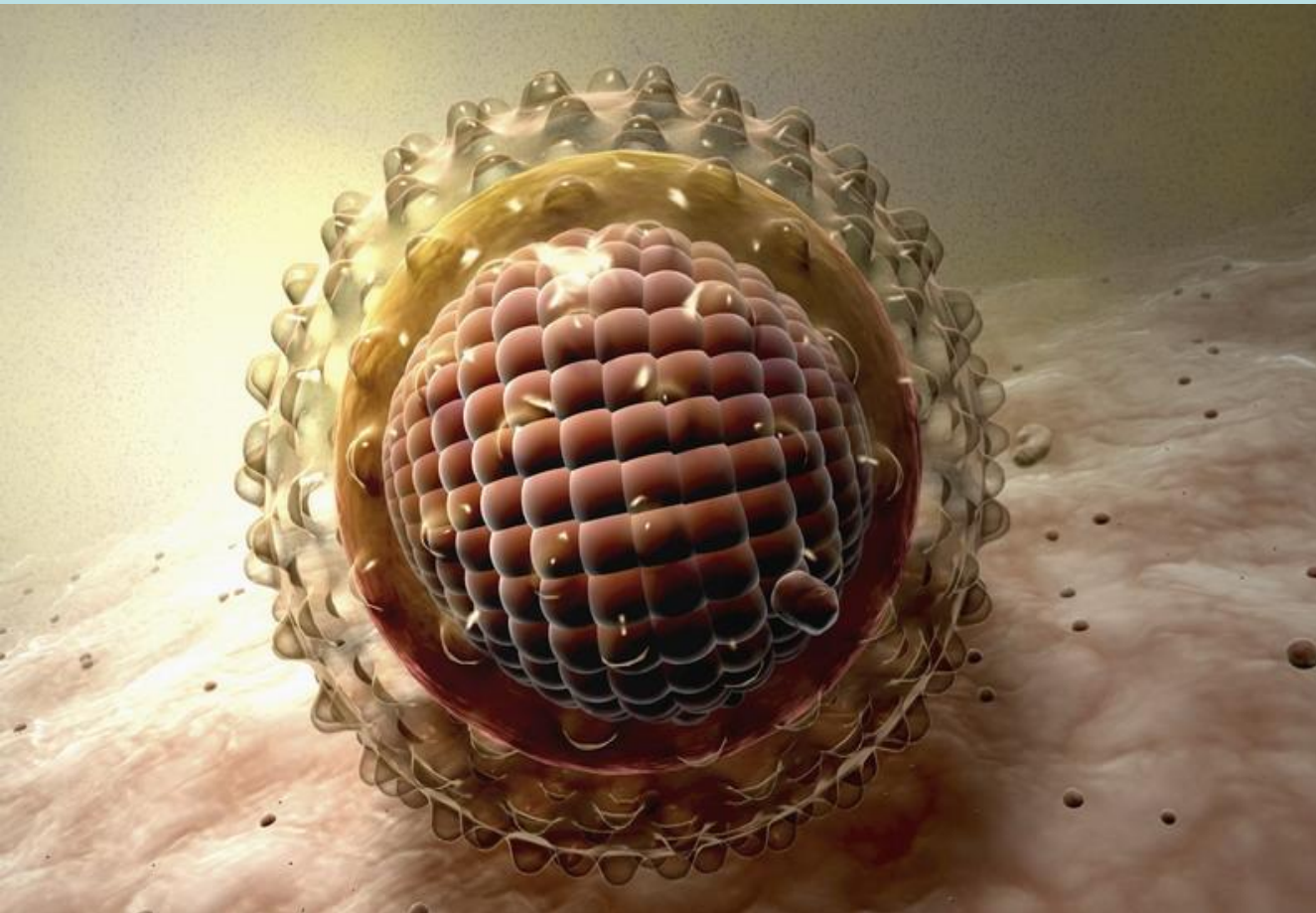


Проблема вирусного гепатита В в особых группах пациентов



Герасимова О.А.
Д.м.н. в.н.с.
ФГБУ РНЦРХТ

Характеристика вируса гепатита В

Вирус гепатита В	Частица Дейна (42-45 нм)
Геном	ДНК (семейство Нера DNAviridae)
Вариабельность	8 генотипов (А-Н)
Репродукция в организме	10^{12} вирионов в день
Инфекционность	Высокая (инфицирующая доза HBV – в 1000 раз меньше, чем HIV)
Стабильность во внешней среде	Высокая (при комнатной температуре – 3 мес., в холодильнике – 6 мес., в высушенной плазме или в замороженном виде – годами!!!)
Механизмы передачи	Парентеральный, половой, вертикальный
Инкубационный период	45 – 180 дней
Асимптоматический период	До 30 лет

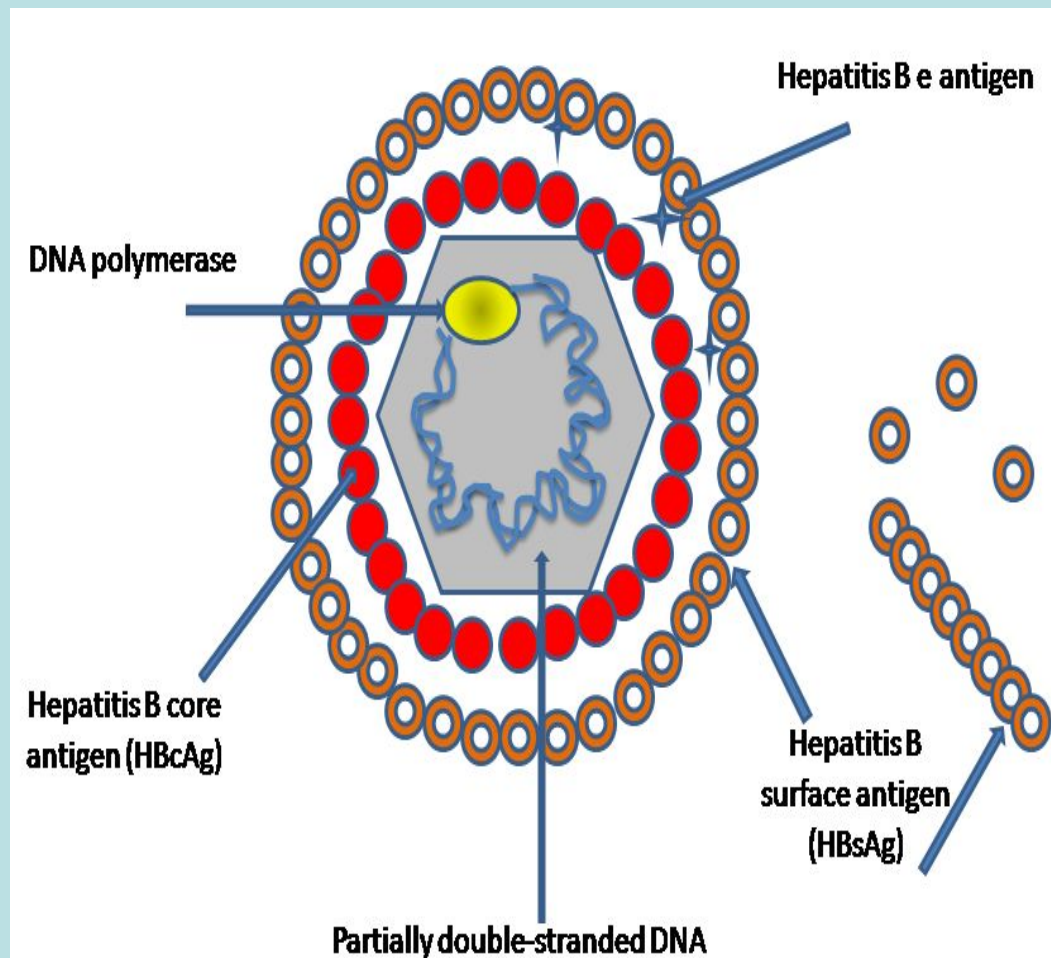
Структура вируса гепатита В

Состоит из внешней оболочки и нуклеокапсида

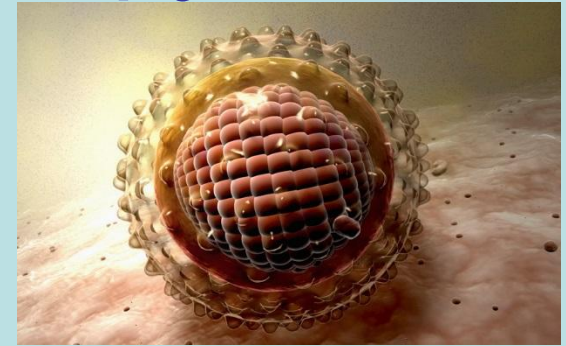
1. Внешняя оболочка представлена комплексом протеинов, формирующих поверхностный «австралийский» антиген (HBsAg)

2. Нуклеокапсид содержит сердцевинный протеин (С-протеин), или (core) антиген (HBcAg), ДНК и вирусные ферменты: ДНК-полимеразу и протеинкиназу

3. Вирусная ДНК – кольцевидная частично двухцепочечная молекула, состоящая из полной «-» цепи и меньшей длины «+» цепи



Основные антигены вируса гепатита В



- *Поверхностный (оболочечный) антиген HBsAg*
- *Сердцевинный антиген HBcAg (core)*
- *Секретируемый антиген HBeAg*

HBsAg

- В процессе репликации вируса оболочечные протеины (HBsAg) не только формируют оболочку вируса, но и могут образовывать субвирусные частицы, не содержащие нуклеокапсида и генетического материала
- Экспрессия субвирусных частиц происходит гораздо интенсивнее, чем собственно вирусов, что приводит к концентрации этих частиц в плазме превосходящей концентрацию вируса в 10 000 раз!
- Субвирусные частицы и вирусы имеют идентичные поверхностные антигены (оболочечные протеины) – HBsAg
- Гиперэкспрессия HBsAg, таким образом, модулирует иммунный ответ организма и существенно снижает его эффективность

HBcAg

- Это С-протеин, формирующий основу нуклеокапсида вируса гепатита В
- С-протеин состоит из двух частей:
N-конец и С-конец
- N-конец формирует сборочный домен, необходимый для самостоятельной сборки капсидов
- С-конец участвует в упаковке комплекса прегеномной РНК. Повреждение этого домена блокирует инкапсидацию нуклеиновых кислот (т.е. упаковку генетического материала в нуклеокапсид и формирование полноценной вирусной частицы)

HBeAg

- Протеин, кодируемый *precore* и *core* генами подвергается модификации с образованием HBeAg (секретируемый антиген, или антиген секретируемый при репликации вируса)
- HBeAg является серомаркером высокой репликативной активности и без процесса репликации вируса не выявляется!
- Образование и выделение HBeAg происходит совместно с репликативными процессами, а его наличие в сыворотке соответствует активной репликации вируса
- HBeAg не участвует ни в проникновении вируса в клетку, ни в его репликации, и его отсутствие не нарушает жизненный цикл вируса!

Генотипы вируса гепатита В

- Выделено 8 генотипов HBV – А, В, С, **D**, Е, F, G и H
- На одной территории могут циркулировать несколько генотипов одновременно, однако один генотип, как правило, превалирует
- Генотип HBV может влиять на течение заболевания *(так, например, генотип С ассоциирован с тяжелым поражением печени и ГЦК, а при генотипе В HBeAg сероконверсия происходит в более раннем возрасте)*
- Генотип не влияет на эффективность лечения НА, в то же время он может влиять на эффективность интерферонотерапии *(так, например, при генотипах А и В частота ответа на лечение ИФН достоверно выше, чем при генотипах D и С)*

Мутации вируса гепатита В

- HBV – самый изменчивый из известных ДНК-содержащих вирусов!
- Его высокий мутагенный потенциал обеспечивает сложный цикл репликации, включающий в себя этап обратной транскрипции
- Отдельные мутации связаны с различными клиническими вариантами HBV и резистентностью к ПВТ
- Наиболее изучена мутация в preCore стоп кодоне, приводящая к утрате HBeAg (сохранение, и даже повышение, репликативной активности на фоне HBeAg-сероконверсии). Т.н. мутантный штамм!
- Мутантные штаммы преобладают у лиц с иммунодефицитными состояниями, приводят к более агрессивному течению заболевания, чаще приводящему к ГЦК.
- В последнее время большинство мутаций гена вирусной полимеразы обнаруживается у больных , проходивших курс лечения НА. При воздействии НА такие мутанты оказываются более жизнеспособными и начинают доминировать над «диким» штаммом
- Наиболее изученными в данном вопросе являются ламивудин – резистентные мутанты

Распространение хронической HBV-инфекции в мире



Уровень обнаружения HBsAg

- Высокий ($\geq 8\%$)
- Умеренный (2% to 8%)
- Низкий (< 2%)

Регион	HBsAg + %
Тайвань	10.0-13.8
Вьетнам	5.7-10.0
Китай	5.3-12.0
Африка	5.0-19.0
Филиппины	5.0-16.0
Тайланд	4.6-8.0
Япония	4.4-13.0
Индонезия	4.0
Южная Корея	2.6-5.1
Индия	2.4-4.7
Россия	1.4-8.0
США	0.2-0.5

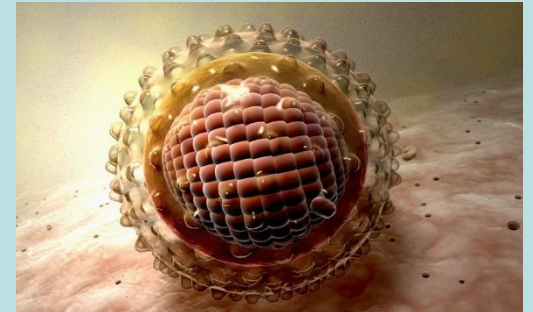
ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

HBV- исключительно иммуноопосредованная
инфекция

Фазность инфекционного процесса

Уровень виремии определяет темп прогрессирования
в цирроз и ГЦР

Внепеченочная репликация ВГВ (моноциты, В-
лимфоциты, клетки костного мозга, почки, легкие и
др.) обуславливает системность проявлений



Естественное течение ХГВ: современное представление

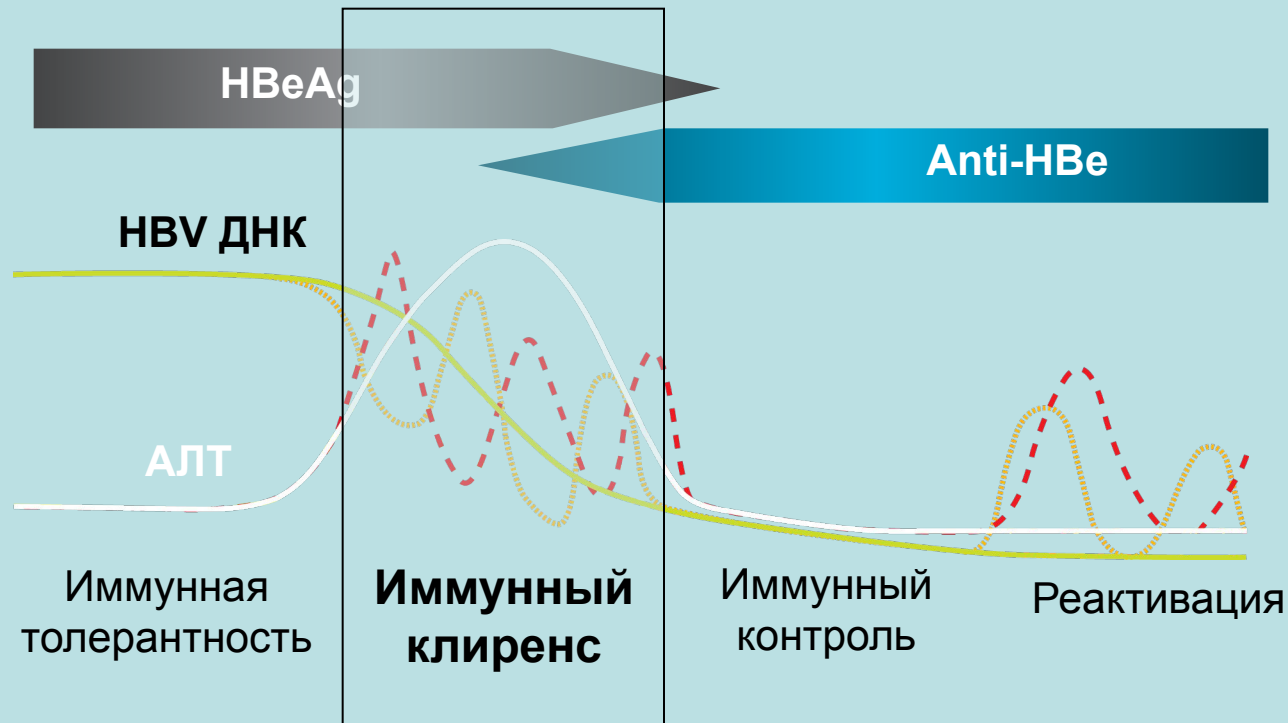
- Фаза иммунной толерантности
 - HBeAg(+), высокий уровень HBV ДНК, нормальный уровень АЛТ, минимальное или полное отсутствие воспаления по данным биопсии



Продолжительность около 15 лет

Естественное течение ХГВ: современное представление

- Фаза иммунного клиренса / HBeAg(+) HBV
 - HBeAg(+), высокий или флуктуирующий уровень HBV ДНК, повышенный уровень АЛТ, активное воспаление по данным биопсии



Средняя продолжительность 3 – 5 лет

Естественное течение ХГВ: современное представление

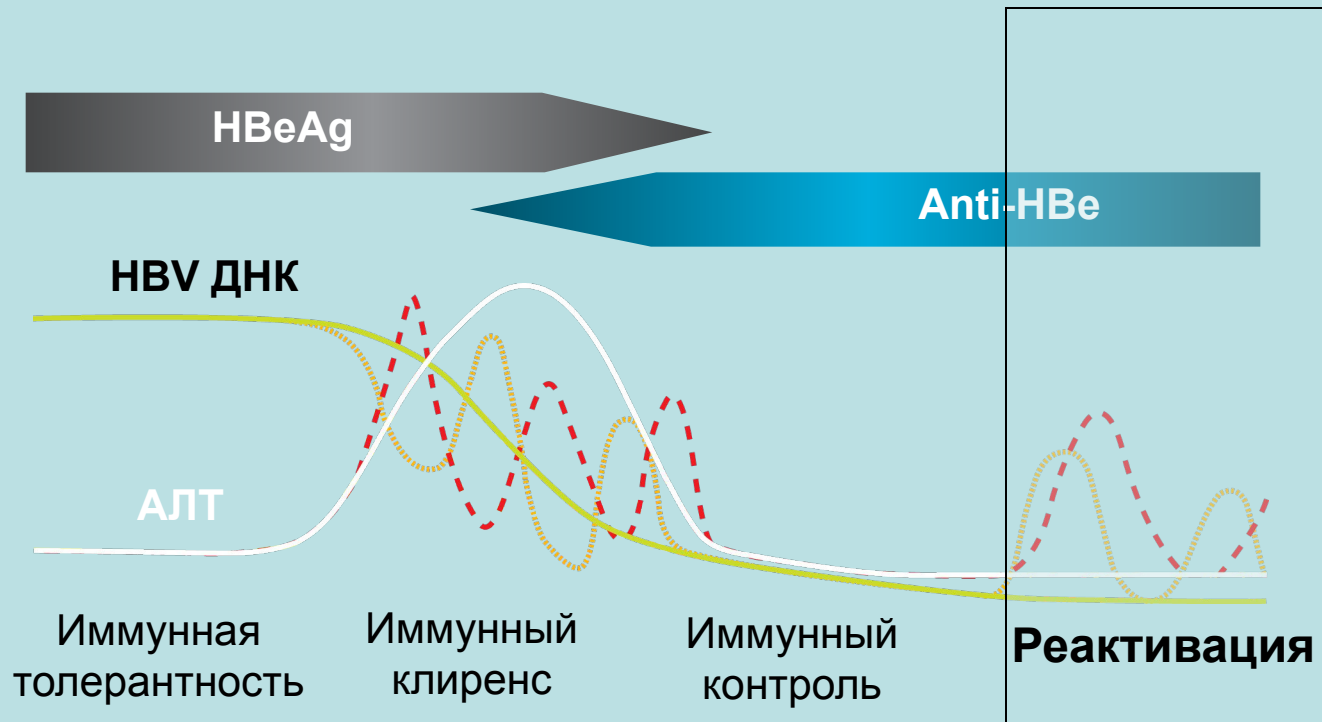
- Фаза иммунного контроля / Неактивное носительство HBV
 - HBeAg(-), anti-HBe(+), низкий (<2000 МЕ\мл) или неопределяемый уровень HBV ДНК, постоянно нормальный уровень АЛТ, минимальное воспаление и фиброз на биопсии



Может продолжаться до конца жизни

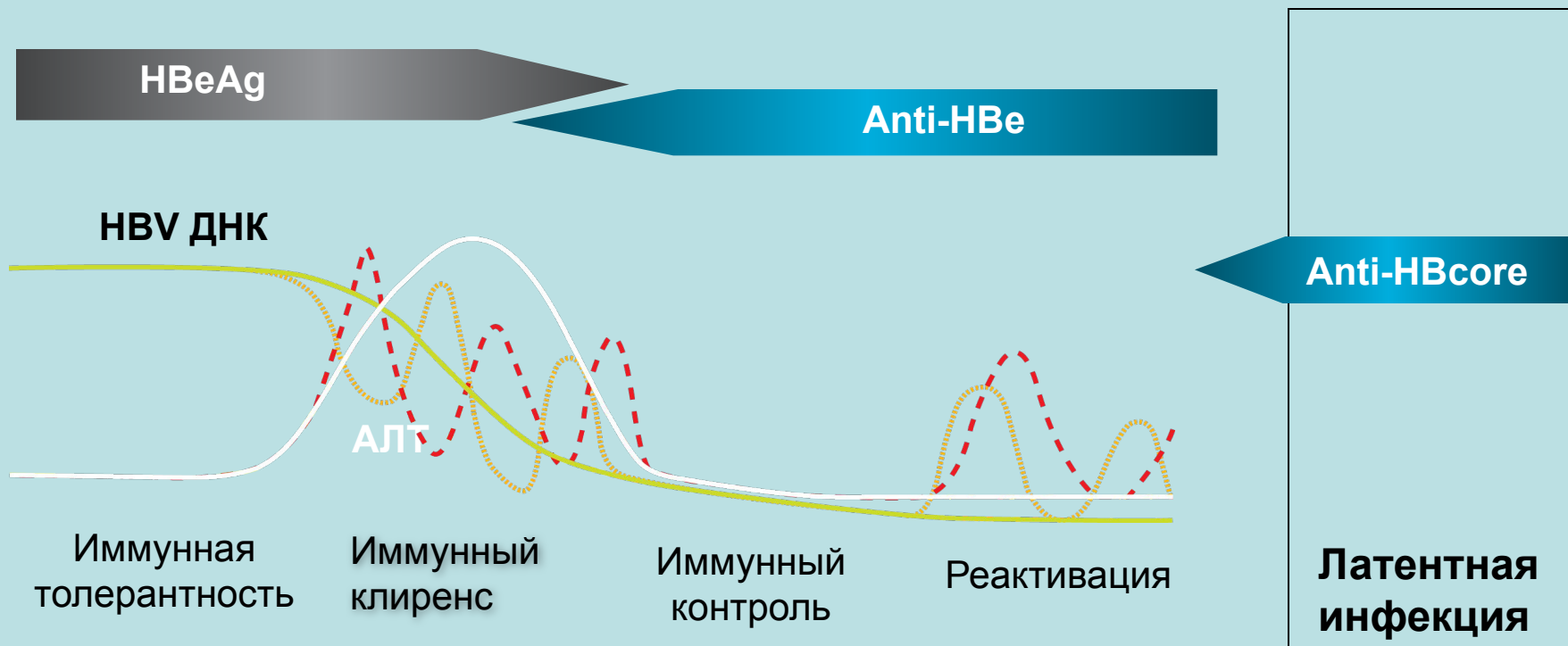
Естественное течение ХГВ: современное представление

- Фаза реактивации / HBeAg(-) хронический гепатит В
 - HBeAg(-), anti-HBe(+), определяемый уровень HBV ДНК (>2000 МЕ/мл), повышенный уровень АЛТ, активное воспаление по данным биопсии

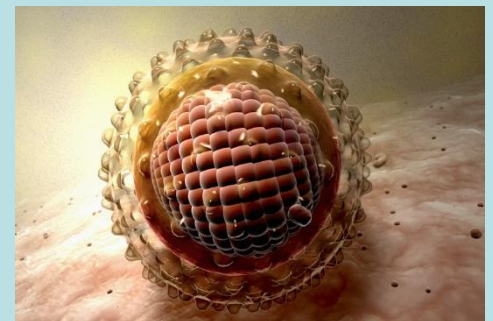


Естественное течение ХГВ: современное представление

- Фаза HBsAg(-) ХГВ/ Латентная HBV-инфекция (окультный ХГВ)
 - anti-HBcore (+), anti-HBe (+/-), HBV ДНК в крови не определяется, определяется в гепатобиоптате, нормальный уровень АЛТ



- Тактика терапии HBV не зависит от наличия или отсутствия HBeAg. Имеет значение только уровень вирусной нагрузки HBV
- Фаза иммунного контроля может вернуться в фазу иммунного клиренса (**сероинверсия**) с появлением HBeAg в крови. В основном это происходит в двух случаях: при отмене НА и реактивации вируса или на фоне иммуносупрессии



Особенности патогенеза HBV

- Вирус гепатита В оказывает не прямое повреждающее действие на клетки (цитолиз гепатоцитов осуществляется цитотоксическими Т-лимфоцитами с момента распознавания антигенов вируса, локализованных в гепатоцитах)
- **ДНК HBV и антигены вируса не обнаруживаются ни в крови, ни в ткани печени на протяжении 4-7 недель с момента инфицирования, даже в больших дозах (у HCV, например, репликация начинается немедленно после заражения)**

Особенности клинического течения ХГВ

- Малосимптомное течение, часто без желтухи
- В большинстве случаев диагноз устанавливается лабораторно (АЛТ, маркеры HBV)
- Выраженность клинических проявлений во многом зависит от репликативной активности вируса (HBeAg, ДНК HBV)

Диагностика HBV

- **Анамнез** (за 45-180 дней переливание крови или препаратов крови, хирургические вмешательства, частые инъекции, половой контакт с носителем)
- **Осмотр, жалобы**
- **Общеклинические и биохимические исследования** (тромбоциты, свертываемость, аминотрансферазы)
- **Серологическая диагностика** (маркеры HBV)
- **Вирусологические исследования** (ПЦР ДНК HBV, генотипирование, сопутствующие инфекции)
- **Гистологические исследования** (биопсия)
- **Скрининговые исследования на ГЦК** (АФП и УЗИ печени)

Специальные группы пациентов, которым обязательна противовирусная терапия

Независимо от уровня HBV ДНК и АЛТ

- Пациенты с циррозом печени
- Возвратная HBV-инфекция после трансплантации печени
- Носители HBV, получающие иммуносупрессивную или цитотоксическую химиотерапию

Лечение ХГВ в особых группах пациентов



- У пациентов, которым требуется иммуносупрессивная терапия, часто наблюдается реактивация ВГВ¹
- Реактивация инфекции является серьезной причиной заболеваемости и смертности, ассоциированной с заболеваниями печени, особенно у пациентов с положительным HBsAg²
- Реактивация может наблюдаться как до, так и после иммуносупрессивной терапии:
 - Злокачественные гематологические заболевания²
 - Солидные опухоли²
 - Цитотоксическая химиотерапия³
 - Высокие дозы кортикостероидов или азатиоприна^{4,5}
 - Терапия на основе моноклональных антител (например, ритуксимаб)

1. Loomba R, et al. *Ann Intern Med.* 2008;148: 519–28; 2. Hui C-K, et al. *Gut* 2005;54:1597–603; 3. Yeo W, et al. *J Med Virol.* 2000;62:299–307; 4. Manzano-Alonso ML, et al. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1531–75; 5. Scullard GH, et al. *Gastroenterol.* 1981;81:987–91.



Проводите ли вы HBsAg
/anti-HBc скрининг перед
началом
иммуносупрессивной
терапии у ваших пациентов?

Проводят ли ваши коллеги
из других отделений
скрининг HBsAg/anti-HBc
перед началом
иммуносупрессивной
терапии?

Руководящие принципы EASL: Скрининг бессимптомных носителей HBV



У HBsAg-положительных пациентов, получающих химиотерапию или иммуносупрессивную терапию, в том числе существующими и новыми модификаторами биологического ответа, наблюдается высокий риск реактивации, особенно если они получают ритуксимаб, отдельно или в комбинации со стероидами. Поэтому все кандидаты на химиотерапию и иммуносупрессивную терапию перед началом лечения должны быть обследованы на HBsAg и anti-HBc.

Факторы риска реактивации HBV

Молодой возраст и мужской пол

Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol. 2000;62:299–307

HBsAg+ и уровень ДНК (ПЦР)

Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. Clin Exp Nephrol. 2011;15:634–40

Вариант иммуносупрессии (более агрессивная терапия)

Kanaan N, Kabamba B, Marechal C, et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. J Clin Virol. 2012;55:233–8.

Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. Transplantation. 2005;79:616–9

Seetharam A., Perrillo R., Gish R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B//Curr Hepatology Rep 2014; 13:235–244

Серологический профиль пациентов, нуждающихся в превентивной терапии или анализах АЛТ и ДНК ВГВ

Серологический статус пациента

HBsAg(-),
anti-HBc(+),
anti-HBs(±)
HBV-DNA(-)

HBsAg(-),
anti-HBc(+),
HBV-DNA(+)

HBsAg(+)
HBV-DNA(-)

HBsAg(+)
HBV-DNA(+)



Риск реактивации

Тщательный
мониторинг АЛТ и ДНК
ВГВ; начало
купирующей терапии
по показаниям

Превентивная терапия
аналогами нуклеоз(т)
идов



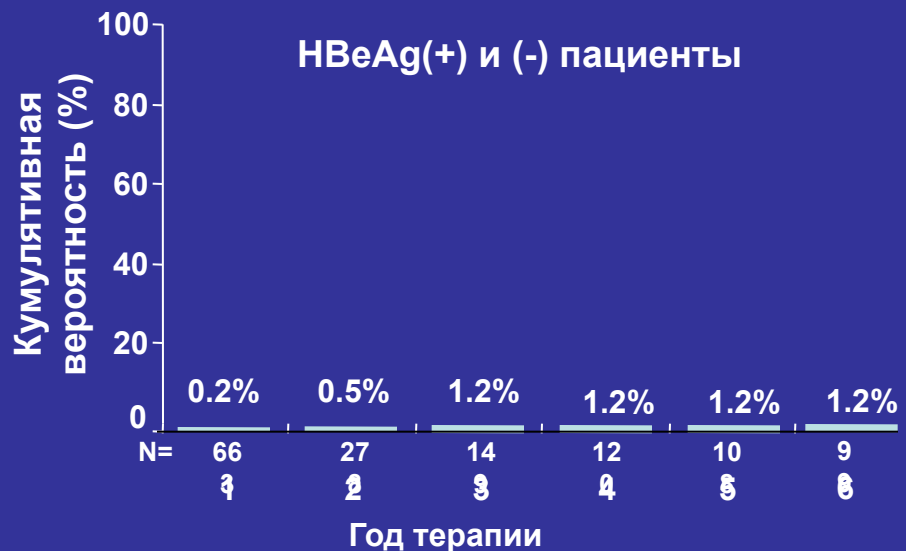
Как долго ваши
пациенты получают
превентивную
терапию перед
началом
иммунотерапии или
химиотерапии?

Превентивная терапия перед иммуносупрессивной терапией или химиотерапией

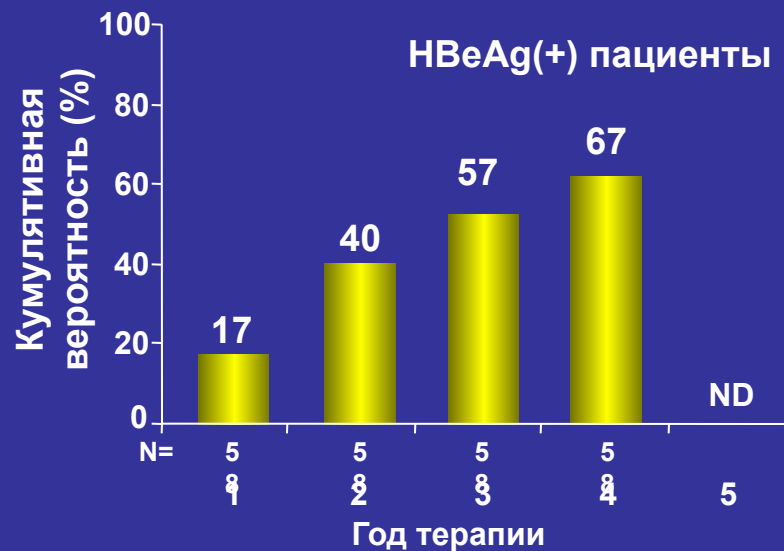
- Рекомендуется вакцинация ВГВ-серонегативных пациентов. Для достижения anti-HBs ответа у пациентов с иммунодефицитом могут потребоваться более высокие дозы вакцины
- HBsAg-позитивные кандидаты на химио- и иммуносупрессивную терапию должны превентивно получать аналоги нуклеоз(т)идов до, во время лечения (независимо от уровня ДНК ВГВ) и в течение 12 месяцев после прекращения терапии
- В руководящих принципах EASL сказано, что пациенты, особенно имеющие высокий уровень ДНК ВГВ и/или получающие длительные и повторяющиеся курсы иммуносупрессии, должны быть защищены:
 - аналогами нуклеоз(т)идов с высокой противовирусной активностью
 - высоким барьером к развитию резистентности
 - т.е. ETV или TDF

Резистентность к аналогам нуклеоз(т)идов

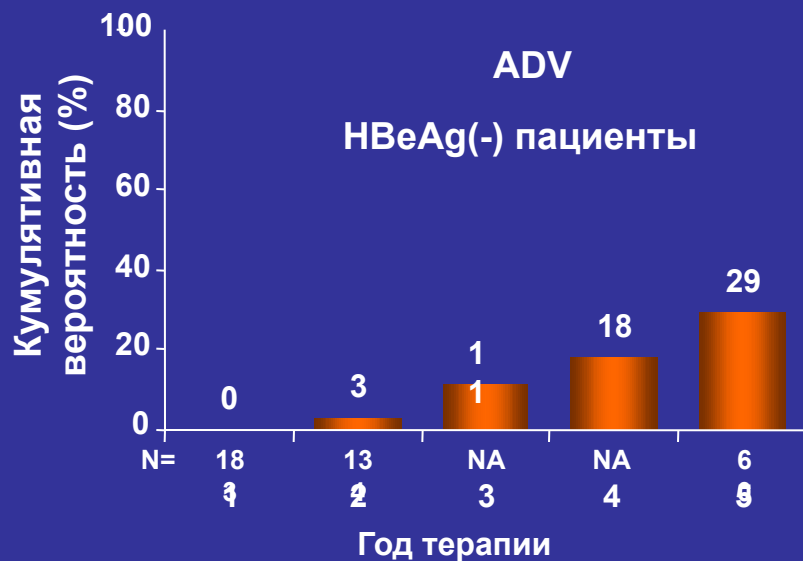
ETV



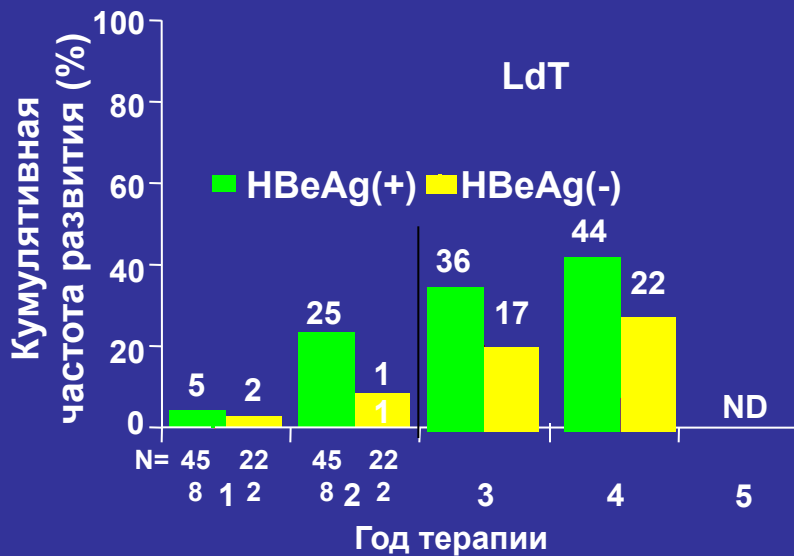
LVD



ADV



LdT



1. Chang TT, et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:1276-1282; 2. Hadziyannis S, et al. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751; 3. Standring DN, et al. *J Hepatol.* 2006;44(Suppl 2):S191 (Poster 514); 4. Lai CL, et al. *Hepatology.* 2006;44(Suppl 1):222A (Oral 91).

Заключение

- ХГВ у пациентов ослабленным иммунитетом может протекать быстро и агрессивно¹
- Для определения риска реактивации ВГВ необходим скрининг пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию²
- Руководящие принципы лечения рекомендуют защищать пациентов из группы риска с помощью аналогов нуклеоз(т)идов с высокой противовирусной активностью и высоким барьером к развитию резистентности²

Метаанализ: лечение гепатита В до и после трансплантации печени

- Начальная терапия ламивудином, но энтекавир и тенофовир рекомендованы при декомпенсированном циррозе печени
- После ТП комбинация иммуноглобулинов и аналогов нуклеозидов стандартная лечебная схема профилактики рецидива инфекции
- При сочетании ЛАМ+ИГ риск рецидива выше, чем при схемах ИГ+энтекавир или тенофовир
- При не использовании ИГ назначаются только энтекавир или тенофовир
- Лечение рецидива преимущественно энтекавир или тенофовир

Cholongitas E., , Papatheodoridis G. V. Review of the pharmacological management of hepatitis B viral infection before and after liver transplantation//World J Gastroenterol 2013 December 28; 19(48): 9189-9197

Иммуноглобулины

Показания

- профилактика реинфекции после трансплантации печени
- пассивно / активная иммунизация новорожденных от HBs AG(+) матерей

Механизм действия

- нейтрализация вируса
- нейтрализация HBs AG
 - иммуномодуляция
- противовоспалительное

Ограничения

- работает экстраклеточно
- введение занимает много времени
 - стоимость терапии

Неогепатект - Показания

- Профилактика гепатита В у новорожденных, родившихся от матерей-носителей поверхностного антигена вируса гепатита В
- Профилактика гепатита В : у взрослых и детей старше двух лет, не вакцинированных против гепатита В и подвергшихся опасности заражения гепатитом В ; у лиц, у которых содержание антител по истечении 6 мес. после вакцинации составляет менее 10 МЕ/л
- Использование у лиц с повышенным риском заражения вирусом гепатита В до или одновременно с вакцинацией против гепатита В (перед операциями, повторной гемотрансфузией, гемодиализом и т.п.)
- Профилактика инфицирования трансплантата печени у пациентов, имеющих поверхностный антиген вируса гепатита В

Случай ОВГВ

после трансплантации печени

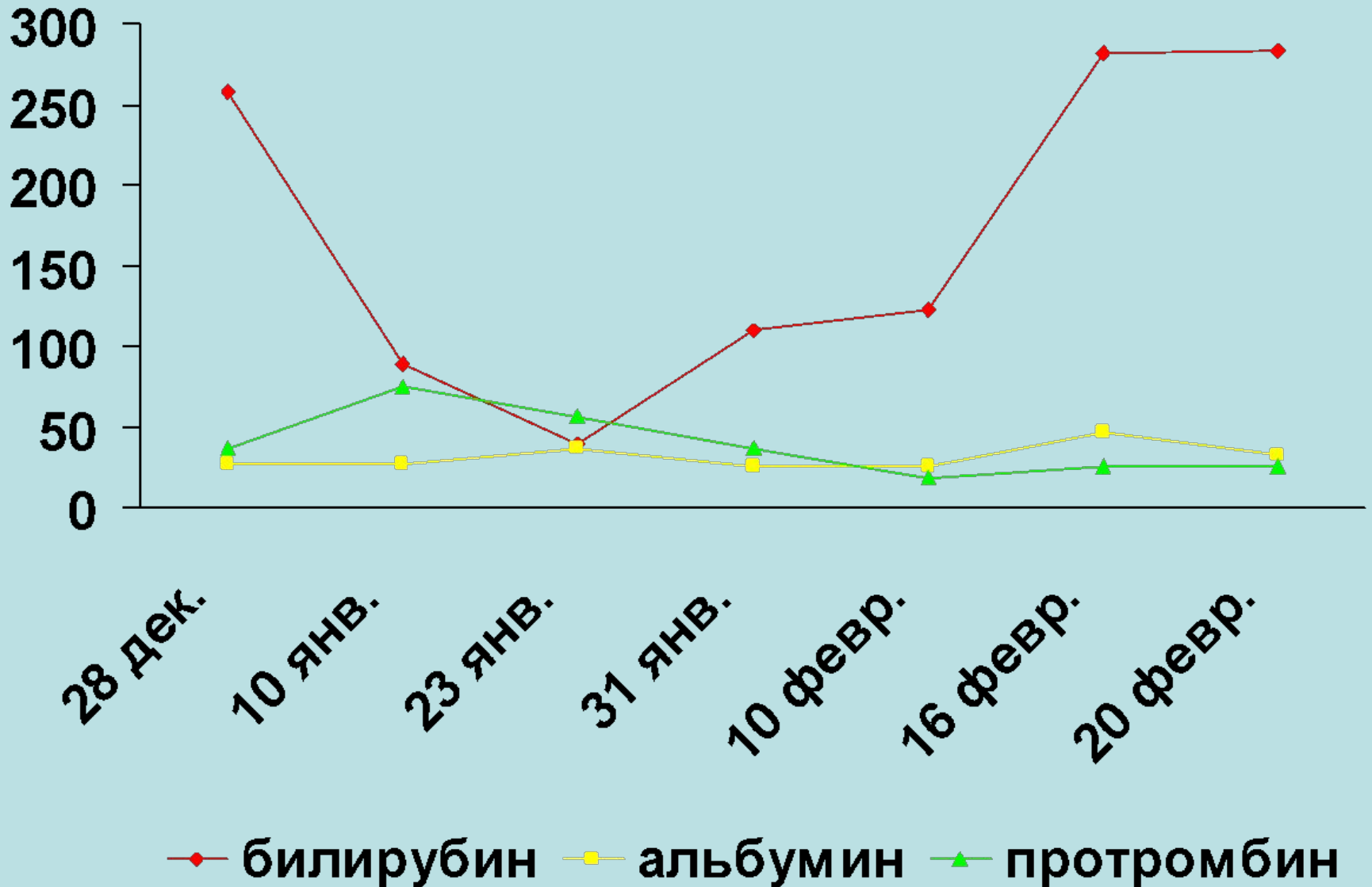
- Б-ная К., 1964 г.р., Д-з: ПБЦ, терминальная стадия. ОТП 23.01.2013.
- Посттрансплантационный период без особенностей. Иммуносупрессия: циклоспорин+майфортик
- Через 11 мес. цитолиз (АЛТ до 20 норм), билирубин 63, 3 мкмоль/л, ГГТП 183 Ед/л
- HBsAg+, ПЦР HBV $4,8 \times 10^8$ Me/л, HBeAg+, antiHbs 0

Случай ОВГВ после трансплантации печени

- Лечение: телбивудин, гептрал, гепа-мерц, альбумин, альбуминовый диализ
- Редукция иммуносупрессии
- Динамика вирусной нагрузки 6×10^8 МЕ/мл;
 $5,4 \times 10^6$ МЕ/мл; $4,4 \times 10^3$ МЕ/мл

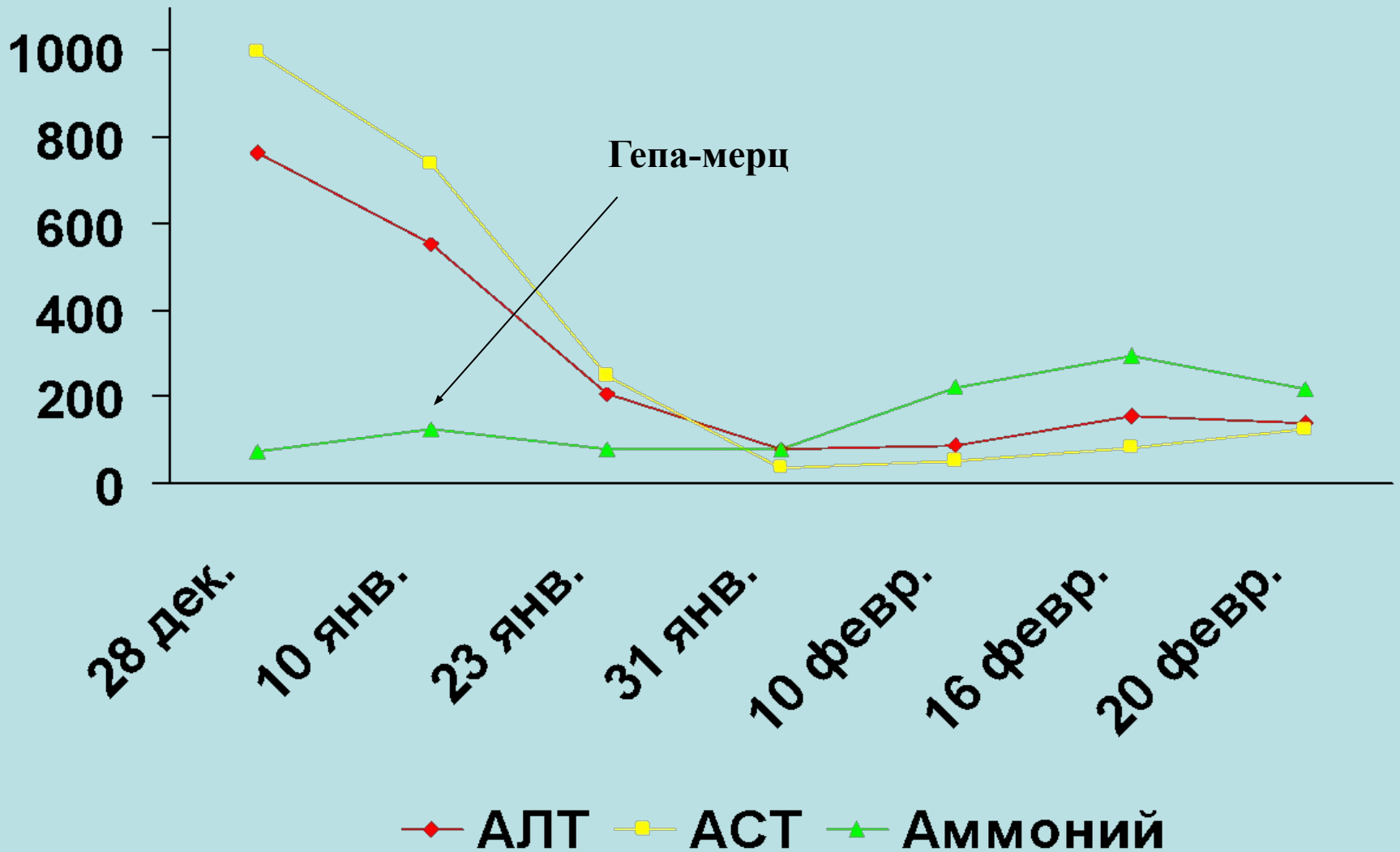
Случай ОВГ

после трансплантации печени



Случай ОВГ

после трансплантации печени





Благодарю за внимание!