

Лекция для врачей-эпидемиологов:

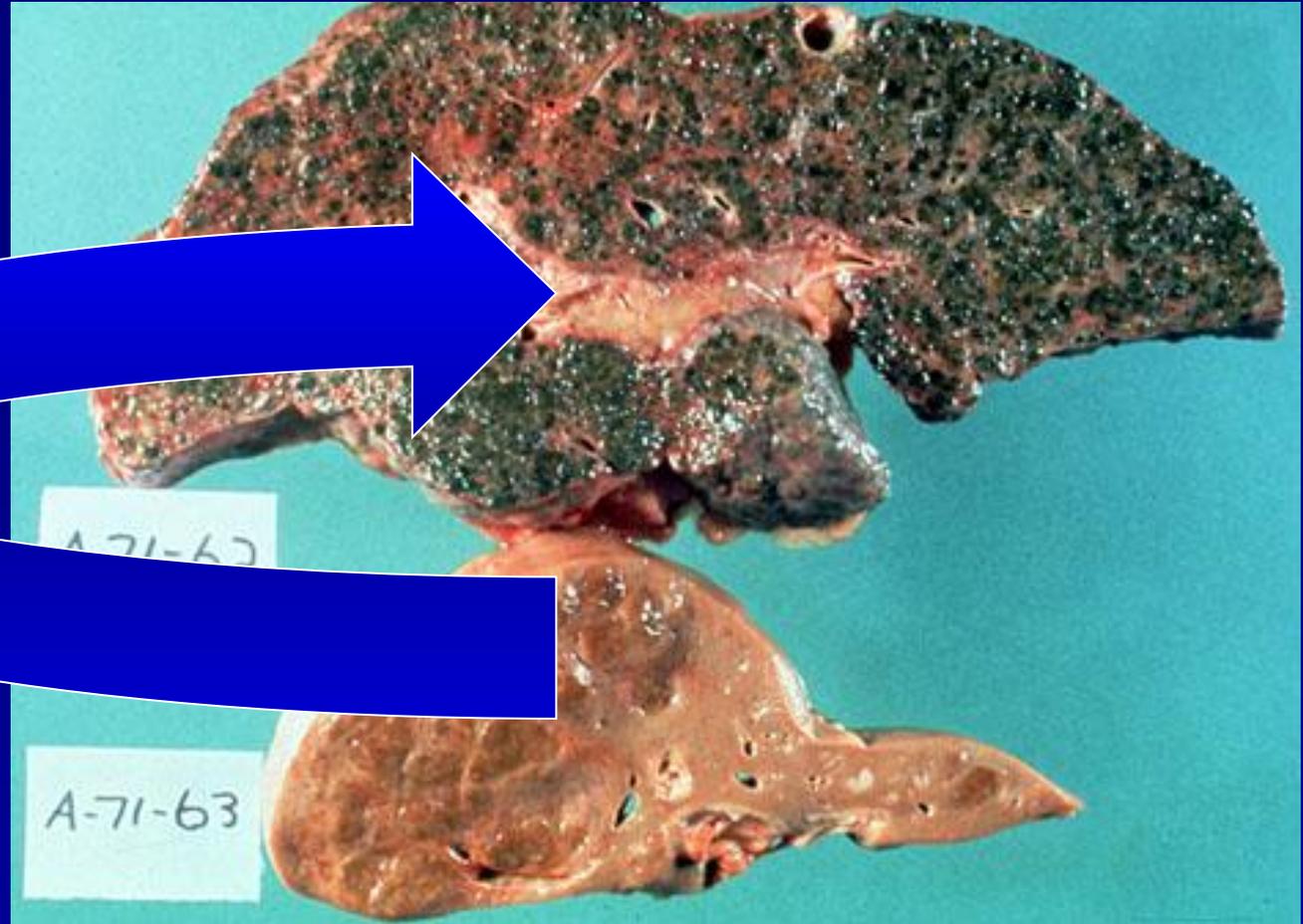
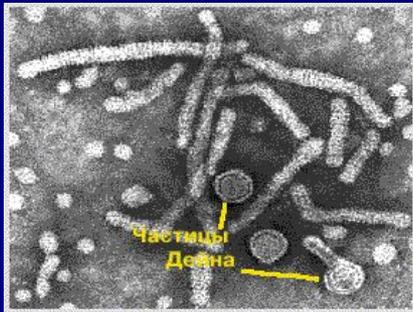
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Кафедра гастроэнтерологии и клинической
лабораторной диагностики

Институт повышения квалификации специалистов
здравоохранения

Министерство здравоохранения Хабаровского края

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В



- ✓ 350 миллионов человек в мире
- ✓ В США зарегистрировано 1,25 миллионов носителей вируса гепатита В, являющихся по определению “лицами, у которых на протяжении более чем 6 месяцев в сыворотке крови обнаруживается HBsAg”
- ✓ Носители вируса гепатита В представляют собой *группу высокого риска по развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы*

ВГВ – клинические особенности

- **Инкубационный период: в среднем 60–90 дн
период 45–180 дней**
- **Желтуха <5 лет, <10%
>5 лет, 30%–50%**
- **Острое лечение с лет. исх.: 0.5%–1%**
- **Хроническая инфекция: <5 лет, 30%–90%
>5 лет, 2%–10%**
- **Показатель смертности
при хроническом гепатите В: 15%–25%**

NIH определение

“неактивных HBsAg-носителей”

- Персистенция HBV инфекции без значимых гистологических изменений в печени
- HBsAg+, anti-HBe+, HBeAg-
HBV DNA <100,000 copies/mL
- Нормальные показатели ALT ≥ 6 мес
- Рекомендуется – биопсия печени с HAI ≤ 3

NIH определение хр. гепатита В

- **HBsAg позитивный (сыворотка)**
- **HBV DNA > 100,000 копий/мл (качественные методы +/- PCR не приемлемы)**
- **Персистирующий или интермиттирующий подъем ALT \geq 6 месяцев**
- **Биопсия печени (не всегда обязательна) с данными за хронический гепатит (NAI \geq 4)**

Диагностика хр. гепатита В: практические аспекты

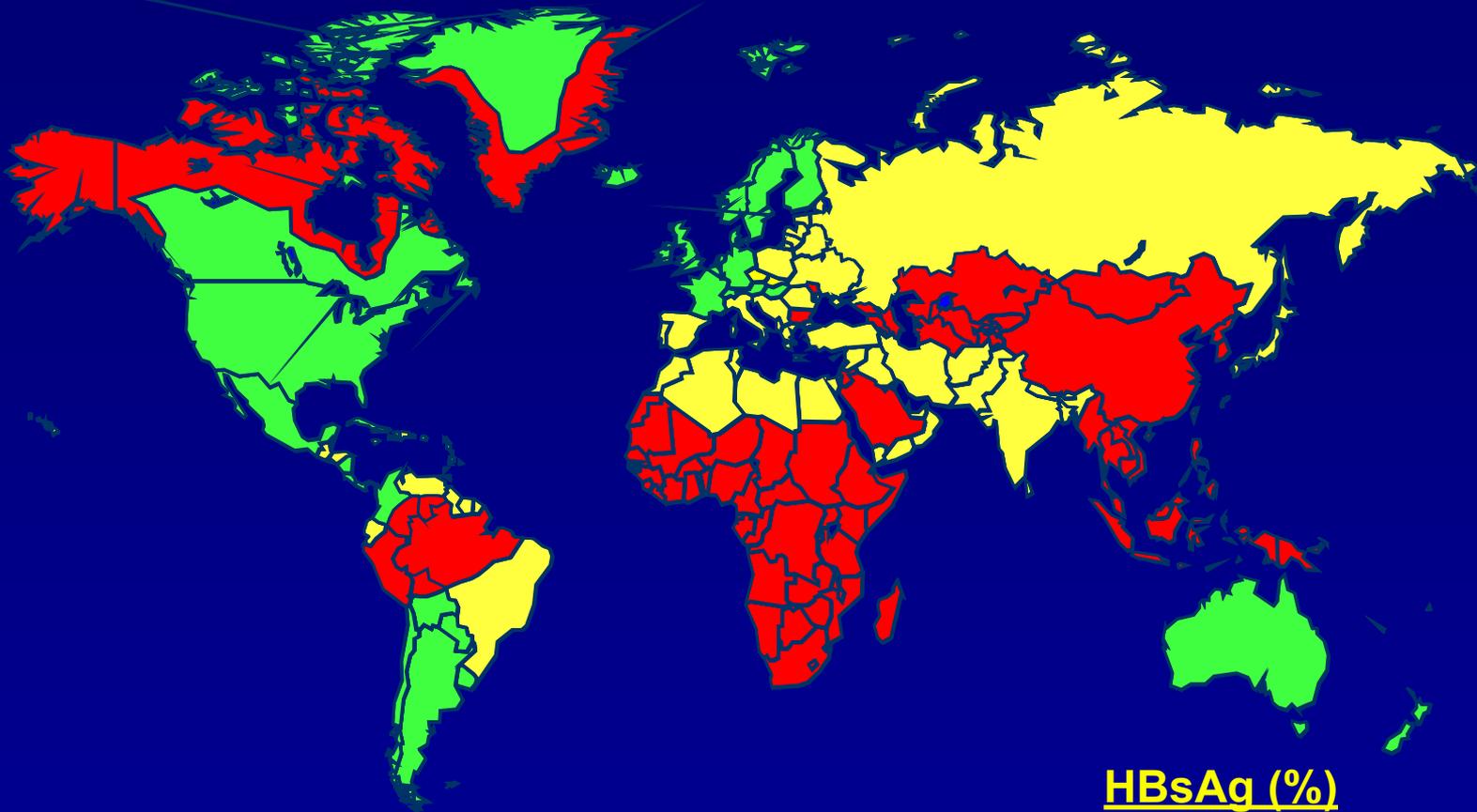
Оценка 'активной HBV инфекции'

- HBsAg и HBeAg
- Если HBeAg-, но ALT повышен, HBV DNA определяем количественным методом

Оценка гепатита

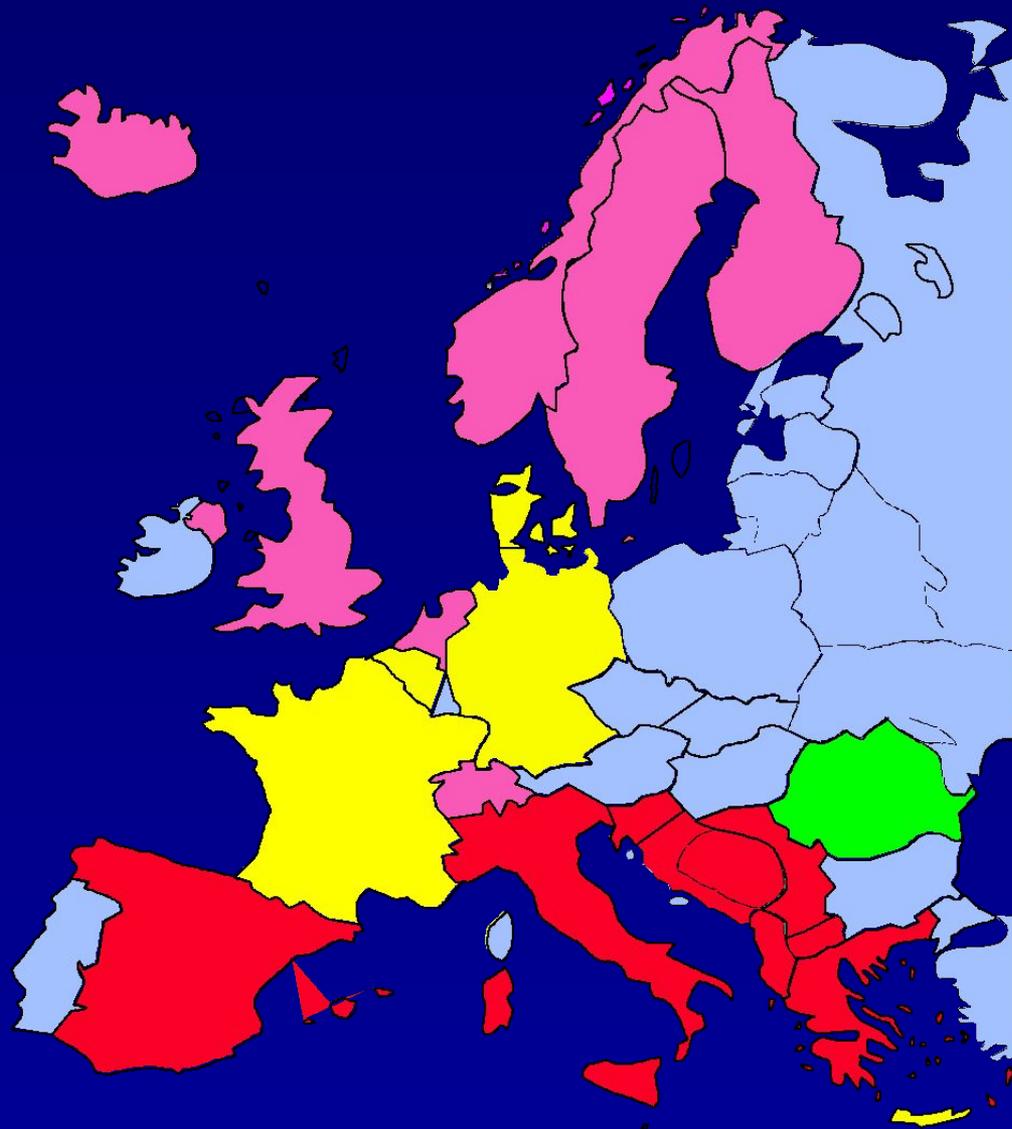
- Клинические симптомы, ALT повышена более 6 мес, билирубин, альбумин, протромбин, тромбоциты
- Сканирование печени (УЗ, КТ)
- Биопсия печени

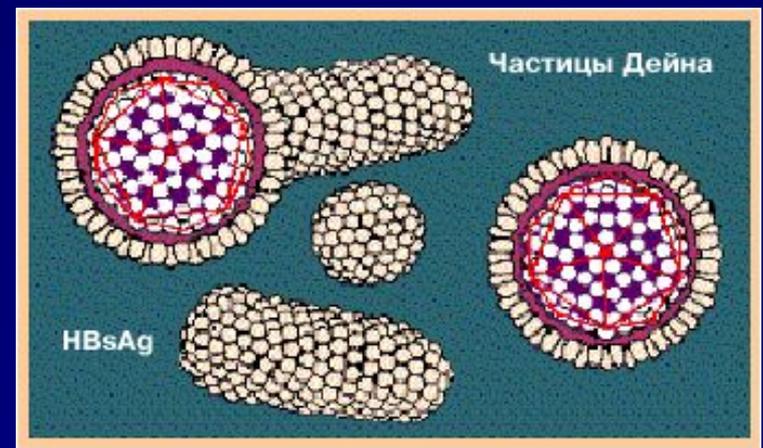
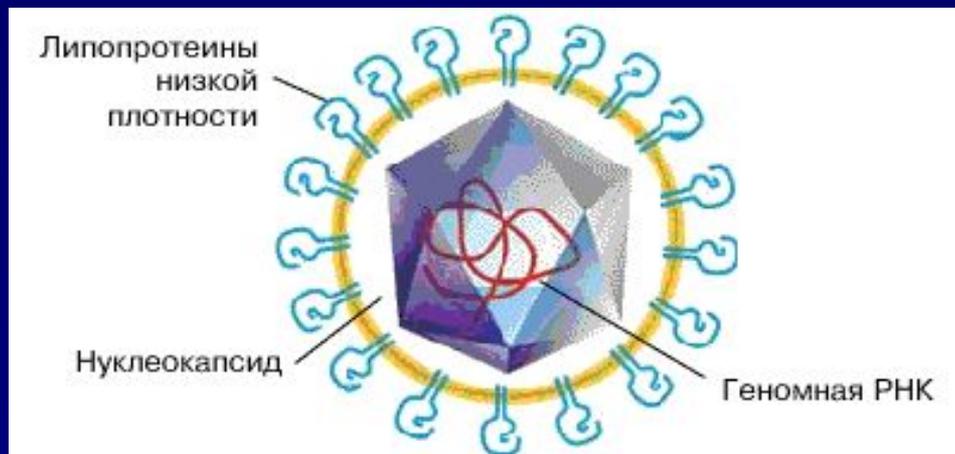
Распространение хронического гепатита В в мире



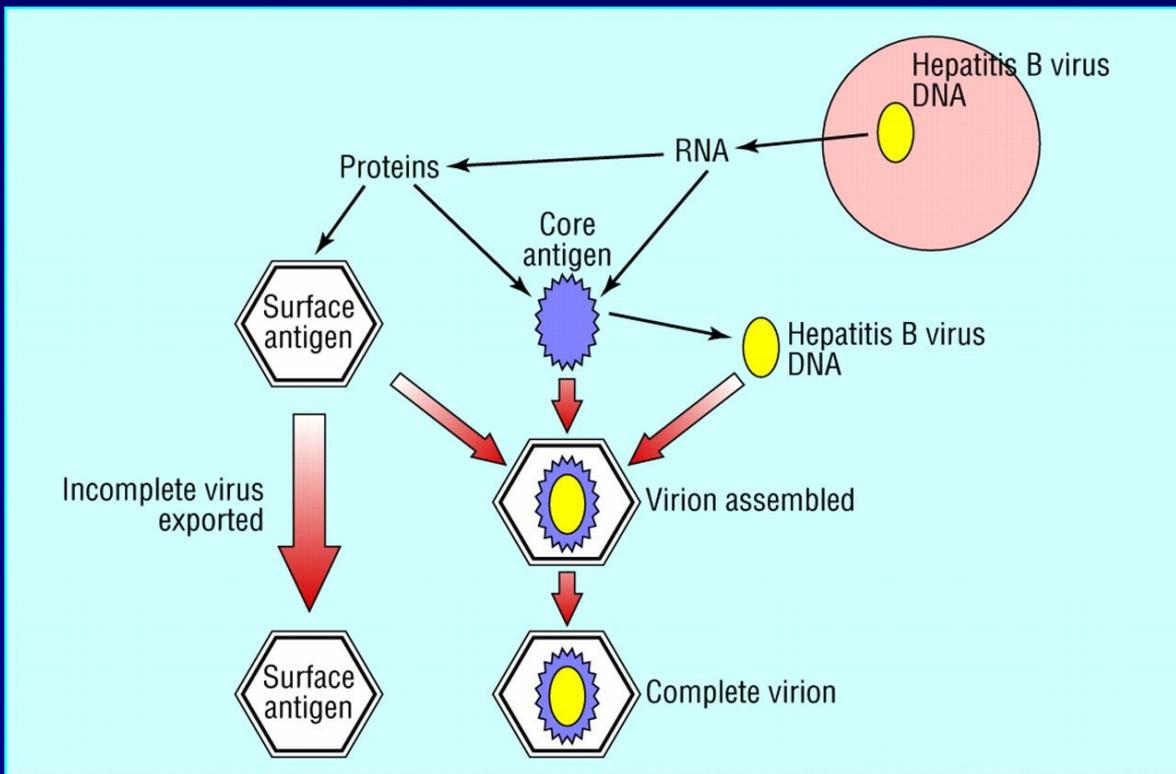
- 350 миллионов человек
- 9-я причина смерти в США
- Около 75% HBV-носителей живут в Азии

Распространенность HBsAg + в Европе





- ✓ В составе генома ВГВ имеется 4 частично перекрывающихся открытых рамки считывания, кодирующие синтез антигенов оболочки (pre S/S), белков сердцевины, или нуклеокапсидного вируса (precore/core), маркера синтеза ДНК-полимеразы и синтеза протеина X.
- ✓ Открытая рамка считывания **pre S/S** кодирует синтез больших, средних и малых поверхностных протеинов.
- ✓ Открытая рамка считывания **precore/core** транслируется в precore полипептид, который в дальнейшем модифицируется в растворимый белок – **HBеAg** (е антиген вируса гепатита В), и нуклеокапсидный белок – **HBсAg** (сердцевинный антиген вируса гепатита В). Было установлено, что мутации core promoter и рамки считывания precore приводят к снижению или полному прекращению продукции HBеAg.
- ✓ Полимераза функционирует как обратная транскриптаза, а также как ДНК-полимераза.
- ✓ **Протеин X** является мощным трансактиватором и, возможно, принимает участие в процессе канцерогенеза в печени.



Цикл репликации вируса гепатита В

начинается с прикрепления вириона к поверхности гепатоцита. Затем внутри ядра гепатоцита завершается синтез недостающего участка плюс-цепи ДНК вируса, и вирусный геном трансформируется в *ковалентнозамкнутую кольцевую ДНК (сссДНК)*.

СссДНК является матрицей для синтеза прегеномной РНК, с которой путем обратной транскрипции синтезируется минус-цепь молекулы ДНК вируса.

Пути накопления в организме сссДНК HBV

1. проникновение в гепатоцит новых вирусных частиц
 2. транслокация вновь синтезированной ДНК вируса из цитоплазмы гепатоцита.
- ✓ *Большинство изученных до настоящего времени противовирусных препаратов или совсем не влияют на ковалентнозамкнутую кольцевую молекулу ДНК или обладают на нее слабым действием. Этим объясняется быстрое повторное появление в сыворотке крови HBV ДНК после прекращения противовирусной терапии.*

Transmission of Hepatitis B Infection

Доноры, реципиенты
крови и органов

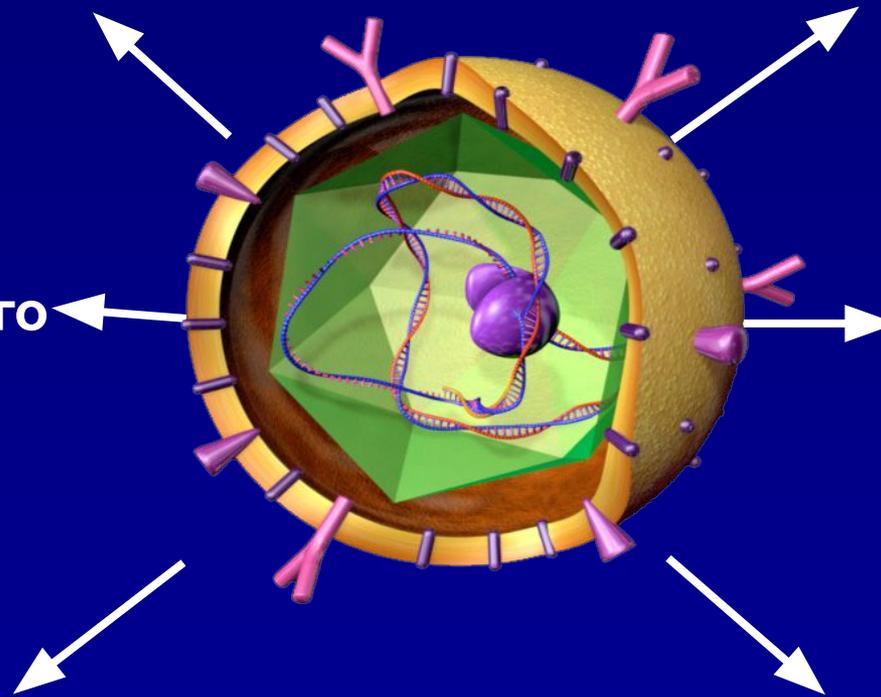
Дети матерей-
носителей

«Любители»
незащищенного
секса

наркоманы

Медицинские
работники

Заклученные и другие подробные им по
социальному статусу лица



Группы населения, которые должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию:

- ✓ лица, родившиеся в эндемичных регионах с высокой распространенностью вируса гепатита В,
- ✓ гомосексуалисты,
- ✓ внутривенные наркоманы,
- ✓ пациенты на гемодиализе,
- ✓ ВИЧ-инфицированные,
- ✓ беременные женщины,
- ✓ а также члены семьи, лица, проживающие в тесном контакте
- ✓ лица, имевшие половые контакты с пациентами с HBV-инфекцией.

Пять наиболее частых локализаций рака у азиатов

(California Data) Asian American Males

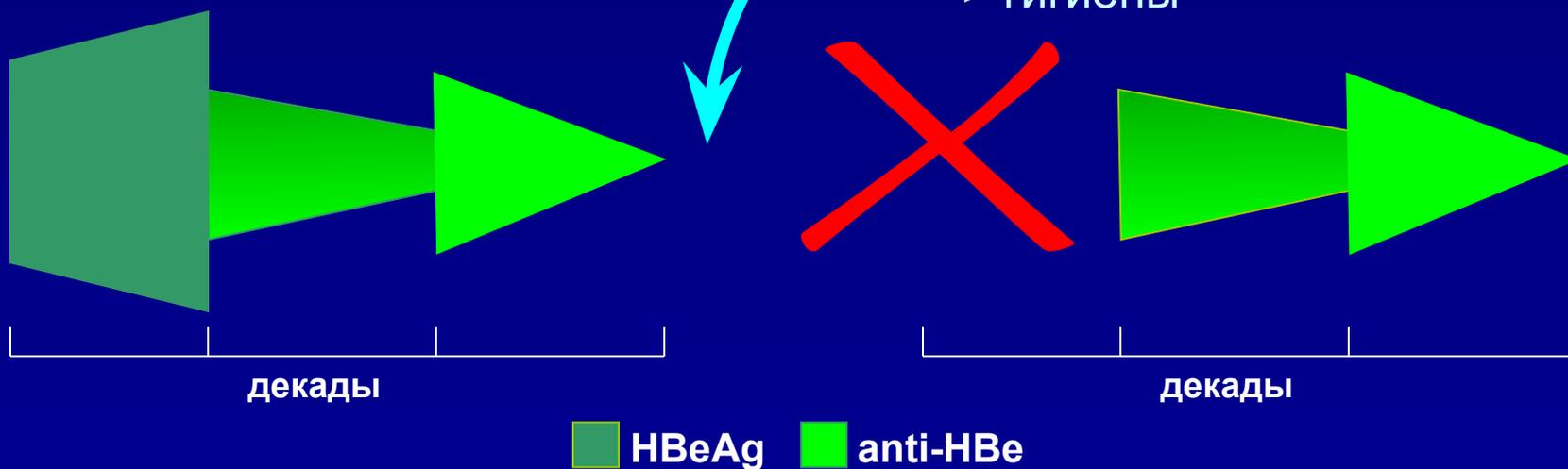
Rank	1	2	3	4	5
Камбоджия	Lung	Liver	Leukemia	Brain	Oral
Китай	Lung	Colorectal	Prostate	Liver	Oral
Филиппины	Prostate	Lung	Colorectal	NHL	Liver
Корея	Stomach	Lung	Liver	Colorectal	Prostate
Лаос	Lung	Liver	NHL	Oral	Stomach
Вьетнам	Lung	Liver	Colorectal	Stomach	Prostate

Селекция мутантов HBV

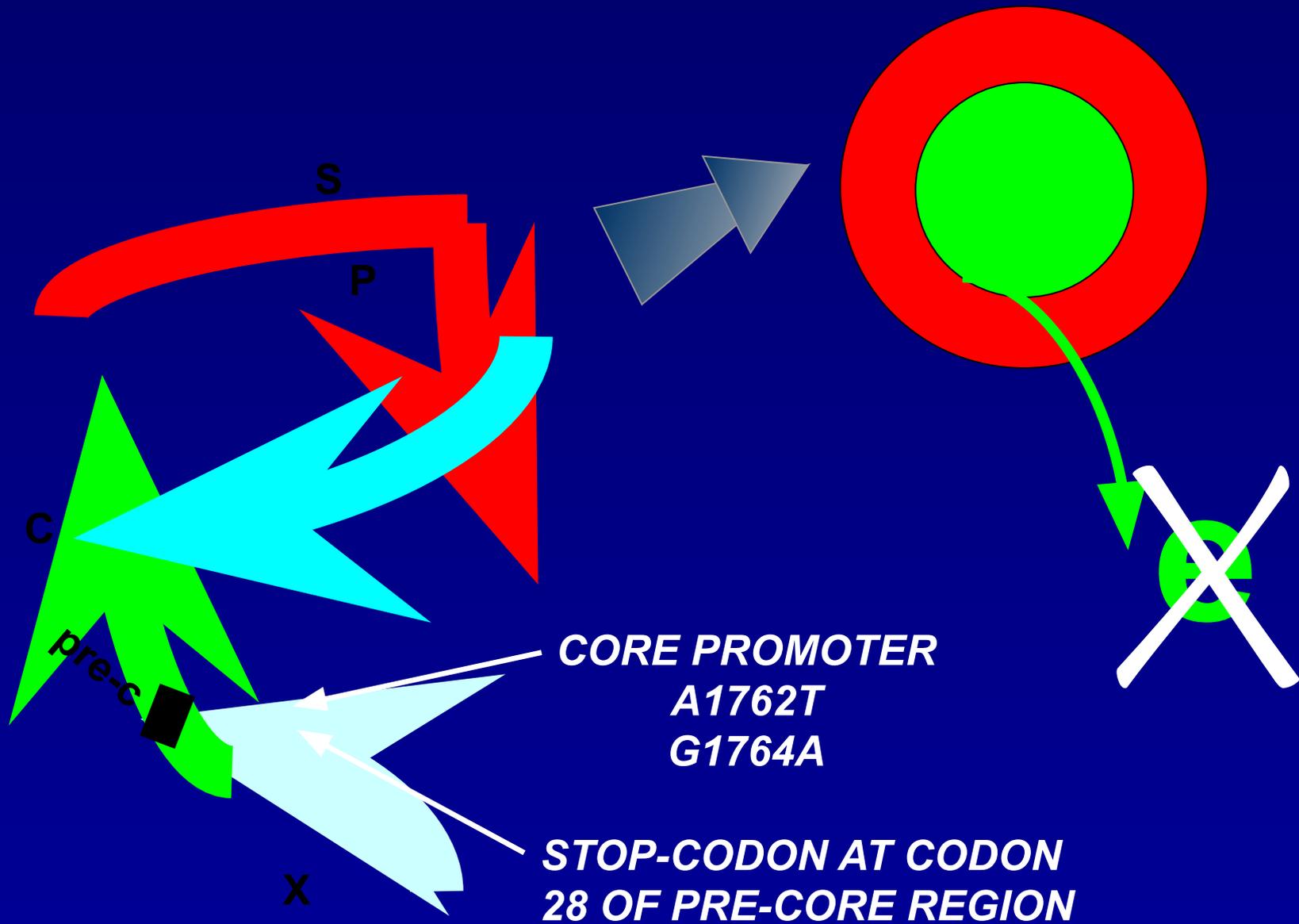
1970–1985

1990-е

- Влияние HIV
- вакцинация
- > гигиены



Okamoto 1990; Raimondo 1990; Uchida 1994; Lai 1994

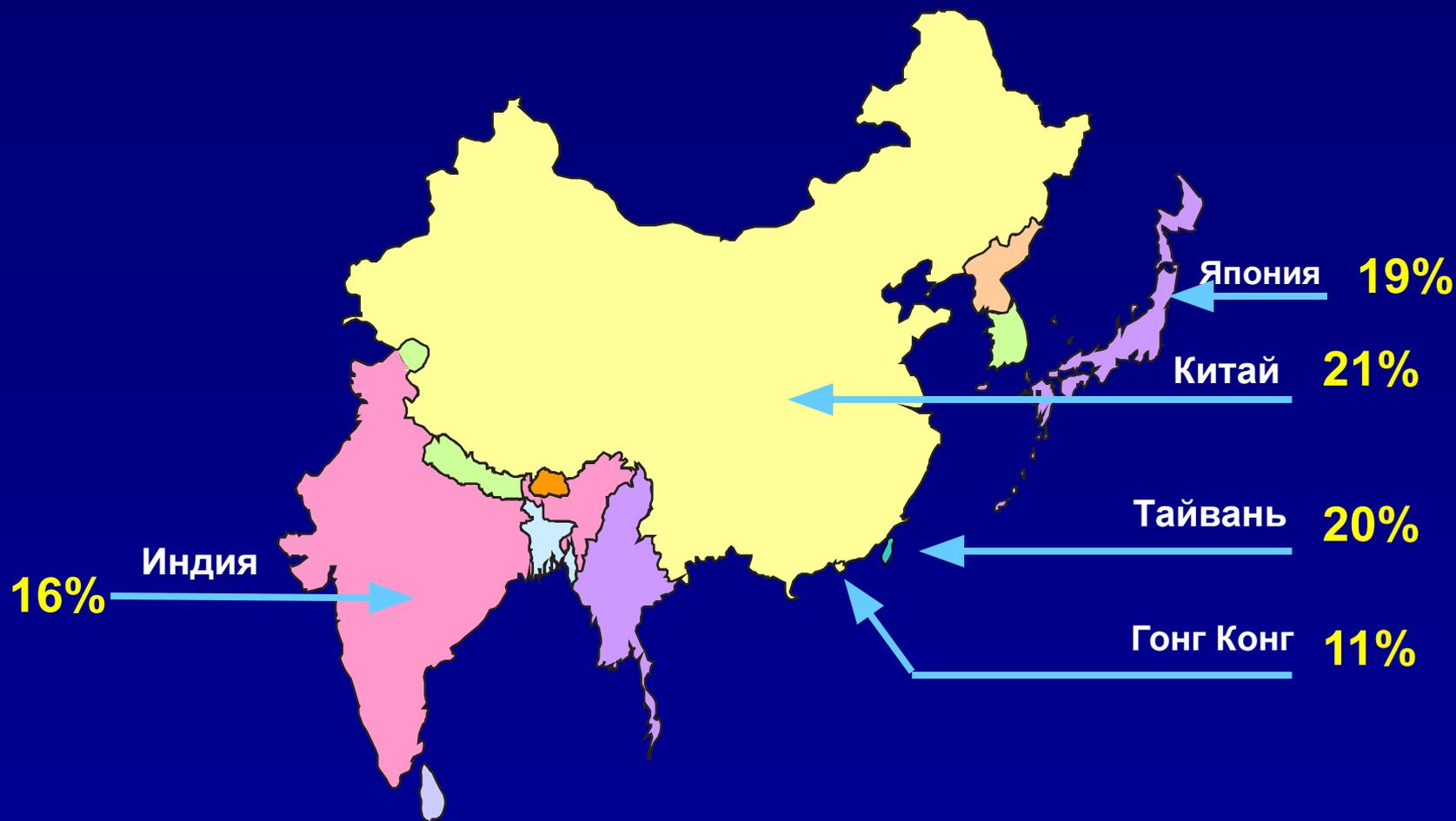


Средняя распространенность (%) HBeAg-ve CHB и Precore-мутантов

Регион	HBeAg-ve CHB		Precore	
	у HBsAg+ n	% (range)	у HBeAg- n	% (range)
Азиатско-Тихоокеанск.	15	15 (5-47)	17	50 (19-100)
Средиземноморье	5	33 (10-72)	10	92 (67-100)
США/ Северная Европа	3	14 (0-22)	5	24 (0-53)

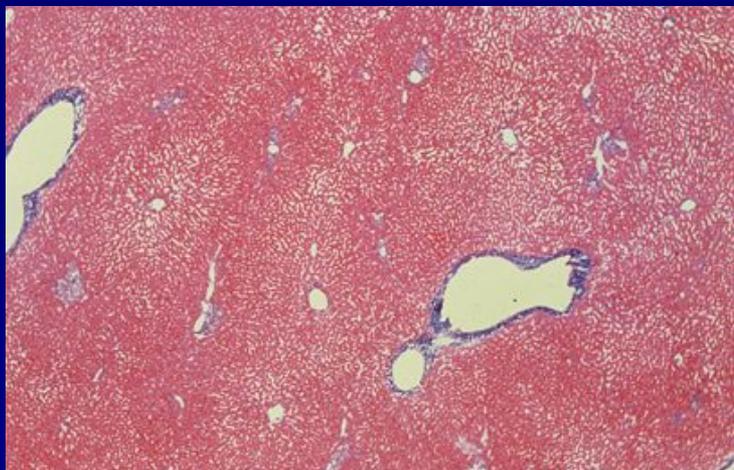
n = количество исследований

Prevalence of HBeAg-ve CHB Among HBsAg Carriers in Asia

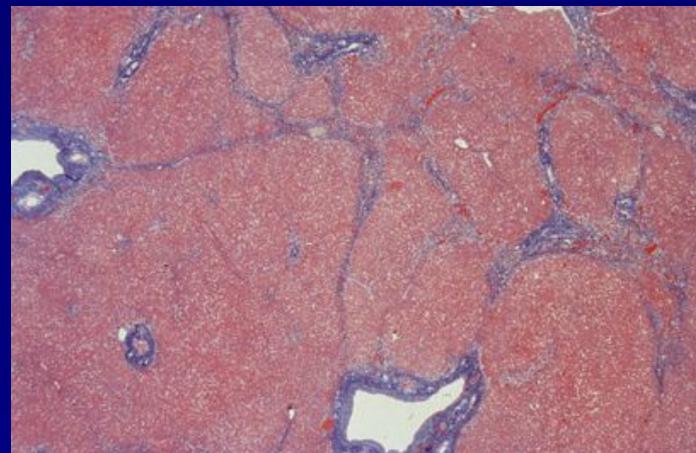


В Азии примерно 50% (в пределах 19-100%) больных гепатитом В (HBeAg-) имеют пресоре мутацию

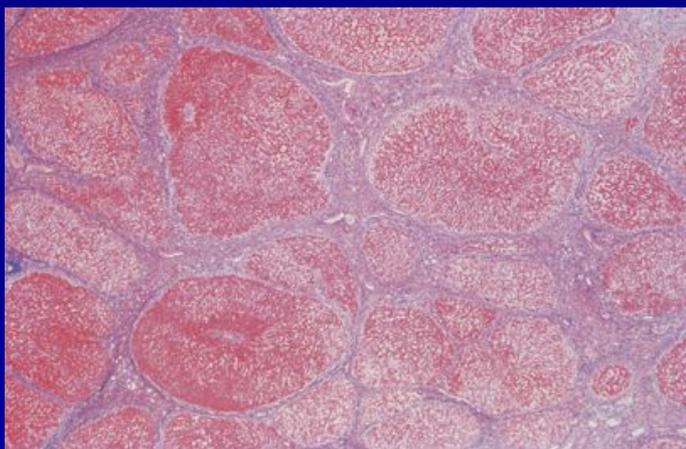
Здоровая печень



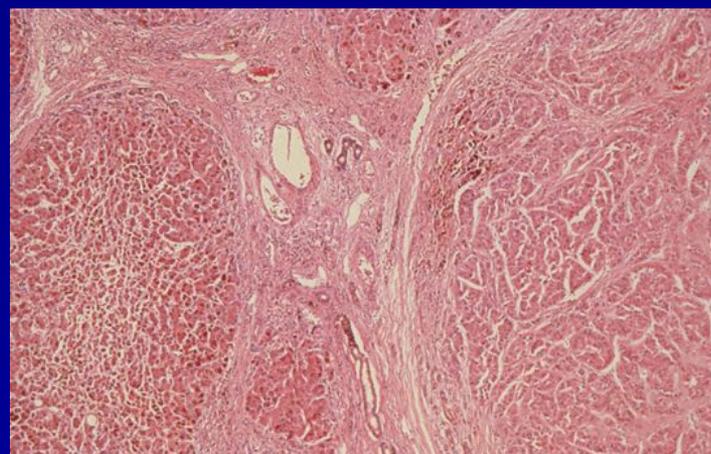
Печеночный фиброз



Цирроз



Рак печени



Определения

Хронический гепатит В

Хроническое воспалительно-некротическое заболевание печени, связанное с персистирующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В. Хронический гепатит В подразделяется на HBeAg-положительный и HBeAg-негативный гепатит В.

“Носительство HBsAg”

Персистирующая HBV-инфекция печени без выраженного воспалительно-некротического процесса.

Разрешившийся гепатит В

Перенесенная HBV-инфекция с отсутствием в дальнейшем вирусологических, биохимических или гистологических доказательств активности вирусной инфекции или патологического процесса в печени.

Обострение или рецидив гепатита В

Периодическое повышение уровня печеночных aminotransferases более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

Определения

Реактивация гепатита В

Повторное развитие воспалительно-некротического процесса в печени у пациентов, находившихся в фазе “носительства HBsAg”, или перенесших гепатит В.

Элиминация HBeAg

Исчезновение HBeAg из крови у ранее HBeAg-положительных пациентов.

Сероконверсия HBeAg

Исчезновение HBeAg и появление анти-HBe в крови у ранее HBeAg-положительных и анти-HBe-негативных пациентов, сопровождающееся снижением уровня HBV ДНК <105 копий/мл.

Реверсия HBeAg

Повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и анти-HBe-положительных пациентов.

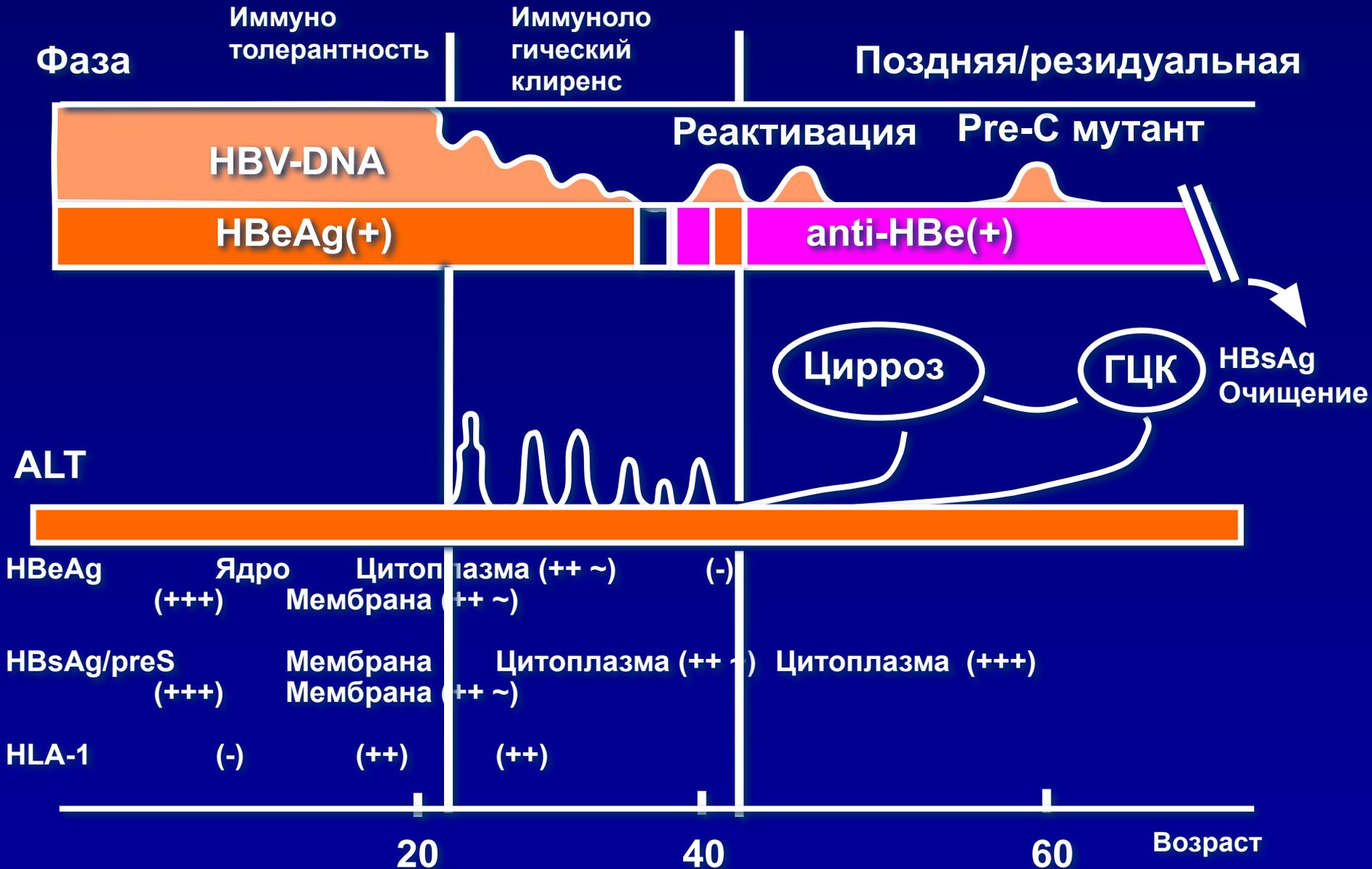
Различные сочетания серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В и их интерпретация

HBsAg	HBeAg	антиHBc IgM	Анти HBc	сумм антиHBe	анти HBs	HBV ДНК	Трактовка результата
+	+	+	+	-	-	+	Острый гепатит В. Дикий штамм
+	-	+	+	-	-	+	Острый гепатит В. Мутантный штамм
+	-	+ /-	+	+	-	- /+	Разрежившийся острый гепатит В. Сероконверсия.
+	+	+ /-	+	- /+	-	+	Хронический активный гепатит В
+ /-	- /+	- /+	+	+ /-	-	+ /-	Хронический интегративный гепатит В
+	-	-	+	-	- /+	-	"Здоровое" носительство
-	-	-	+	- /+	+	-	Перенесенный вирусный гепатит В
-	-	-	-	-	+	-	Состояние после иммунизации

Клинические и радиологические признаки цирроза при хр. ГВ

- **Клиника:** Декомпенсация (асцит, мышечная слабость, энцефалопатия, желтуха, геморрагический синдром); спленомегалия
- **Лабораторные:** низкий альбумин, повышены глобулины, повышен билирубин, удлинение протромбинового времени РТ, снижение тромбоцитов и соотношения AST:ALT
- **Сканирование:** СТ/MRI – узлы, спленомегалия, варикоз, асцит; U/S – менее значима
- **Эндоскопия:** варикоз, портальная гастропатия

Естественное течение хронического ГВ



Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией

Первичное обследование

1. Анамнез и физическое обследование
2. Лабораторные методы исследования, позволяющие оценить характер процесса в печени – развернутый общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, определение активности ферментов печеночного комплекса, протромбиновое время
3. Методы определения репликативной активности HBV – определение в крови HBeAg/анти-HBe, HBV ДНК
4. Методы обследования, позволяющие исключить другие причины заболевания печени – определение в крови анти-HCV, анти-HDV
5. Методы, используемые для скрининга на ГЦК – тест на α -фетопротеин; УЗИ у пациентов группы высокого риска
6. Биопсия печени с целью определения степени активности и стадии процесса – у пациентов, соответствующих критериям хронического гепатита

Наблюдение пациентов, не нуждающихся в противовирусной терапии

НВеАг-позитивные пациенты с высоким содержанием HBV ДНК и нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови.

- ✓ обследование 1 раз в 3-6 месяцев
- ✓ проведение биопсии печени не является необходимой процедурой, если не предполагается назначение противовирусной терапии.
- ✓ Более частое обследование следует проводить, если у пациента отмечается повышение уровня АЛТ в сыворотке крови.
- ✓ Имеются сообщения о том, что перед спонтанной элиминацией НВеАг из крови у 40% пациентов могут развиваться обострения заболевания.
- ✓ Пациентам, которые остаются НВеАг-позитивными, и сохраняют уровень HBV ДНК в сыворотке крови $>10^5$ копий/мл после периода повышенного уровня АЛТ длительностью от 3 до 6 месяцев, следует рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени и назначении противовирусной терапии.

Приблизительный план дальнейшего наблюдения пациентов, не нуждающихся в лечении

Пациенты в фазе “носительства HBsAg”

- Определение уровня АЛТ каждые 6-12 месяцев
- При повышении уровня АЛТ более чем в 1-2 раза по сравнению с верхней границей нормы – определить концентрацию HBV ДНК в сыворотке крови и исключить другие причины заболевания печени
- Проведение скрининга на ГЦК в группах риска

Альфа-фетопротеин

- ✓ Периодическое обследование пациентов позволяет выявить ГЦК на операбельной стадии более, чем в 50% случаев.
- ✓ У некоторых пациентов с HBV-инфекцией, после резекции ГЦК малых размеров, наблюдается длительный период выживаемости.
- ✓ Проведение скрининга с использованием только теста на α -фетопротеин, позволяет выявить ГЦК на ранних стадиях у некоторых пациентов с HBV-инфекцией из эндемических районов, где существует высокий риск перинатального инфицирования или инфицирования в раннем детстве.

Альфа-фетопротеин

- ✓ УЗИ, несмотря на более высокую стоимость, является более чувствительным методом выявления ГЦК, чем тест на α -фетопротеин. Комбинированное использование обоих методов является наиболее оптимальным диагностическим подходом.
- ✓ Тест на α -фетопротеин имеет высокую специфичность, составляющую 99% у пациентов с низким риском развития ГЦК, что предполагает возможность использования этого метода в качестве первичного скрининг-теста у пациентов без цирроза печени из группы низкого риска.
- ✓ Всем пациентам с HBV-инфекцией целесообразно проходить периодическое обследование с проведением теста на α -фетопротеин. Возраст, в котором следует начинать скрининг пациентов на ГЦК, остается неизвестным.
- ✓ Оптимальная кратность обследования на ГЦК составляет 1 раз в 6 месяцев.

Определение печеночной HBV DNA при различных серологических состояниях

Сыворотка

Печень

(HBV копий/μg)

Активная инфекция: HBV DNA +

34,000–3,900,000

HBsAg +, HBV DNA -

7,400–17,000

HBsAg -, anti-HBc +

100–2,000

Цели лечения гепатита В

- **Остановить репликацию HBV, в идеале полностью**
- **Нормализовать ALT, HBeAg сероконверсия, улучшить симптомы**
- **Прекратить/обратить вспять печеночный фиброз: улучшить долгосрочный прогноз**
 - **Остановить прогрессирование фиброза → цирроз**
 - **предотвратить HBV-ассоциированную карциному**
 - **Увеличить продолжительность жизни**

Необходима ли биопсия печени перед началом терапии хронического ГВ?

Цель

- (1) Подтвердить диагноз ГВ – исключить другие причины, особенно алкоголь и неалкогольный стеатогепатит
- (2) Диагностика цирроза/ГЦК/3 стадии хрон. ГВ – прогноз; выживаемость при ГЦК

Всегда ли ?

- Не обязательно при клинических и радиологических признаках цирроза
- ? Если пациент моложе <25 лет

Типы ответов на противовирусную терапию при хроническом гепатите

Тип Биохимический (БО) Вирусологический (ВО) Гистологический (ГО) Полный (ПО)	Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови до нормальных значений Снижение концентрации HBV ДНК в сыворотке крови до уровня, не определяемого неамплификационными методами (<10 ⁵ копий/мл) и исчезновение из крови HBeAg у ранее HBeAg-позитивных пациентов Снижение гистологического индекса активности как минимум на 2 балла по сравнению с индексом до начала лечения Соответствие критериям биохимического и вирусологического ответов и отсутствие в крови HBsAg
По срокам оценки На фоне терапии Во время терапии	Во время лечения Сохраняется на протяжении всего курса лечения В конце определенного курса лечения
По окончании терапии Стойкий Стойкий (СО-6) Стойкий (СО-12)	После завершения терапии Через 6 месяцев после прекращения терапии Через 12 месяцев после прекращения терапии

Рекомендации по наблюдению пациентов с хронической HBV-инфекцией:

- **HBsAg-позитивные пациенты с повышенным уровнем АЛТ** в сыворотке крови наблюдаются в течение 3-6 месяцев перед назначением противовирусной терапии, в связи с возможностью возникновения у них спонтанной сероконверсии HBsAg \Rightarrow анти-HBe.
- **Пациенты, соответствующие критериям хронического гепатита В** (содержание HBV ДНК в сыворотке крови $>10^5$ копий/мл и постоянно или периодически повышенный уровень печеночных аминотрансфераз) наблюдаются в зависимости от результатов биопсии печени.
- **Пациенты, являющиеся носителями HBsAg** под наблюдением с периодическим определением у них биохимических показателей активности процесса в печени (заболевание может перейти в активную фазу даже после многих лет неактивного состояния).

Консультирование пациентов и профилактика гепатита В

- ✓ Вопросы изменения образа жизни и предотвращения передачи вируса другим лицам.
- ✓ В настоящее время не существует специфических диетических мероприятий, которые бы обладали каким-либо эффектом на прогрессирование хронического гепатита В.
- ✓ Злоупотреблением алкоголем (употребление >30 г в сутки в пересчете на чистый спирт) связано повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и развитие цирроза печени.
- ✓ Развитие цирроза печени и ГЦК у лиц с хроническим гепатитом В, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается в более молодом возрасте

Консультирование пациентов и профилактика гепатита В

- ✓ Меры предосторожности для предотвращения передачи вируса во время половых контактов, перинатальным путем, а также случайной передачи вируса путем контаминации предметов окружающей среды при попадании на них крови.
- ✓ Лица, проживающие в тесном контакте с носителями HBV-инфекции, составляют группу повышенного риска по развитию HBV-инфекции, в связи с чем они должны быть вакцинированы против гепатита В, но только при наличии у них отрицательных результатов исследования на серологические маркеры HBV-инфекции.
- ✓ Скрининг с определением в крови HBsAg и анти-HBs. Положительные результаты исследования на наличие антител к HBsAg не позволяют провести дифференциальный диагноз между перенесенной и хронической инфекцией.

Консультирование пациентов и профилактика гепатита В

- ✓ Вакцинация половых партнеров является эффективным мероприятием по предотвращению передачи HBV-инфекции половым путем.
- ✓ HBsAg+ беременные должны быть предупреждены о том, что их детям сразу после рождения может быть введен специфический иммуноглобулин и вакцина против гепатита В. Эти дети должны пройти полный курс вакцинации в соответствии с существующими схемами иммунизации против гепатита В и в возрасте 1 год пройти дополнительное обследование на наличие серологических маркеров HBV-инфекции.
- ✓ Лицам с HBV-инфекцией необходимо советовать закрывать открытые раны и царапины, удалять с использованием дезинфицирующих средств капли крови, попавшие на предметы окружающей среды, поскольку на них вирус может сохраняться по меньшей мере в течение 1 недели.
- ✓ Пациенты с HBV-инфекцией, имеющие высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови, являются более контагиозными, что доказывается передачей вируса от таких матерей детям.

Консультирование пациентов и медработников по вопросам профилактики гепатита В

- ✓ Для пациентов с HBV-инфекцией, являющихся медицинскими работниками, необходимо выполнение следующих рекомендаций:
HBeAg-позитивные лица не имеют права выполнять инвазивные процедуры без предварительной консультации и решения экспертной комиссии, согласно которому они допускаются к проведению этих процедур только при наличии определенных условий.
- ✓ Эти условия включают предварительное информирование пациентов до выполнения процедуры о наличии у врача HBV-инфекции.

Рекомендации по предотвращению передачи вируса гепатита В от пациентов с хронической HBV-инфекцией:

- ✓ Пациенты с HBV-инфекцией должны быть проконсультированы по вопросам предотвращения передачи вируса другим лицам.
- ✓ Лица, находившиеся в половом и тесном бытовом контакте с носителями HBV-инфекции, должны быть обследованы на наличие серологических маркеров HBV-инфекции (HBsAg и анти-HBs), и при наличии отрицательных результатов исследования пройти полный курс вакцинации против гепатита В.
- ✓ Новорожденным, родившимся от матерей с HBV-инфекцией, сразу после рождения следует ввести специфический иммуноглобулин и вакцину против гепатита В, а в последующем завершить полный курс вакцинации согласно существующим графикам иммунизации .

Рекомендации по предотвращению передачи вируса гепатита В от пациентов с хронической HBV-инфекцией:

- ✓ Лица, составляющие группу риска по HBV-инфекции даже после проведения вакцинации, к которым относятся дети грудного возраста, родившиеся от HBsAg-позитивных матерей, медицинские работники и пациенты на гемодиализе, должны пройти обследование для определения титра анти-HBs в сыворотке крови.
- ✓ Дети, родившиеся от матерей-носителей HBV-инфекции, должны обследоваться через 3-9 месяцев, а медицинские работники – через 1-6 месяцев после проведения вакцинации; пациенты на гемодиализе должны обследоваться ежегодно.
- ✓ Для лиц с HBV-инфекцией рекомендуется полный отказ или ограничение употребления алкоголя.

Эффективность ИФН-α у различных категорий пациентов

Пациенты с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В

- ✓ **Постоянно или периодически повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови.** Предикторами ответа на терапию являются: высокий уровень АЛТ до начала лечения и низкое содержание HBV ДНК в сыворотке крови.
- ✓ **Нормальный уровень АЛТ в сыворотке крови.** Вирусологический ответ на терапию регистрируется менее 10%
- ✓ **Пациенты из стран Азии.** Лица с нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови имеют неудовлетворительный ответ, у пациентов с повышенным уровнем АЛТ регистрируется ответ на терапию, сходный с таковым у представителей белой расы.
- ✓ **Дети.** Эффективность терапии у детей сходна с таковой у взрослых. В клинических исследованиях было установлено, что среди детей с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови элиминация HBeAg у получавших терапию ИФН-α наблюдалась в 30% случаев по сравнению с 10% у пациентов контрольной группы.

Эффективность ИФН-α у различных категорий пациентов

Пациенты с отсутствием ответа на терапию ИФН-α

- низкая эффективность повторных курсов ИФН-α у пациентов с отсутствием эффекта на ранее проводимую терапию ИФН-α.

Эффективность ИФН-α у различных категорий пациентов

HBV ДНК-позитивные пациенты с циррозом печени

- ✓ ИФН-α является безопасным препаратом и может эффективно использоваться у пациентов с компенсированным циррозом печени. Так, до 60% пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, включенных в исследования, имели гистологически подтвержденный цирроз печени, при этом печеночная недостаточность развилась менее, чем у 1% пациентов, получавших стандартные дозы ИФН-α.

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

HBsAg	HBV ДНК	АЛТ	Тактика лечения
+	+	Выше нормы менее чем в 2 раза	Низкая эффективность терапии как ИФН-α, так и ламивудином. Наблюдение пациента, рассмотрение вопроса о назначении терапии при повышении уровня АЛТ в сыворотке крови
+	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИФН-α или ламивудином. У пациентов с отсутствием ответа на терапию ИФН-α, и пациентов, имеющих противопоказания к применению ИФН-α, препаратом выбора является ламивудин
-	+	Выше нормы более чем в 2 раза	Терапия ИФН-α или ламивудином. Требуется длительный курс лечения.
-	-	Выше нормы менее чем в 2 раза	Лечение не требуется
+/-	+	Цирроз печени	Компенсированный: терапия ИФН-α (требует наблюдения) или ламивудином. Декомпенсированный: терапия ламивудином. Оптимальная продолжительность лечения не установлена. Показана трансплантация
+/-	-	Цирроз печени	Компенсированный: наблюдение пациента Декомпенсированный: трансплантация печени.

Режим дозирования ИФН-α у различных категорий пациентов

- ✓ 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю и 6 млн МЕ/м² 3 раза в неделю для детей (максимальная разовая доза - 10 млн МЕ). Рекомендуемая продолжительность терапии для пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В составляет от 16 до 24 недель.
- ✓ Длительность терапии для пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В должна составлять не менее 12 месяцев.

Побочные эффекты терапии интерферонами

Стадия лечения	Частые	Редкие
Ранняя (1-2 недели)	Лихорадка, озноб, миалгии, анорексия, тошнота, головные боли, нарушения сна	Локальный некроз кожи, гипотония, спутанность сознания, эпилептические припадки, цианоз, диабет
Поздняя (более 2 недель)	Снижение веса, подавление кроветворения в костном мозге, обратимое выпадение волос	Возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессия, периферическая нейропатия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ретинопатия, интерстициальная пневмония



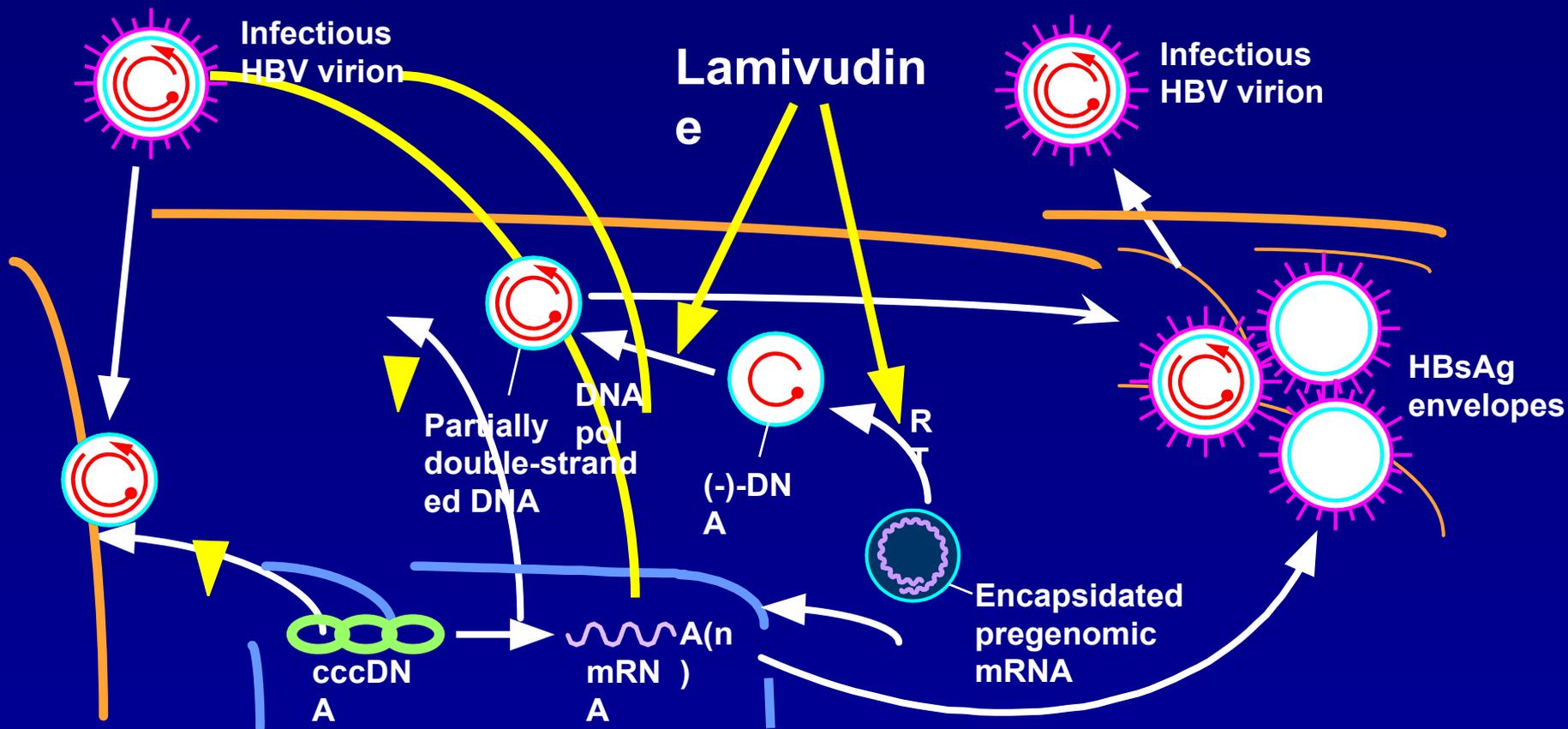
1996



2000



Replication Cycle of Hepatitis B Virus; Mechanism of Action of Lamivudine



Побочные эффекты при лечении гепатита В: Placebo, Lamivudine, IFN α % пациентов с побочными эффектами

Побочные эффекты	Placebo n=200	Placebo n=416	Placebo n=70	Lamivudine	IFN- α
Слабость	28	26	70		
Головная боль	21	22	47		
ОРВИ	19	19	37		
Тошнота или рвота		17	16	34	
миалгии	9	8	40		
изменения температуры тела	9	7	43		
Артралгия	5	6	23		
Депрессия	5	4	13		
Потеря аппетита	3	3	33		
Алопеция	3	3	23		
Лейкопения	1	1	26		

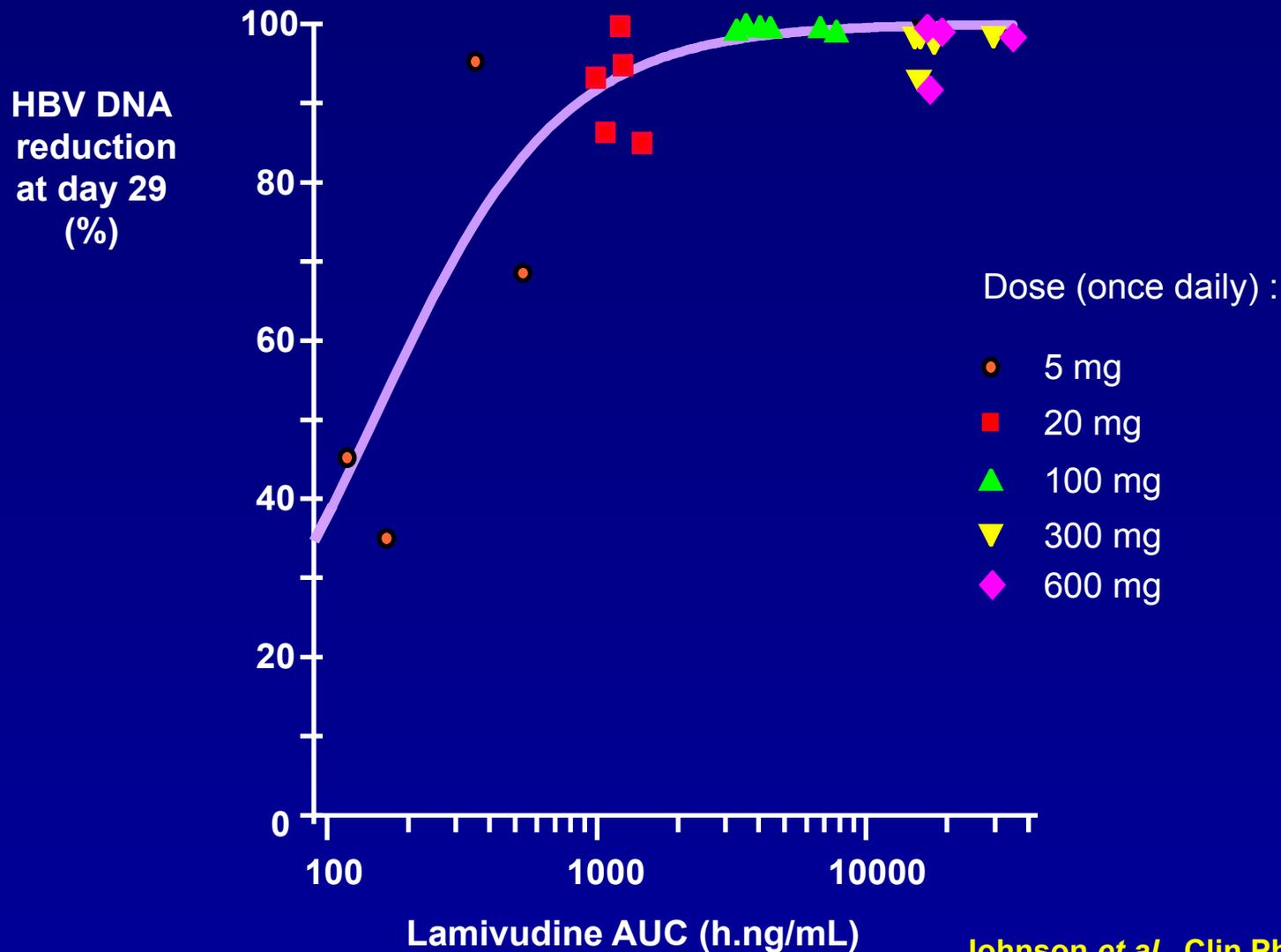
Asia-Pacific Guidelines

APASL/JGH – JGH 2000; 15:825–841

Какое лекарство выбрать?

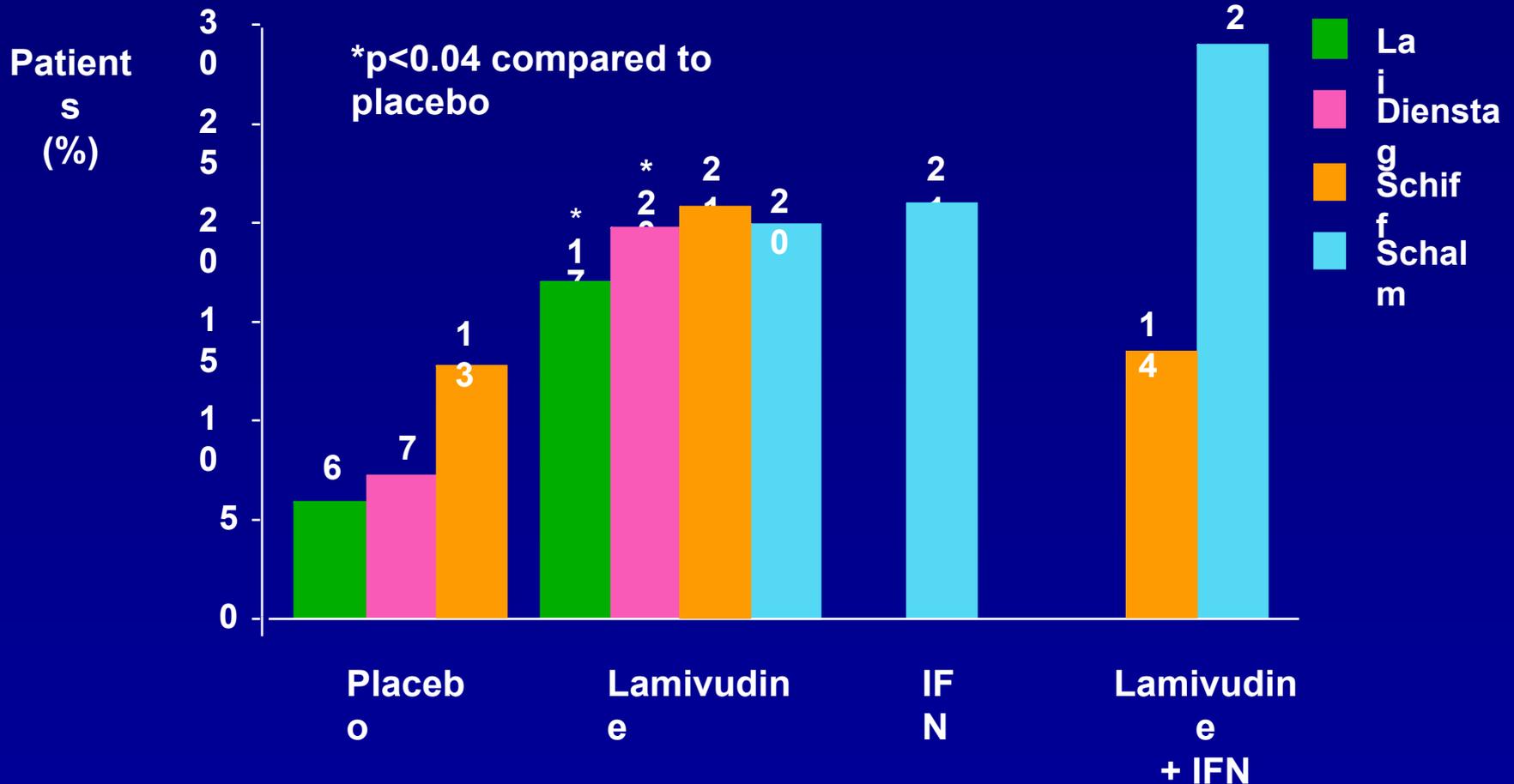
- При ALT >5-ти норм лечить с использованием ламивудина
- В пределах ALT 2–5-ти норм или ламивудин или интерферон: информировать пациента о побочных эффектах, длительности лечения и ее эффективности
- Нет строгих рекомендаций при ALT 1–2 нормы: учет тяжести состояния, HBeAg-статус.

Уменьшение HBV DNA и биодоступность ламивудина

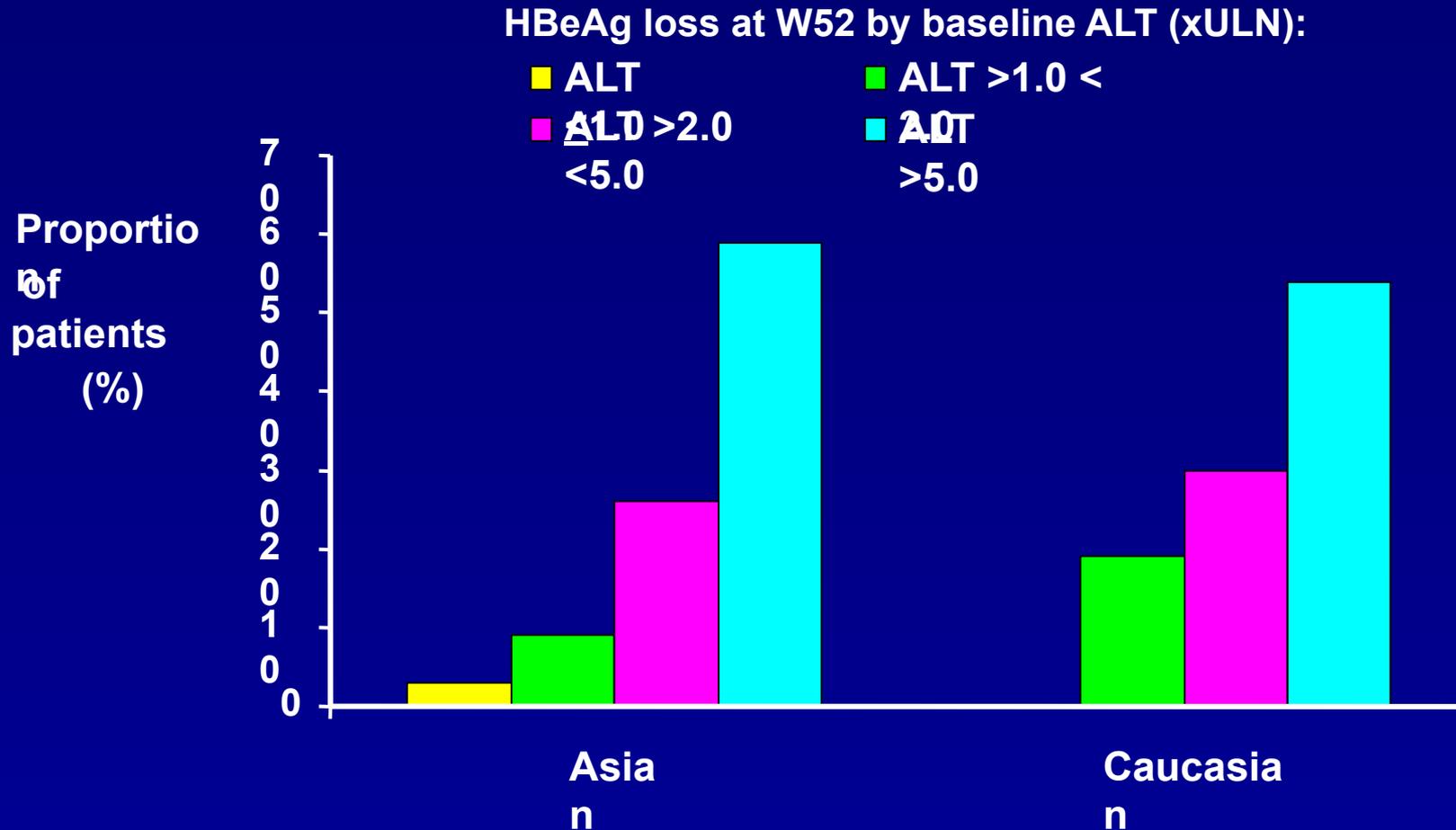


HBsAg сероконверсия через 1 год терапии

Сероконверсия = HBsAg-ve and anti-HBs+ve



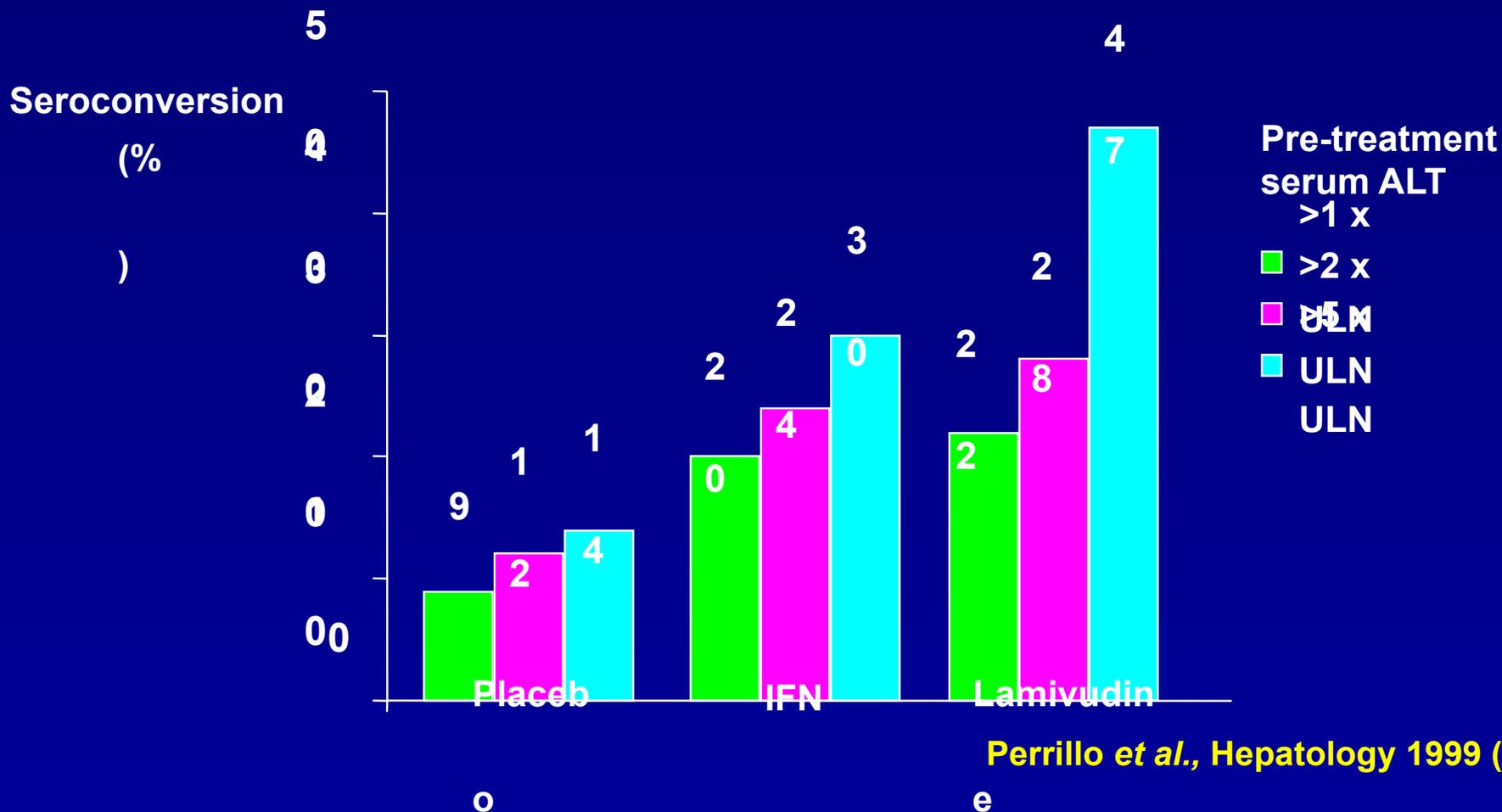
Исчезновение HBeAg у азиатов и еваропейцев через 1 год лечения ламивудином



Integrated Data: Lai 1998, Schiff 1998, Dienstag 1999, Schalm 2000

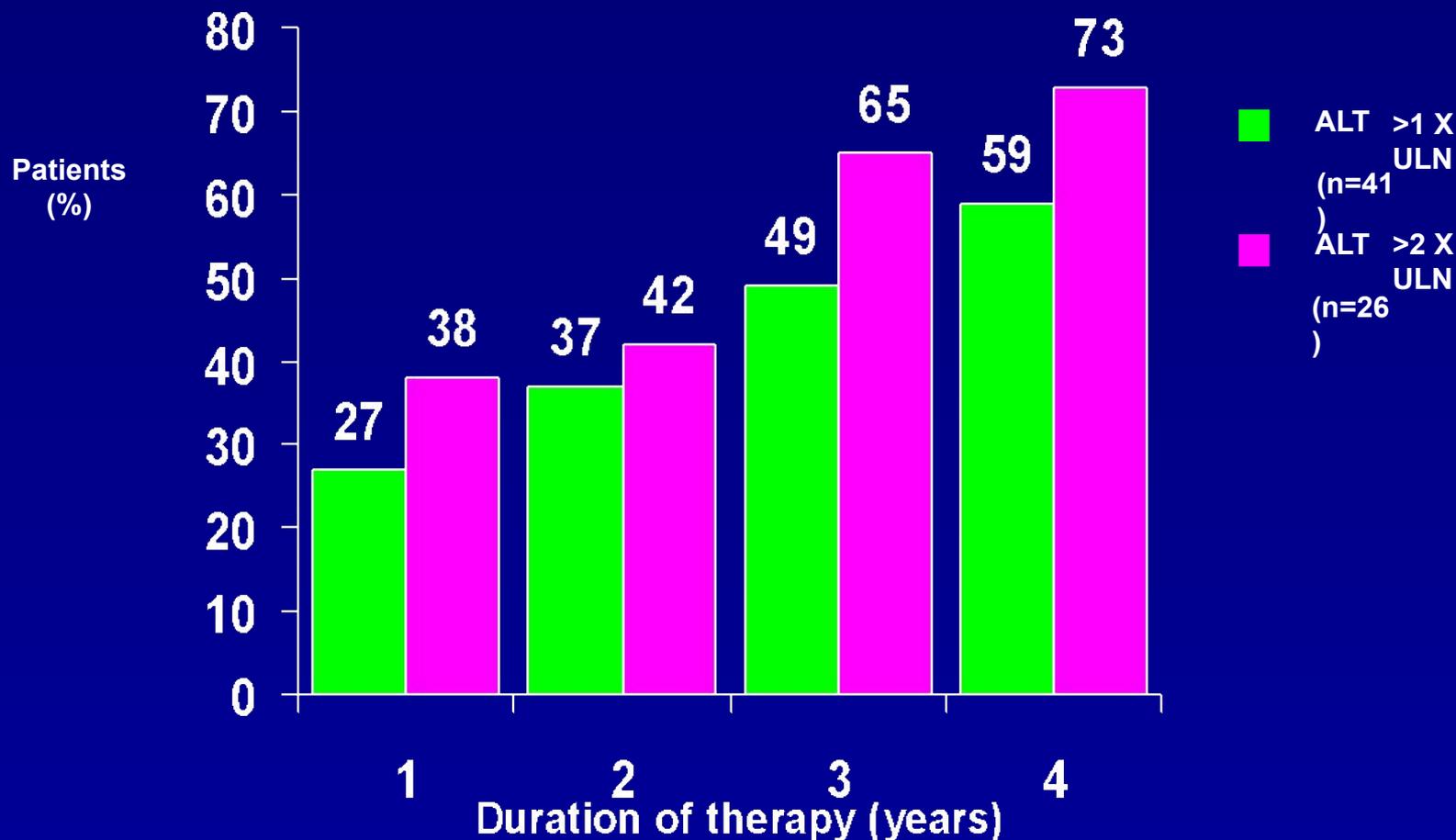
HBsAg сероконверсия в зависимости от исходного уровня АЛТ

Integrated Phase III data Schiff 1998, Lai 1998, Dienstag 1999, Schalm 2000

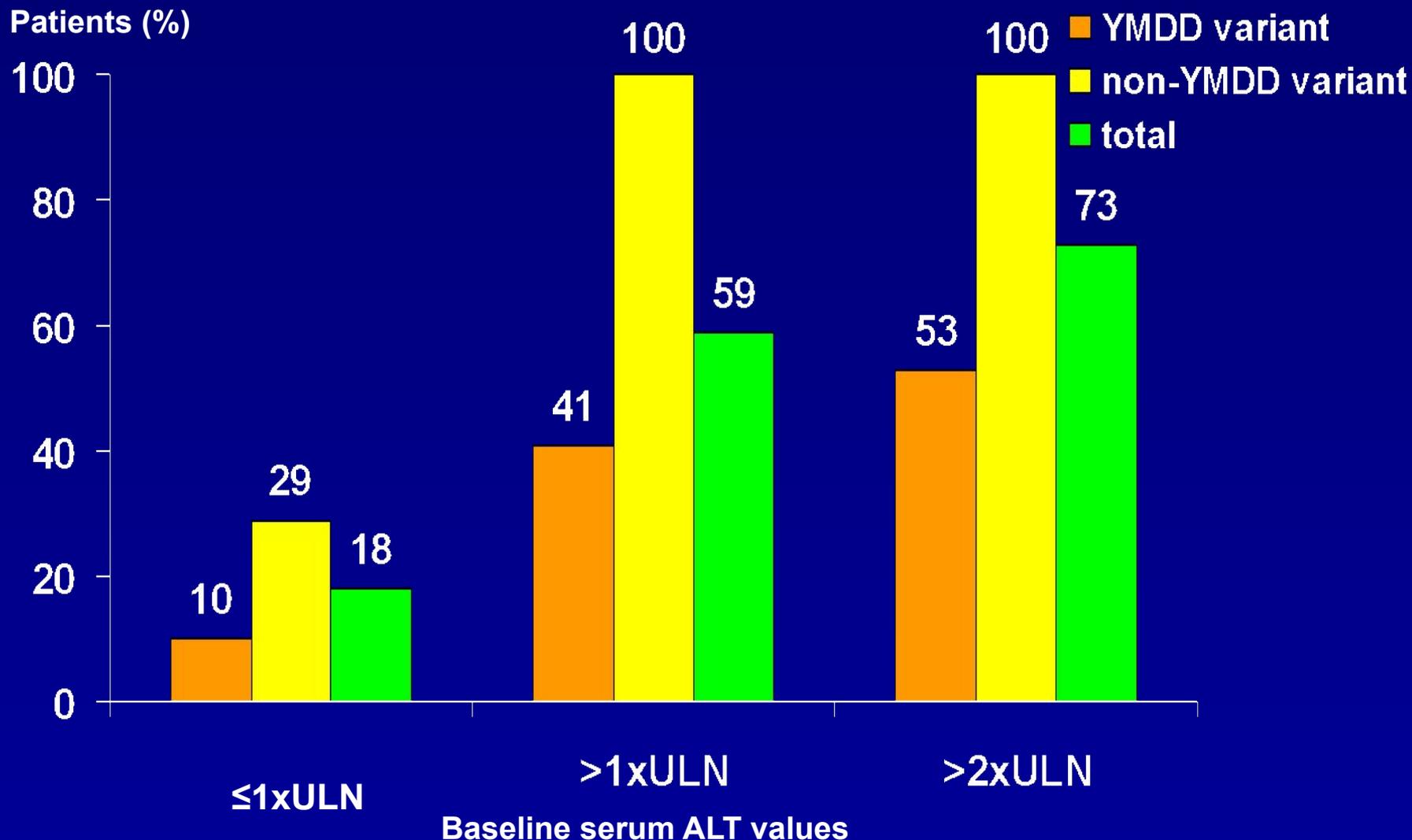


HBsAg сероконверсия в течение 4 лет лечения ламивудином у пациентов с цитолизом

Seroconversion = HBsAg-ve and anti-HBs+ve



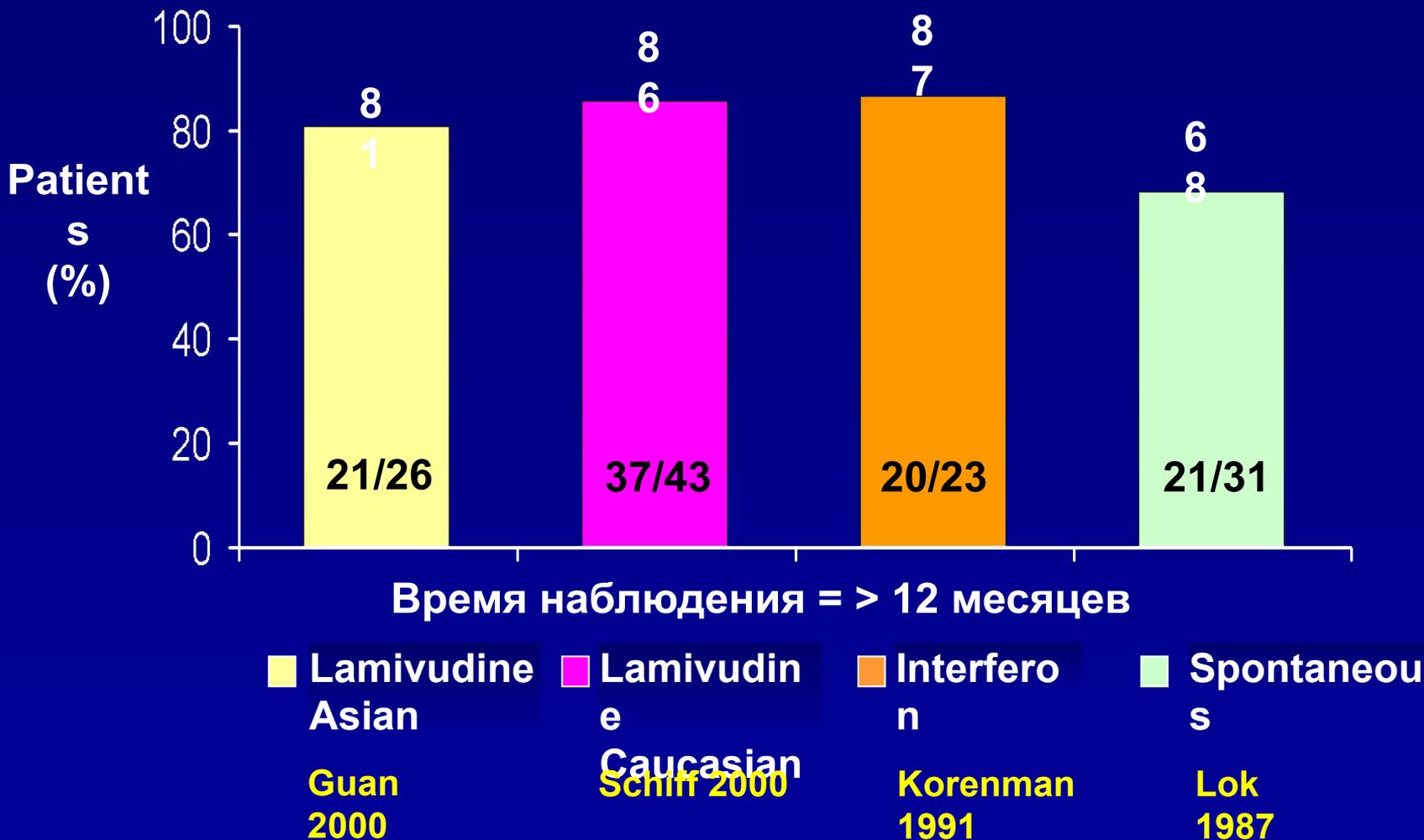
HBsAg сероконверсия через 4 года в зависимости от исходного значения АЛТ у пациентов с и без YMDD варианта HBV



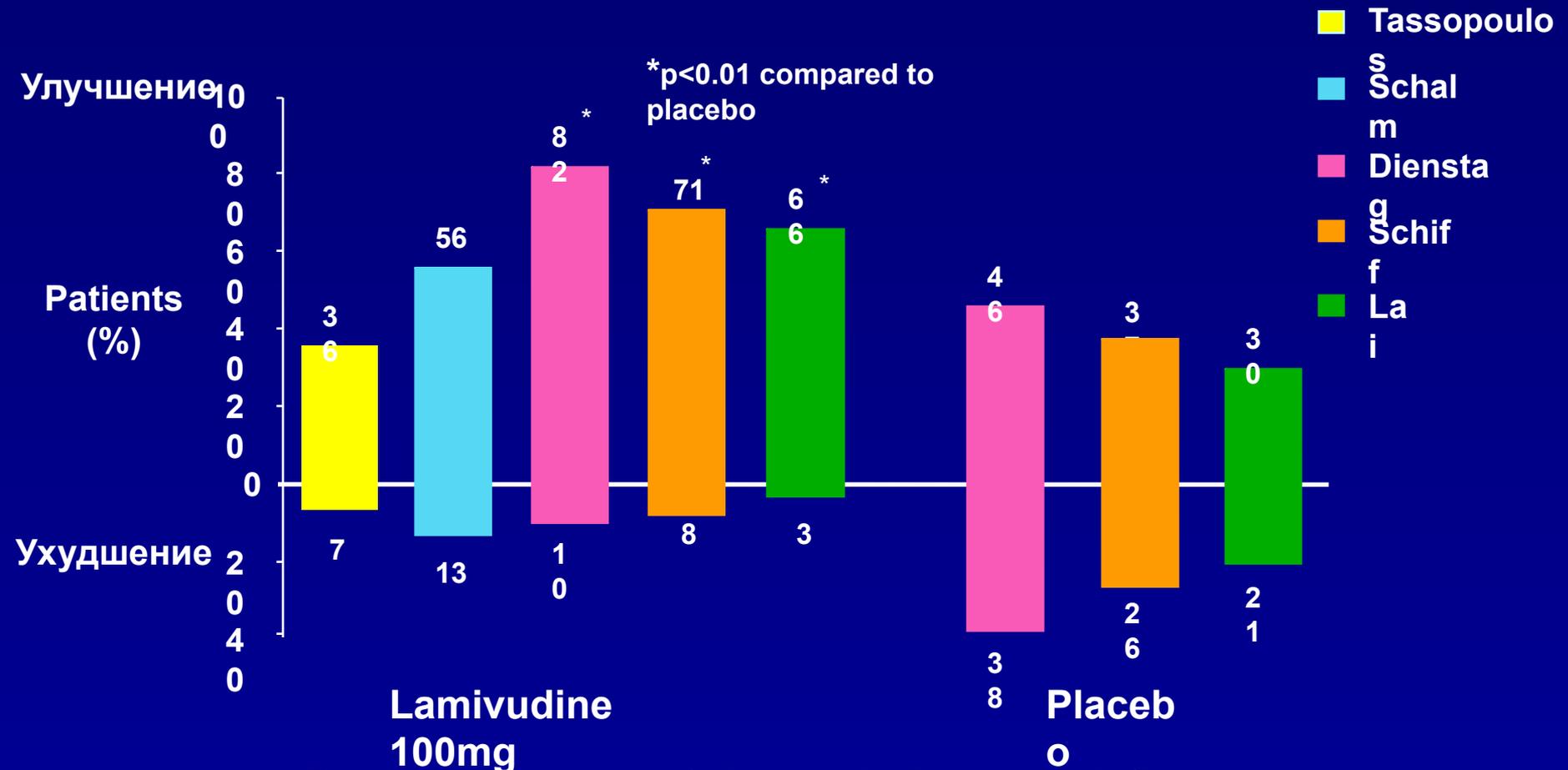
Стойкость ответа после лечения

HBsAg loss in different patient

groups

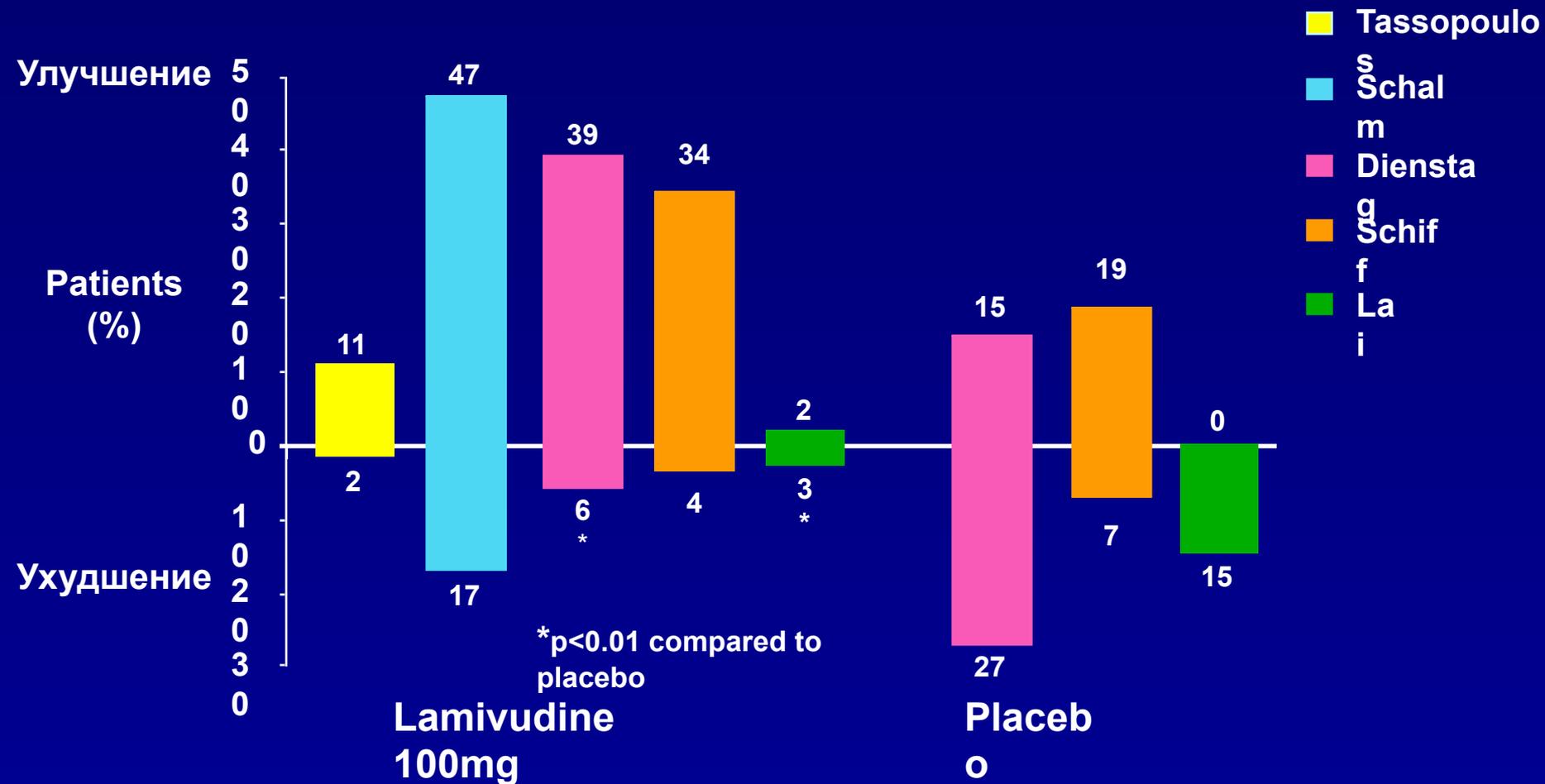


Морфологические изменения в печени через год лечения ламивудином



- Ranked assessment of changes in liver necro-inflammation
- ITT_m population: patients lacking either biopsy excluded

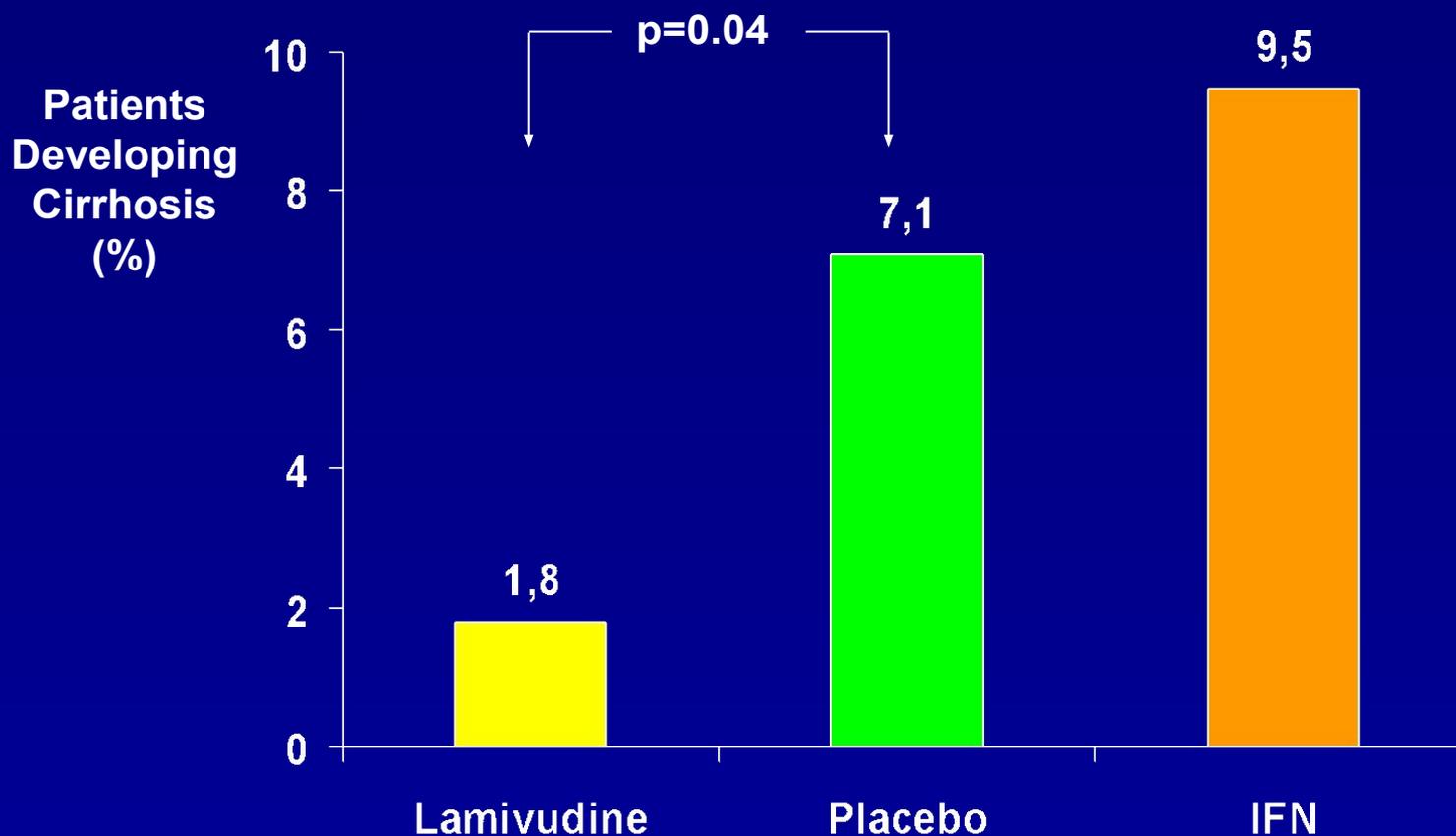
Показатели фиброза через год лечения ламивудином



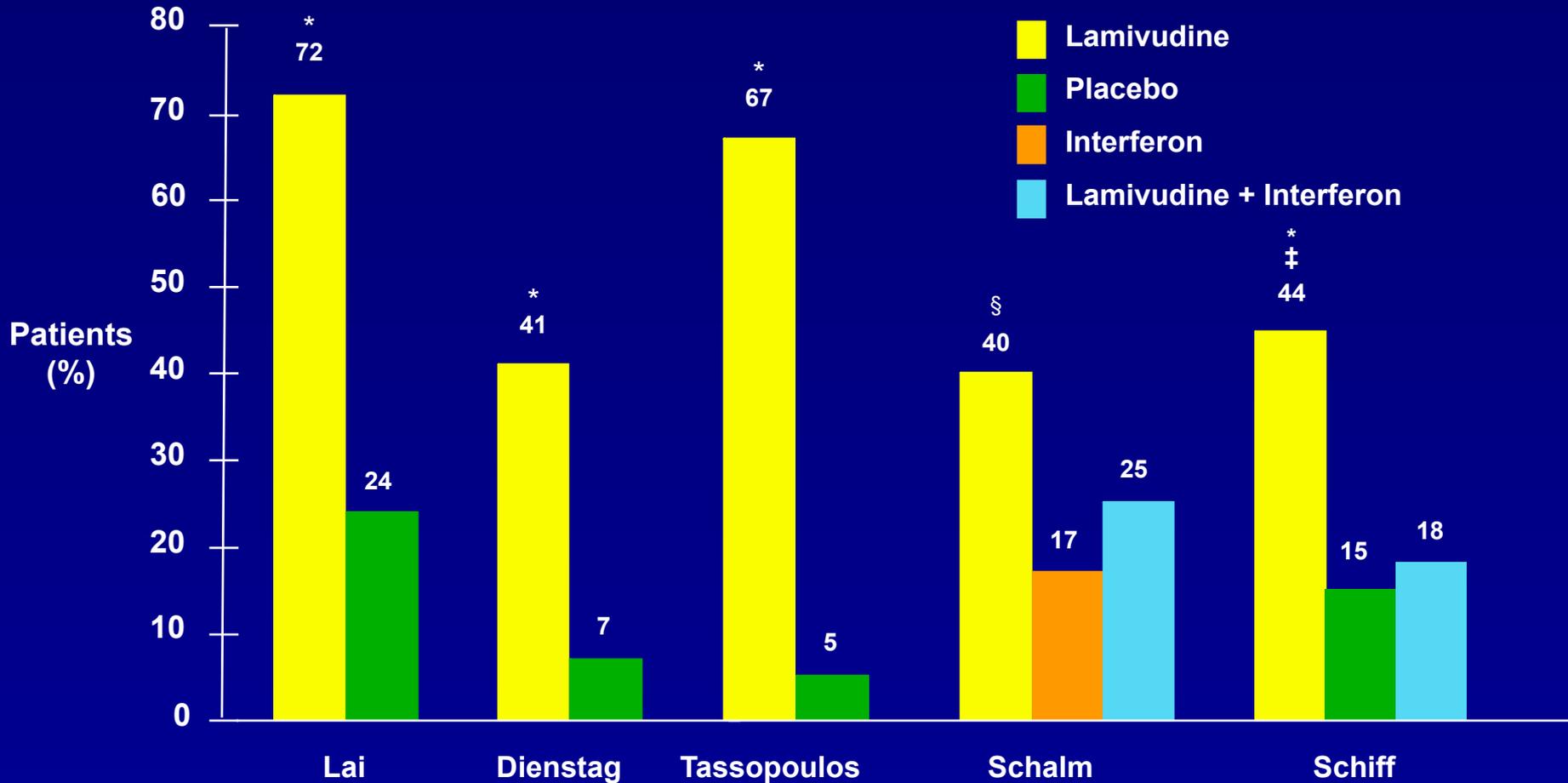
- Ranked assessment of changes in liver fibrosis
- ITT_m population: patients lacking either biopsy excluded

Прогрессирование цирроза через год лечения

Integrated Phase III data: Lai 1998, Dienstag 1999 and Schalm 2000



Нормализация сывороточной АЛТ через год лечения



* $p < 0.001$ compared to placebo § $p = 0.007$ compared to interferon

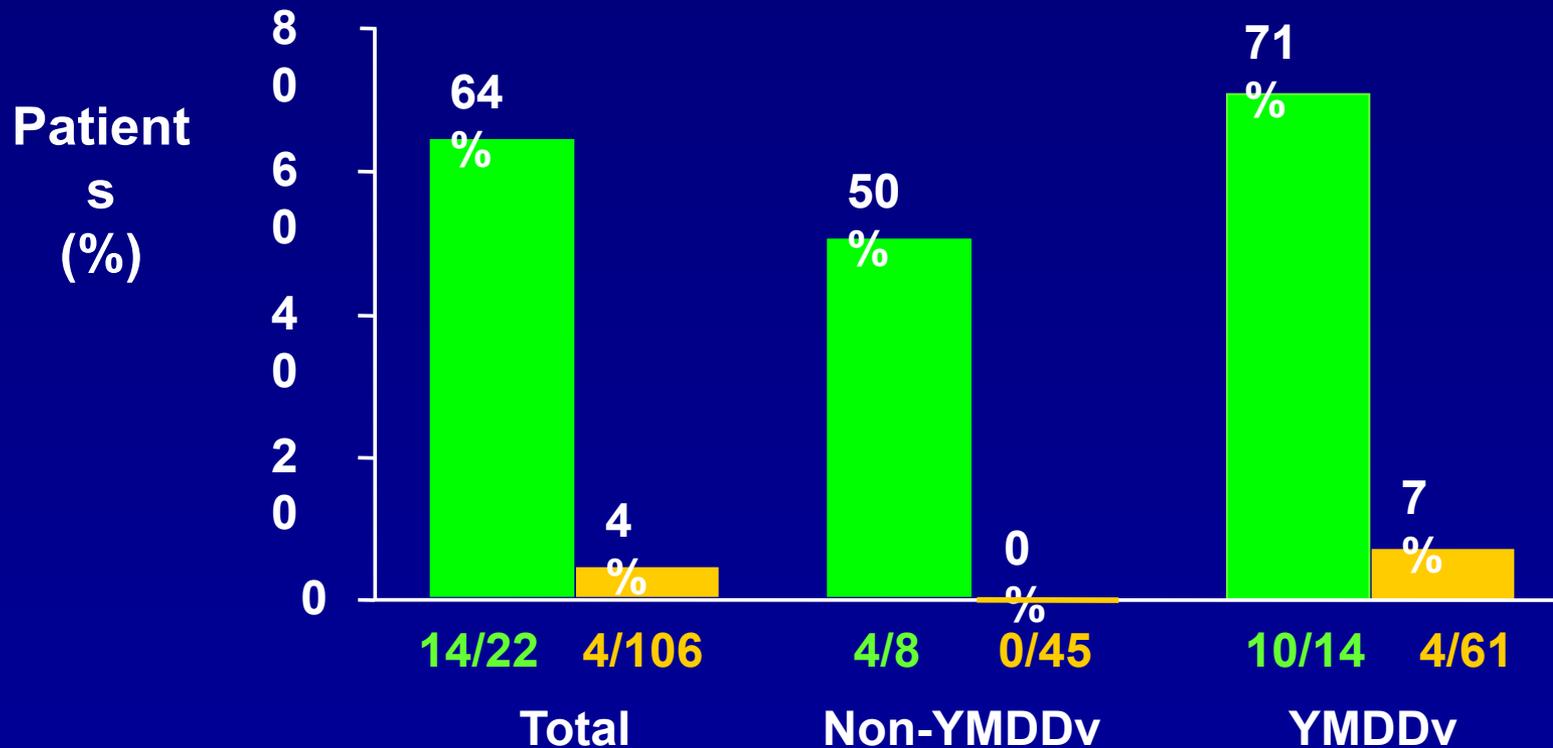
‡ $p = 0.005$ compared with lamivudine/interferon

Изменения цирроза через 2 года терапии

Пациенты, не достигшие сероконверсии

■ Уменьшение цирроза
(fibrosis score of 4 → 0, 1 or 3)

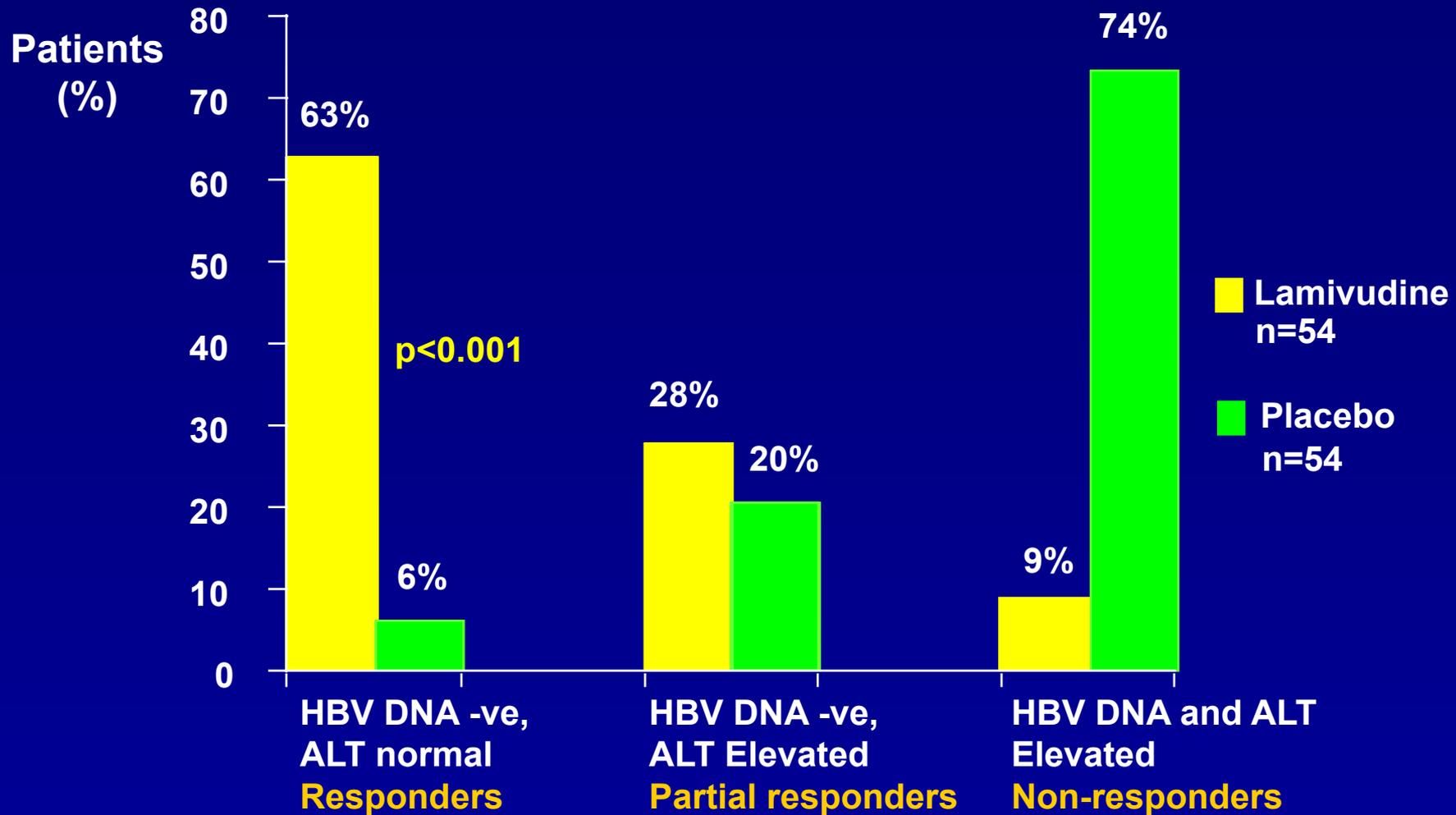
■ Прогрессирование цирроза
(fibrosis score of 0, 1 or 3 → 4)



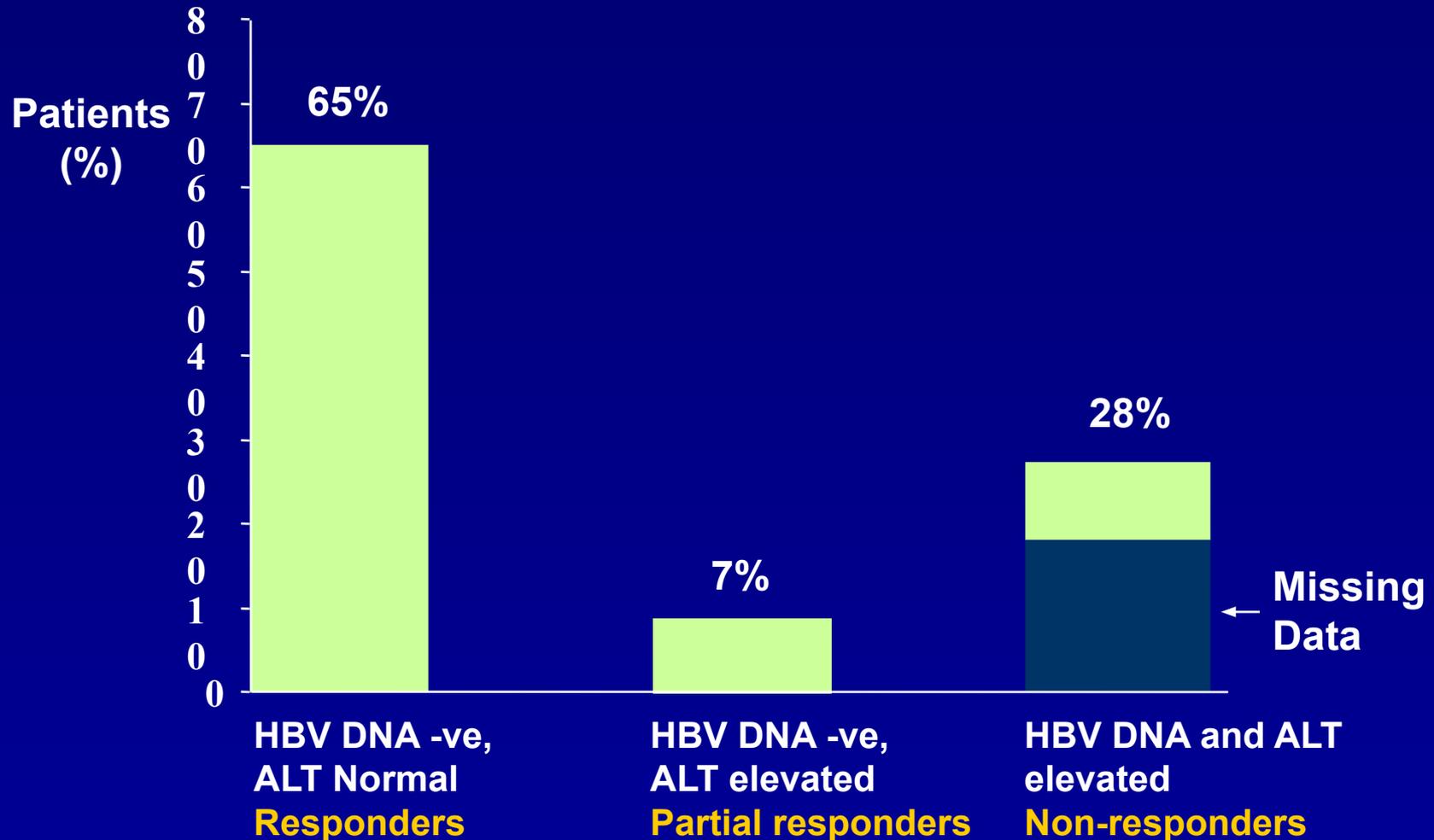
YMDDv = YMDD variant HBV

Based on Schiff *et al.*, *Hepatology* 2000 (Abstr.)

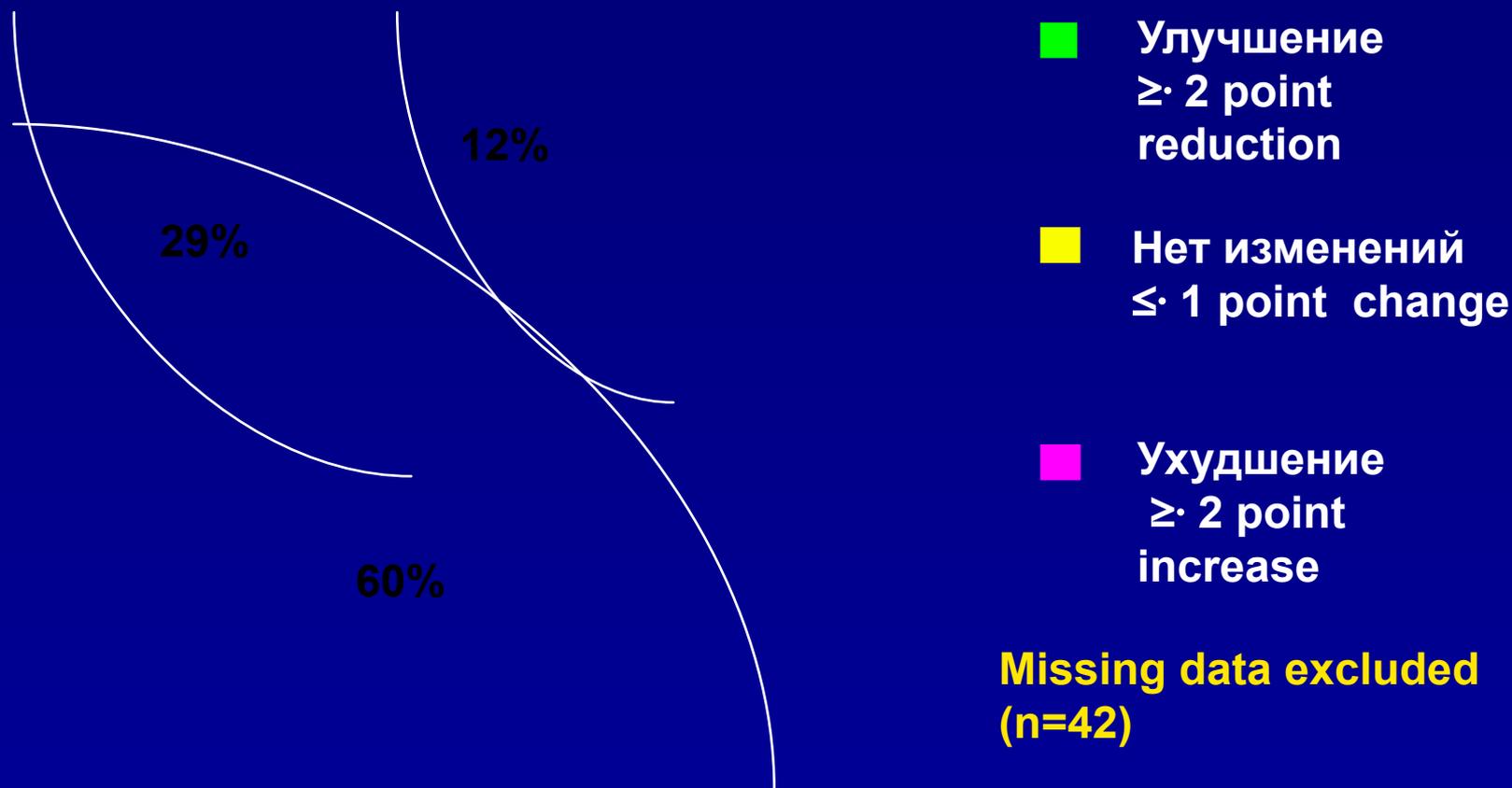
Reduction in Serum ALT and HBV DNA After 24 Weeks in HBeAg-ve CHB



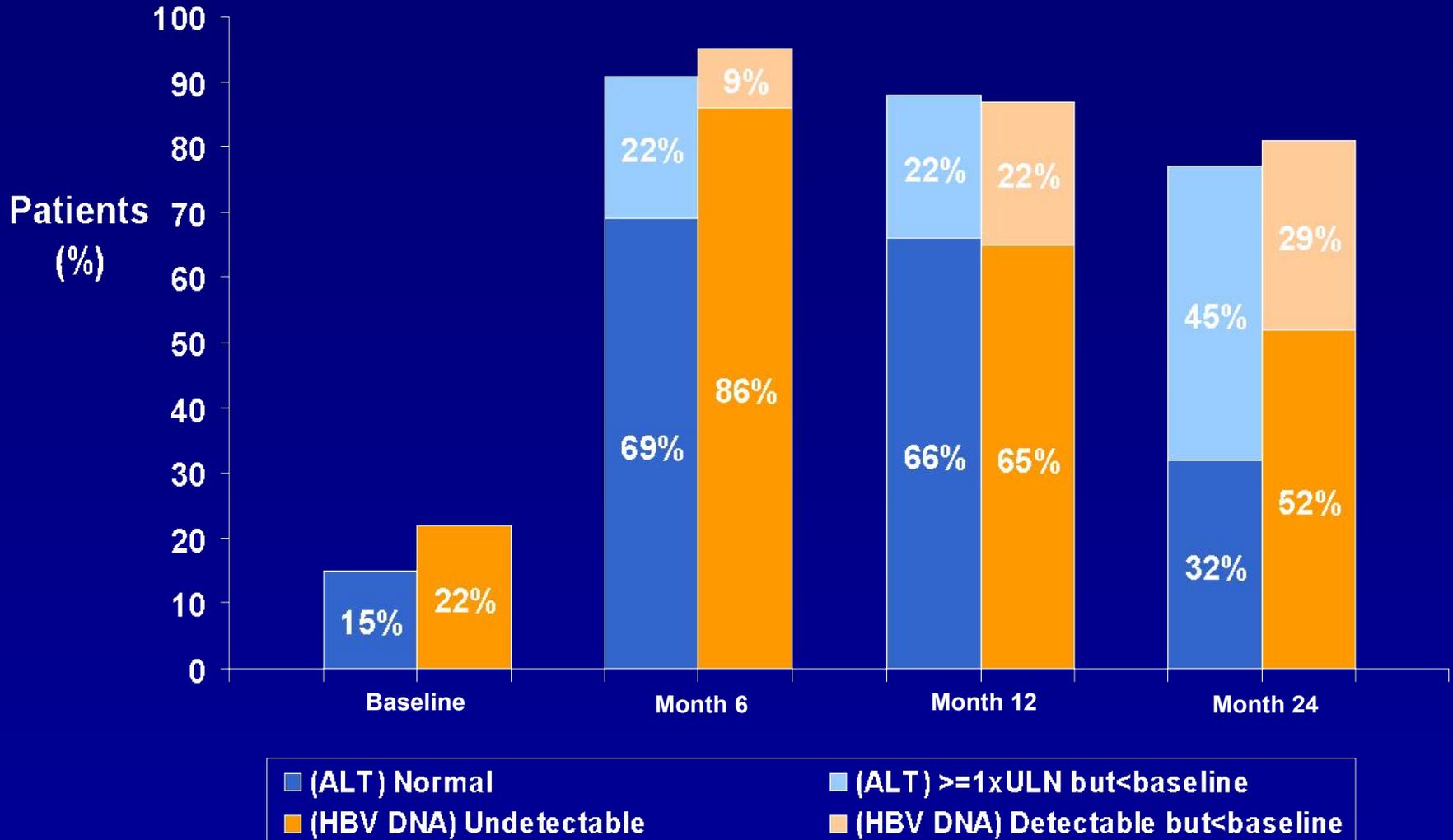
Reduction in Serum ALT and HBV DNA After One Year of Lamivudine in HBeAg-ve CHB



Изменения показателей воспаления печени через год терапии ламивудином у больных гепатитом В HBeAg-



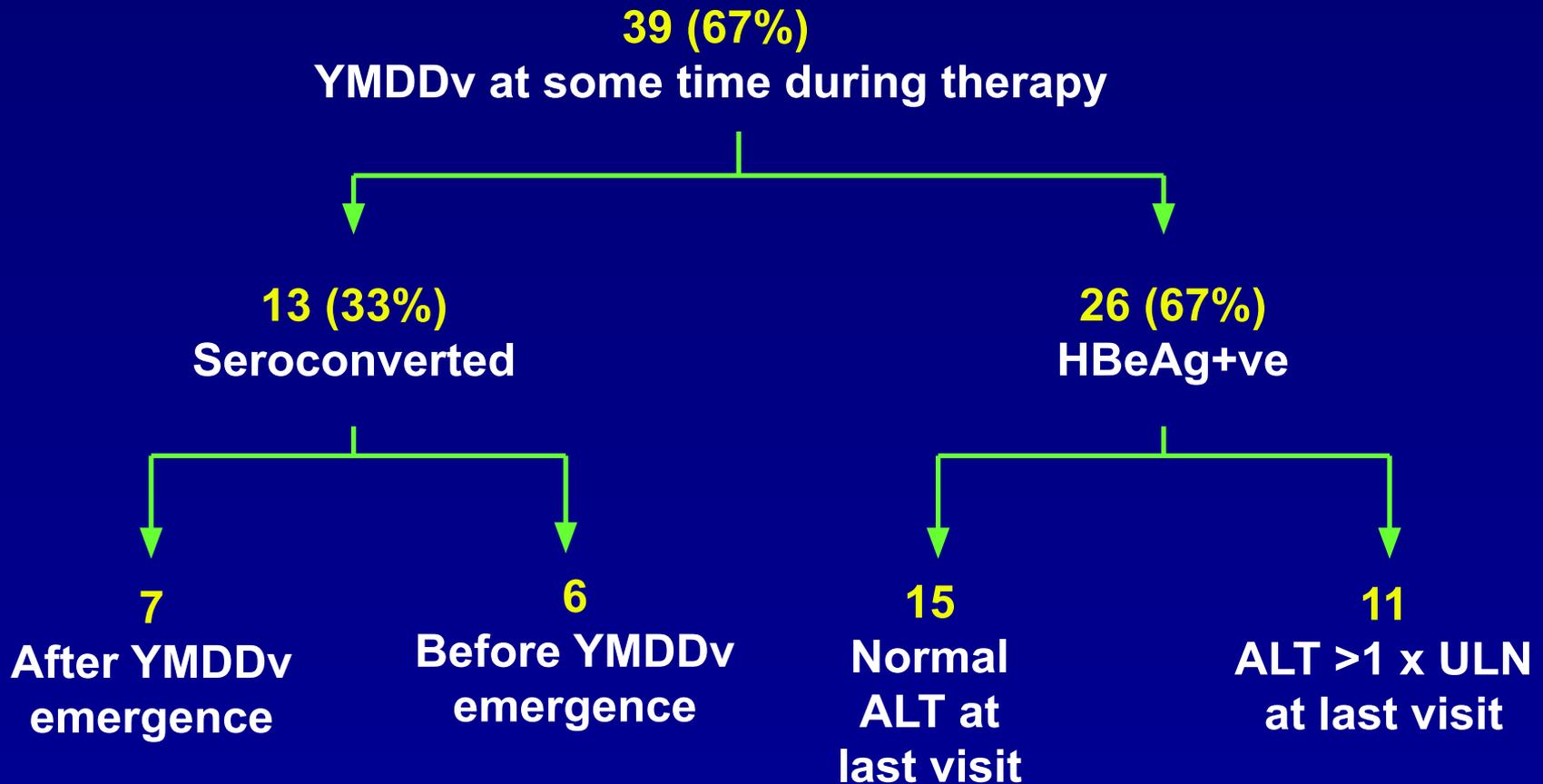
Пропорция HBeAg- пациентов с нормальной АЛТ и неопределяемой HBV DNA



Частота развития YMDD вариантов HBV

- Rarely detectable by PCR (limit of detection = 500 copies/mL) during the first 36 weeks of therapy
- Incidence of detectable serum YMDD variant HBV in HBeAg+ve patients after lamivudine therapy for:
 - 1 yr = 24% (Integrated data)
 - 2 yr = 38% (Liaw, 2000)
 - 3 yr = 49% (Leung, 1999)
 - 4 yr = 66% (Chang, 2000)
- Emergence of YMDD variants does not necessarily equate to clinical resistance

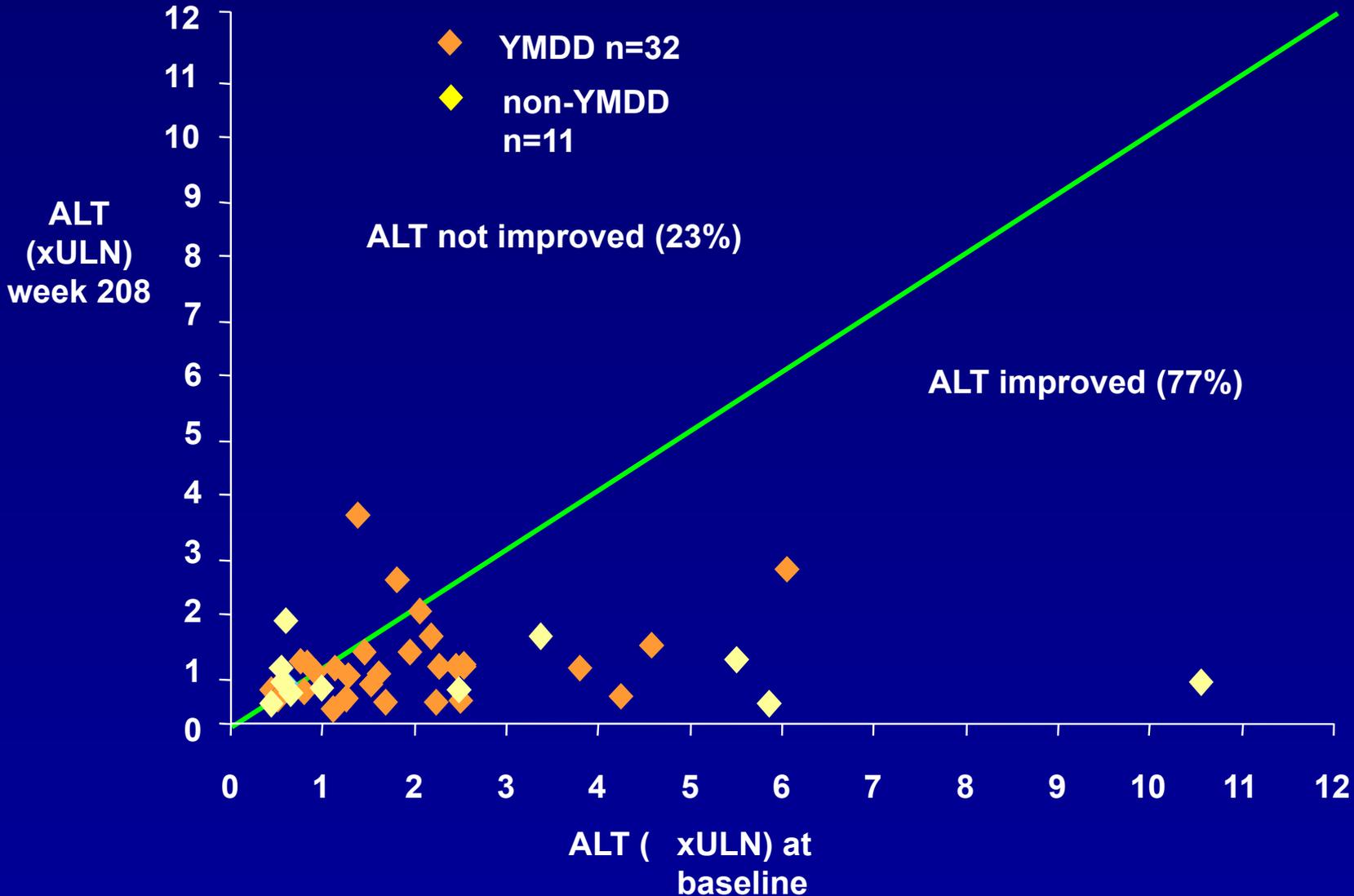
Частота развития YMDD мутации HBV: 4 года терапии Зеффиксом



YMDDv = YMDD variant HBV

Based on Chang *et al.*, Antiviral Ther 2000 (Abstr.)

ALT Values After 4 Years of Lamivudine in Patients With and Without YMDD Variant HBV



Based on Chang *et al.*, *Antiviral Ther* 2000 (Abstr.)

Lamivudine Treatment For Up To 4 Years

пациенты с зарегистрированными
серьезными побочными эффектами (35/999; 3.5%)

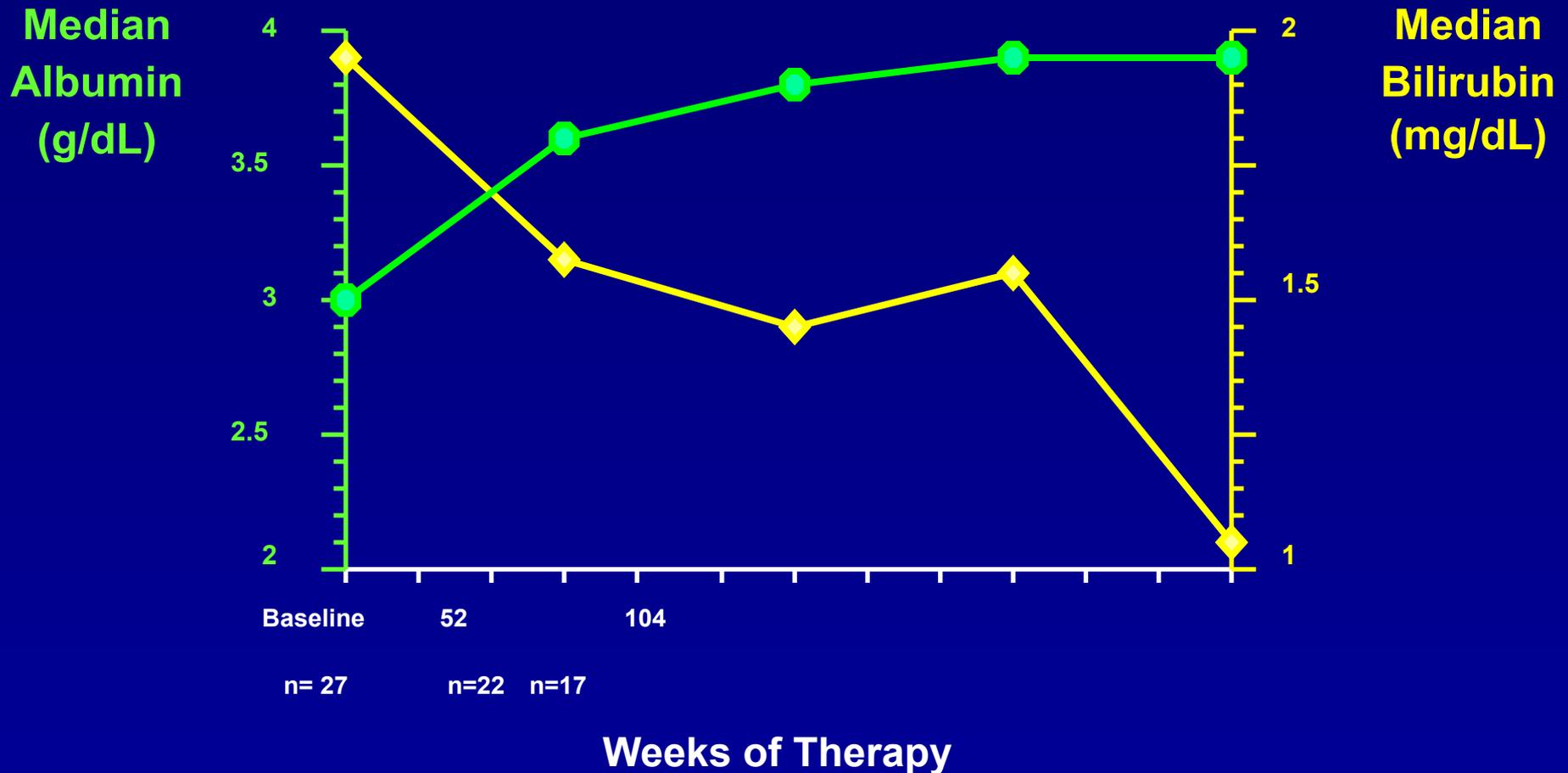
	YMDDv (n=18/35)	без мутаций (n=13/35)
Декомпенсация	7 (2 SC*)	3 (2 SC)
Нет декомпенсации	11 (2 SC)	10 (1 SC)

YMDDv = YMDD variant HBV

*SC = HBeAg -ve and anti-HBe +ve within 3 months of the SAE resolving

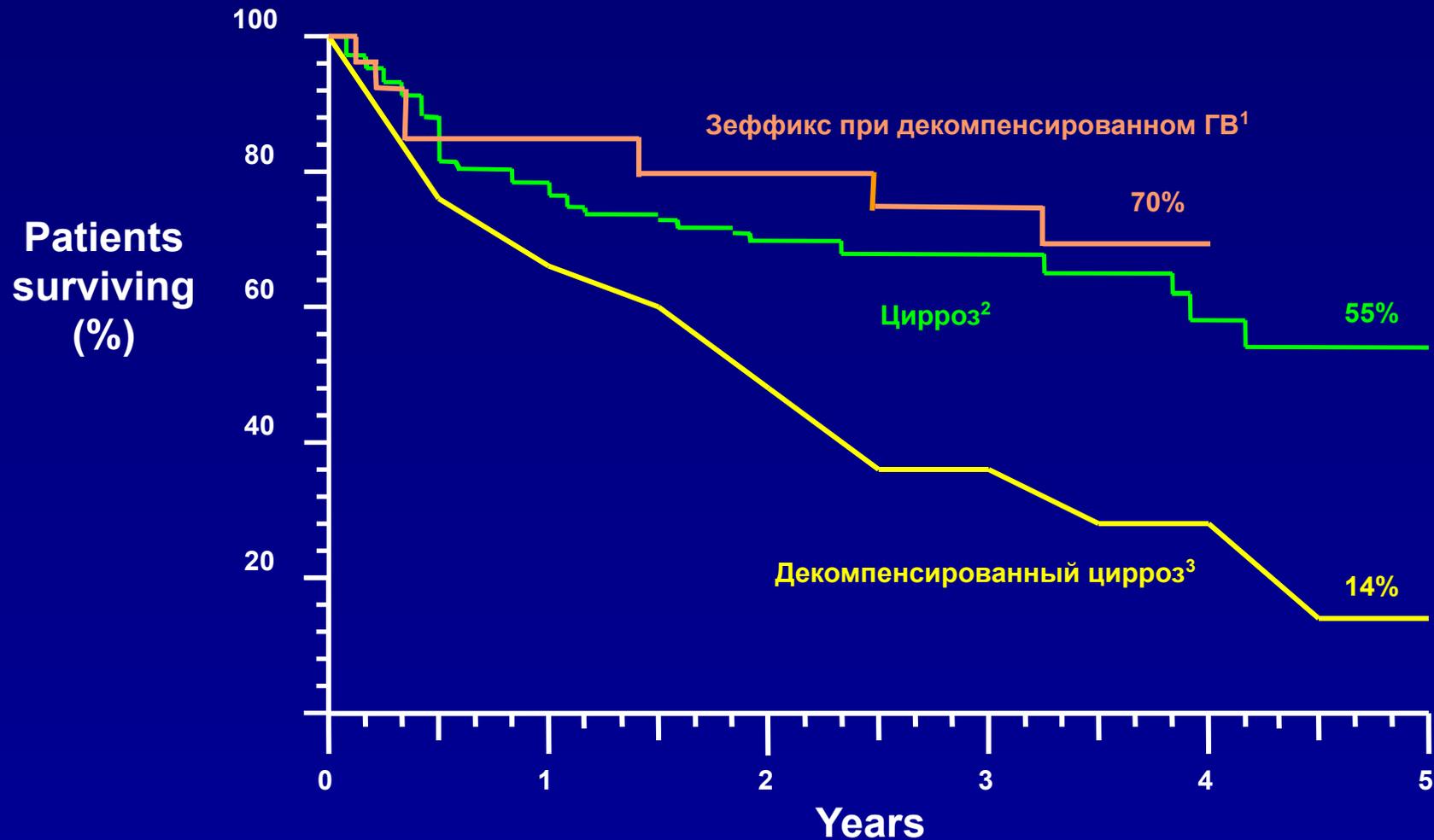
NB: 4/35 patients with a LDR SAE had unknown viral type

Patients With End Stage Chronic Hepatitis B Treated with Lamivudine



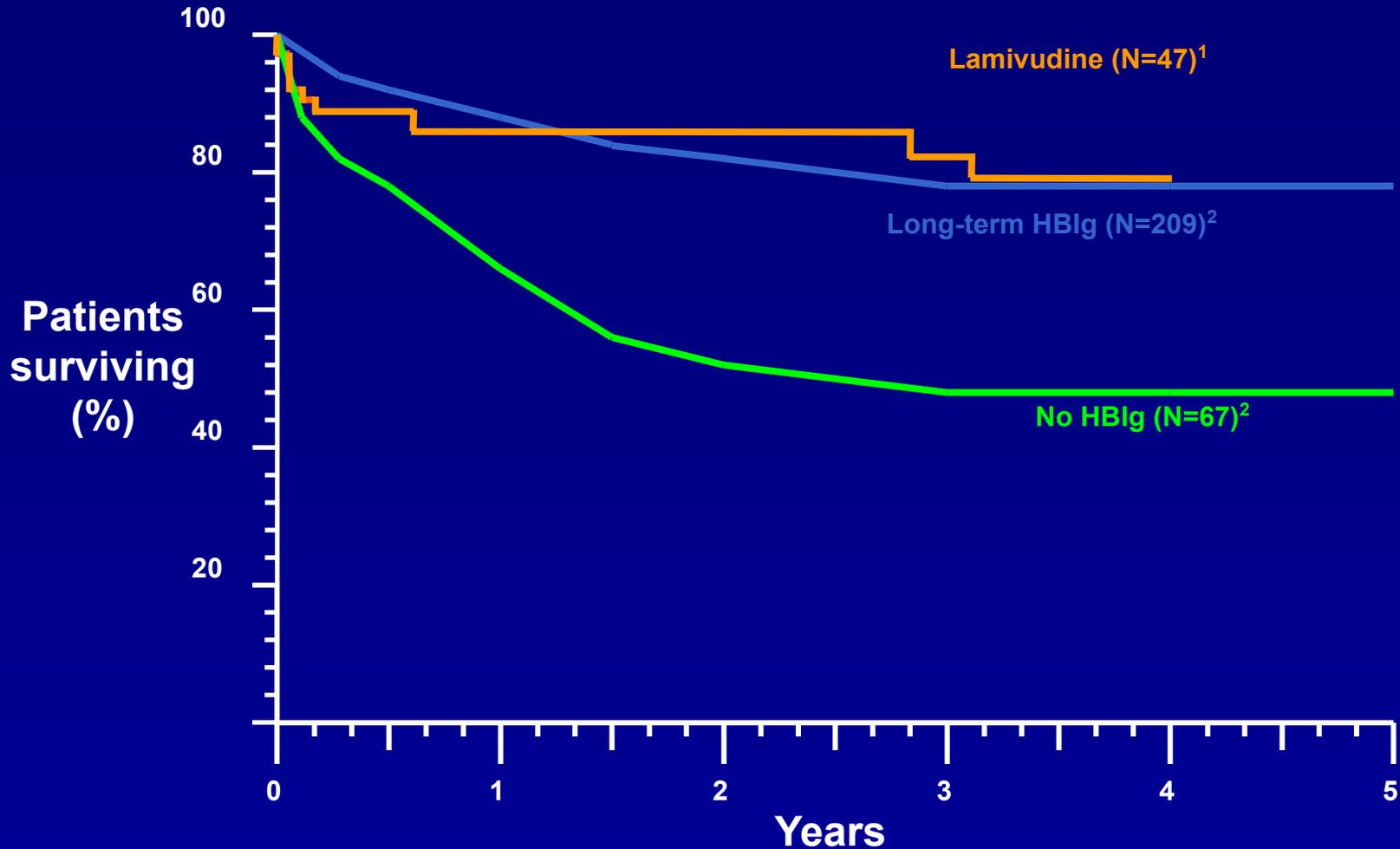
Actuarial Survival in End Stage Liver Disease

Historical Comparisons



Actuarial Survival Post Transplant

Historical Comparison



Ведение HBeAg+ хронического ГВ с помощью ламивудина

Ламивудин 100 мг ежедневно

HBeAg сероконверсия
[повтор через 3 мес]

Нет исчезновения HBeAg

Прекратить лечение

Начать ламивудин

Ламивудин продолжить

Устойчивый
ответ

рецидив
(DNA +, +/- HBeAg +
ALT ↑)

ALT ↑,
DNA +

Контроль
заболевания

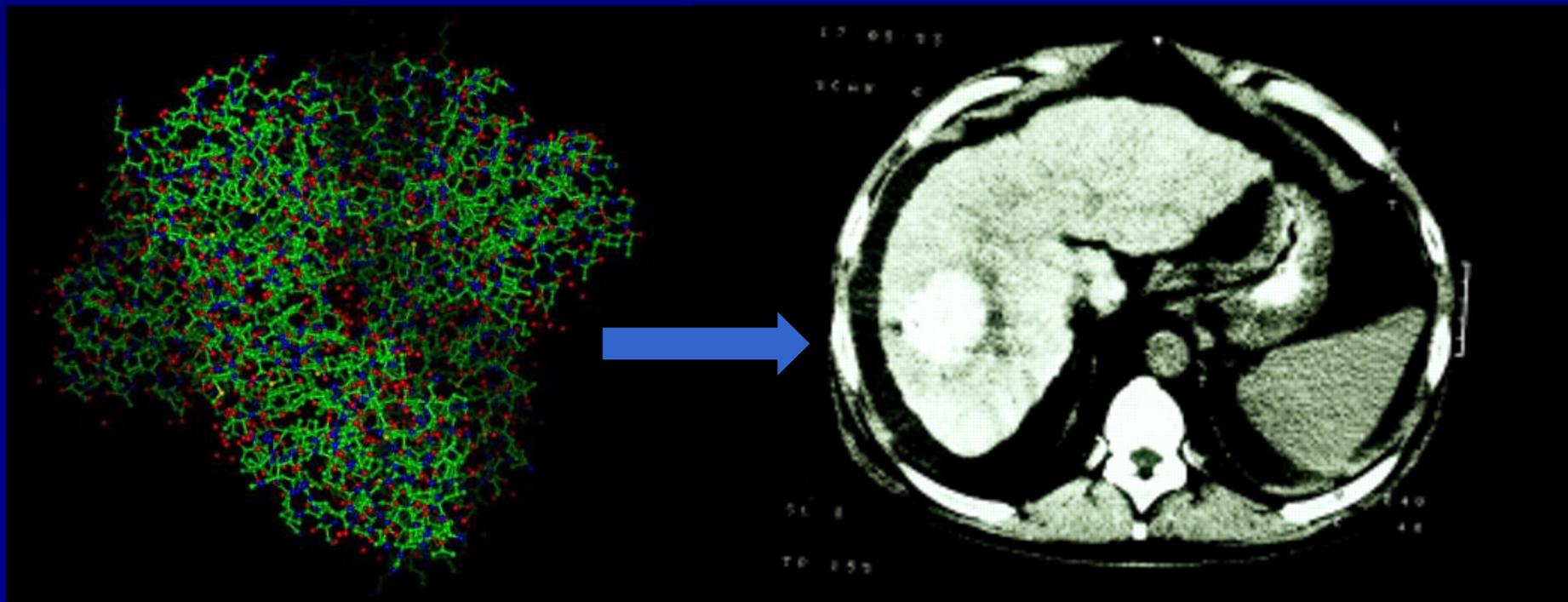
Проверить комплаенс

да

нет

Продолжить ламивудин
(добавить второй противовирусный препарат)

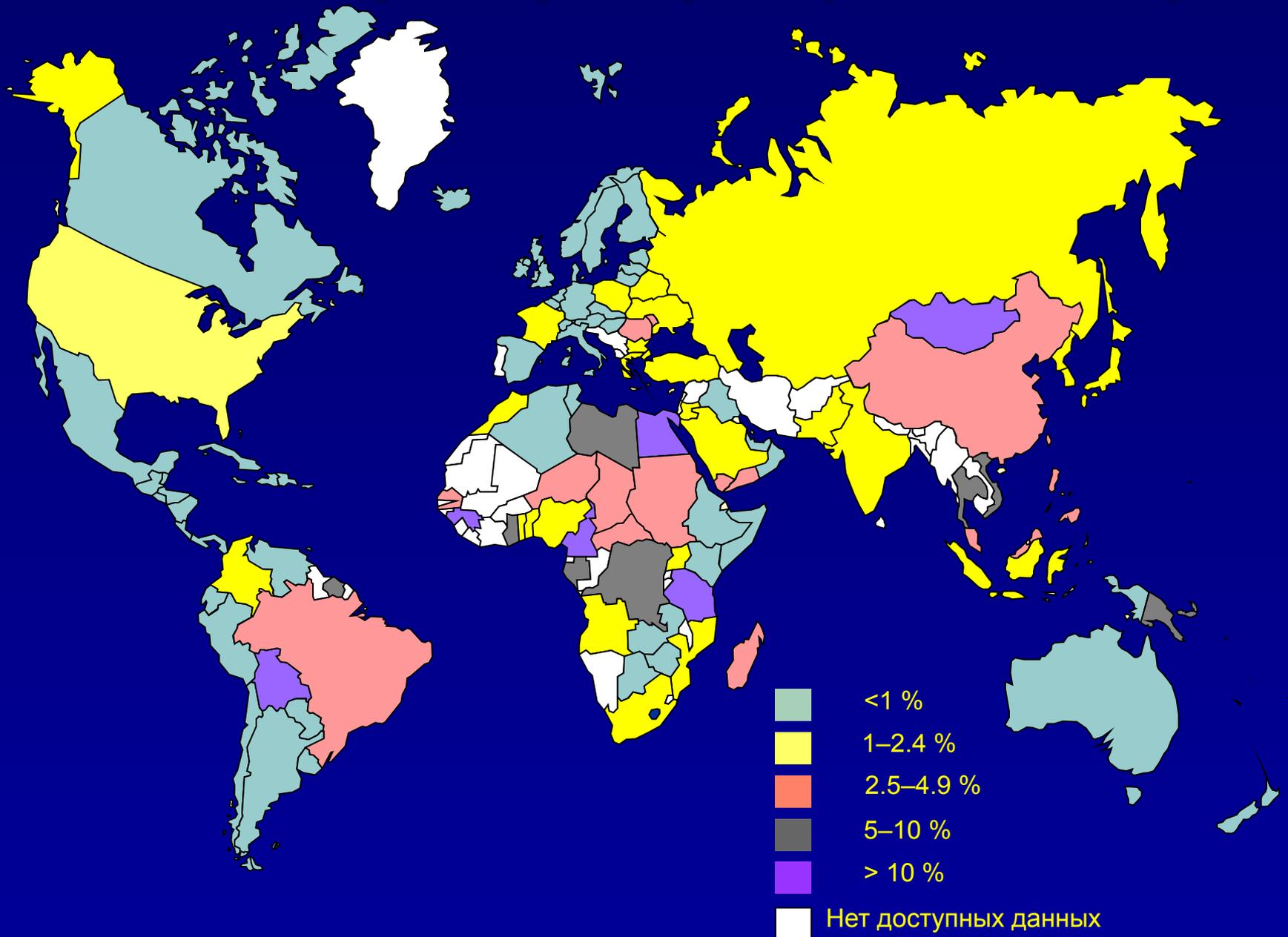
Хронический гепатит С



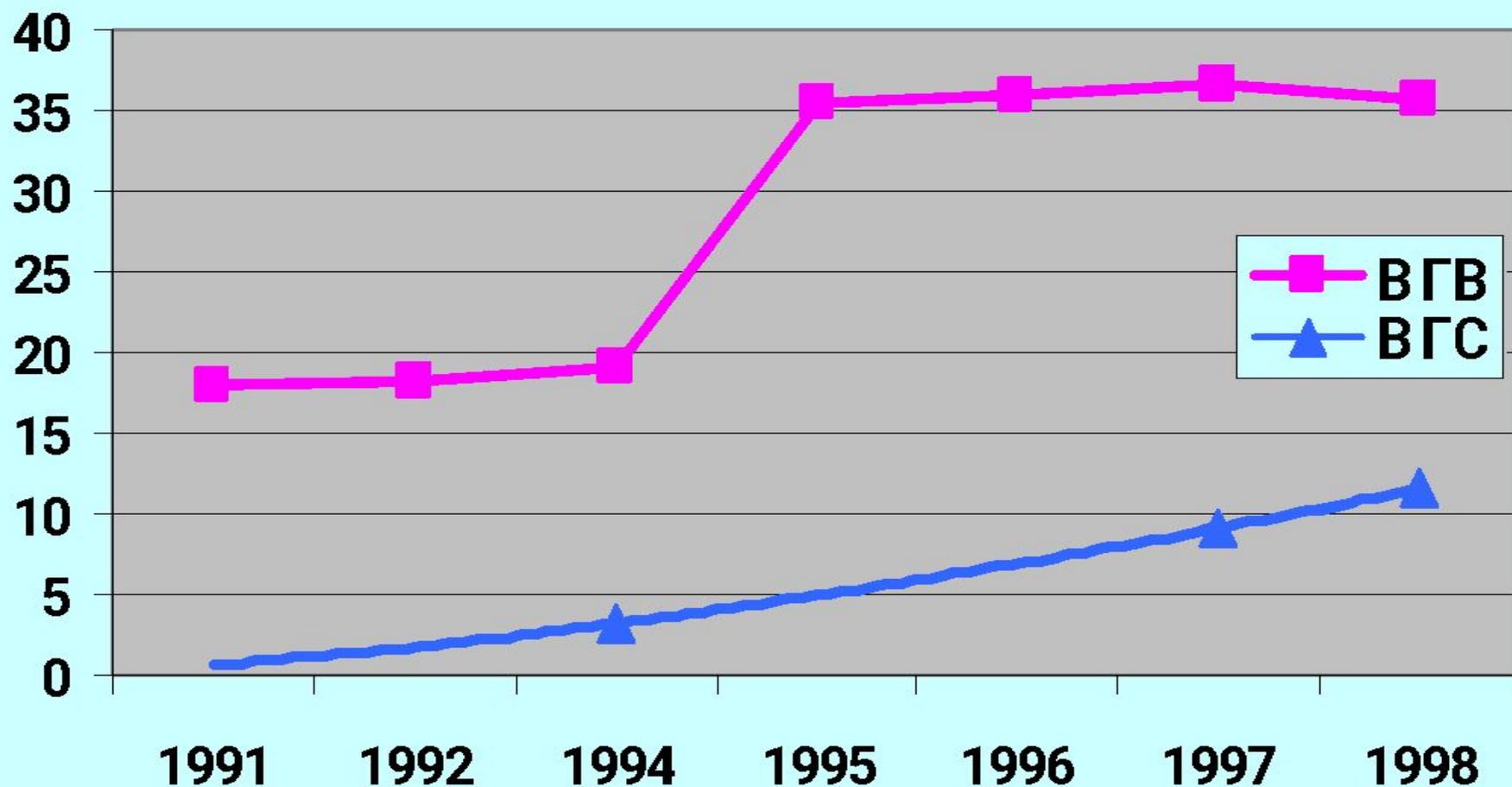
Эпидемиология гепатита С

- ✓ По современным данным в мире насчитывается около 300 млн. инфицированных HCV.
- ✓ По данным специалистов только в США зарегистрировано 3 млн. человек, инфицированных HCV. Из них ежегодно умирает 8-10 тыс. больных.

НСV широко распространен в мире



Эпидемиология вирусных гепатитов в России (Д.И. Шахгильдян)



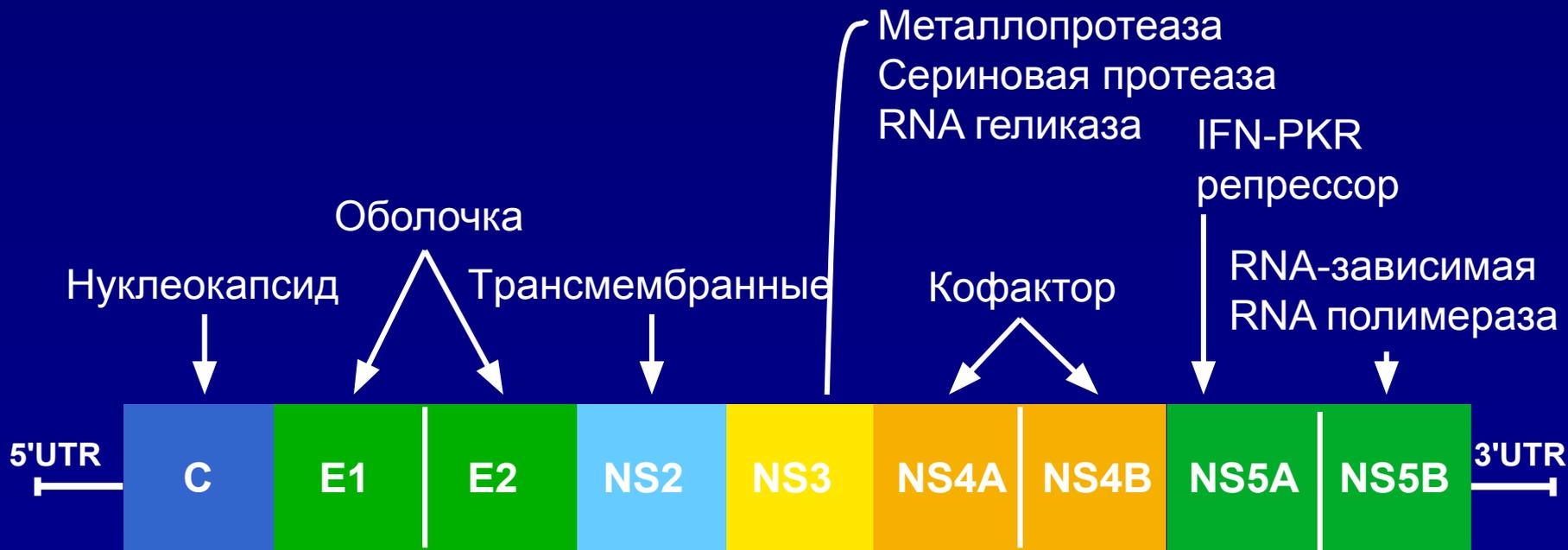
ХГС

- ✓ Инкубационный период 6-12 нед
- ✓ Частота хронизации 80%
- ✓ У 20% инфицированных через 10 лет - цирроз
- ✓ <15% острых случаев ГС
- ✓ Симптомы и синдромы в среднем через 20 лет – «ласковый убийца»
- ✓ “Здоровое” носительство не встречается

Острая инфекция

- РНК HCV может быть обнаружена в крови через 1-3 недели после инфицирования. Анти-HCV выявляются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) лишь у 50-70% больных при появлении симптомов, достигая 90% спустя 3 месяца. Через 2-8 недель о поражении печени свидетельствует повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).
- Острая инфекция может протекать тяжело, но фульминантные формы встречаются крайне редко.

НСV структура генома и белки: мишени для действия новых лекарств



ХГС

Группа высокого риска

- Частые переливания крови
- гемофилики
- Больные на гемодиализе
- Дети от HCV+ матерей
- наркоманы
- медработники

ХГ

факторы риска

- ✓ Уколы иглами 5-10%
- ✓ Аппарат гемодиализа 2-3%
- ✓ Гематологический блок
- ✓ новорожденные от Anti-HCV+ матерей 6%

ХГС

Пересадка печени

- ✓ Наиболее частая причина
- ✓ Частота рецидивов достаточно не изучена, но в целом очень низкая
- ✓ Ежегодно в США на пересадку печени расходуется \$150-300 миллионов

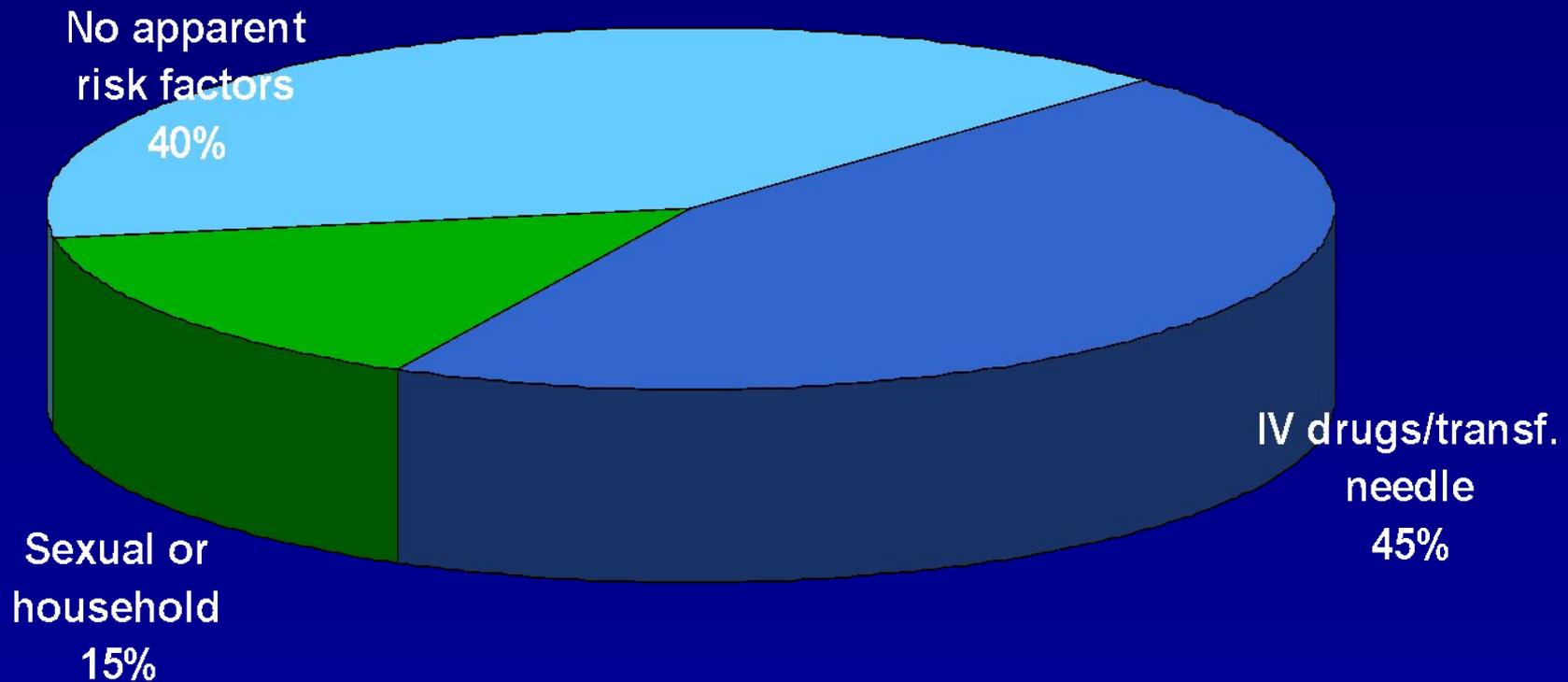
ХГС

пути передачи

- ✓ Переливание крови и ее продуктов
- ✓ В родах
- ✓ Внутри семьи
- ✓ гемодиализ
- ✓ иглы
- ✓ Татуировки
- ✓ Сперма и влагалищный секрет
- ✓ Слюна

Chronic Hepatitis C

Пути передачи



Chronic Hepatitis C

Внутри семьи

- Недостаточно данных
- Зубные щетки и бритвы

Chronic Hepatitis C

Мать-ребенок

- Вертикальная передача не доказана
- В родах и горизонтальная очень редка
- Не рекомендуется грудное вскармливание

Chronic Hepatitis C

Частота выявления

- Anti-HCV :
 - <1% доноров крови
 - 70-90% наркоманов
 - 50-80% гемофиликов
 - 6-15% пациентов на гемодиализе
 - 29% женщин-заключенных (Canada)

Chronic Hepatitis C

У канадских заключенных

415 обследовано:

- 28% hepatitis B+
- 28% hepatitis C+
- 18% HBV+ и HCV+

Chronic Hepatitis C

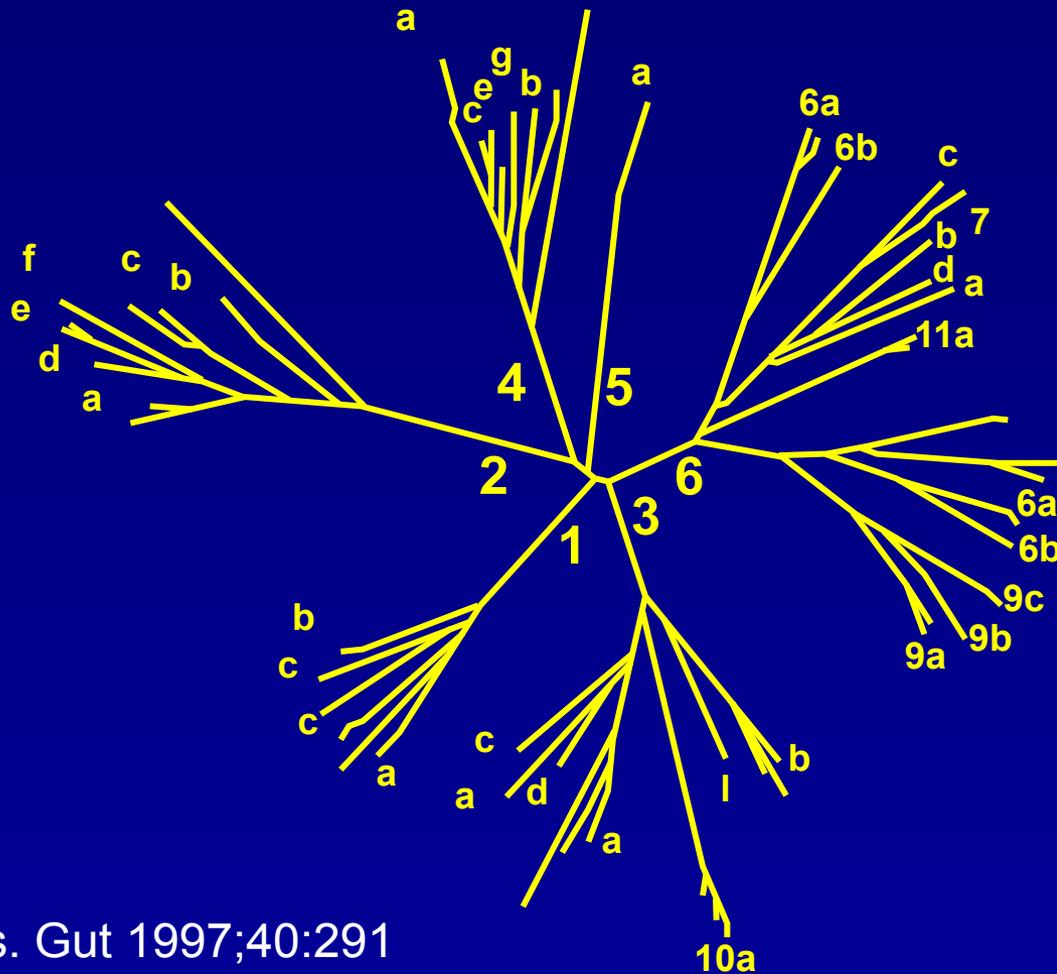
Частота выявления у наркоманов

- HCV
 - Международные исследования 53 - 98%
 - Канадские исследования 43 - 50%
- HBV
 - Международные исследования 45 - 86%

Гетерогенность вируса гепатита С

- ✓ В настоящее время HCV идентифицирован и охарактеризован молекулярно-биологическими методами. Он содержит однонитевую РНК и относится к флаовирусам.
- ✓ Идентифицированы структурные белки HCV, обладающие сходными антигенными свойствами, поэтому их общим маркером являются иммуноглобулины анти-HCV-core. Обнаружено, что HCV генетически гетерогенен.
- ✓ В настоящее время известны от 6 до 12 различных генотипов HCV и более 80 субтипов, что затрудняет разработку профилактической вакцины.

Гепатит С: филогенетическое дерево

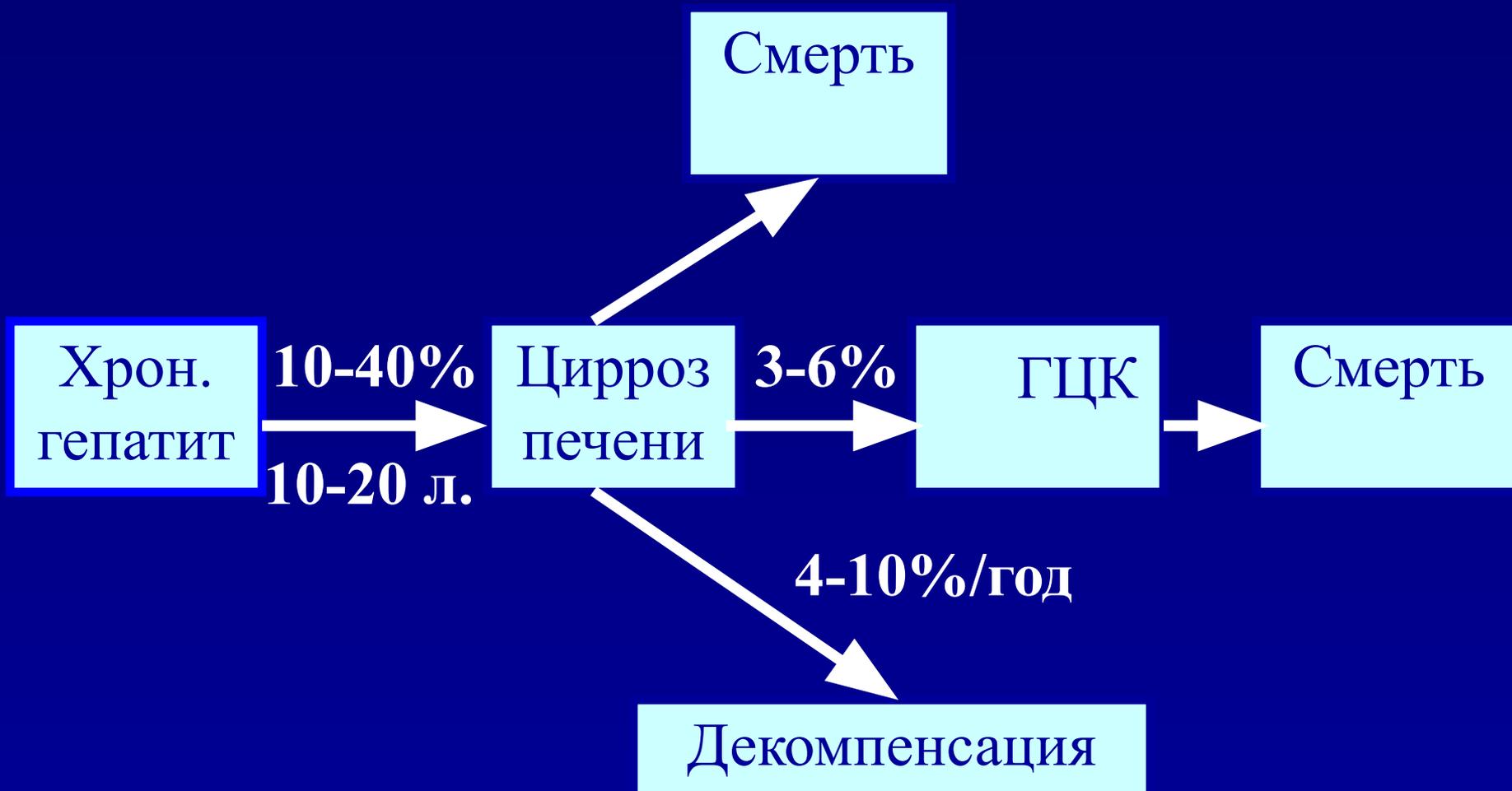


P. Simmonds. Gut 1997;40:291

Эпидемиология гепатита С и актуальность проблемы

- К 2010 г. показатель заболеваемости ВГС может утроиться. Превалентность гепатита С в настоящее время составляет 1,8%, что свидетельствует о лидирующем положении этой инфекции среди заболеваний, передающихся через кровь.
- В течение длительного времени у большинства инфицированных не отмечаются какие-либо симптомы заболевания. Однако более чем у 50 % инфицированных HCV людей в конечном итоге возникает хронический гепатит С (ХГС). При этом у каждого пятого из них развивается цирроз печени, а у каждого двадцатого - гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

Естественное течение хронических гепатитов В и С (P.Marcellin, Франция)



Патогенез гепатита С

- Патогенез HCV-инфекции связан с прямым цитотоксическим действием вируса и нарушениями иммунологических реакций, что приводит к повреждению печени и других органов.
- Выявлена репликация HCV вне печени, в первую очередь в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах), что снижает эффективность клеточного иммунитета и приводит к постепенному прогрессированию вирусной инфекции.
- Активная репликация HCV всегда сопровождается цитолизом гепатоцитов, развитием хронического воспаления и цирроза.

Внепеченочные проявления HCV-инфекции

- ✓ У больных хроническим гепатитом С могут присутствовать иммуно-опосредованные внепеченочные проявления, такие как ревматоидные симптомы, кератоконъюнктивит, красный плоский лишай, гломерулонефрит и смешанная криоглобулинемия.
- ✓ Криоглобулины определяются в сыворотке крови у трети пациентов с хронической HCV-инфекцией, но клинические проявления заболевания встречаются значительно реже.
- ✓ Хронический гепатит С также связан с поздней кожной порфирией.

- Основными маркерами активной репликации являются обнаруживаемые в крови анти-HCV IgM и высокий уровень РНК HCV.
- После прекращения репликации в течение длительного времени могут выявляться анти-HCV IgG.

Оценка функционального состояния печени

- основное значение имеют печёночные ферменты - трансаминазы (АлАТ и АсАТ). Степень их повышенной активности отражает интенсивность цитолиза гепатоцитов.
- Повышенные уровни ГГТП и конъюгированного билирубина указывают на холестаза в сочетании с отдельными паренхиматозными поражениями.

ГГТП и АлАт

- В соответствии с новыми данными важную роль в прогнозировании успеха терапии имеют соотношения уровней ферментов, в частности, было показано, что низкое значение отношения ГГТП/АлАТ до лечения является прогностическим признаком успешности интерферонотерапии ХГС.

Альфа-фетопротеин

- При ХГС отмечается повышение содержания сывороточного железа и альфа - фетопротеина, что наиболее характерно для больных с HCV 1b, 4 и выраженным циррозом.

Оценка структурных повреждений печени

- индекс гистологической активности (ИГА) - индекс Knoddel. Значение ИГА от 1 до 3 свидетельствует о минимальной активности ХГС, от 4 до 8 - о слабовыраженной, от 9 до 12 - об умеренной и от 13 до 18 - о высокой активности патологического процесса в печени.
- Определённую роль в диагностике органических нарушений и контроле лечения играет УЗИ обследование, позволяющее выявить гепатомегалию и спленомегалию и ввести коррективы в проводимую терапию.

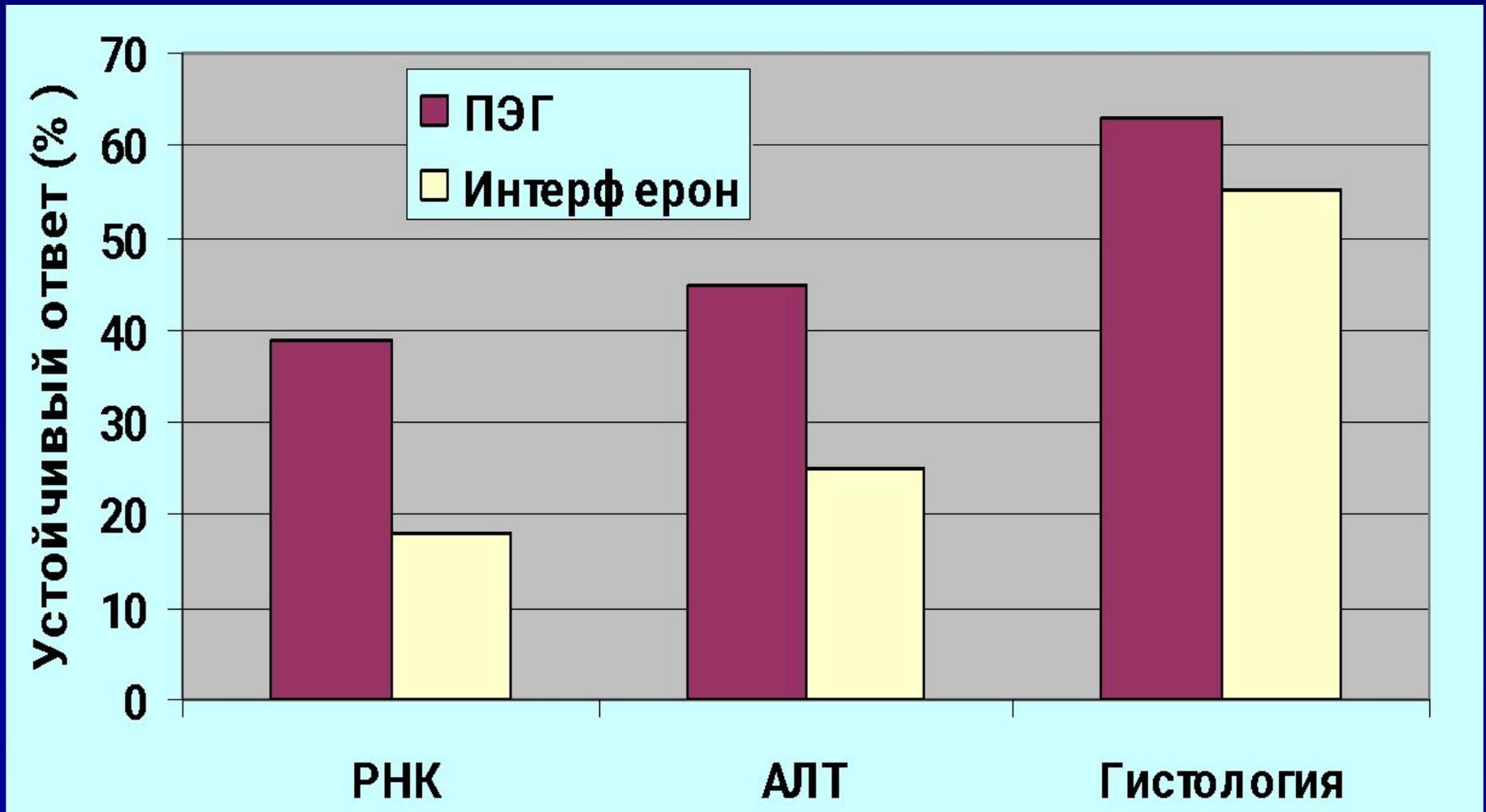
Хронические гепатиты печени (М.В. Маевская, Москва)

- Первым препаратом с доказанной эффективностью в отношении хронических гепатитов В и С стал интерферон-альфа.
- Общая эффективность монотерапии интерфероном при ВГВ составляет 25-40%, а при ВГС – 20-25%.
- Стандартное комбинированное лечение хрон. ВГС (интерферон+рибавирин) более эффективно: стойкий ответ наблюдается у 38-43% больных.

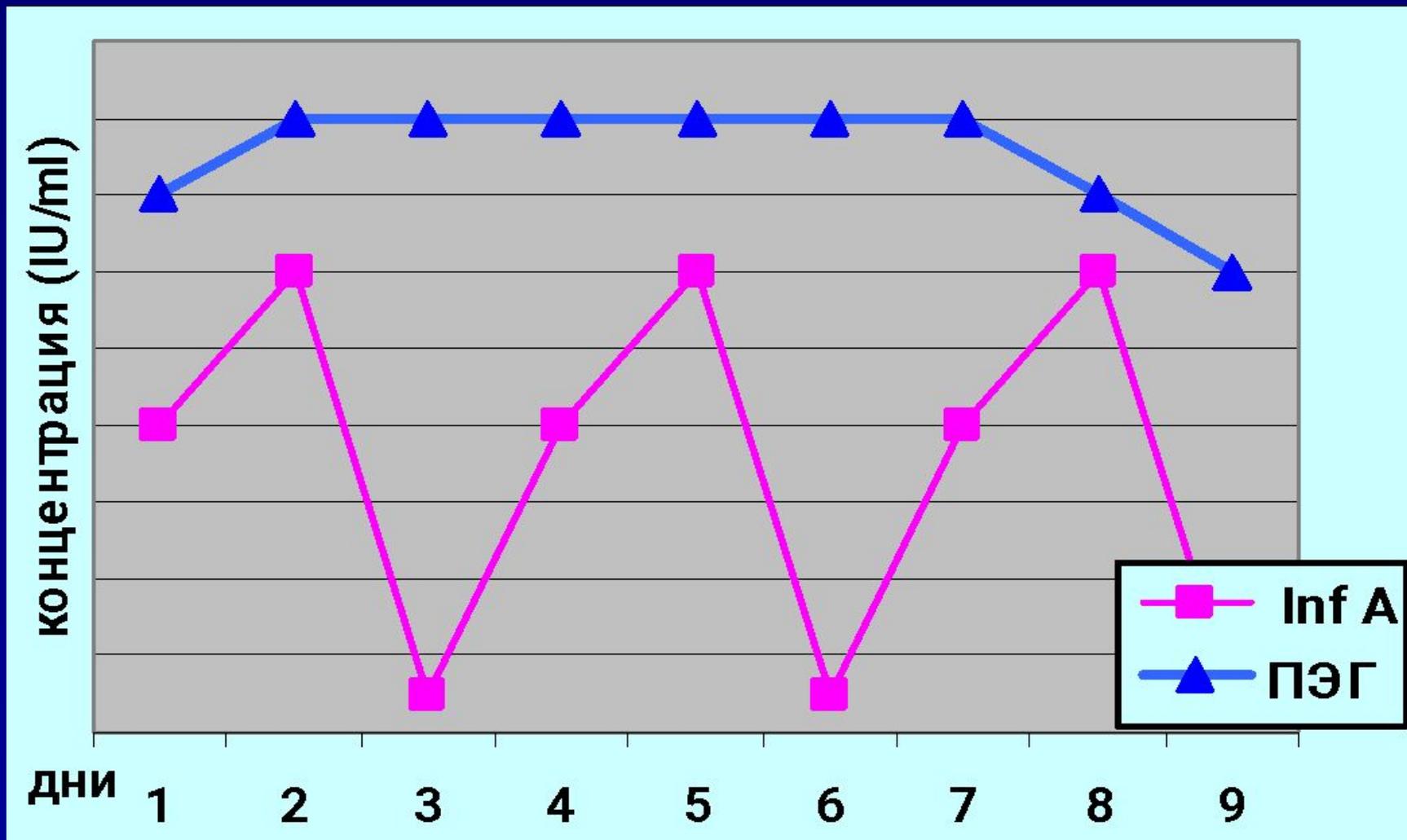
Хронические гепатиты печени (М.В. Маевская, Москва)

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении хронических гепатитов, примерно у **50-60%** больных не удастся достичь стойкого ответа на терапию, что диктует необходимость поиска новых препаратов и схем лечения.

Сравнительная эффективность различных видов терапии больных с хроническим ВГС (Х.Е.Блюм, Германия)



Зависимость концентрации интерферона в крови от препарата



Рекомендуемые схемы обследования

- полный клинический анализ крови;
- биохимические исследования крови: билирубин общий, прямой, непрямой; АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, холестерин, мочевины, креатинин, протромбин, общий белок, белковые фракции, криоглобулины;
- гормоны щитовидной железы: Т₃, Т₄, ТТГ, АТ к ТГ;
- иммунный и интерфероновый статус - по возможности;
- аутоиммунные антитела: АМА, АГМ, АНФ, LKN;
- - УЗИ брюшной полости;
- - УЗИ щитовидной железы;
- Исследование функции почек, в том числе клиренса креатинина;
- Радиоизотопное сканирование и пункционная биопсия печени - по возможности;
- - ПЦР: ДНК HBV, TTV; РНК HCV, генотип, полуколичественный анализ или количественный - по возможности, РНК HDV, РНК HGV;
- - ИФА: HBsAg, анти-HBs, анти-HBсog сумм., анти-HBсog IgM, HBeAg, анти-HBe; анти-HCУсумм., анти-HCV IgM; анти-HDVcyMM, анти-HDV IgM.

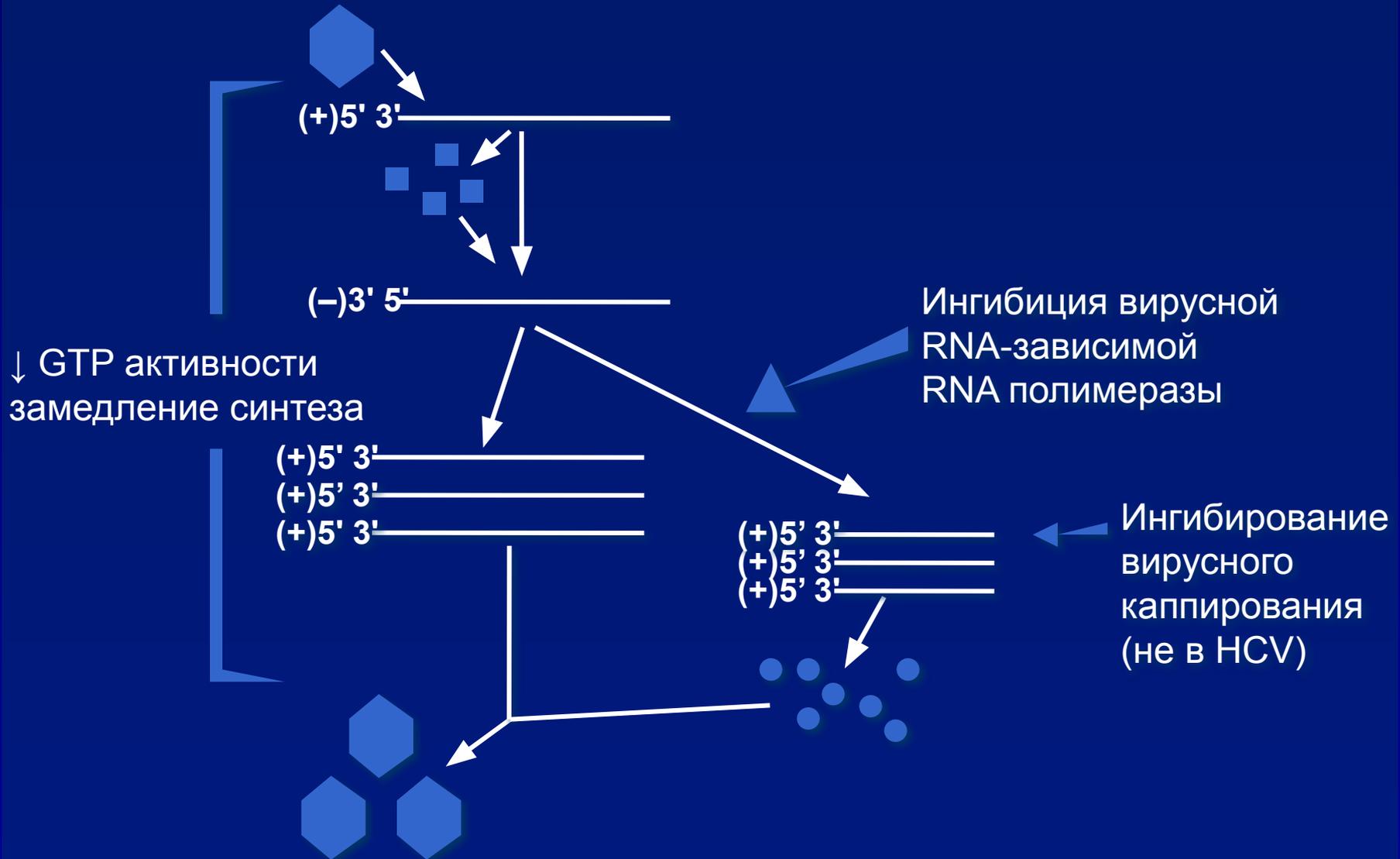
В процессе наблюдения при лечении больного необходимы следующие исследования:

1 месяц: клинический анализ и биохимические исследования крови;

3 месяц: клинический анализ и биохимические исследования крови, ПЦР на РНК HCV (полуколичественный анализ); **далее 1 раз в 3 месяца по той же схеме;** при возникновении побочных эффектов лекарственной терапии клинический анализ крови и биохимические исследования крови проводят чаще;

в конце года - по схеме, рекомендуемой до лечения.

Механизмы действия рибавирина



ПОКАЗАНИЯ к применению комбинированной терапии Рибавирином и альфа-Интерфероном у больных гепатитом С:

1. Хронический гепатит С, впервые выявленный методом ПЦР с наличием РНК HCV в концентрациях: 1+(1 : 1); 2+(1 : 10); 3+ (1 : 100); 4+ (1 : 1000); 5+ (1 : 10000), с положительной или отрицательной сероконверсией;
2. Хронический гепатит С у больных, ранее получавших альфа-Интерферон, с благоприятным эффектом к концу курса лечения, но с последующим рецидивом заболевания;
3. Хронический гепатит С у больных, невосприимчивых к терапии альфа-Интерфероном;
4. Хронический гепатит С у больных с гипертрансфераземией (АлАТ, АсАТ), серопозитивных к HCV, при наличии фиброза или воспалительной активности, выявленных при пункционной биопсии печени;

ПОКАЗАНИЯ к применению комбинированной терапии Рибавирином и альфа-Интерфероном у больных гепатитом С:

5. Хронический гепатит С при компенсированном циррозе с минимальными проявлениями портальной гипертензии;
6. Острый вирусный гепатит С с клиническими проявлениями (посттрансфузионный или после в/венного введения наркотиков), эпидемиологически или вирусологически верифицированный в ИФА и ПЦР HCV;
7. Комбинированная терапия Рибавирином и альфа-Интерфероном при коинфекциях HBV + HCV; HBV + HCV + HDV; HCV + HGV и т.д.;
8. Экстренная профилактика путём применения Рибавирина и альфа-Интерферона при факте вероятного заражения HCV (медицинские работники - при повреждении кожи загрязнённой иглой или другим инструментом и при других случайных контактах с кровью больных гепатитом С).

Комбинированную терапию следует прекратить при:

- ✓ повышении билирубина выше 50 мкмоль/л;
- ✓ снижении числа лейкоцитов ниже $1,5 \cdot 10^9$ /л;
- ✓ снижении числа нейтрофилов ниже $0,75 \cdot 10^9$ /л;
- ✓ снижении числа тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^{12}$ /л.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к применению комбинированной терапии Рибавирином и альфа-Интерфероном:

- ✓ дети и подростки до 18 лет (?);
- ✓ пожилые пациенты старше 60 лет (?);
- ✓ беременность и лактация (грудное вскармливание):
- ✓ декомпенсированный цирроз печени с явлениями портальной гипертензии и кровотечением из вен пищевода в анамнезе:
- ✓ аутоиммунные заболевания, в т.ч. аутоиммунный гепатит:
- ✓ тяжёлые заболевания сердца с явлениями декомпенсации;
- ✓ заболевания щитовидной железы с гормональной дисфункцией:
- ✓ гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная анемия);
- ✓ тяжёлые болезни (онкозаболевания, туберкулёз, почечная недостаточность при клиренсе креатинина ниже 50 мл/мин);
- ✓ алкоголем с токсическим поражением печени:
- ✓ выраженная депрессия, попытки суицида в анамнезе;
- ✓ посттравматическая энцефалопатия, эпилепсия, другие психические заболевания;
- ✓ гиперчувствительность к альфа-Интерферону и Рибавирину (крапивница, ангионевротический отёк, бронхоспазм, анафилаксия).

Критерии модификации дозировки, прекращения терапии

- Кардиологический анамнез отягощен
 - Доза рибавирина уменьшается, если наблюдается снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение любых 4 недель во время проведения терапии
 - Постоянное прекращение терапии, если уровень гемоглобина менее 120 г/л после 4-недельного снижения дозировки
- Нет отягощенного кардиологического анамнеза
 - Доза рибавирина уменьшается, если наблюдается снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л
 - Постоянное прекращение терапии, если уровень гемоглобина менее 120 г/л

Особые группы

- При наркозависимости комбинированная терапия назначается минимум через 6 месяцев после прекращения употребления наркотиков.
- Вследствие возможного неблагоприятного воздействия Рибавирина и альфа-Интерферона на ребёнка, грудное вскармливание должно быть прекращено за несколько дней до начала терапии.
- В связи с возможным тератогенным и эмбриотоксическим действием рибавирина необходимо обеспечить надёжную контрацепцию во время лечения и в течение 4 месяцев после окончания лечения у женщин и 7 месяцев у мужчин.
- В период проведения комбинированной терапии следует исключить употребление алкоголя.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хронический гепатит С

- «Рибавирин Медуна» назначается в той же дозе, что и при остром гепатите С. Одновременно больной получает альфа-Интерферон по 3 -6 млн. М.Е. в/м или п/к ежедневно в течение 1-3 мес., затем - через день в течение 3-6 мес. Дозы альфа-Интерферона и длительность лечения зависят от клинического течения заболевания, генотипа вируса, вирусной нагрузки и переносимости препаратов.
- При этом продолжительность лечения в среднем составляет от 6 мес. до 1 года. В дальнейшем после элиминации РНК HCV из крови и установлении полной ремиссии по клиническим и биохимическим показателям комбинированную терапию продолжают ещё в течение 3 -6 месяцев, постепенно снижая дозы Рибавирина и альфа-Интерферона.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хронический гепатит С

- На протяжении всей противовирусной комбинированной терапии по показаниям назначаются прерывистыми курсами препараты -Гептрал, Фосфоглив, Эссенциале, Галстена, Гепа - мерц, Урсофальк, Хофитол и др. При необходимости назначаются иммунокорректоры (Иммунофан, Глутоксим, Деринат) и индукторы эндогенного интерферона (Неовир или Циклоферон, Амиксин) (Н.М. Беляева, 2002).
- При возникновении побочных эффектов (анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, билирубинемии и др.) проводится коррекция рекомендуемых доз и назначение соответствующих симптоматических средств. Если вышеуказанные нарушения не купируются снижением доз, следует приостановить приём препаратов до прекращения нежелательных явлений.
- Наркоманам с хроническим гепатитом С комбинированная терапия назначается через 6 мес. после прекращения приёма наркотиков. До начала противовирусной терапии им проводится превентивная терапия по показаниям, включающая симптоматические средства, иммунокорректоры, стимуляторы эндогенного интерферона, регуляторы метаболизма.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хронический гепатит С у больных старше 60 лет.

- «Рибавирин Медуна» назначается в дозе 600 мг/сутки (3 капсулы) при массе тела меньше 50 кг, а при массе тела равной или больше 50 кг - по 800 мг/сутки (по 2 капсулы 2 раза в день). Одновременно назначаются индукторы Интерферона: Неовир по 2 мл в/м 2 раза в неделю, 50 инъекций на курс или 3-4 курса Амиксина - по общепринятой схеме. На фоне противовирусной терапии больные дополнительно получают по показаниям: Гептрал, Фосфоглиф или другие препараты глицирризиновой кислоты, Эссенциале, иммунокорректоры, природные антиоксиданты, регуляторы метаболизма и другие симптоматические средства.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

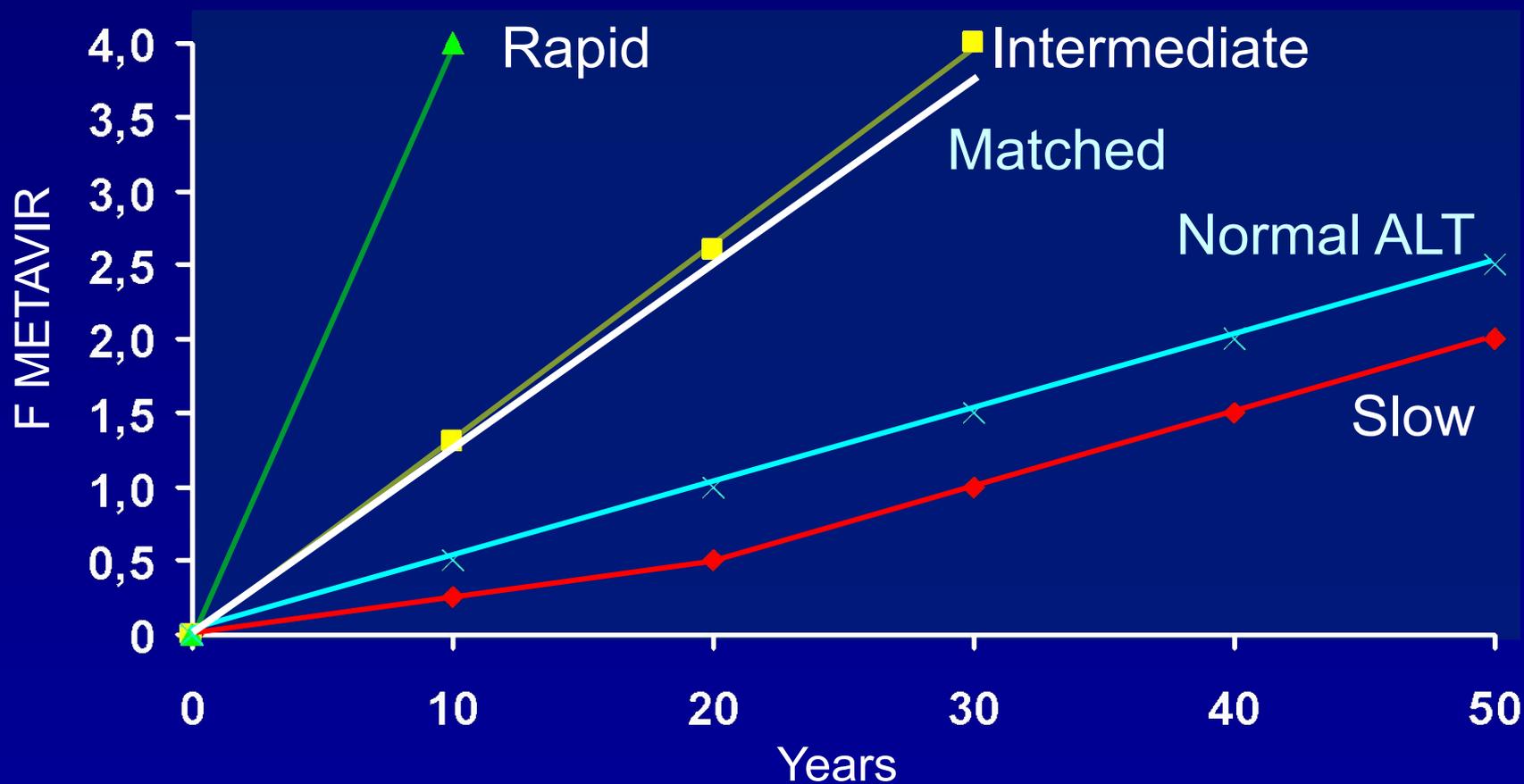
Экстренная профилактика гепатита С.

- «Рибавирин Медуна» назначается в дозе 15 мг/кг по той же схеме, что и при остром гепатите С. Одновременно назначается альфа-Интерферон по 3 млн. М.Е. в/м или п/к ежедневно в течение 10 дней, затем по 3 млн. М.Е - через день. Продолжительность профилактического применения препаратов составляет 1 месяц.

Кто еще должен лечиться среди HCV+пациентов?

- **Норма ALT?**
- HIV коинфекция?
- Цирроз печени?
- Пересадка печени?

Progression of Liver Fibrosis in HCV-Infected Patients With Normal ALT



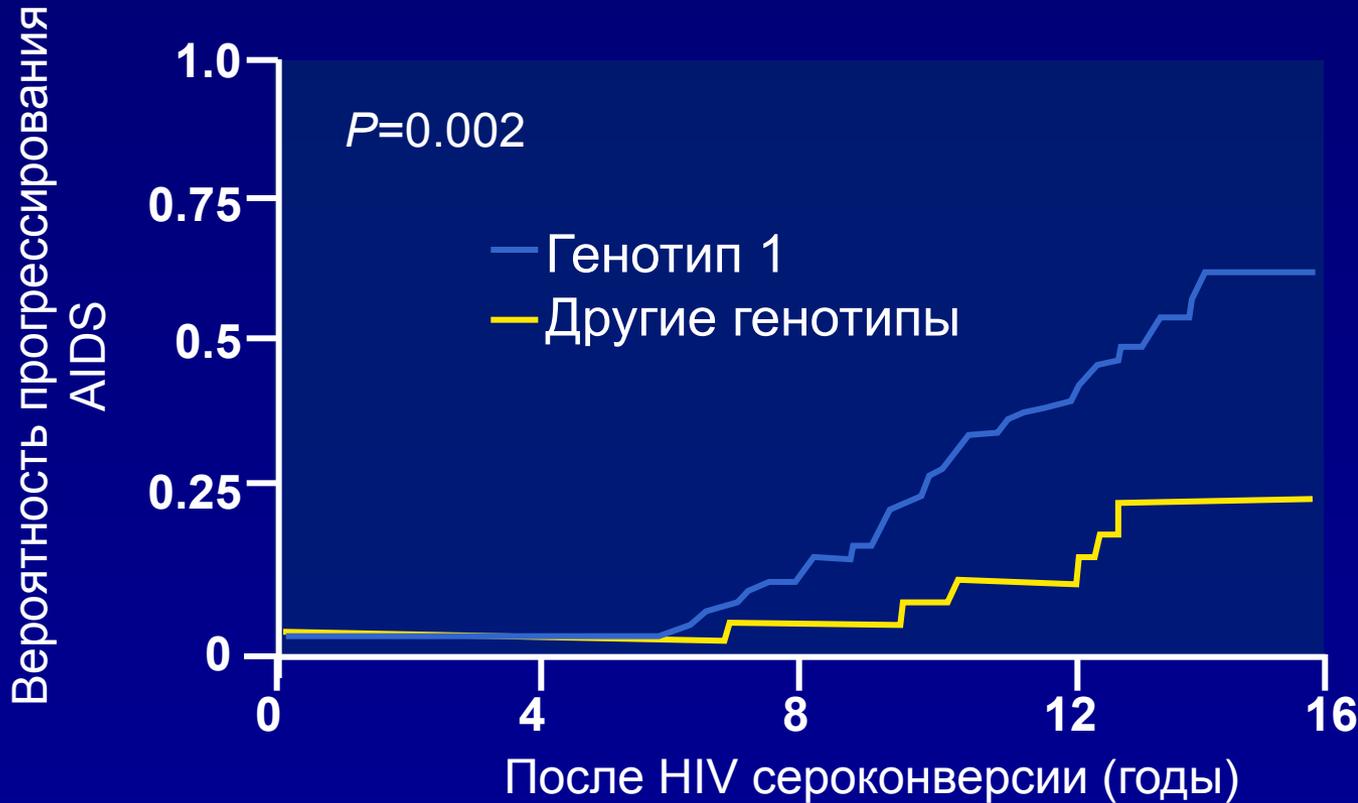
Кто еще должен лечиться среди HCV+пациентов?

- Норма ALT?
- **HIV коинфекция?**
- Цирроз печени?
- Пересадка печени?

Пациенты с HCV и HIV: Ключевые моменты

- 30% пациентов с HIV также имеют HCV
- увеличение смертности от HCV пропорционально снижению смертности от HIV
- Естественное течение более агрессивно в плане фиброза при ВИЧ-коинфекции

AIDS Incidence by HCV Genotype in Greek Hemophiliacs with HCV/HIV



Вывод:
Генотип 1
ассоциируется с
более быстрым
прогрес-
сированием
ВИЧ-инфекции

Лечение HCV у HIV+пациентов

5 MU TIW 3 mo, Responder 3 MU 9 mo



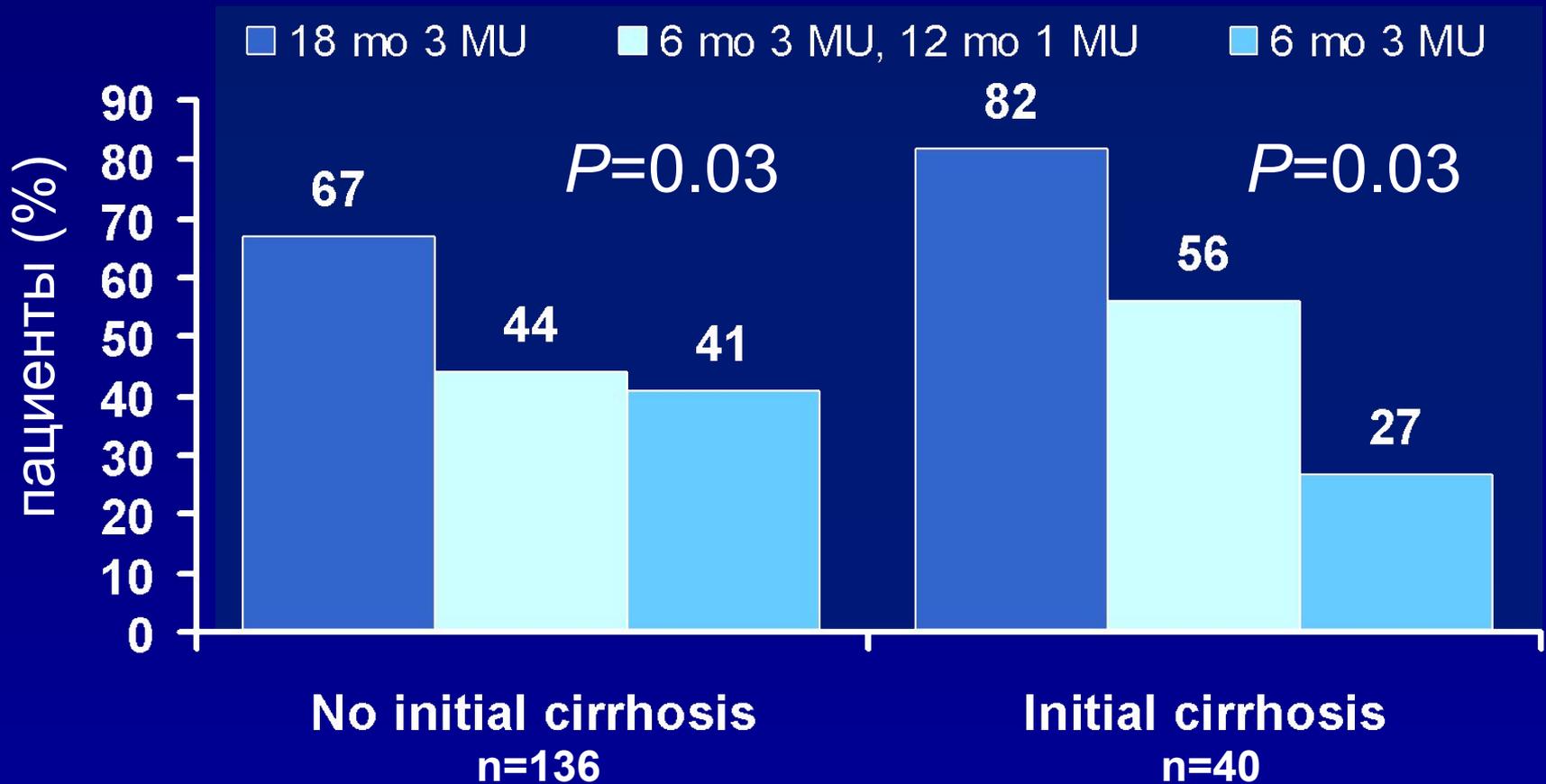
Заключение

- Естественное течение хронической HCV-инфекции ускоряется при наличии HIV
- Рекомендуется стандартная комбинированная терапия

Кто еще должен лечиться среди HCV+ пациентов ?

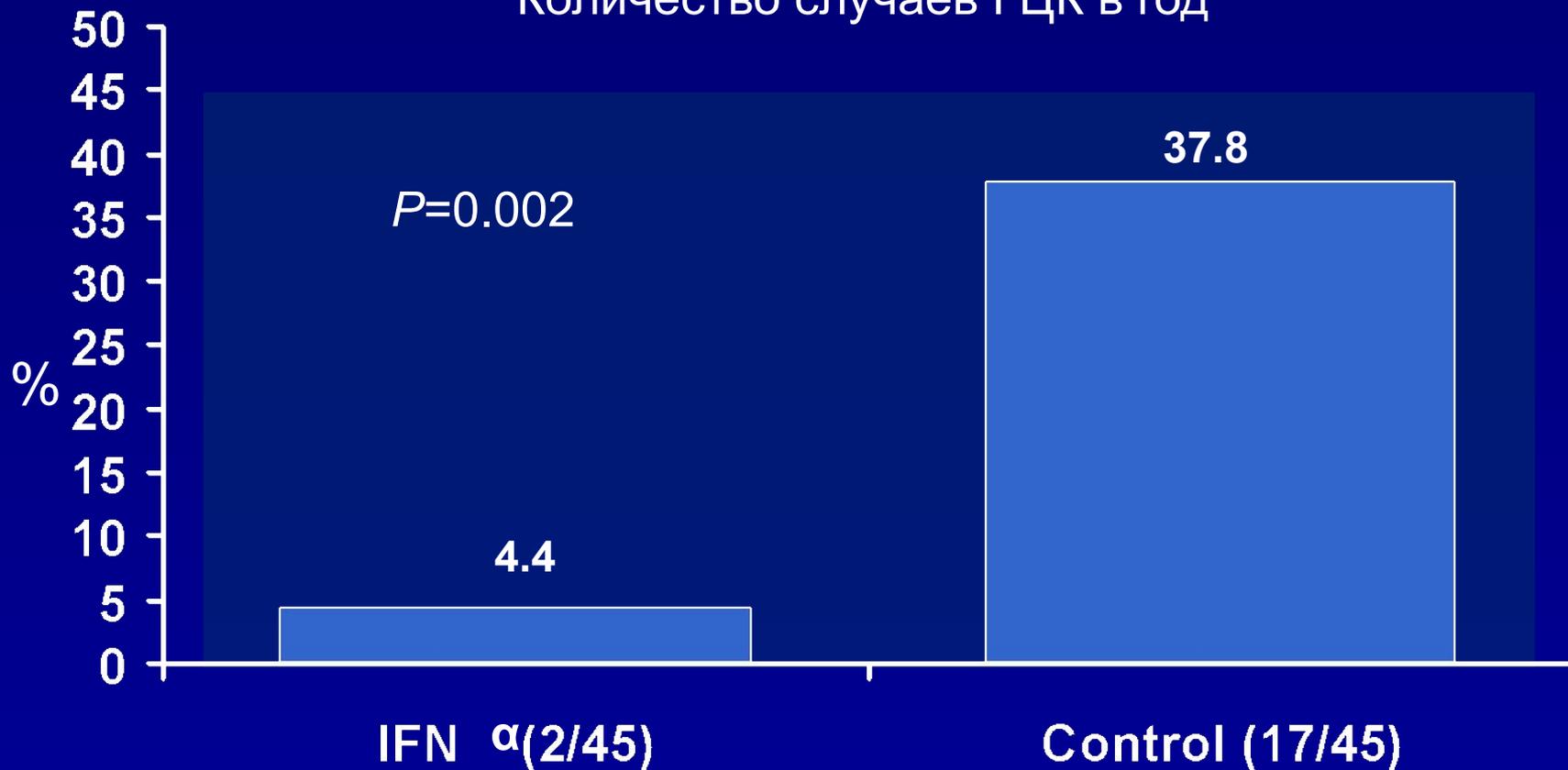
- Нормальная ALT?
- HIV коинфекция?
- Цирроз печени?
- Пациенты, перенесшие трансплантацию печени?

Процент гистологического улучшения при циррозе



Рандомизированное исследование по применению IFN α 2b у пациентов с HCV циррозом

Количество случаев ГЦК в год



Кто еще должен лечиться среди HCV+ пациентов ?

- Нормальная ALT?
- HIV коинфекция?
- Цирроз печени?
- Пациенты, перенесшие трансплантацию печени?

Рецидивы HCV после пересадки печени

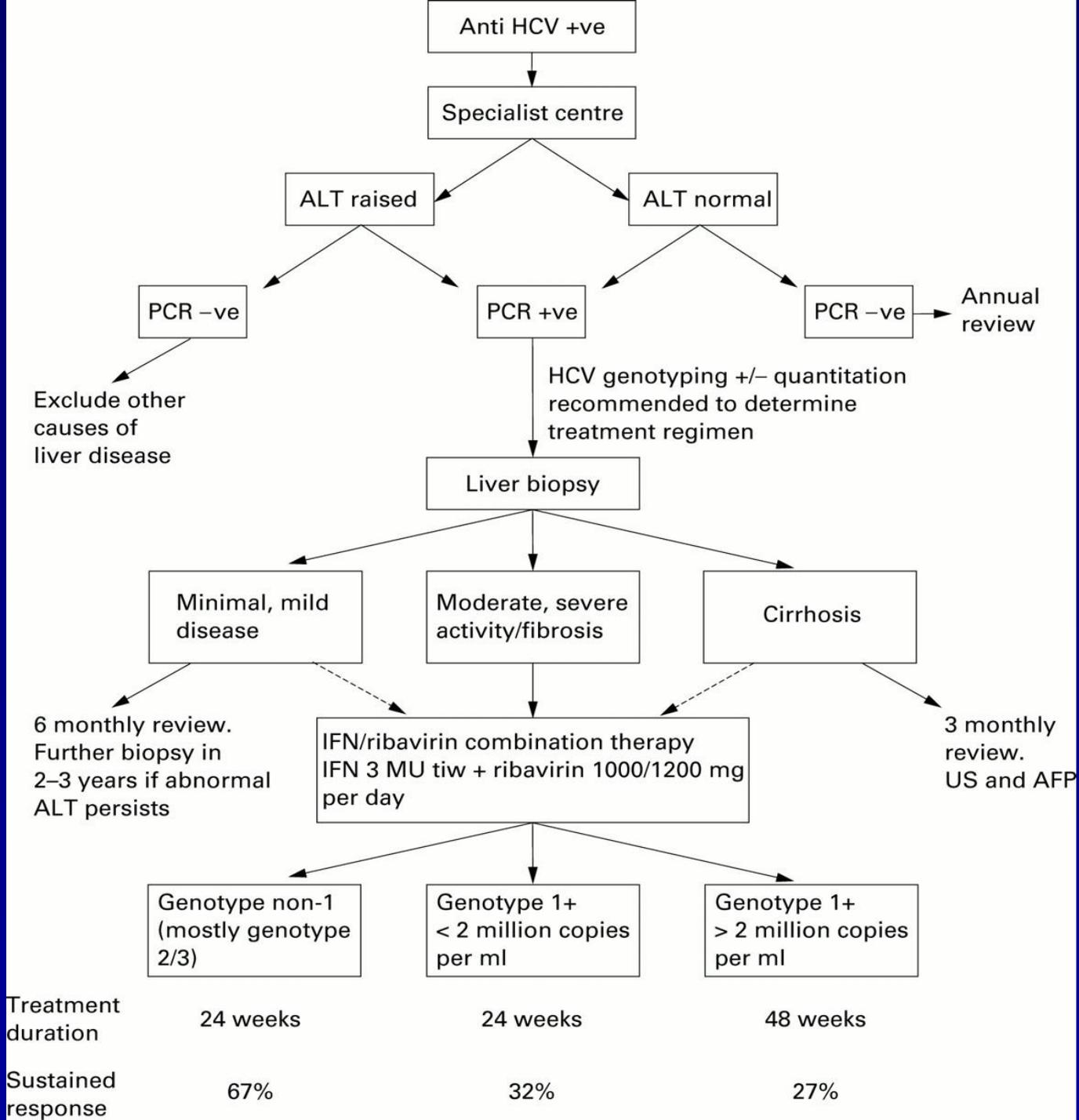
- ✓ Возможно развитие новых штаммов после пересадки
- ✓ HCV-RNA всегда + после пересадки
- ✓ Сывороточный HCV-RNA может быть определен уже в первую неделю после пересадки^{3,4}
- ✓ Острый гепатит может развиваться от 23 дней до 4 лет после пересадки (в среднем, 4 месяца)^{4,5}

¹Féray et al. J Clin Invest 1992;89:1361 ⁴Gane et al. Transplant Int 1995;8:61

²Wright et al. Gastroenterology 1992;103:317

⁵Féray et al. Hepatology

1994;20:1137



ZADAXIN: двойной механизм действия

Иммуномодулирующий

Противовирусный

STEM
CELL

VIRALLY
INFECTED CELL

CD4+ T-CELL

CD8+ T-CELL

↑ МНС-1

↑ Т-клеточная
↑ продукция

↑ IL-2, IFN-g

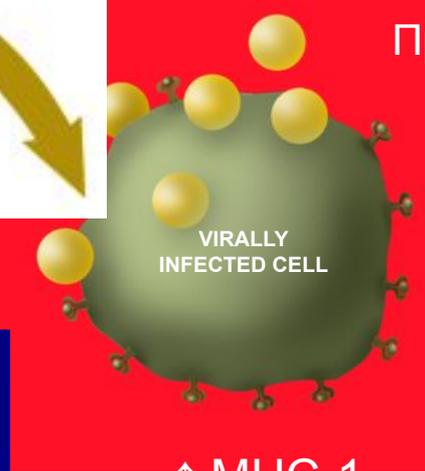
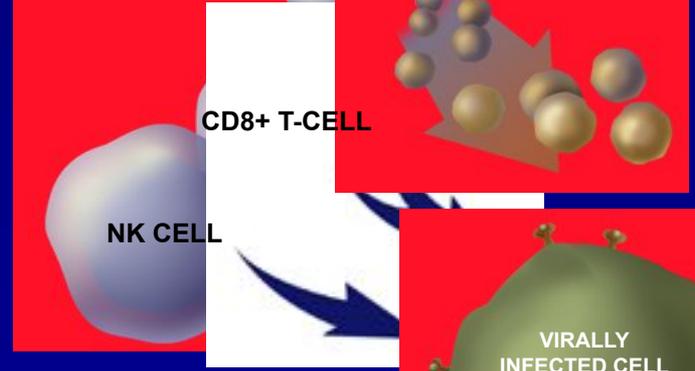
↓ IL-4, IL-10

↓ репликацию вируса

NK CELL

VIRALLY
INFECTED CELL

↓ Т-клеточный апоптоз



Нуклеозидные аналоги, интерферон и Задаксин®

	Нуклеозидные аналоги	Интерферон	ZADAXIN
Механизм действия	Блокада DNA и RNA репликации адгезии, усиление	увеличение MHC экспрессии молекул функций; прямые	увеличение T-cel подтипов и усиление функции эффекторов
Точка действия	рибосомы, ядрышки инфицированные	Ядрышки вирусом	Пре Т-клетки, тимоциты
Время эффекта	Дни	Дни-недели	недели-месяцы
Токсичность	специфичны для аналога; вплоть до летальных	гематологич, ЦНС; вплоть до летальных	нет
Побочные эффекты	нейропатия, мягкие-тяжелые	тошнота, гриппоподобн мягкие-тяжелые	Практически нет
Эффективность	Быстрое снижение циркулирующих HBV DNA; integrated HBV DNA present, неустойчивый ответ	Клиренс HBV DNA и HBeAg; устойчивый ответ	Клиренс HBV DNA и HBeAg; устойчивый ответ

Гепатит В:

сравнение терапевтических подходов

Лечение	Длительность лечения	Частота ответа*
IFN α	4 мес	15% - 40% [†]
Lamivudine	6 – 12 мес	8% - 16% [‡]
ZADAXIN [®]	6 мес	25% - 41% (37%**)
Нет или плацебо		10% - 15% [†]

* Loss of HBV DNA and HBeAg

** Meta-analysis. Data on file.

[†] Schiff. *Diseases of the Liver*, 1999.

[‡] Dienstag. *Clinics in Liver Diseases*, 1999.

Safety and Quality of Life: ZADAXIN[®]

- <1% drug-related adverse events for all indications
 - Clinical experience involving over 3000 patients
 - Various diseases
 - All age groups
 - Adverse experiences have been infrequent and mild, consisting primarily of local discomfort at the injection site, and rare instances of erythema, transient muscle atrophy, polyarthralgia combined with hand edema, and rash

ZDX Clinical Development

Preclinical	IND	Phase 1	Phase 2	Phase 3	NDA
Hepatitis B – ZADAXIN monotherapy (Japan)					
Hepatitis B – ZADAXIN + lamivudine (U.S.)					
Hepatitis C – ZADAXIN + Pegylated IFN (U.S.)					
Hepatitis C – ZADAXIN + Pegylated IFN (Europe)					
Hepatitis C – ZADAXIN + IFN (Japan)					
Malignant Melanoma – ZADAXIN (Austr. and U.S.)					
Liver Cancer – ZDX + RFA, ZDX + TACE (U.S.)					



TM

ZADAXINTM

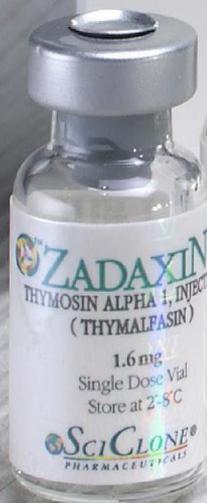
THYMOSIN ALPHA 1, INJECTION (THYMALFASIN)

1.6 mg

2 Single Dose Vials

2 Ampoules of Diluent

Store at 2°-8°C



 **SciCloneTM**
PHARMACEUTICALS