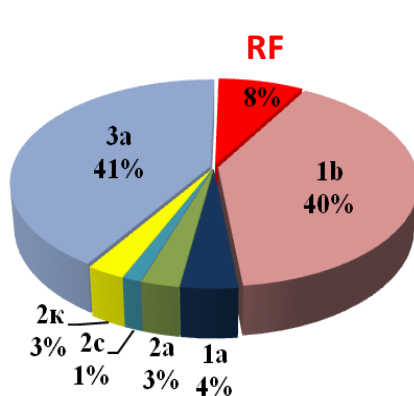
Природные рекомбинантные межгенотипные варианты ВГС



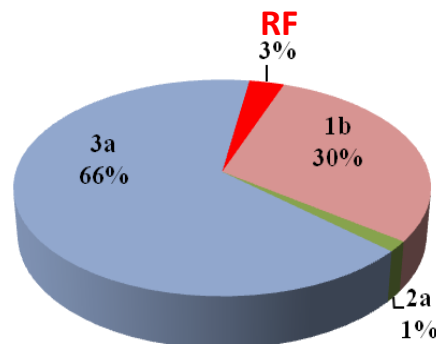
Распределение субтипов ВГС с учетом природного рекомбинанта RF1_2k/1b на изученных территориях **2002-2005гг**

| Территория | Всего изолятов | Субтипы ВГС | | | | | | | RF1_2k/1b |
|-----------------|-------------------|-------------|----|----|----|----|----|-----|-----------|
| | | 1a | 1b | 2a | 2b | 2c | 2к | 3a | |
| Санкт-Петербург | 75 | 3 | 30 | 2 | - | 1 | 2 | 31 | 6 (8%) |
| Москва | 64 | - | 19 | 1 | - | - | - | 42 | 2 (3%) |
| Эстония | 67 | - | 43 | - | - | - | - | 23 | 1 (2%) |
| Швеция | 100 | 41 | 3 | - | 22 | - | - | 33 | 1 (1%) |
| всего | 306 | 44 | 95 | 3 | 22 | 1 | 2 | 129 | 10 (3%) |

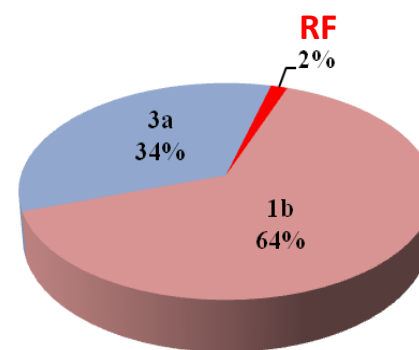
Санкт-Петербург



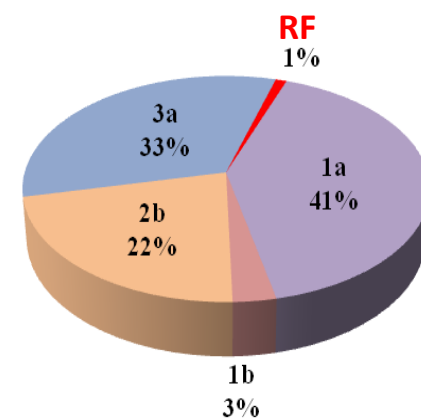
Москва



Эстония



Швеция

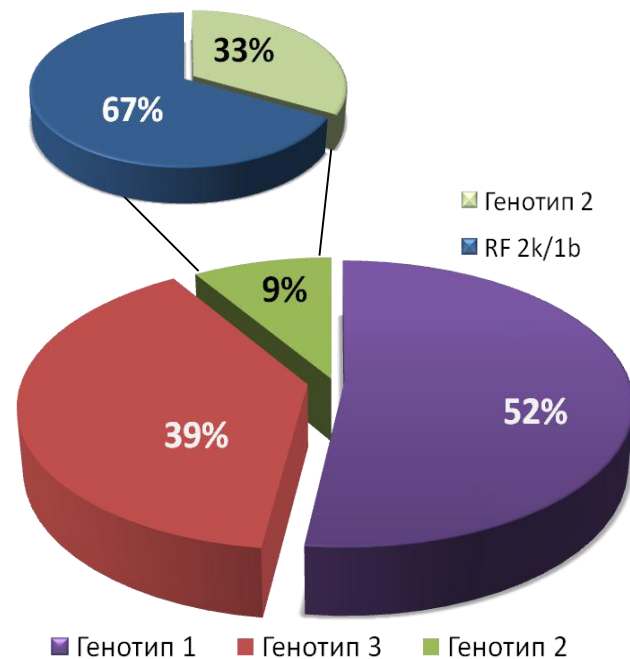


Доля RF2k/1b ВГС среди изолятов, типизируемых стандартными тест-системами как генотип 2 ВГС, в 2015 и 2016 гг в РФ составляет уже 40-67%

Доля RF2k/1b среди образцов крови больных ХГС (моноинфекция ВГС) МГМСУ им А.И. Евдокимова г. Москва (2015 г) - **40%**

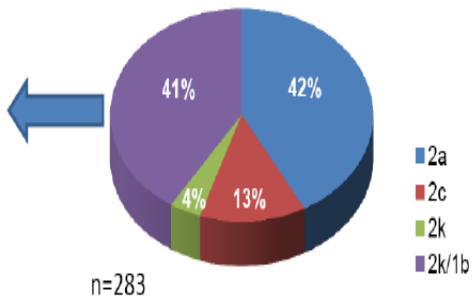
| N | АмплиСенс HCV-1/2/3-FL или РеалБест РНК ВГС-1/2/3 | Секвенирование NS5b |
|-----|---|---------------------|
| 149 | 2 | 2a |
| 150 | 2 | 2a |
| 151 | 2 | 2c |
| 152 | 2 | 2a |
| 154 | 2 | 1b |
| 157 | 2 | 2a |
| 160 | 2 | 1b |
| 163 | 2 | 1b |
| 166 | 2 | 1b |
| 167 | 2 | 2a |

Частота выявления RF2k/1b составляет **67%** в образцах крови **коинфицированных ВИЧ/ВГС** пациентов г.Санкт-Петербург 2015-2016 г



Частота рекомбинантных вариантов HCV в России

В 40% случаев HCV определенный как генотип 2 может оказаться рекомбинантом 2k/1b

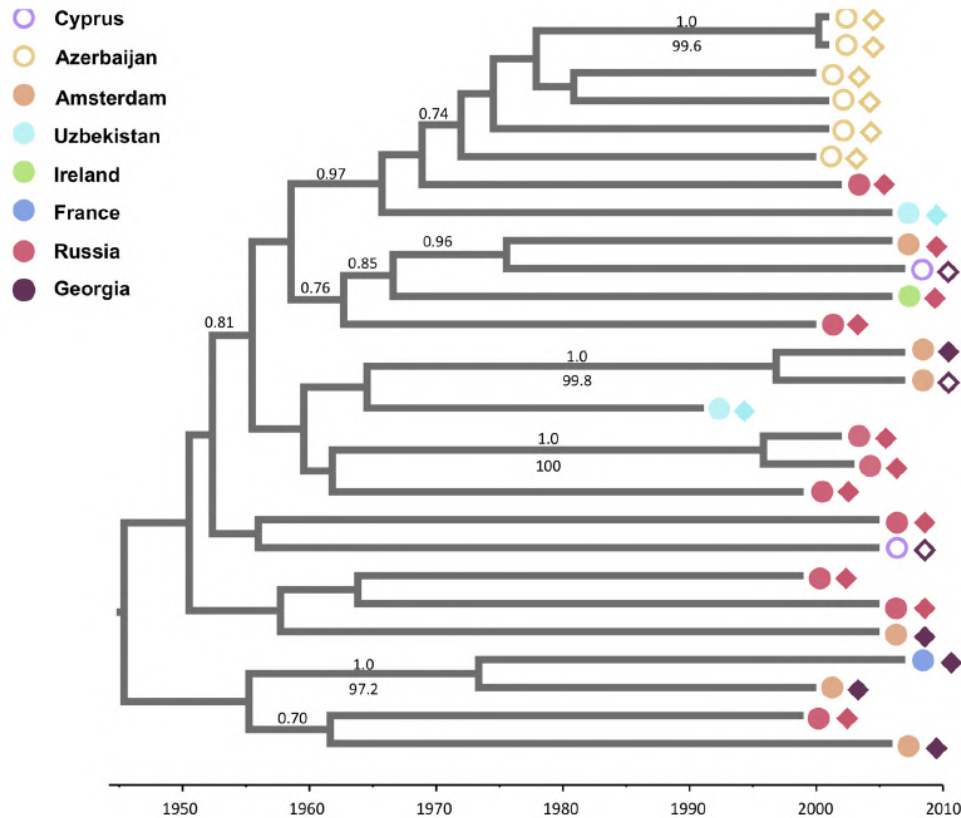


Референс центр по мониторингу за вирусными гепатитами, г.Москва 2016 **RF2k/1b – 40%**

Чуланов В.П. Резистентность ВГС: теоретические основы и практическое значение 2016 г.

Н.Е.Дементьева, О.В.Калинина, О.О.Знойко, Н.А.Беляков, А.Б.Жебрун. Циркулирующая рекомбинантная форма вируса гепатита с rf2k/1b: проблемы диагностики и терапии. «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», 2016 г., том 8, № 1 стр. 42-49

Когда появился рекомбинантный вариант ВГС RF1_2k/1b?



Анализ молекулярных часов (molecular clock analysis) показал, что время формирования рекомбинантного варианта RF1_2k/1b располагается между 1923 и 1956 гг.

Этот период включает создание в 1926 г. первого в мире Научно-практического института переливания крови в Москве, начало широкого использования гемотрансфузий на всей территории СССР и Великую Отечественную войну.

Как выглядят результаты исследования по определению генотипа ВГС, если выявлен рекомбинантный вариант? Какое лабораторное исследование необходимо провести?

ПЦР, вирусные гепатиты
ЗАКАЗ №: DCNM43150 от: 08.02.2016
ФИО: [REDACTED] Дата рождения: 31.08.1982 (полных лет: 33)
Пол: Мужчина
ЛПУ: ООО "Биомедикал"
Проба: 3141690514 Материал: Кровь с ЭДТА
Дата забора биоматериала: 08.02.2016 Внутр. №: D02D0060

| Параметр | Результат | Референсные значения | Ед.Изм. |
|---|---|----------------------|---------|
| РНК вируса гепатита С, определение генотипов 1,2,3 | Генотип RF1_2k/1b | | |
| Примечание к РНК вируса гепатита С, определение генотипов 1,2,3 | Было проведено дополнительное исследование - секвенирование NS5B-региона генома вируса гепатита С | | |

Биолог Белякова О.В.
Дата печати: 20.02.2016 г. Результаты исследования выдал: _____



НАУЧНАЯ ПРОГРАММА
Гепатиты, устойчивость к противовирусным препаратам
Дата: 01.04.2016 г.
Пол: М Возраст: 33 года
Субтип HCV: 2k/1b
Регион HCV: NS3
Материал: кровь с ЭДТА

| Мутации устойчивости | Результат | Референсные значения |
|----------------------|---------------|----------------------|
| V36A/M | не обнаружена | не обнаружена |
| T54A/S | не обнаружена | не обнаружена |
| Y55A | не обнаружена | не обнаружена |
| Y56H/L | не обнаружена | не обнаружена |
| Q80K/KH | не обнаружена | не обнаружена |
| S122A/R/G | не обнаружена | не обнаружена |
| R155K/T/G/M | не обнаружена | не обнаружена |
| A156S/T/V/E/G/N | не обнаружена | не обнаружена |
| D168A/E/T/V/H/I/K/N | не обнаружена | не обнаружена |
| I/V170F/A/T | не обнаружена | не обнаружена |
| M175L | не обнаружена | не обнаружена |

Регистратор:
Короженкова И.В.



НАУЧНАЯ ПРОГРАММА
Гепатиты, устойчивость к противовирусным препаратам
Дата: 01.04.2016 г.
Пол: М Возраст: 33 года
Субтип HCV: 2k/1b
Регион HCV: NS5A
Материал: кровь с ЭДТА

| Мутации устойчивости | Результат | Референсные значения |
|----------------------|---------------|----------------------|
| L38T | не обнаружена | не обнаружена |
| R39E/Q/G/W/P | не обнаружена | не обнаружена |
| L31F/M/V/I | не обнаружена | не обнаружена |
| P32L | не обнаружена | не обнаружена |
| P38S/D | не обнаружена | не обнаружена |
| Q62R/E | не обнаружена | не обнаружена |
| A92K/T | не обнаружена | не обнаружена |
| Y93C/H/N | не обнаружена | не обнаружена |

Регистратор:
Короженкова И.В.



НАУЧНАЯ ПРОГРАММА
Гепатиты, устойчивость к противовирусным препаратам
Дата: 01.04.2016 г.
Пол: М Возраст: 33 года
Субтип HCV: 2k/1b
Регион HCV: NS5B
Материал: кровь с ЭДТА

| Мутации устойчивости | Результат | Референсные значения |
|----------------------|---------------|----------------------|
| S282T | не обнаружена | не обнаружена |
| V321A | не обнаружена | не обнаружена |
| CN316Y | не обнаружена | не обнаружена |
| A421V | не обнаружена | не обнаружена |
| Y448H | не обнаружена | не обнаружена |
| P495L/S | не обнаружена | не обнаружена |
| A553T | не обнаружена | не обнаружена |
| G54S | не обнаружена | не обнаружена |
| S556G | не обнаружена | не обнаружена |
| D559G/N | не обнаружена | не обнаружена |

Регистратор:
Короженкова И.В.

Клиническая характеристика 12 пациентов с выявленным рекомбинантными вариантами ВГС участвовавших в исследованиях с софосбувиром

Варианты выявленных межгенотипных рекомбинантов 2b/1a (n=4), 2b/1b (n=4) and 2k/1b (n=4)

7 из 12 (58%) в прошлом не ответили на двойную терапию,

8 из 11 (73%) пациентов не ответили на терапию

Софосбувиром и рибавирином

| Patient ID | Age and Sex | Race or Ethnic Group | Risk factor | Treatment experience | IL28 | SOF+RBV treatment duration (Weeks) | Treatment outcome SOF+RBV | Follow-Up |
|------------|-------------------|----------------------|---|----------------------|------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| A | 56 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU, tattoos | TE | C/C | 16 | Relapse | Achieved SVR with SOF+PEG+RBV x 12 W |
| B | 53 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU | TE | C/C | 16 | SVR12 | Sustained SVR |
| C | 63 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU | TE | C/T | 12 | Relapse | Lost to follow up |
| D | 61 year old man | White, Non-Hispanic | Unknown | TN | C/T | 12 | Relapse | Unknown |
| E | 68 year old woman | White, Non-Hispanic | Unknown | TE | C/C | 12 | SVR12 | Unknown |
| F | 53 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU | TE | C/T | 12 | Relapse | Achieved SVR with SOF+RBV x 24 W |
| G | 62 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU | TE | C/C | 16 | Relapse | Achieved SVR with SOF+PEG+RBV x 12 W |
| H | 36 year old man | White, Hispanic | IVDU | TN | C/C | 12 | Relapse | Achieved SVR with SOF+PEG+RBV x 12 W |
| I | 55 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU, tattoos | TN | C/C | 12 | SVR12 | Sustained SVR |
| J | 35 year old man | White, Non-Hispanic | IVDU | TE | C/T | 12 | Relapse | Unknown |
| K | 50 year old man | White, Non-Hispanic | Shared knives to self-mutilate, tattoos | TN | C/T | 12 | Relapse | Achieved SVR with SOF+PEG+RBV X 12 W |
| L | 29 year old man | White, Non-Hispanic | Possible nosocomial exposure | TN | C/T | Placebo | Placebo | Achieved SVR with SOF+RBV x 12 W |

Клиническое значение рекомбинантных вариантов ВГС в эру препаратов с прямым противовирусным действием

В научной литературе в настоящее время имеются единичные сообщения о результатах противовирусной терапии у пациентов, инфицированных RF1_2k/1b ВГС. Все описанные в научной литературе на настоящий момент результаты ПВТ ХГС, вызванного RF1_2k/1b ВГС (22 пациента из России, США, Бельгии, Грузии, Франции), обобщены в декабре 2015 г¹.

Только в **22% (4/18) случаев** получен ответ на терапию ПЕГ ИФН и РИБ. Из 4 пациентов, получавших терапию софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель, только 1 пациент (25%) достиг УВО.

Один пациент, которого удалось перелечить комбинацией

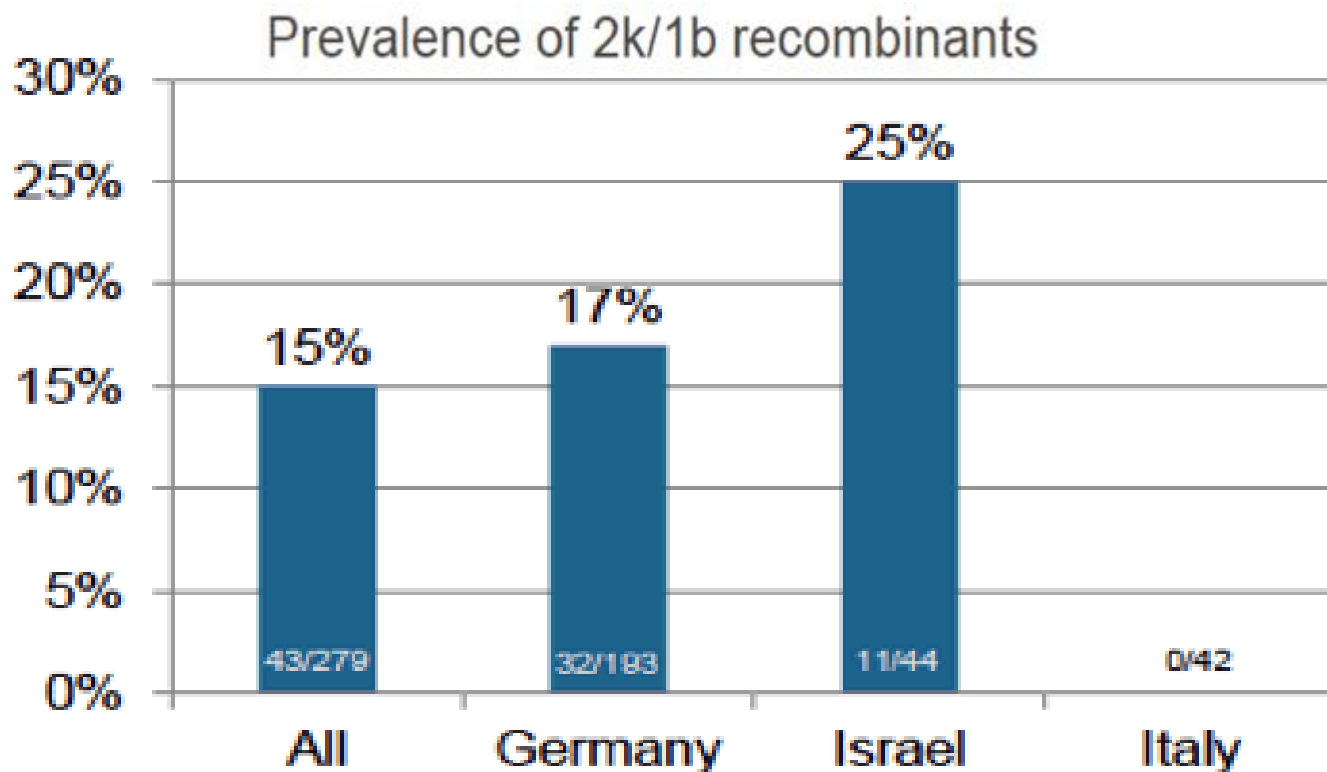
ПЕГ ИФН + РИБ + SOF достиг УВО.

Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, К.Р. Дудина, А.Н.Козина, О.В. Калинина

Эффективность противовирусной терапии больных ХГС, инфицированных рекомбинантными вариантами вируса гепатита С. Терапевтический Архив №6 2016 г.

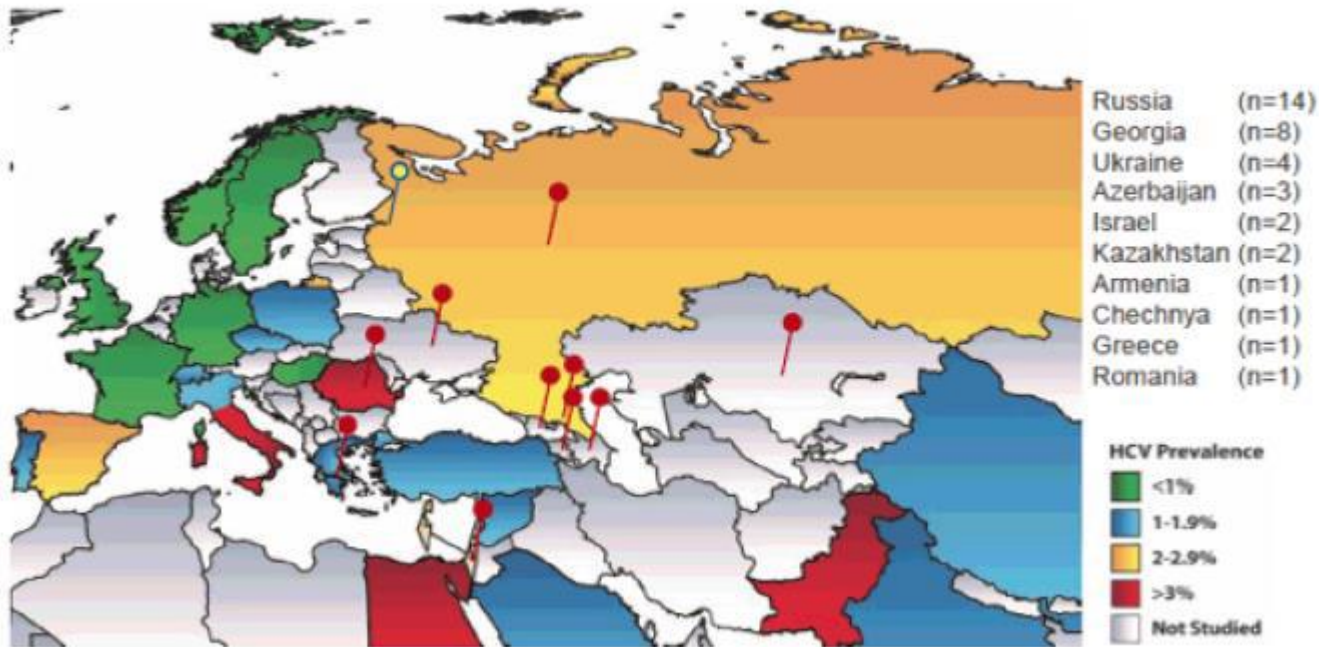
Доля пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом RF1_2k/1b (образцы крови из Германии, Израиля и Италии) среди больных ХГС, у которых по результатам стандартного обследования выявлен генотип 2 ВГС

Частота выявления RF1_2k/1b,
n = 86, 2016 г



Большинство пациентов с рекомбинантным вариантом ВГС в странах западной Европы – выходцы из СССР

Results III - Geographical origin of 2k/1b infected patients



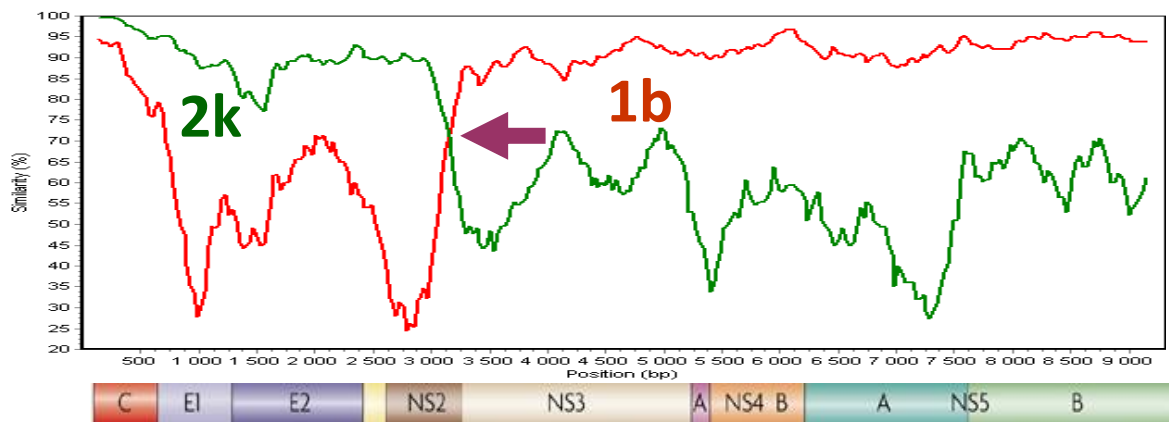
Страна происхождения пациента

Россия n=14
Грузия n=8
Украина n=4
Азербайджан n=3
Израиль n=2
Казахстан n= 2
Армения n=1
Чехия n=1
Греция n=1
Румыния n=1

Source: Center for Disease Analysis (<http://www.centerforda.com/hcv.htm>)

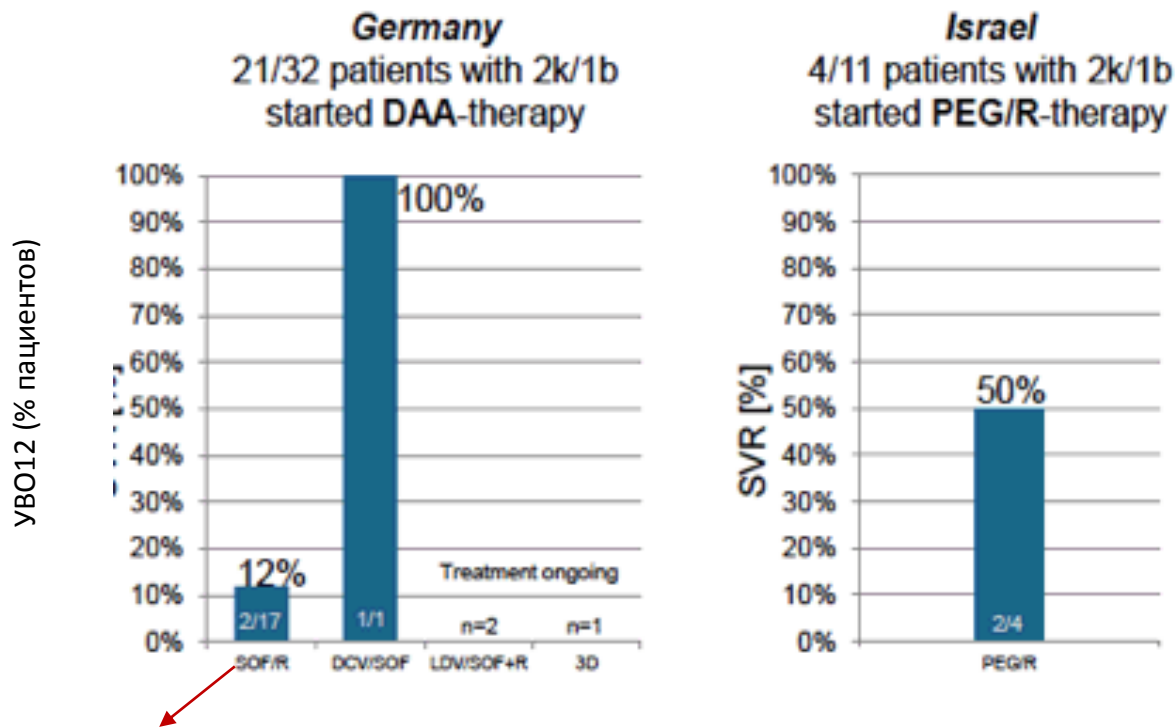
Межгенотипный рекомбинант ВГС RF2k/1b нельзя относить ни к генотипу 2 ВГС, ни к генотипу 1 ВГС, нет также основания лечить инфицированных им пациентов режимами, предназначенными только для генотипа 1 ВГС

2k/1b



Белок NS5A рекомбинантных вариантов RF2k/1b и RF_2b/1b принадлежит к субтипу 1b. Аминокислотный профиль ISDR области белка NS5A рекомбинантов RF2k/1b, **полностью** идентичен таковому изолята HC-J4 субтипа 1b «дикого» типа, ассоциированного с устойчивостью к действию интерферона и, следовательно, может потенциально влиять на ответ при проведении интерферонотерапии

Эффективность противовирусной терапии у пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом RF1_2k/1b (пациенты из Германии и Израиля) данные 2016 г



Рецидив на схеме SOF+RBV– 88%

В исследование включены 279 пациентов с генотипом 2 (из Германии, Израиля, Италии). Среди них выявлены 43 (15%) с рекомбинантом RF1_2k/1b - Германия n=32 (17%), Израиль n=11 (25%), Италия n=0

Возможности противовирусной терапии при инфицировании пациента RF2k/1b ВГС в РФ в 2016 г

Безинтерфероновые режимы

Генотип ВГС

Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир + Дасабувир(± РБВ)

не приемлемо



1

Софосбувир+ Симепревир(± РБВ)

не приемлемо



1, 4

Софосбувир+ Даклатасвир (± РБВ)

Все

Софосбувир + РБВ (УВО - только 12% - 25% при лечении RF2k/1b)

2

Даклатасвир /Асунапревир

не приемлемо



1b

Интерферон-содержащие режимы не оптимальны в связи с особенностями генома RF2k/1b

Рекомбинантная форма ВГС RF_2b/1b

Заключение

- Рекомбинантная форма ВГС **RF_2b/1b** - особый активно циркулирующий вариант ВГС (HE 1-й генотип и HE 2-й генотип ВГС)
- Чтобы выявить **RF_2b/1b** нужно делать специальное обследование – **секвенирование NS5B области генома у пациентов, которым по данным стандартного обследования определен генотип 2 ВГС**
- **RF_2b/1b** резистентен к двойной терапии ПЕГ ИФН и РИБ, терапии софосбувиром и рибавирином
- Полигенотипная схема даклатасвир+софосбувир в настоящий момент является единственной патогенетически оправданной для лечения больных, инфицированных **RF_2b/1b ВГС**, так как доказана ее противовирусная активность в отношении как генотипа 1, так и генотипа 2 ВГС



№ _____ от 12 сентября 2016 г. № 01-445

Министру здравоохранения
 Российской Федерации
 В.И.Скворцовой

Глубокоуважаемая Вероника Игоревна!

До 2014 года для лечения хронического гепатита С в России применялась только комбинация препаратов, не оказывающих прямого противовирусного действия - пегилированного интерферона и рибавирина. Эффективность данного лечения не превышала 40-80%. С появлением в арсенале врачей инфекционистов безинтерфероновых схем лечения, включающих препараты прямого противовирусного действия (ПППД), возможности терапии и излечения пациентов с ХГС значительно расширились. Эта группа препаратов буквально произвела революцию в лечении ХГС и позволила излечивать даже больных с циррозом печени и пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Безинтерфероновые схемы лечения ХГС всегда включают два или более ПППД, учитывая, что каждый из них действует на один из компонентов вируса. Впервые такие комбинации ПППД стали применяться для лечения больных ХГС, инфицированных генотипами 1 и 3 вируса гепатита С, наиболее распространенными в большинстве стран, в том числе и в России.

Генотип 2 ВГС является третьим по распространенности и считается "легким для лечения", поскольку пациенты, инфицированные этим вариантом вируса хорошо отвечают как на терапию интерфероном и рибавирином, так и на терапию с применением одного ПППД - софосбувира в комбинации с рибавирином. Однако необходимо отметить, что на территории РФ 40% - 67% пациентов, у которых диагностируется генотип 2 вируса, на самом деле инфицированы рекомбинантным вариантом вируса (RF2k/1b), геном которого содержит часть генов, присущих генотипу 2 вируса и часть генов, которые входят в состав генотипа 1b вируса. Это уникальная особенность эпидемиологии гепатита С, т.к. этот вариант вируса впервые появился в России.

Рекомбинантный вариант трудно диагностируется и характеризуется не только устойчивостью к лечению интерфероном, но и к лечению с применением одного ПППД - софосбувира. Для его подавления необходима комбинация как минимум 2-х ПППД, которая обладает воздействием на генотипы 2 и 1 вируса.

Единственной схемой терапии ХГС, применимой для любого генотипа ВГС (полигенотипная комбинация) является комбинация препаратов Софосбувир (производитель - Gilead) и Даклатасвир (производитель - Bristol-Myers Squibb). Эффективность данной комбинации для лечения пациентов с любым генотипом ВГС составляет от 80 до 100%.

Данные обстоятельства обосновывают потребность для включения в клиническую практику схемы Софосбувир + Даклатасвир для лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС.

Учитывая, что кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ детально занимается проблемой клинического значения генотипов вируса гепатита С и роли изменчивости вируса в эффективности противовирусной терапии, считаем необходимым обратиться к Вам, Вероника Игоревна, с просьбой рассмотреть вопрос о регистрации данной комбинации для лечения пациентов, инфицированных генотипом 2 ВГС в Российской Федерации.

С искренним уважением, *и благодарностью!*

Президент МГМСУ
 Академик РАН, профессор

Н.Д.Юшук
 Н.Д.Юшук

На основании полученных научных данных на рассмотрение в МЗ РФ подана дополненная версия инструкции к препарату даклтасвир, где указано, что схема даклтасвир+софосбувир показана для лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС

Планируется указание в Российских рекомендациях необходимости лечения этой категории больных, а также пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом 2k/1b ВГС данной полигенотипной схемой