



Национальный  
медицинский исследовательский  
центр имени В. А. Алмазова



# Вирусный гепатит В: новые подходы к решению старых проблем

Ольга Викторовна Калинина, д.б.н.  
кафедра лабораторной медицины и генетики

Мария Андреевна Белопольская, к.м.н.  
КИБ им. С.П. Боткина, ИЭМ

# Вирусный гепатит

- ✓ Вирусный гепатит — вирусное заболевание острого или хронического течения с преимущественным поражением печени



- ✓ Тяжесть течения вирусного гепатита варьирует от бессимптомных форм или слабых клинических проявлений до тяжелых и злокачественных вариантов со смертельным исходом
- ✓ Вирусный гепатит сочетанной этиологии (микст-гепатиты, наличие двух и более гепатотропных вирусов) значительно увеличивает вероятность неблагоприятных последствий и исходов болезни

# Гепатотропные вирусы

Hepatitis A (HAV) Picornaviridae (Finestone S et al., 1973)

Hepatitis B (HBV) Hepadnaviridae (Blumberg et al., 1965)

Hepatitis C (HCV) Flaviviridae (Choo Q. et al., 1989)

Hepatitis D (HDV) Deltavirus (Rizzetto M et al., 1977)

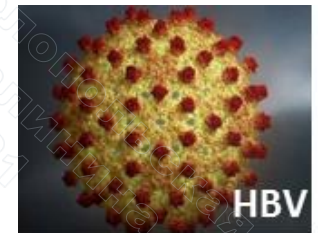
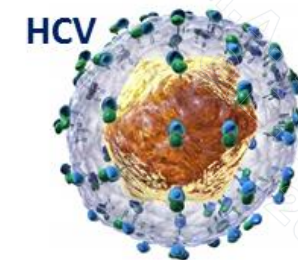
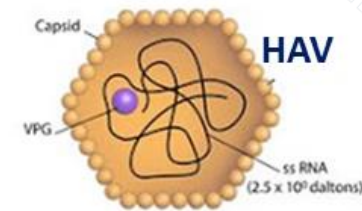
Hepatitis E (HEV) Hepeviridae (Balajan M.C. et al., 1981)

Hepatitis G (HGV or human pegivirus HPgV) Flaviviridae (Simon N, et al., 1995)

TTV Parvoviridae (Nishizawa T. et al., 1997)

SEN Circoviridae (Sottini A. et al., 1999)

Human hepegivirus 1 Flaviviridae (HHpgV-1) (Kapoor A. Et al., 2015)

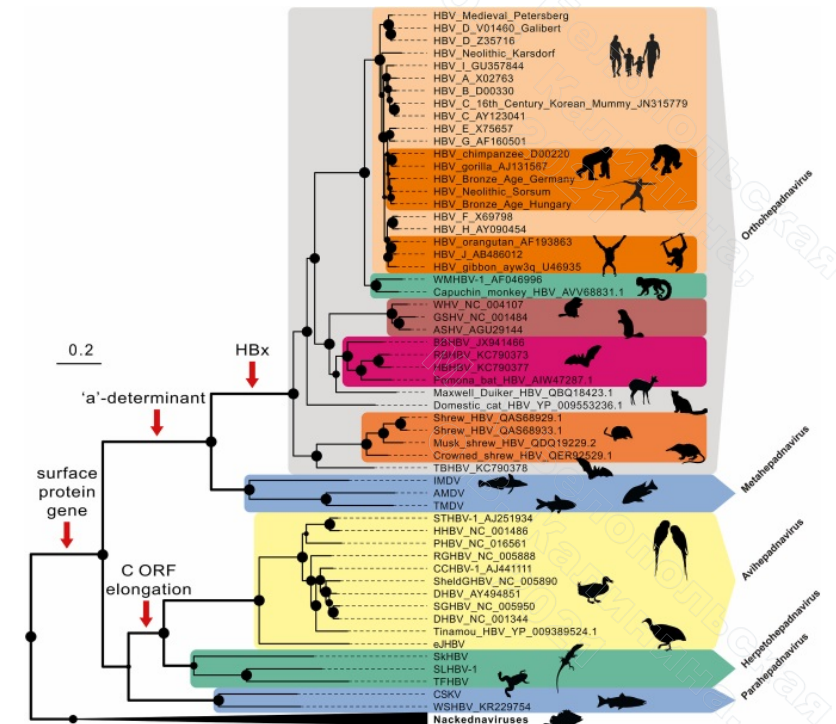


# Вирус гепатита В



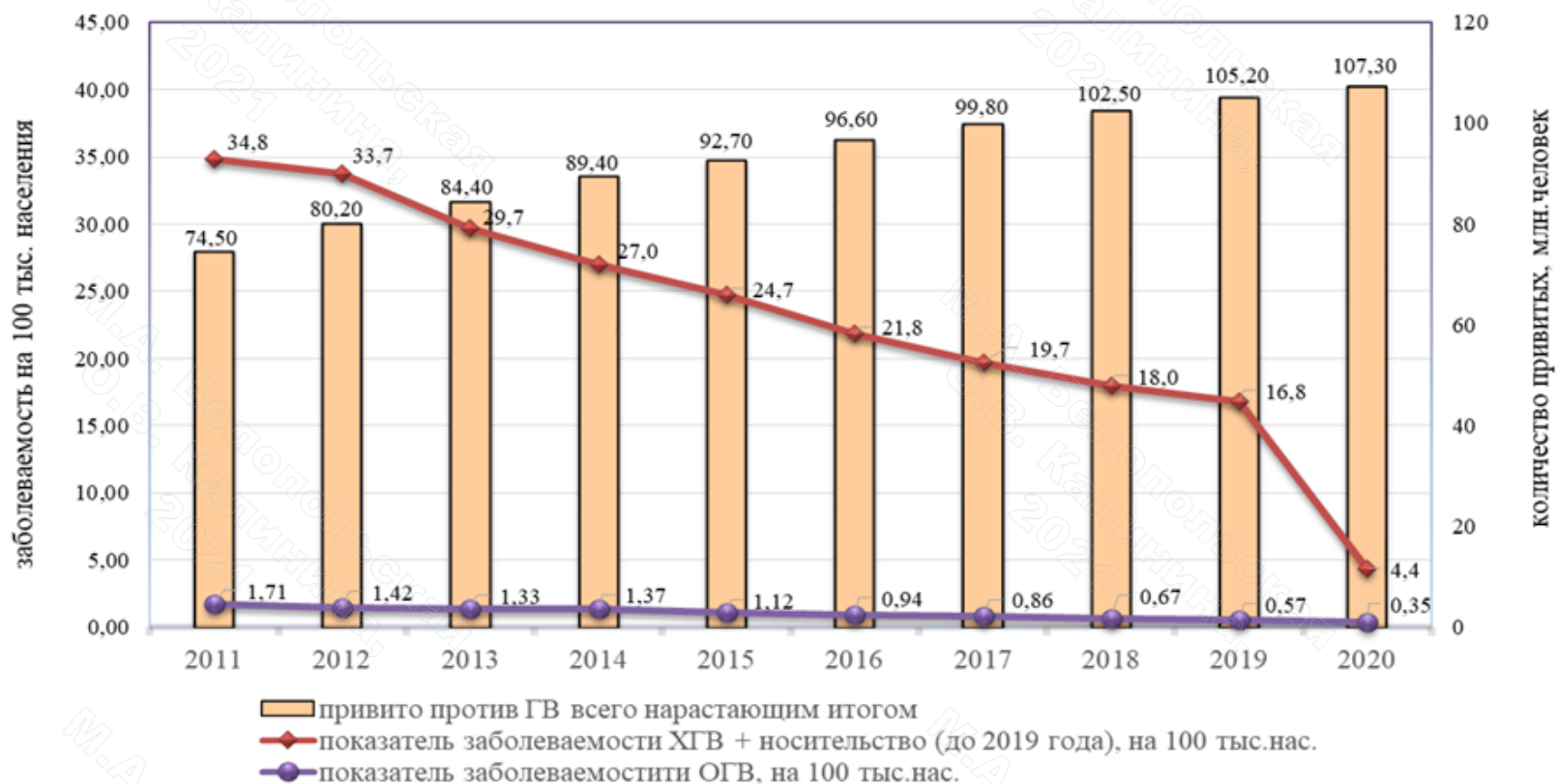
# Hepatitis B virus

- ✓ Вирус гепатита В начал циркулировать в человеческой популяции 7000-12000 лет назад, еще в Бронзовом веке (возможно, намного ранее)
- ✓ С конца 19 века вирус гепатита В начинает убиквитарное распространение
- ✓ Движущими силами глобальной эпидемии 20 века были как естественные, так и искусственные пути передачи
- ✓ 296 миллионов хронически инфицировано вирусом гепатита В (WHO, Key facts, 27 July 2021)
- ✓ 1,5 миллиона новых случаев инфицирования вирусом гепатита В происходит ежегодно (WHO, Key facts, 27 July 2021)
- ✓ В 2019 году около 820 тыс. пациентов с циррозом печени и гепатокарциномой умерли от гепатита В (WHO, Key facts, 27 July 2021)



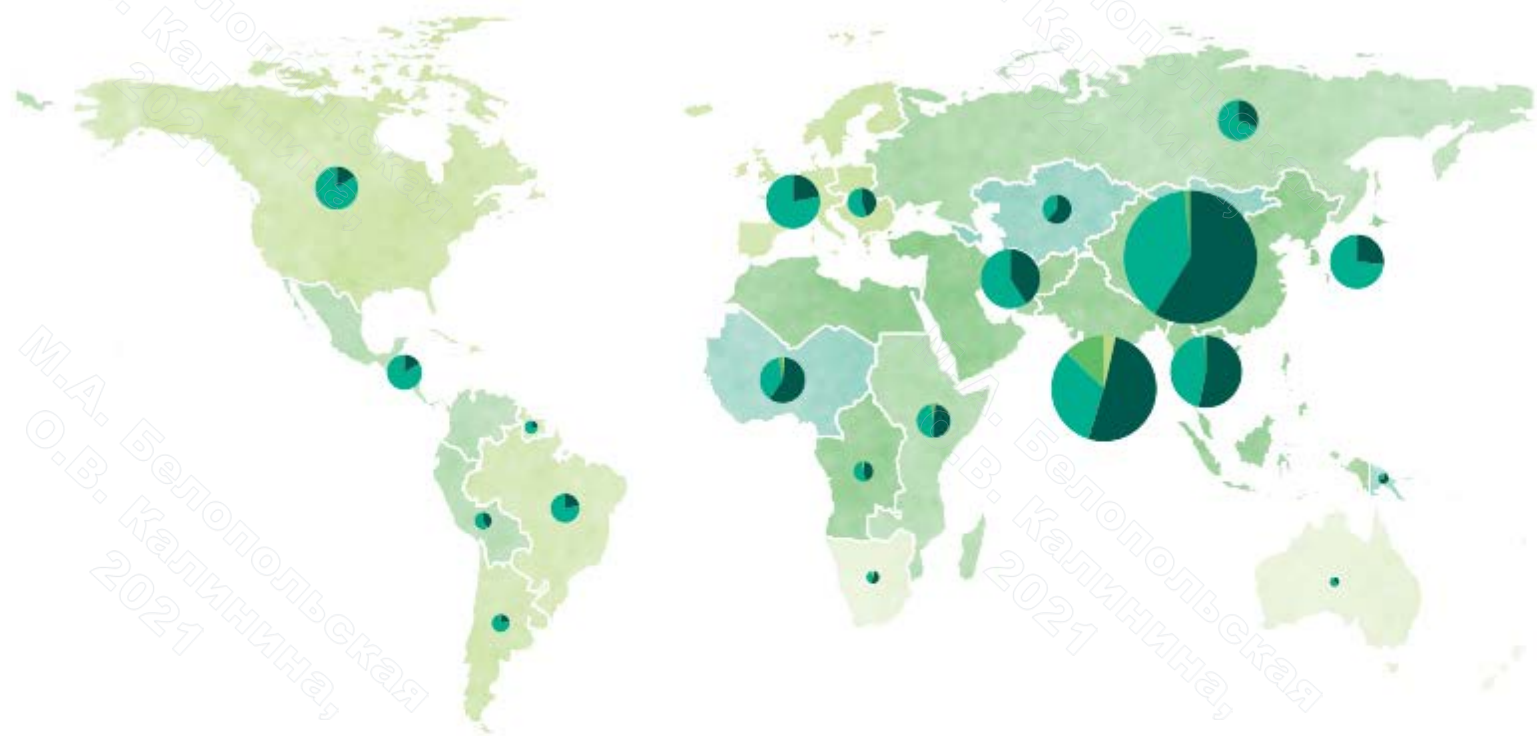
Glebe D, et al. Antiviral Res. 2021 Feb;186:104973. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104973.

# Заболееаемость гепатитом В

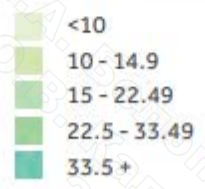


**Рис. 142.** Динамика заболеваемости ОГВ и частота регистрации хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (хронический гепатит В и носительство (до 2019 года) вируса гепатита В), на 100 тыс. населения, и число привитых против гепатита В по нарастающей (млн чел.) с 2011 по 2020 г.

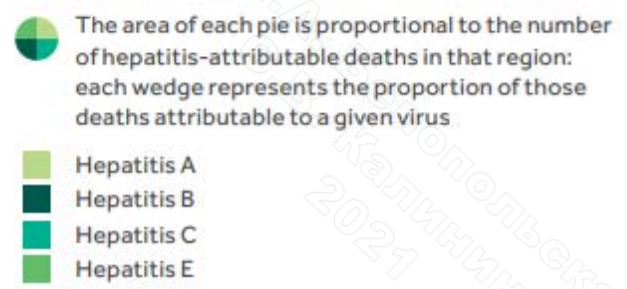
# Смертность от различных гепатитов



MORTALITY RATE (PER 100,000 PY)



PROPORTION ATTRIBUTABLE TO EACH VIRUS



# Пути передачи вируса гепатита В

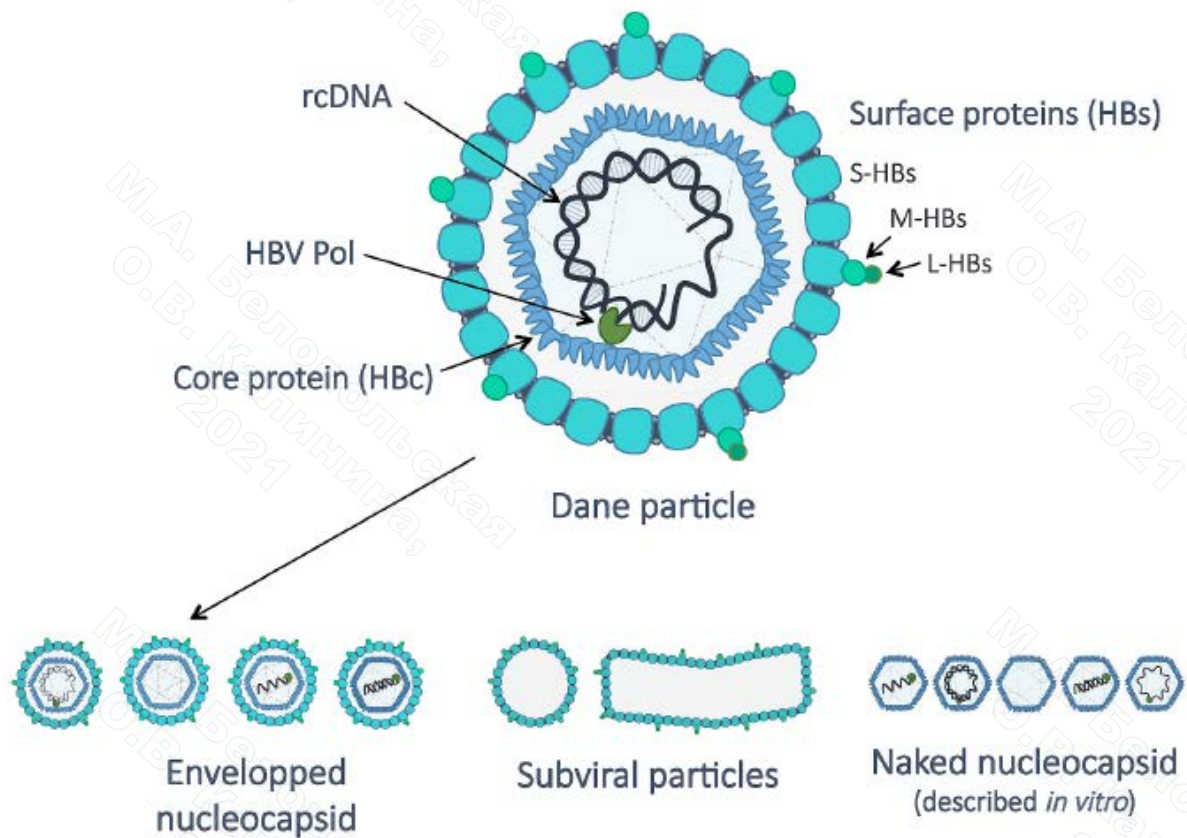
## ✓ Горизонтальная передача

- при проведении немедицинских и медицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек
- при использовании инъекционных наркотических препаратов
- при проведении косметических процедур
- при использовании контаминированных препаратов крови
- при гемодиализе
- половой путь передачи реализуется при гетеро- и гомосексуальных половых контактах

## ✓ Вертикальная передача от матери к ребенку



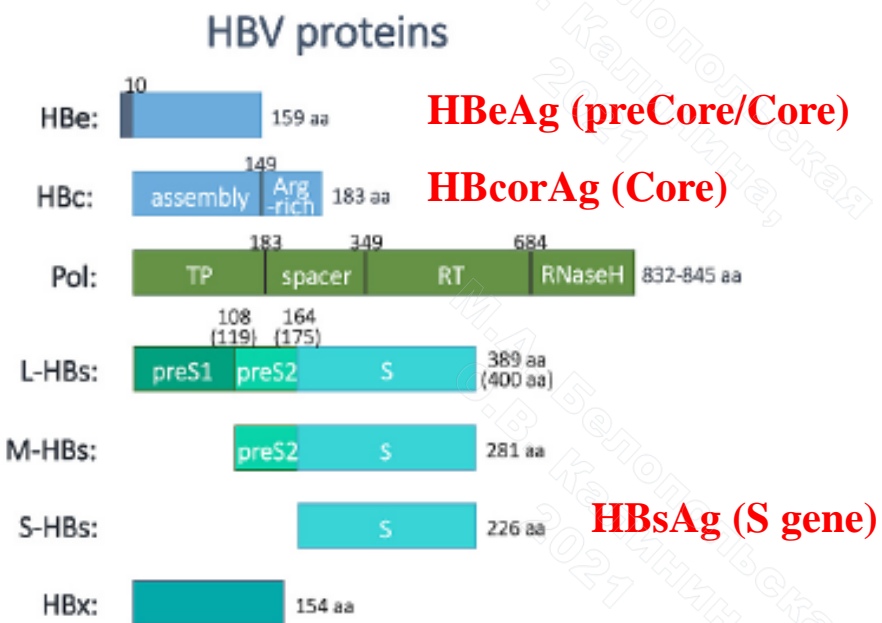
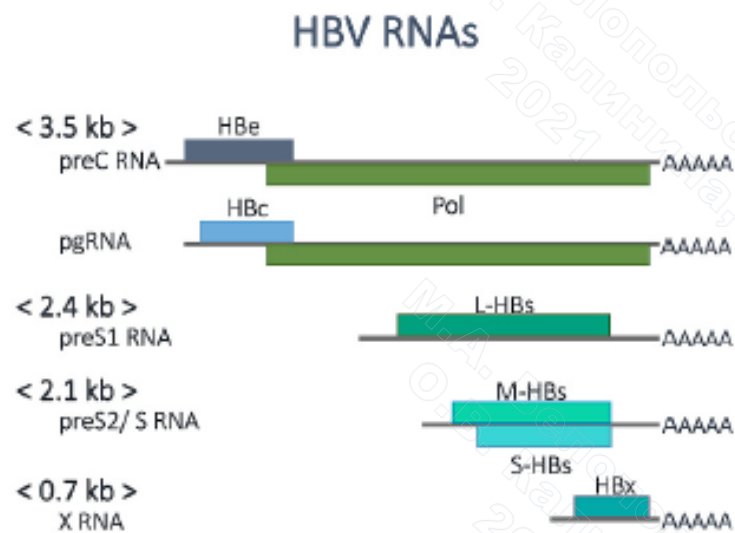
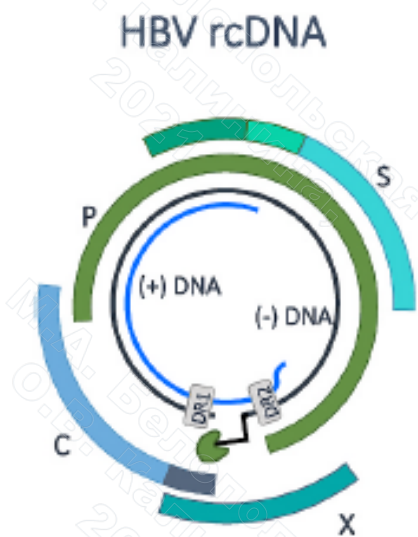
# Hepatitis B virus



- ✓ ДНК-содержащий оболочечный вирус
- ✓ Длительное время сохраняет инфекционную активность в окружающей среде
- ✓ Выдерживает нагревание 60°C в течение 10 часов
- ✓ Инактивируется при нагревании выше 100°C в течение 20-30 минут, при автоклавировании 120°C не менее 45 мин

# Hepatitis B virus

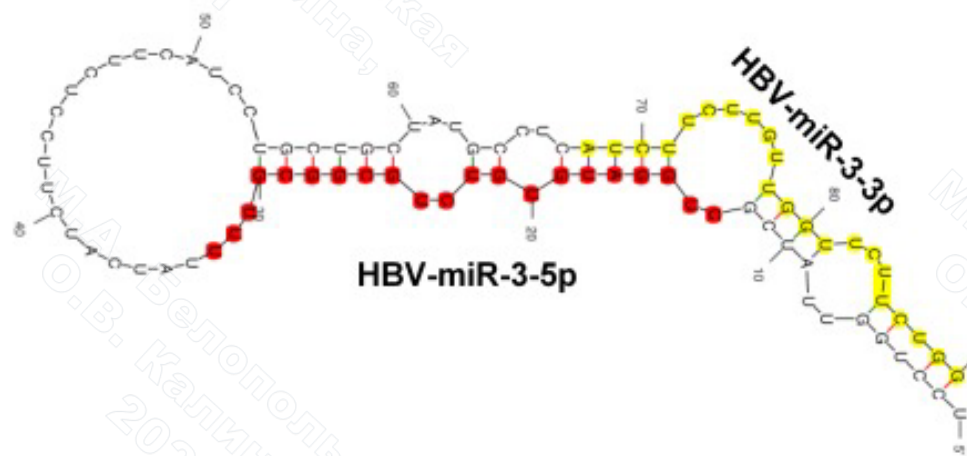
- ✓ Геном HBV длиной 3200 пар оснований представлен кольцевой dsDNA с одноцепочечным коротким разрывом
- ✓ Кодировает 7 вирусных белков



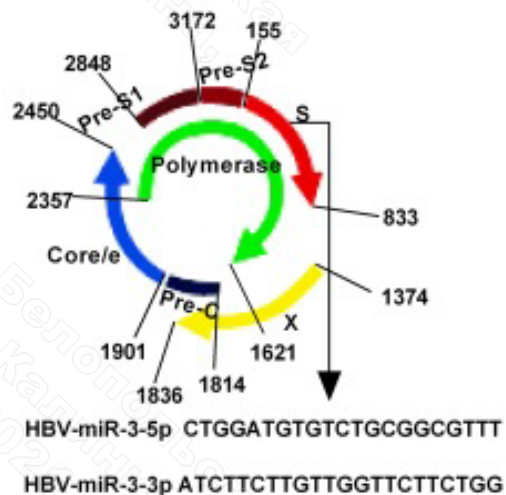
Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Res. 2020 Oct;182:104925. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104925. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866519.

# Hepatitis B virus

Б



HBV Genome ORFs



С

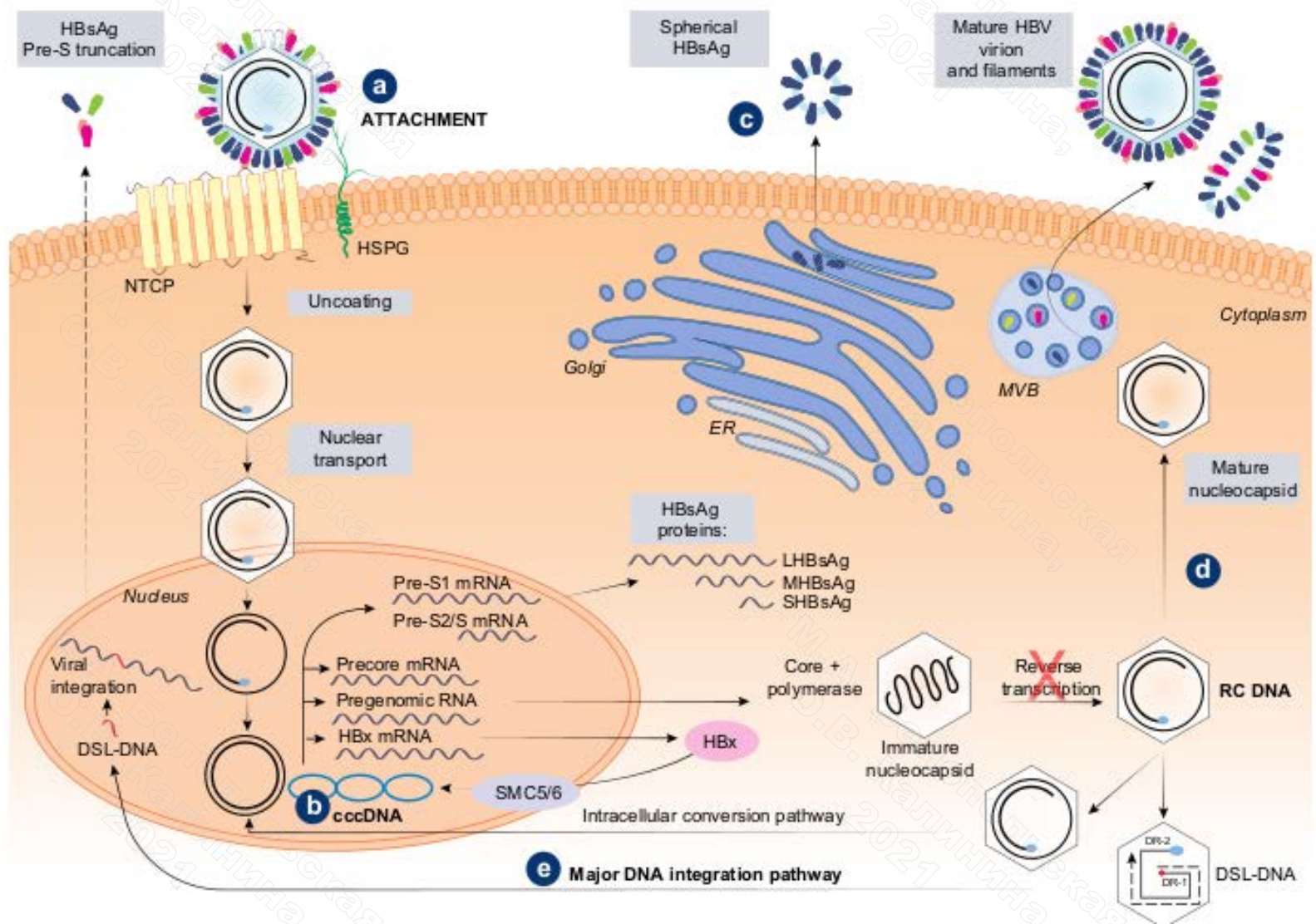
	HBV-miR-3-5p	HBV-miR-3-3p	Accession No.
adw	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTGCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	M54923.1
A	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATATTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTATTGGTTCTTCTGGA	AP007263.1
B	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTGCATCCTGCTGCT ATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	AB981583.1
C	TCCTGGCTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATATTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	AB981580.1
D	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	AB554024.1
E	TCCTGGCTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	AP007262.1
F4	TCCTGGCTATCGTTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	HE974368.1
G	TCCTGGCTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATATTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	AP007264.1
H	TCCTGGCTATCGTTGGAATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGTGGTTCTTCTGGA	AB516393.1

✓ В геноме HBV обнаружена микроРНК

Yang X, Li H, Sun H, Fan H, Hu Y, Liu M, Li X, Tang H. Hepatitis B Virus-Encoded MicroRNA Controls Viral Replication. J Virol. 2017

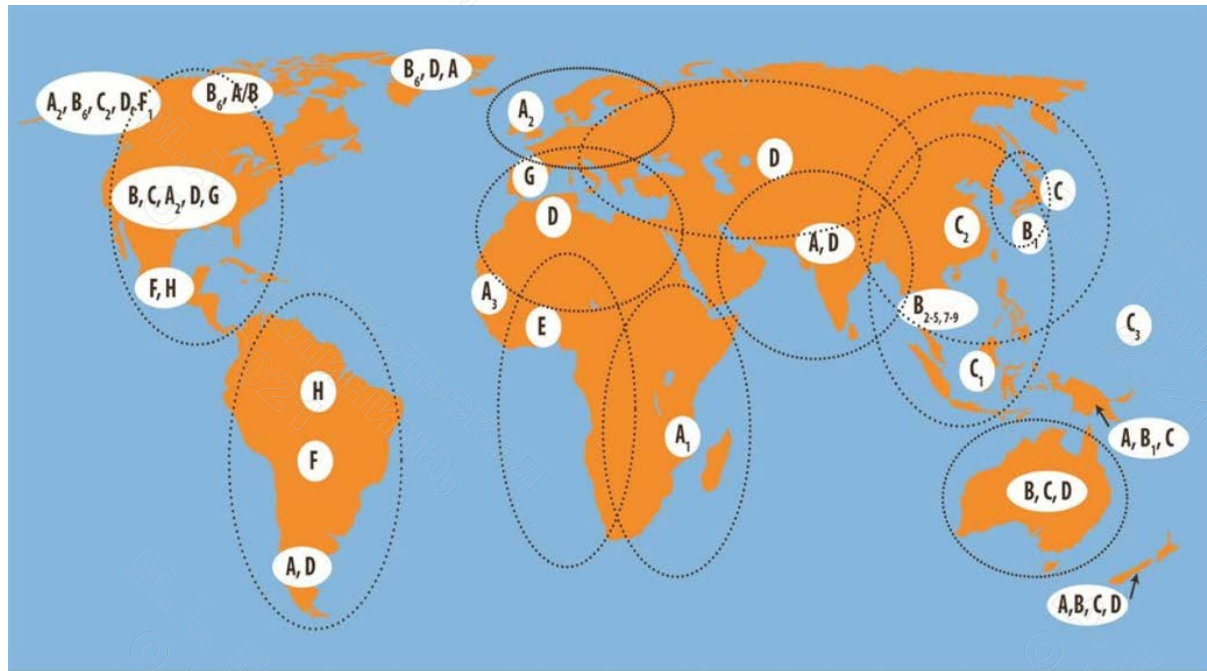
# Hepatitis B virus

Review



✓ Частота интеграции ДНК HBV в геном  $1 \sim 10^4$  cells in cell culture infection systems

# Современная классификация вируса гепатита В



Locarnini S. et al. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus.  
Seminars in Cancer Biology, 2013

- ✓ **9 Subtypes** (HBsAg subtypes)  
Общая а-детерминанта, d/y и w/r, q-детерминанты  
*ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, q-adrq+, adrq-*
- ✓ **8 генотипов** **A, B, C, D, E, G, H, (I, J)**
- ✓ Субгенотипы (A, B, C, D, F, I)  
A1, A2, ...B1, B2 ....

# Патогенез

- ✓ Вирус гепатита В вызывает иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов
- ✓ Вирус не оказывает прямое цитопатическое действие
- ✓ У больных гепатитом В выявляются различные сывороточные аутоантитела
- ✓ Внепеченочные поражения — гломерулонефрит, узелковый периартериит и др

# Течение HBV инфекции

- ✓ Острый гепатит В (чаще всего бессимптомное течение)
- ✓ Фульминантный гепатит — редко
- ✓ Хронический гепатит В развивается
  - у 80-90% детей грудного возраста, инфицированных в первый год жизни
  - у 30-40% детей, инфицированных в возрасте до шести лет
  - при отсутствии других сопутствующих заболеваний менее чем у 5% людей, инфицированных гепатитом В во взрослом возрасте
- ✓ Окультный (скрытый) гепатит В
- ✓ Отдаленные последствия — цирроз и гепатокарцинома



# Динамика маркеров HBV-инфекции

- ✓ HBsAg
- ✓ HBeAg
- ✓ ДНК HBV

- ✓ anti-HBs
- ✓ anti-HBe
- ✓ anti-HBc
- ✓ anti-HBc (IgM)

РИСУНОК 4.2. Острая ВГВ-инфекция, завершившаяся выздоровлением

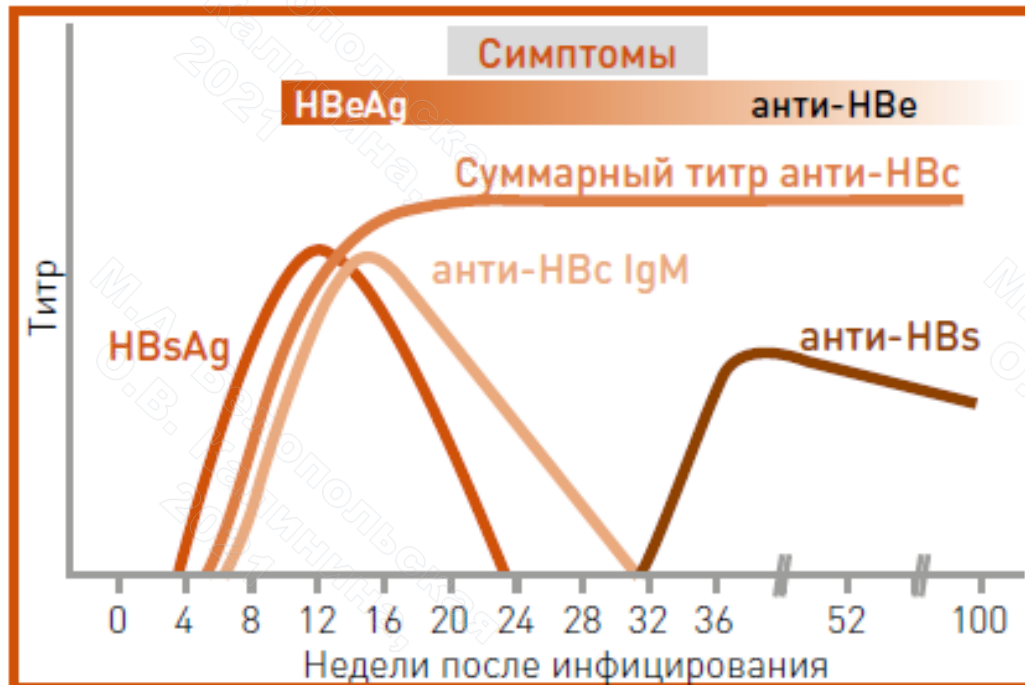
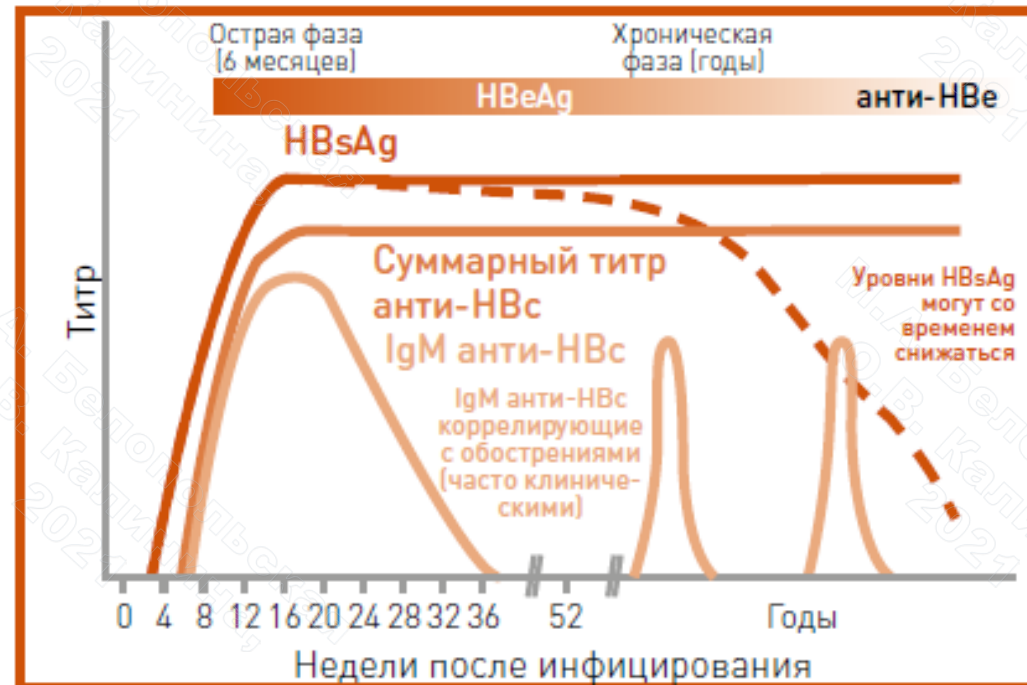
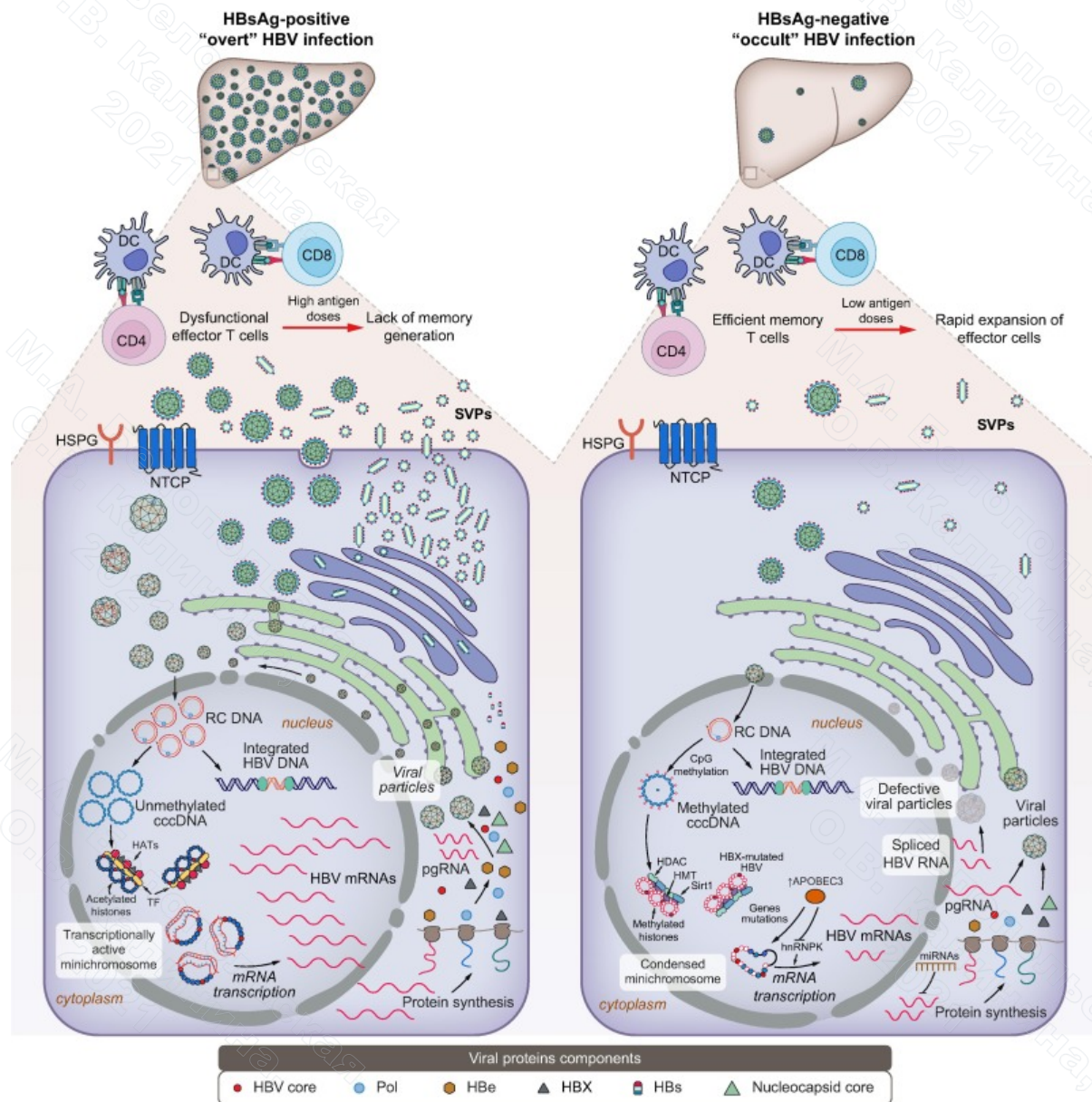


РИСУНОК 4.3. Хроническая ВГВ-инфекция





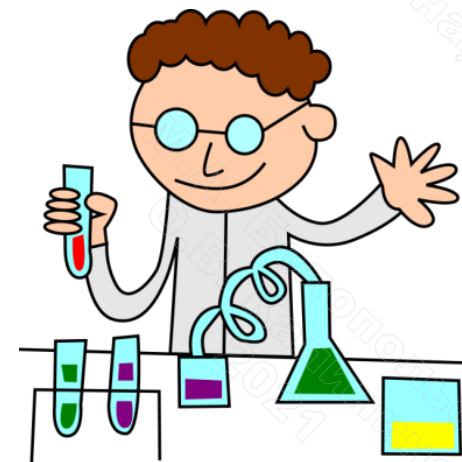
# Оккультный гепатит В



Оккультный гепатит В характеризуется наличием ДНК ВГВ и отсутствием HBsAg в сыворотке крови:

- ✓ серопозитивный при наличии анти-HBcorAb / анти-HBsAb
- ✓ серонегативный антитела не выявляются

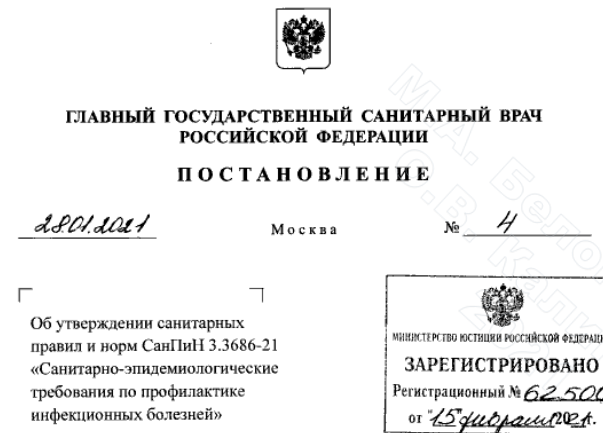
# Лабораторная диагностика гепатита В



# Нормативные документы

- ❑ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (зарегистрировано Минюстом России 15.02.2021, регистрационный № 62500) документ вступил в силу 01.09.2021)

## VII. Профилактика вирусных гепатитов В и С



В соответствии со статьей 39 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650; 2020, № 29, ст. 4504), постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554 «Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295; 2005, № 39, ст. 3953) п о с т а н о в л я ю:

1. Утвердить санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (приложение).
2. Ввести в действие санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» с 01.09.2021.

# Лабораторная диагностика

Выявление серологических  
маркеров  
(антител, антигенов)



Определение  
биохимических  
показателей  
(АЛТ, билирубин)

Выявление молекулярных  
маркеров

(наличие генома, вирусная  
нагрузка, генотип вируса,  
генотип пациента,  
определение мутаций  
резистентности к  
противовирусным препаратам)



# Иммунохимические методы диагностики HBV

✓ HBsAg

✓ HBeAg

✓ anti-HBs

✓ anti-HBe

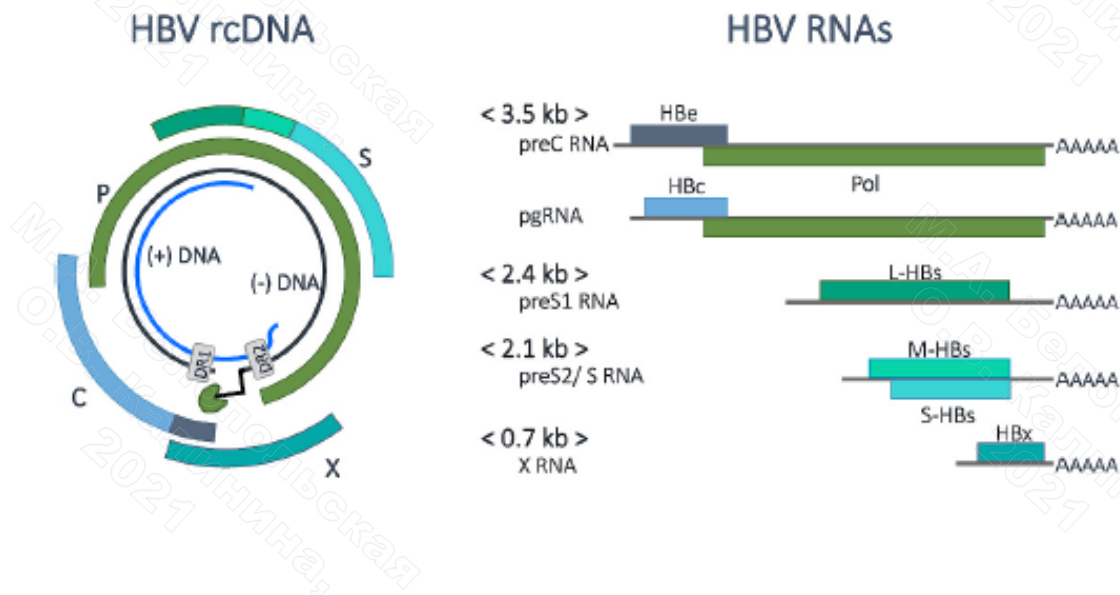
✓ anti-HBc

✓ anti-HBc (IgM)

- иммуноферментный анализ (ИФА — ELISA )
- иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛ — CLI)
- иммунохроматография (ИХА)
- иммунохемилюминесцентный анализ на микрочастицах (CMIA)

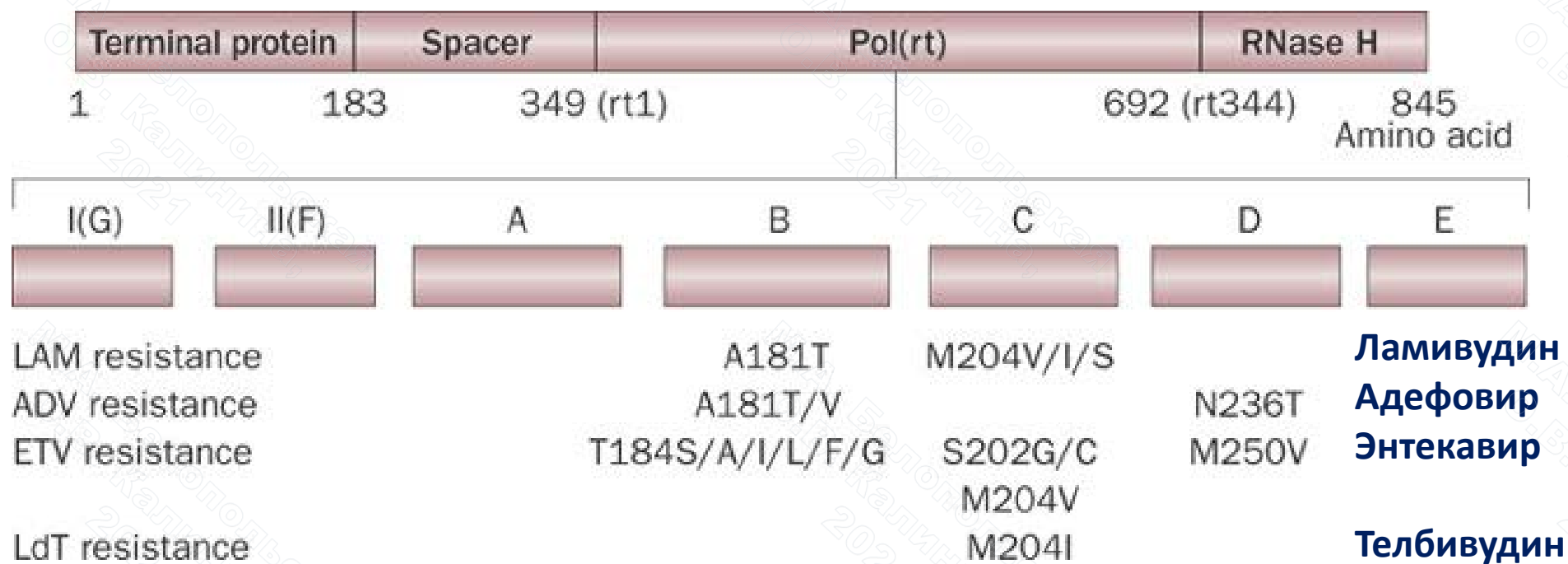
# Молекулярно-генетические методы диагностики HBV

- ПЦР в режиме реального времени
- Секвенирование по Сенгеру



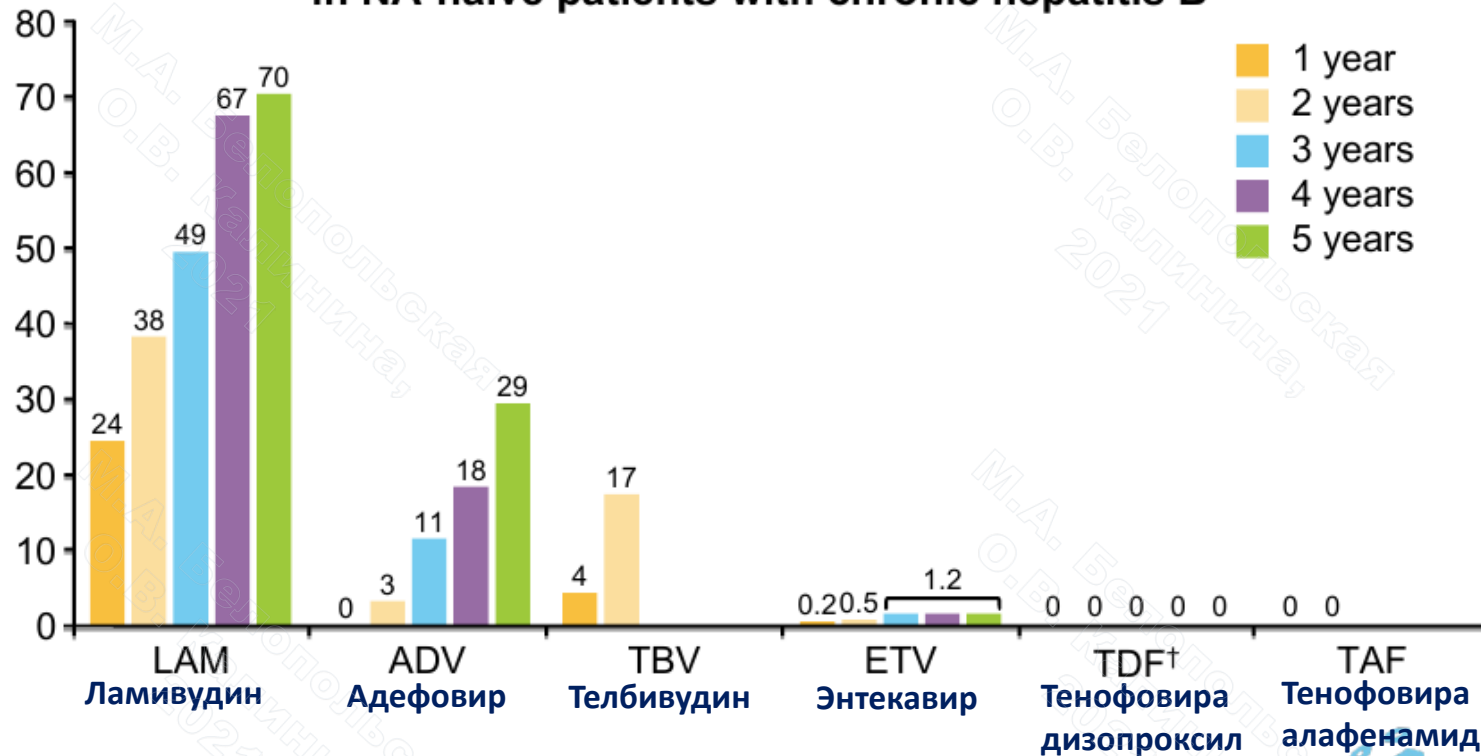
- ✓ ДНК HBV
- ✓ вирусная нагрузка
- ✓ генотип HBV
- ✓ мутантные варианты

# Определений мутаций, ассоциированных с резистентностью к аналогам нуклеозидов



# Совокупная частота резистентности HBV к аналогам нуклеозидов

Cumulative incidence of HBV resistance to NAs in pivotal trials in NA-naïve patients with chronic hepatitis B<sup>†</sup>



✓ предотвращение резистентности должно основываться на использовании аналогов нуклеозидов, характеризующихся высоким профилем резистентности

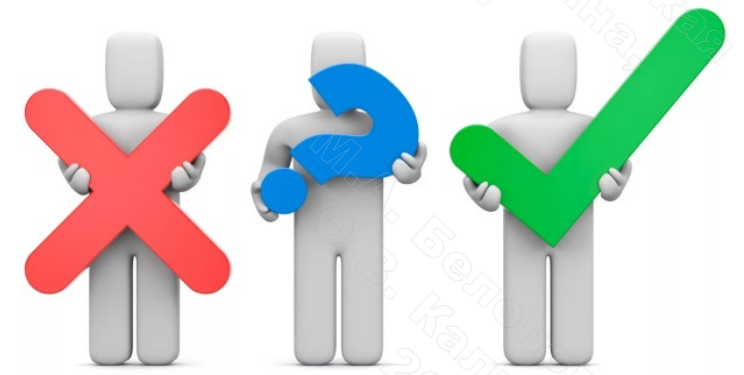
\*Evidence level I, grade of recommendation 1; <sup>†</sup>Collation of currently available data – not from head-to-head studies;

<sup>‡</sup>No evidence of resistance has been shown after 8 years of TDF treatment

EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98



# Алгоритм обследования пациента



# Алгоритм обследования пациента с подозрением на хроническую HBV инфекцию

1

- Серологическое тестирование на наличие HBsAg

2

- Подтверждение виремии (наличие ДНК HBV)
- Серологическое тестирование на наличие anti-HDV

3

- Оценка стадии фиброза и биохимических показателей
- Оценка уровня вирусной нагрузки

4

- Планирование тактики ведения пациента
- Мониторинг ГЦК у лиц с продвинутыми стадиями фиброза

**СанПиН 3.3686-21**



# Серологическое тестирование на HBV инфекцию

Рис. 5.1. Стратегия одноэтапного серологического тестирования



Рис. 5.2. Стратегия двухэтапного серологического тестирования

**HBsAg**



(А) однократный тест в популяции с распространенностью HBsAg > 0,4%

(В) двухкратное тестирование в популяции с распространенностью HBsAg < 0,4%

# Скрининг на HBV-инфекцию

**HBsAg** (чувствительность наборов — **0,01 МЕ/мл**)

- ✓ скрининговый тест (качественный)
- ✓ подтверждающий тест (качественный)
- ✓ ответ **«обнаружен»** — только по положительному результату подтверждающего набора



**СанПиН 3.3686-21** «Экспресс-тесты, основанные на определении HBsAg в сыворотке (плазме) крови, цельной крови или других биологических жидкостях организма **могут применяться в клинической практике для быстрого ориентировочного обследования** и принятия своевременных решений в экстренных ситуациях (трансплантология, донорство, экстренные медицинские вмешательства)»

# Уровень HBsAg

- ✓ коррелирует с количеством сссDNA в гепатоцитах и ее транскрипционной активностью
- ✓ служит суррогатным маркером количества инфицированных клеток
- ✓ **без лечения** меняется медленнее, чем уровень HBV DNA



- Генотип HBV — самые высокие значения HBsAg при генотипе А
- Некоторые мутации в S гене (Pre-S1/S2) ассоциированы с низким уровнем HBsAg

# Уровень HBsAg при естественном течении HBV инфекции

Может служить для:

- ✓ Определения «истинных» носителей
- ✓ Выявления пациентов, которые срочно нуждаются в терапии
- ✓ Выявления пациентов, у которых возможна реактивация инфекции

# Алгоритм обследования пациента с подозрением на хроническую HBV инфекцию

1

- Серологическое тестирование на наличие HBsAg

2

- Подтверждение виремии (наличие ДНК HBV)
- Серологическое тестирование на наличие anti-HDV

3

- Оценка стадии фиброза и биохимических показателей
- Оценка уровня вирусной нагрузки

4

- Планирование тактики ведения пациента
- Мониторинг ГЦК у лиц с продвинутыми стадиями фиброза

**СанПиН 3.3686-21**



# Серологическое тестирование на HBV-инфекцию

Рис. 5.1. Стратегия одноэтапного серологического тестирования

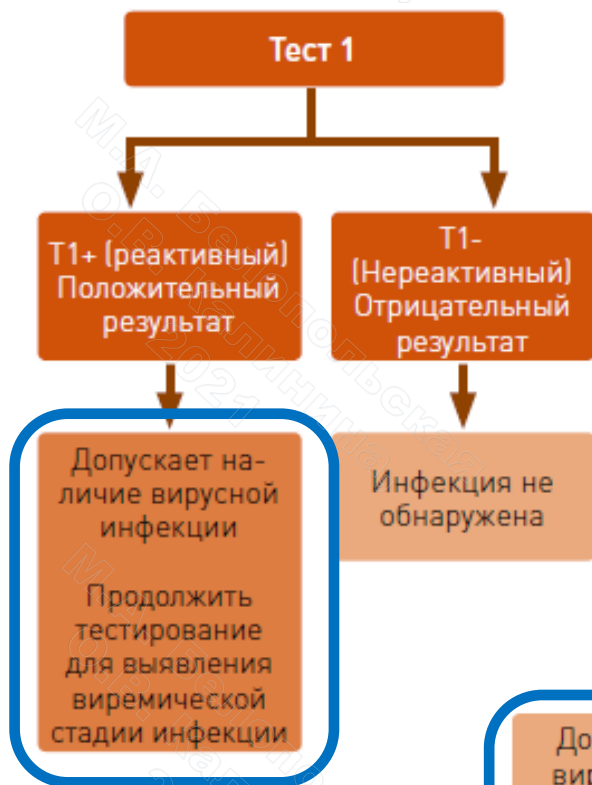


Рис. 5.2. Стратегия двухэтапного серологического тестирования



- HBsAg
- ДНК HBV

**СанПиН 3.3686-21**  
«Лица, у которых впервые выявлен HBsAg или ДНК ВГВ, должны быть обследованы на наличие анти-HDV IgG»





# Алгоритм обследования пациента с подозрением на хроническую HBV инфекцию

1

- Серологическое тестирование на наличие HBsAg

2

- Подтверждение виремии (наличие ДНК HBV)
- Серологическое тестирование на наличие anti-HDV

3

- Оценка стадии фиброза и биохимических показателей
- Оценка уровня вирусной нагрузки

4

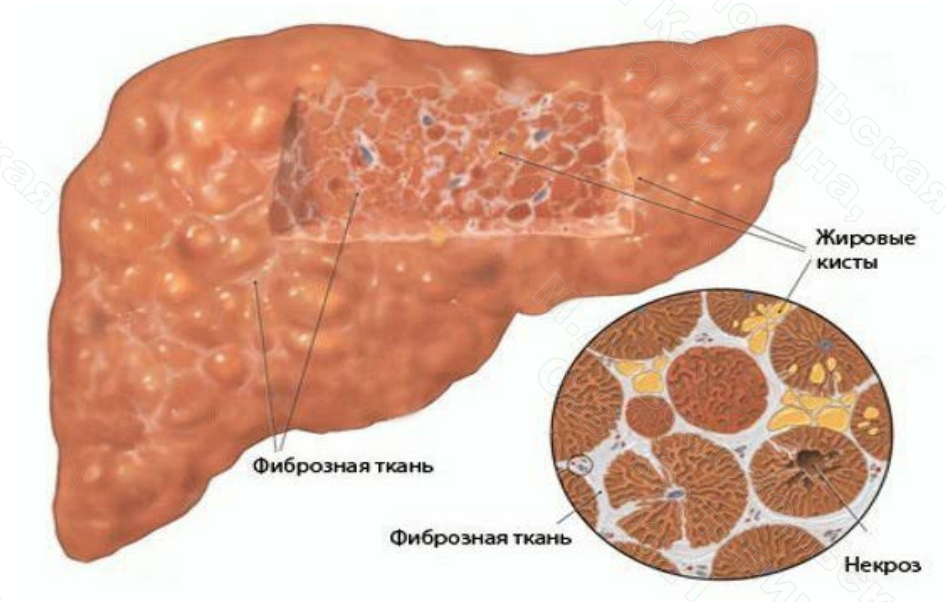
- Планирование тактики ведения пациента
- Мониторинг ГЦК у лиц с продвинутыми стадиями фиброза

**СанПиН 3.3686-21**



# Оценка фиброза печени неинвазивными методами

- ✓ Эластометрия
- ✓ Индекс APRI
- ✓ Индекс FIB-4
- ✓ ФиброМакс
- ✓ ФиброТест
- ✓ ФиброМетр



# Обязательное обследование на HBsAg

№	Контингенты населения	Период обследования
1	Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы	При каждой донации или каждом взятии донорского материала
2	<b>Беременные</b>	<b>В I, III триместре беременности</b>
3	Роженицы и родильницы, не обследованные во время беременности	При поступлении в акушерский стационар
4	<b>Дети, рожденные от матерей, больных ХГВ или заболевших ОГВ в третьем триместре беременности</b>	<b>В возрасте 4 - 6 месяцев</b>
5	Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей	При подозрении на заболевание гепатитом В; в течение 6 месяцев после переливания крови и ее компонентов, пересадки органов и тканей
6	<b>Персонал медицинских организаций:</b> <small>- организаций донорства крови и ее компонентов;                      - центров, отдаленных лабораторий, трансплантации органов, гематологии;                      - клинико-диагностических лабораторий;                      - вирусологических, урологических, андролого-гинекологических, офтальмологических, отоларингологических, анатомо-физиологических, радиологических, стоматологических, инфекционных, гастроэнтерологических стационаров, отдаленных и кабинетов (в том числе передвижных, процедурных, прививочных);                      - диспансеров;                      - стационарных пунктов;                      - станций и отделений скорой помощи;                      - центров медицинской помощи;                      - ФАПов, здравпунктов.</small>	<b>При приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно - по показаниям</b>
7	Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии	При поступлении; при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям
8	Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии	Не ранее 30 календарных дней до поступления или начала терапии
9	Пациенты противотуберкулезных, наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой	При постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям
10	Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно - по показаниям
11	Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (в том числе домов ребенка, детских домов, специнтернатов, школ-интернатов)	При поступлении в учреждение, дополнительно - по показаниям
12	Лица, находящиеся в местах лишения свободы	При поступлении в учреждение, дополнительно - по показаниям
13	Контактные в очагах гепатита В	При выявлении очага

## СанПиН 3.3686-21

«Лица, у которых впервые **выявлен HBsAg** или ДНК ВГВ, должны быть обследованы **на наличие анти-HDV IgG**»

# СанПиН 3.3686-21

- ✓ В документе, выдаваемом лабораторией по результатам исследования на HBsAg, ДНК ВГВ и РНК вируса гепатита D, anti-HDV указывается наименование тест-системы, с помощью которой проводилось исследование
- ✓ Статистическому учету в формах федерального статистического наблюдения подлежат подтвержденные впервые выявленные случаи острого и хронического ГВ
- ✓ Все дети, родившиеся от женщин, инфицированных ВГВ или перенесших ОГВ в третьем триместре беременности, подлежат диспансерному наблюдению в детской поликлинике по месту жительства с определением активности АлАТ сыворотки крови и исследованием на HBsAg в 4-6 месяцев, и с обязательным исследованием сыворотки (плазмы) крови на наличие HBsAg и анти-HBs через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины против гепатита В



# Алгоритм обследования пациента с подозрением на хроническую HBV инфекцию

1

- Серологическое тестирование на наличие HBsAg

2

- Подтверждение виремии (наличие ДНК HBV)
- Серологическое тестирование на наличие anti-HDV

3

- Оценка стадии фиброза и биохимических показателей
- Оценка уровня вирусной нагрузки

4

- Планирование тактики ведения пациента
- Мониторинг ГЦК у лиц с продвинутыми стадиями фиброза

**СанПиН 3.3686-21**





---

# Острый гепатит В

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

# Острый гепатит В

- ✓ **острое инфекционное заболевание**, вызываемое вирусом гепатита В (HBV), с преимущественно парентеральным механизмом передачи, характеризующееся в клинически выраженных случаях симптомами острого поражения печени и интоксикацией (с желтухой и без нее) и **протекающее с выраженным полиморфизмом клинических проявлений болезни и исходов** от выздоровления до возможности развития хронического гепатита В, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

# Классификация заболевания

## По типу:

1. Типичная (манифестная (желтушная))
2. Атипичная:
  - 2.1. Безжелтушная
  - 2.2. Стертая
  - 2.3. Субклиническая (латентная)
  - 2.4. Бессимптомная (инаппарантная)

## По тяжести:

1. Легкая
2. Средней тяжести
3. Тяжелая
4. Фульминантная (молниеносная)

## По длительности течения:

1. Острое циклическое (длительность болезни до 3 мес)
2. Затяжное прогредиентное (длительность болезни до 6 мес)
3. Хроническое (более 6 мес)



# Клиническая картина заболевания

- ✓ **Инкубационный период** — от 1-4 до 6 месяцев, в среднем — 80 дней
- ✓ **Преджелтушный период** — 8-12 дней и более
- ✓ **Симптомы:**
  - ✓ Астеновегетативный (слабость, утомляемость, разбитость)
  - ✓ Диспепсический (снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, горечь во рту, тяжесть и тупые боли в правом подреберье)
  - ✓ Примерно у 20-30% больных — боли в крупных суставах, уртикарная сыпь, реже кожный зуд
  - ✓ В конце увеличивается печень (иногда селезенка), появляются темная моча и ахоличный кал

# Клиническая картина заболевания

- ✓ **Желтушный период** — продолжительность варьирует от нескольких дней до нескольких недель, чаще составляет 2-6 недель
- ✓ С появлением желтухи самочувствие больных не улучшается: нарастает слабость, снижается аппетит вплоть до анорексии, тошнота, сухость и горечь во рту, нередко — головная боль и головокружение, прекращаются артралгии
- ✓ Нарастает желтуха, достигая максимума на 2-3 неделе. Моча становится тёмной, кал — ахоличным

# Этиотропная терапия

Рекомендуется **всем пациентам независимо от тяжести течения** заболевания с диагнозом **острый вирусный гепатит В**.

- ✓ Энтекавир по 0,5 мг 1 раз в сутки или
- ✓ Телбивудин в дозе 600 мг 1 раз в сутки или
- ✓ Тенофавир в дозе 300 мг 1 раз в сутки

Терапия проводится до снижения до неопределяемого уровня HBsAg и сероконверсии, или до снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня



# Хронический гепатит В

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

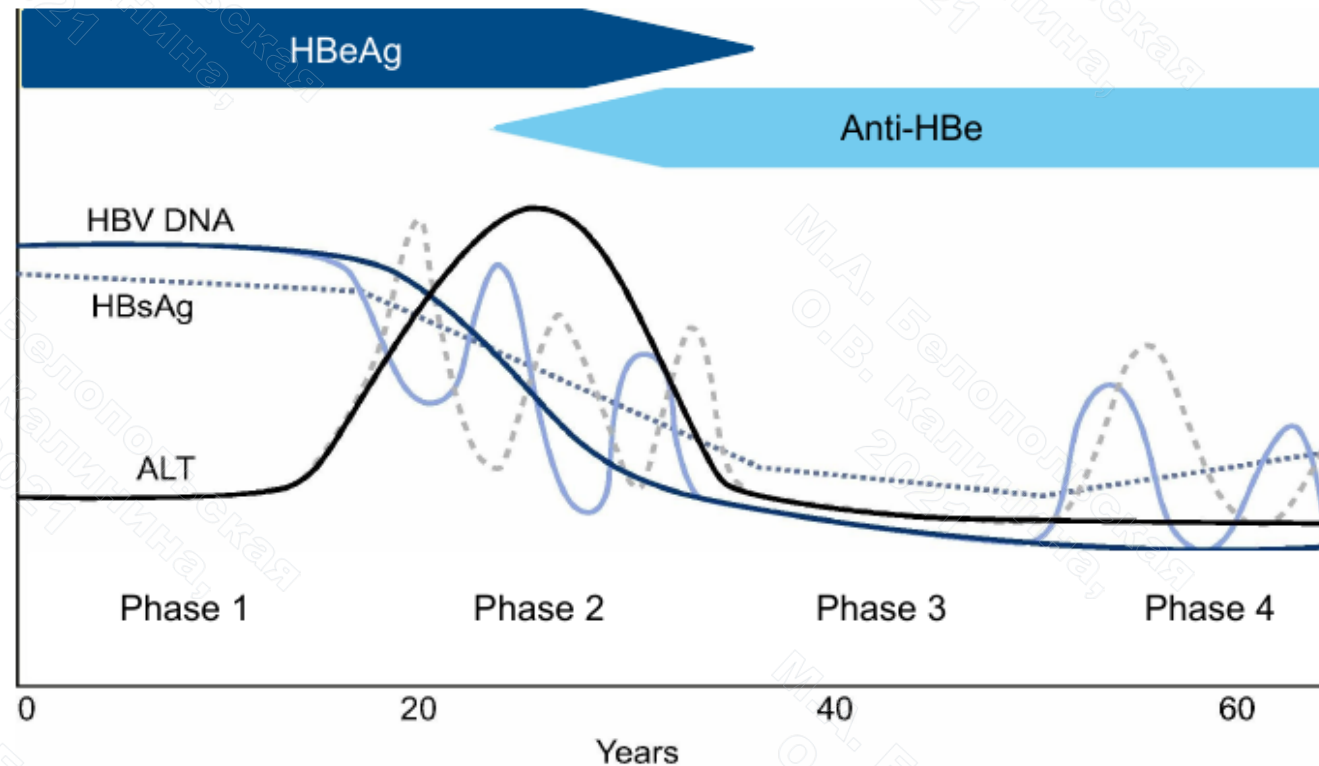
М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

# Фазы хронической HBV-инфекции



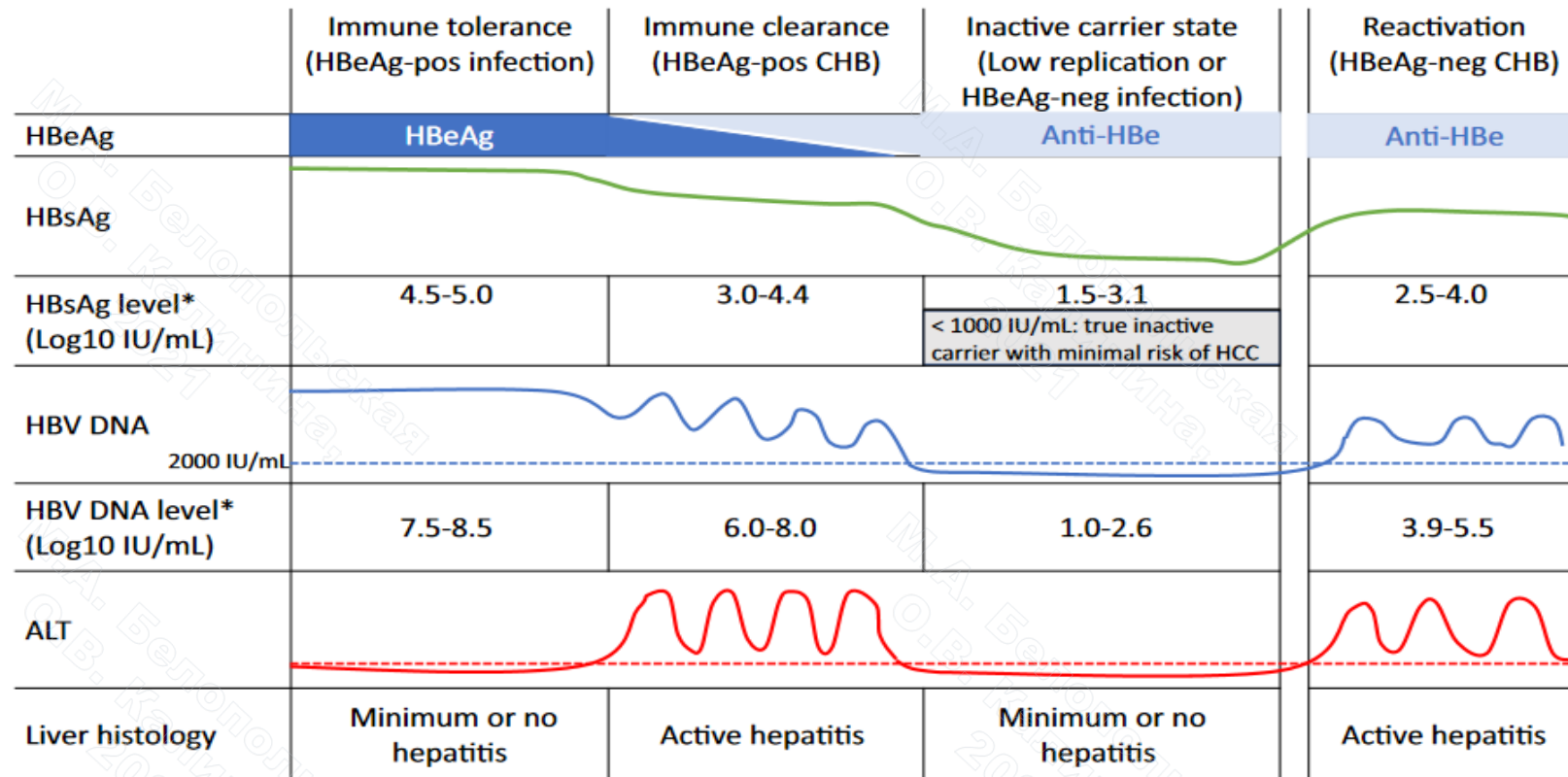
✓ К диагностическим маркерам хронического гепатита В относятся

- HBsAg
- anti-Hbcor
- HBV ДНК

<b>New nomenclature</b> <sup>2</sup>	HBeAg-positive chronic HBV infection	HBeAg-positive chronic hepatitis B	HBeAg-negative chronic HBV infection	HBeAg-negative chronic hepatitis B
--------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------

1. Lok A, et al. J Hepatol 2017;67:847–61;  
2. EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98

# Уровень HBeAg в различные фазы ХГВ



Hong, T.-C., Yang, H.-C., & Kao, J.-H. (2019)

# Уровень HBsAg при естественном течении ХГВ

## ✓ HBeAg-позитивный вариант

- HBsAg >100,000 IU/ml ассоциируется с высокой репликацией (иммунотолерантная фаза)
- HBsAg <25,000 IU/ml — минимальный фиброз (F0-F1 по шкале METAVIR)

## ✓ HBeAg-негативный вариант

- HBsAg <1000 IU/ml и HBV DNA <2000 IU/ml ассоциируется с низким риском ГЦК
- HBsAg <1000 IU/ml и HBV DNA <2000 IU/ml — фаза неактивного носительства (генотип D)
- HBsAg <100 IU/ml — возможна спонтанная элиминация HBsAg

# HBsAg+ пациенты: показания к лечению

APASL 2015	AASLD 2016	EASL 2017	WHO
<p>ДНК HBV &gt; 20 000 МЕ / мл и стойкий уровень АЛТ &gt; 2 ULN или выраженное воспаление / фиброз</p> <p>АЛТ 1-2X ВГН: следует рассмотреть возможность проведения биопсии, если <u>неинвазивные тесты</u> предполагают наличие <b>значительного фиброза</b>, возраст &gt; 35 лет, стойкое повышение АЛТ или наличие в семейном анамнезе ГЦК или цирроза.</p>	<p>АЛТ более 2 ВГН, Наличие фиброза, HBV DNA &gt; 20000 МЕ/мл</p> <p>Взрослые &gt; 40 лет с нормальным уровнем АЛТ и повышенным уровнем ДНК HBV (&gt; 1000000 МЕ / мл) и биопсия печени, показывающая <b>значительное <u>некровоспаление</u> или фиброз</b></p>	<p>ДНК ВГВ &gt; 2000 МЕ / мл, АЛТ &gt; ВГН и / или, по крайней мере, умеренное <u>некровоспаление</u> или фиброз печени</p> <p>Взрослых &gt; 30 лет с нормальным уровнем АЛТ и <b>высоким уровнем ДНК HBV</b> можно лечить независимо от тяжести гистологического поражения печени.</p>	<p>Лечение рекомендуется взрослым с ХГВ, у которых <b>нет клинических признаков цирроза</b>, но в возрасте <b>старше 30 лет</b>, и у которых постоянно <b>аномальные уровни АЛТ</b> и высокий уровень репликации HBV (ДНК HBV &gt; 20000 МЕ), независимо от статуса <u>HBsAg</u></p>



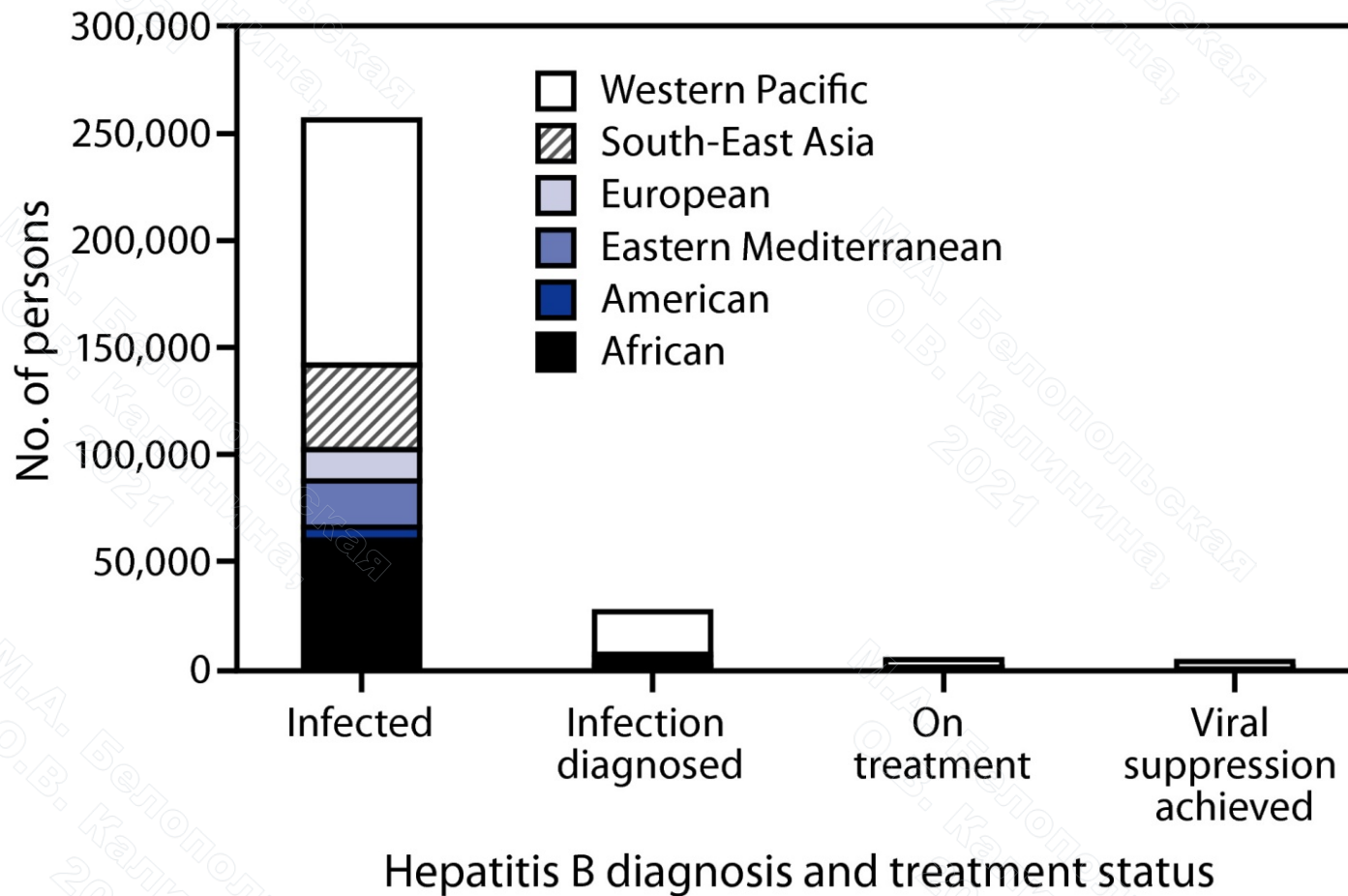
# HBsAg- пациенты: показания к лечению

APASL 2015	AASLD 2016	EASL 2017
<p>ДНК HBV &gt; 2000 МЕ / мл и АЛТ &gt; 2 ВГН или значительное воспаление / фиброз. (B1)</p> <p>АЛТ 1-2X ВГН: следует рассмотреть возможность проведения биопсии, если <u>неинвазивные</u> тесты предполагают наличие значительного фиброза, возраст &gt; 35 лет, стойкое повышение АЛТ или наличие в семейном анамнезе ГЦК или цирроза. Лечить, если воспаление от умеренного до сильного или значительный фиброз</p>	<p>АЛТ &gt; 2 ВГН или свидетельство значительного гистологического заболевания плюс повышенный <u>урвень ДНК HBV</u> выше 2000 МЕ / мл.</p> <p>АЛТ 1-2X ВГН со значительным фиброзом. Стойкая АЛТ &gt; ВГН, но &lt; 2 ВГН с ДНК ВГВ &gt; 2000 МЕ / мл</p>	<p>ДНК ВГВ &gt; 2000 МЕ / мл, АЛТ &gt; ВГН и / или, по крайней мере, <u>умеренное некровоспаление или фиброз печени</u></p>

# Цирроз: показания к лечению

	APASL 2015	AASLD 2016	EASL 2017
Компенсированный цирроз	если ДНК ВГВ > 2000 МЕ / мл, даже если уровень АЛТ в норме	если ДНК ВГВ > 2000 МЕ / мл, независимо от уровня АЛТ	Пациенты с <u>виремией</u> (даже <2000 МЕ / мл) должны получать противовирусную терапию
<u>Декомпенсированный цирроз</u>	Немедленно лечить НА пациентов с детектируемым HBV ДНК	ПВТ на неопределенный срок, независимо от уровня ДНК HBV, <u>HBeAg</u> или уровня АЛТ	Немедленно лечить НА с высоким барьером устойчивости, независимо от уровня репликации HBV

# Лечение ХГВ в мире



Hutin, Y., et al, (2018). Access to treatment for hepatitis B virus infection—worldwide, 2016.

# Цели терапии ХГВ

- ✓ Подавление репликации вируса
- ✓ Уменьшение воспалительного процесса в печени
- ✓ Обратное развитие фиброза
- ✓ Предотвращение развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы

# Выбор терапии — что необходимо учитывать?

- ✓ Безопасность и эффективность
- ✓ Риск развития резистентности
- ✓ Сопутствующие заболевания
- ✓ Сроки лечения
- ✓ Планы по рождению детей

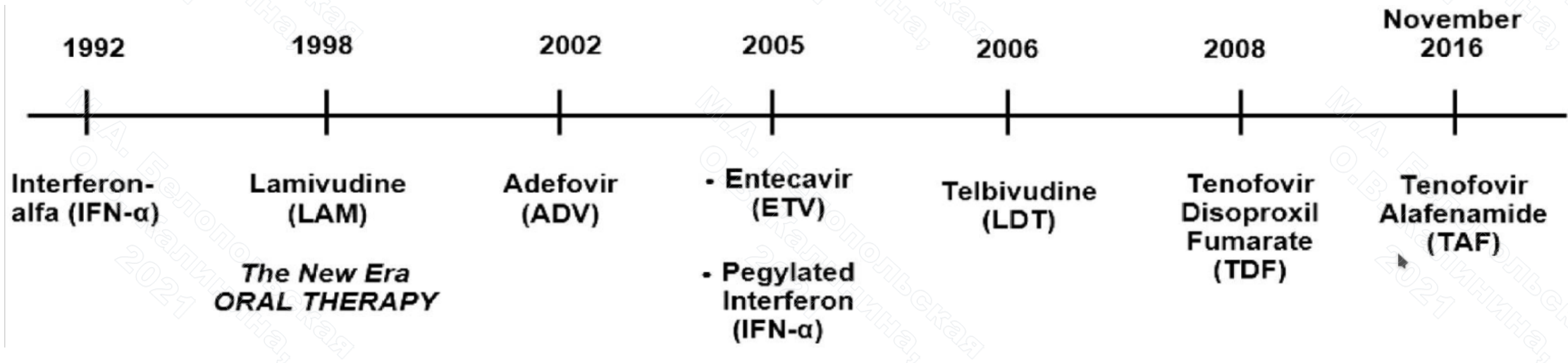
# Терапия ХГВ

## ✓ PEG-IFN

- УВО 30% HBeAg+ пациентов
- УВО 20% HBeAg- пациентов

## ✓ Аналоги нуклеози(ти)дов

- выраженное противовирусное действие
- низкая частота нежелательных явлений
- неопределенная длительность терапии
- формирование резистентных штаммов
- быстрый рецидив после отмены терапии





---

# Российские рекомендации

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

# Показания к началу противовирусной терапии

- ✓ Согласие пациента на проведении противовирусной терапии
- ✓ Наличие фиброза печени: F2 и выше
- ✓ Уровень вирусной нагрузки  $>2000$  МЕ/мл (при наличии цирроза — независимо от уровня вирусной нагрузки)
- ✓ Отрицательный тест на беременность
- ✓ Отсутствие аллергической реакции в анамнезе на введение противовирусных препаратов



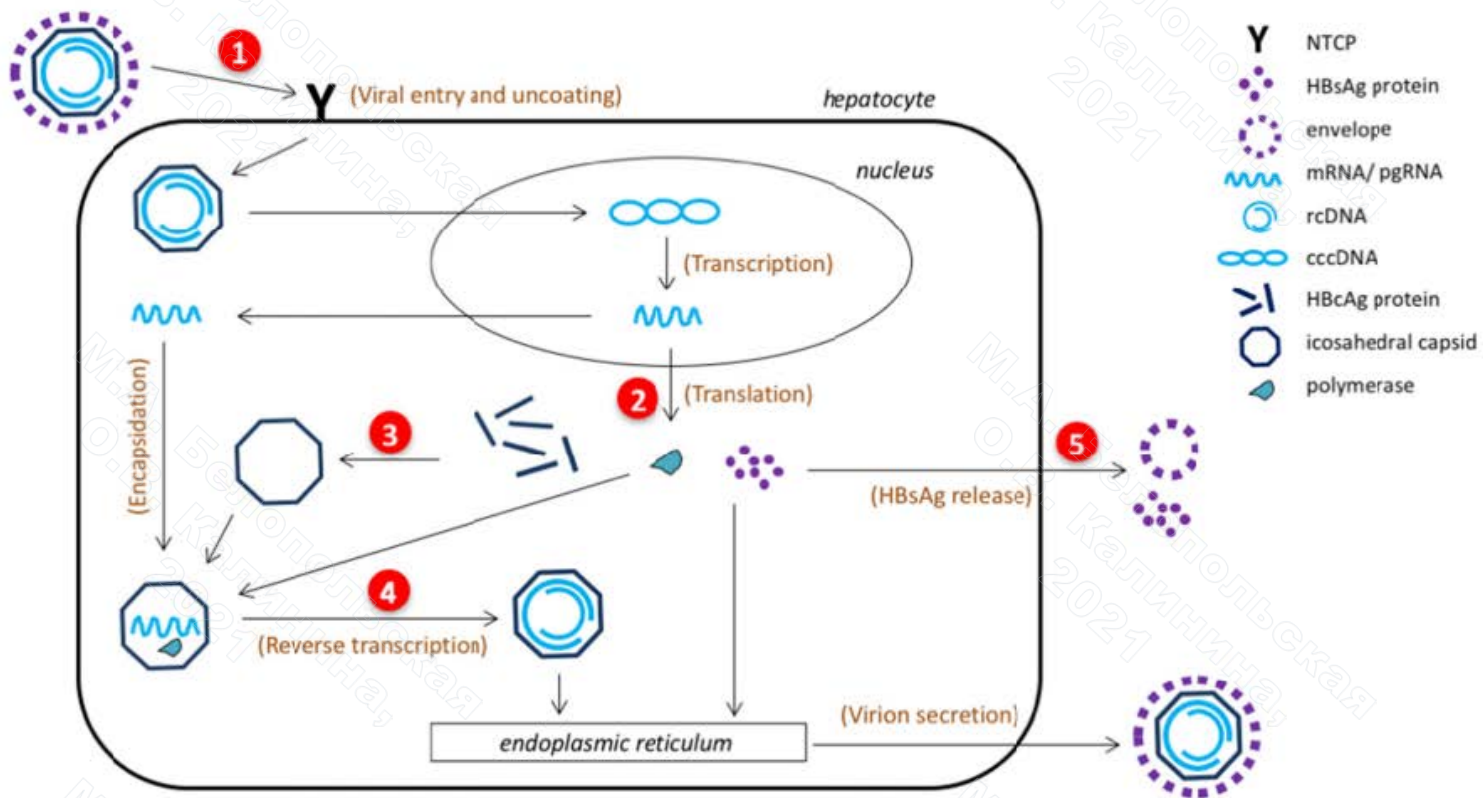
# Показания к началу противовирусной терапии

- ✓ Рекомендовано проведение противовирусной терапии с использованием активных НА с **высоким барьером резистентности** пациентам с ХВГВ **независимо от HBeAg-статуса**, генотипа ВГВ, без цирроза печени или с его наличием, ранее не получавшим лечение для длительной супрессии, профилактики развития осложнений и прогрессирования заболевания
- ✓ Предпочтительные режимы: **тенофовира алафенамид** 25 мг 1 раз в день внутрь, **тенофовира дизопроксила фумарат** 300 мг 1 раз в день внутрь и **энтекавир** 0.5 мг 1 раз в день внутрь в качестве монотерапии; не рекомендованные режимы: ламивудин и телбивудин; длительность терапии — пожизненно, не менее 5 лет

# Показания к началу противовирусной терапии

- ✓ Рекомендовано проводить лечение с использованием пролонгированных интерферонов пациентам с ХВГВ HBeAg-положительным, с ВГВ генотипа А, без цирроза печени, ранее не получавшим ПВТ в течение 48 недель для длительной супрессии, профилактики развития осложнений и прогрессирования заболевания:
  - пэгинтерферон альфа-2а 180 мкг 1 раз в неделю п/к в течение 48 недель
  - пэгинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 48 недель
  - цепэгинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю п/к течение 48 недель


# Новые подходы к терапии ХГВ



Mechanism of virus-directed agents

- 1 Inhibition of viral entry via NTCP (e.g. Myrcludex-B)
- 2 Interference of mRNA at post-transcriptional level in cytoplasm (e.g. ARO-HBV, ARB-1457, GSK 3228836, RO7062931)
- 3 Core protein allosteric modulation (e.g. GLS4, NVR3-778, ABI-H0731, RO7049389, AB-506)
- 4 Inhibition of DNA polymerase (e.g. entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide)
- 5 Inhibiting the release or neutralization of HBsAg (e.g. REP 2139, GC 1102)

cccDNA: covalently closed circular DNA, CTD: C-terminal domain, HBCAg: HBV core antigen, HBcrAg: HBV core-related antigen, HBeAg: HBV e antigen, HBsAg: HBV surface antigen, mRNA: messenger RNA, NTCP: sodium taurocholate co-transporting polypeptide, p22cr truncated 22kDa precore protein, pgRNA: pre-genomic RNA, rcDNA: relaxed circular DNA

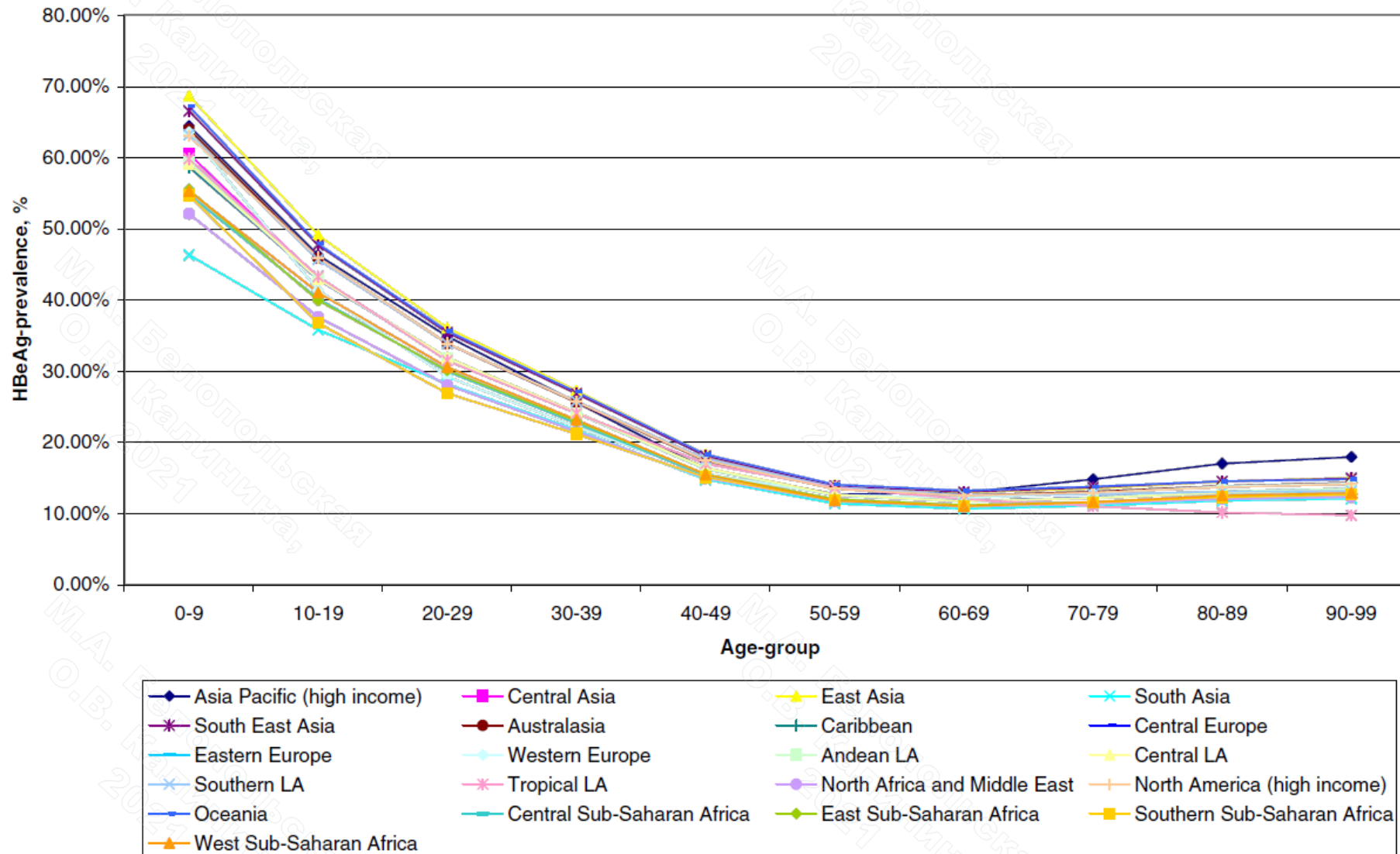


# Хронический гепатит В и беременность

# Вертикальная передача HIV-инфекции

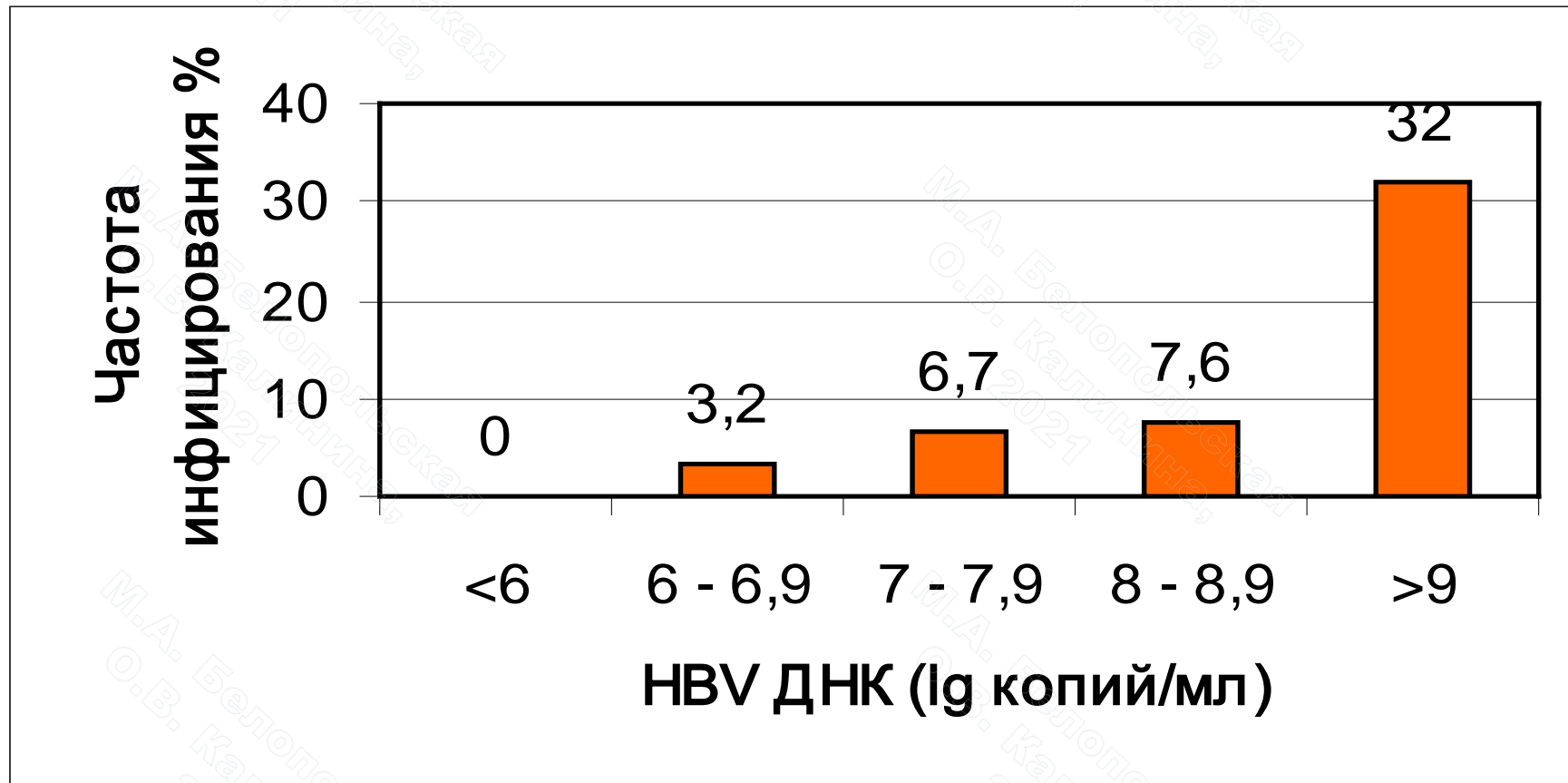
- ✓ Ежегодно происходит 4-5 млн случаев вертикальной передачи инфекции (Thio, C. L., 2015)
  - пренатально (внутриутробно или трансплацентарно)
  - интранатально (во время родов)
  - постнатально (во время ухода за детьми или через грудное молоко)
  - наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов

# HBsAg у HBsAg-позитивных женщин

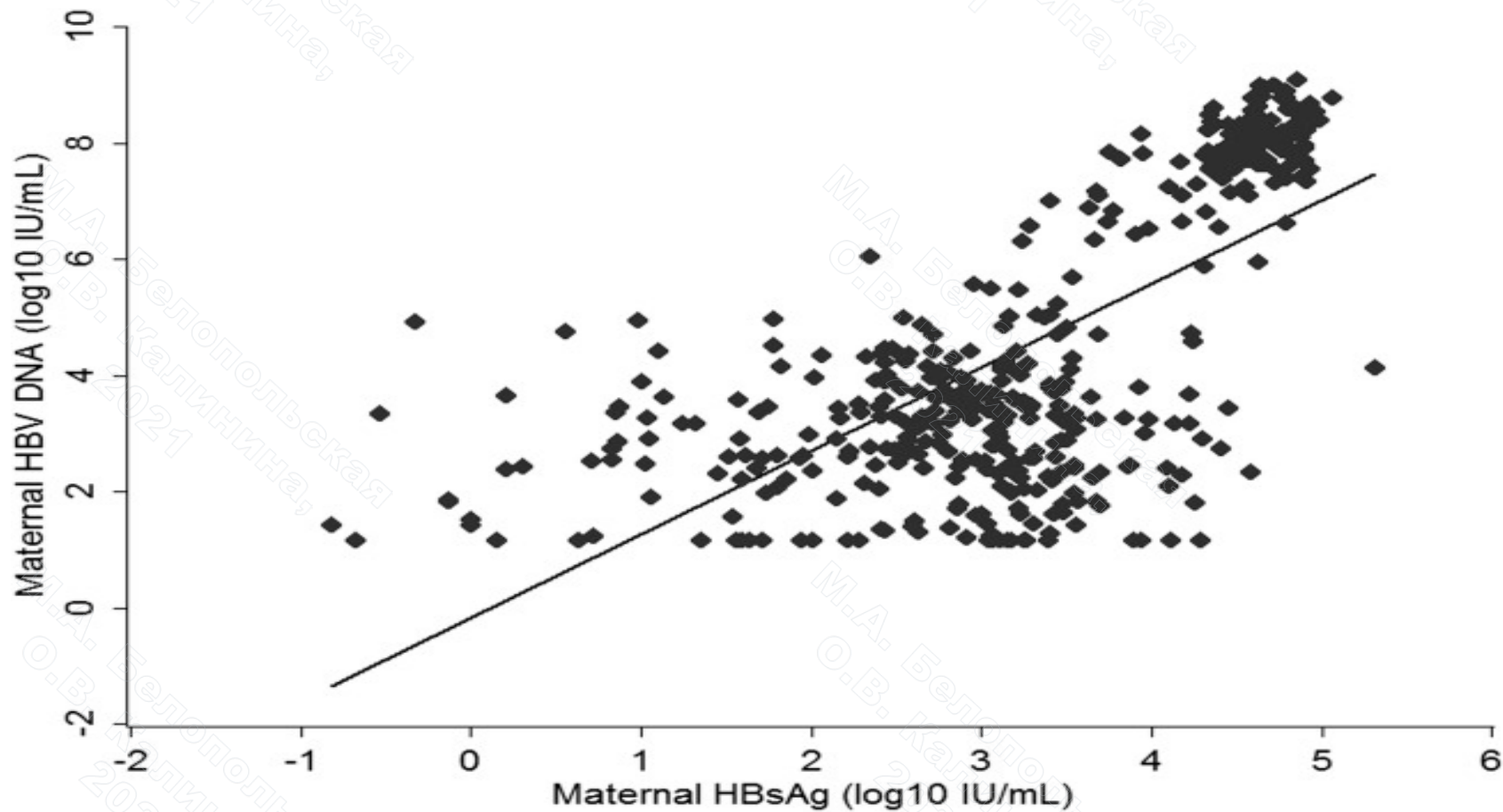


Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012 Mar 9;30(12):2212-9.

# Уровень вирусной нагрузки и риск вертикальной передачи



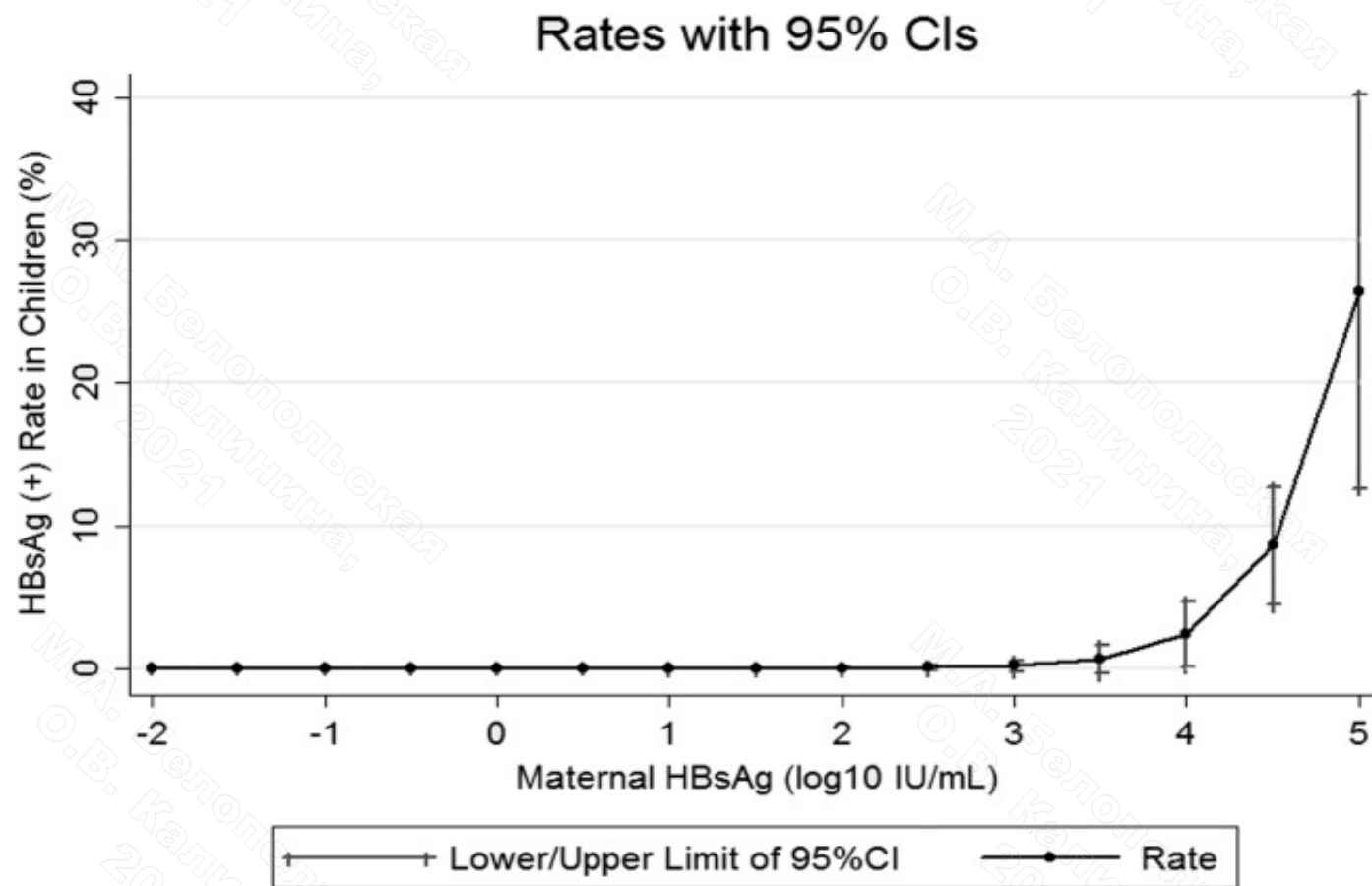
# Уровень HBsAg и вирусная нагрузка у беременных



Wen WH, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. Hepatology. 2016 Nov;64(5):1451-1461.

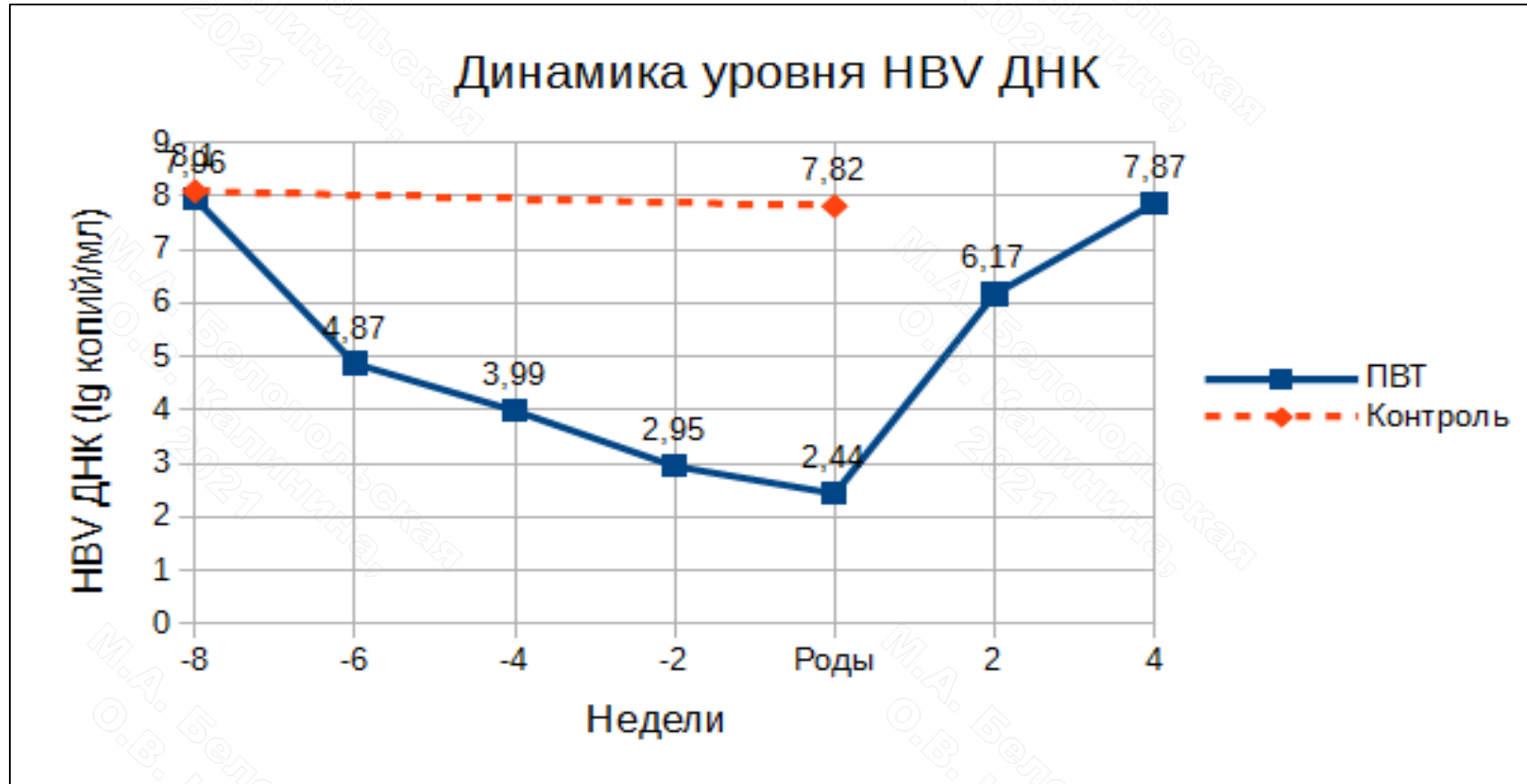


# Уровень HBsAg и риск вертикальной передачи



Wen WH, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. Hepatology. 2016 Nov;64(5):1451-1461.

# ПВТ во время беременности



Han GR, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2011 Dec;55(6):1215-21.

# Рекомендации EASL 2017

- ✓ Женщинам детородного возраста **без выраженного фиброза**, которые планируют беременность в ближайшем будущем, следует **отложить терапию** до рождения ребенка (уровень доказательности II-2, степень убедительности рекомендации 2)
- ✓ Беременным с ХГВ и **выраженным фиброзом** или циррозом рекомендуется терапия с применением **тенофовира** (уровень доказательности II-2, степень убедительности рекомендации 1)
- ✓ Беременным женщинам, уже **получающим лечение** с использованием нуклеотидных аналогов, **тенофовир** следует **продолжить**, а **энтекавир** или **другой аналог нуклеотидов** следует **заменить на тенофовир** (уровень доказательности II-2, степень убедительности рекомендации 1)

# Рекомендации EASL 2017

- ✓ У всех беременных женщин с высоким уровнем ДНК HBV (> 200 000 МЕ/мл) и/или уровнем HBsAg > 4log<sub>10</sub> МЕ/мл противовирусная профилактика с применением тенофовира должна начинаться на 24-28 неделе беременности и продолжаться до 12 недель после родов (уровень доказательности 1, степень убедительности рекомендации 1)
- ✓ Грудное вскармливание не противопоказано HBsAg-положительным женщинам, не получающим лечения или во время лечения или профилактики на основе тенофовира (уровень доказательности III, степень убедительности рекомендации 2)



# HBV-инфекция у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией

- ✓ HBsAg (+) — кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня HBV-ДНК. Они должны получать нуклеозидные аналоги в качестве упреждающей терапии **на всем протяжении курса** терапии (вне зависимости от уровня HBV-ДНК) **и в течение 12 мес. после прекращения терапии.**
- ✓ Пациентам с высоким уровнем HBV-ДНК и/или тем, кому планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, то есть **энтекавир** (0,5 мг/сут) или **тенофовир** (300 мг/сут).

# HBV-инфекция и иммуносупрессия

- ✓ HBsAg-отрицательные пациенты с положительными **анти-HBcore-антителами** должны быть протестированы на уровень HBV-ДНК. HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с **определяемой сывороточной HBV-ДНК** следует лечить так же, как и HBsAg-позитивных пациентов.
- ✓ У HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с неопределяемым уровнем HBV-ДНК, независимо от статуса по анти-HBs, получающих химио- и/или иммуносупрессивную терапию, должны **мониторироваться уровни АЛТ и HBV-ДНК**; терапия показана при подтверждении реактивации ХГВ до повышения АЛТ.



---

# ХГВ и ХГД

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

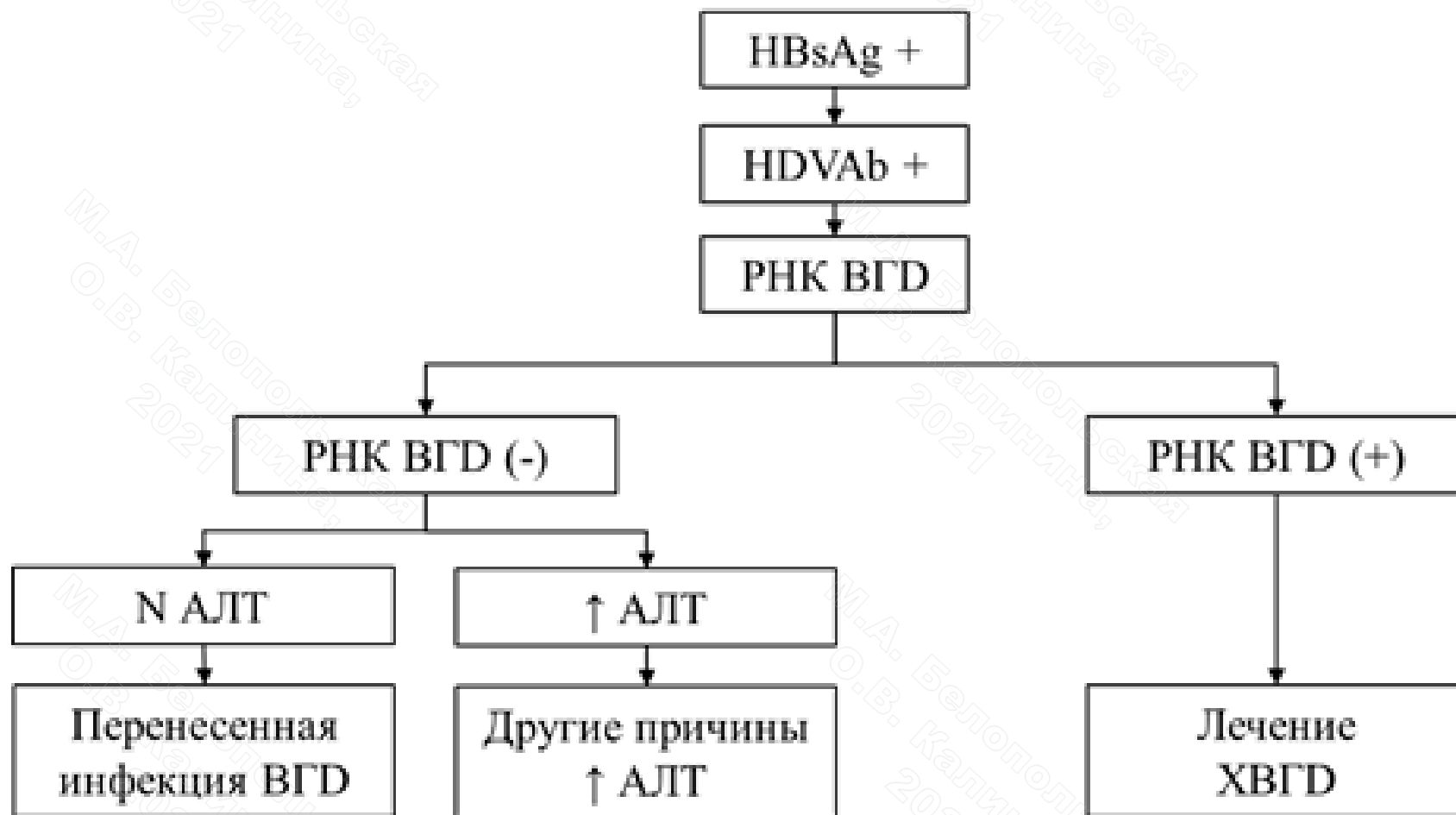


# Хронический гепатит D

Наиболее тяжёлая форма хронического вирусного гепатита, угрожающая жизни пациентов, характеризуется преимущественно быстро прогрессирующим течением


- ✓ **Быстрое развитие цирроза печени** (у 15% пациентов в течение 1-2 лет, у 70% пациентов — в течение 5-10 лет)
- ✓ Более высокий по сравнению с ХВГВ **риск развития гепатоцеллюлярной карциномы** (в 3-6 раз), трансплантации печени (в 2 раза), смерти (в 2 раза)
- ✓ Большая часть пациентов с ХВГD имеют постоянно **повышенную активность аминотрансфераз** в крови.
- ✓ Значительно реже — мягкое течение ХВГD, с медленным прогрессированием

# Показания к терапии



# Противовирусная терапия





# Гепатоцеллюлярная карцинома

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

# Факторы, повышающие риск развития цирроза печени и / или ГЦК

- ✓ Длительная фаза иммунной активации (> 2 лет)
- ✓ Высокий уровень ДНК HBV
- ✓ Старший возраст (редко до 40 лет)
- ✓ Сопутствующая инфекция HCV, HDV или ВИЧ
- ✓ Иммуносупрессия
- ✓ Потребление алкоголя
- ✓ Мужской пол
- ✓ Курение
- ✓ Генотип ВГВ С (по сравнению с В)
- ✓ Диетический афлатоксин
- ✓ Африканское или азиатское происхождение
- ✓ Сахарный диабет и метаболический синдром
- ✓ ГЦК у близких родственников

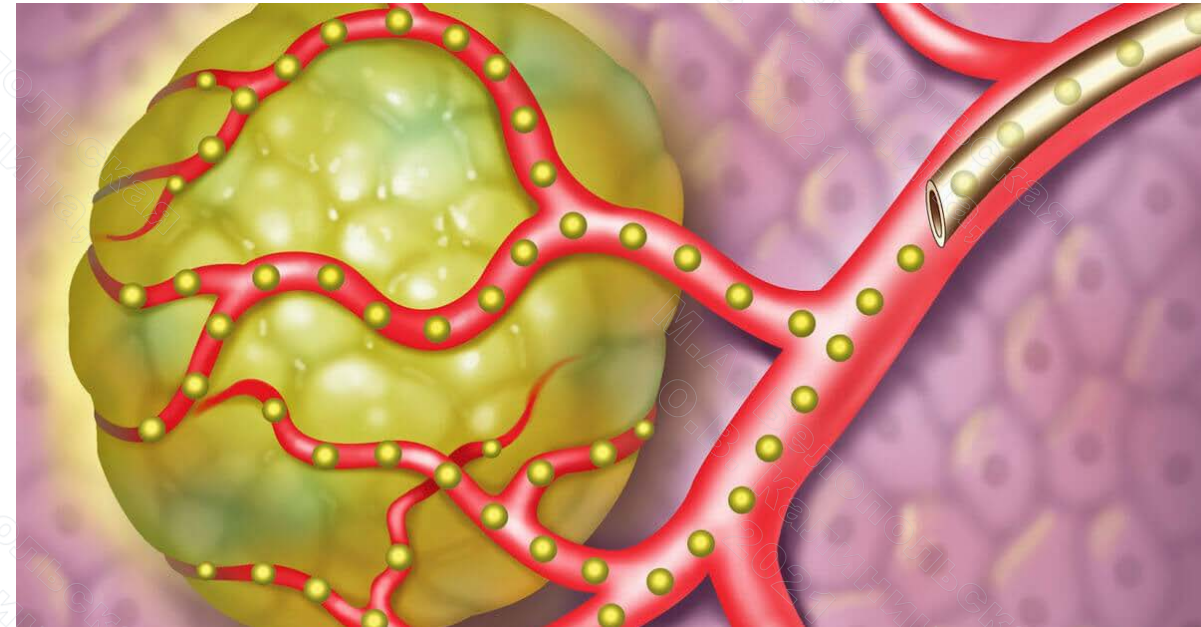
# Риск развития ГЦК

- ✓ На стадии цирроза — приблизительно 1-5% в год
- ✓ Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК — 33%



# ГЦК — виды лечения

- ✓ **Радикальное лечение**
  - ✓ Резекция
  - ✓ Абляция
  - ✓ Трансплантация
- ✓ **Паллиативное лечение**
  - ✓ Трансартерияльная химиоэмболизация
  - ✓ Сорафиниб





---

# Вакцинопрофилактика гепатита В



# Вакцины против HBV, зарегистрированные в России

Название	Производитель
Вакцина гепатита В <u>«Комбиотех»</u>	«НПК <u>«Комбиотех»</u> , Россия
<u>Регевак В</u>	ЗАО <u>«Биннофарм»</u> , ЗАО «Медико-технологический холдинг», Россия
<u>Эбербиовак НВ</u>	Центр генной инженерии и биотехнологии, Куба
Вакцина гепатита В рекомбинантная ( <u>рДНК</u> )	Серум <u>инститют оф Индия Лтд.</u> Индия
<u>Эувакс В</u>	« <u>ЭлДжи Лайф Саенсес Лтд.</u> », Корея
<u>Энджерикс В</u>	ЗАО <u>«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз»</u> , Бельгия

- ✓ 1982 г — первые вакцины
- ✓ 1986 г — **рекомбинантные** (S или preS/S белок)
- ✓ 21 век — **рекомбинантные** (S или preS1/preS2S белок)

# Схемы вакцинации против HBV

- ✓ Стандартная 0-1-6 мес.
- ✓ После контакта 0-1-2 мес.
- ✓ Экстренная схема вакцинации 0-7-21 день
- ✓ Четырехкратное введение по схеме 0-1-2-6 мес.  
рекомендуется пациентам отделений гемодиализа

## СанПиН 3.3686-21

- ежегодное обследование медицинских работников с определением концентрации анти-HBs
- вакцинация одной дозой вакцины против гепатита В медицинских работников, у которых концентрация анти-HBs менее 10 мМЕ/мл



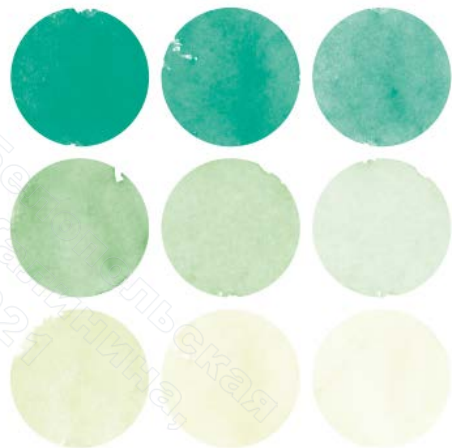
# Цели ВОЗ



июнь 2016 г.

ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ СЕКТОРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО  
ВИРУСНОМУ ГЕПАТИТУ  
2016-2021

НА ПУТИ К ЛИКВИДАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА



	2015	2020	2030
<b>Охват вакцинацией ВГВ</b>	81%	90%	90%
<b>Вакцинация новорожденных</b>	38%	50%	90%
<b>Лечение ХГВ</b>	<1%	5 млн	80%
<b>Лечение ХГС</b>	<1%	3 млн	80%

*Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030.  
World Health Organization (2016)*

*Спасибо за внимание!*