



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)

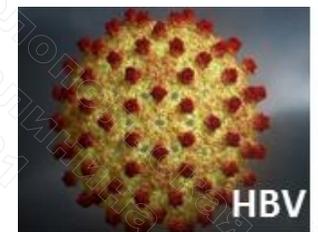
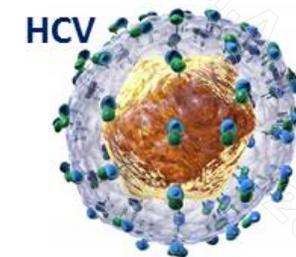
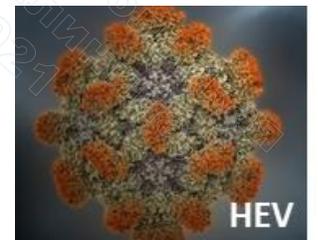
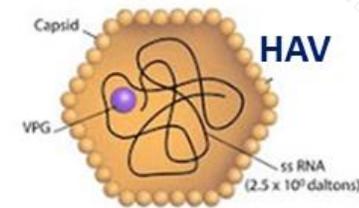
Hepatitis E (HEV) Hepeviridae (Balajan M.C. et al., 1981)

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

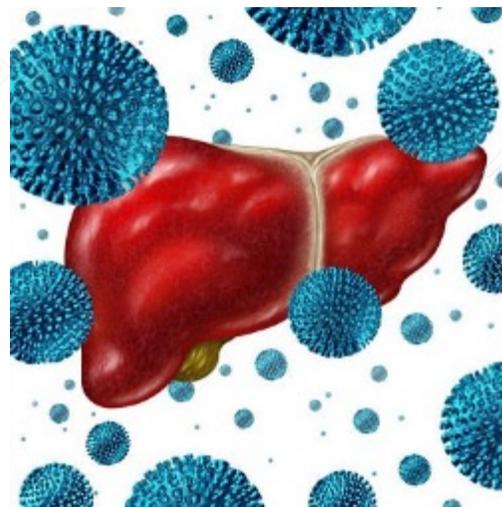
TTV Parvoviridae (Nishizawa T. et al., 1997)

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

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

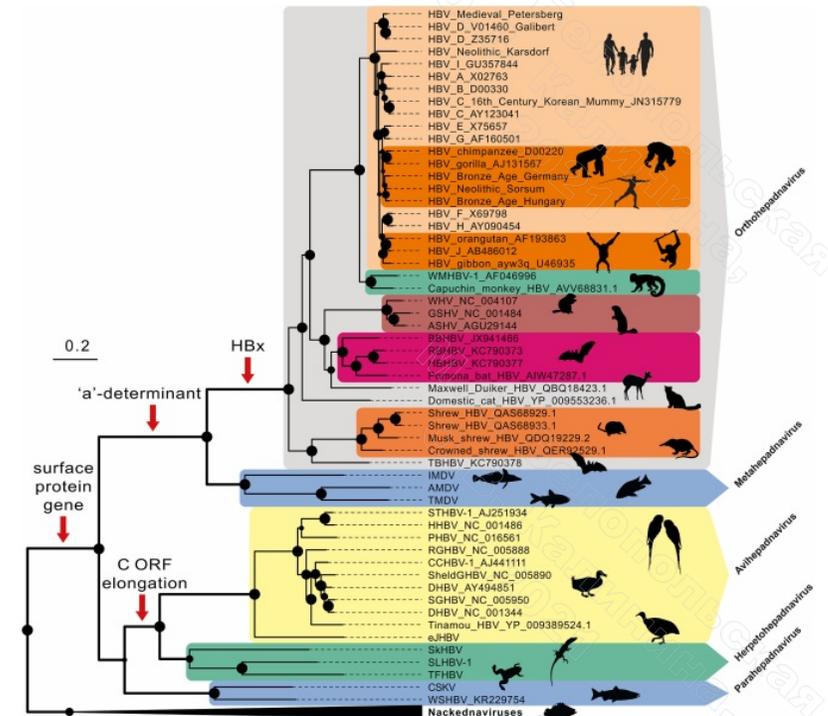


# Вирус гепатита В



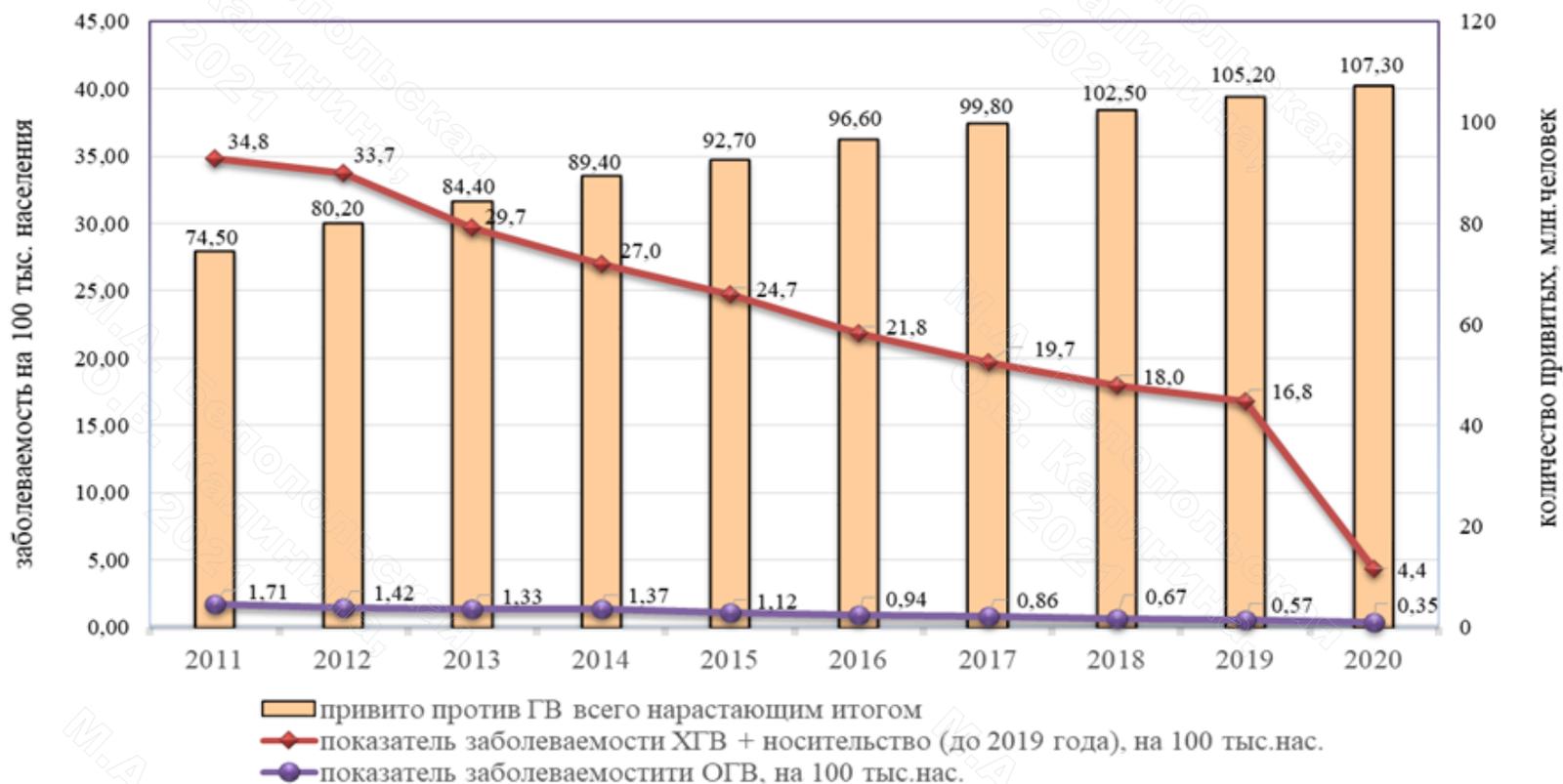
# Hepatitis B virus

- ✓ 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)



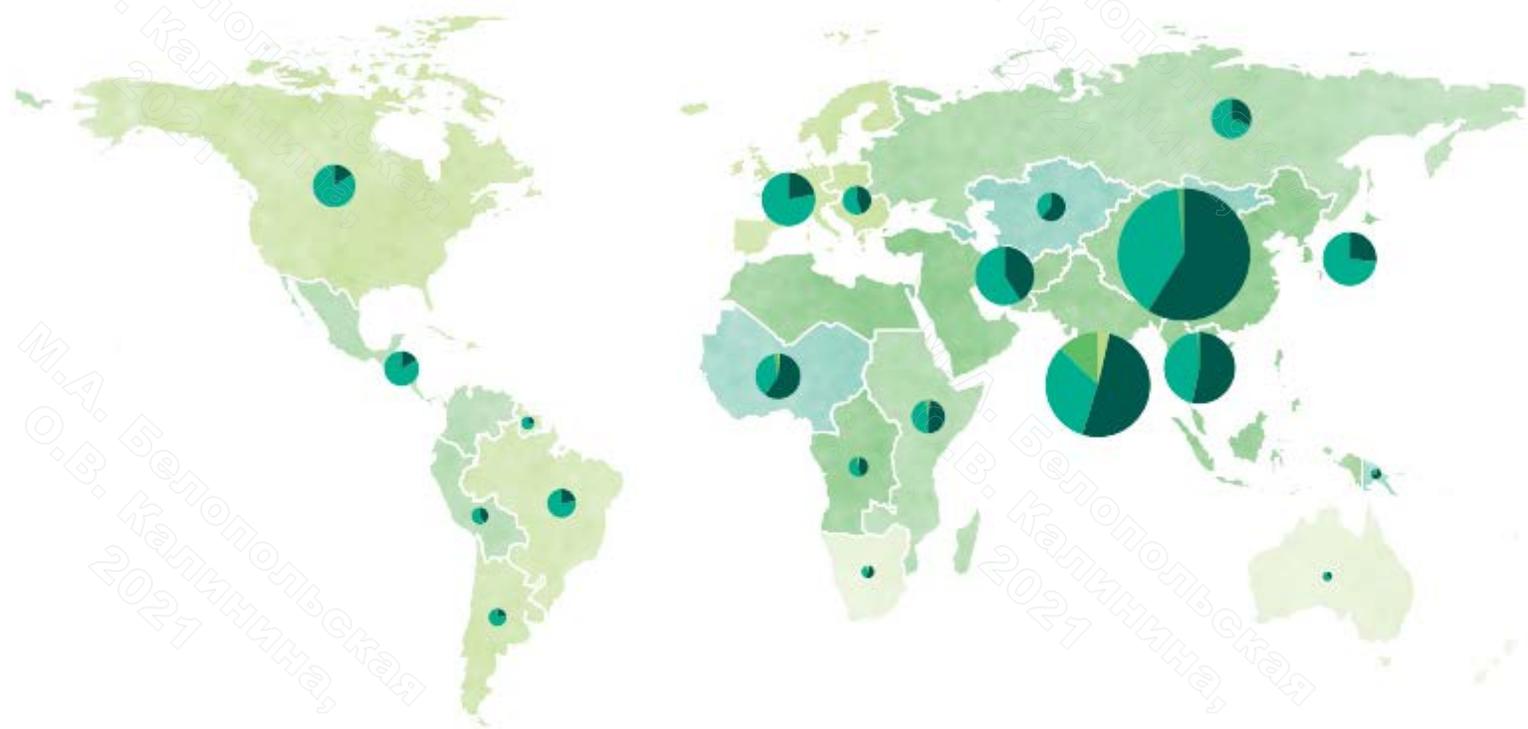
Glebe D, et al. Antiviral Res. 2021 Feb;186:104973. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104973.

# Заболееваемость 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)

- <10
- 10 - 14.9
- 15 - 22.49
- 22.5 - 33.49
- 33.5 +

PROPORTION ATTRIBUTABLE TO EACH VIRUS

- The area of each pie is proportional to the number of hepatitis-attributable deaths in that region: each wedge represents the proportion of those deaths attributable to a given virus.
- Hepatitis A
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
  - Hepatitis E

<https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>

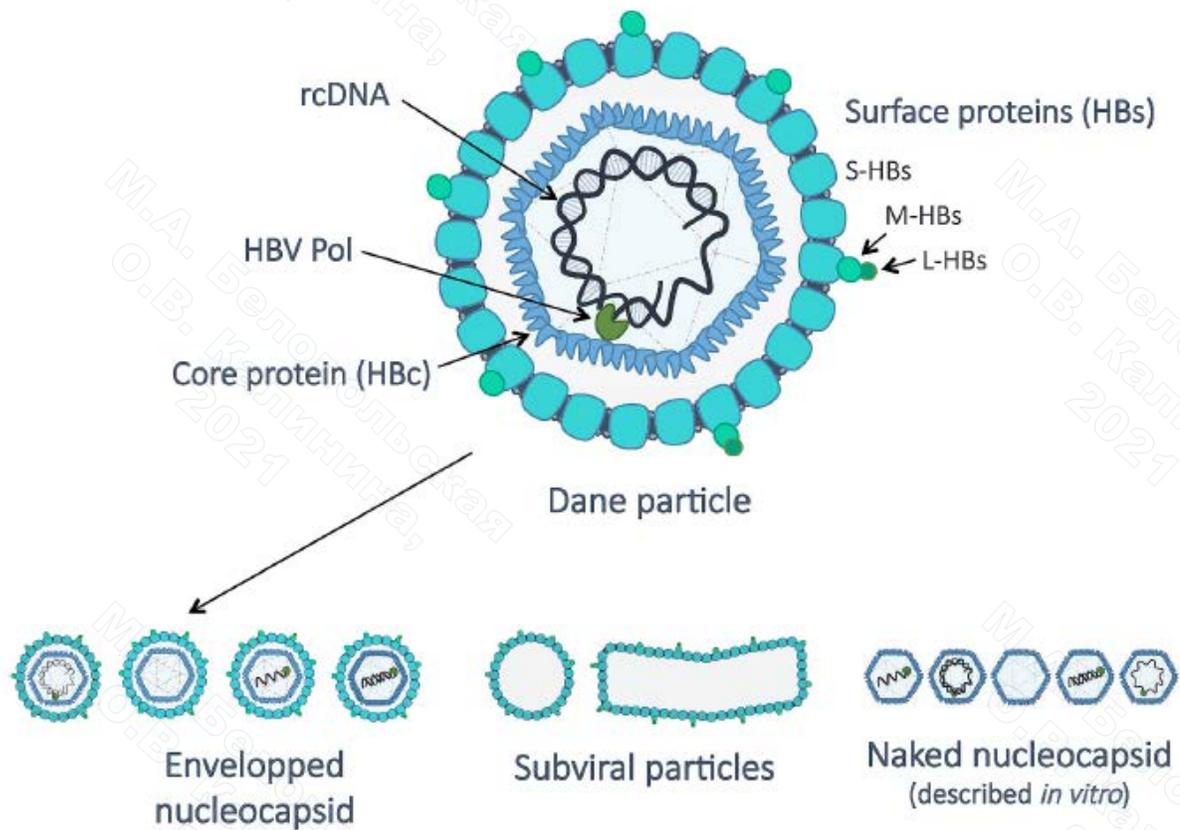
# Пути передачи вируса гепатита В

## ✓ 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

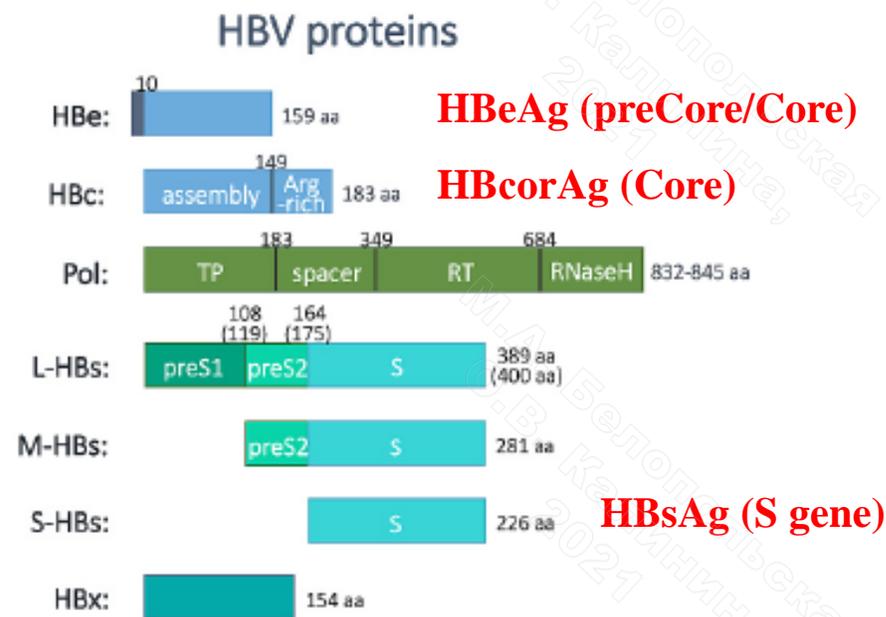
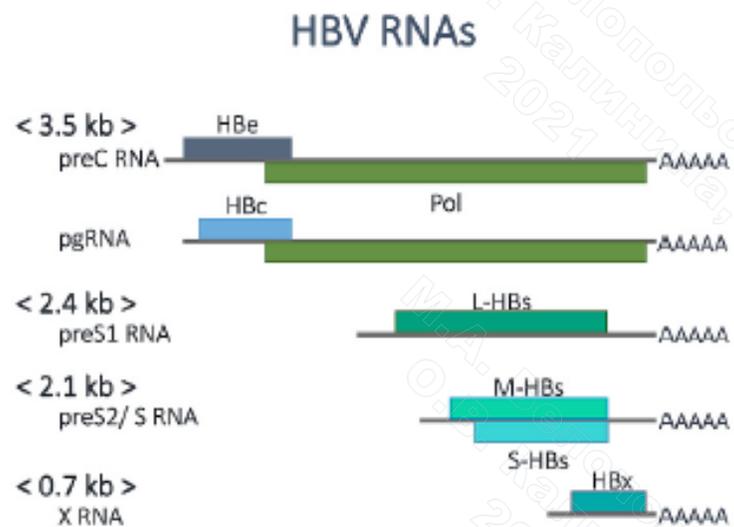
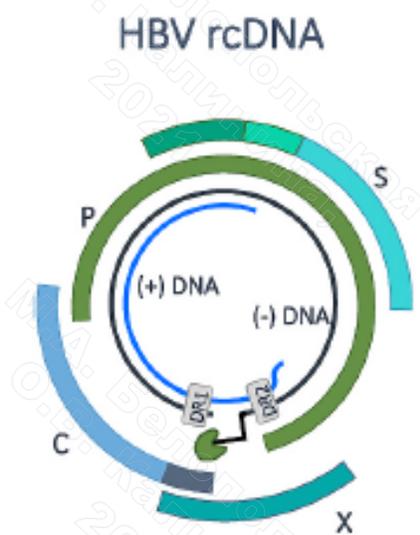
# Hepatitis B virus



- ✓ 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

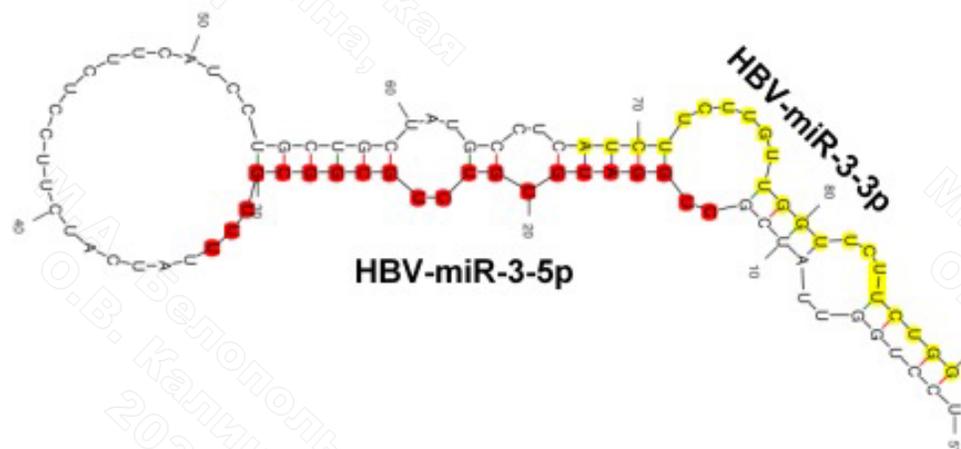
- ✓ Геном HBV длиной 3200 пар оснований представлен кольцевой dsDNA с одноцепочечным коротким разрывом
- ✓ Кодировать 7 вирусных белков



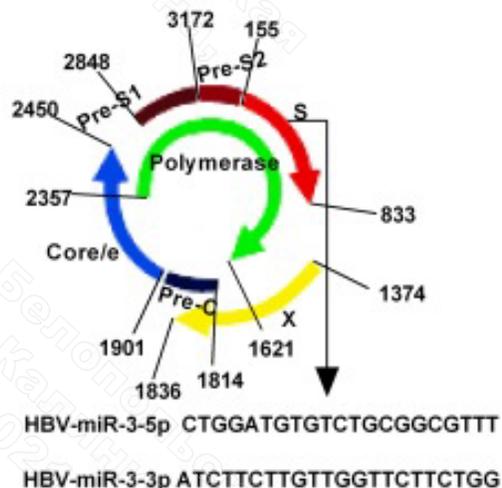
Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Res. 2020 Oct;182:104925. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104925. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866519.

# Hepatitis B virus

Б



HBV Genome ORFs



С

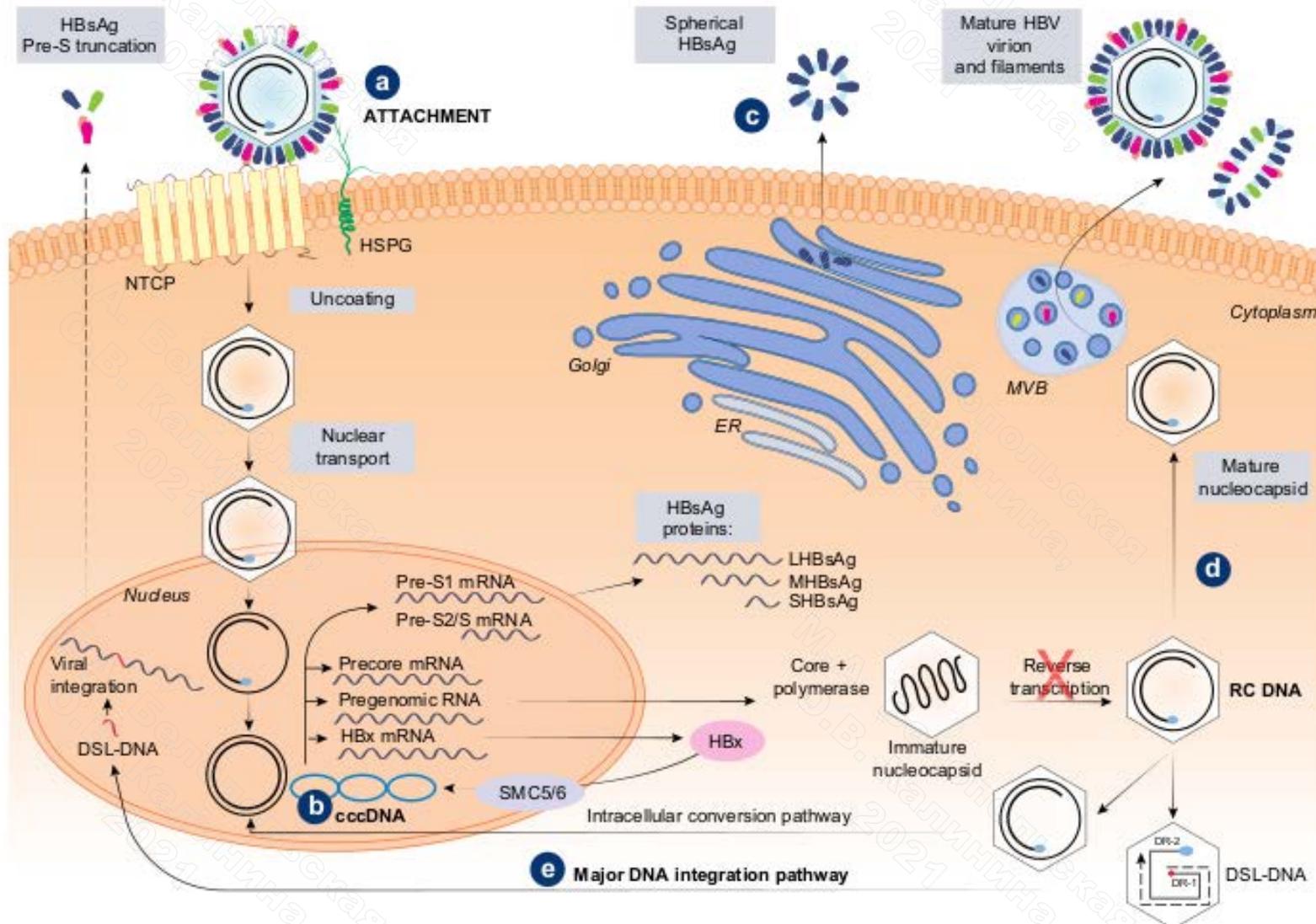
	HBV-miR-3-5p	HBV-miR-3-3p	Accession No.
adw	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTGCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTGGTTCTTCTGGA	M54923.1
A	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATATTCCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCTC	ATCTTCTTATTGGTTCTTCTGGA	AP007263.1
B	TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTATCATCTTCCTCTGCATCCTGCTGCT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

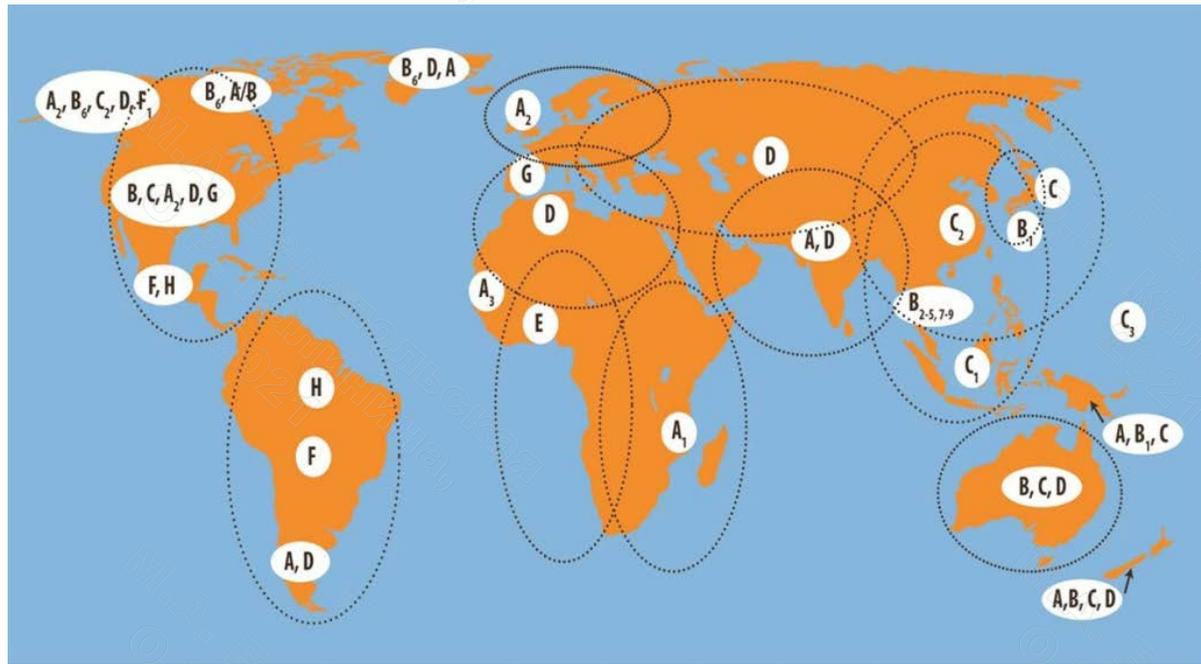
# Hepatitis B virus

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

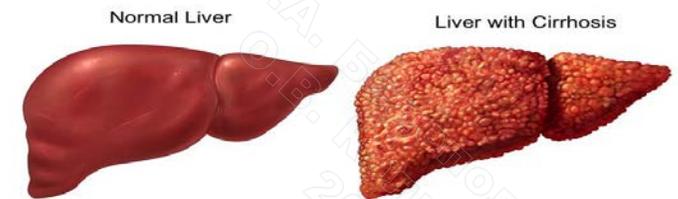
- ✓ **9 Subtypes** (HBsAg subtypes)  
Общая а-детерминанта, d/y и w/r, q-детерминанты  
*ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, q-adrq+, adrq-*
- ✓ **8 генотипов** **A, B, C, D, E, G, H, (I, J)**
- ✓ Субгенотипы (A, B, C, D, F, I)  
A1, A2, ...B1, B2 ....

# 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

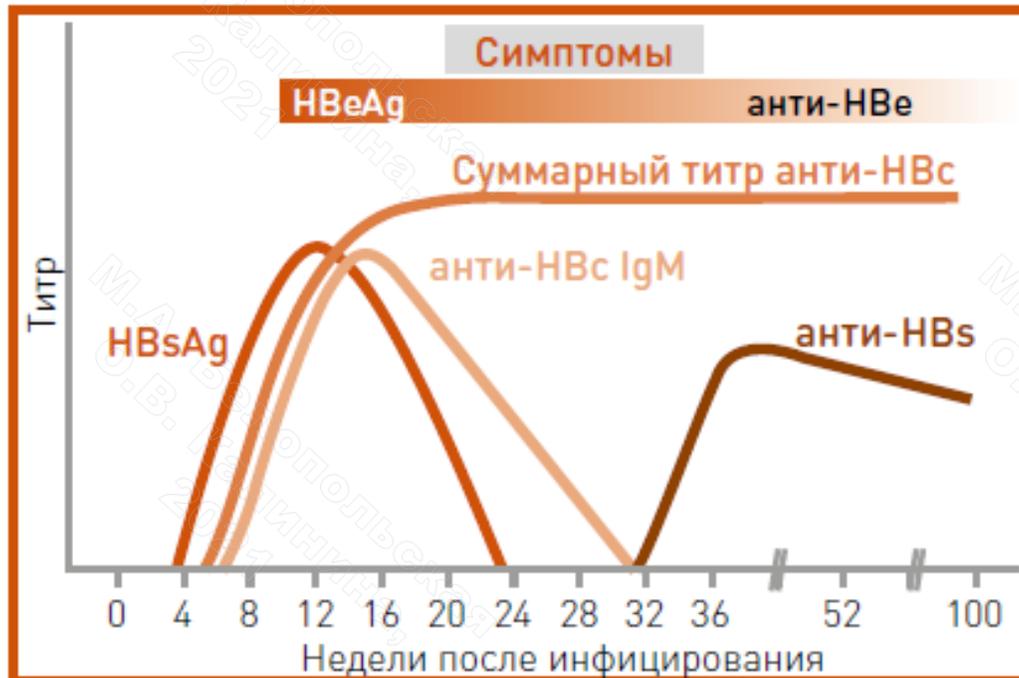
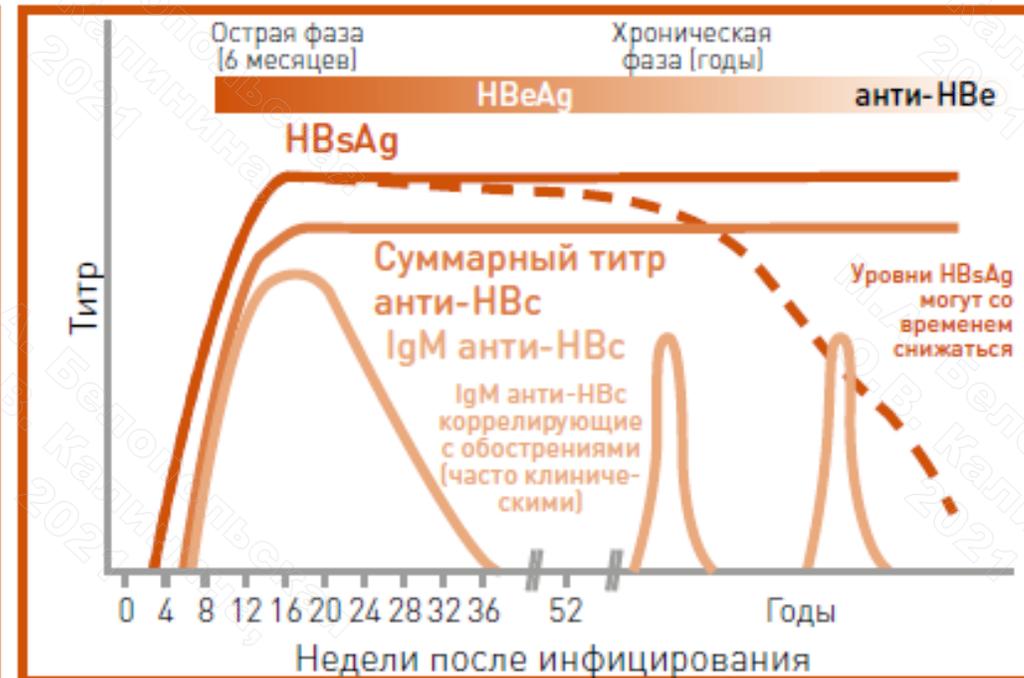
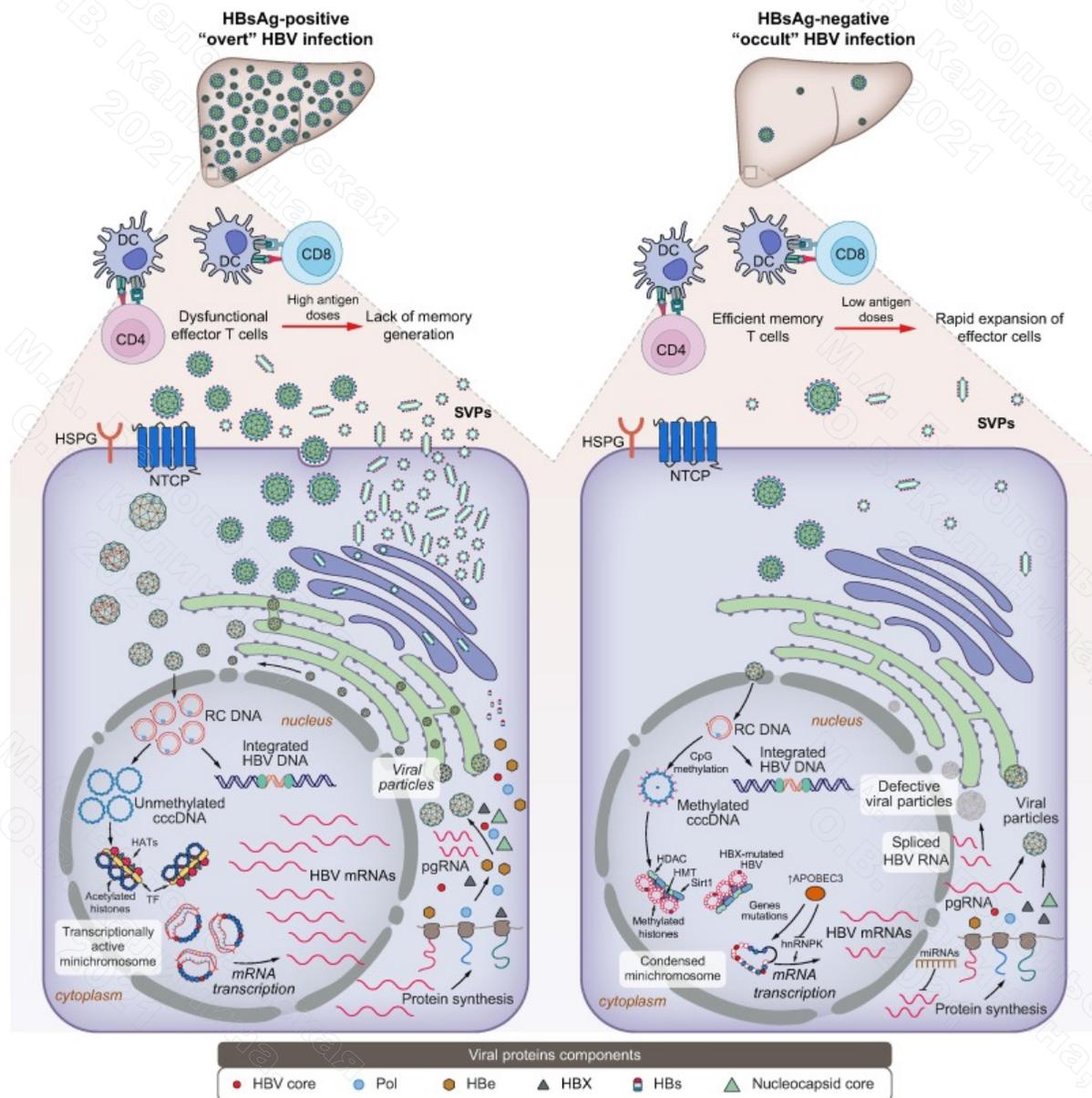


РИСУНОК 4.3. Хроническая ВГВ-инфекция



# Оккультный гепатит В



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

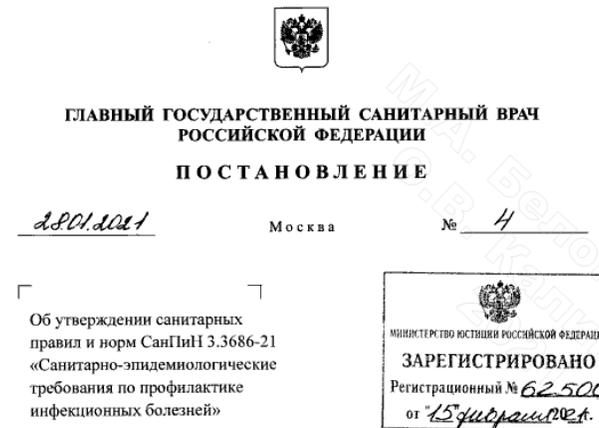
- ✓ серопозитивный при наличии анти-HBcorAb / анти-HBsAb
- ✓ серонегативный антитела не выявляются



# 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

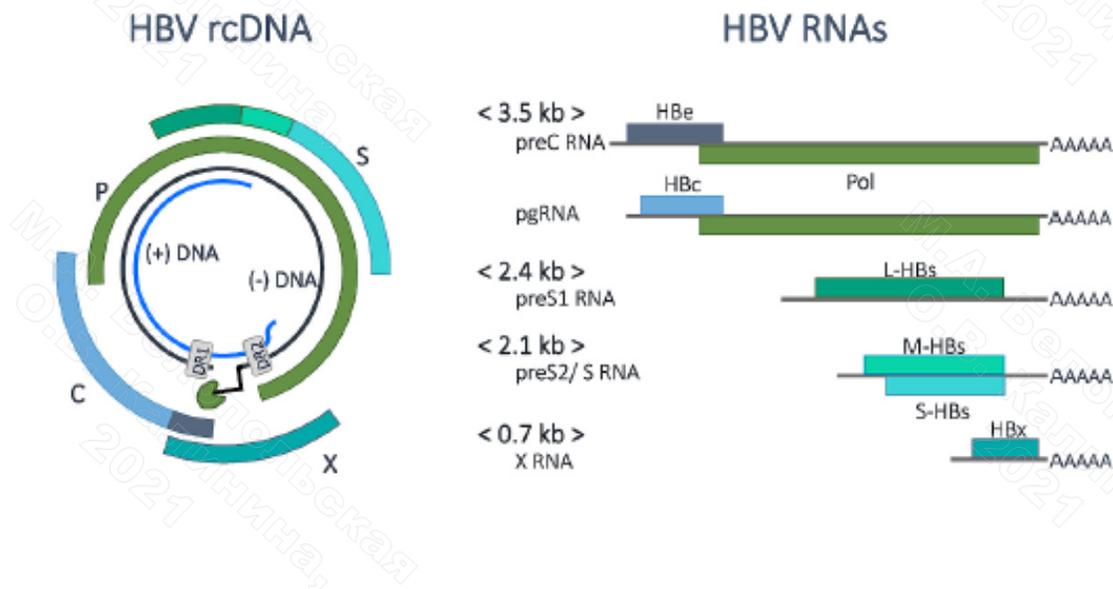
✓ anti-HBc

✓ anti-HBc (IgM)

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

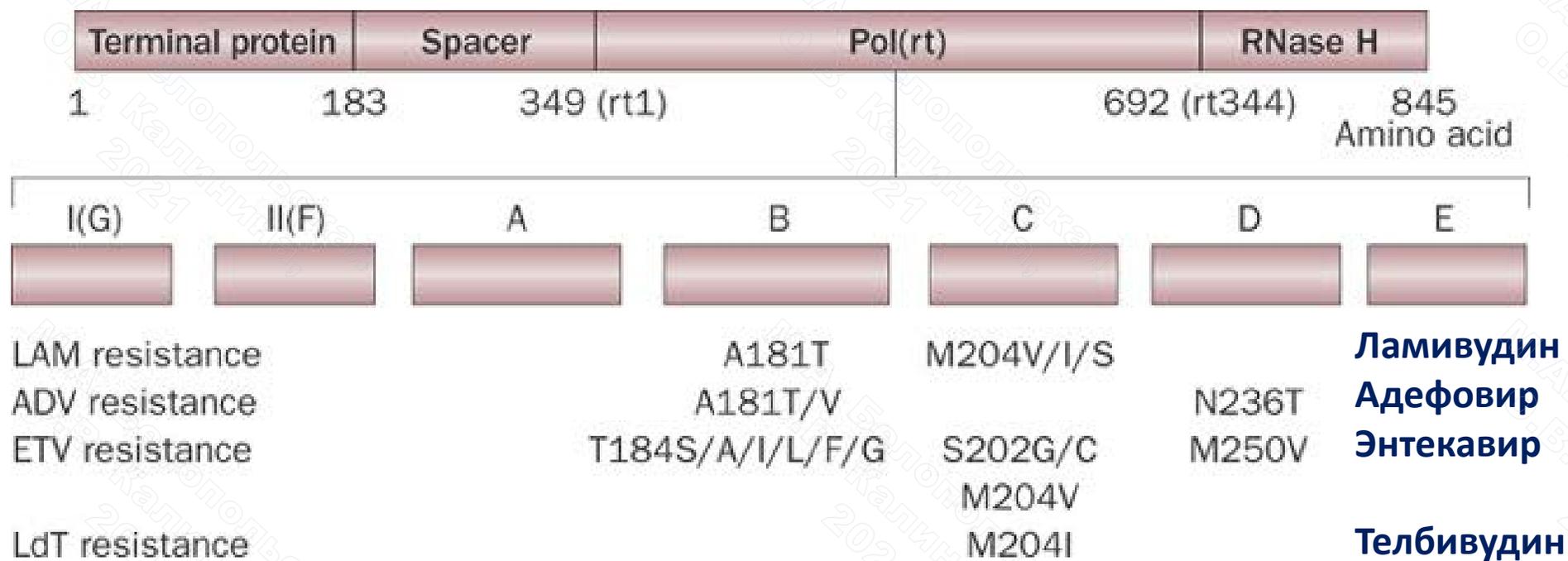
# Молекулярно-генетические методы диагностики HBV

- ПЦР в режиме реального времени
- Секвенирование по Сенгеру



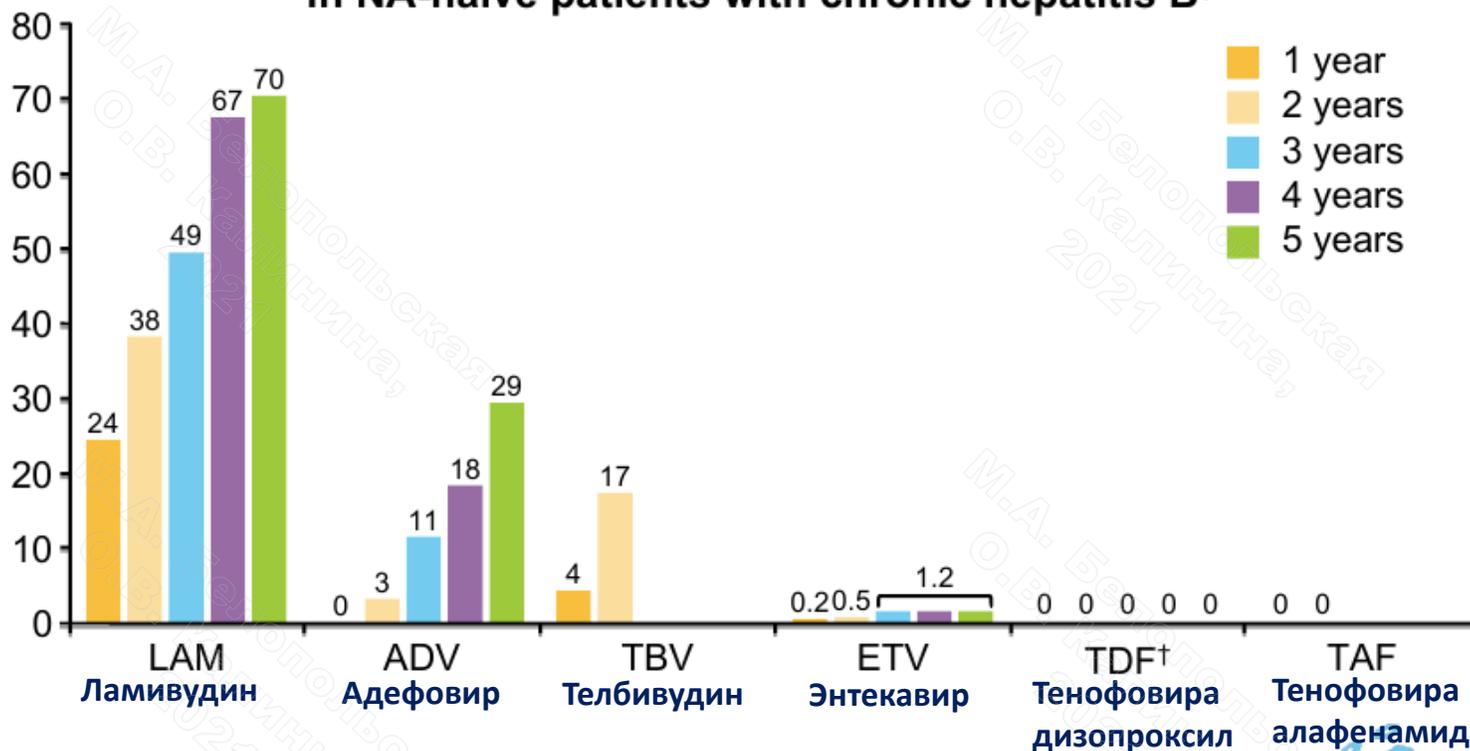
- ✓ ДНК HBV
- ✓ вирусная нагрузка
- ✓ генотип HBV
- ✓ мутантные варианты

# 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>



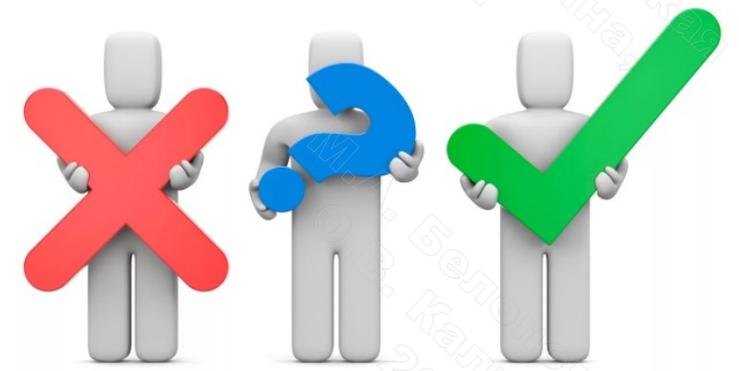
✓ предотвращение резистентности должно основываться на использовании аналогов нуклеозидов, характеризующихся высоким профилем резистентности

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

‡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

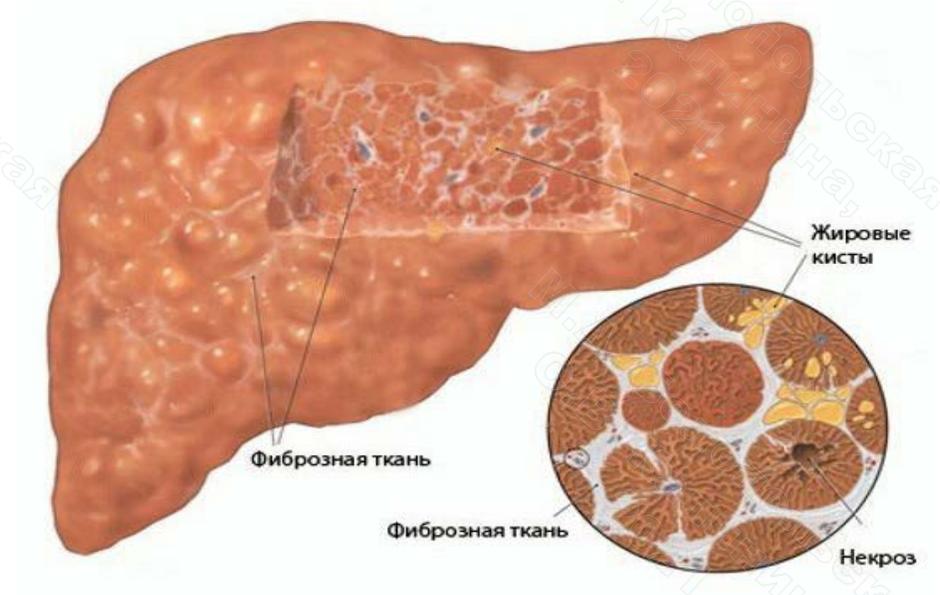
- Планирование тактики ведения пациента
- Мониторинг ГЦК у лиц с продвинутыми стадиями фиброза

**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 аптечных пунктов;                      - станций и отделений скорой помощи;                      - центров медицинской катастрофы;                      - 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

# 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 прогрессивное (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

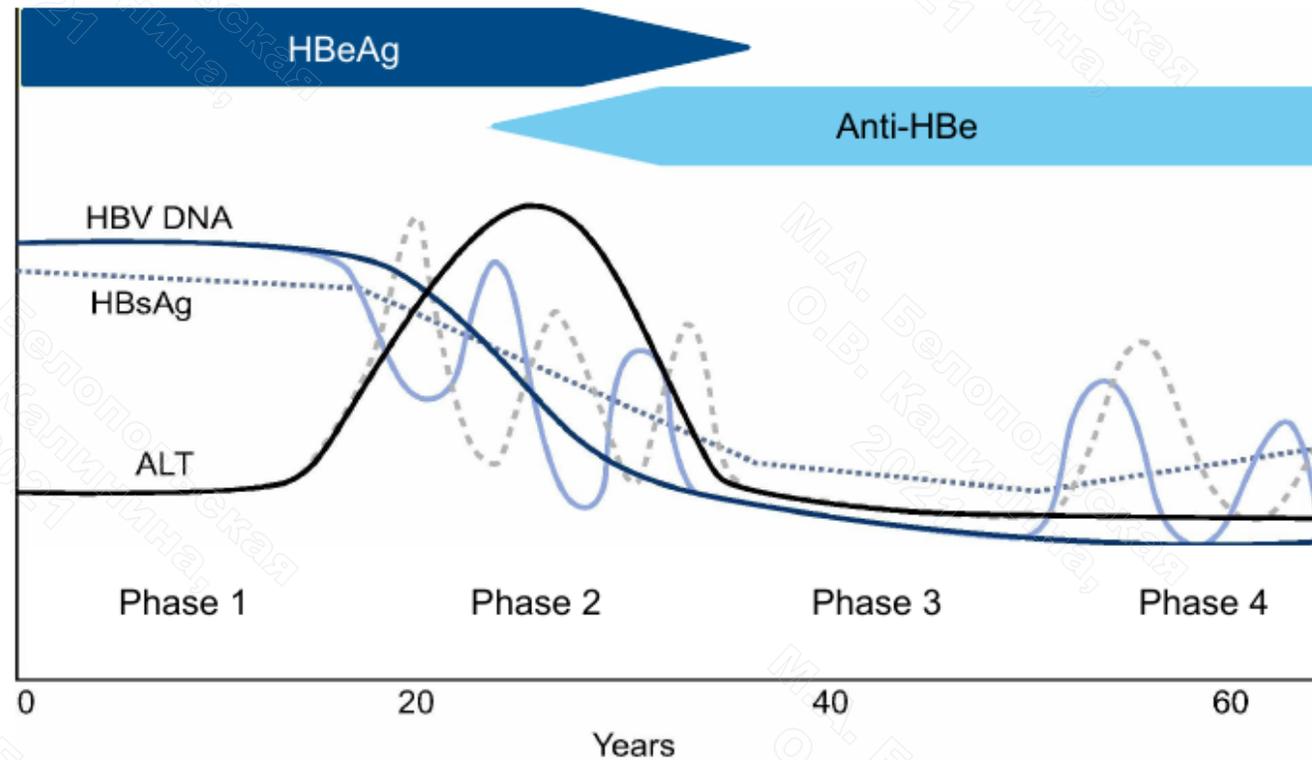


---

# Хронический гепатит В

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

# Фазы хронической HBV-инфекции



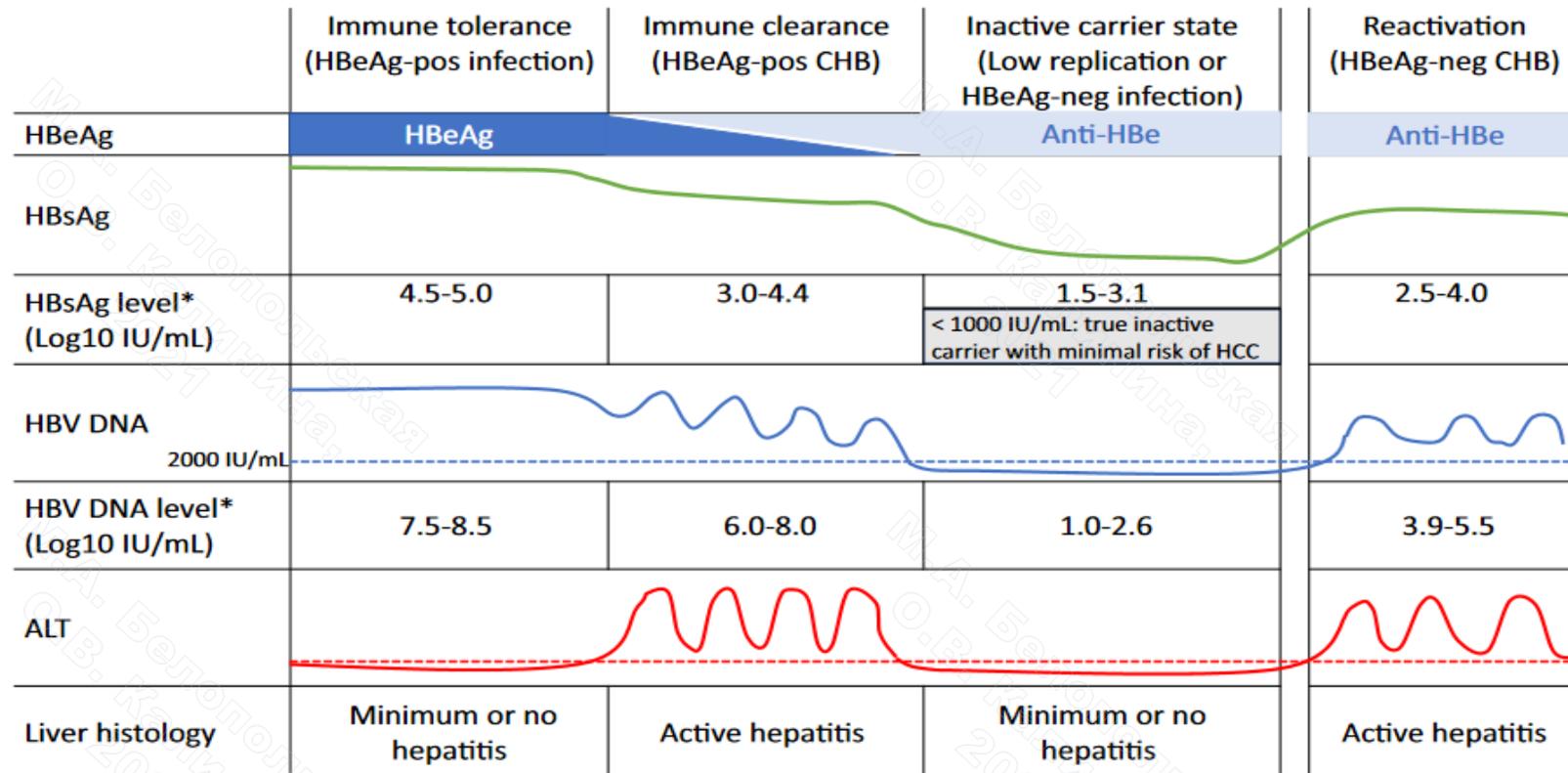
<b>New nomenclature<sup>2</sup></b>	HBeAg-positive chronic HBV infection	HBeAg-positive chronic hepatitis B	HBeAg-negative chronic HBV infection	HBeAg-negative chronic hepatitis B
-------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------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

✓ К диагностическим маркерам хронического гепатита В относятся

- **HBsAg**
- **anti-Hbcor**
- **HBV ДНК**

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 высоким уровнем ДНК HBV 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>

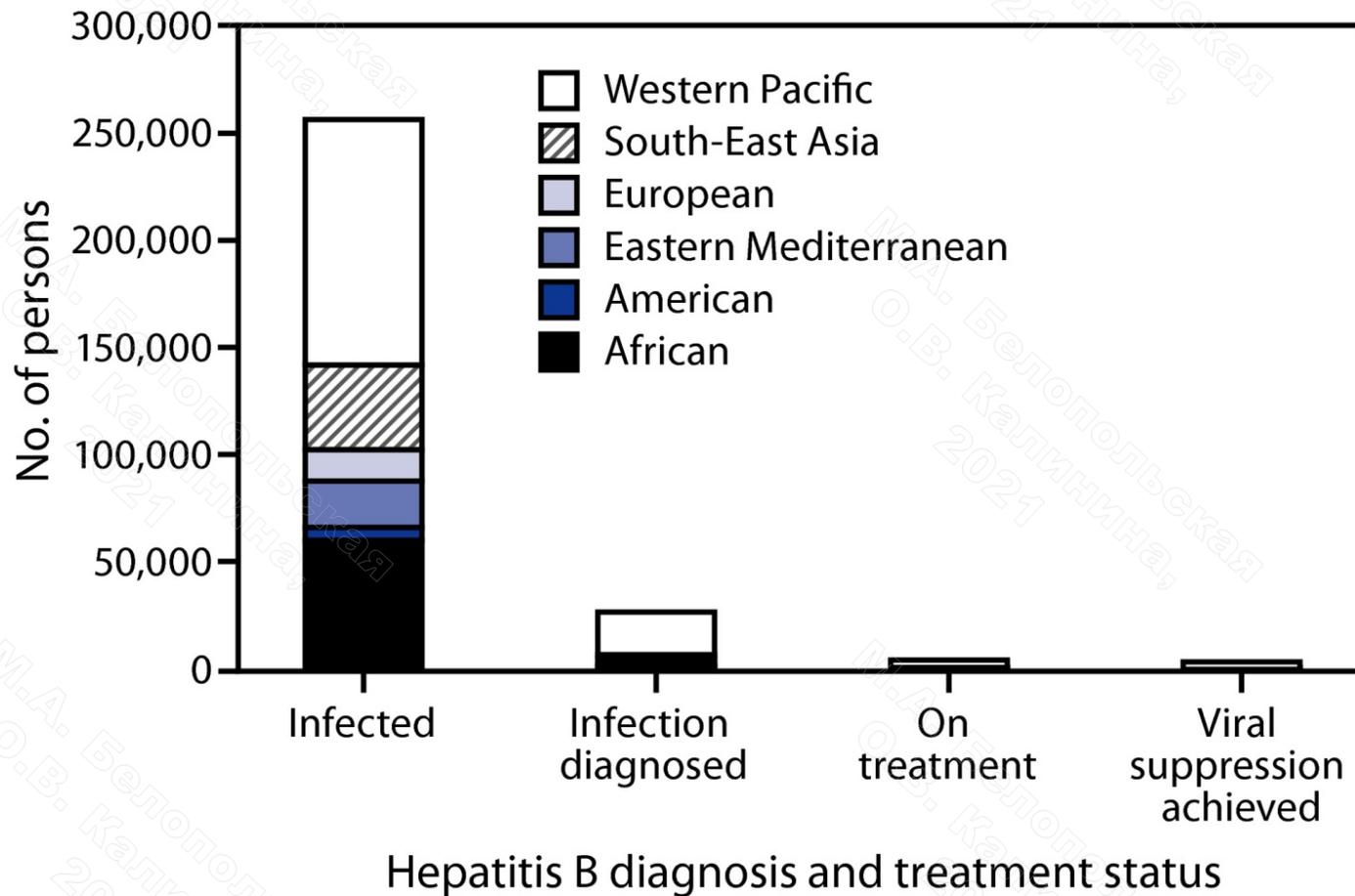
# HBsAg- пациенты: показания к лечению

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

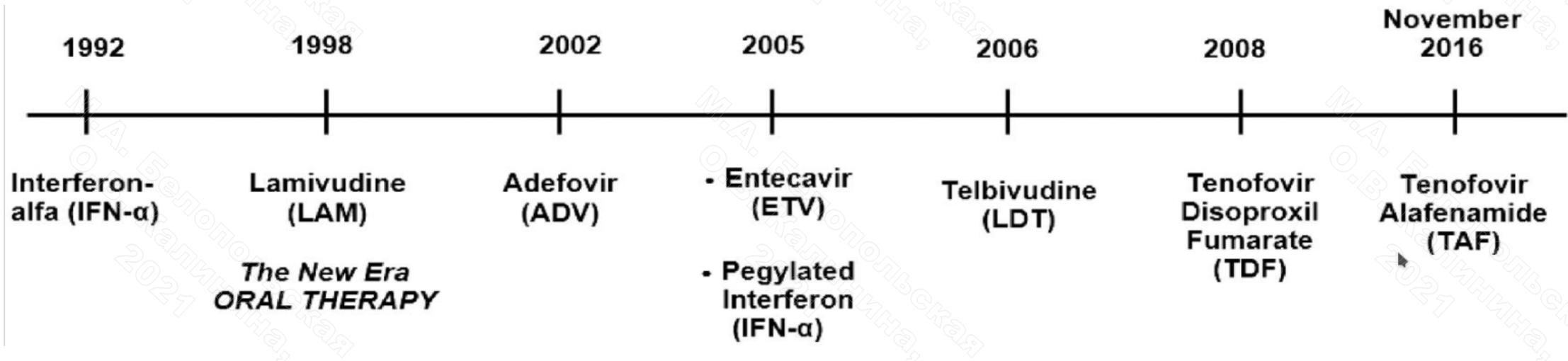
# Терапия ХГВ

## ✓ 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

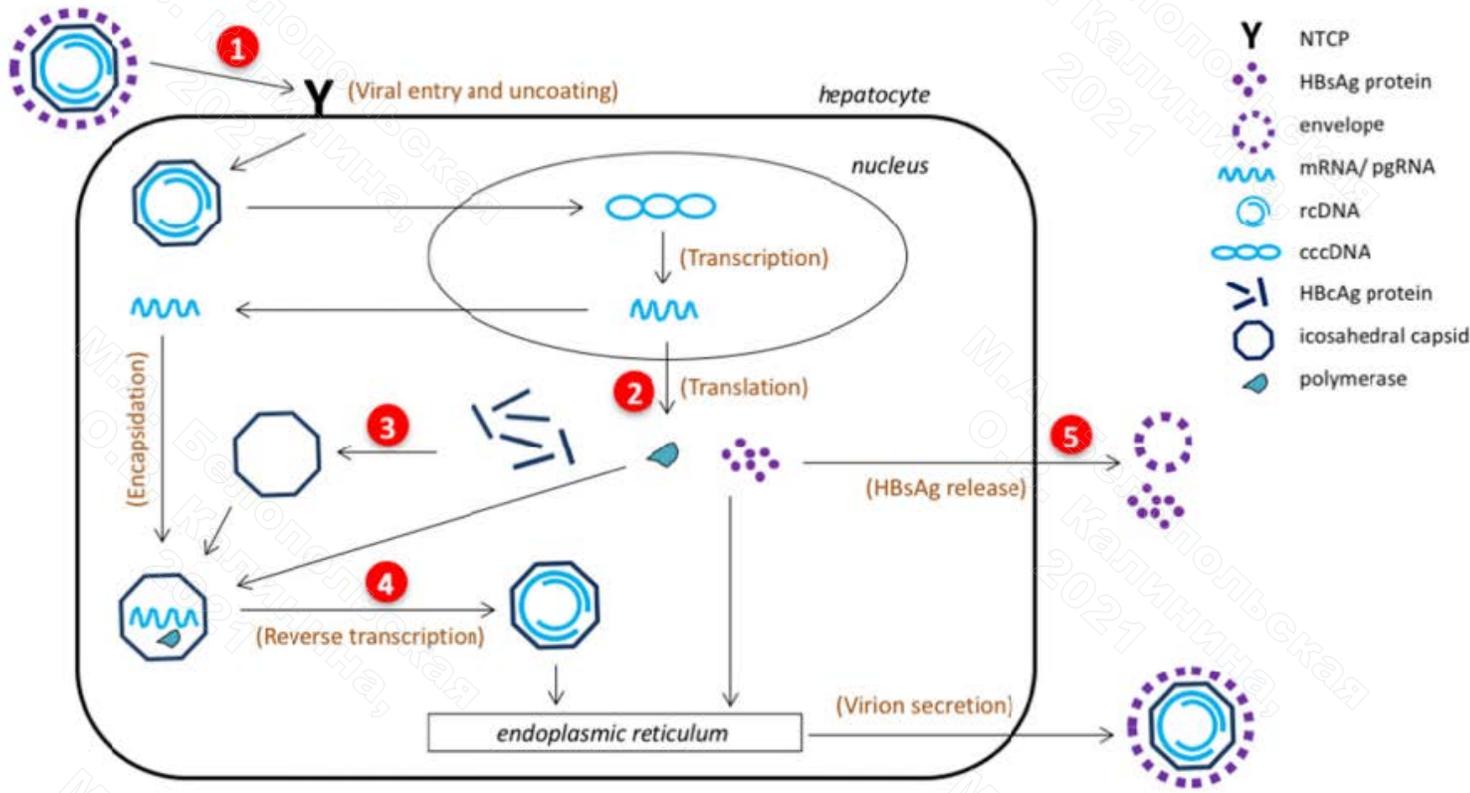
# Показания к началу противовирусной терапии

- ✓ 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



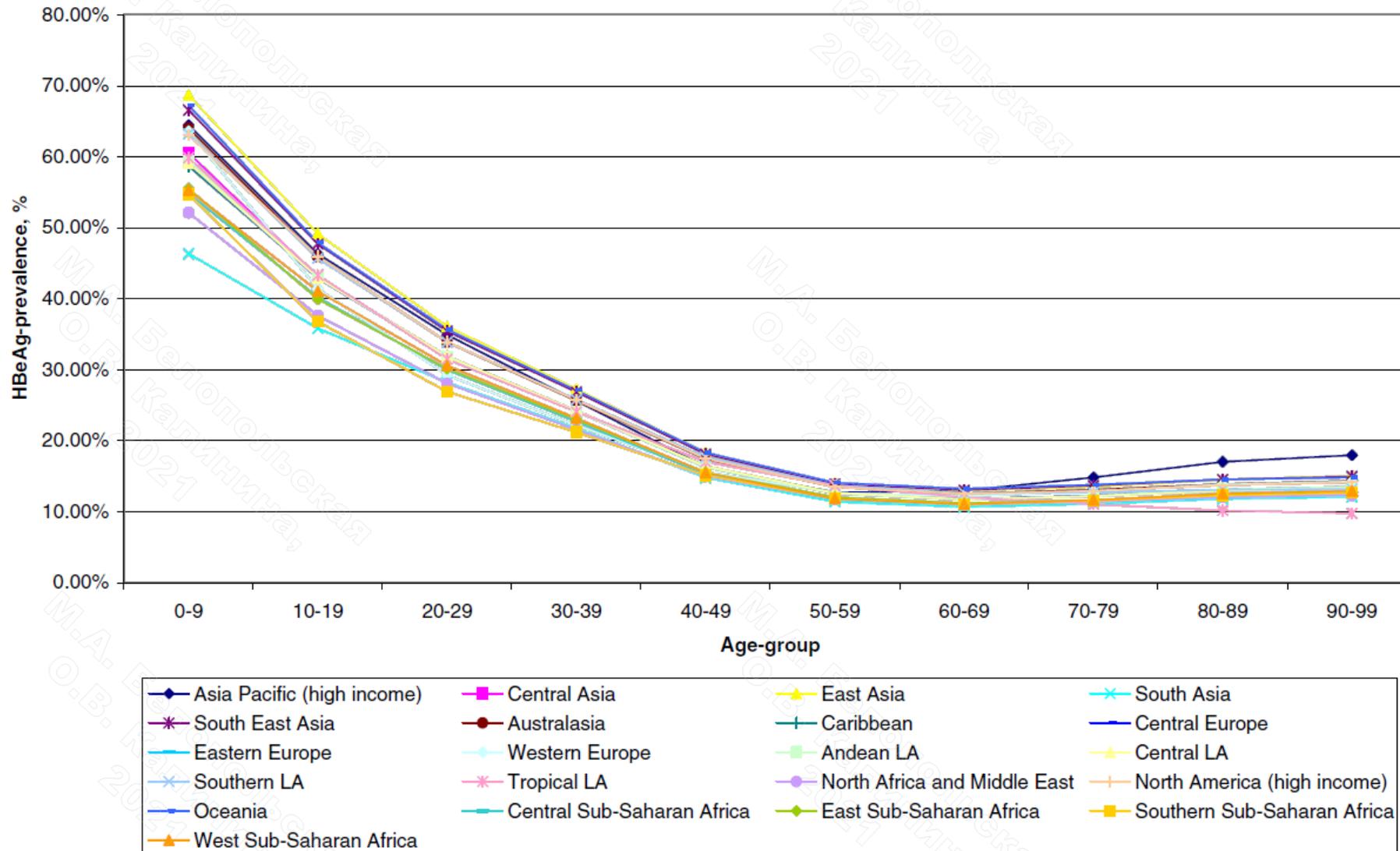
# Хронический гепатит В и беременность

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

# Вертикальная передача HIV-инфекции

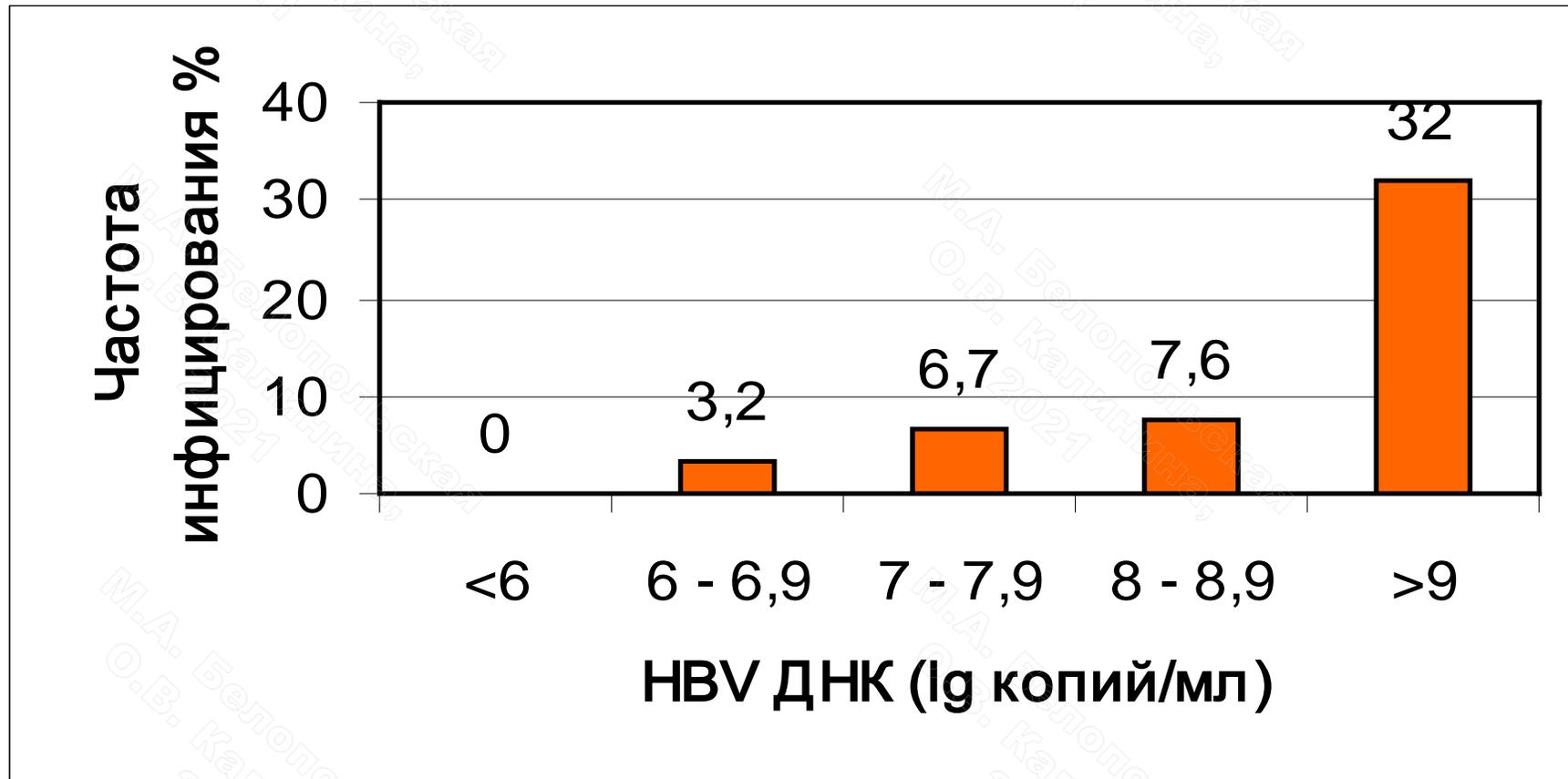
- ✓ Ежегодно происходит 4-5 млн случаев вертикальной передачи инфекции (Thio, C. L., 2015)
  - пренатально (внутриутробно или трансплацентарно)
  - интранатально (во время родов)
  - постнатально (во время ухода за детьми или через грудное молоко)
  - наиболее часто передача вируса от матери к ребенку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

# HBsAg у HBsAg-позитивных женщин

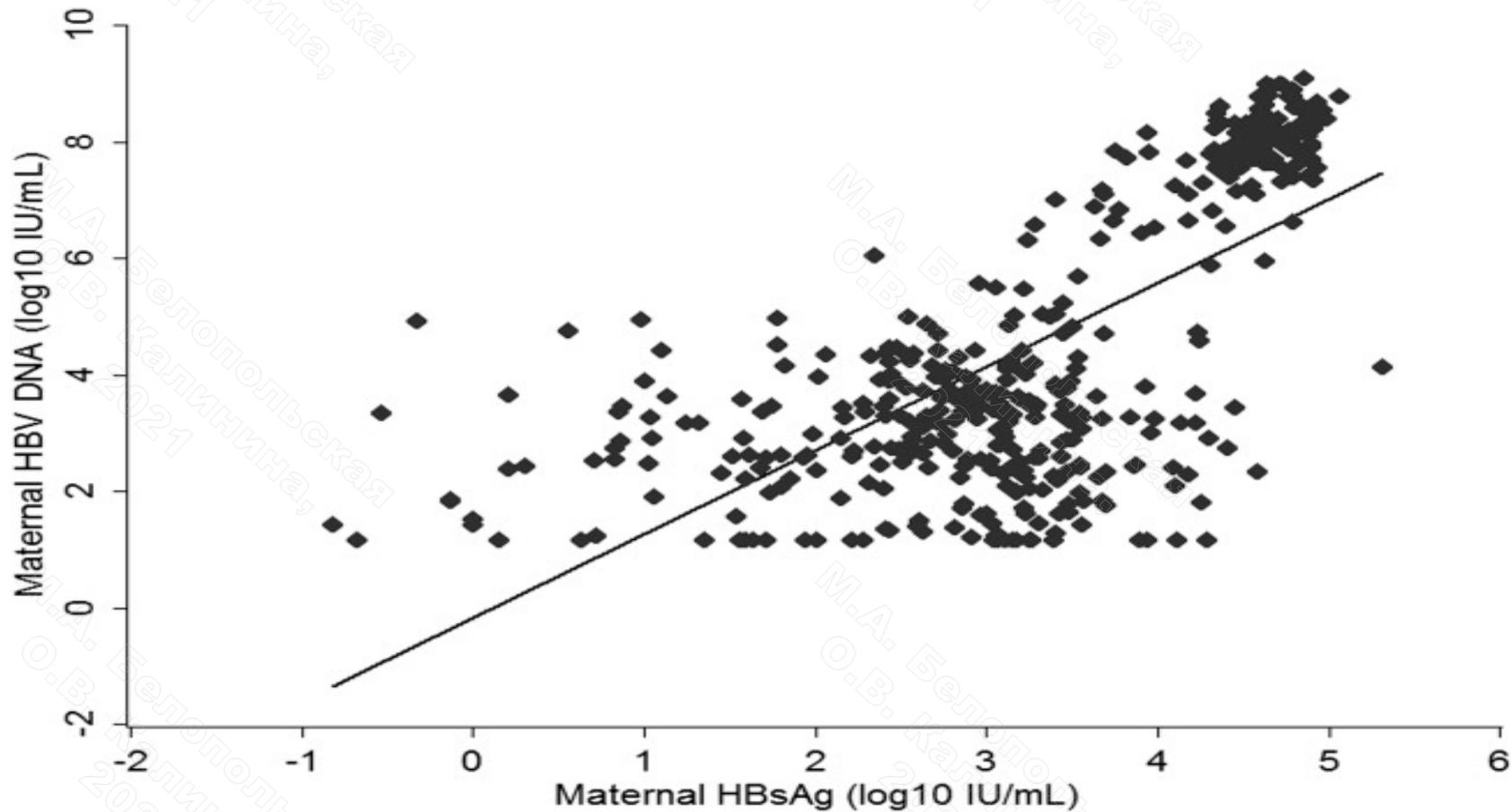


Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012 Mar 9;30(12):2212-9.

# Уровень вирусной нагрузки и риск вертикальной передачи

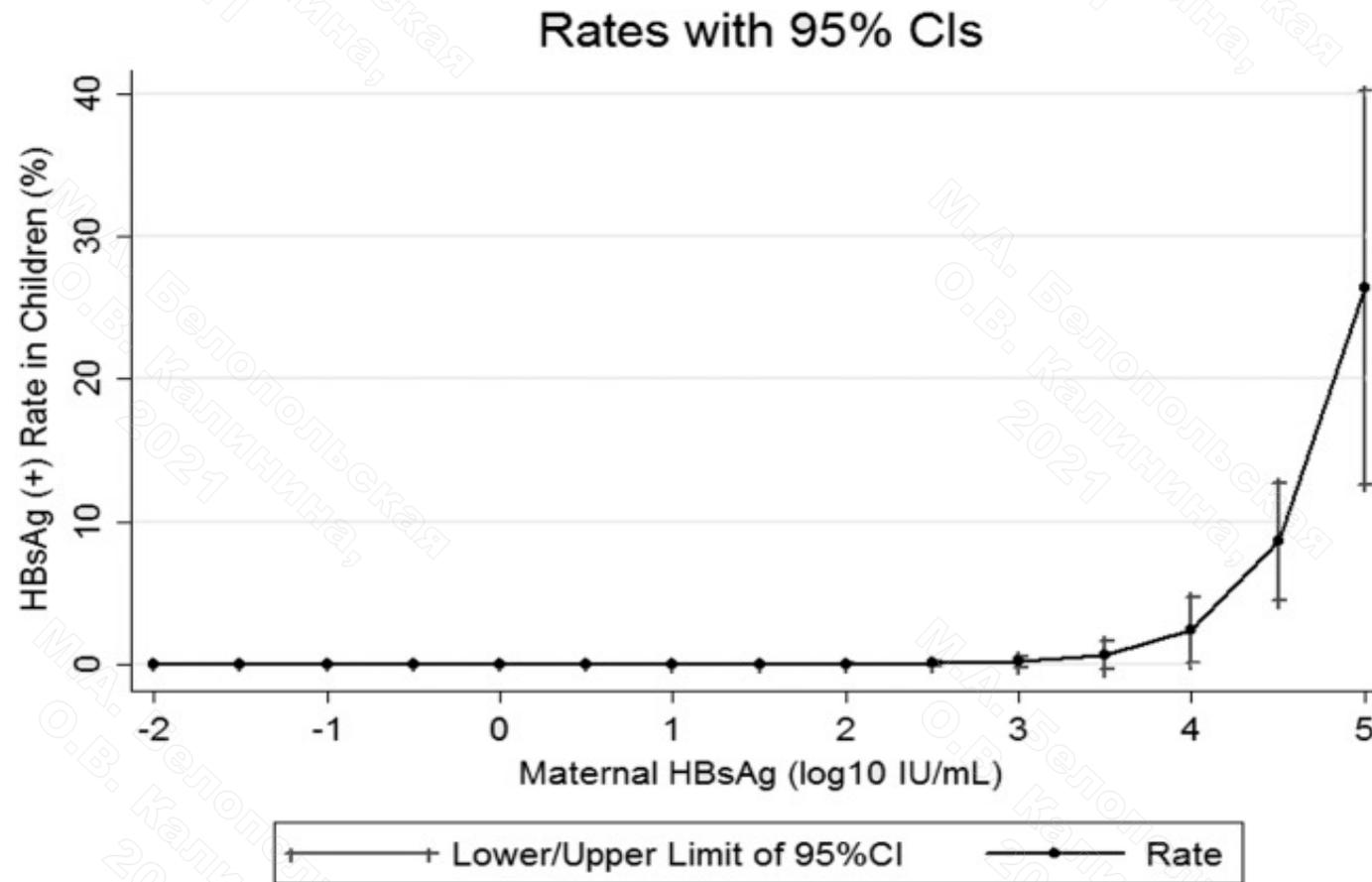


# Уровень HBsAg и вирусная нагрузка у беременных



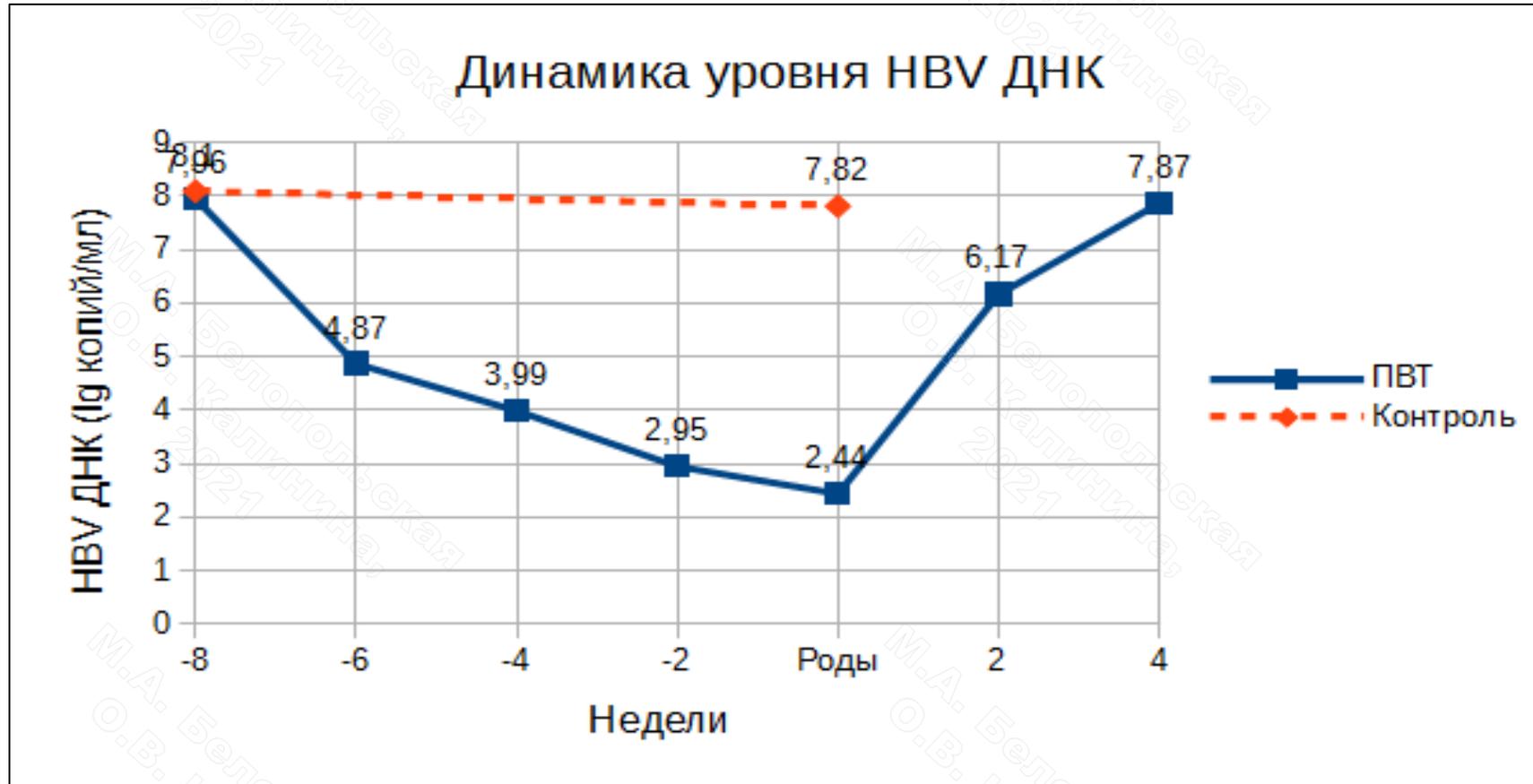
Wen WH, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. Hepatology. 2016 Nov;64(5):1451-1461.

# 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)



---

# ХГВ и иммуносупрессия

# 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

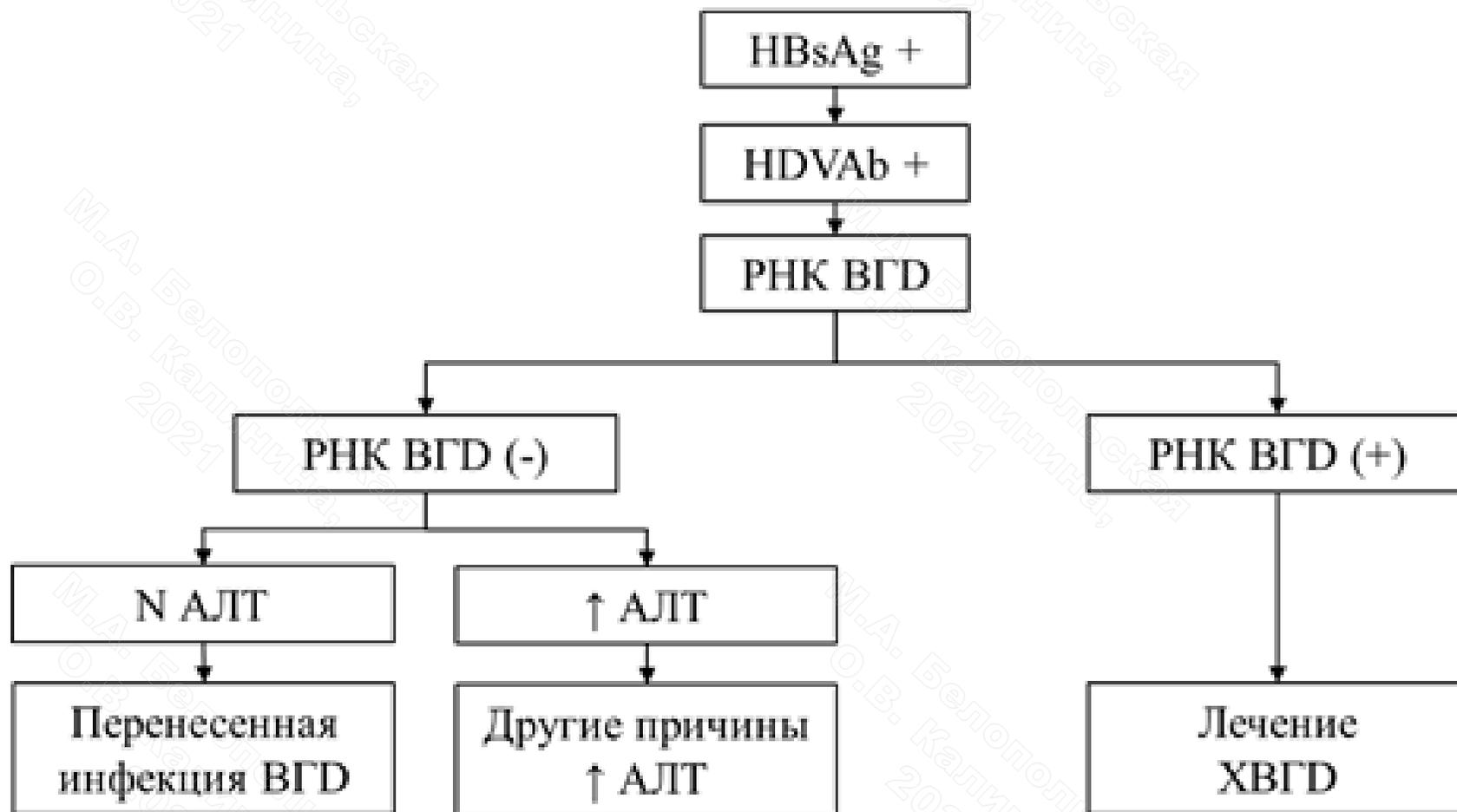
М.А. Белопольская  
О.В. Калинина,  
2021

# 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

# 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

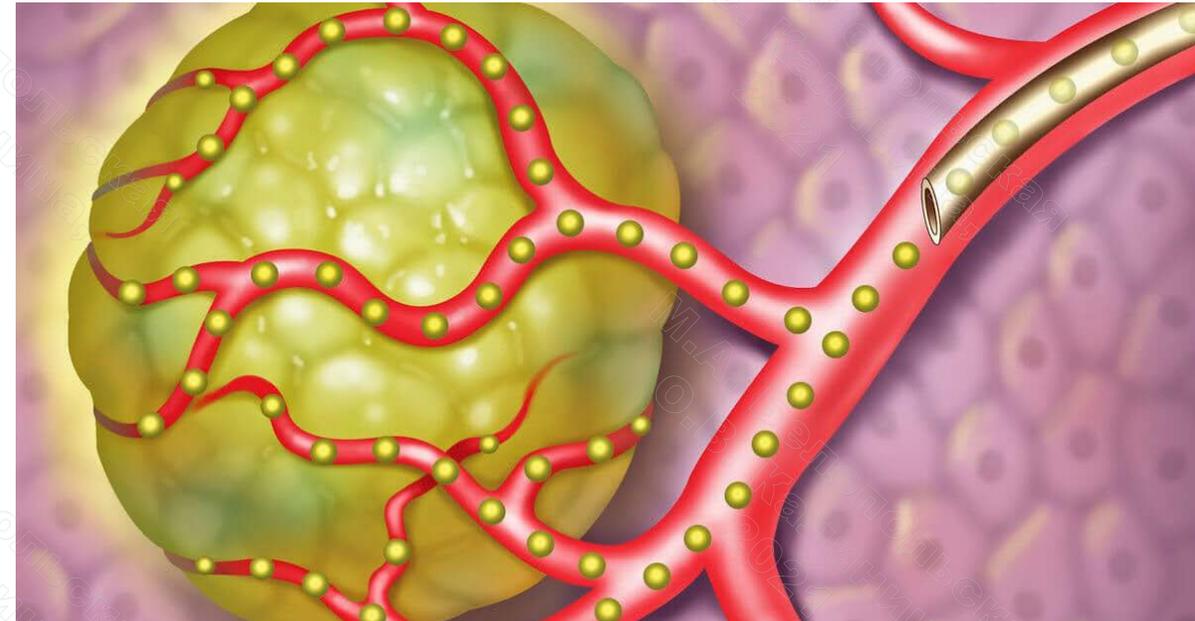
# Риск развития ГЦК

- ✓ 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**
  - ✓ Трансартериальная 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 <u>«Медико-технологический холдинг»</u> , 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



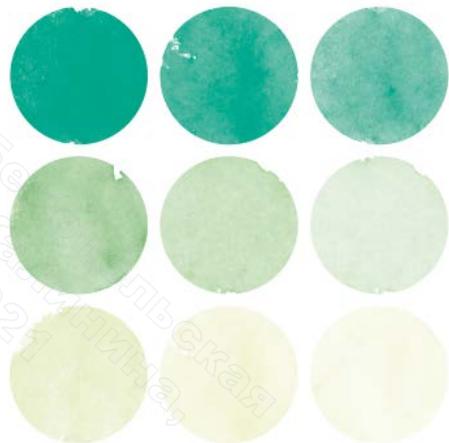
# Цели ВОЗ



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!*