

# Вирусные гепатиты: популяционная проблема и профессиональные аспекты

Елена Васильевна Волчкова  
Николай Алексеевич Мухин  
Джамал Тинович Абдурахманов

Санкт-Петербург, 2017

## Ограничения

---

- Данные слайды являются непромоциональными и предназначены для использования в образовательных целях
- Символ † означает, что слайды могут содержать информацию о препаратах или режимах терапии, не одобренных в настоящий момент на территории России
- Лекция при поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»

# Вирусные гепатиты: популяционная проблема и профессиональные аспекты

---

**В группе риска по гемоконтактным инфекциям находятся прежде всего медицинские работники, контактирующие с различными инфекциями, в том числе и латентно протекающими**

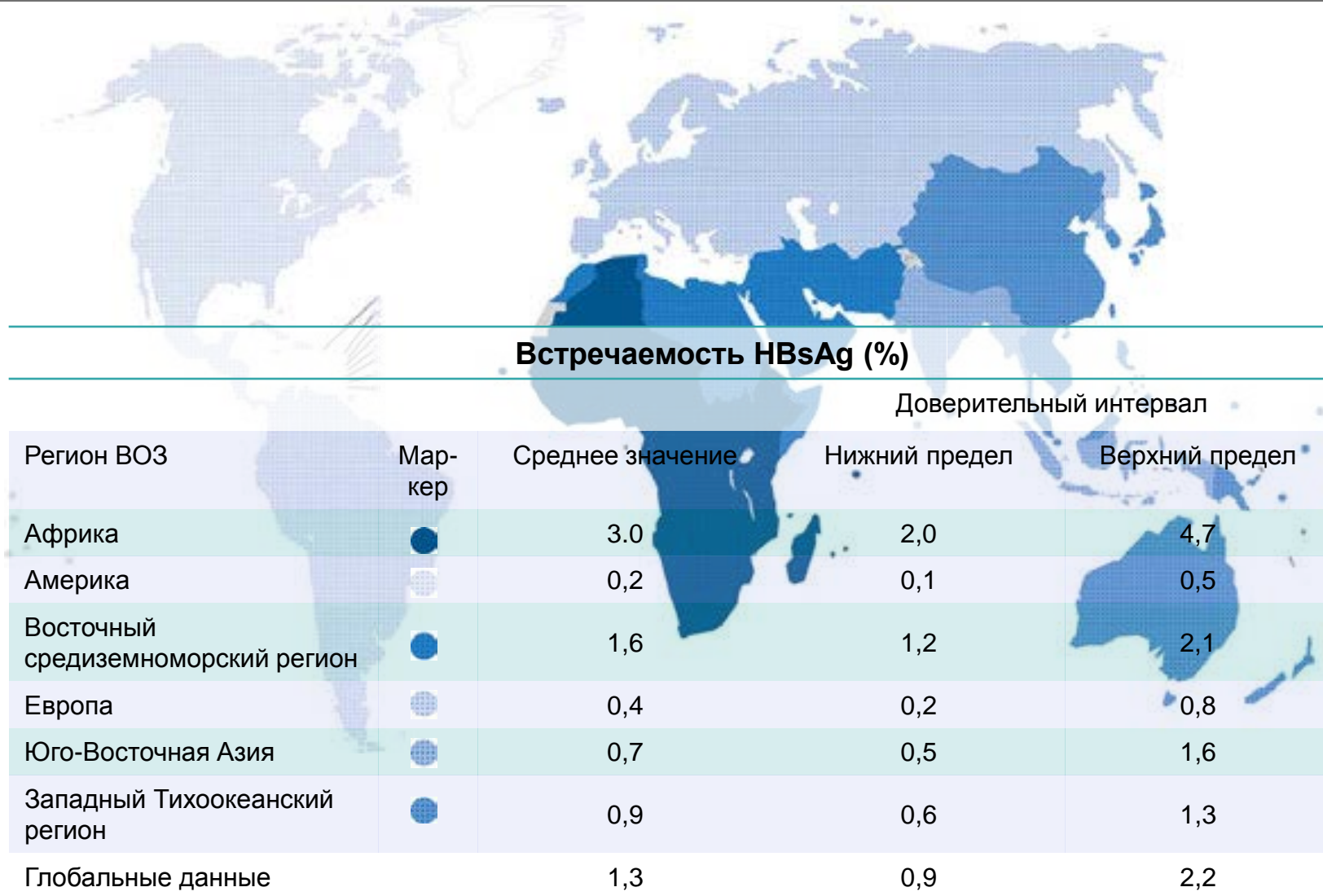
**Измеров Н.Ф., 2005**

- Вирусный гепатит В
  - ключевые особенности;
  - встречаемость у медицинских работников;
  - вакцинация против вирусного гепатита В;
  - особенности лечения.
  
- Вирусный гепатит С
  - ключевые особенности;
  - встречаемость у медицинских работников;
  - возможности современной противовирусной терапии;
  - долгосрочные преимущества проведения противовирусной терапии и достижения стойкого вирусологического ответа.

# Вирусный гепатит В

- *ключевые особенности;*
- *встречаемость у медицинских работников;*
- *вакцинация против вирусного гепатита В;*
- *особенности лечения.*

# Кумулятивная встречаемость хронической инфекции ВГВ по данным ВОЗ в 2015 г.

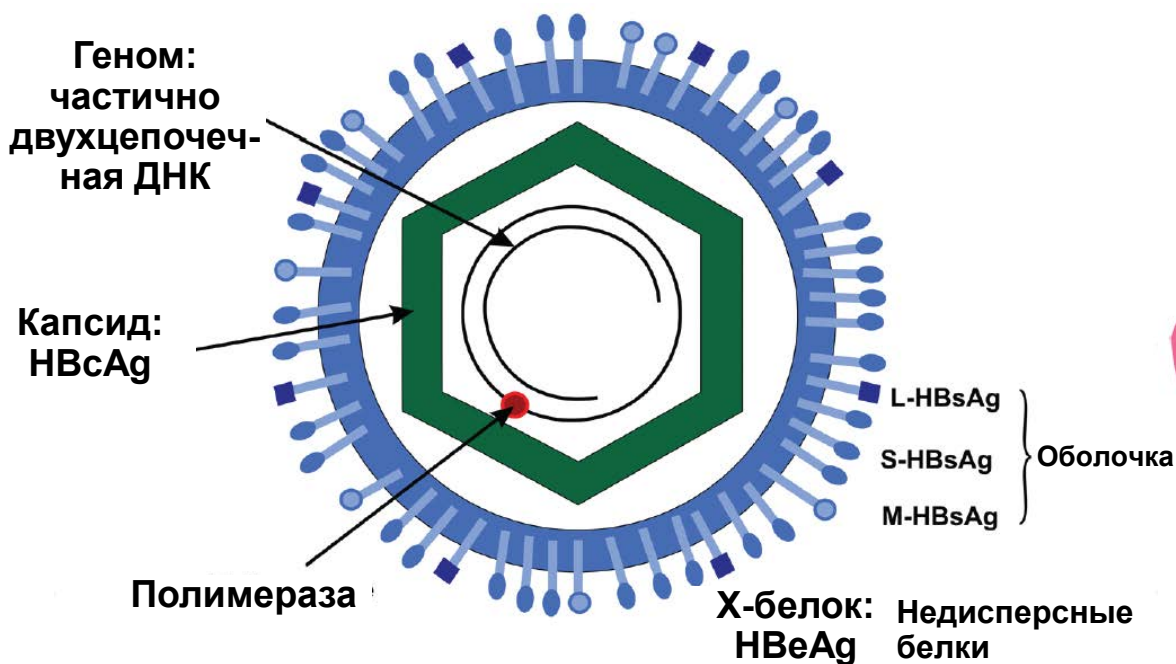


## Ключевые факты по вирусному гепатиту В (ВОЗ)

- Гепатит В – это вирусная инфекция, поражающая печень и вызывающая острое и хроническое заболевание
- Вирус передается через контакт с кровью или другими жидкостями организма инфицированного человека
- По оценкам 257 миллионов человек в мире живут с инфекцией ВГВ (определенной как наличие поверхностного антигена гепатита В)
- В 2015 г. гепатит В привел к 887 000 случаям смерти, преимущественно вследствие осложнений (включающих цирроз и гепатоцеллюлярную карциному)
- Гепатит В является важной профессиональной опасностью для работников здравоохранения
- Однако, развитие гепатита В можно предотвратить с помощью доступной в настоящее время безопасной и эффективной вакцины

# Гепатит В – это ДНК-содержащий вирус

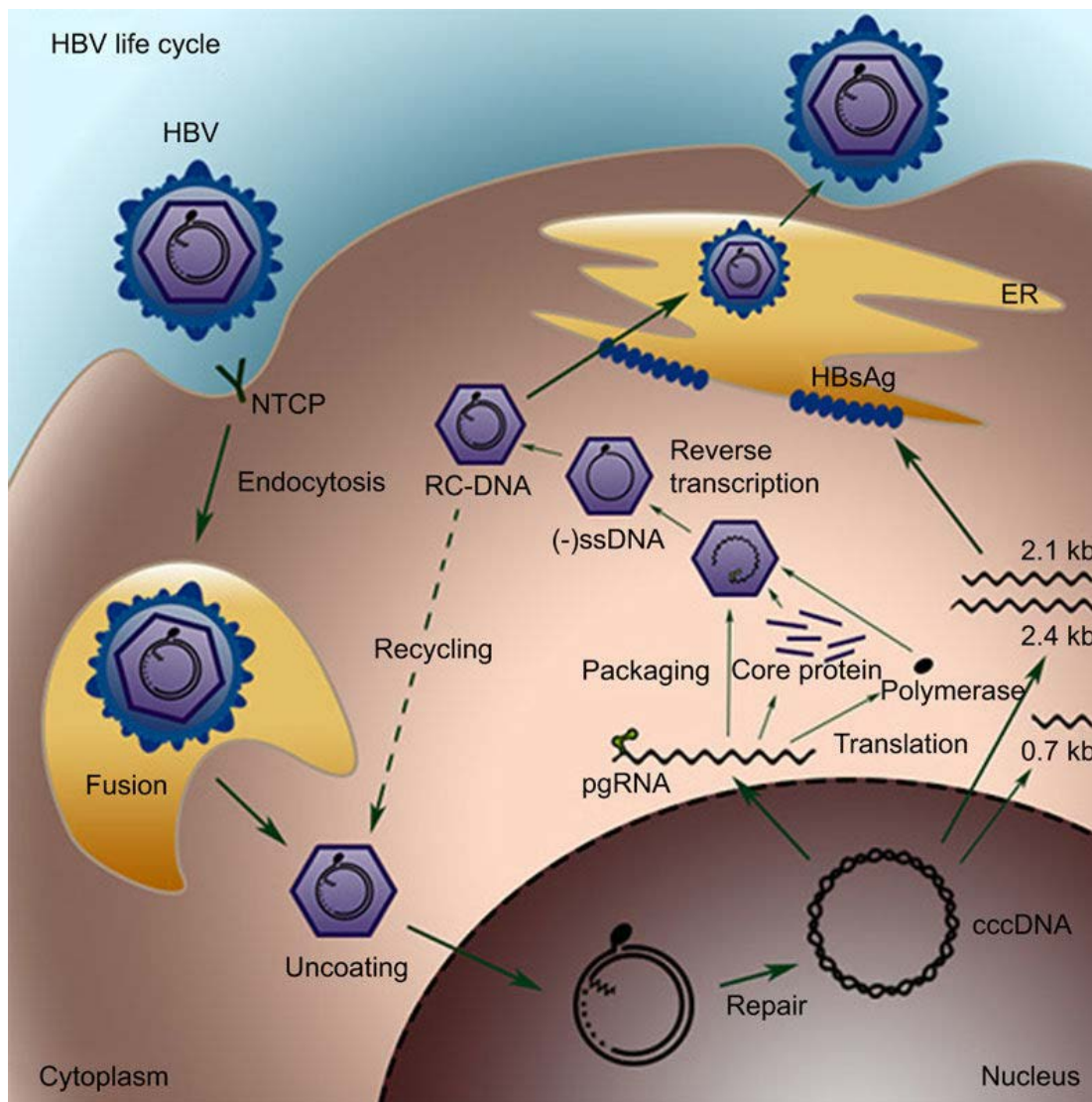
Схематическое строение вируса гепатита В



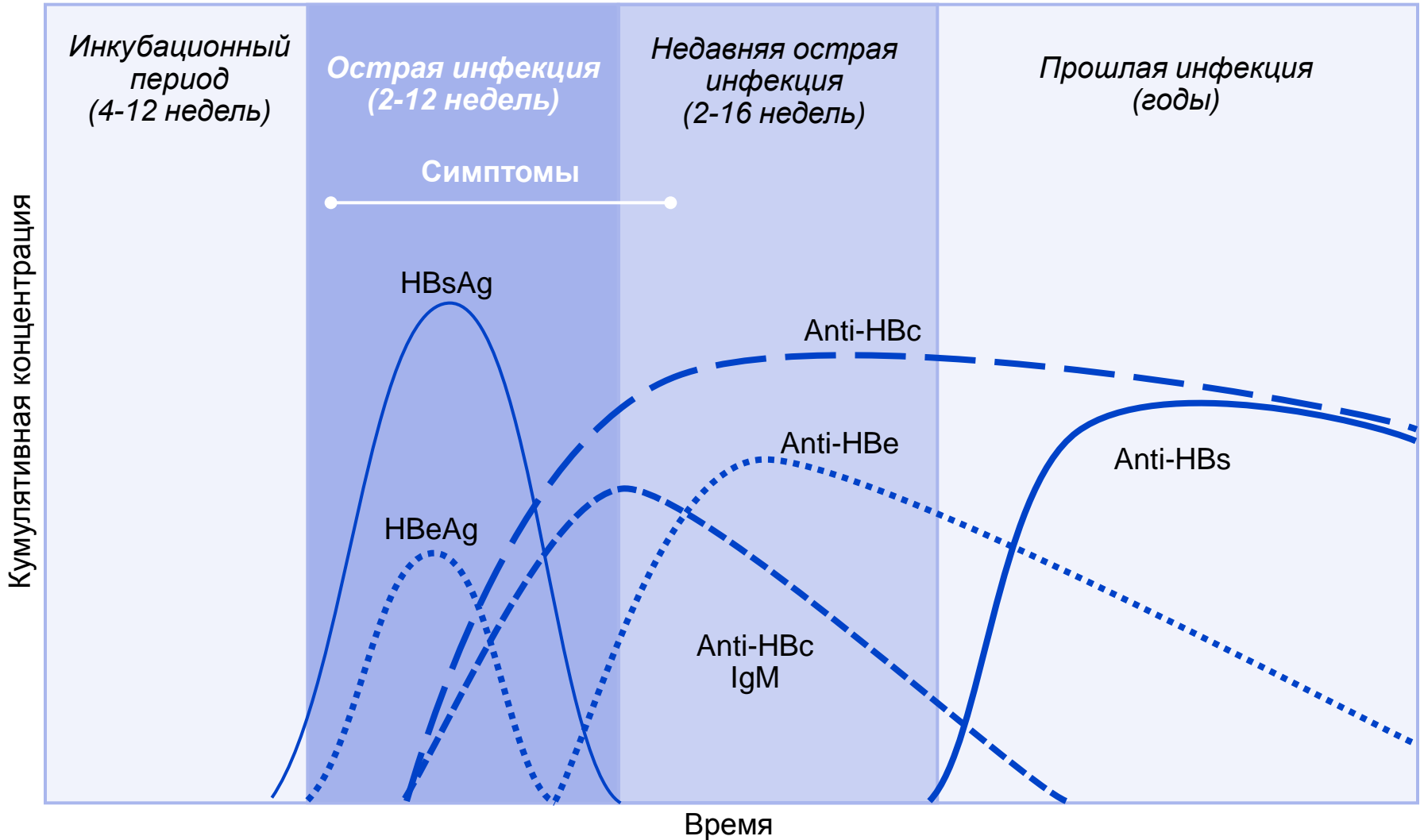
Геном вируса гепатита В



# Жизненный цикл вируса гепатита В



# Серологические маркеры вирусного гепатита В



## Пути передачи вируса гепатита В

➤ Кровь

➤ Жидкости организма:

➤ Сперма

➤ Слюна

➤ Влажные выделения

➤ Пот

***Спирт не убивает вирус,  
протирайте им  
инструмент бесполезно!***

- При переливании крови
- При контакте с зараженной кровью или биологическими жидкостями через поврежденную кожу или слизистые оболочки
- От беременной матери к ребенку (только перинатально)
- При половом контакте
- При повторном использовании игл, шприцев и инструментов (в том числе стоматологические, маникюрные инструменты, бритвы, инструменты для татуажа, зубные щетки)

*Вирусный гепатит В*

*Встречаемость гепатита В у  
медицинских работников*

---

## Инфицирование медицинских работников гепатитом В

**Каждого больного следует рассматривать как потенциальный источник инфекции («Гепатит В как профессиональная вредность», ВОЗ, 1994)**

Механизмы заражения:

- попадание инфицированной крови пациента в кровь медицинского работника при порезах и проколах кожи рук
- попадание крови на слизистую носа или конъюнктиву глаз во время проведения парентеральных манипуляций

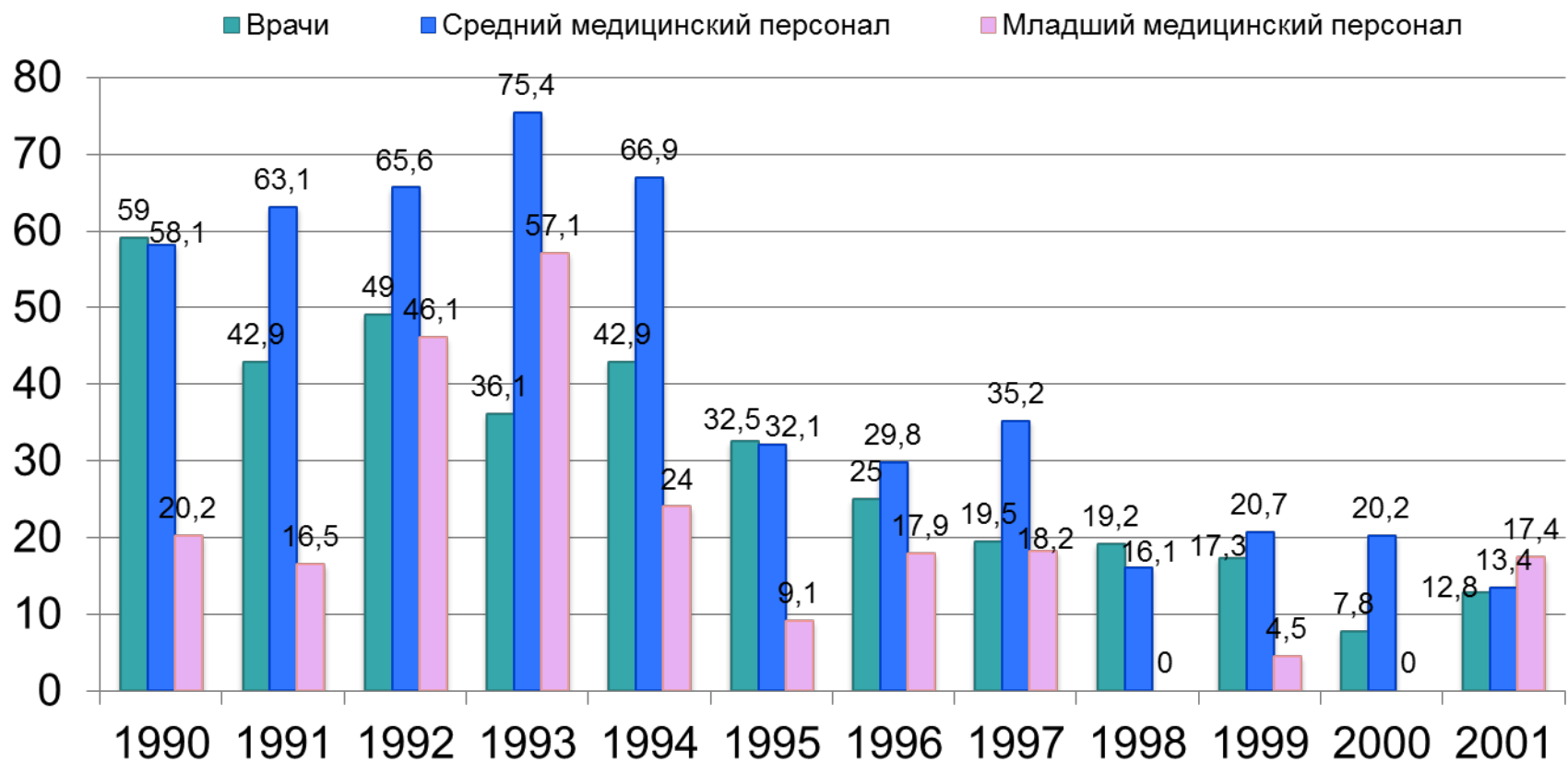
# Инфицирование медицинских работников гепатитом В

Чаще заболевают сотрудники следующих подразделений:

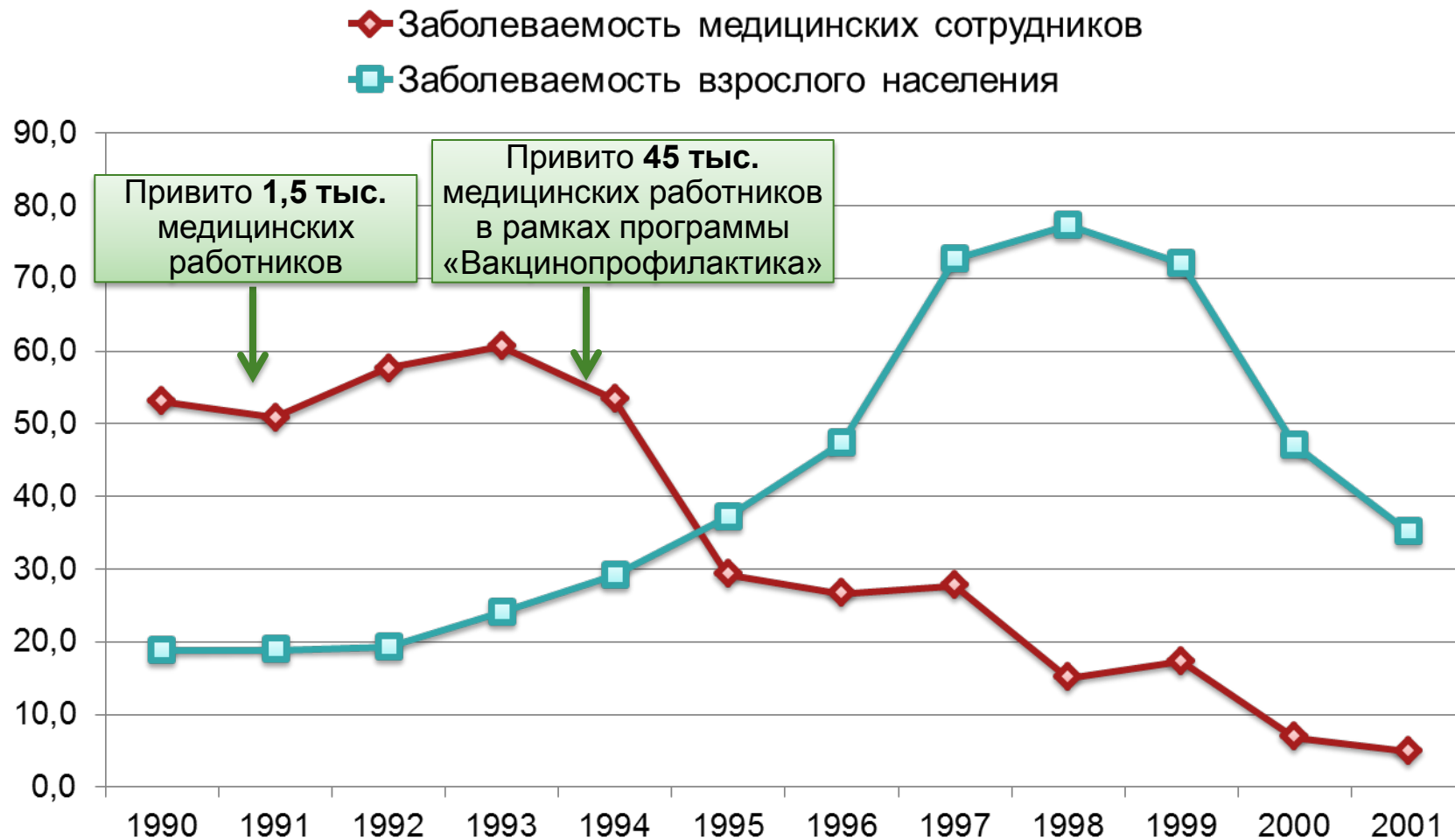
- Гематологические отделения,
- Хирургические отделения,
- Реанимационные отделения,
- Отделения гемодиализа,
- Клинико-диагностические лаборатории,
- Медицинские сестры процедурных кабинетов независимо от профиля отделений

Чаще заражение медицинского персонала происходит **в первый год работы**

# Профиль медицинских сотрудников, инфицированных ВГВ, в 1991-2001 гг. в г. Москва



# Заболеваемость медицинских работников и взрослого населения Москвы гепатитом В в 1990-2001



Вирусный гепатит В

Вакцинация

---

## Вакцинопрофилактика гепатита В

- Приказ от 21.03.2014 № 125 Н об утверждении Национального календаря профилактических прививок, а также календаря вакцинации по эпидемическим показаниям.
- Приказ № 163 от 09.12.2010 о правилах обращения с отходами в медицине.
- Постановление главного санитарного врача РФ от 28.02.2008 N 14 об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В».
- Приказ о вакцинации медработников от 15.07.1999 №825 «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок».

# Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28 февраля 2008 г. N 14 об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08

- 8.4 С целью профилактики профессиональных заражений ГВ проводится:
  - 8.4.1. выявление лиц, инфицированных ВГВ, среди медицинского персонала в ходе проведения первичных и периодических медицинских осмотров;
  - 8.4.2. вакцинация против ГВ медицинских работников при поступлении на работу;
  - 8.4.3. учет случаев получения микротравм персоналом ЛПУ, аварийных ситуаций с попаданием крови и биологических жидкостей на кожу и слизистые, экстренная профилактика ГВ.

## Постановление правительства РФ от 15 июля 1999 г. N 825 (в ред. от 24.12.2014 N 1469)

---

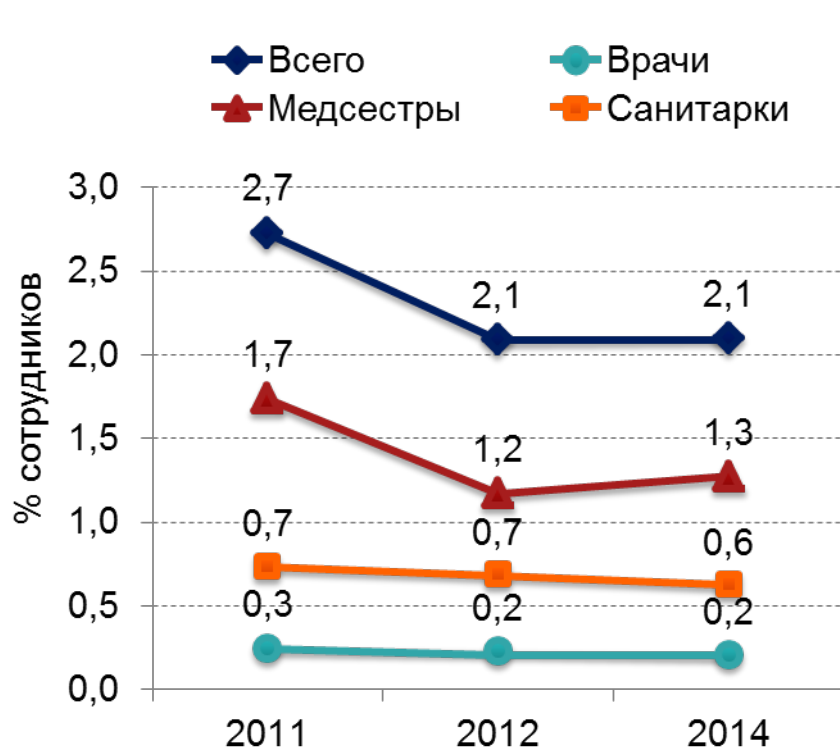
Перечень работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и **требует обязательного проведения профилактических прививок:**

- 9. Работы с больными инфекционными заболеваниями.
- 10. Работы с живыми культурами возбудителей инфекционных заболеваний.
- 11. Работы с кровью и биологическими жидкостями человека.
- 12. Работы в организациях, осуществляющих образовательную деятельность. (п. 12 в ред. Постановления Правительства РФ от 24.12.2014 N 1469)

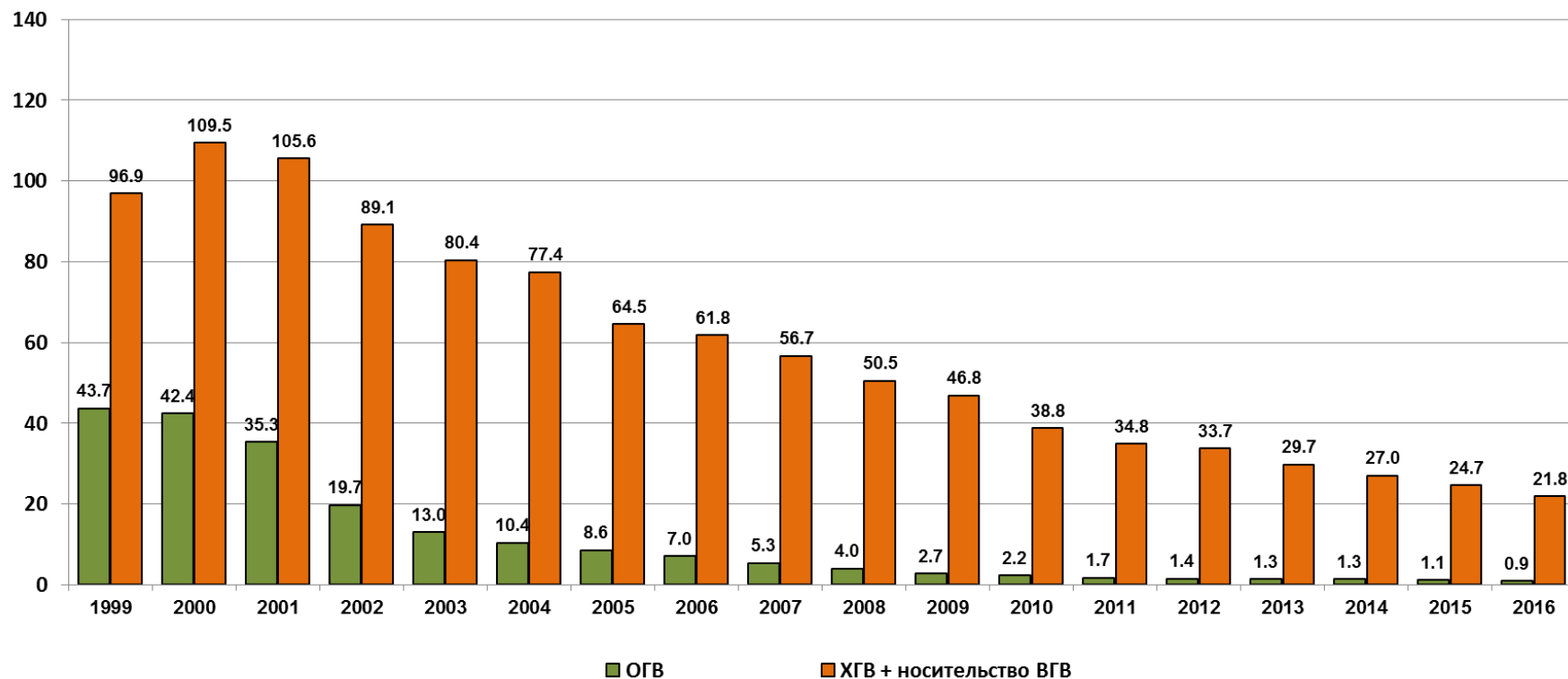
# Распространенность HBsAg среди медицинского персонала *в настоящее время*

- Исследованы образцы 1304 сывороток сотрудников клинико-диагностических отделений многопрофильного лечебного учреждения г. Владивостока

## Выявление HBsAg у медицинских сотрудников разного профиля

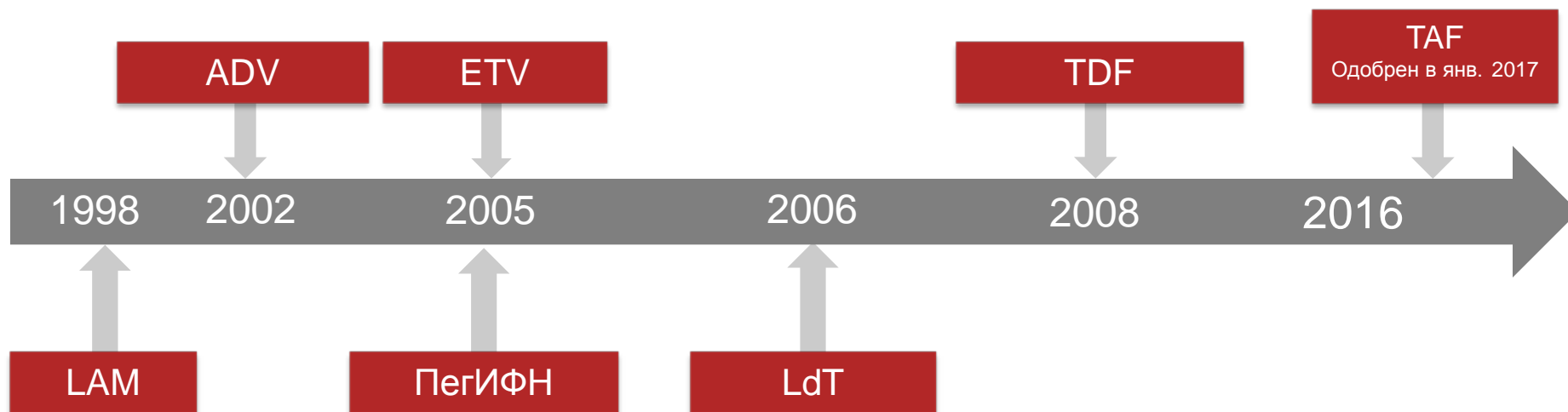


# Динамика регистрации острых и хронических форм гепатита В в РФ в 1999-2016 гг.



## Эволюция лечения хронического гепатита В

*Хронический гепатит В можно вылечить в менее, чем 2% случаев, лечение проводится с целью контроля репликации вируса с супрессией HBV ДНК*



ADV – адефовир, ETV – энтекавир, LAM – ламивудин, LdT – телбивудин, TDF – тенофовира дизопроксил фумарат, TAF – тенофовира алафенамид, ПегИФН - пегинтерферон

Terrault NB et al. Hepatology 2015; Published online November 13, 2015: doi:10.1002/hep.28156.

Martin P, et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015; Published online July 15, 2015: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.007>; Lo AO et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; Hepatitis B Foundation. Approved drugs for adult. Available at: [http://www.hepb.org/patients/hepatitis\\_b\\_treatment.htm](http://www.hepb.org/patients/hepatitis_b_treatment.htm) (accessed February 2016)

# Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С среди медицинского персонала *в настоящее время*

- Исследованы образцы 1304 сывороток сотрудников клиничко-диагностических отделений многопрофильного лечебного учреждения г. Владивостока

## Выявление HBsAg и anti-HCV

◆ HBsAg

● Anti-HCV



# Вирусный гепатит С

- *ключевые особенности;*
- *встречаемость у медицинских работников;*
- *возможности современной противовирусной терапии;*
- *долгосрочные преимущества проведения противовирусной терапии и достижения стойкого вирусологического ответа.*

# Частота выявления маркеров инфицирования ВГС у медицинских сотрудников

- В начале 2000-х в г. Москве **3,1%** медицинских сотрудников, контактировавших с кровью, имели антитела к ВГС <sup>1</sup>
- В 2014 г. в Санкт-Петербурге у сотрудников отделений гемодиализа анти-ВГС были выявлены в **11,1%** случаев<sup>2</sup>
- В 2014 г. в Нижнем Новгороде у медицинских сотрудников инфекционных стационаров и гемодиализа анти-ВГС выявлены в **4,3%** случаев<sup>3</sup>
- В 2010-2015 гг. анти-ВГС антитела обнаружены у **2,8%** (из 1344) сотрудников ГКБ им. С.П. Боткина и 4,6% (из 519) сотрудников гематологического научного центра г. Москвы<sup>4</sup>
- В 2011-2014 гг. анти-ВГС антитела обнаружены у **7,2-9,2%** медицинских сотрудников многопрофильного лечебного учреждения г. Владивостока<sup>5</sup>

1 Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., и др. Вопросы вирусологии 2013; 58(1): 36-39.

2 Мукомолов С.Л., Талло Т., Синайская Е.В., и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2014 ; 6 :27-34.

3 Михайлова Ю.В., Быстрова Т.Н., Сутырина О.м. Медицинский альманах 2015 ; 5 : 54-59.

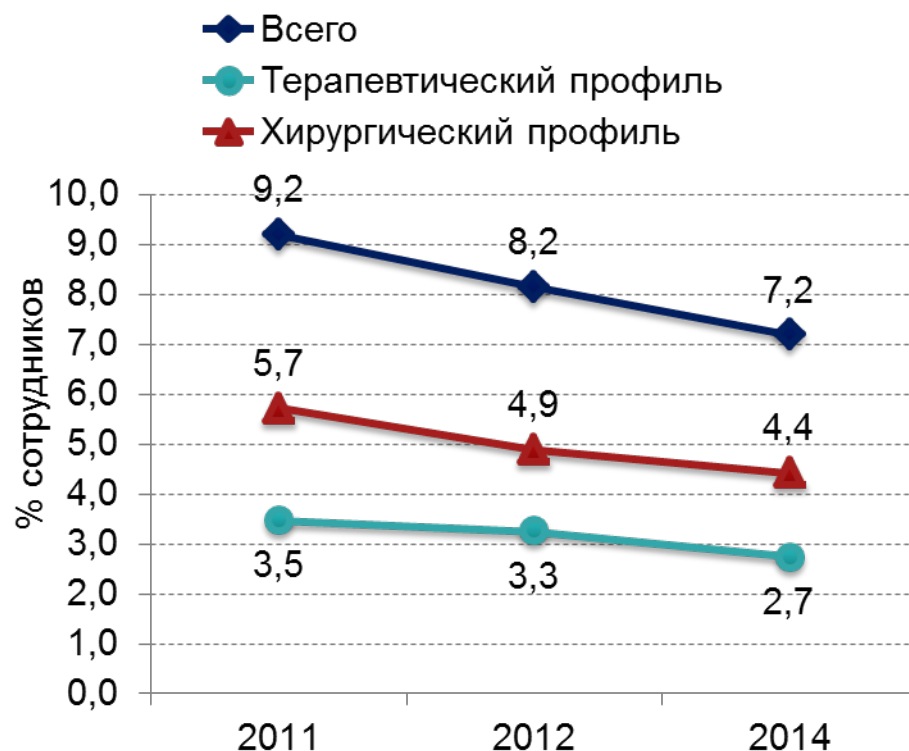
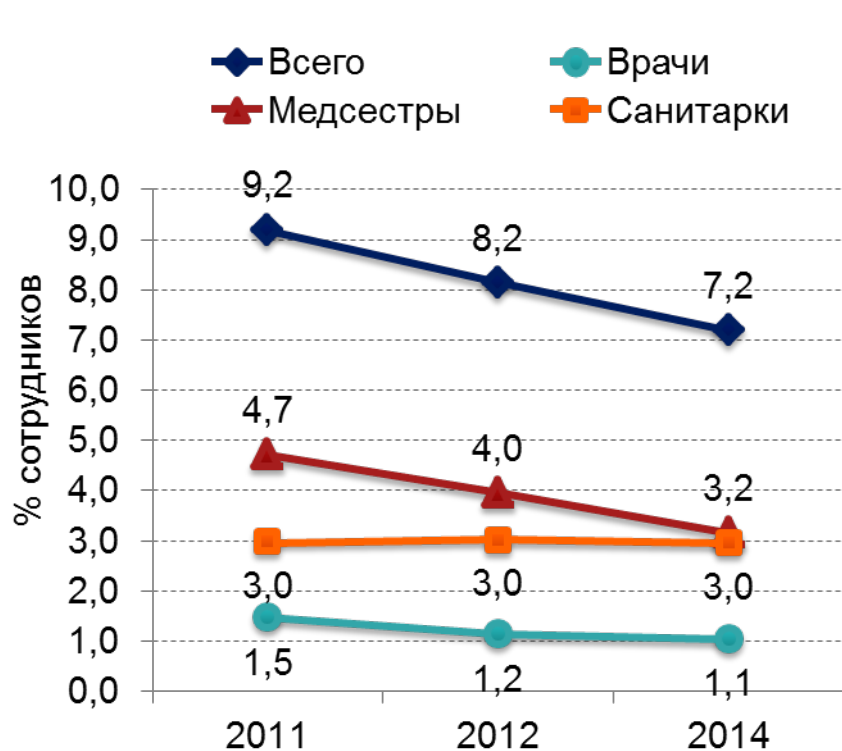
4 Николаева Л.И., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., и др. Инфекционные болезни 2017 ; 15(2): 5-12..

5 Овчинникова О.В., Сиротинская Е.К. Здоровье. Медицинская экология. Наука 2015 ; 2(60) : 78-82

# Распространенность анти-ВГС среди медицинского персонала многопрофильного ЛУ г. Владивостока

- Исследованы образцы 1304 сывороток сотрудников клиничко-диагностических отделений многопрофильного лечебного учреждения г. Владивостока

## Выявление анти-ВГС у медицинских сотрудников разного профиля



# Встречаемость гепатита С среди работников здравоохранения: систематический обзор и мета-анализ

- Был произведен систематический поиск литературы 1989-2014 в базах данных Medline, Embase и Cochrane.
- 44 исследования включены в мета-анализ (53014 обследованных и 46020 группы контроля из 31 страны)

## Обобщенный анализ исследований высокого и среднего качества

<i>Анализируемые группы</i>	<i>ОШ</i>
Все профессионалы здравоохранения	1,6
В странах с низкой распространенностью инфекции <sup>1</sup>	2,1
У мужчин / женщин	3,1 / 1,5
У медицинских работников (за исключением дантистов)	2,2
У дантистов	3,5
У сотрудников лабораторий	2,2
У профессионалов, имеющих высокий риск контакта с кровью <sup>2</sup>	2,7







ОШ – отношение шансов развития изучаемого события в основной группе к шансам в контрольной группе

1 Бельгия, Дания, Франция, Шотландия, Швеция и США

2 Хирурги, акушеры, микробиологи, патологи, сотрудники банков крови и гемодиализа.

# Встречаемость инфекции ВГС в общей популяции по данным ВОЗ в 2015 г.

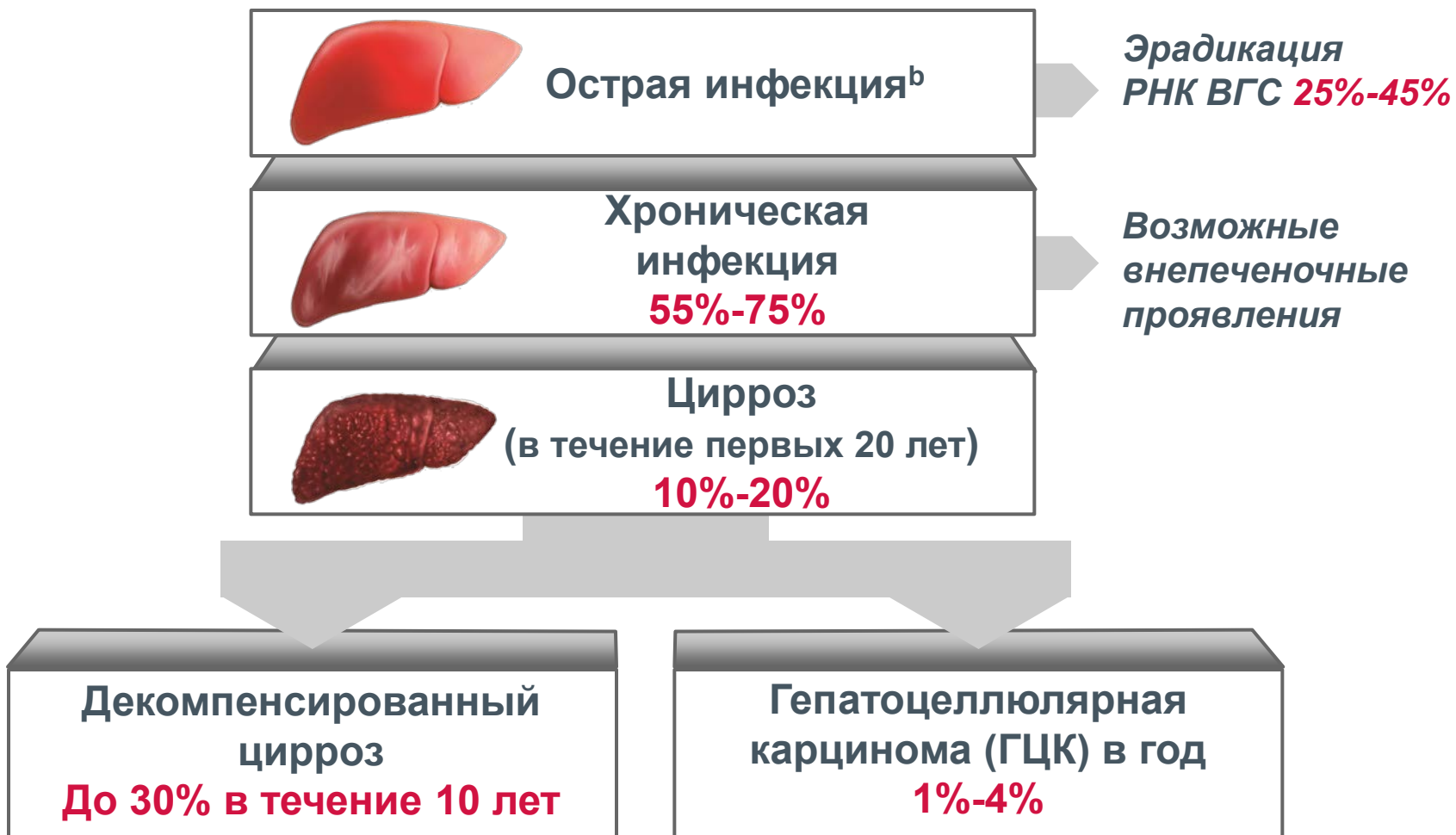
1.75 млн новых случаев инфекции в 2015 г.

Регион ВОЗ	Маркер	Встречаемость (на 100 000)		Общее число (000)	
		Среднее значение	Доверительный интервал	Среднее значение	Доверительный интервал
Африка		31,0	22,5-54,4	309	222-544
Америка		6,4	5,9-7,0	63	59-69
Восточный средиземноморский регион		62,5	55,6-65,2	409	363-426
Европа		61,5	50,3-66,0	565	460-603
Юго-Восточная Азия		14,8	12,5-26,9	287	243-524
Западный Тихоокеанский регион		6,0	5,6-6,6	111	104-124
Глобальные данные		23,7	21,3-28,7	1751	1572-2120

## Ключевые факты по вирусному гепатиту С (ВОЗ)

- Гепатит С – это заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С: вирус может вызывать как острый, так и хронический гепатит.
- Вирус гепатита С – переносимый кровью вирус, наиболее частыми путями инфицирования являются **контакт с малым количеством крови**, например, при небезопасных инъекциях у инъекционных наркоманов, в здравоохранении и при переливании необследованной крови или препаратов крови.
- Примерно 399 000 человек умирают от гепатита С ежегодно, преимущественно от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.
- ***Хронический вирусный гепатит С в настоящее время потенциально излечим.***
- ***В настоящее время нет вакцины против гепатита С, хотя проводятся исследования в этой области.***

# Естественное течение инфекции ВГС<sup>а</sup>



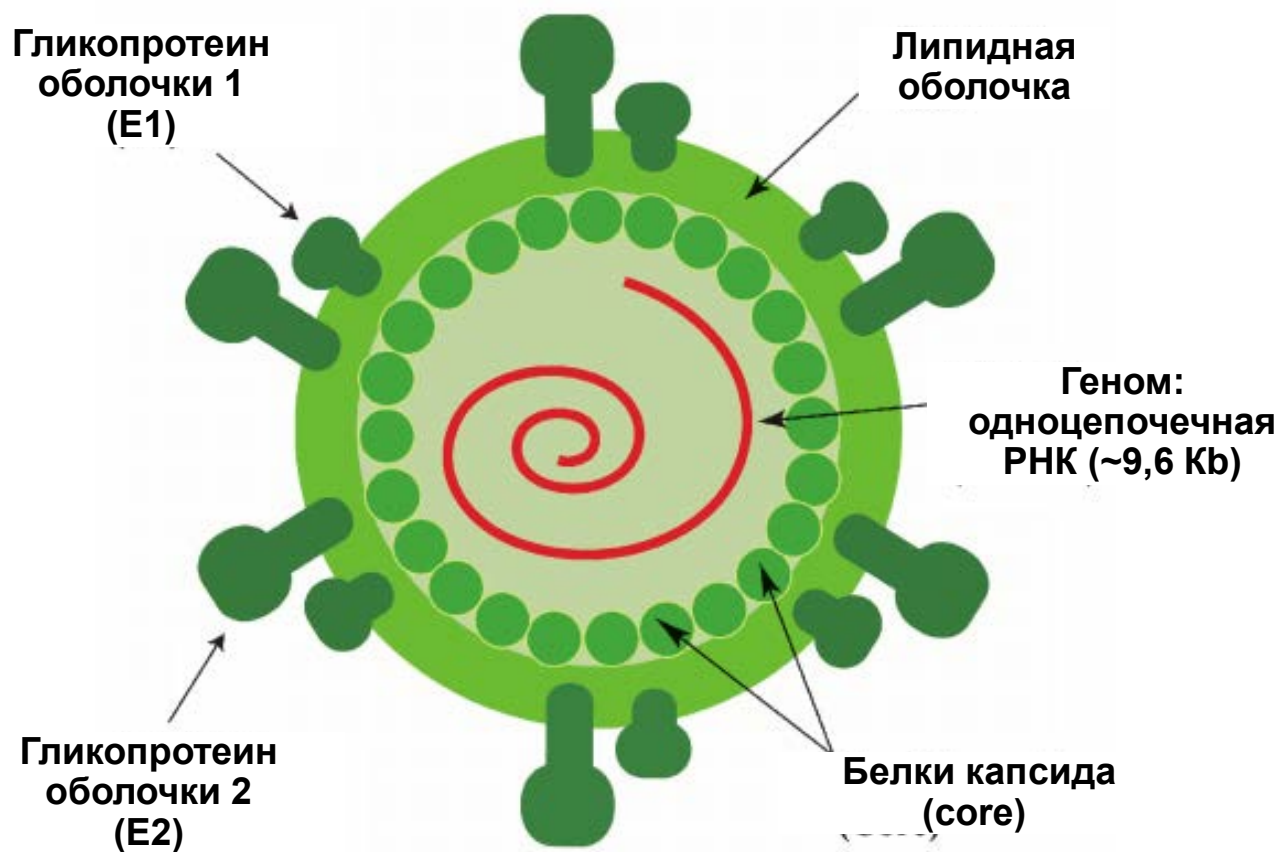
РНК = рибонуклеиновая кислота

<sup>а</sup>Все проценты указаны приблизительно.

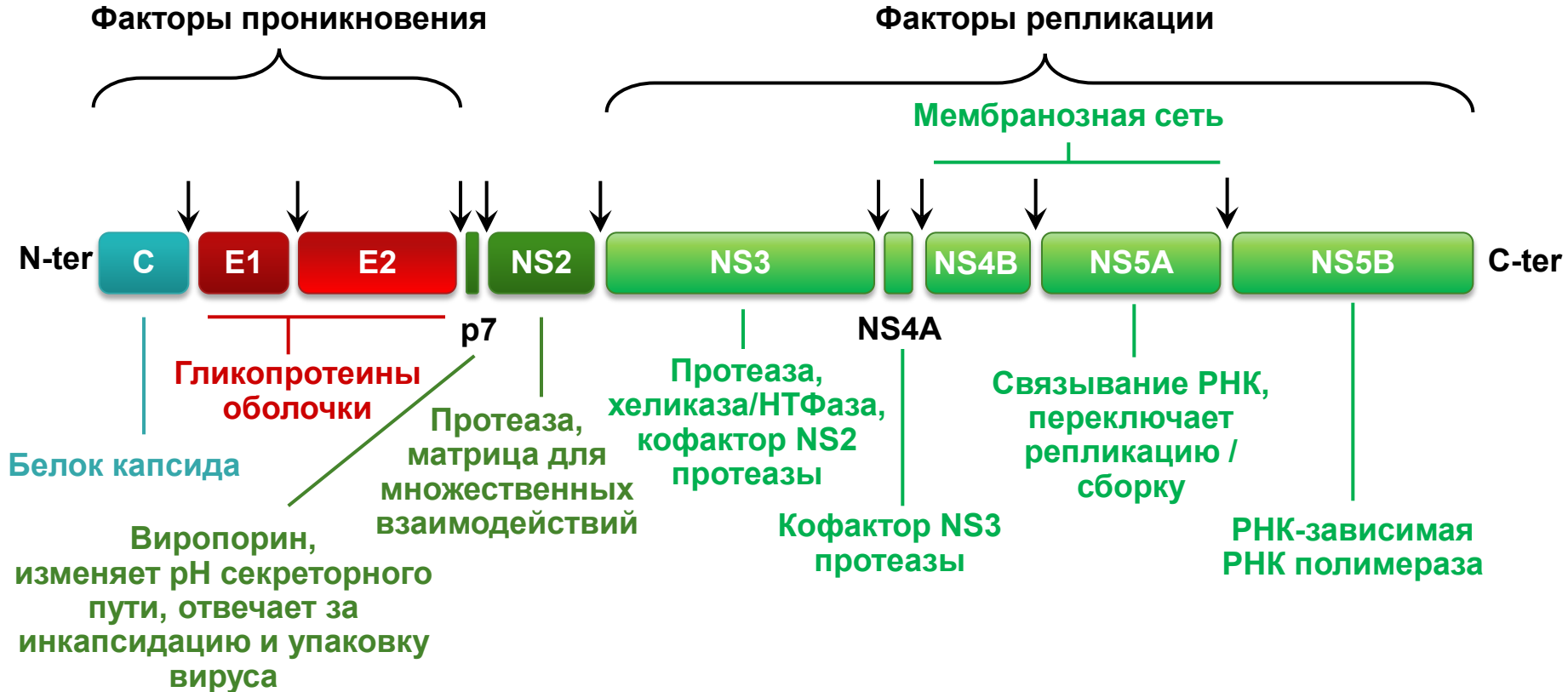
<sup>б</sup>У 20%-30% больных наблюдаются симптомы заболевания.

Адаптировано из Chen SL, Morgan TR. *Int J Med Sci.* 2006;3:47-52.c

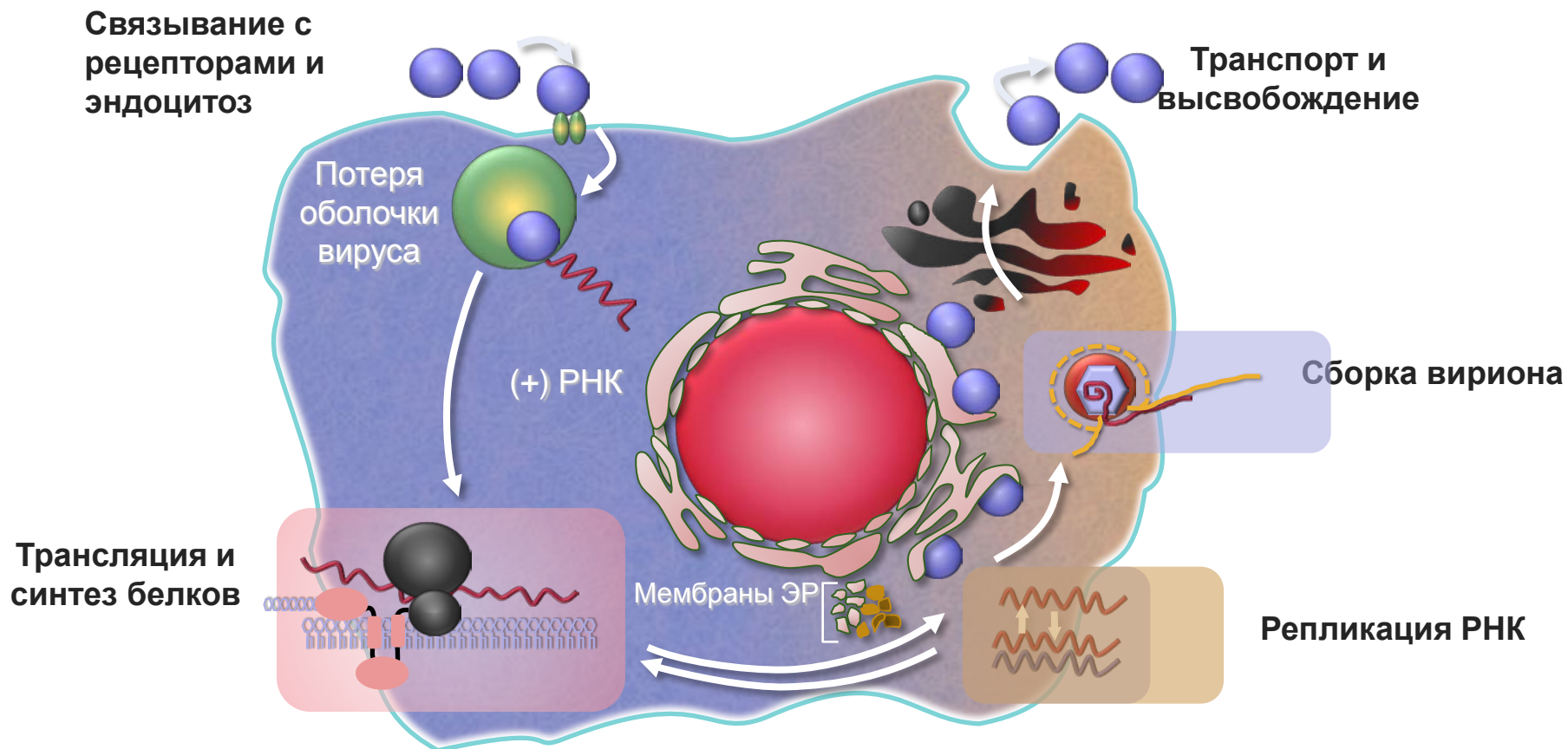
# Строение вириона вируса гепатита С



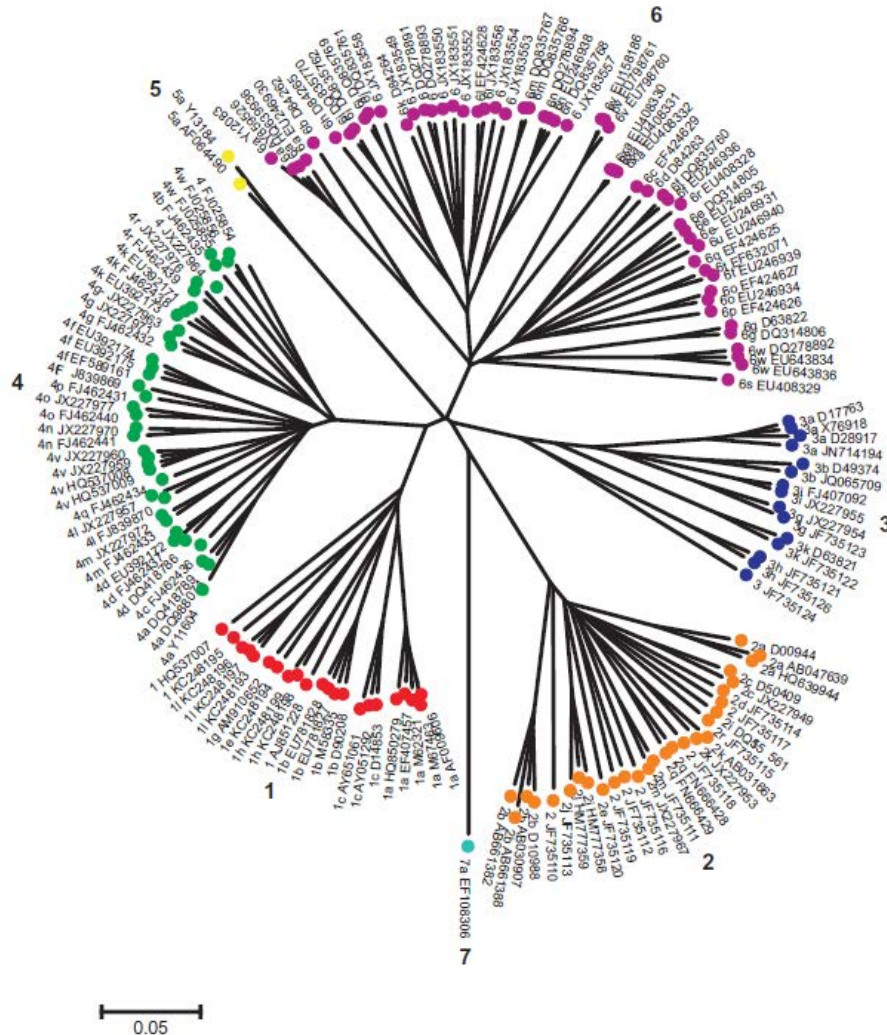
# Строение полипротеина вируса гепатита С



# Жизненный цикл вируса гепатита С



# Филогенетическое дерево семи генотипов ВГС



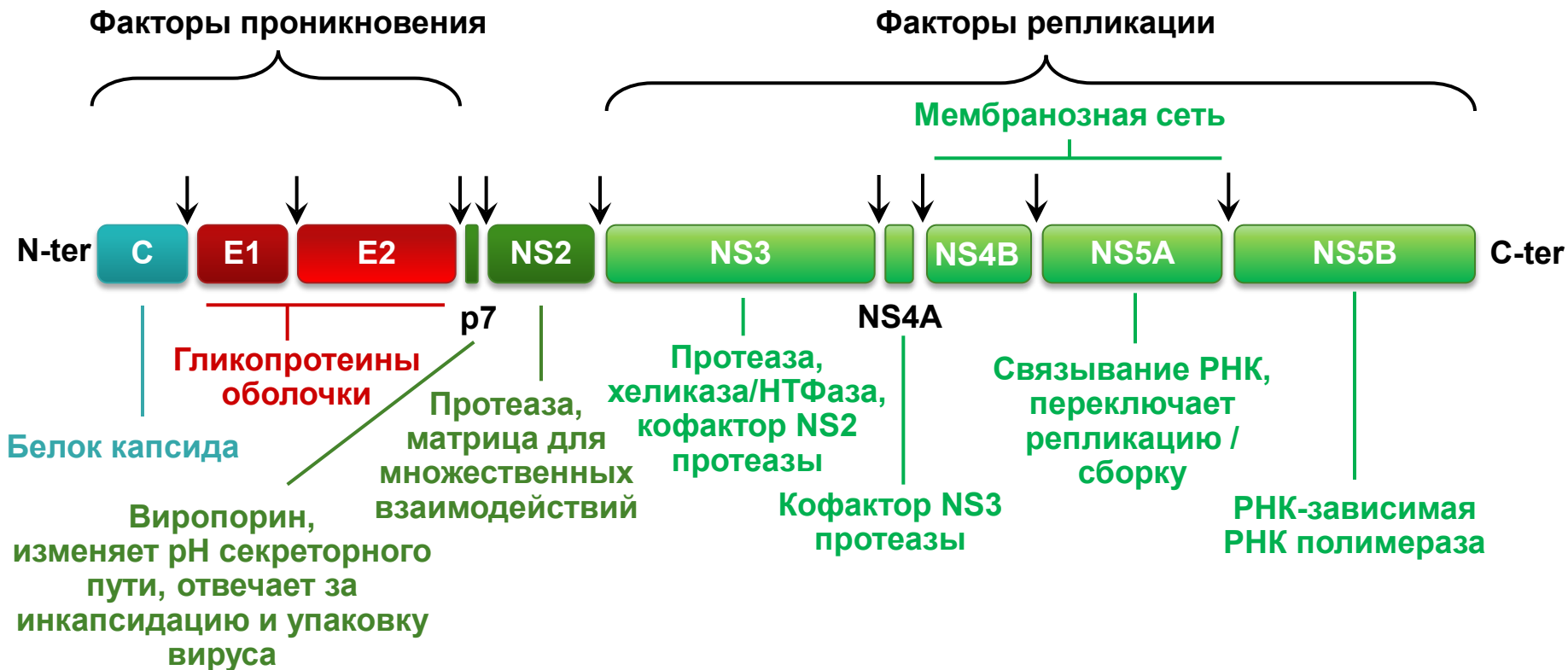
**В соответствии с современной номенклатурой ВГС классифицируется на 7 генотипов, которые в свою очередь подразделяются на 67 эпидемиологически разделенных субтипов**

## Пути передачи вируса гепатита С

### ➤ Кровь

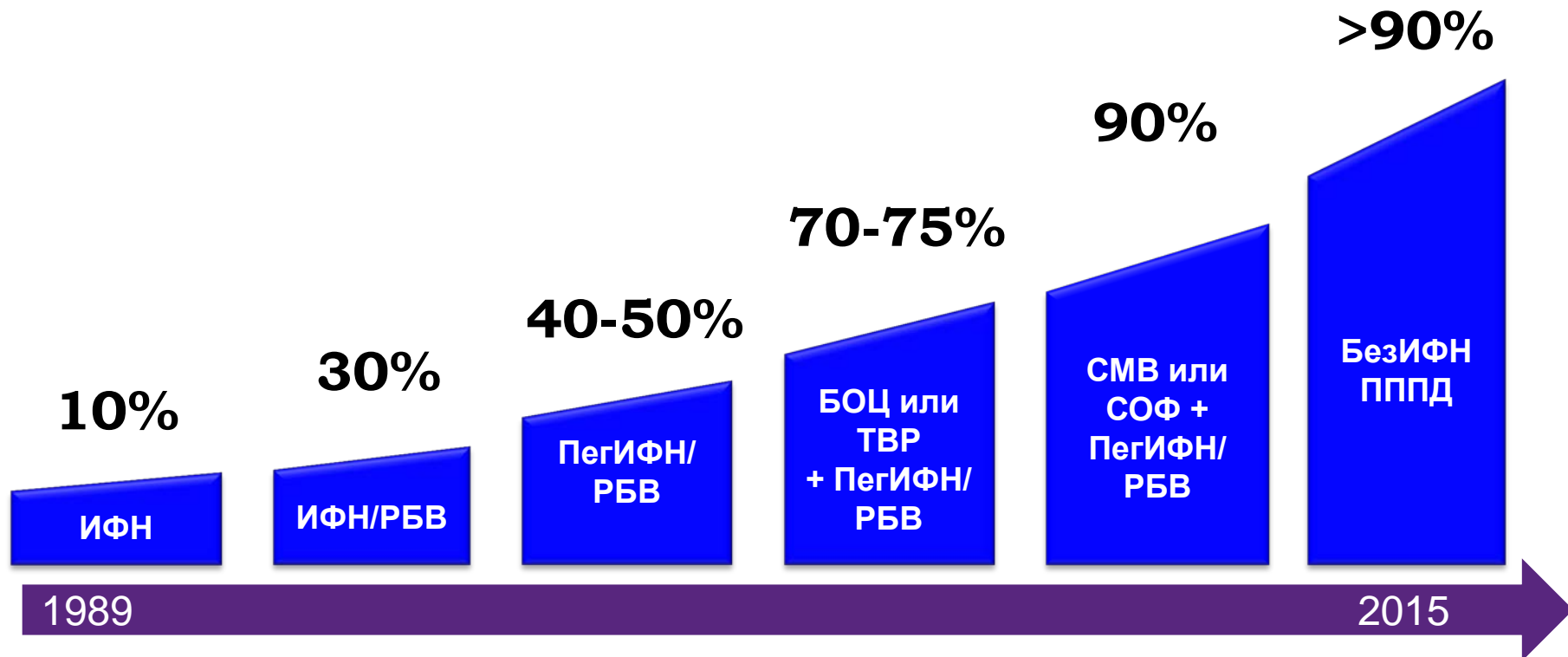
- Использование инъекционных наркотиков путем обмена инъекционным оборудованием
- Повторное использование или недостаточная стерилизация медицинского оборудования, особенно игл и шприцев
- Переливание нескринированной крови и препаратов крови
- От беременной матери к ребенку (перинатально)
- При половом контакте

# Строение вирусного полипротеина и маркеры вирусного гепатита С



Анти-НСV	Антитела к белкам ВГС (единой номенклатуры нет) маркер перенесенной или текущей инфекции
НСV РНК	РНК ВГС (обнаруживается методом полимеразной цепной реакции) маркер репликации вируса

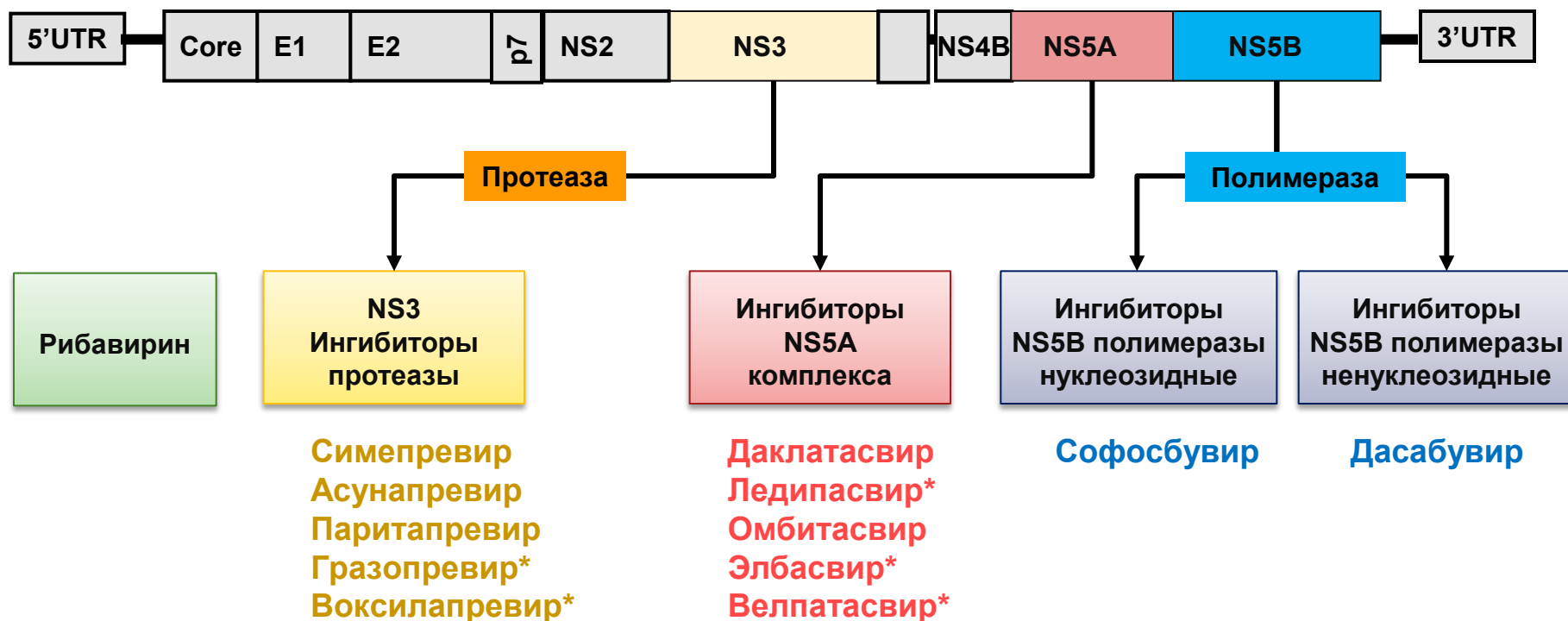
# Эволюция противовирусного лечения хронического гепатита С (генотип 1)



БОЦ – боцепревир, ИФН – интерферон, ПегИФН – пегилированный интерферон, ПППД – противовирусные препараты прямого действия, РБВ – рибавирин, СМВ – симепревир, СОФ – софосбувир, ТВР – телапревир

Poynard et al. Lancet 1998, McHuchisen et al. N Engl J Med 1998, Fried MW N Engl J Med 2002, Hadziyannis SJ Ann Intern Med 2004  
Sherman KE. et al NEJM 2011, Jacobson IM et al. J Hepatol 2011 Simeprevir prescribing information, November 2013;  
Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013; 368:1878–1887; Zeuzem S, et al. Hepatology 2013; 58(Suppl 1):733A; AbbVie press release  
2014 [Accessed 25-02-14]; Gilead press release 2013 [Accessed 25-02-14]; Sulkowski MS, et al. N Engl J Med 2014; 370:211–221

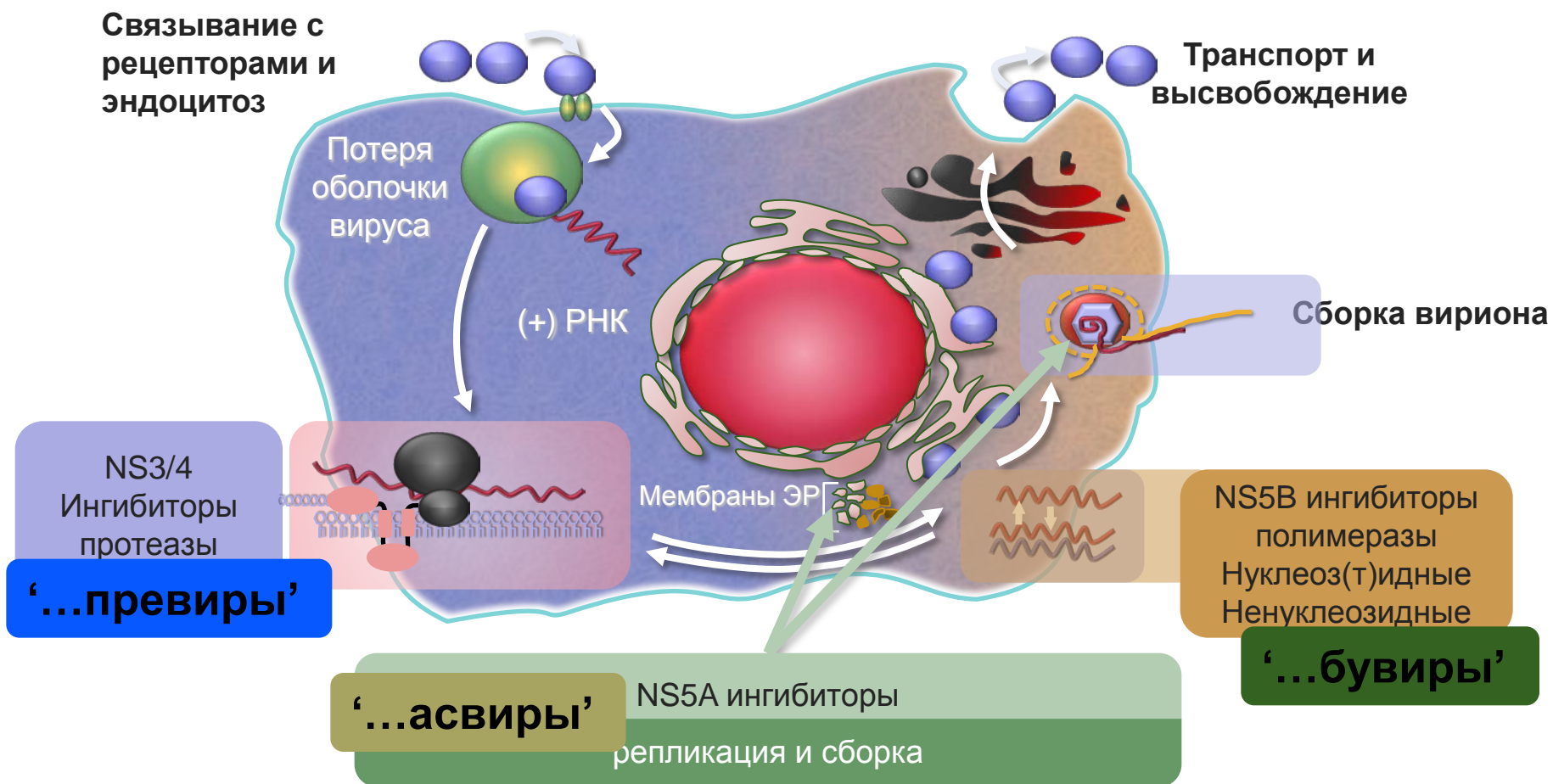
# Классы препаратов прямого противовирусного действия в отношении ВГС



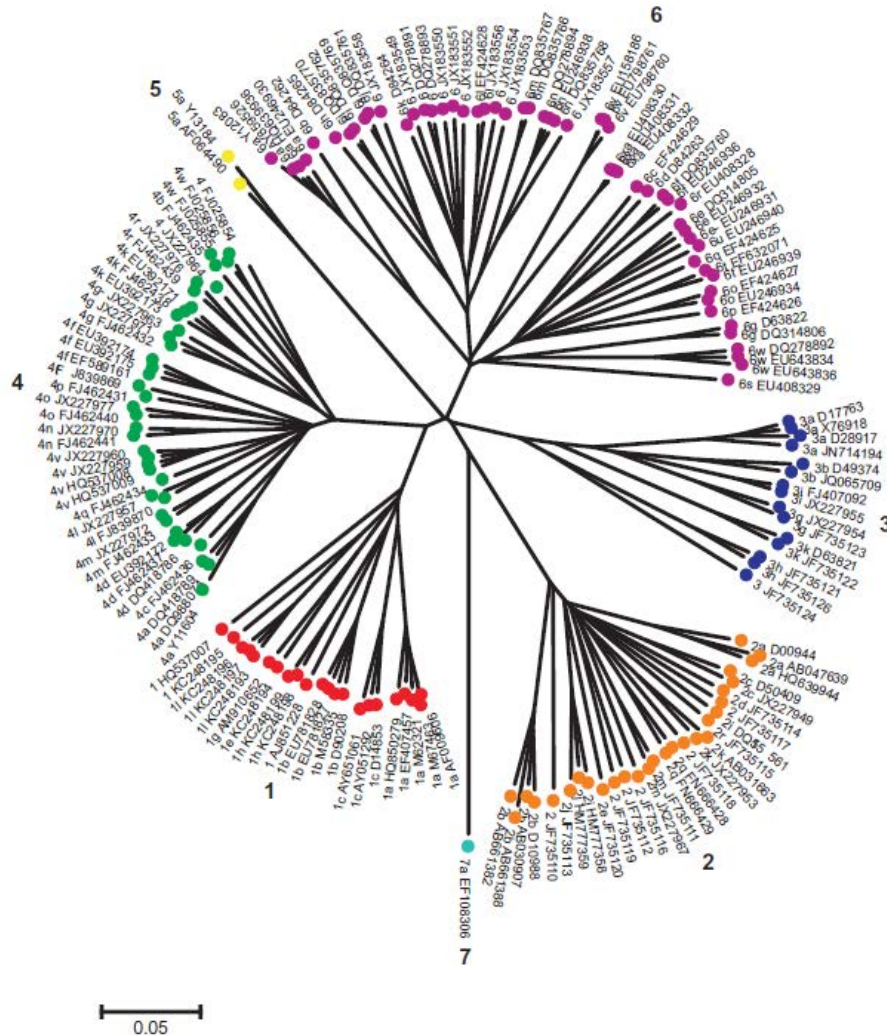
\* Не зарегистрированы в РФ

Черным цветом обозначены препараты на стадии клинических исследований

# Жизненный цикл НСV: Мишени для препаратов прямого противовирусного действия



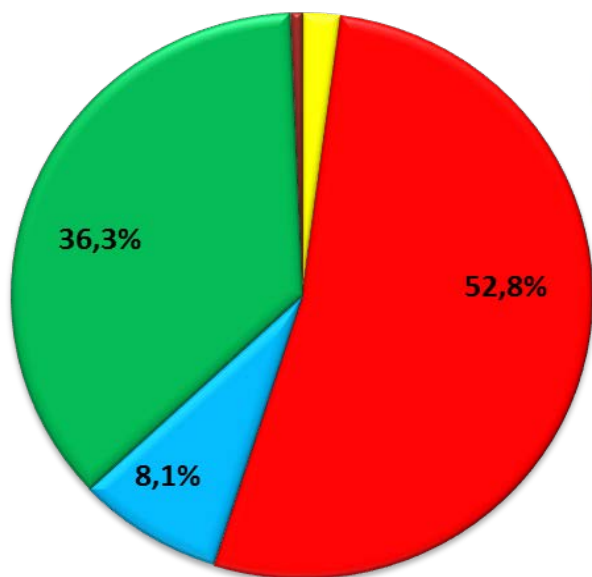
# Филогенетическое дерево семи генотипов ВГС



**В соответствии с современной номенклатурой ВГС классифицируется на 7 генотипов, которые в свою очередь подразделяются на 67 эпидемиологически разделенных субтипов**

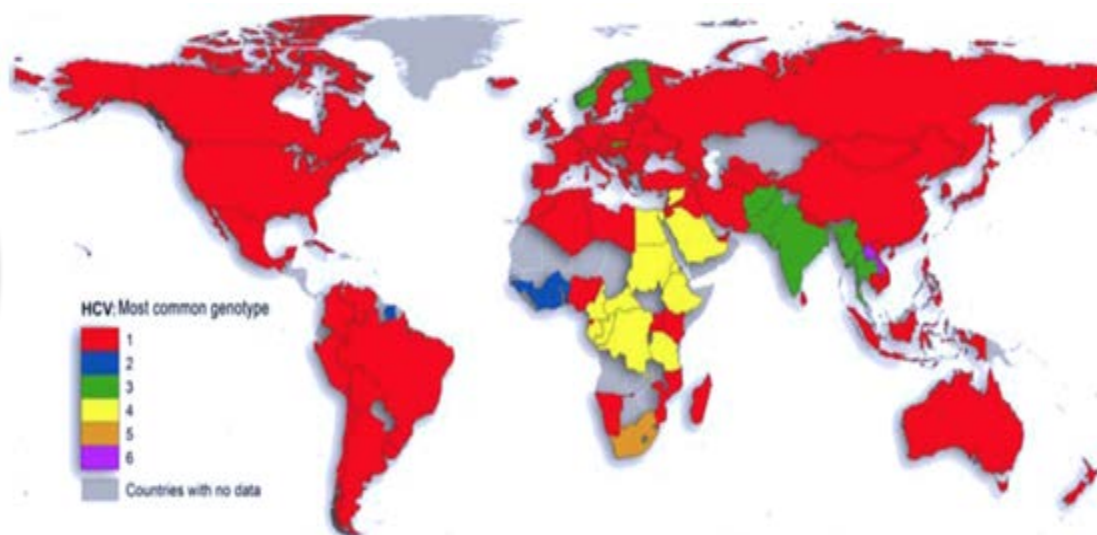
# Распределение генотипов ВГС

В России



■ 1a ■ 1b ■ 2 ■ 3a ■ 4 ■ Mixt

В мире



# Рекомендации ВОЗ

ГТ	Популяция	Предпочтительный режим		Альтернативные режимы	
		Режим	Длительность	Режим	Длительность
1	Без цирроза	СОФ + ДАК СОФ/ЛЕД	12 нед 8 <sup>a</sup> - 12 нед	СОФ + СИМ ОМВ/РТВ/РТВ + DAS <sup>d</sup>	12 нед 12 нед
	С циррозом	СОФ + ДАК СОФ + ДАК + РБВ СОФ/ЛЕД СОФ/ЛЕД+ РБВ <sup>b</sup>	24 нед 12 нед 24 нед 12 нед	СОФ + СИМ СОФ + СИМ + РБВ	24 нед 12 нед
2	Без цирроза	СОФ + РБВ	12 нед	СОФ + ДАК	12 нед
	С циррозом	СОФ + РБВ	16 нед	СОФ + ДАК	12 нед
3	Без цирроза	СОФ + ДАК СОФ + РБВ	12 нед 24 нед		
	С циррозом	СОФ + ДАК + РБВ	24 нед	СОФ + ПегИФН + РБВ	12 нед
4	Без цирроза	СОФ + ДАК СОФ/ЛЕД	12 нед 12 нед	СОФ + СИМ ОМВ/РТВ/РТВ + РБВ	12 нед 12 нед
	С циррозом	СОФ + ДАК СОФ + ДАК + РБВ СОФ/ЛЕД СОФ/ЛЕД + РБВ <sup>b</sup>	24 нед 12 нед 24 нед 12 нед	СОФ + СИМ СОФ + СИМ + РБВ	24 нед 12 нед
5, 6	Без цирроза	СОФ/ЛЕД	12 нед	СОФ + ПегИФН + РБВ	12 нед
	С циррозом	СОФ/ЛЕД СОФ/ЛЕД + РБВ <sup>b</sup>	24 нед 12 нед	СОФ + ПегИФН + РБВ	12 нед

<sup>a</sup>Лечение может быть сокращено до 8 недель у ранее не леченных больных без цирроза при уровне РНК ВГС ниже 6 млн (6.8 log) МЕ/мл. Курс терапии следует сокращать с осторожностью..

<sup>b</sup> При уровне тромбоцитов <75 x 10<sup>9</sup>/мкл следует проводить лечение в течение 24 недель с рибавирином.

<sup>c</sup> При генотипе 1a и наличии варианта Q80K следует выбрать другой режим терапии вместо симепревира/софосбувира

<sup>d</sup> При генотипе 1a, лечение омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром/дасабувиром и рибавирином, при генотипе 1b лечение омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром/дасабувиром.

# Схемы противовирусной терапии при лечении ХГС в РФ

	Интерферон-содержащие:	Без-интерфероновые:
двойная	Стандартный ИФН-альфа +рибавирин Пегилированный ИФН-альфа +рибавирин	<b>Омбитасвир+ паритапревир\ритонавир+ дасабувир</b> +\- РБВ (1 генотип)
тройная	ПегИФН + РБВ + <b>симепревир</b> (1,4 генотипы)	<b>Софосбувир + симепревир</b> +\- РБВ (1 генотип)
	ПегИФН + РБВ + <b>нарларевир</b> (1 генотип)	<b>Даклатасвир+ асунопревир</b> (1b генотип)
	ПегИФН + РБВ + <b>софосбувир</b> (для генотипов 1, 3-6)	<b>Даклатасвир+ софосбувир</b> +\- РБВ (для всех генотипов)
квадра-	ПегИФН + РБВ + <b>даклатасвир</b> + <b>асунапревир</b> (1 генотип)	<b>Софосбувир</b> + РБВ (2 генотип)

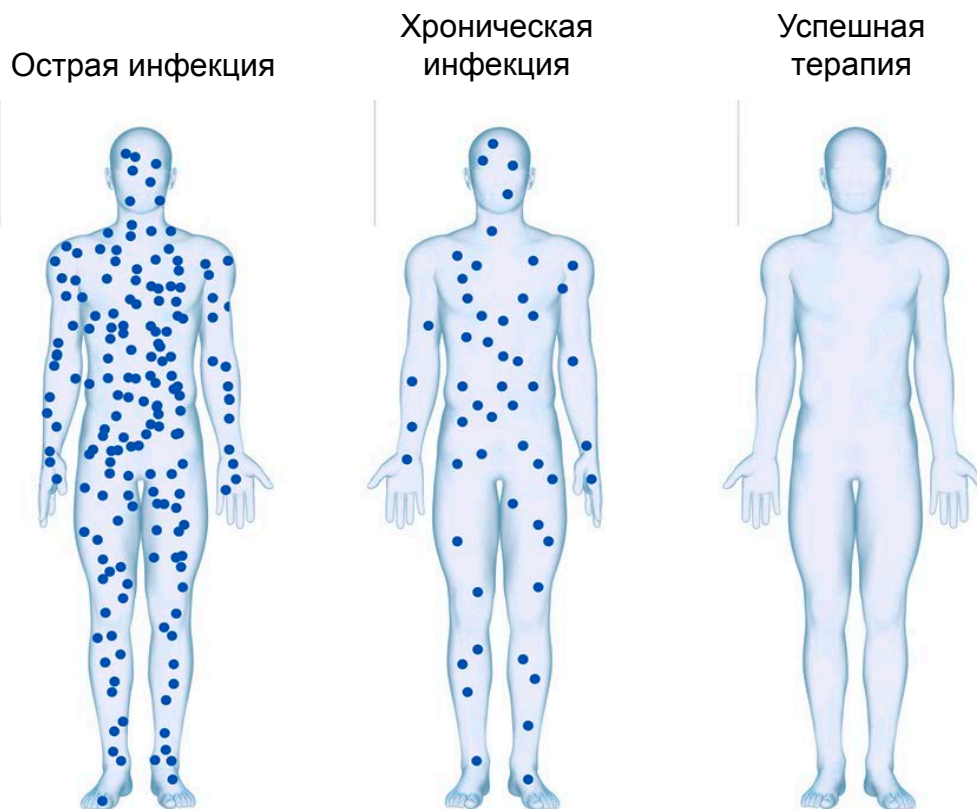
Вирусный гепатит С

Долгосрочные преимущества  
достижения стойкого  
вирусологического ответа

---

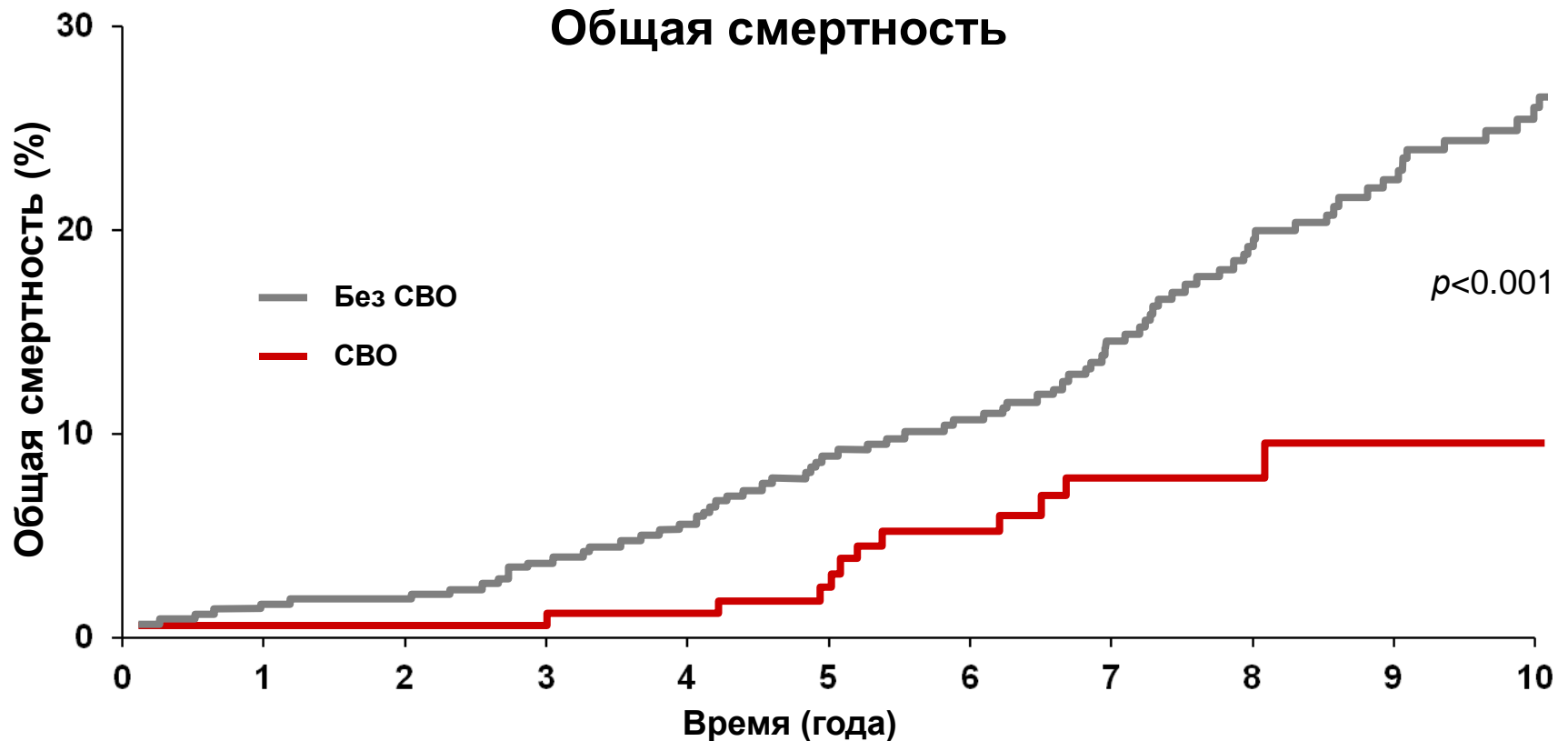
# В отличие от ВИЧ и ВГВ, инфекция ВГС может быть излечена

Стойкий вирусологический ответ (СВО) через 6 месяцев после завершения противовирусной терапии свидетельствует об излечении (отриц. HCV РНК)

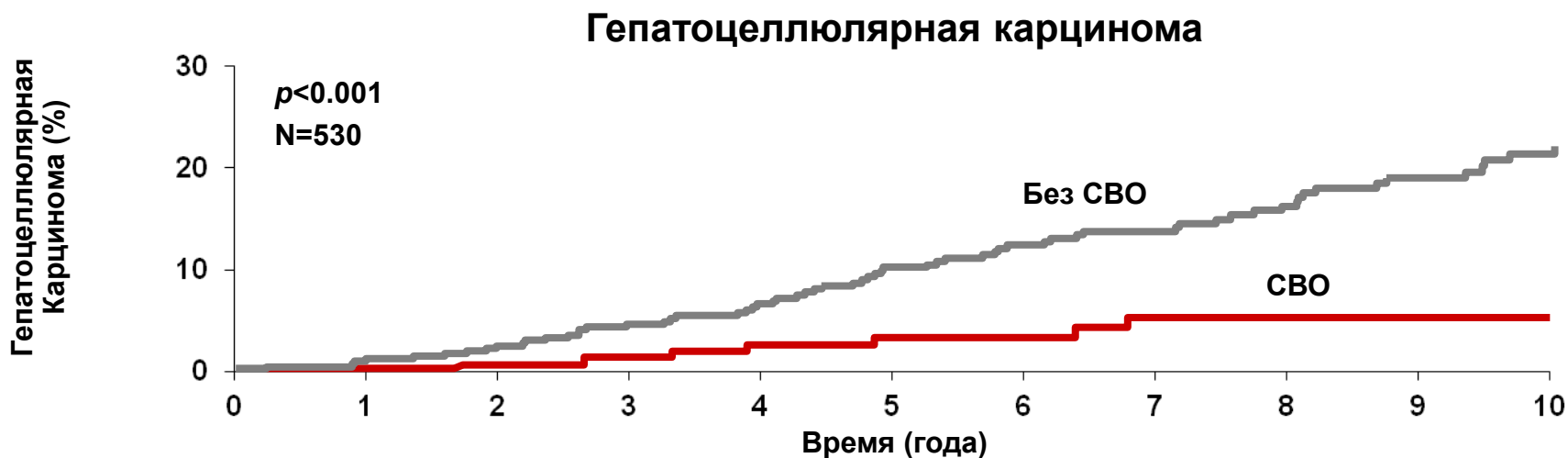
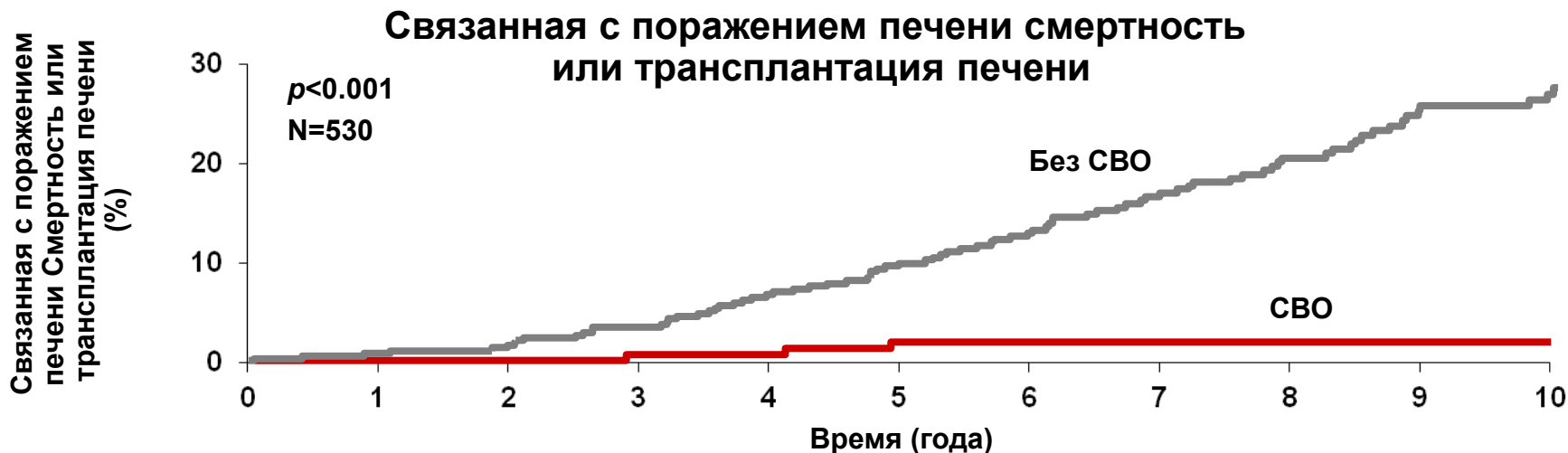


## Стойкий вирусологический ответ связан со снижением общей смертности

Международное, многоцентровое исследование с продолжительным периодом наблюдения 530 больных с продвинутым фиброзом/циррозом в исходе ВГС, получавших лечение основанными на ИФН режимами терапии, в 5 стационарах в Европе и Канаде 1990-2003



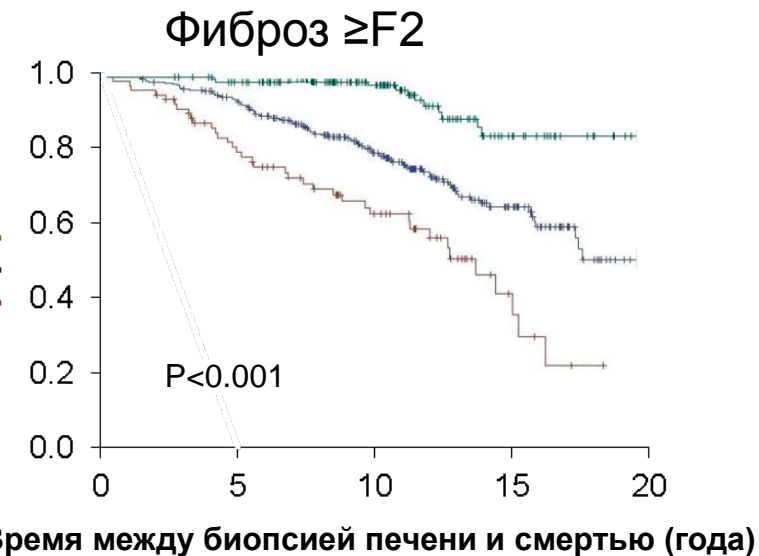
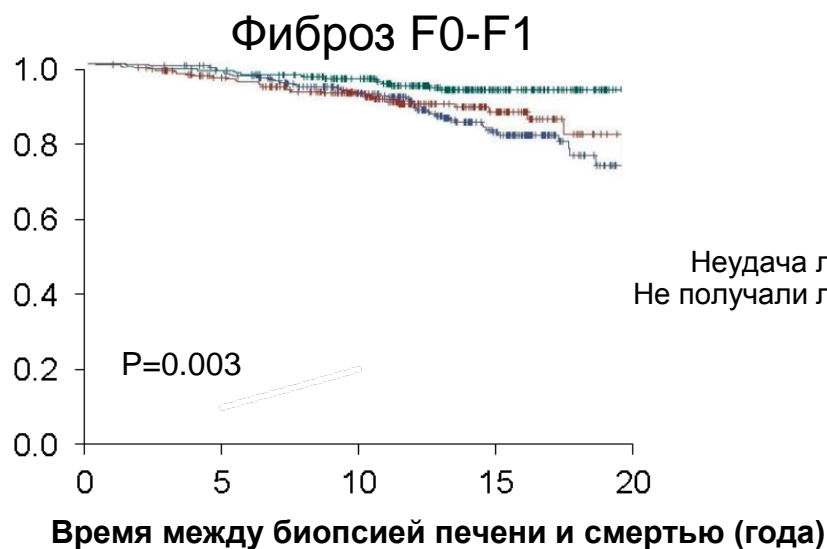
# Стойкий вирусологический ответ связан со снижением смертности, связанной с поражением печени, и риска развития ГЦК



# Университетская клиника г. Ренн (Франция) **Выживаемость инфицированных ВГС больных в зависимости от количества баллов по шкале фиброза после 15-летнего периода наблюдения**

Последовательные больные ХГС (n=1381) в одном клиническом центре 1992-2012

## Выживаемость в зависимости от лечения



Выживаемость	5 лет	10 лет	15 лет
СВО	98.1%	95.7%	92.5%
Неудача лечения	97.9%	91.8%	81.8%
Не получали лечение	96%	91.5%	87.5%

Выживаемость	5 лет	10 лет	15 лет
СВО	98.7%	97.6%	83%
Неудача лечения	93.4%	79.7%	62.6%
Не получали лечение	78.3%	62.4%	37.6%

**Более высокая выживаемость наблюдалась у пациентов с фиброзом F0-F1 по сравнению с фиброзом ≥F2 через 15 лет периода наблюдения**

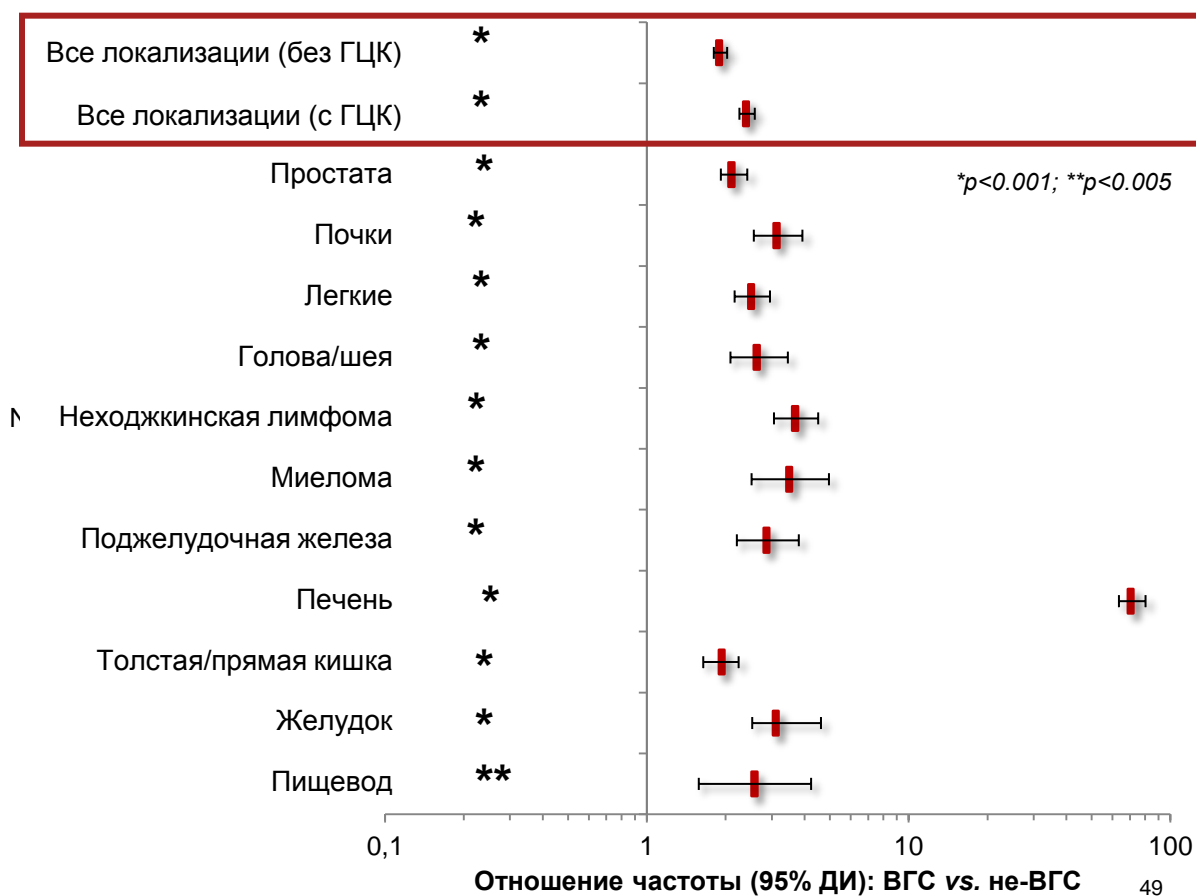
# Более высокая частота развития рака у больных ХГС: Опыт реальной клинической практики крупной медицинской организации

Ретроспективное поперечное исследование реальной клинической практики с оценкой частота развития рака у пациентов с ХГС по сравнению с популяцией больных, не инфицированных ВГС (Kaiser Permanente, Южная Калифорния, общее число больных в базе организации более 3,5 млн)

- Частота выявления рака выше у пациентов с ВГС по сравнению с пациентами без ВГС, даже при исключении случаев рака печени ( $p < 0.001$ )
- Однофакторный анализ продемонстрировал, что частота развития рака была значительно выше для рака печени, неходжкинской лимфомы и общего числа локализаций рака

**Частота развития рака выше у пациентов с ВГС; эти результаты свидетельствуют в пользу другого возможного проявления инфекции ВГС**

## Частота развития рака в исходе ВГС vs. не-ВГС



## Пациенты с увеличенным риском ГЦК, несмотря на достижение СВО

Ретроспективный анализ 562 последовательных пациентов со СВО в Японии с медианой периода наблюдения 4.8 лет

Таблица 2. Развитие ГЦК после достижения СВО, стратифицированы по фиброзу печени

Стадия фиброза до ПВТ ИФН	n	Развитие ГЦК (%)	Кумулятивная частота развития ГЦК		
			5 лет (%)	10 лет (%)	15 лет (%)
F0	53	0 (0)	0	0	0
F1	187	1 (0.5)	0.7	0.7	0.7
F2	193	13 (6.7)	3.5	14.7	17.2
F3	78	11 (14.1)	3.7	12.7	30.5
F4	51	6 (11.8)	11.7	22.8	22.8
Все	562	31 (5.5)	3.1	10.1	15.9

ГЦК гепатоцеллюлярная карцинома, СВО стойкий вирусологический ответ, ИФН интерферон

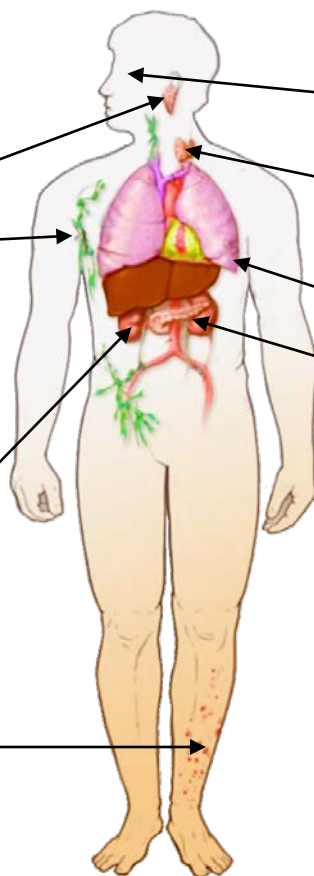
**Хотя риск развития ГЦК уменьшается после излечения, риск ниже при достижении СВО на ранних стадиях**

# ХГС – это системное заболевание, которое может поражать не только печень, но и другие органы

## Внепеченочные проявления инфекции ВГС<sup>1</sup>

### Сильная взаимосвязь

- Смешанная криоглобулинемия (50-70%)<sup>2</sup>
- Синдром Шёгрена (сухой синдром, 10-20%)<sup>2</sup>
- Лимфопролиферативные заболевания
- Поздняя кожная порфирия
- Нейропатия (до 50%)<sup>3</sup>
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит (20-30%)<sup>3</sup>
- Криоглобулинемический васкулит



### Вероятная взаимосвязь

- Язвы роговицы (язвы Мурепаульсера)
- Заболевание щитовидной железы
- Плоский лишай
- Легочный фиброз
- Диабет 2 типа
- Системный васкулит (узелковый полиартериит, микроскопический полиангиит)
- Артралгии, миалгии, полиартериит (60-90%)<sup>3</sup>
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Остеопения/остеопороз<sup>4</sup>

1. Adapted from Ali A, Zein NN. *Cleve Clin J Med*. 2005;72:1005-1008  
2. Ferri C, et al. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145-1160.  
3. Ragab G, Hussein MA. *J Adv Res*. 2017 ;8(2):99-111  
4. Cutrell J, et al. *CROI* 2014. Abstract 783.

# Инфекция ВГС взаимосвязана с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений

Характеристика 217 пациентов стационара с инфекцией ВГС и без на момент выписки в 2011 по данным национальной базы данных США (NIS) с использованием кодов 9го пересмотра международной классификации заболеваний (ICD-9)

## Взаимосвязь инфекции ВГС и сердечно-сосудистых осложнений

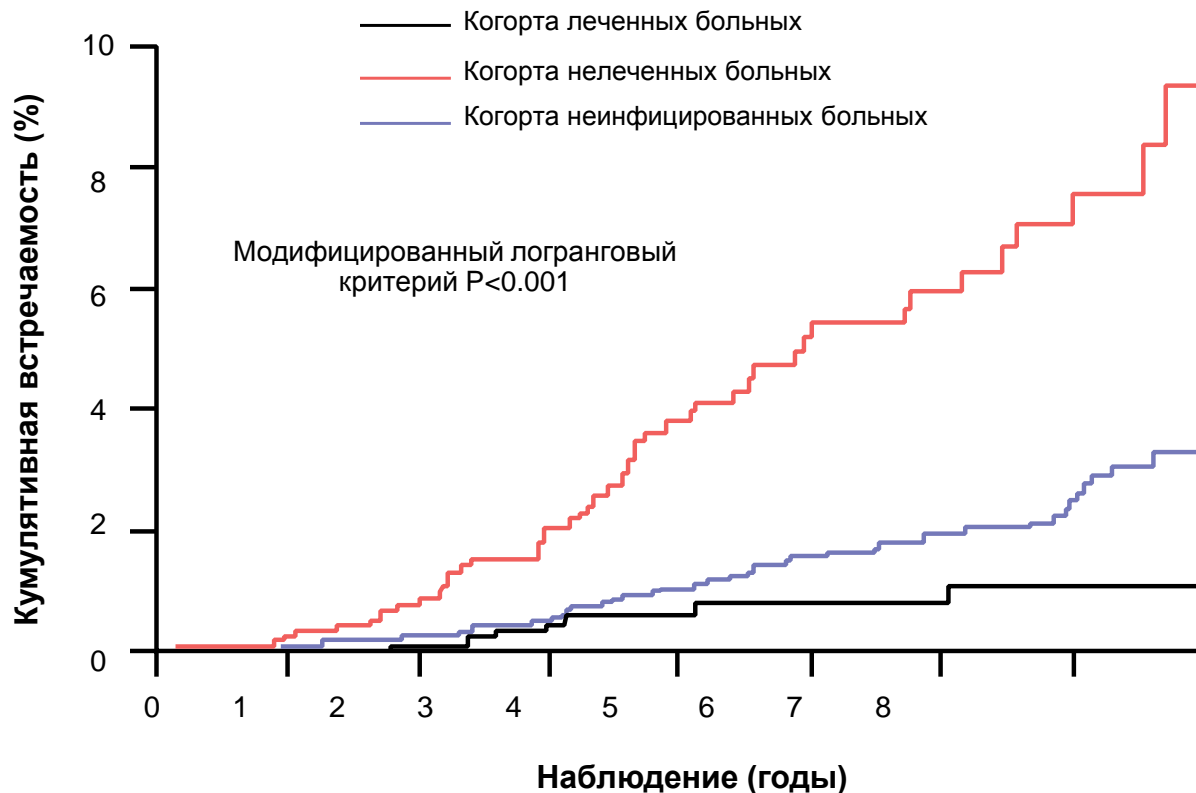
	Скорректированное отношение рисков* (95%ДИ)	Скорректированное значение P
Острый инфаркт миокарда	2.29 (2.22-2.36)	<0.001
Ишемическая болезнь сердца	1.88 (1.83-1.93)	<0.001
Цереброваскулярное событие	1.98 (1.93-2.04)	<0.001
Застойная сердечная недостаточность	1.08 (1.06- 1.10)	<0.001

\*Скорректировано по возрасту, полу, расе, наличию ожирения, сахарного диабета, дислипидемии, злоупотреблению алкоголем, гипертензии и инфекции ВГВ

## Инфекция ВГС взаимосвязана с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений

# Противовирусная терапия ВГС улучшает прогноз в отношении осложнений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом

- Популяционное когортное исследование, проведенное в Тайвани (2003-2011) с целью изучения влияния противовирусной терапии на клинические исходы сахарного диабета
  - 1,411 пациентов, получавшие ПегИФН, сопоставлялись 1:1 с 1,411 нелечеными пациентами группы контроля, а также с неинфицированными ВГС больными сахарным диабетом



Кумулятивная встречаемость терминальной стадии почечной недостаточности в трех когортах пациентов, рассчитанная с использованием модифицированного логрангового критерия с корректировкой по смерти, как конечного исхода

**Противовирусная терапия была взаимосвязана с улучшением исходов со стороны почек и сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом**

## Значимость излечения от инфекции ВГС

---

У вылеченных пациентов наблюдается снижение связанных с ВГС заболеваемости и смертности

Эффективная противовирусная терапия может улучшить исход пациентов в отношении осложнений как связанных, так и не связанных с печенью

Достижение СВО наиболее благоприятно у пациентов с более легкими формами поражения печени, в отличие от пациентов с более продвинутыми стадиями болезни

## Вирусные гепатиты у медицинских работников: Выводы

В настоящее время отсутствуют препараты, позволяющие провести эрадикацию вируса гепатита В у больных с хроническим поражением печени

Успешные национальные программы по вакцинации от гепатита В привели к многократному снижению заболеваемости как среди медицинских работников, так и в популяции в целом

В настоящий момент не существует вакцины против гепатита С, что ассоциируется с неуклонным ростом заболеваемости ГС, как среди населения, так и среди медицинских работников

В России и в мире существует большой арсенал противовирусных препаратов для лечения вирусного гепатита С у разных категорий больных, что потенциально может снизить вероятность развития ассоциированных с ВГС общесоматических и онкологических заболеваний

# Основные группы повышенного риска инфицирования вирусами гепатитов В и С

- Потребители инъекционных наркотиков, ВИЧ-инфицированные, пациенты с заболеваниями, передающимися половым путем;
- Гематологические и онкогематологические больные, которые получают повторные переливания крови и ее препаратов;
- Лица с хронической почечной недостаточностью, которые находятся на гемодиализе; больные с заболеваниями гепатобилиарной системы, с иммунодефицитными состояниями;
- Пациенты отделений различного профиля, лечение которых включает длительные и/или интенсивные курсы инъекционной терапии, эндоскопические вмешательства и т.д.;
- Медицинские работники, которые имеют профессиональный контакт с кровью и ее препаратами, другими биологическими жидкостями больных;
- Лица с рискованным сексуальным поведением;
- Дети, родившиеся от матерей с активным инфекционным процессом гепатитов В и С;
- Лица, контактирующие с больными острыми и хроническими гепатитами В и С, вирусоносителями.

Спасибо за внимание!

---

# Back-up

---

# Обобщенные данные по критериям начала терапии хронического гепатита В

Рекомендации	HBeAg+		HBeAg-	
	HBV ДНК МЕ/мл	АЛТ Е/л	HBV ДНК МЕ/мл	АЛТ Е/л
<b>EASL 2017</b>	≥2000	и >ВГН и/или по меньшей мере средней выраженности некро-воспалительные изменения или фиброза	≥2000	и >ВГН и/или по меньшей мере средней выраженности некро-воспалительные изменения печени или фиброза
	≥20,000	и АЛТ >2 x ВГН вне зависимости от фиброза	≥20,000	и АЛТ >2 x ВГН вне зависимости от фиброза
<b>AASLD 2015</b>	>20,000	>2 x ВГН или значительные гистологические изменения <sup>‡</sup>	>2000	>2 x ВГН или значительные гистологические изменения <sup>‡</sup>
<b>APASL 2015</b>	≥20,000	варьирует	≥2000	варьирует
<b>Алгоритм США 2015<sup>†</sup></b>	≥2000	>ВГН	≥2000	>ВГН
<b>ААТА 2011</b>	≥2000	>ВГН*	≥2000	>ВГН*

Если пациенты с HBV ДНК ≥ 2000 МЕ/мл и повышением АЛТ без фиброза не подлежат лечению, требуется мониторинг HBV ДНК и АЛТ каждые 3–6 мес.; \*По данным биопсии стадии 1–3, степени 1–3; и/или Risk Impact Score ≥3; <sup>‡</sup>Фиброз ≥2/4 и по шкале некровоспаления ≥2/4. AASLD: Американская ассоциация по изучению заболеваний печени; ААТА: Asian American Treatment Algorithm; ALT: alanine aminotransferase; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; CHB: chronic hepatitis B; EASL: European Association for the Study of the Liver; HBeAg: hepatitis B e antigen; ULN: upper limit of normal

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021; Terrault NA, et al. Hepatology 2015;63:261–83; Sarin SK, et al. Hepatol Int 2015; doi 10.1007/s12072-015-9675-4; Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13: 2071–87; Tong MJ, et al. Dig Dis Sci 2011;56:3143–62

## Стратегии лечения пациентов с хроническим гепатитом В

### HBsAg (+) и HBsAg (-)

#### Конечная терапия

#### Долгосрочная терапия

#### ПЭГ-ИФН-α

#### Аналоги нуклеотидов (АН)

#### Достоинства

- Определенная продолжительность
- Продолжительный иммунологический контроль: более высокая частота анти-HBe и анти-HBs сероконверсии при 12 месячной терапии, чем при лечении АН
- Отсутствие резистентности
- Правила прогнозирования ответа исходно и во время лечения

- Прогнозируемая долгосрочная эффективность при применении препаратов с высоким барьером резистентности
- Благоприятный профиль безопасности
- Подходят для разных подгрупп пациентов (в том числе с декомпенсированным циррозом, после трансплантации, с внепеченочными проявлениями)

#### Недостатки

- Высокая вариабельность ответа
- Неблагоприятный профиль безопасности
- Много пациентов с противопоказаниями или не желающих получать основанную на ИФН терапию

- Неопределенная продолжительность терапии
- Рис развития резистентности к препаратам с низким барьером к резистентности
- Неизвестный профиль безопасности при применении более 10 лет

# Обобщенные данные по предпочтительному лечению хронического гепатита В

Рекомендации	HBsAg+ or HBsAg- без цирроза	Компенсированный цирроз	Декомпенсированный цирроз
<b>EASL 2017</b>	ТАФ, ТДФ, ЭТВ, или ПегИФН	ТАФ, ТДФ или ЭТВ; ПегИФН может использоваться у отдельных больных с комп. циррозом	ТАФ, ТДФ или ЭТВ
<b>AASLD 2015</b>	ПегИФН, ЭТВ или ТДФ	ТДФ или ЭТВ	ТДФ или ЭТВ
<b>APASL 2015</b>	ТДФ, ЭТВ или ПегИФН	ТДФ или ЭТВ; ПегИФН при хорошо компенсированном циррозе	ТДФ или ЭТВ
<b>Алгоритм США 2015</b>	ЭТВ, ТДФ или ПегИФН	ТДФ или ЭТВ; ПегИФН при хорошо компенсированном циррозе	ЭТВ или ТДФ
<b>AATA 2011</b>	ТДФ или ЭТВ	ТДФ или ЭТВ	ТДФ или ЭТВ

EASL Клинические рекомендации по ведению гепатита В.

J Hepatol 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021; Terrault NA, et al. Hepatology 2015;63:261–83; Sarin SK, et al. Hepatol Int 2015; doi 10.1007/s12072-015-9675-4; Martin P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13: 2071–87; Tong MJ, et al. Dig Dis Sci 2011;56:3143–62

AASLD: Американская ассоциация по заболеваниям печени;

AATA: азиатско-американский алгоритм лечения;

APASL: Азиатско-тихоокеанская ассоциация изучения печени; EASL:

Европейская ассоциация специалистов по заболеваниям печени;

ЭТВ: энтекавир; ПегИФН: пегинтерферон; ТАФ: тенофовир

алафенамид ТДФ: тенофовира дизапроксил фуемарат

## Начало терапии и мониторинг

- Анти-HCV антитела являются диагностическим тестом первой линии для выявления инфекции ВГС.
- **HCV core антиген** является суррогатным маркером репликации ВГС и может быть использован вместо РНК ВГС для диагностики острой или хронической инфекции в случаях, когда исследование РНК ВГС недоступно (*core* антиген несколько менее чувствительный, чем РНК ВГС для выявления вирусной репликации).
- У пациентов, получающих без-ИФН терапию, мониторинг РНК ВГС или *HCV core* антигена может быть упрощено:

Исходно	Неделя 2	Неделя 4	Окончание терапии	СВО
✓	необязательно	необязательно	✓	✓

# Без-ИФН комбинации, подходящие для лечения различных генотипов ВГС

Комбинации препаратов	СОФ + РБВ	ЛЕД/СОФ ± РБВ	СОФ/ВЕЛ ± РБВ	3D ± РБВ	ОМБ/ПРП/РИТ ± РБВ	ГРП/ЭЛБ	СОФ + ДАК ± РБВ	СОФ + СИМ ± РБВ
ГТ1	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	Субоптимальный
ГТ2	Субоптимальный	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✗
ГТ3	Субоптимальный	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✗
ГТ4	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗
ГТ5	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓
ГТ6	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✗

# Распространенность ГВ и ГС среди медработников в 1990-1992 гг. в Москве и С.-Петербурге

Результаты определения маркеров ГВ и ГС (метод ИФА) у «безвозмездных» доноров крови и медицинских работников в Москве и С.-Петербурге

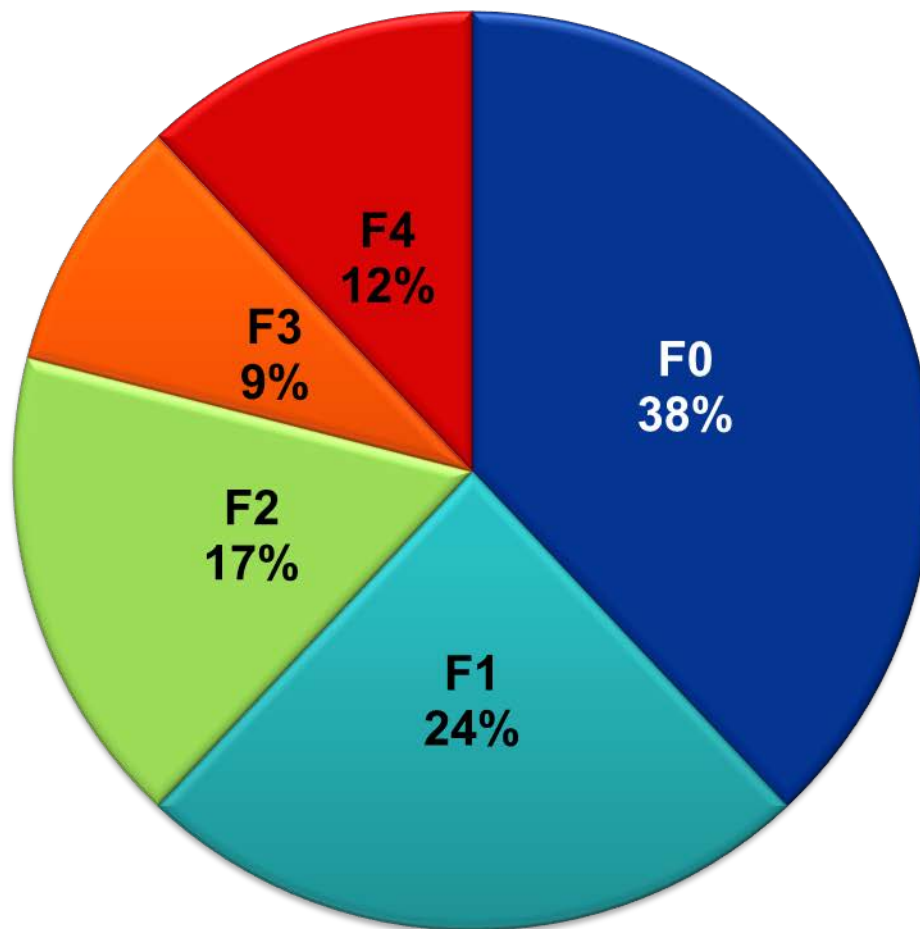
Контингент	Число обследованных на наличие ГВ	HBsAg		Число обследованных лиц на наличие ГС	Анти-ВГС	
		Абс.	%		Абс.	%
Безвозмездные доноры	701	15	2,1	176	2	1,1
Медицинские работники <sup>1</sup>	1581	74	4,7	194	6	3,1

<sup>1</sup> Персонал хирургических, реанимационных, гемодиализных отделений и лабораторий

Наиболее высокие показатели встречаемости ГВ в Москве выявлены среди **хирургов** (в 1991 г – 455,1 на 100 000 человек), **реаниматологов** (294,8), **сотрудников лабораторий** – лаборантов (161,1) и врачей (148,9).

Наиболее часто HBsAg выявляется у медицинских работников **в первые 2 года работы** (у 6,4% медиков со стажем 1 год, у 14,3% - со стажем 2 года, у 5,9% - со стажем 4 года, у 4,2% - со стажем 5 лет)

## Распределение больных ХГС по стадиям фиброза печени



# Одобрены в Европе в 2016 г. препараты для лечения инфекции ВГС

## Впервые все схемы для приема внутрь, без ИФН

Препарат	Форма выпуска	Режим приема
<b>Софосбувир</b>	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира	Одна таблетка 1 р/д (утром)
<b>Ледипасвир/ софосбувир</b>	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира	Одна таблетка 1 р/д (утром)
<b>Софосбувир/ велпатасвир</b>	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	Одна таблетка 1 р/д (утром)
<b>Паритапревир/ омбитасвир/ритонавир</b>	Таблетки, содержащие 75 мг паритапревира, 12.5 мг омбитасвира и 50 мг ритонавира	Две таблетки 1 р/д (утром)
<b>Дасабувир</b>	Таблетки, содержащие 250 мг дасабувира	Одна таблетка 2 р/д (утром и вечером)
<b>Гразопревир/элбасвир</b>	Таблетки, содержащие 100 мг гразопревира и 50 мг элбасвира	Одна таблетка 2 р/д (утром и вечером)
<b>Даклатасвир</b>	Таблетки, содержащие 30 или 60 мг даклатасвира	Одна таблетка 1 р/д (утром)
<b>Симепревир</b>	Капсулы, содержащие 150 мг симепревира	Одна капсула 1 р/д (утром)
<b>Рибавирин</b>	Капсулы, содержащие 200 мг рибавирина	Две капсулы утром и 3 вечером при массе тела <75 кг или Три капсулы утром and 3 вечером при массе тела ≥75 кг