

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В: ЗНАЧИМОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Д.Т. АБДУРАХМАНОВ
ПЕРВЫЙ МГМУ им. И.М. СЕЧЕНОВА

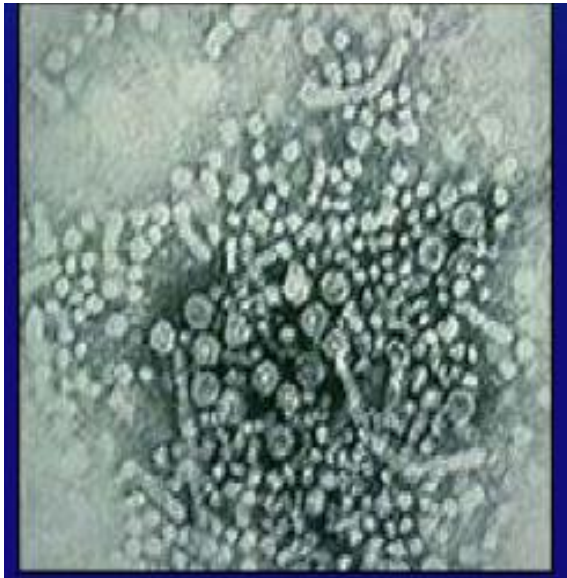
Ограничения и конфликт интересов

- * Данные слайды являются не являются рекламными и предназначены для использования в образовательных целях
- * Символ † означает, что слайды могут содержать информацию о препаратах, не одобренных в настоящий момент на территории РФ
- * Автор входит в состав экспертных советов и сотрудничает с компаниями BMS, Abbvie, Merck, Gilead, P-Фарм, Janssen
- * Доклад при поддержке компании ООО “Gilead Science Russia”

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

- * СТРОЕНИЕ ВИРУСА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- * ПРОФИЛАКТИКА
- * СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
- * ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

История открытия



Clinical Science

541

A "New" Antigen in Leukemia Sera

The "Australia antigen" is found in the sera of some normal individuals from foreign populations. The total absence of the antigen from the sera of normal United States subjects and its relatively high frequency in acute leukemia suggests that the presence of the antigen may be of value in the diagnosis of early acute leukemia. Whether the antigen results from or precedes the leukemia process remains to be seen.

Baruch S. Blumberg, MD, Harvey J. Alter, MD, and Sam Visnich

Patients who receive large numbers of transfusions for anemia and other causes may develop precipitins in their blood. These precipitins may react in agar gel double diffusion experiments with specific human serum lipoprotein found in the blood of other individuals. Since these precipitins were found only in patients who had received transfusions they were thought to be antibodies against serum lipoproteins which developed in the patients as a result of the repeated transfusions. The precipitin is referred to as an isoprecipitin since it develops against a specificity found in an individual from the same species. The antilipoprotein isoprecipitin^{1,4} developed in approximately 30% of 47 patients with thalassemia who had received transfusions. Isoprecipitins also developed in smaller number of transfused patients with other diseases. All precipitins stained with sudan black, a dye specific for lipid. Immunoelectrophoretic and ultracentrifugal studies showed that the protein with which the isoprecipitins reacted was a low density lipoprotein. The reactor specificity associated with the beta lipoprotein is inherited as an autosomal-dominant trait and several lipoprotein specificities have been found.^{5,6}

In 1963, sera from patients with hemophilia who had received transfusions were tested for the presence of isoprecipitins using a panel of 24 sera from normal individuals, including sera from foreign populations. Two of the hemophilia sera formed a clearly defined precipitin line with one of the panel sera (from an Australian aborigine), but with none

of the others. In contrast to the usual findings the precipitin line stained only faintly with sudan black; it did, however, stain with azo carmine, a general protein stain (Fig 1). Subsequent studies have shown that this protein system differs from that detected with the antilipoprotein antisera. The serum protein with which the hemophilia isoprecipitin reacts has not been fully characterized and has been tentatively called the "Australia antigen." This paper will describe the epidemiologic and immunologic aspects of the Australia antigen-isoprecipitin system.

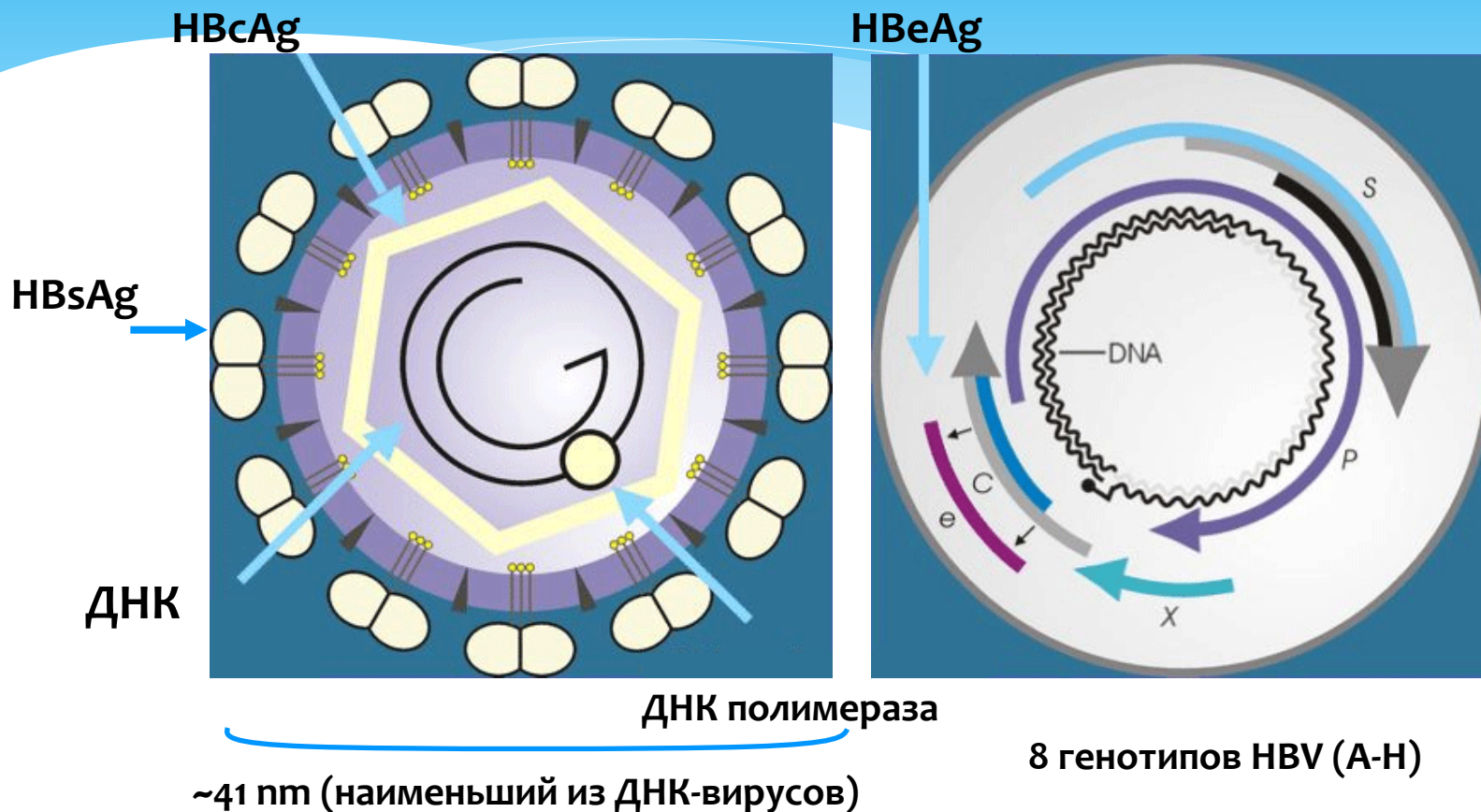
Materials and Methods

Double diffusion in agar gel was done using a micro-Ouchterlony technique on lantern slides.⁷ Each of the two hemophilia sera containing the isoprecipitin was placed in the center well of a seven-hole micro-Ouchterlony pattern. The sera to be tested for presence of Australia antigen were placed in the peripheral wells. When a panel of antigen-containing sera were identified in this manner, they in turn were each placed in the center wells of similar seven-hole Ouchterlony patterns, and the sera of patients who had received transfusions, which were to be tested for the presence of isoprecipitins, were placed in the peripheral wells. In the final testing program two sera-containing Australia antigens which reacted with all the hemophilia antisera first discovered, were selected to screen for the remaining antisera. Two of the strongest hemophilia antisera were used in screening for the sera containing Australia antigen. In screening for antilipoprotein antisera, the sera from patients who had received transfusions were tested using a panel of 24 sera selected from four or more population groups as in previous studies.⁸

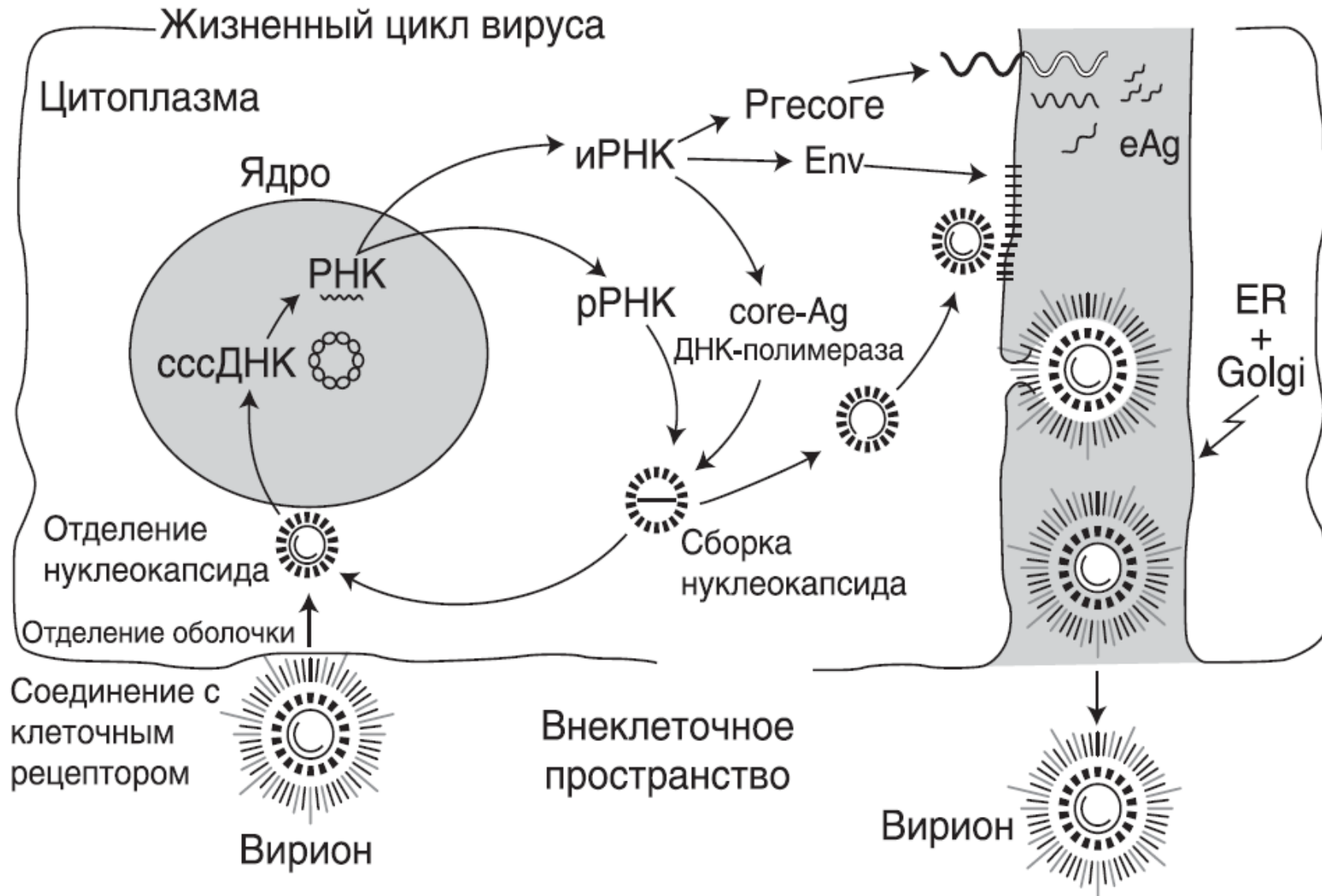
From the Institute for Cancer Research, Philadelphia (Dr. Blumberg), and the National Institutes of Health, Bethesda, Md (Dr. Alter and Mr. Visnich).

Reprint requests to 7701 Burholme Ave, Philadelphia 19111 (Dr. Blumberg).

Строение вируса гепатита В

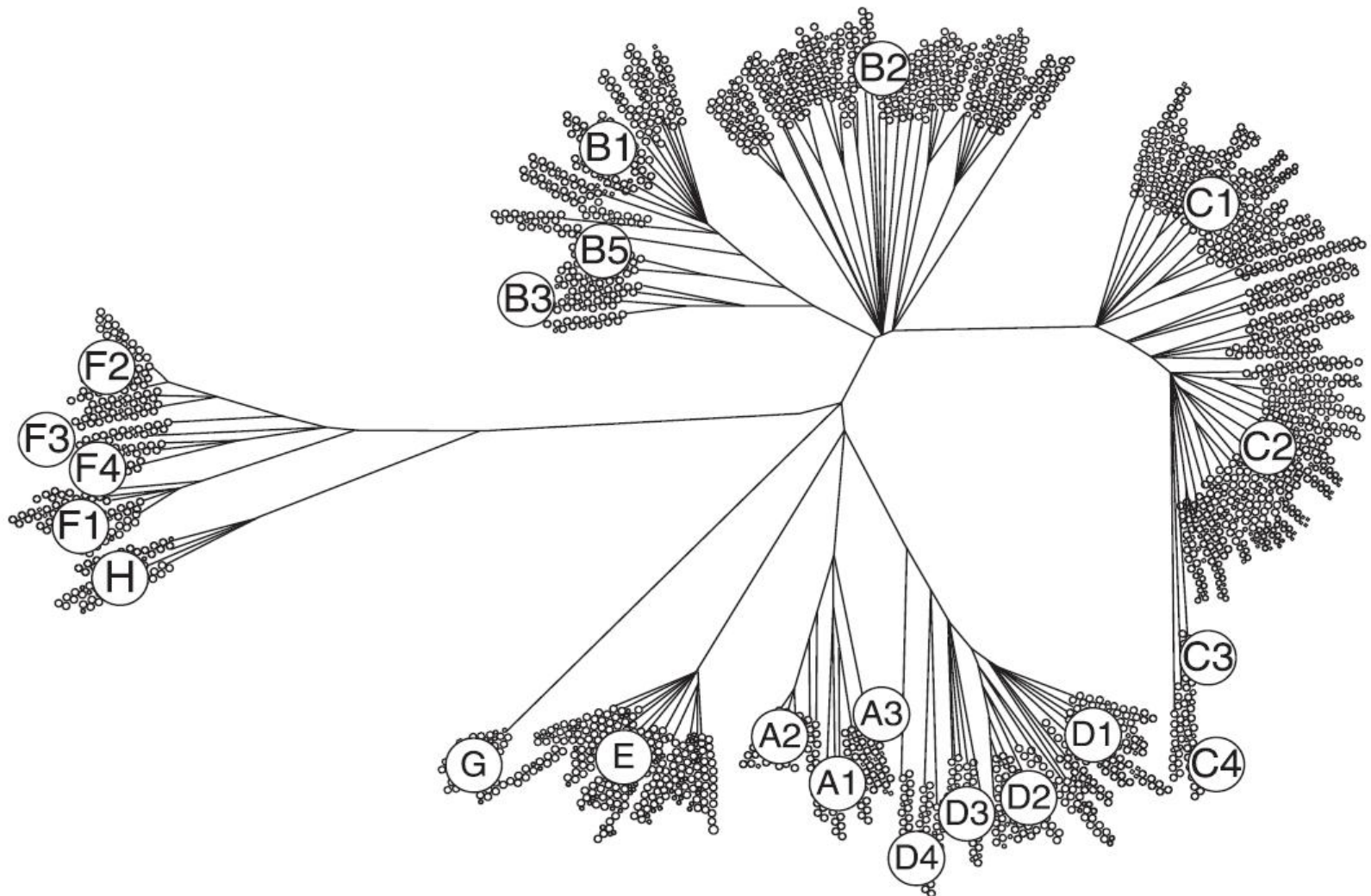


Механизм репликации HBV

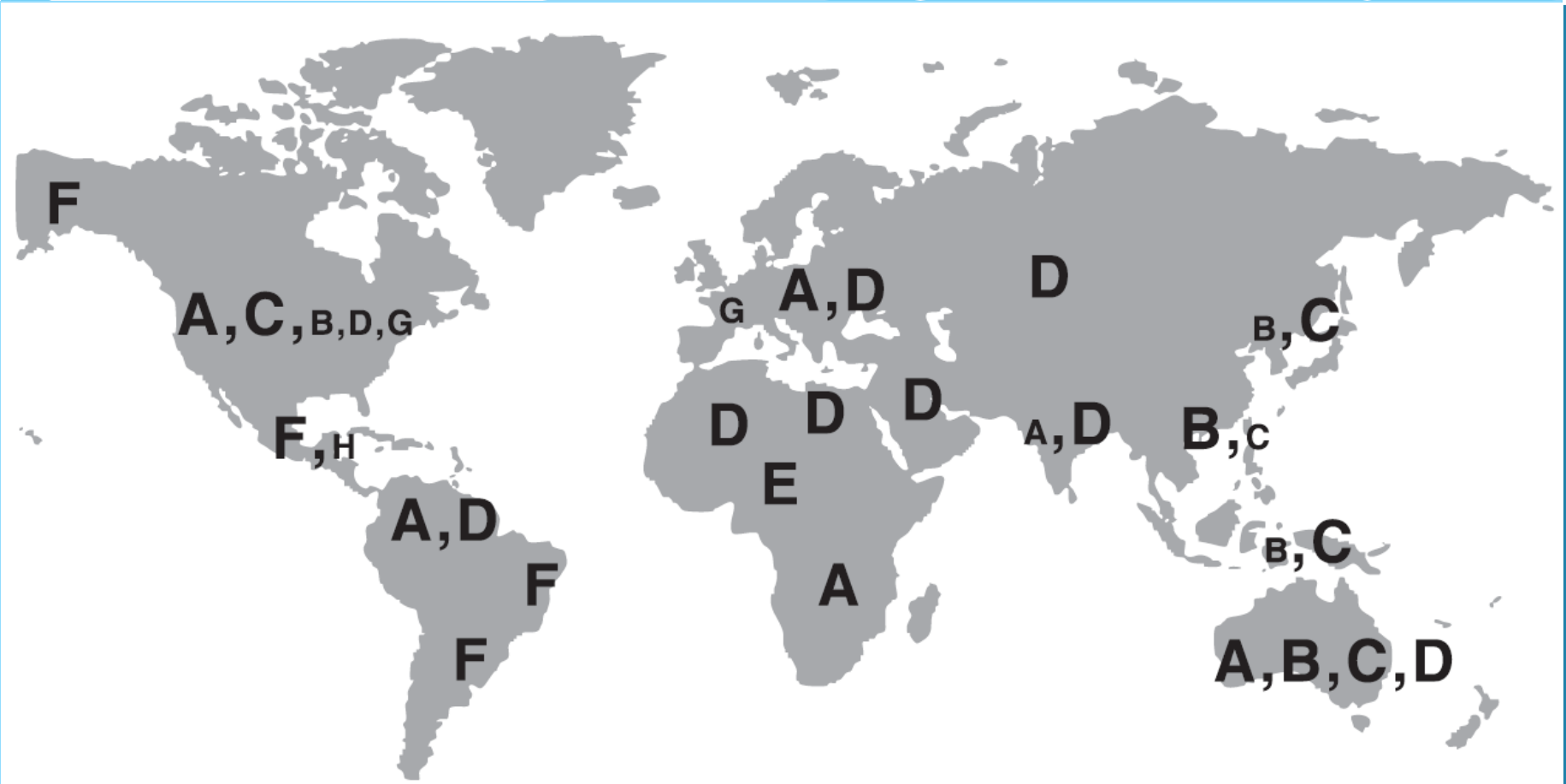


Генетическая вариабельность HBV

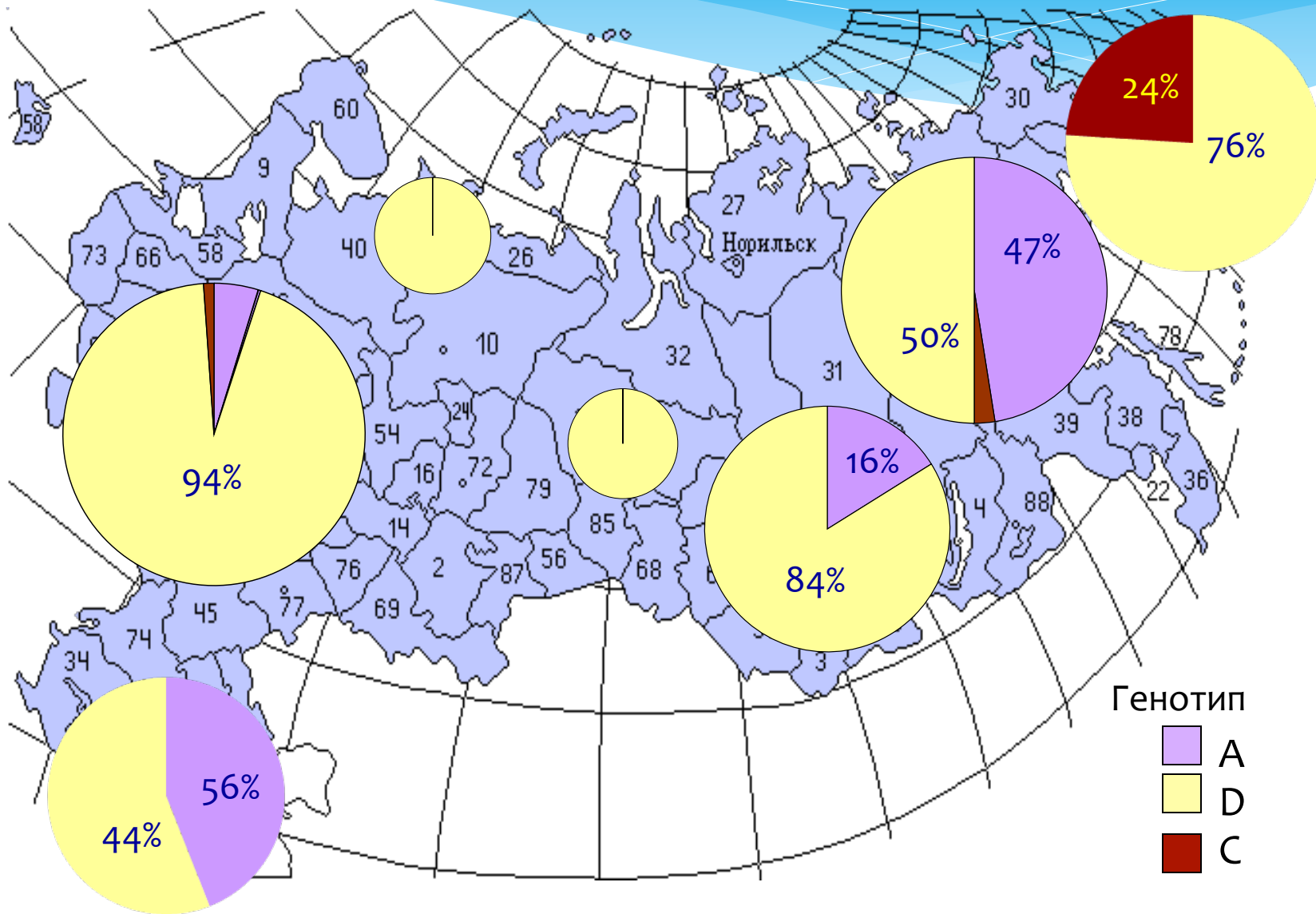
Основные генотипы и субтипы HBV (Schaefer S., 2007)



Ареал распространения основных генотипов HBV



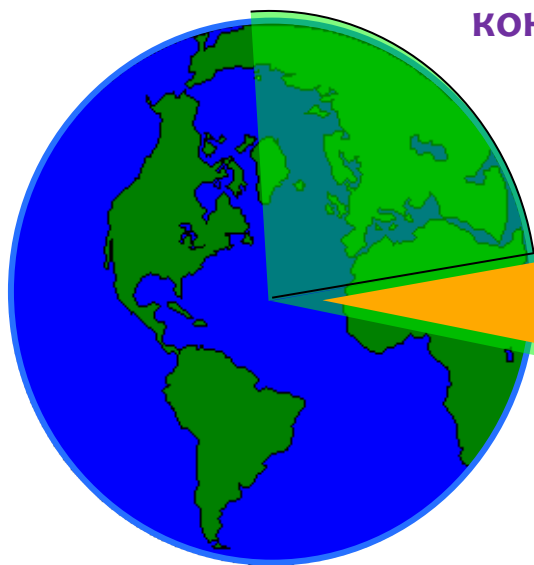
Генотипы HBV в России



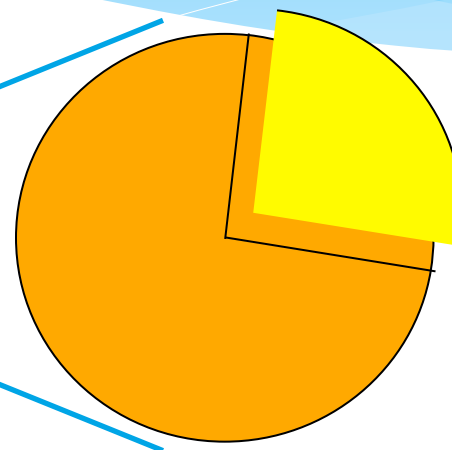
Распространенность инфекции вируса гепатита В

2 миллиарда имели
контакт с HBV

25–40% (75–160 миллионов)
возможно развитие цирроза и
рака печени

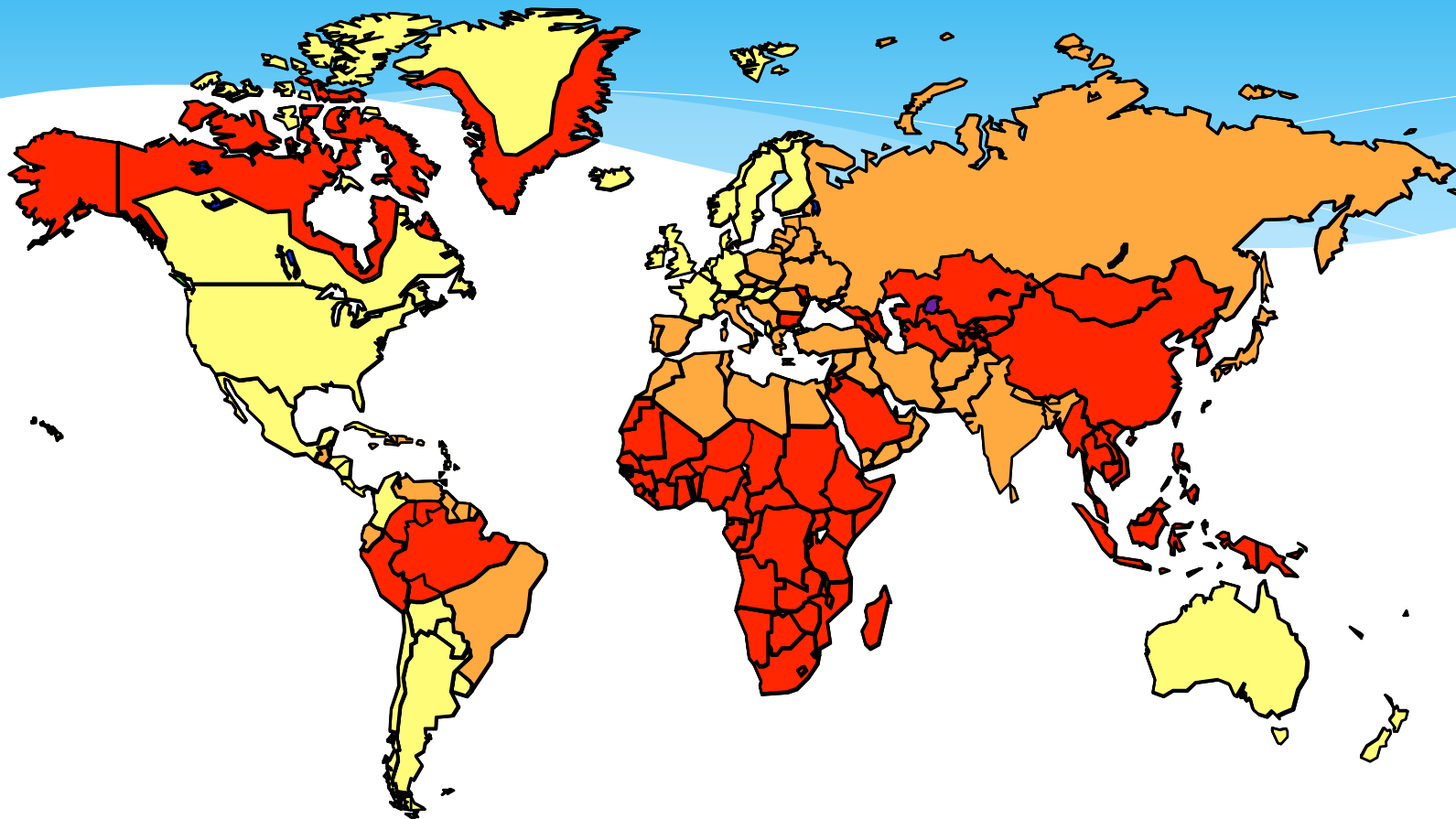


Население земли
6 миллиардов



400 миллионов
хронически инфицированных

Эпидемиология HBV

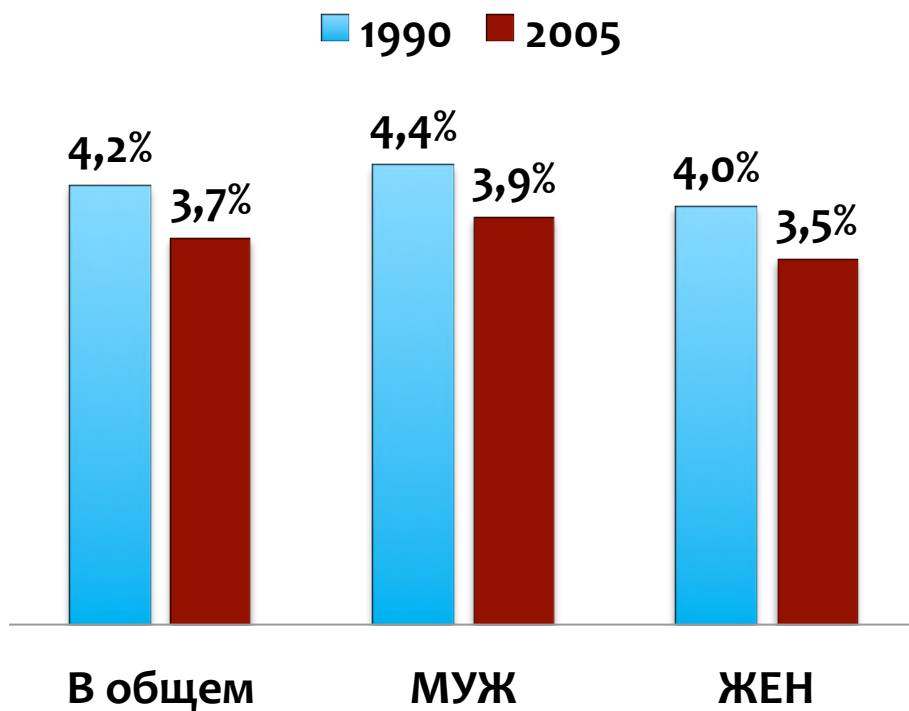


Частота выявления HBsAg в популяции

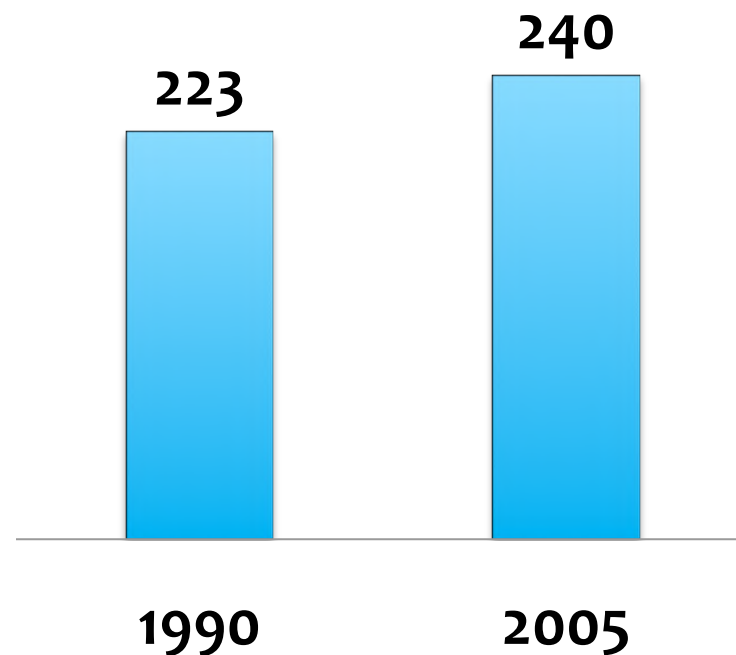
■ $\geq 8\%$ – высокая ■ 2–7% – умеренная ■ $< 2\%$ – низкая

Эпидемиология HBV в мире

Частота носительства HBsAg

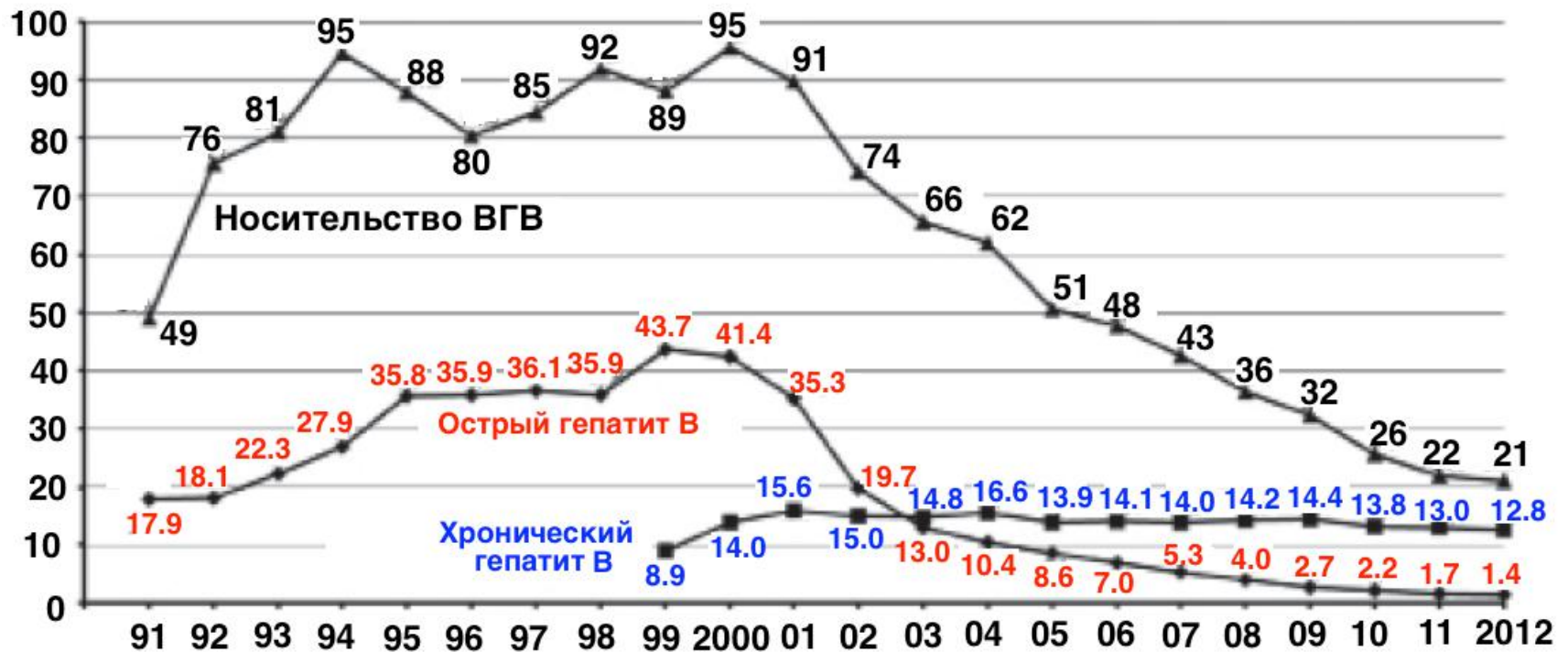


Общее число инфицированных, млн



ГЕПАТИТ В в РФ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НА 10000 НАСЕЛЕНИЯ

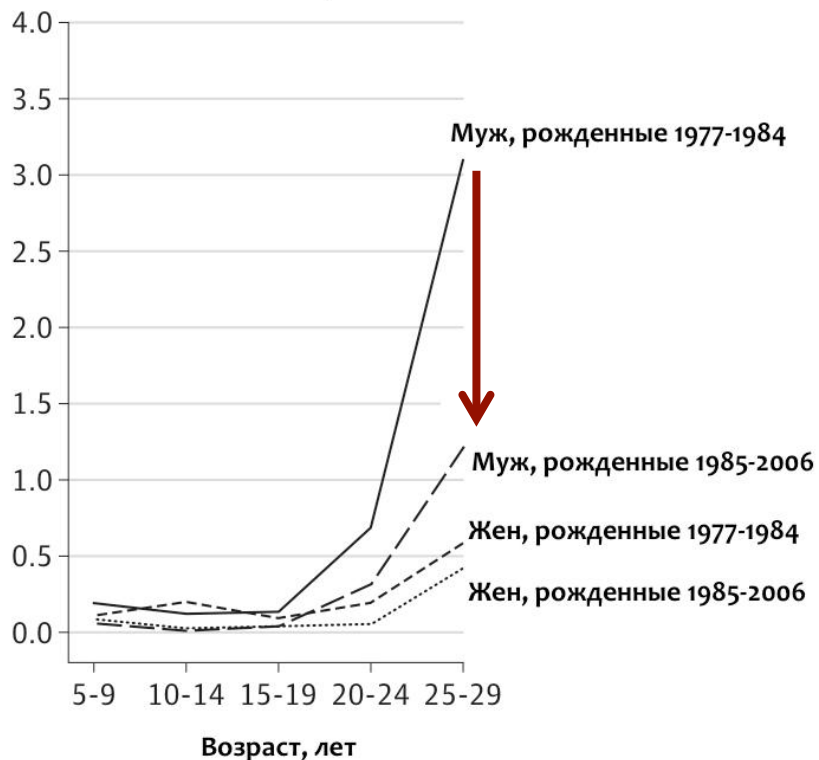


ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

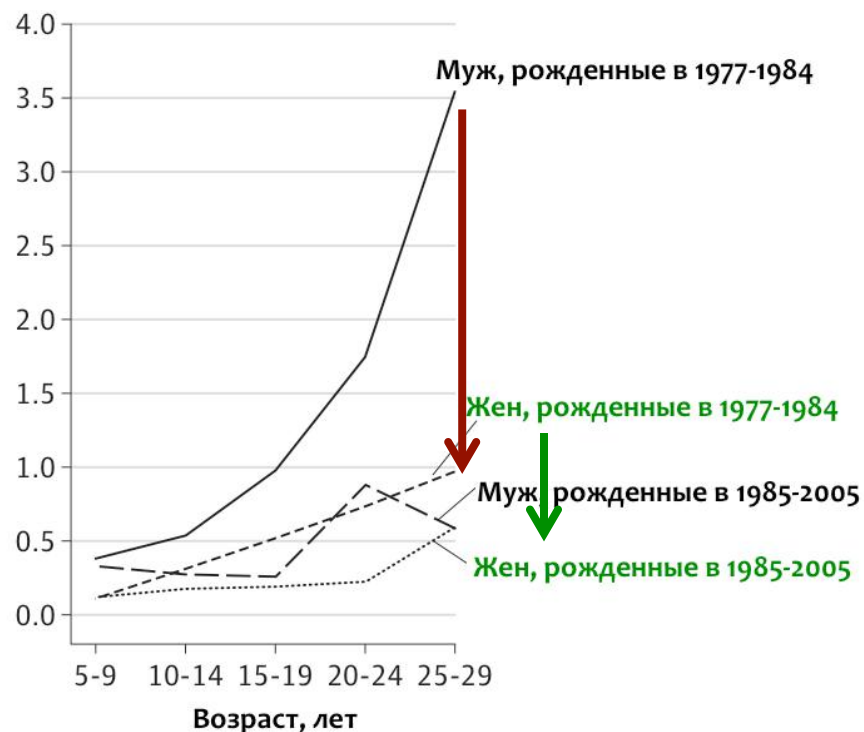
- * СТРОЕНИЕ ВИРУСА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- * **ПРОФИЛАКТИКА**
- * СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
- * ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Влияние вакцинации на частоту заболеваний печени и ГЦК на Тайване

СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ
число случаев на 100000



ЧАСТОТА СЛУЧАЕВ ГЦК
на 100000 населения



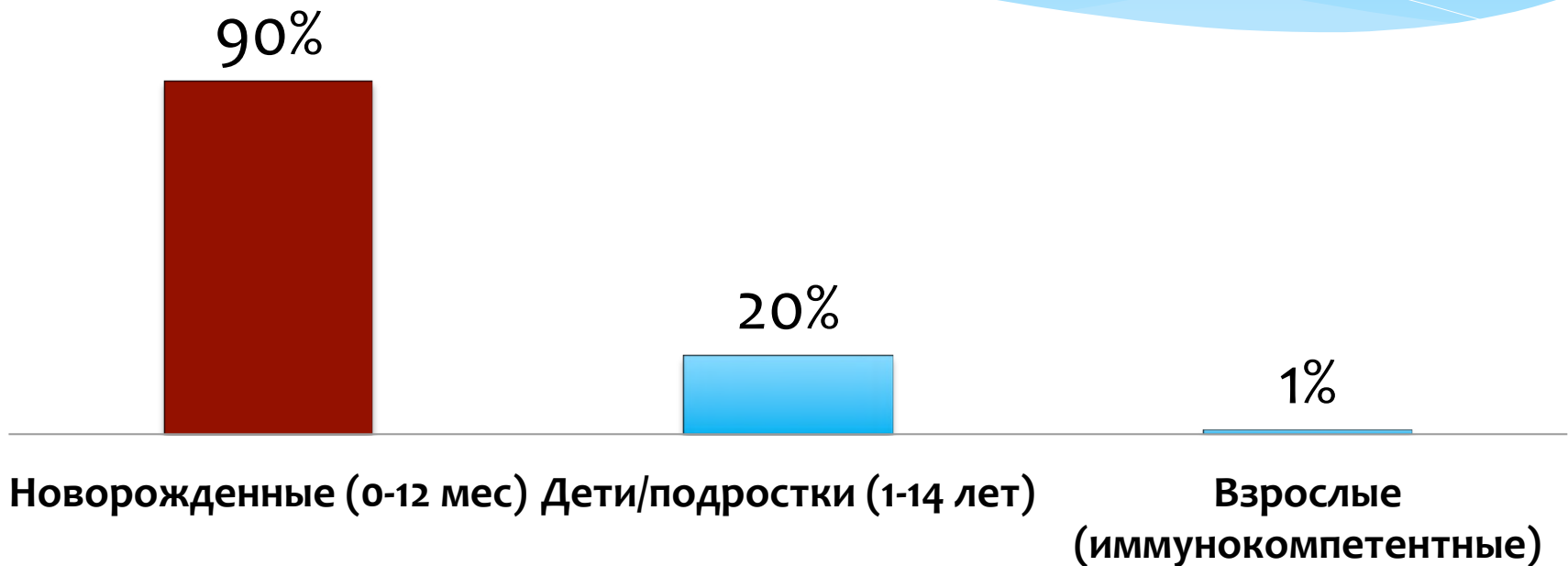
Национальная программа вакцинации новорожденных на Тайване (с июля 1984 г) привела к снижению заболеваемости хроническим гепатитом и ГЦК у детей и подростков на 90%

Охват вакцинацией в мире (к концу 2015 года)

- * 185 (96%) стран в мире имеют национальные программы вакцинации новорожденных и детей – **но в 4% стран программы отсутствуют**
- * Глобальный охват 3 дозами вакцины составляет 83% - **отсутствует в 17%**
- * В 96 странах проводится вакцинация при рождении, но глобальный охват только 39% - **61% новорожденных не получают вакцину при рождении**



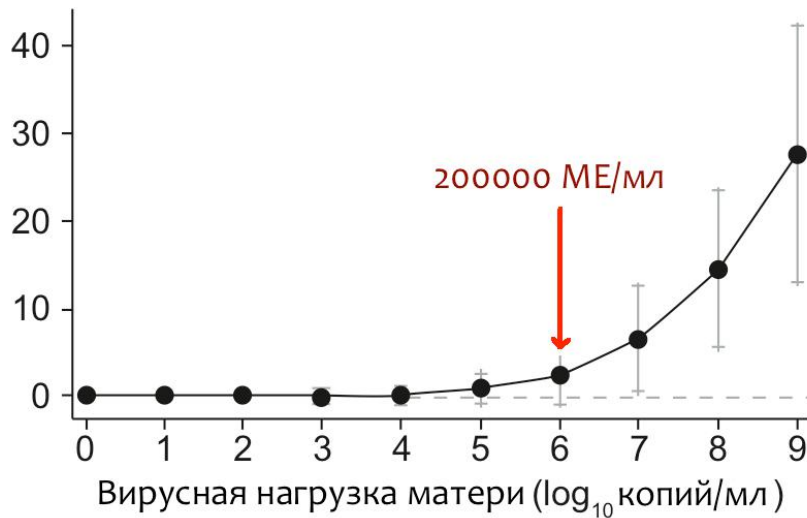
Частота развития хронической HBV-инфекции



ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ – КЛЮЧЕВОЕ УСЛОВИЕ ЭЛИМИНАЦИИ HBV-ИНФЕКЦИИ

Риск перинатального инфицирования HBV от вирус-инфицированных матерей

Частота выявления (%) HBsAg у новорожденного

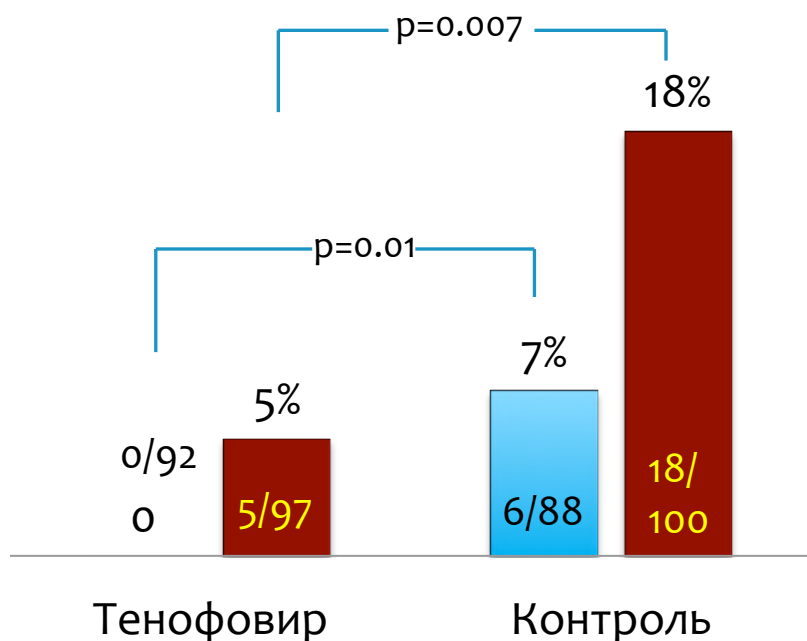


- * 359 новорожденных от 347 HBeAg + матерей
- * Все получили 3 дозы вакцины + HBIG в первые 24 ч (все от HBeAg + и почти все от HBeAg- матерей)
- * HBV-инфекция у 0/222 и 10/81 новорожденных от HBeAg- и HBeAg+ матерей, соответственно

Лечение тенофовиром в 3 триместре снижает риск перинатального инфицирования

Частота перинатального инфицирования (%)

■ PP анализ ■ ITT анализ



- * HBeAg+ матери (ДНК HBV > 200000 ME/мл) получали тенофовир или плацебо с 30-32 нед беременности
- * Все новорожденные получали вакцину и HBIG
- * Первичный исход: HBsAg или ДНК HBV > 20 ME/мл у новорожденного на 28 нед

Профилактика перинатального инфицирования HBV

- * Скрининг беременных на HBsAg
- * Вакцинация всех новорожденных в первые сутки
- * Введение HBVlg в первые часы после рождения
- * Полный курс вакцинации (3 дозы вакцины)
- * Противовирусная терапия в 3-м триместре у матерей с высоким уровнем виремии

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

- * СТРОЕНИЕ ВИРУСА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- * ПРОФИЛАКТИКА
- * **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**
- * ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Естественное течение HBV-инфекции

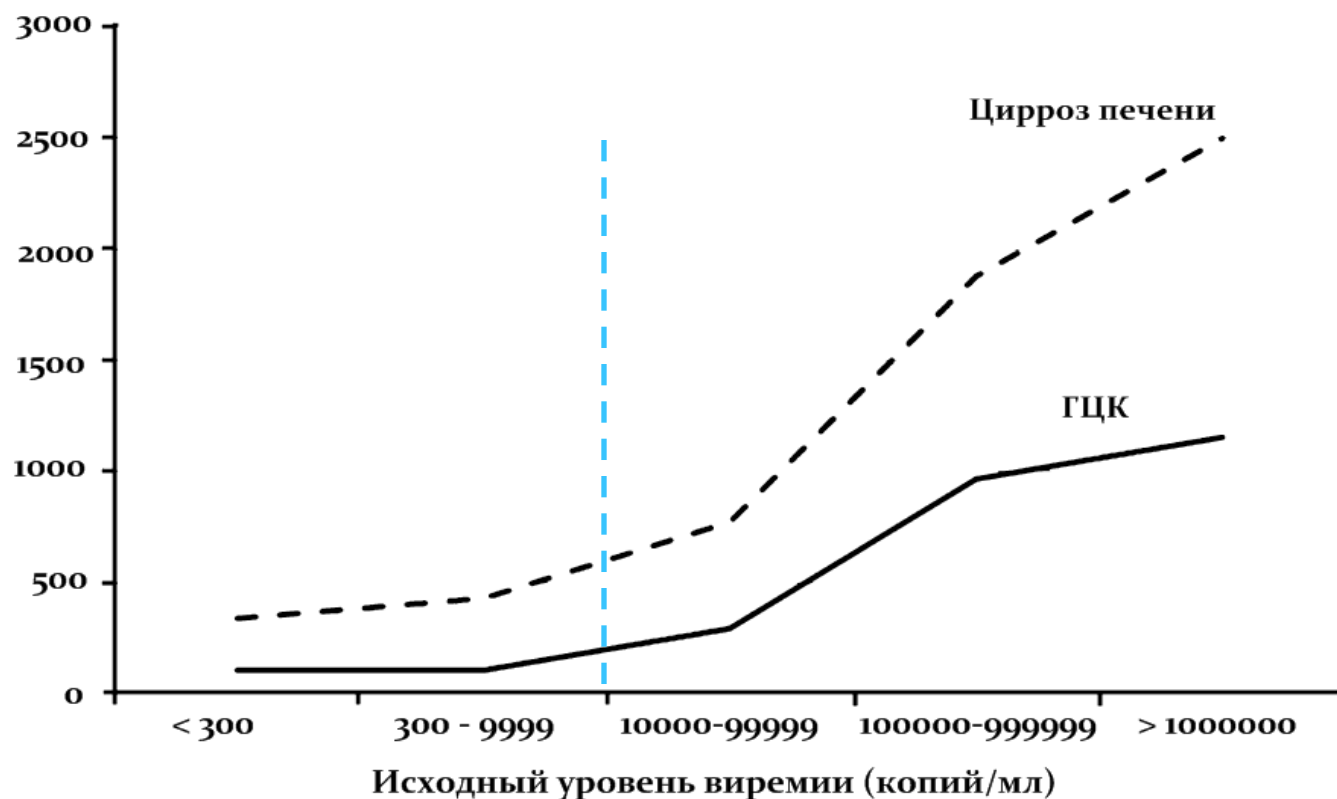
**ВАКЦИНАЦИЯ
УНИВЕРСАЛЬНАЯ
ПРОФИЛАКТИКА**

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ
ТЕРАПИЯ**



Риск развития цирроза печени и ГЦК при хроническом гепатите В

Уровень ДНК HBV в крови > 2000 МЕ/л (10000 копий/мл)

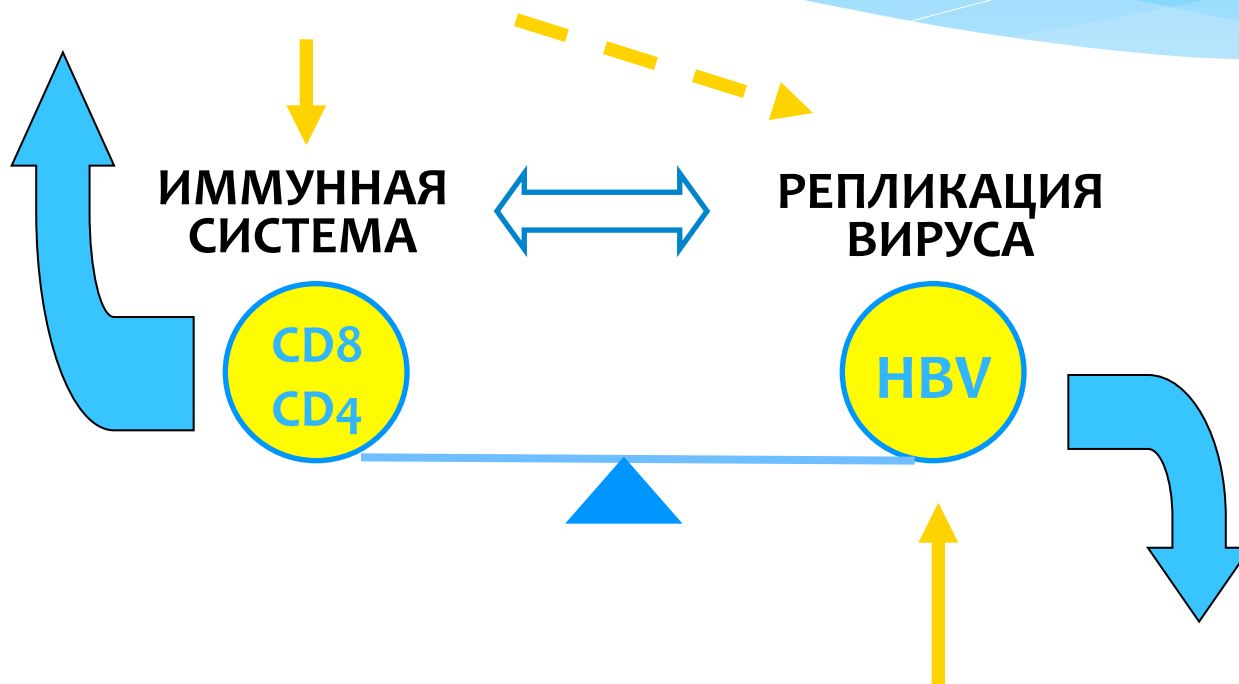


Показания к противовирусной терапии хронического гепатита В

- * Уровень ДНК HBV в крови > 2000 МЕ/л (10000 копий/мл)
- * Активность АЛТ $> N$
- * Умеренное либо сильно выраженное воспаление и/или фиброз (METAVIR ≥ 2)

Стратегия лечения хронического гепатита В

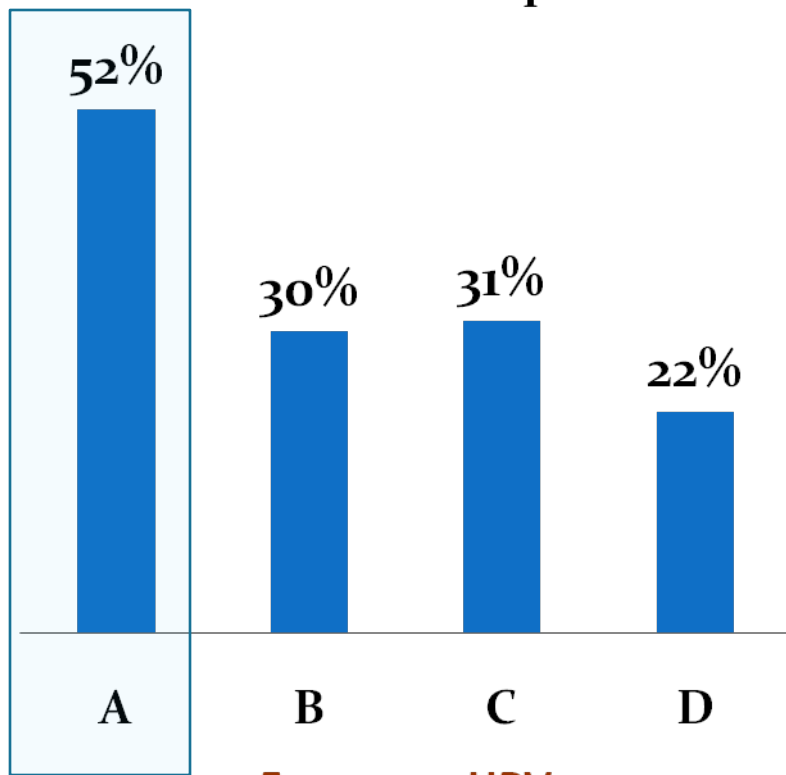
Иммуностимуляторы
ИФН/ПЕГ-ИФН



Аналоги нуклеоз(т)идов
ЛАМИВУДИН, АДЕФОВИР,
ЭНТЕКАВИР, ТЕЛБИВУДИН, ТЕНОФОВИР

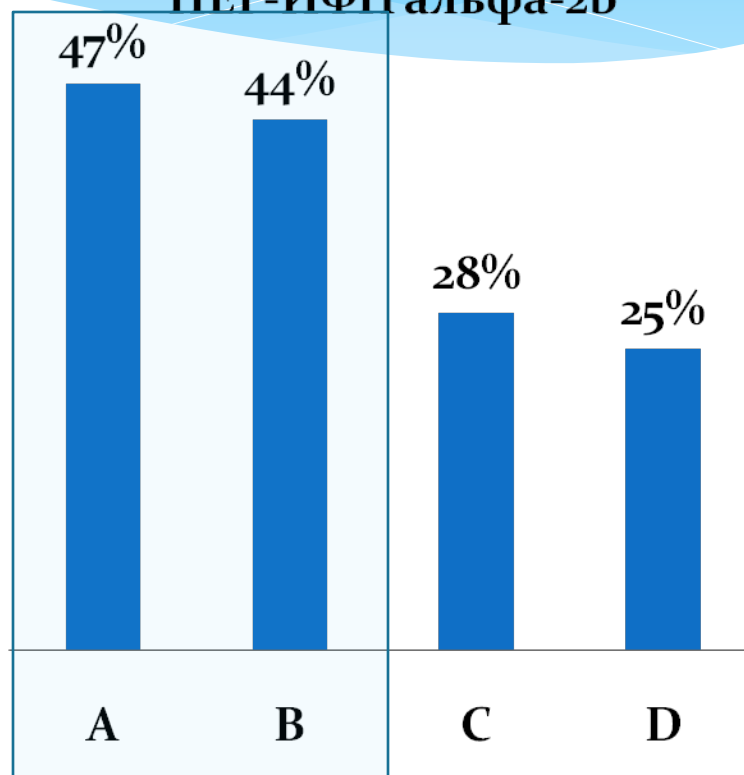
ПЭГ-ИФН: частота сероконверсии HBeAg в зависимости от генотипа HBV

ПЭГ-ИФН альфа-2а



Генотипы HBV

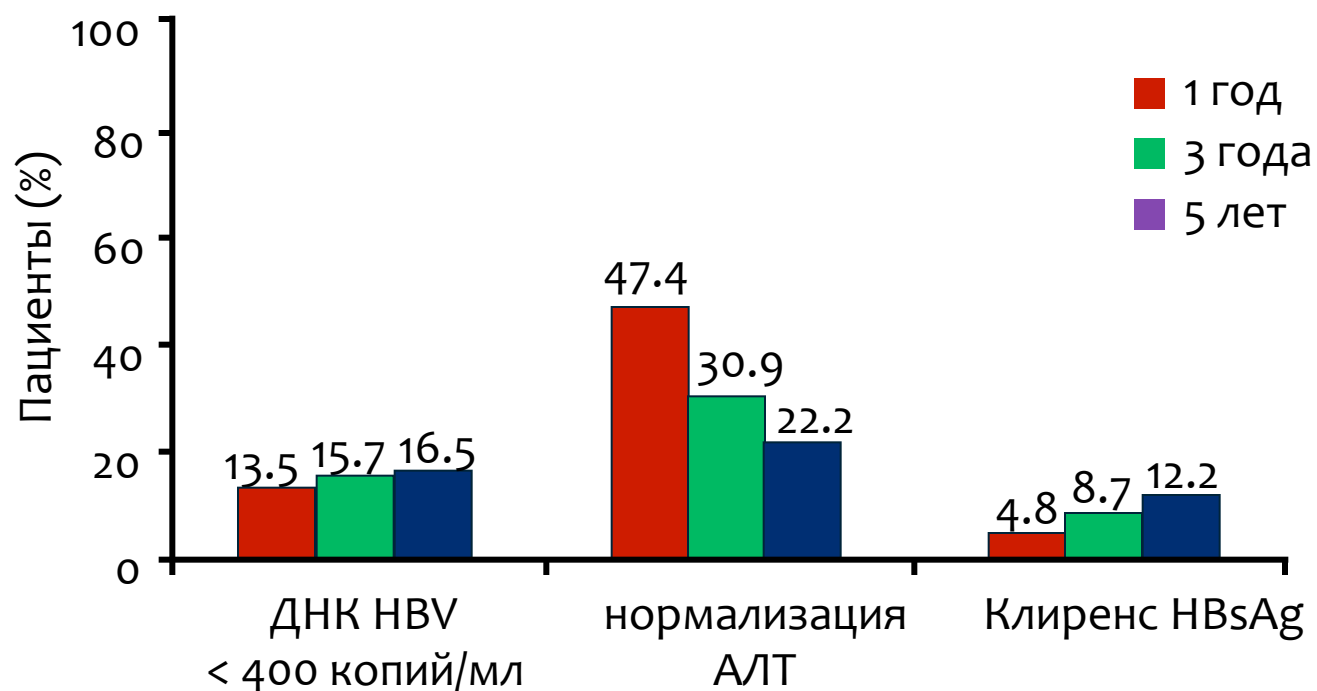
ПЭГ-ИФН альфа-2b



Генотипы HBV

ПЭГ-ИФН альфа-2а при HBeAg- негативном гепатите В

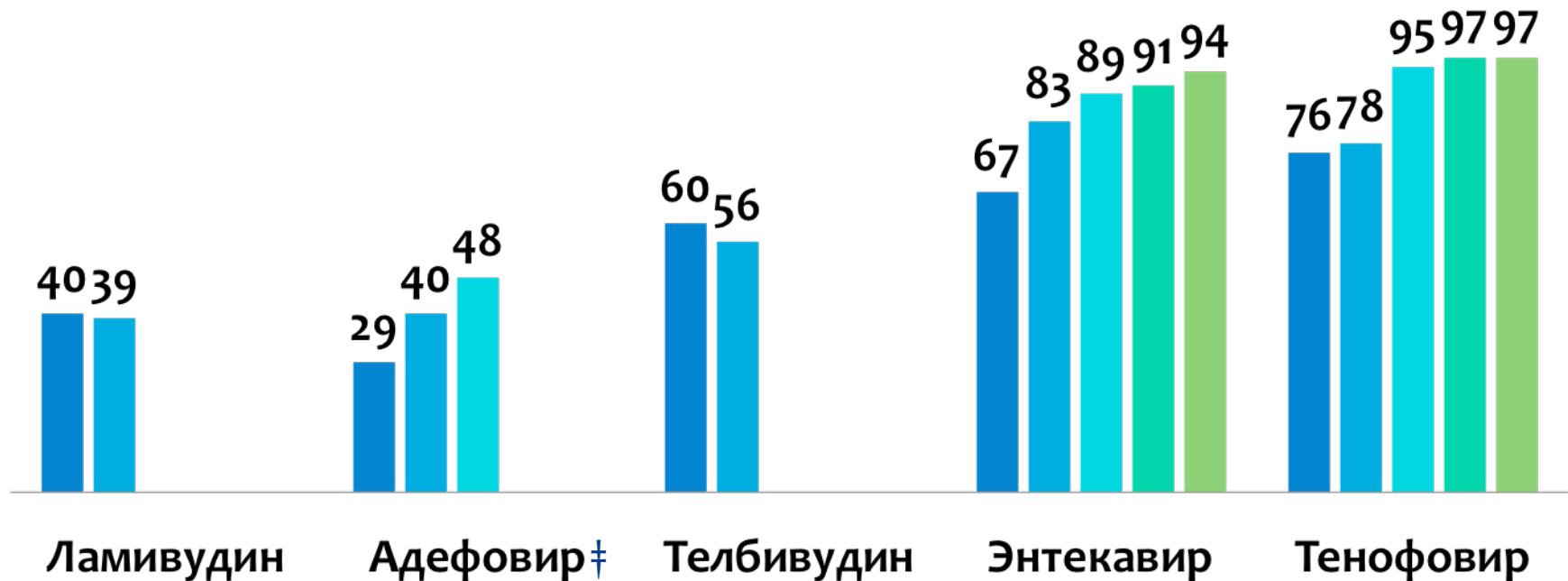
5 лет наблюдения после окончания 12 мес курса лечения ПЭГ-ИФН альфа-2а ± ламивудином (n=230)



Аналоги нуклеоз(т)идов при HBeAg+ гепатите В

Частота авиремии (%)

■ 1 год ■ 2 года ■ 3 года ■ 4 года ■ 5 лет

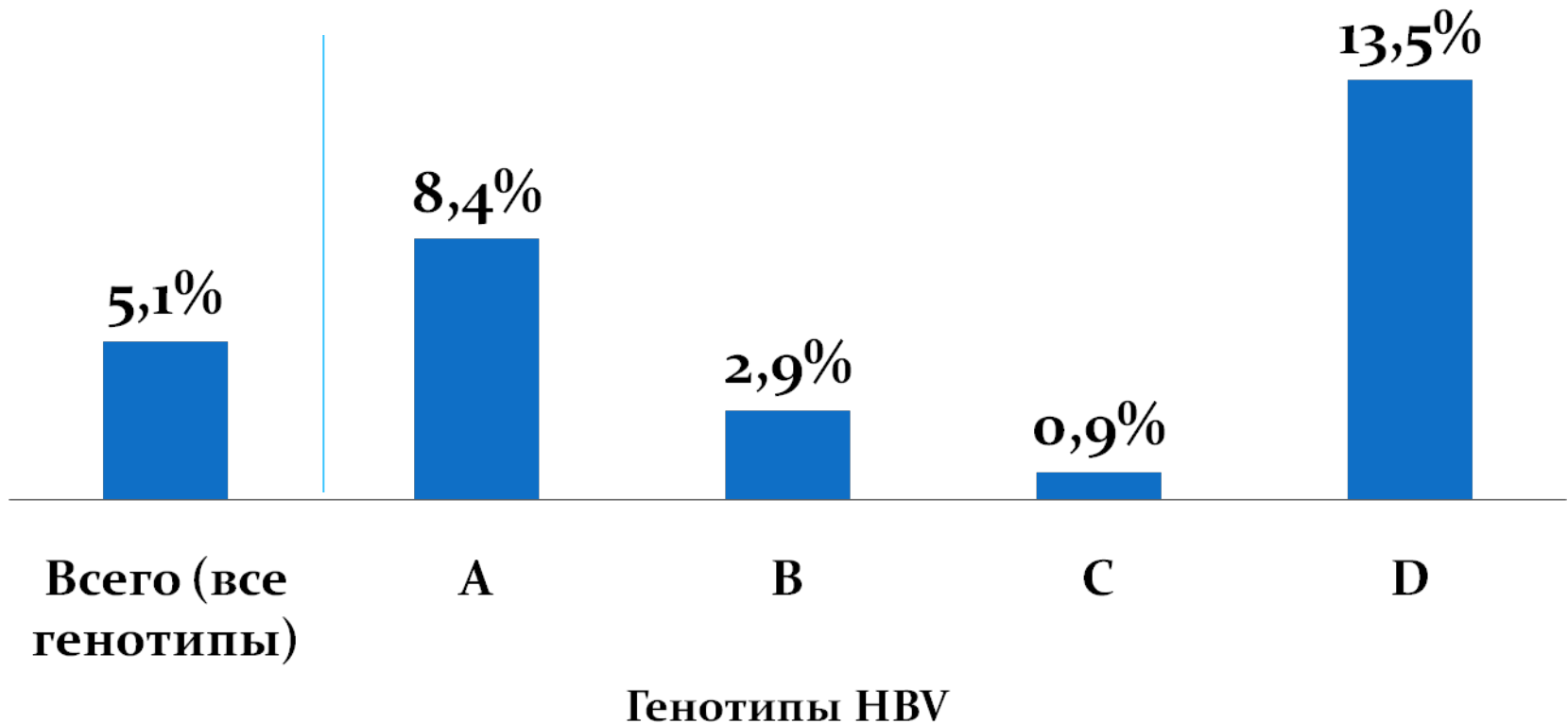


1. Gish RG Gastroenterology. 2007 Nov;133(5):1437-44; 2. Marcellin P et al., Hepatology. 2008 Sep;48(3):750-8.; 3. Liaw YF et al., Gastroenterology. 2009 Feb;136(2):486-95.

4. Chang TT Hepatology. 2010 Feb;51(2):422-30.; 5. Heathcote E. Hepatology 2009;50(S4):533A

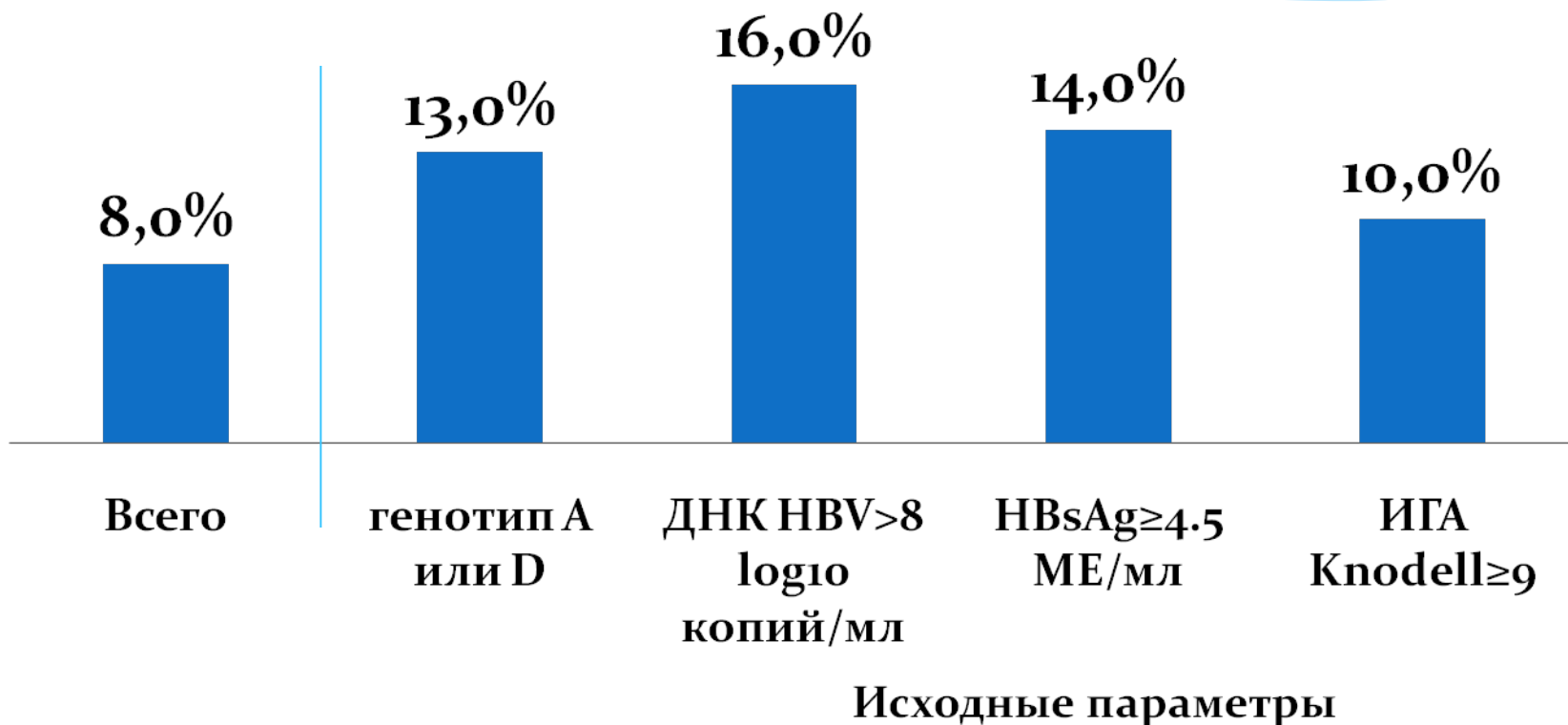
Элиминация HBsAg у HBeAg- позитивных пациентов при лечении энтекавиром

Элиминация HBsAg оценивалась через 24 недели после лечения
энтекавиром максимально до 2х лет (120 недель)



Элиминация HBsAg у HBeAg-позитивных пациентов при лечении тенофовиром

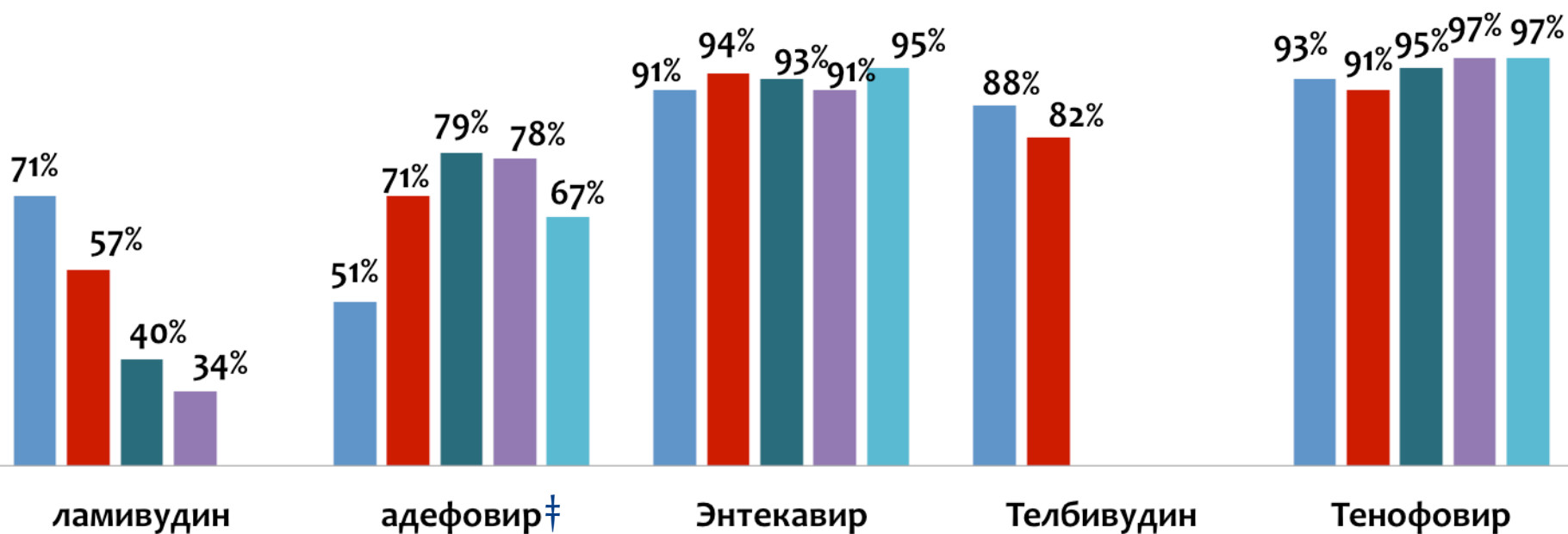
Элиминация HBsAg оценивалась через 3 года после лечения тенофовиром (144 неделя)



Нуклеозидные аналоги при хроническом HBeAg-негативном гепатите В

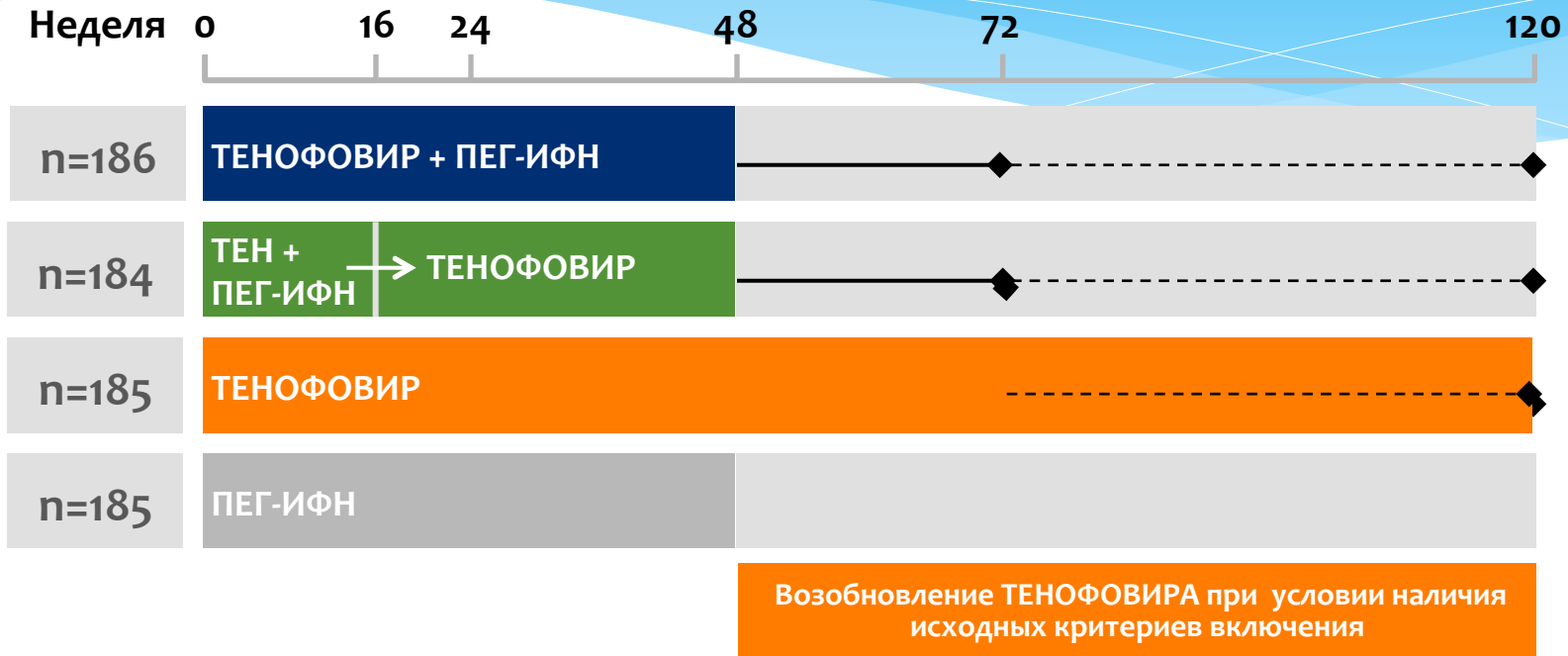
Частота авиремии при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов

■ 1 год ■ 2 года ■ 3 года ■ 4 года ■ 5 лет



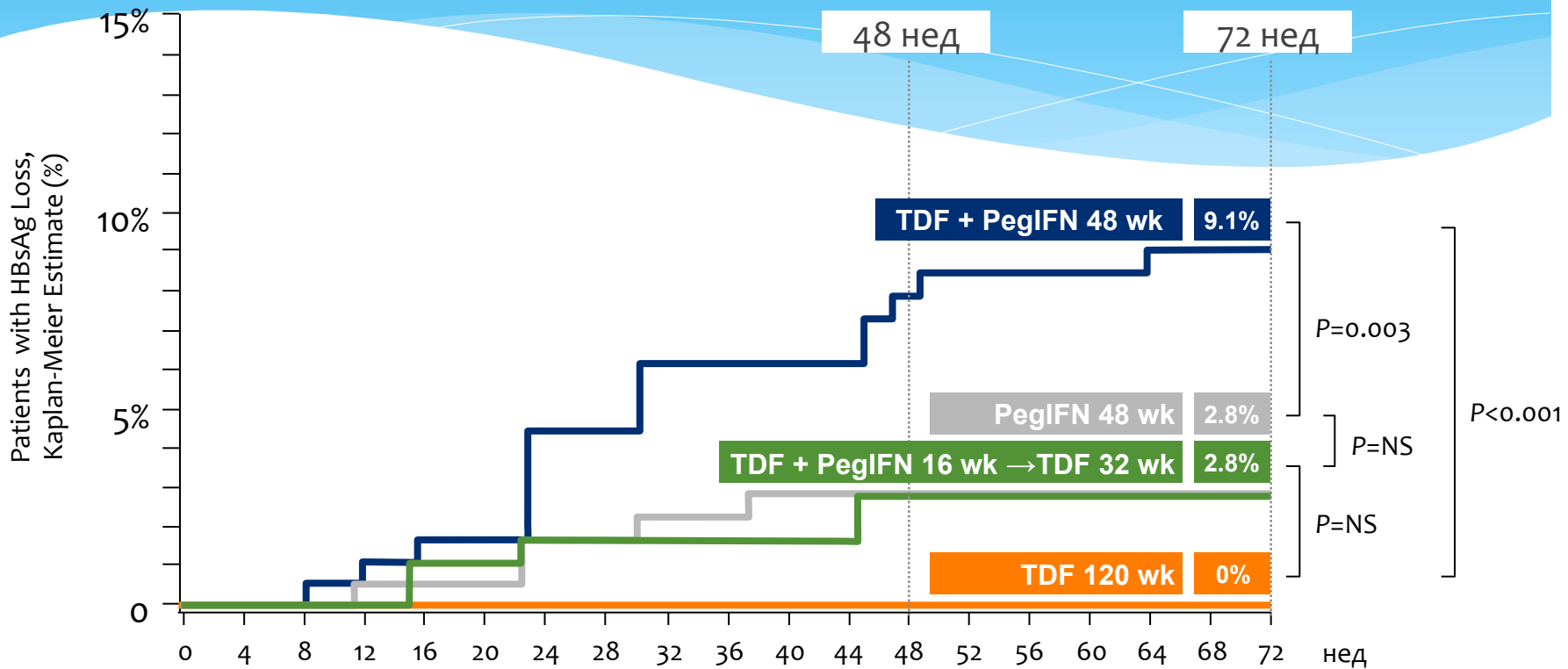
1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588 2. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2003; 348:800-7; 3. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2673-81; 4.G Hadziyannis et al *Gastroenterology*; 2006,131(6) 1743-1751; 5. Lai CL, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1011-20; 6. Shouval D, et al. 41st EASL Meeting 2006, Vienna, Austria. Oral presentation. *J Hepatol.* 2006; 44(suppl 2):S21-2 (Abstract 45); 7. Marcellin P, et al. *N Eng J Med.* 2004; 351:1206-17; 8. Marcellin et al. 58th AASLD, 2007, Boston, USA; oral presentation

Клиренс HBsAg при лечении Тенофовиrom и ПЭГ-ИФН



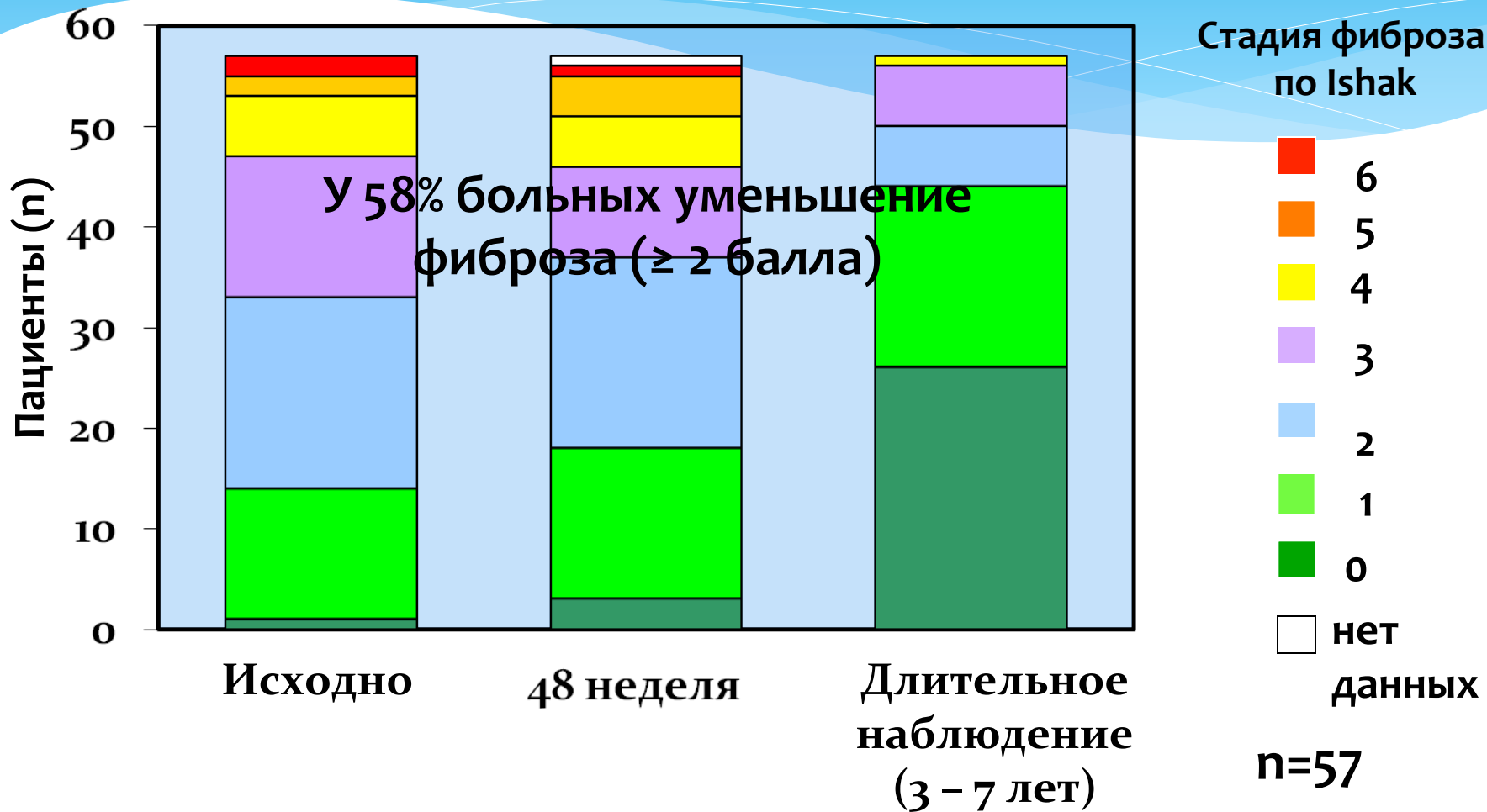
- * рандомизированное, контролируемое, открытое исследование (N=740)
- * Первичная точка: клиренс HBsAg на 72нед
- * КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ
 - * HBeAg+ и HBV DNA $\geq 20,000$ МЕ/мл; HBeAg- и HBV DNA $\geq 2,000$ МЕ/мл
 - * ALT > 54 and ≤ 400 Ед/л (муж); ALT > 36 and ≤ 300 Ед/л (жен)
 - * Нет выраженного фиброза или цирроза печени (биопсия или эластометрия)

Клиренс HBsAg на 72 нед

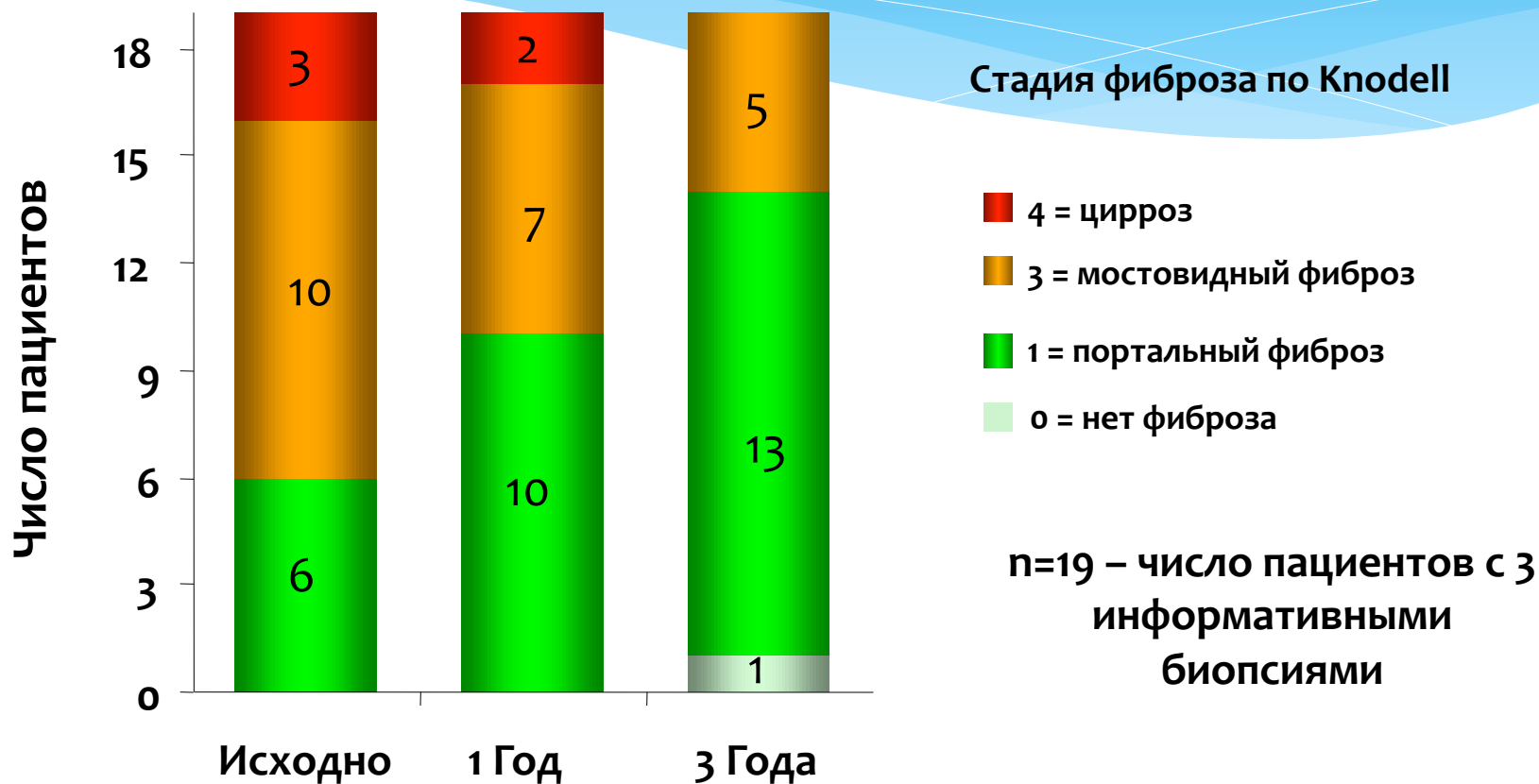


- ◆ У 7 пациентов возврат HBsAg на 48 нед и после (4 [TDF + PegIFN 48 wk], 3 [TDF + PegIFN 16 wk → TDF 32 wk])
 - 5/7 имели ≤ 1 нед лечения после клиренса HBsAg

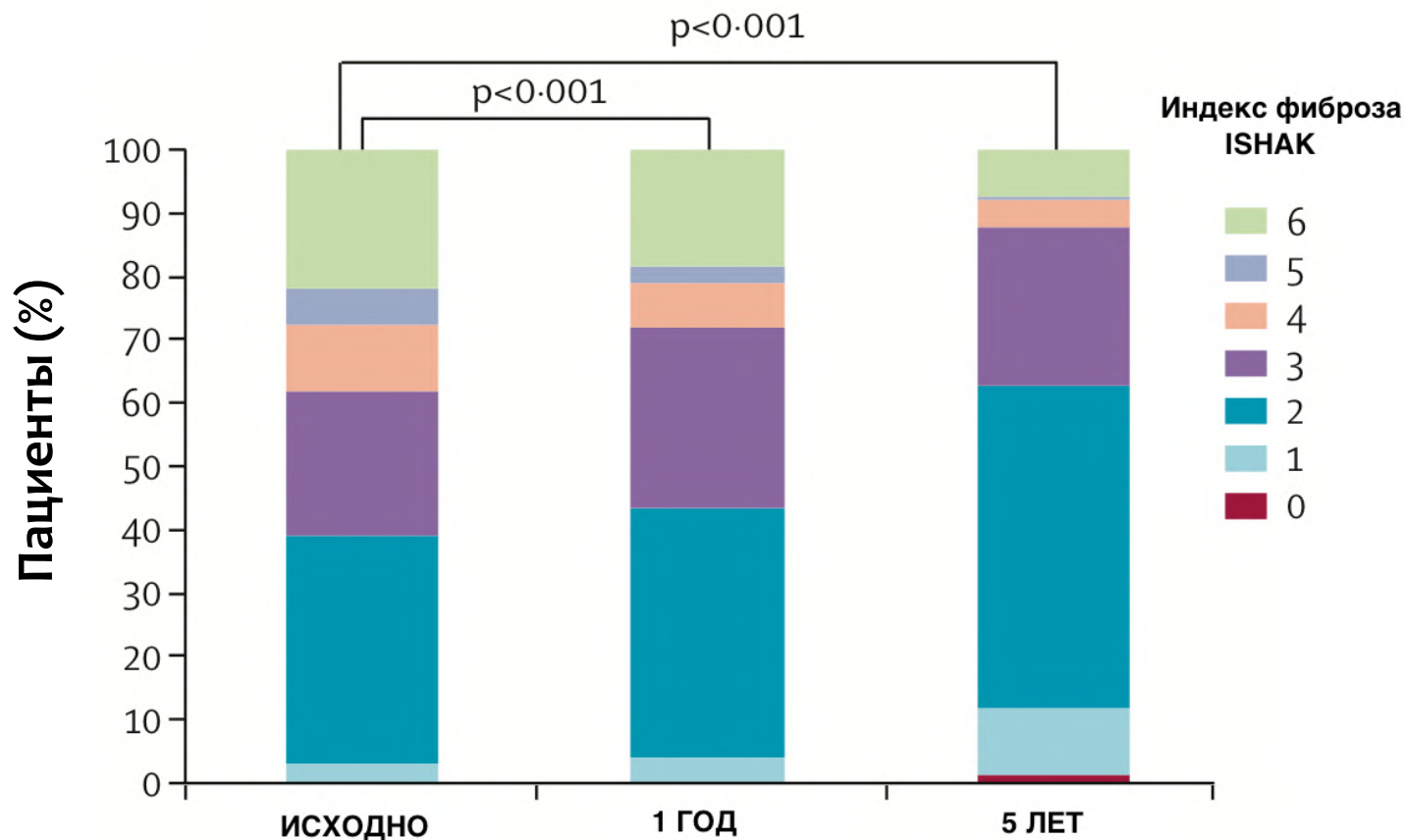
Динамика фиброза печени (шкала Ishak) при длительном лечении энтекавиром



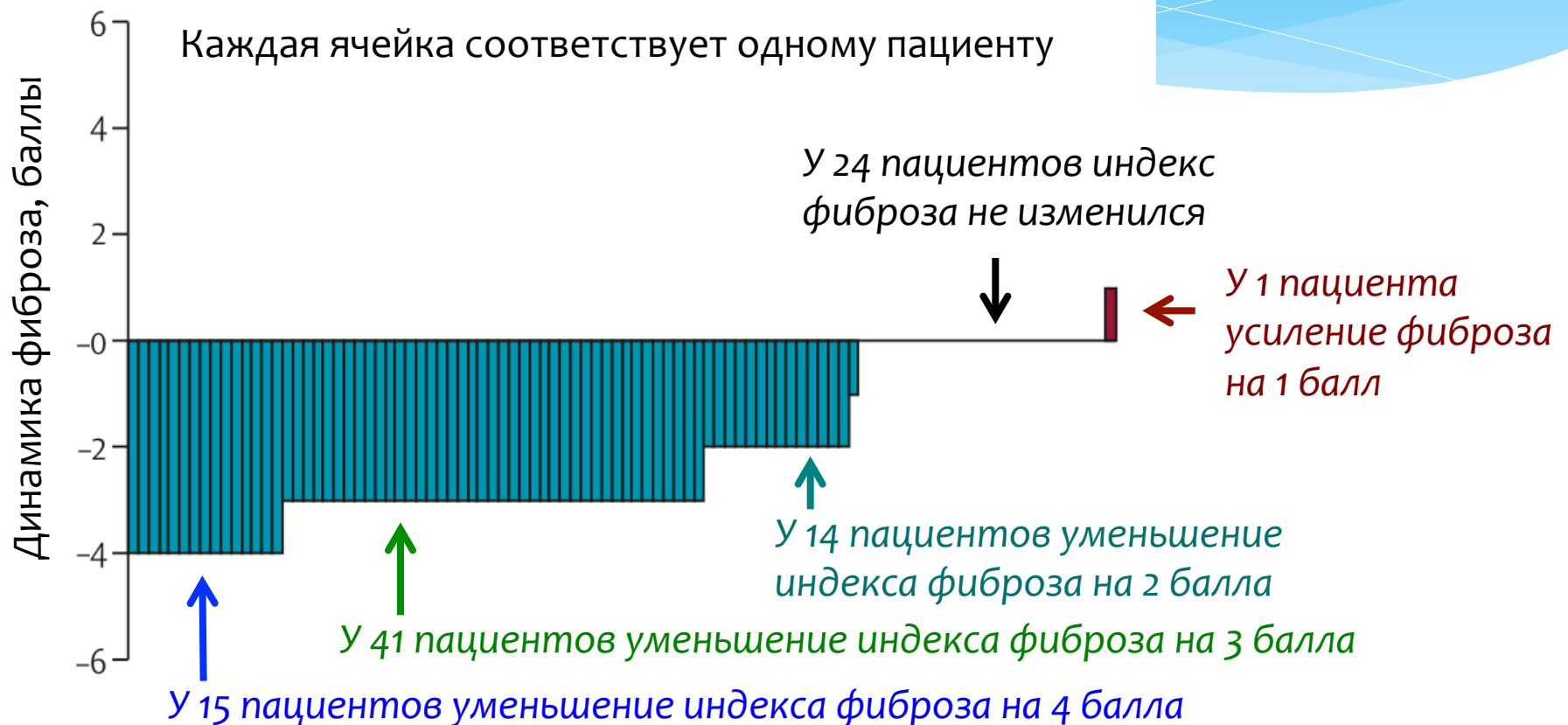
ETV-047/053/060: динамика фиброза печени при долгосрочной терапии энтекавиром



Динамика фиброза печени при лечении тенофовиром в течении 5 лет (344 пациента с 3 биопсиями печени)

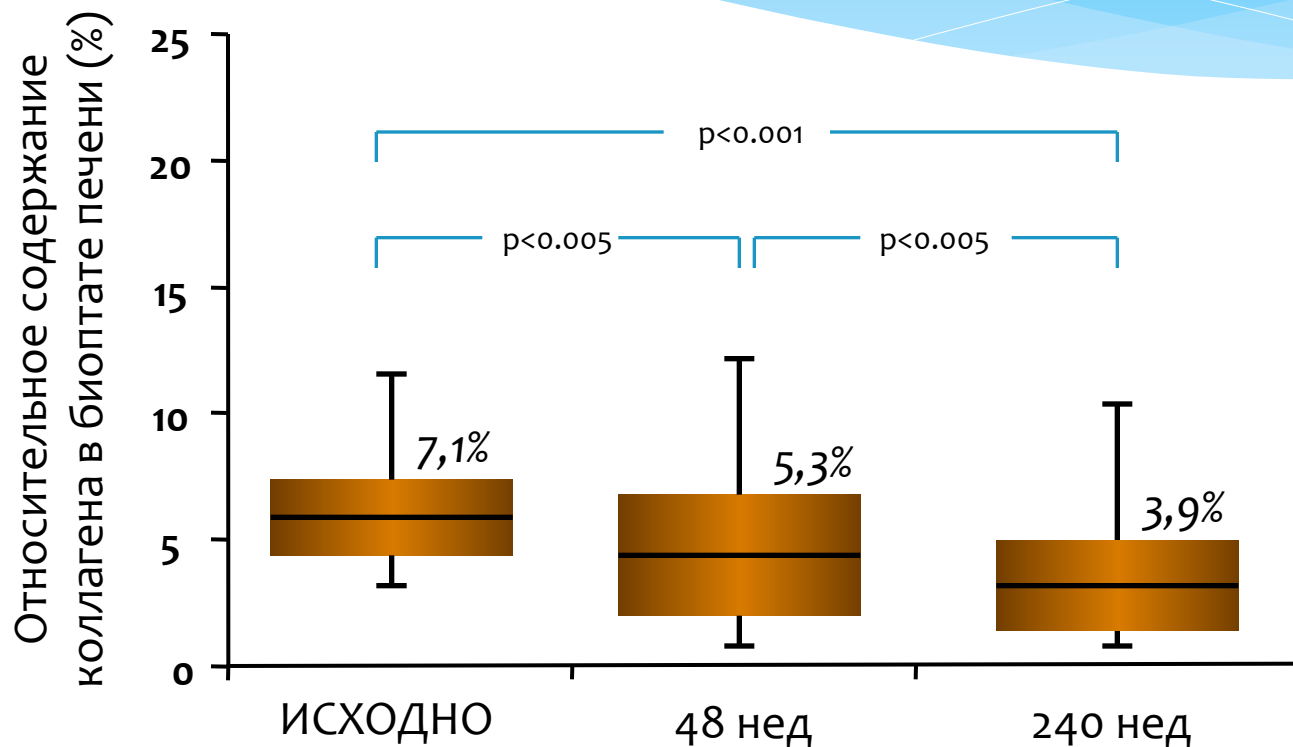


Динамика фиброза печени при лечении тенофовиром в течении 5 лет (96 пациентов с исходным циррозом печени, F5/F6)



Ожирение ассоциировалось с менее выраженным регрессом фиброза печени при многофакторном анализе

Динамика относительного содержания коллагена в биоптате печени при длительной терапии тенофовиром



* У больных с исходным циррозом содержание коллагена в биоптате печени снизилось с 7,8% до 4,1% ($p < 0.001$) после 5 лет терапии

Снижение риска ГЦК при лечении энтекавиром наиболее выражено у больных циррозом

Нет цирроза



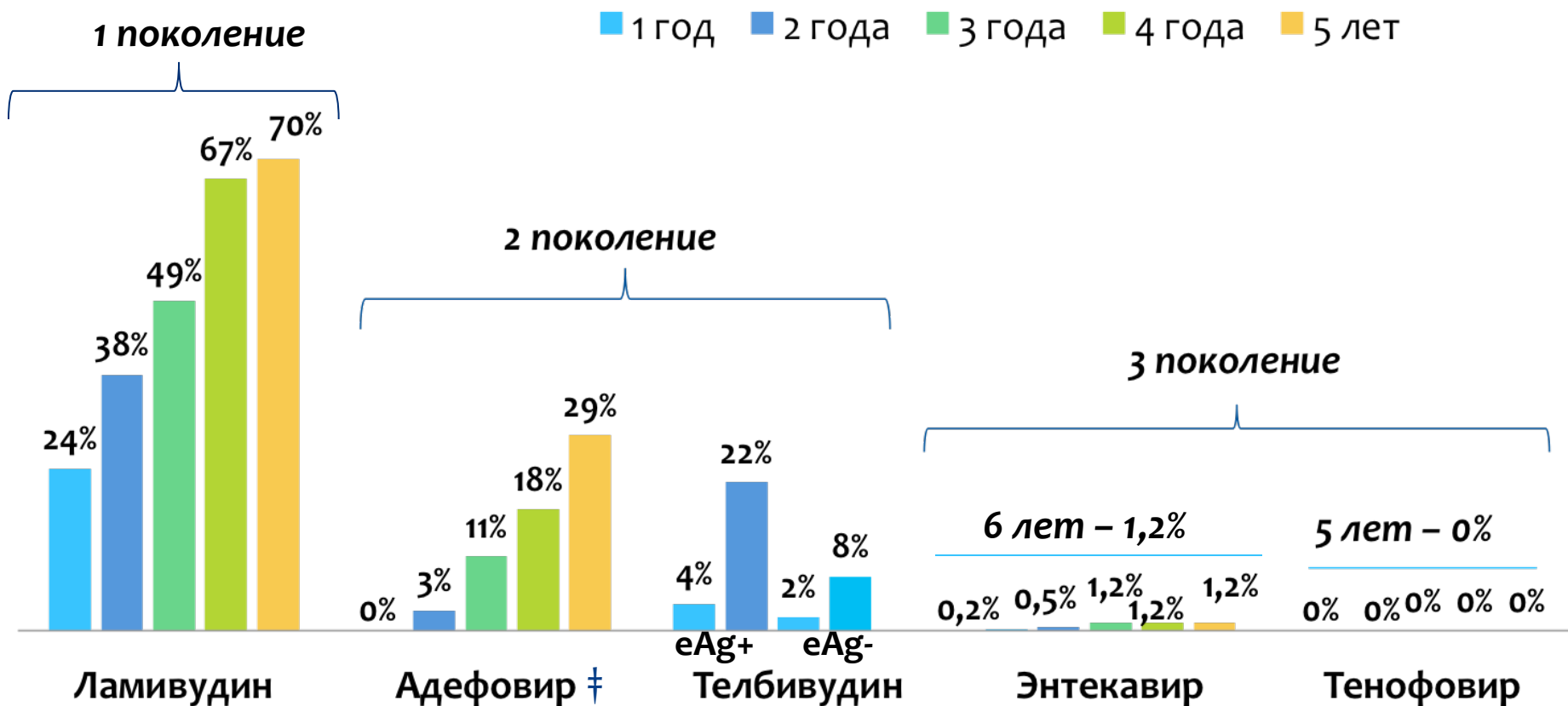
ЦИРРОЗ



ЭТВ	237	237	192	132	66	27
Контроль	231	231	201	181	169	143

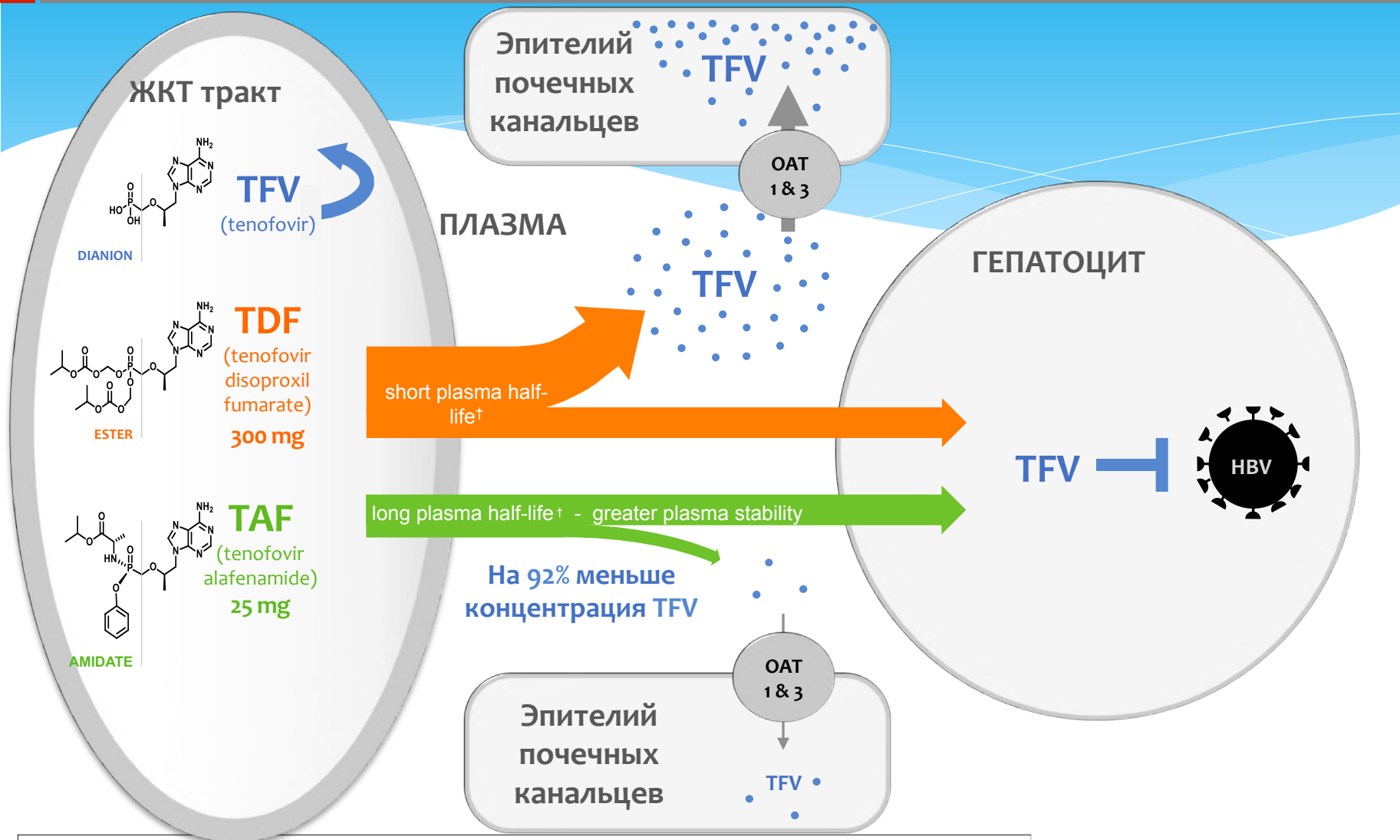
ЭТВ	79	79	72	53	35	17
Контроль	85	85	76	65	54	47

Резистентность у первичных больных



На основании данных регистрационных исследований эффективности препаратов у не леченных ранее больных и EASL Guidelines, 2012

ТЕНОФОВИР АЛАФЕНАМИД (TAF; Vemlidy)[†]



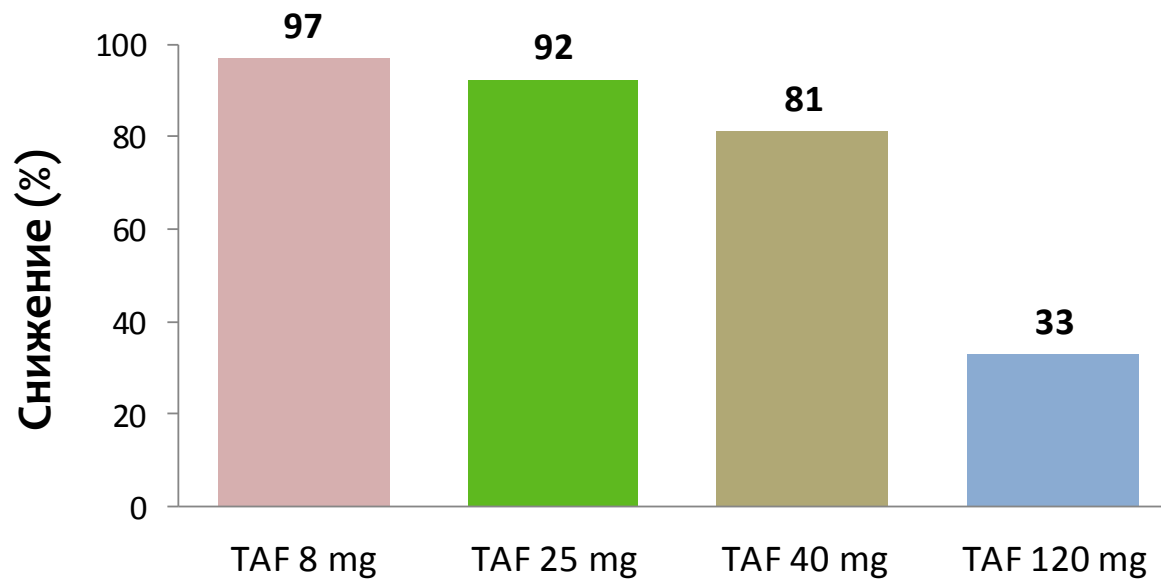
[†]T_{1/2} based on *in vitro* plasma data - TDF = 0.4 minutes, TAF = 90 minutes.

Lee W et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2005;49(5):1898-1906. Birkus G et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2007;51(2):543-550. Babusis D, et al. *Mol Pharm* 2013;10(2):459-66.

Ruane P, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:449-5. Sax P, et al. *JAIDS* 2014. 2014 Sep 1;67(1):52-8. Sax P, et al. *Lancet* 2015. Jun 27;385(9987):2606-15. Agarwal K et al. *J Hepatology* 2015; 62: 533-540

TAF[†] Фаза 1В: >90% снижение концентрации TFV в плазме крови

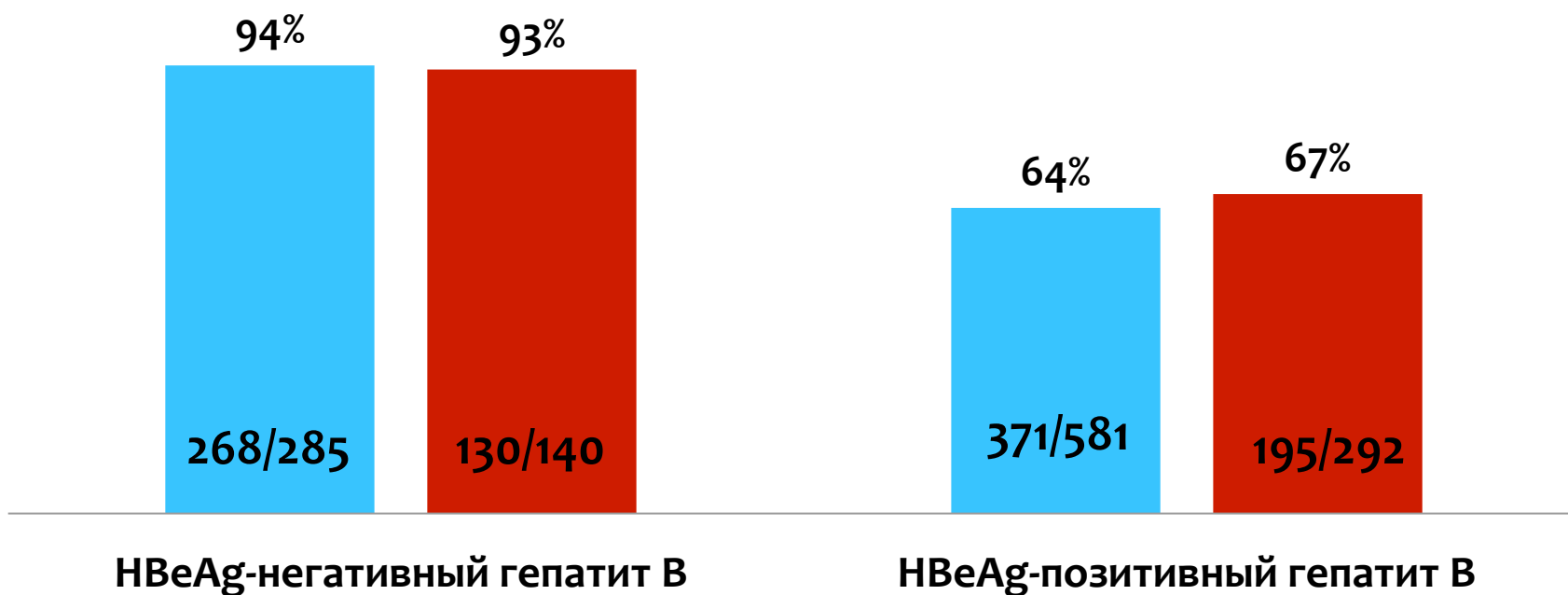
% снижения среднего значения TFV AUC_{inf} в плазме при лечении TAF в сравнении с TDF



Исследования 108 и 110: TAF[†] в сравнении с TDF при HBeAg+ и HBeAg- гепатите В

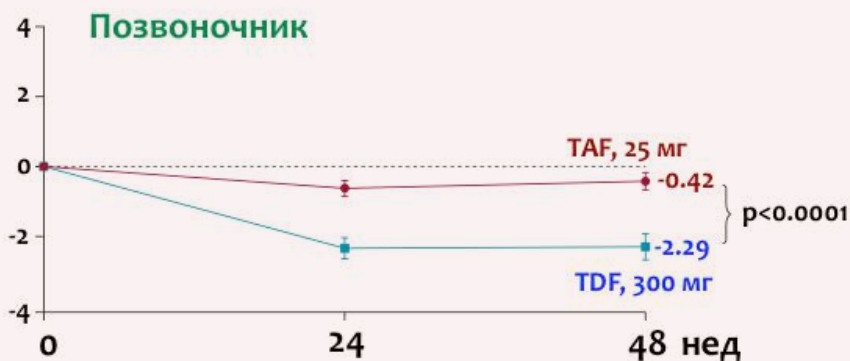
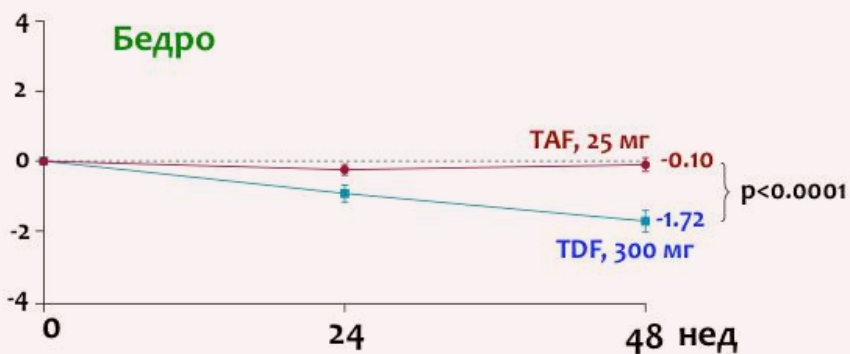
Частота авиремии (ДНК HBV < 29 МЕ/мл) на 48 нед лечения

■ TAF ■ TDF

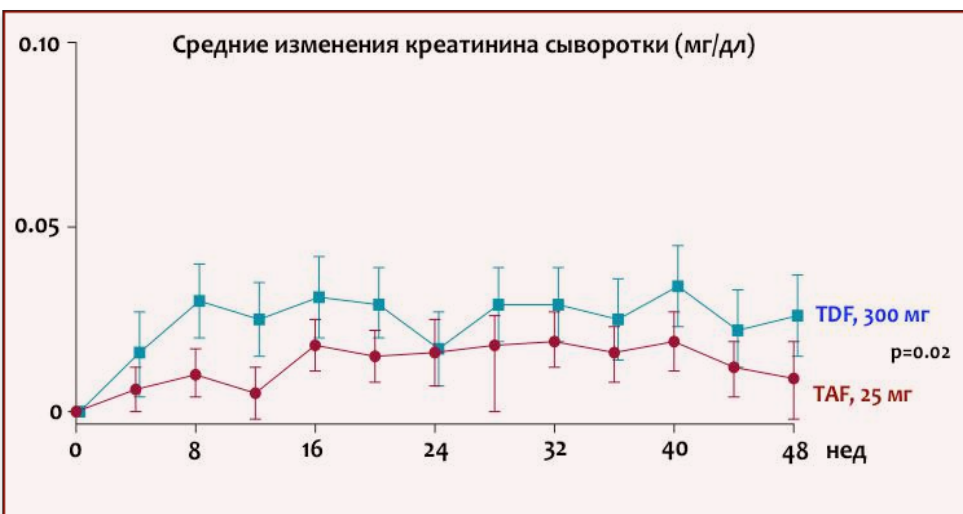


Динамика показателей МПК и креатинина крови при лечении TAF[†] и TDF у больных HBeAg-позитивным гепатитом В

Средние значения изменения минеральной плотности кости (%)



Средние изменения креатинина сыворотки (мг/дл)



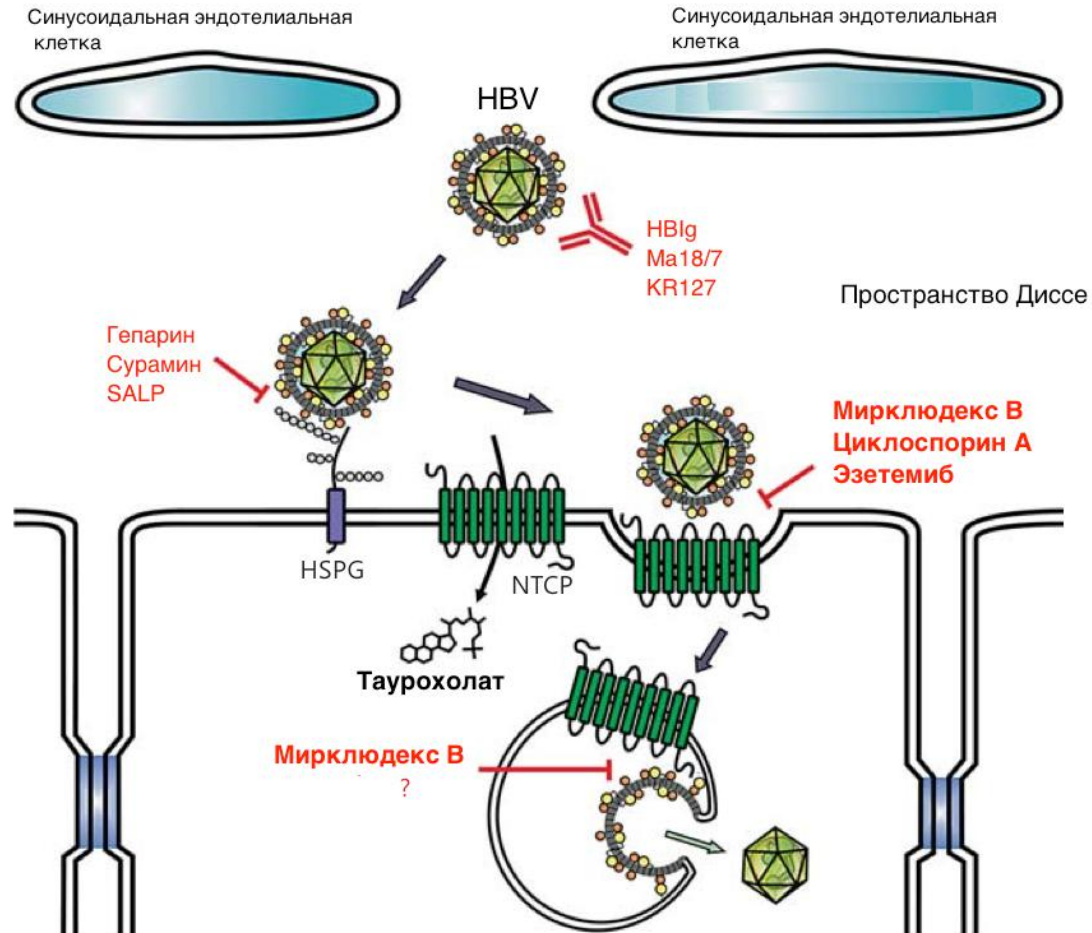
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

- * СТРОЕНИЕ ВИРУСА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
- * ПРОФИЛАКТИКА
- * СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
- * ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

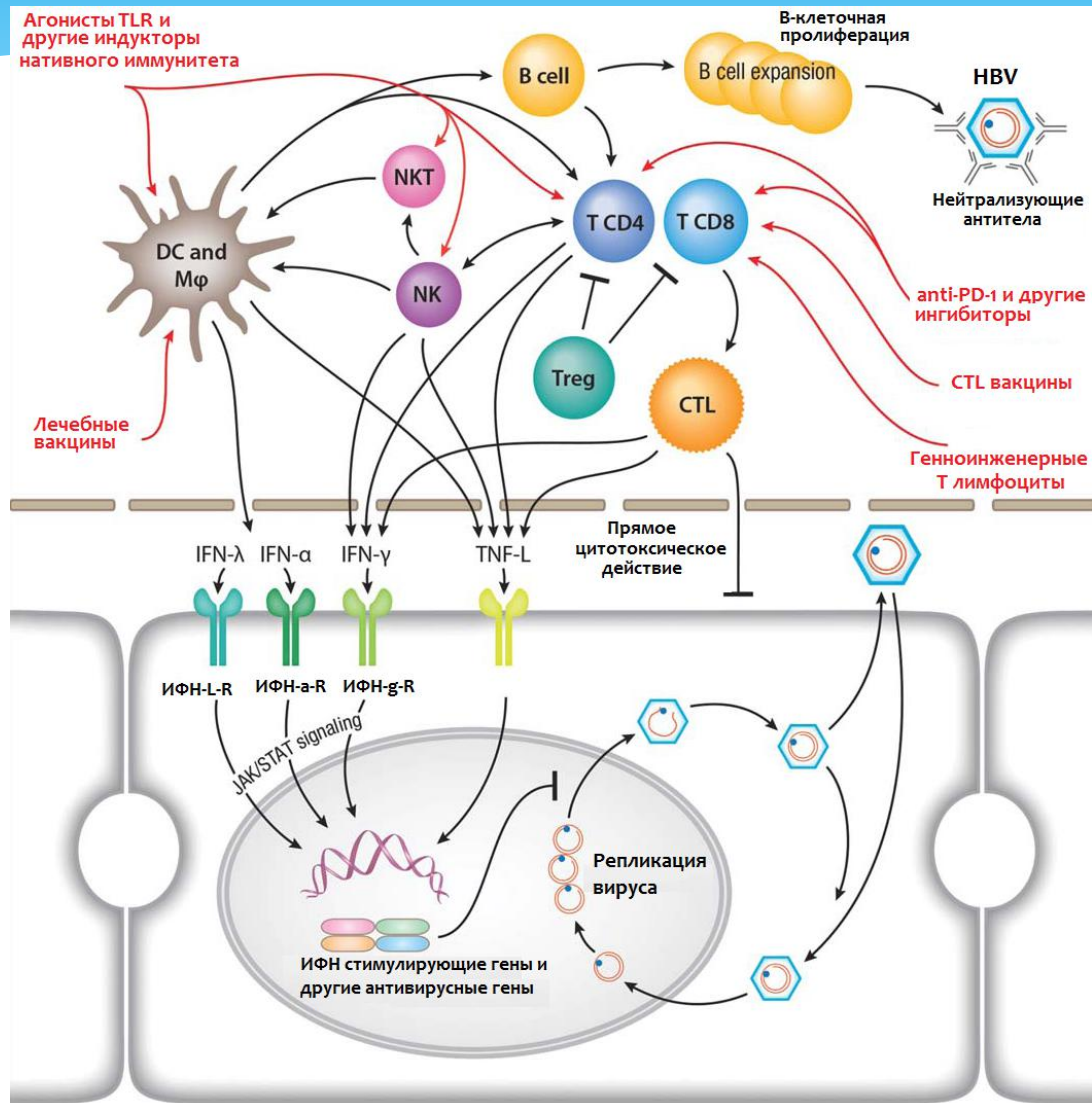
Перспективы в лечении хронического гепатита В

- * ПРЕПАРАТЫ БЛОКИРУЮЩИЕ РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА
- * ПРЕПАРАТЫ, УСИЛИВАЮЩИЕ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВИРУС

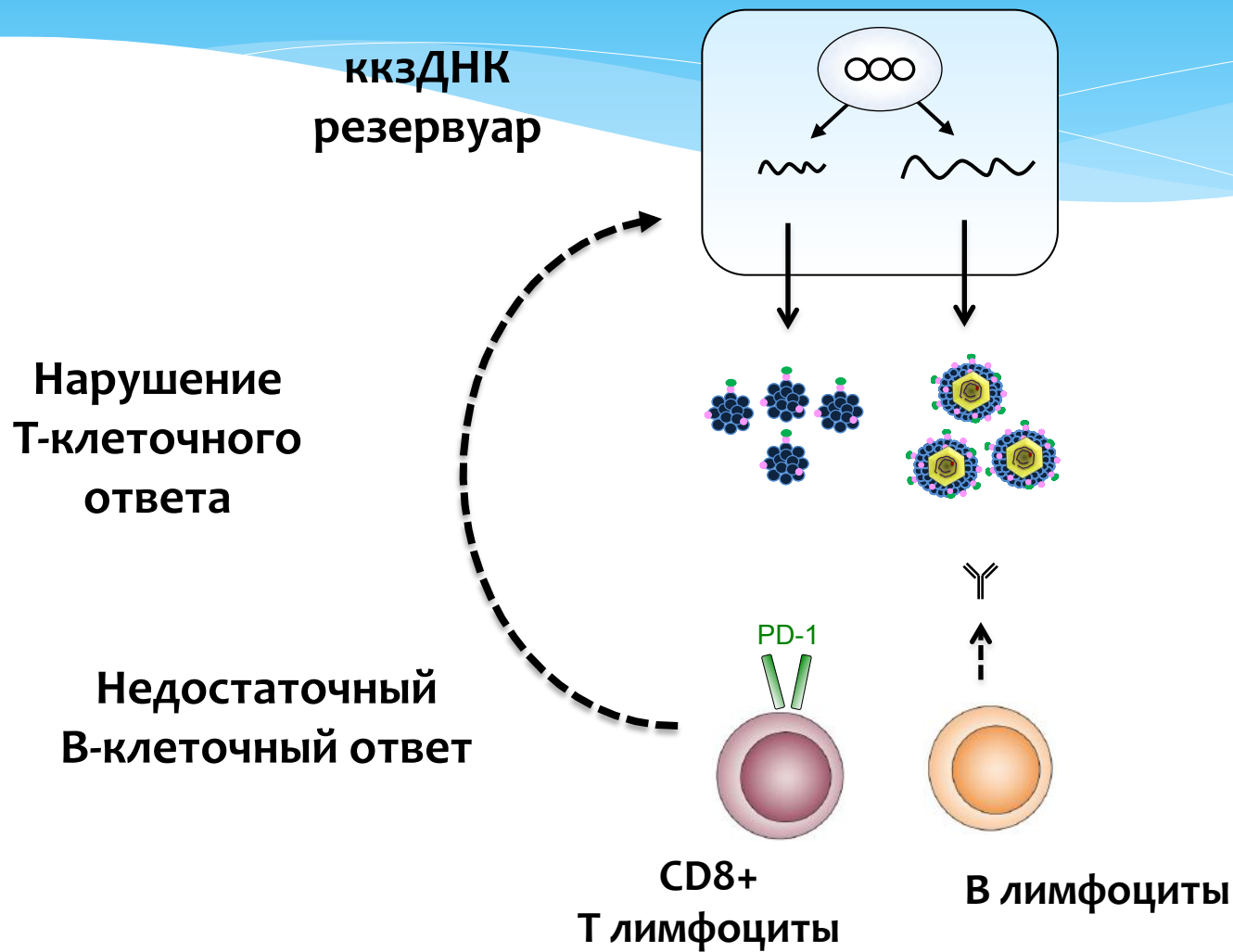
ИНГИБИТОРЫ ВХОДА



Потенциальные возможности усиления иммунного ответа на HBV

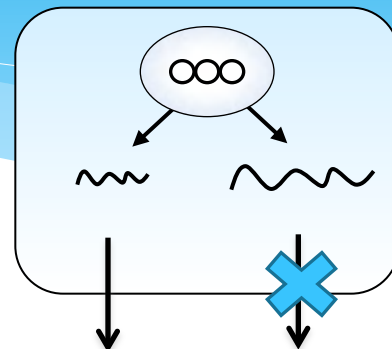


Барьеры на пути элиминации HBV



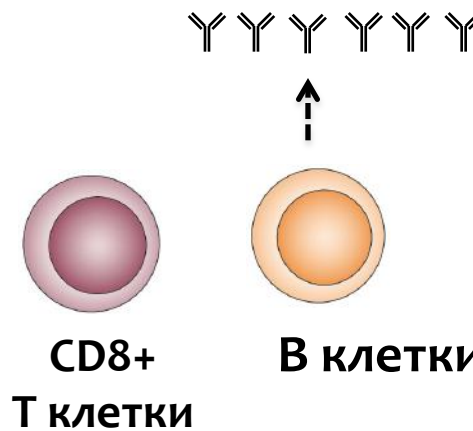
Возможные стратегии лечения хронического гепатита В

Инактивация или
элиминация ккзДНК



ТЕНОФОВИР
ЭНТЕКАВИР

Активация
иммунного
ответа



CD8+
Т клетки

В клетки

Возможные варианты противовирусной терапии ХГ-В ?

**ТЕНОФОВИР
ЭНТЕКАВИР**

**Препараты блокируют репликацию вируса и
воспроизводство ккзДНК**

+

**Активация
иммунной
системы**

Препараты усиливающие иммунный ответ на вирус

+

**Ингибиторы
ккзДНК**

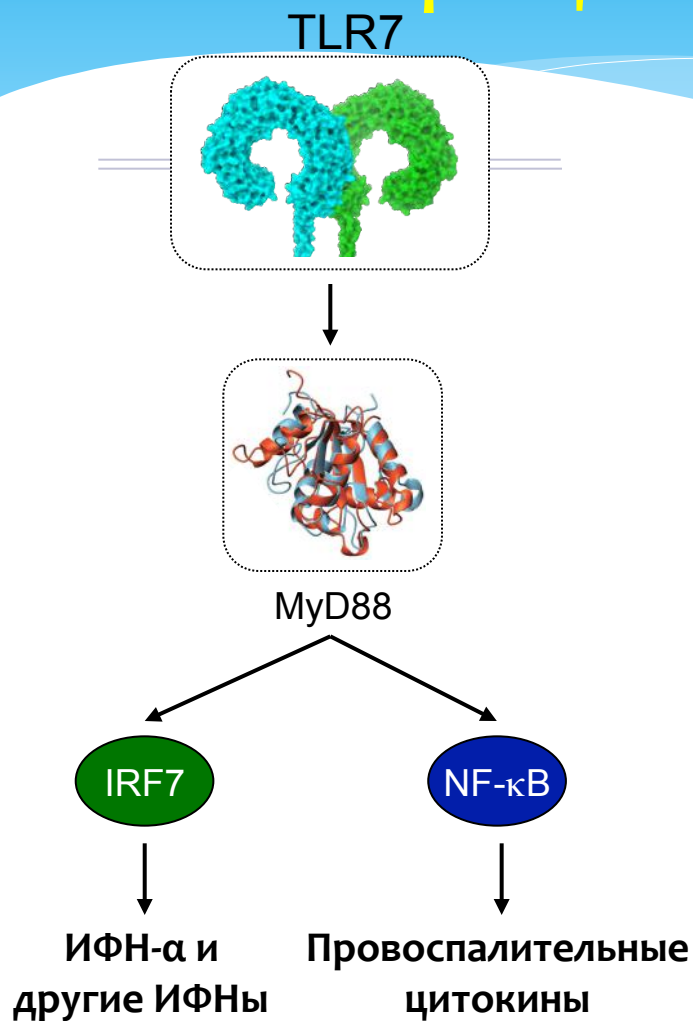
**Препараты, элиминирующие или блокирующие
эффекты ккзДНК**

+

**Ингибиторы
HBV антигенов**

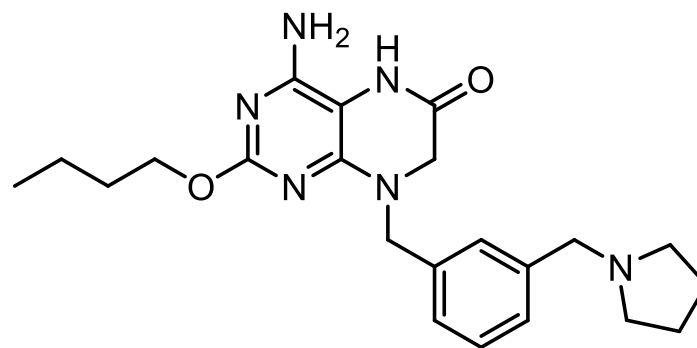
**Препараты блокирующие другие механизмы
репликации вируса (ингибиторы входа в клетку,
сборки и секреции вируса)**

Пероральный агонист Toll-Like рецепторов 7 (TLR7)



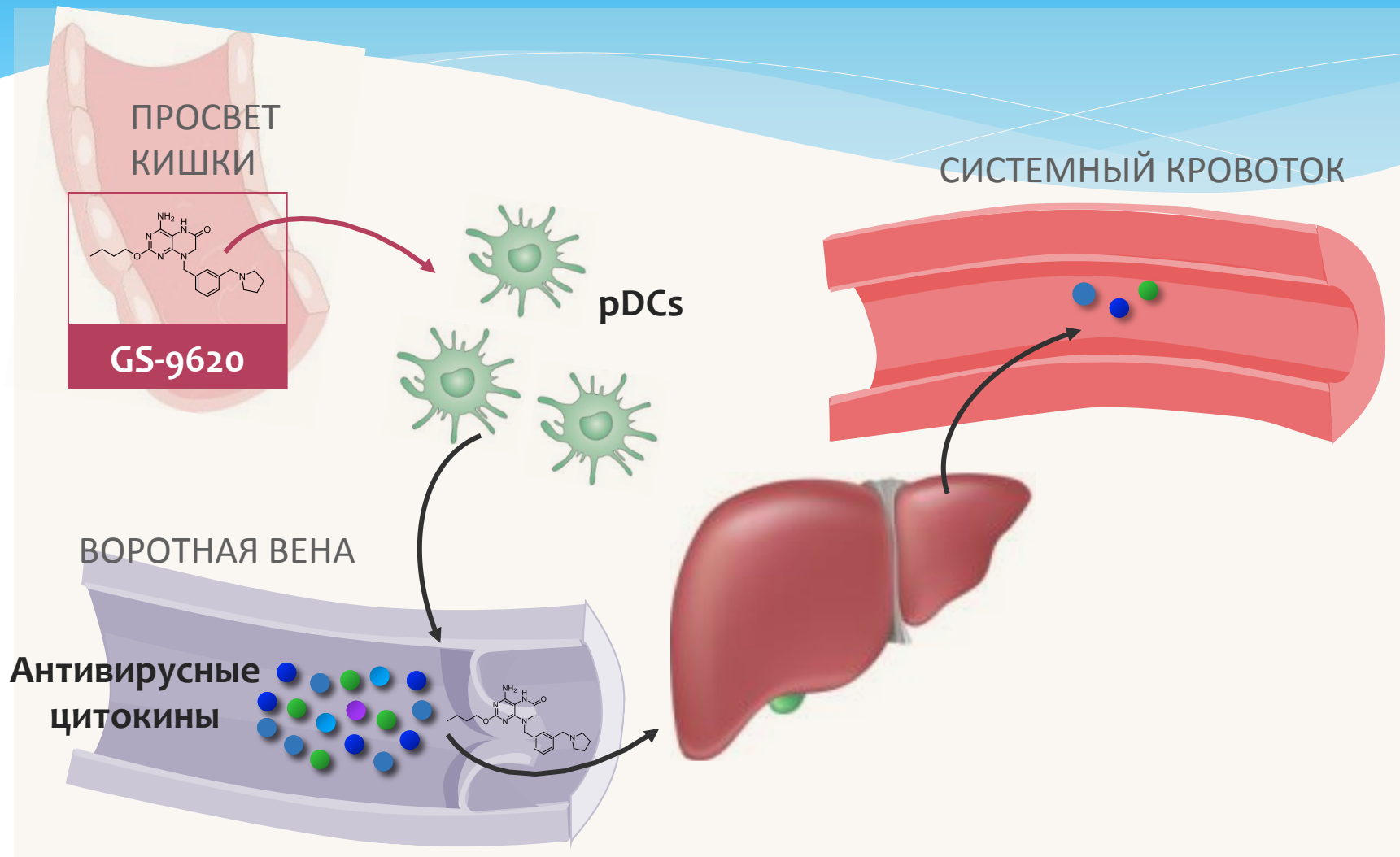
TLR7: часть нативной иммунной системы

- Экспрессируется в pDCs и В клетках
- Активирует ssRNA or малые молекулы



GS-9620[†]

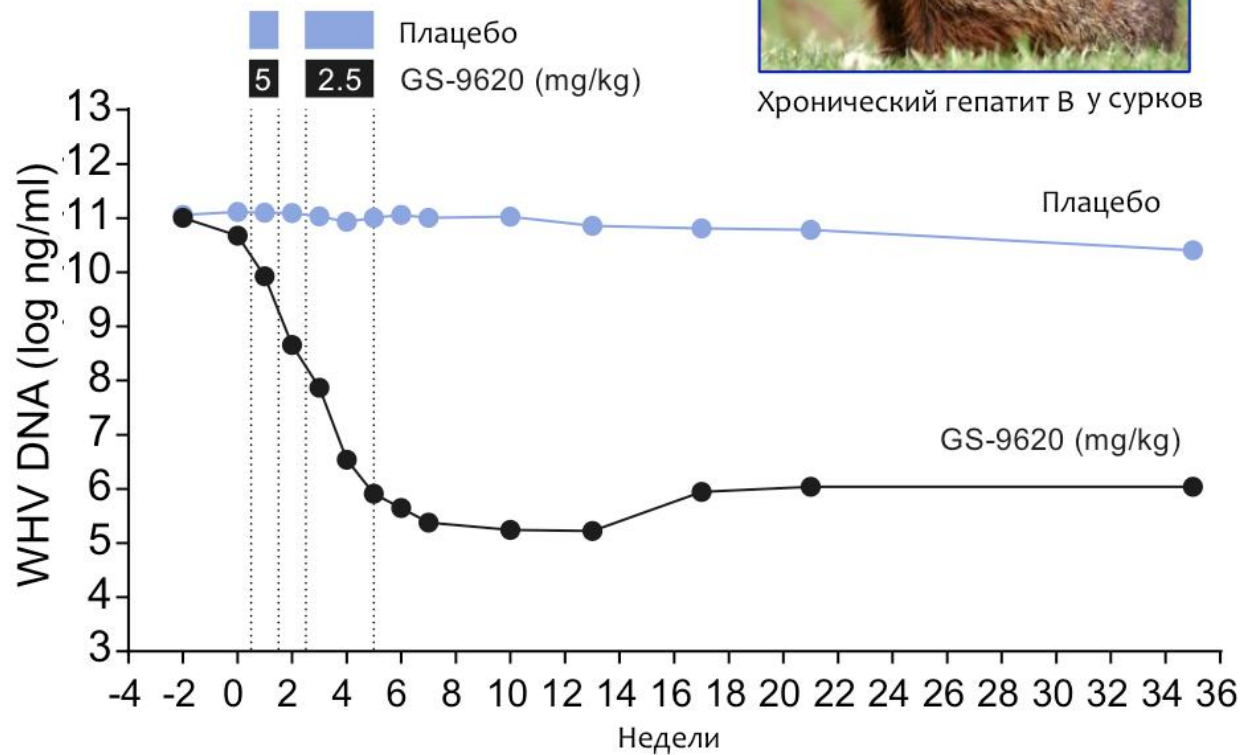
Нативный Иммунный ответ



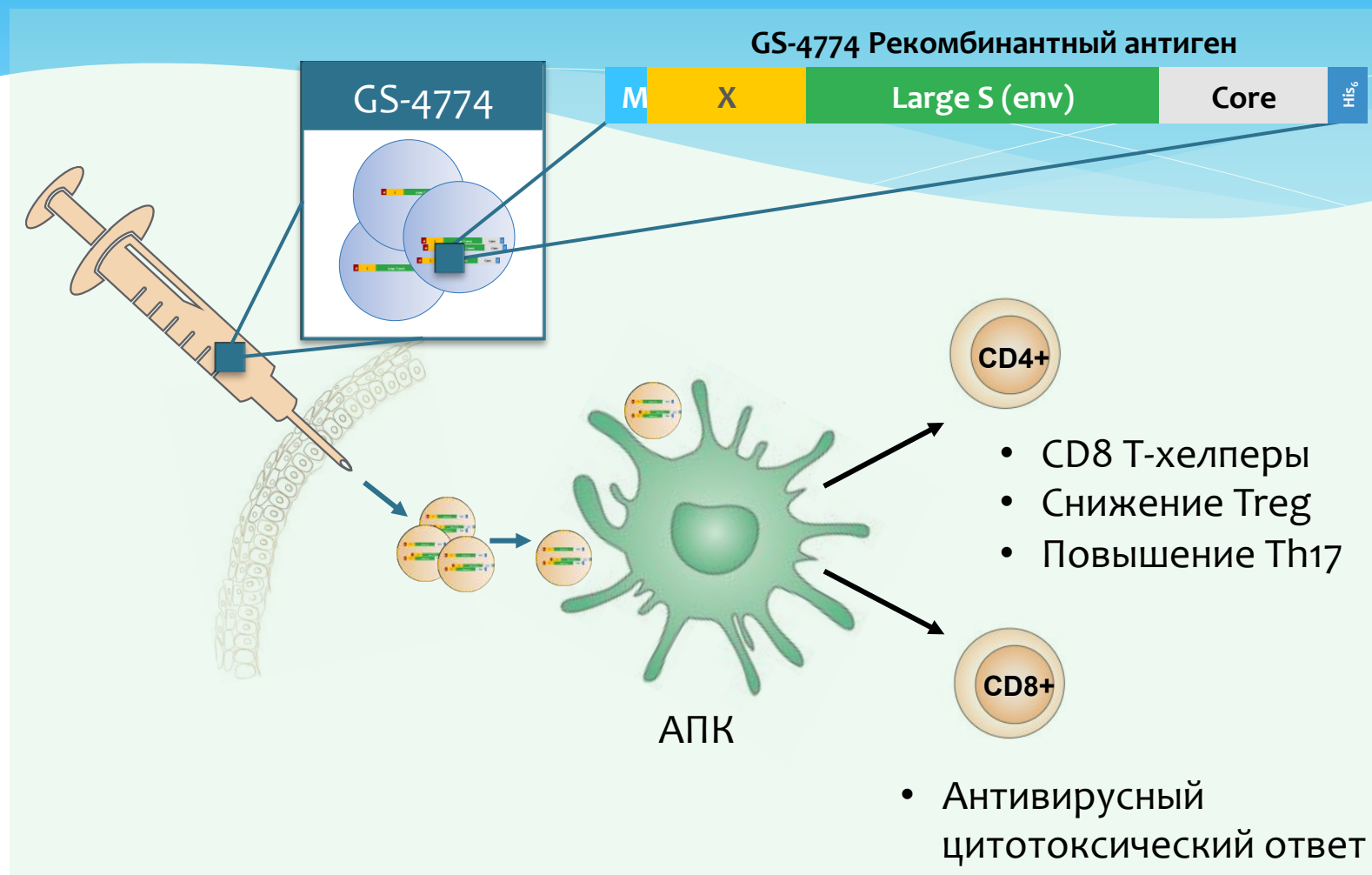
Агонист TLR (GS-9620)[†] в лечении хронического гепатита В?



Хронический гепатит В у сурков



HBV T-клеточная вакцина: GS-4774 (Tarmogen)[†]



Актуальные и потенциальные мишени эрадикации HBV: клеточный цикл (1)

- **Вход вируса в гепатоцит**

- *Myrcludex B: миристилированный пептид (myr-preS₁₍₂₋₄₈₎), содержащий аминокислоты 2-48 большого поверхностного антигена (LHBs)*

- ✓ Связывается с NTCP
- ✓ Блокирует прикрепление HBV

- **cccDNA**

- *Аналоги нуклеотидов/нуклеозидов не способны ингибировать транскрипцию cccDNA ядерной RNA-полимеразой*

- *Сульфониламидные соединения блокируют превращение релаксированной циркулярной HBV DNA (RC DNA) в cccDNA*

- *Zinc-finger nucleases (ZFNs) имеют активный центр нуклеазы и повторяющиеся zinc-finger аминокислотные последовательности*

- ✓ Расщепляют HBV cccDNA в клетках гепатомы

Актуальные и потенциальные мишени эрадикации HBV: клеточный цикл (2)

- **Эпигенетическая модификация сссDNA**

- *IFN α*

- ✓ инактивирует сссDNA
- ✓ Угнетает ацетилирование гистоновых сссDNA и снижает уровни HBV RNAs

- **Блокада транскрипции сссDNA**

- *Антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и (RNAi) интерференсные RNAs*

- ✓ угнетают транскрипцию сссDNA

- **Сборка вириона**

- *Фенилпротеинамиды и гетероарилпиримидины*

- ✓ нарушают сборку капсида
- ✓ нарушают синхронность процессов DNA репликации и сборки вирионов в ER

Актуальные и потенциальные мишени эрадикации HBV: иммунитет (1)

- **Цитокины**

- *Интерлейкин-7 (IL-7) и интерлейкин 21 (IL-21)*

- ✓ Активация клеточного иммунитета

- **Агонисты TLR**

- *GS-9620 активировывает TLR7*

- ✓ Стимулирует иннатные иммунные ответы
- ✓ Активировывает адаптивный иммунитет