

Гепатотропные вирусы - от фундаментальных исследований к контролю за инфекцией

Кюрегян К.К.

Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной
медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ФГБНУ «Научно-исследовательский Институт Вакцин и Сывороток имени
И.И. Мечникова»

Бюро Секции профилактической медицины ОМедН РАН
Сессия «Актуальные проблемы медицинской микробиологии и
вирусологии»

МОСКВА

12 сентября 2019 г.



В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую *«Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016-2021 гг.»*.

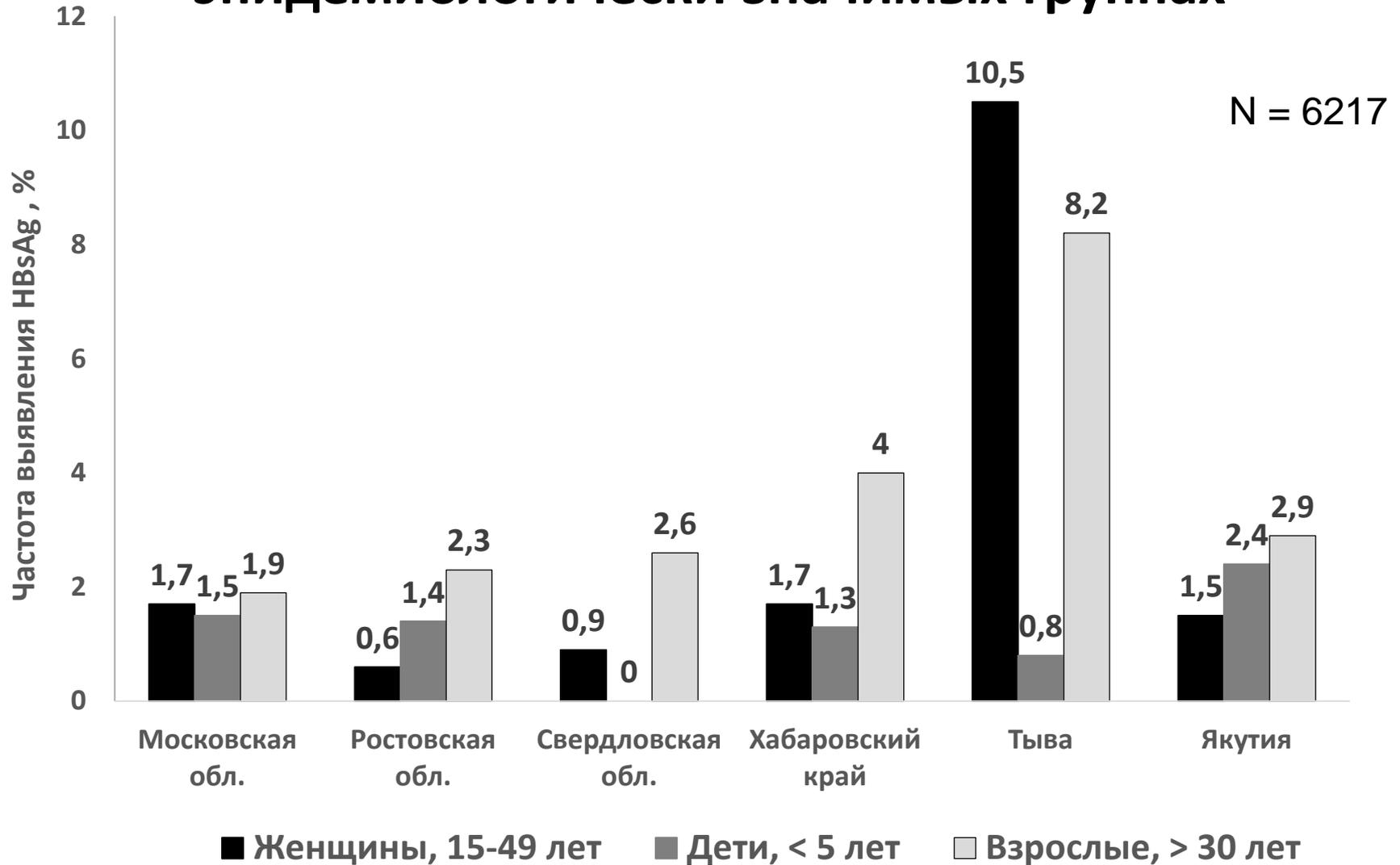
... сокращение новых случаев хронического вирусного гепатита на 90%, сокращение случаев смерти из-за вирусного гепатита на 65%, увеличение охвата диагностикой до 90%, а лечением до 80% к 2030 году.

... охват вакцинацией против гепатита В при рождении до 90%, скринингом донорской крови 100%

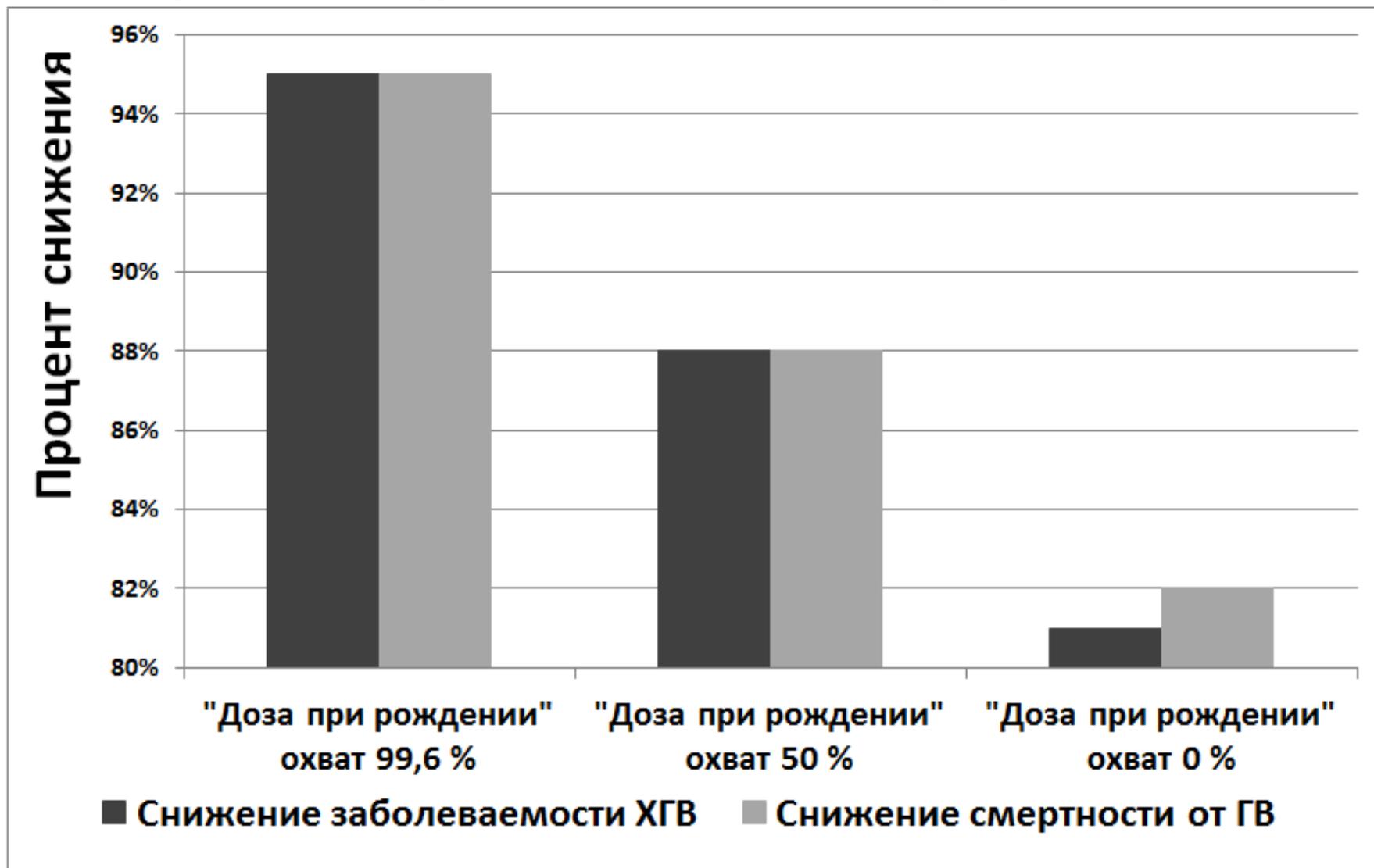
Гепатотропные вирусы

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)	семейство <i>Picornaviridae</i> , род <i>Hepatovirus</i>	Энтеральный гепатит	Инактивированная вакцина
Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)	Семейство <i>Hepadnaviridae</i> , род <i>Orthohepadnavirus</i>	Парентеральный гепатит	Рекомбинантная вакцина
Вирус гепатита D (ВГD, HDV)	Семейство ? Род <i>Deltavirus</i>	Парентеральный гепатит	Рекомбинантная вакцина против HBV – защита от коинфекции
Вирус гепатита С (ВГС, HCV)	семейство <i>Flaviviridae</i> , род <i>Hepacivirus</i>	Парентеральный гепатит	Диагностика и терапия
Вирус гепатита Е (ВГЕ, HEV)	семейство <i>Hepeviridae</i> род <i>Hepevirus</i>	Энтеральный гепатит	?

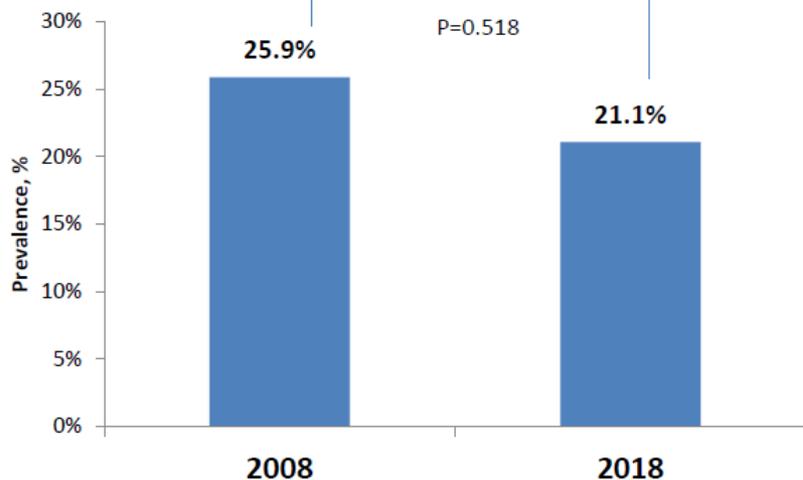
Распространенность ВГВ-инфекции в эпидемиологически значимых группах



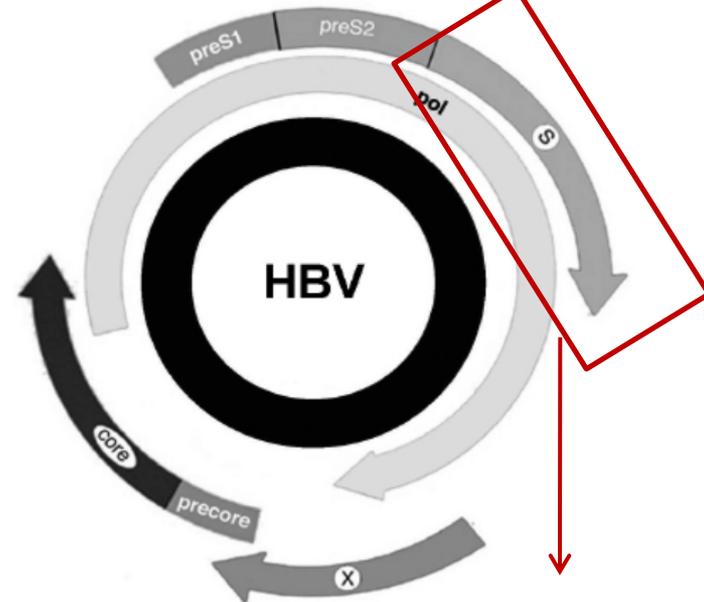
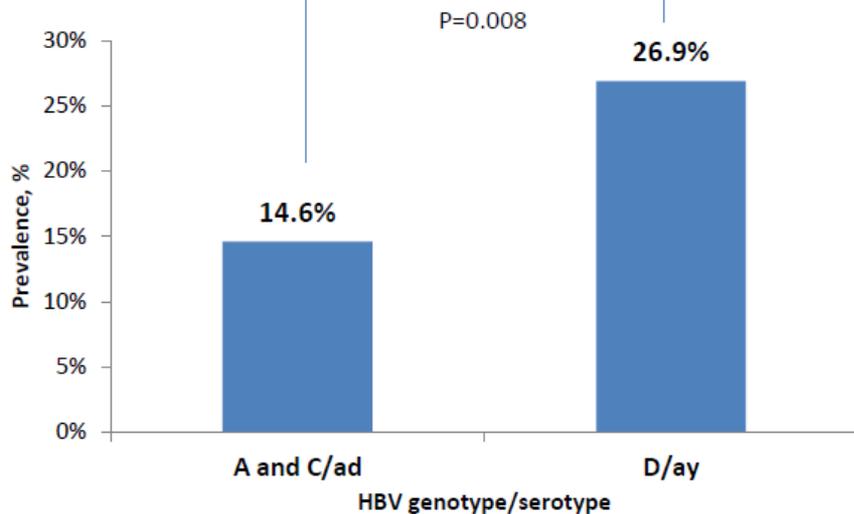
Зависимость заболеваемости ХГВ и ГВ-ассоциированной смертности от уровня охвата «дозой при рождении»



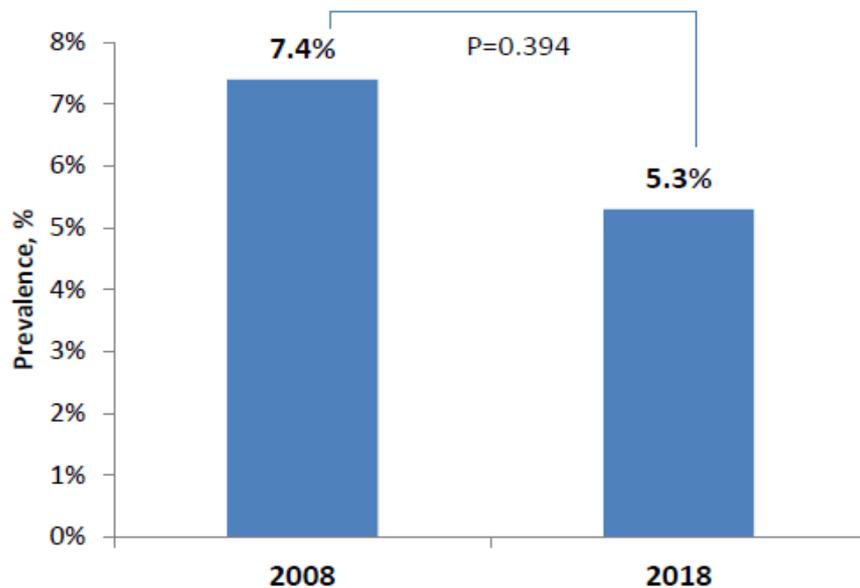
Частота выявления мутаций «иммунологического бегства» ВГВ



Частота выявления мутаций «иммунологического бегства» ВГВ в зависимости от генотипа/серотипа вируса

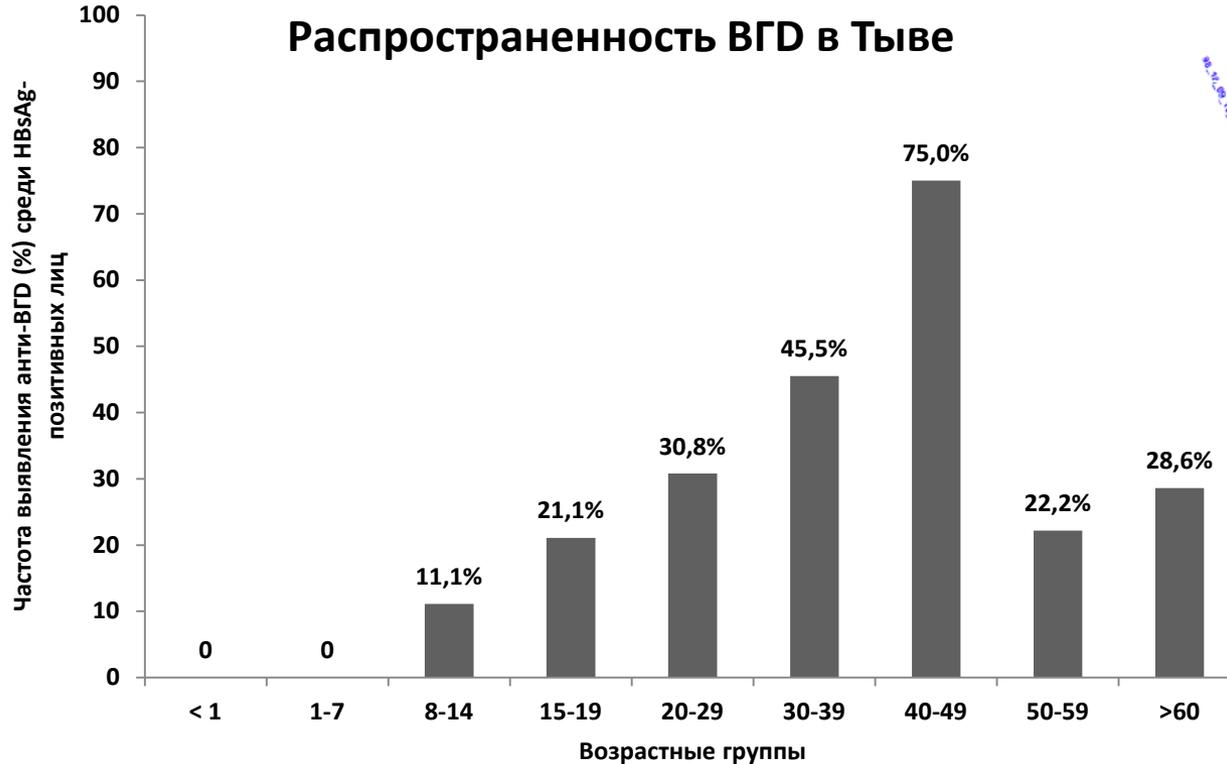


Частота выявления мутаций лекарственной резистентности ВГВ

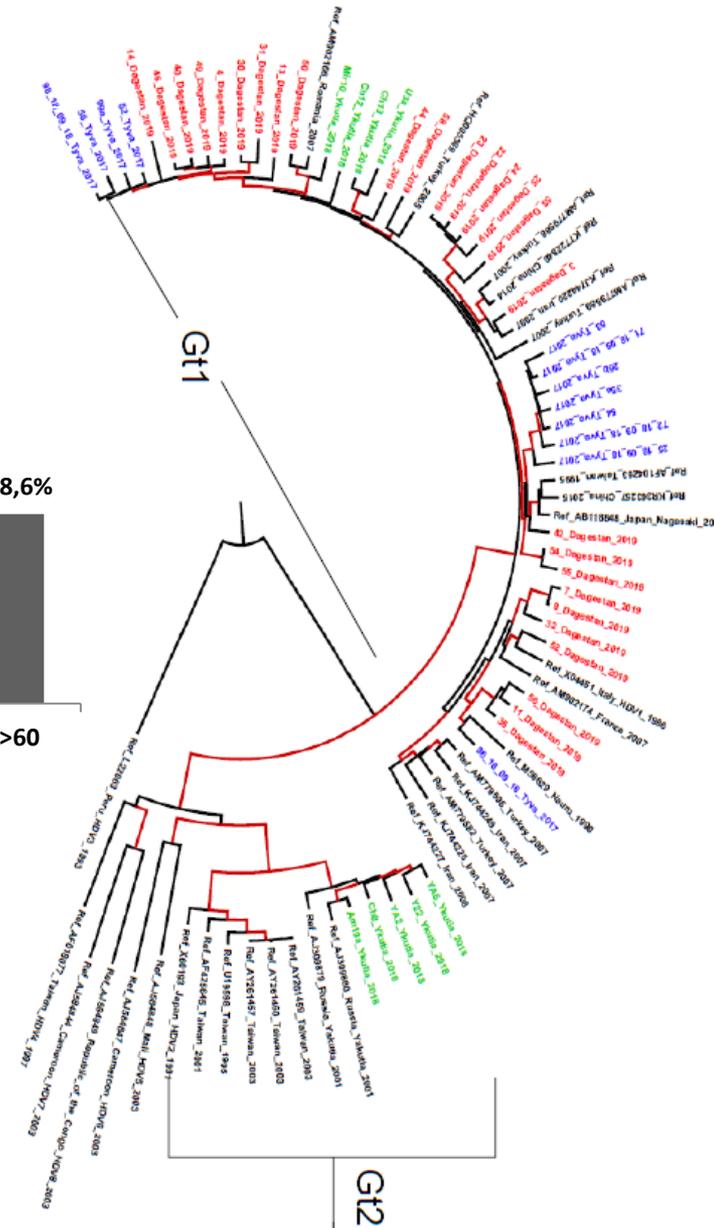


Гепатит D в эндемичных регионах РФ

Распространенность ВГД в Тыве

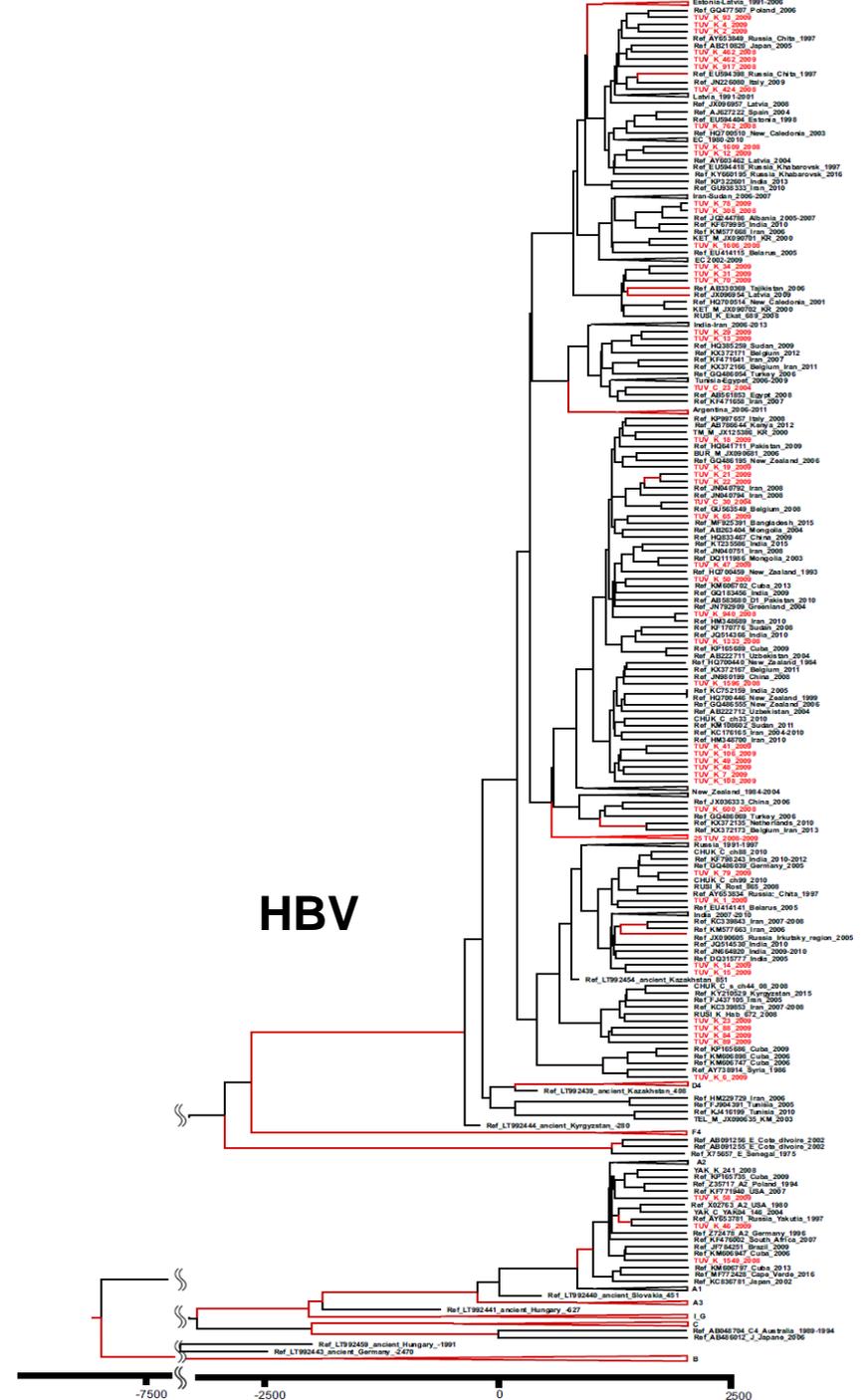


Филогенетическое дерево NG для 48 полногеномных последовательностей HDV из РФ. Последовательности из Тывы (n=12) выделены синим цветом, из Якутии (n=9) – зеленым, из Дагестана (n=27) - красным.

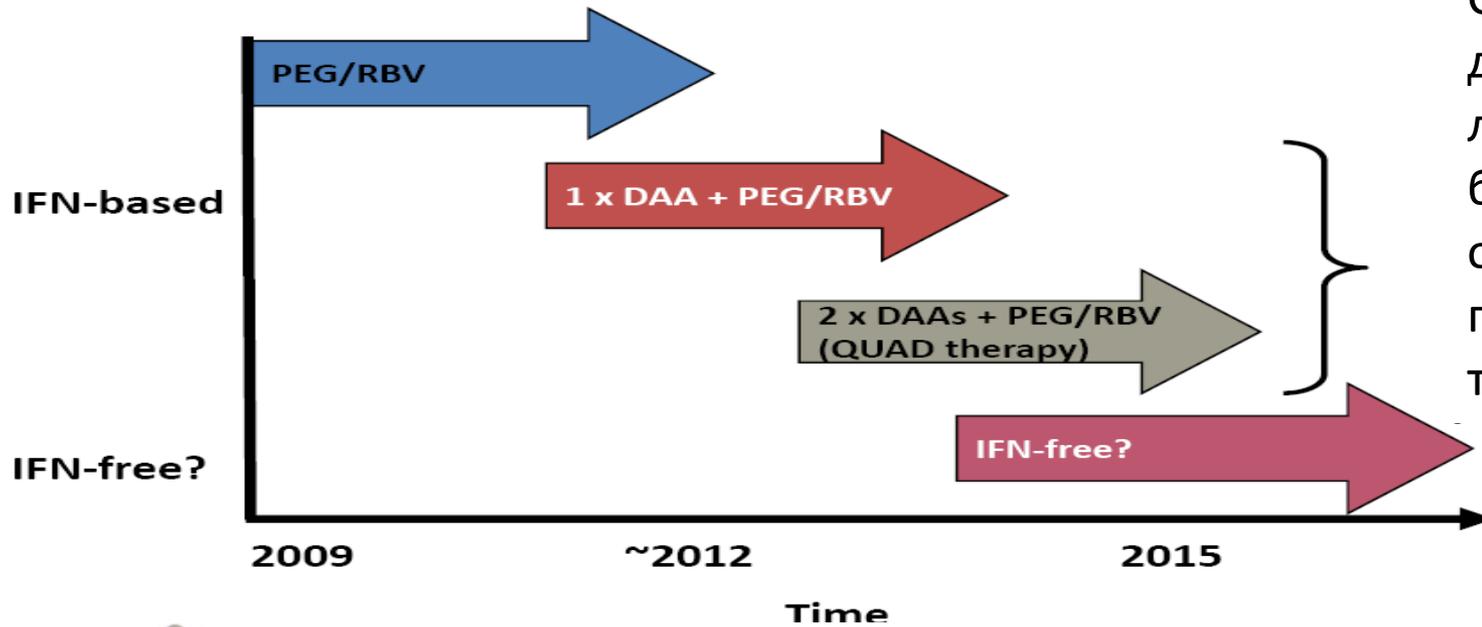


Филогенетическое дерево с временной шкалой для участка R0 генома HDV (353 нт) и S-гена ВГВ (700 нт) для Тывинских изолятов.

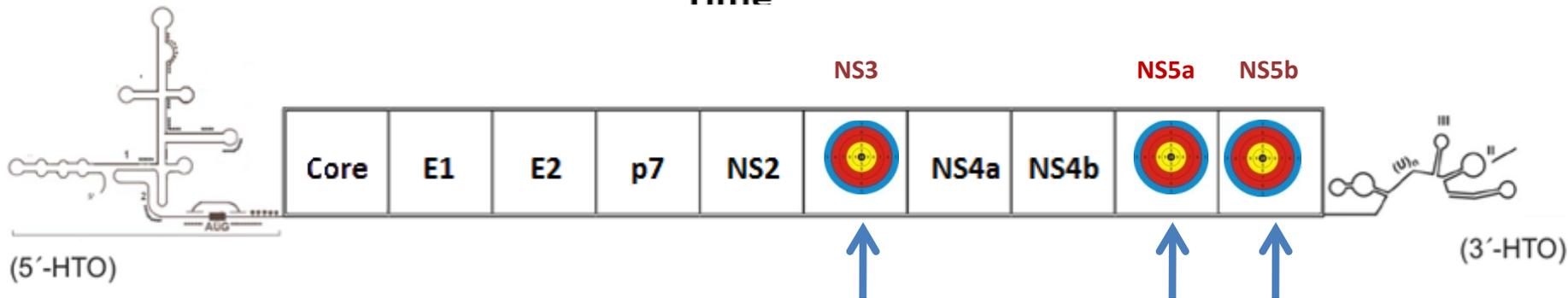
По оси X указано время в годах. Выделенные красным ветви имеют апостериорную вероятность >90%.



Эволюция терапии ХГС

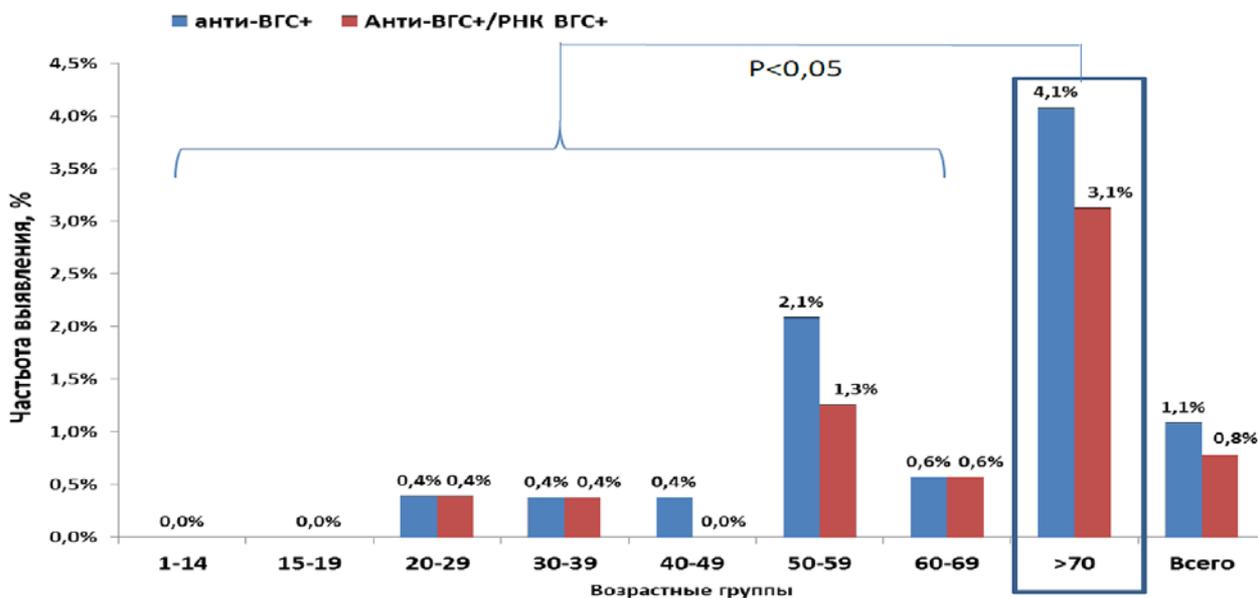


Сокращение
длительности
лечения при
большем
охвате
пациентов
терапией



Основные мишени для противовирусных препаратов прямого действия

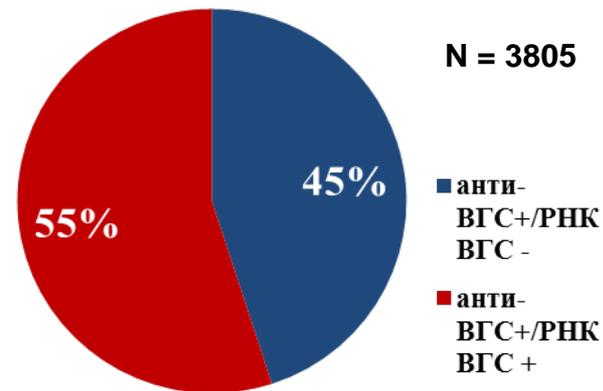
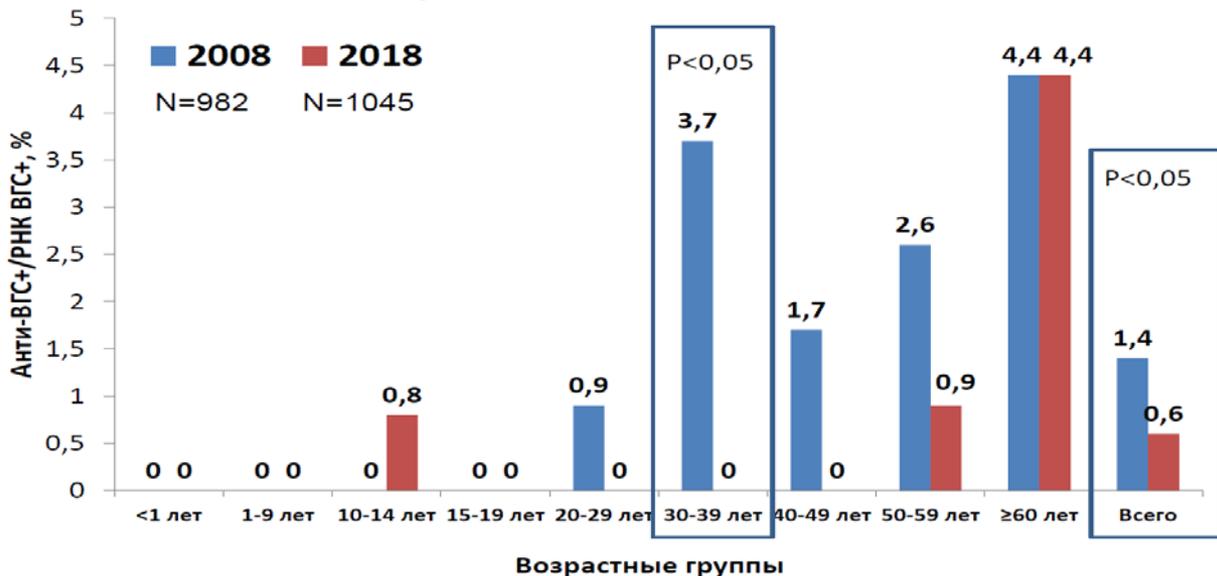
Частота выявления анти-ВГС и активной ВГС-инфекции среди условно здорового населения Белгородской области в 2018 гг. (N=2027)



Современная стратегия борьбы с эпидемией гепатита С – «Выявлять и лечить»

Доля лиц с текущей ВГС-инфекцией среди анти-ВГС-положительных лиц (среди лиц старше 19 лет)

Частота выявления активной ВГС-инфекции среди условно здорового населения Республики Саха (Якутия) в 2008 и 2018 гг.



Kyuregyan KK, Malinnikova EY, Soboleva NV, et al. Community screening for hepatitis C virus infection in a low-prevalence population. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1038. Published 2019 Aug 2. doi:10.1186/s12889-019-7388-7

Частота выявления ассоциированных с резистентностью полиморфизмов (RAS) в белке NS5A ВГС

32,2% (65/202) отечественных изолятов ВГС содержат RAS в NS5A:

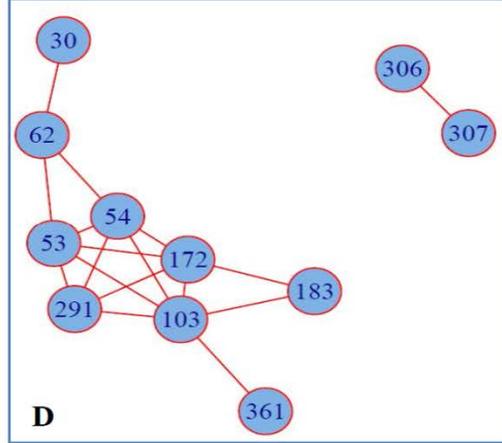
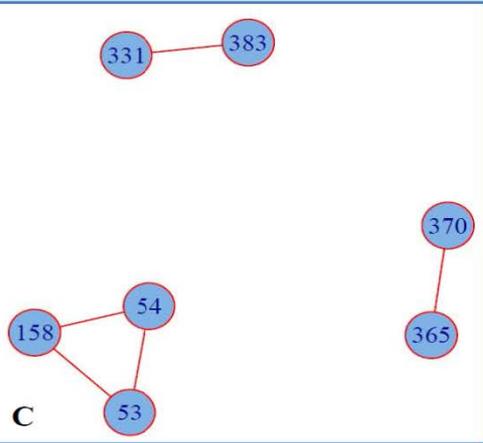
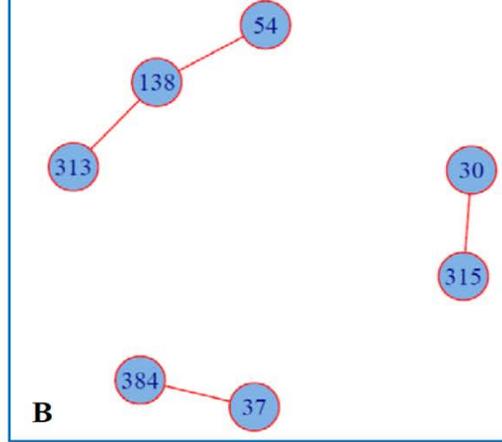
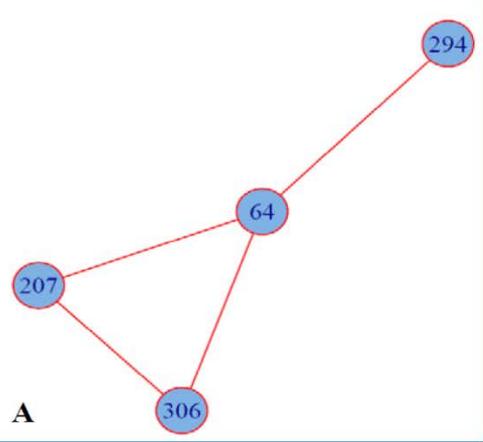


Только 1 изолят ВГС-1b содержал 2 RAS NS5A (R30Q и Y93H)

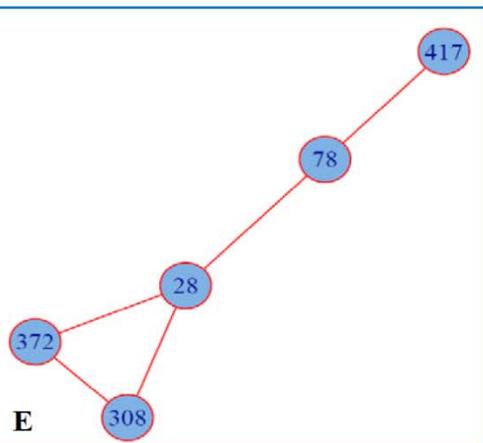
RAS чаще встречаются среди изолятов ВГС-1a, чем ВГС-1b, а также среди всех исследуемых образцов в целом
($p=0,0041$ и $p=0,0404$ соответственно*)

* Критерий Фишера, различия оценивались как достоверные при вероятности 95% - $p < 0,05$

Ковариационный анализ аминокислотных последовательностей HCV NS5A

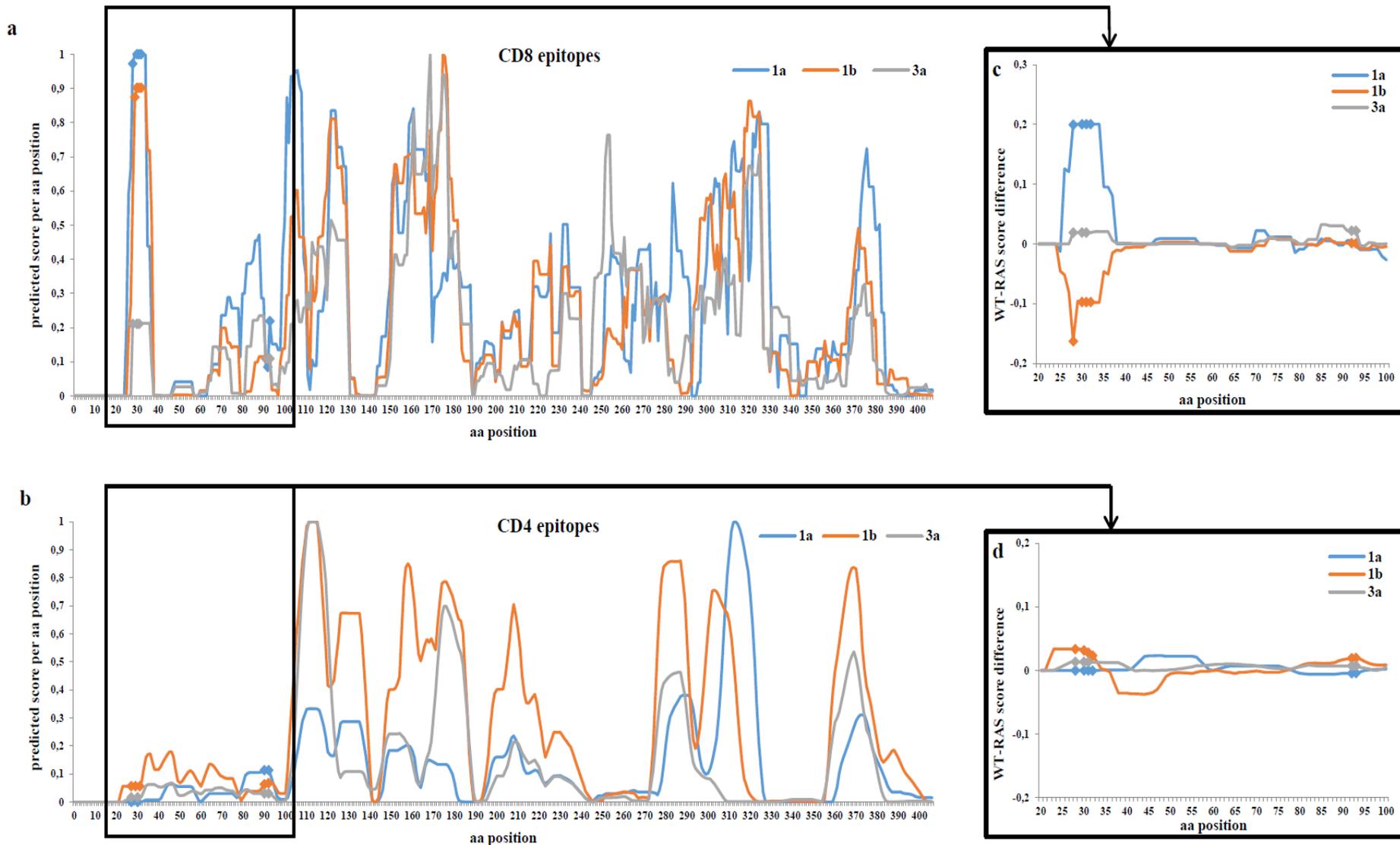


**A – HCV 1b без RAS;
B – HCV 1b с RAS;
C – HCV 3a без RAS;
D - HCV 3a с RAS;
E - HCV 1a.**

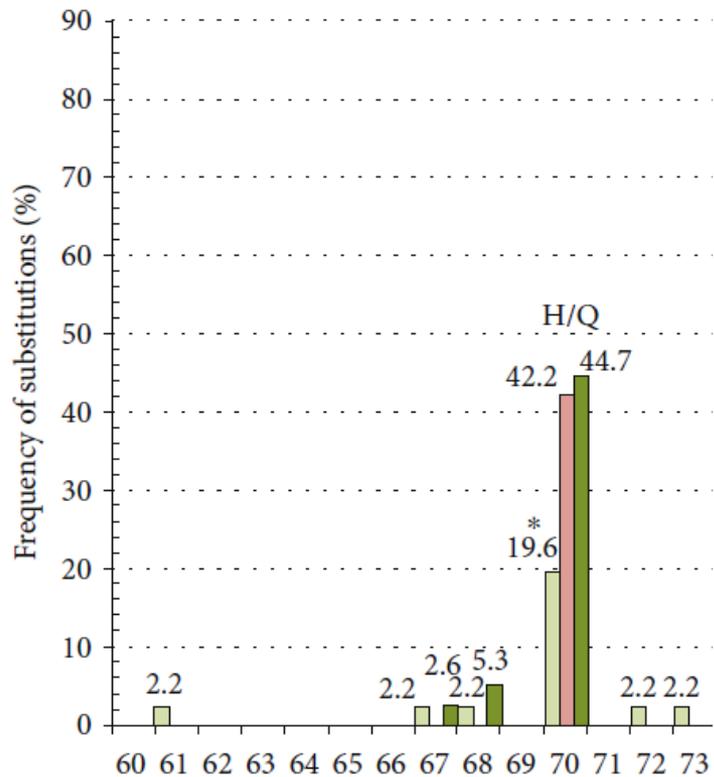


HCV1a		HCV1b		HCV3a	
RAS	Дикий тип	RAS	Дикий тип	RAS	Дикий тип
28V-78R	28M-78K	30Q-315V	30R-315I	30S-62S	30A-62L
28V-308L	28M-308R				
28V-372L	28M-372V				

Предсказанные эпитопные профили CD8+ (a) и CD4+ (b) клеток для NS5A ВГС дикого типа и влияние RAS на распознавание пептидов NS5A клетками CD8+ (c) и CD4+ (d) для ВГС генотипов 1a, 1b и 3a



Предсказание связывания пептидов, несущих aa 70 и 91 в белке core ВГС-1b, с наиболее распространенными в РФ аллелями HLA I

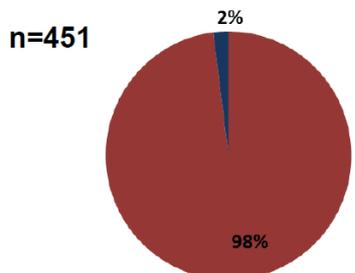
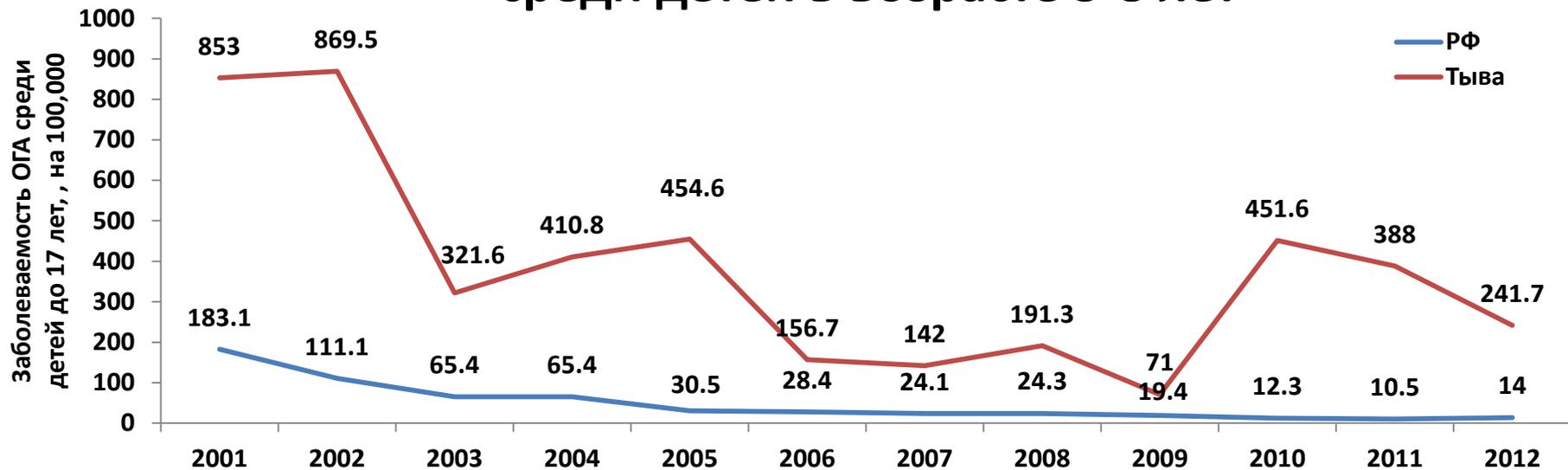


- General population before 2005
- IDUs 2014
- General population 2011–2014

Predicted HLA I allele	Epitopes within HCV core encompassing regions of subsitutes					Prevalence based on low resolution HLA I typing	
	aa position 70			aa position 91		HLA I type	Prevalence, %
	R70	Q70	H70	L91	M91		
A0201				*	*		
A0202				*		A02	50,0
A0205				*			
A0209				*	*		
A2402				*	*	A24	20,3
A2902				*	*	A29	3,2
A3101	*					A31	3,9
B0702	*			*		B07	20,7
B0801	*	*	*			B08	12,6
B1508		*					
B1513	*	*	*			B15	11,4
B1516	*						
B2801		*					
B2702	*	*	*				
B2703		*					
B2704		*				B27	8,8
B2705	*						

Предсказание связывание выполнено в EPISPOT. Данные о распространенности аллелей из Allele Frequency Net Database. Наличие связывание указано звездочкой. Молекулы HLA класса I, связывающиеся только с пептидами дикого типа (R70 и/или L91) выделены зеленым; связывающиеся только с вариантами Q70 или H70, и/или M91 - розовым; связывающиеся независимо от aa в позициях 70 и/или 91 - серым.

Опыт однократной вакцинации против гепатита А в Тыве среди детей в возрасте 3-8 лет

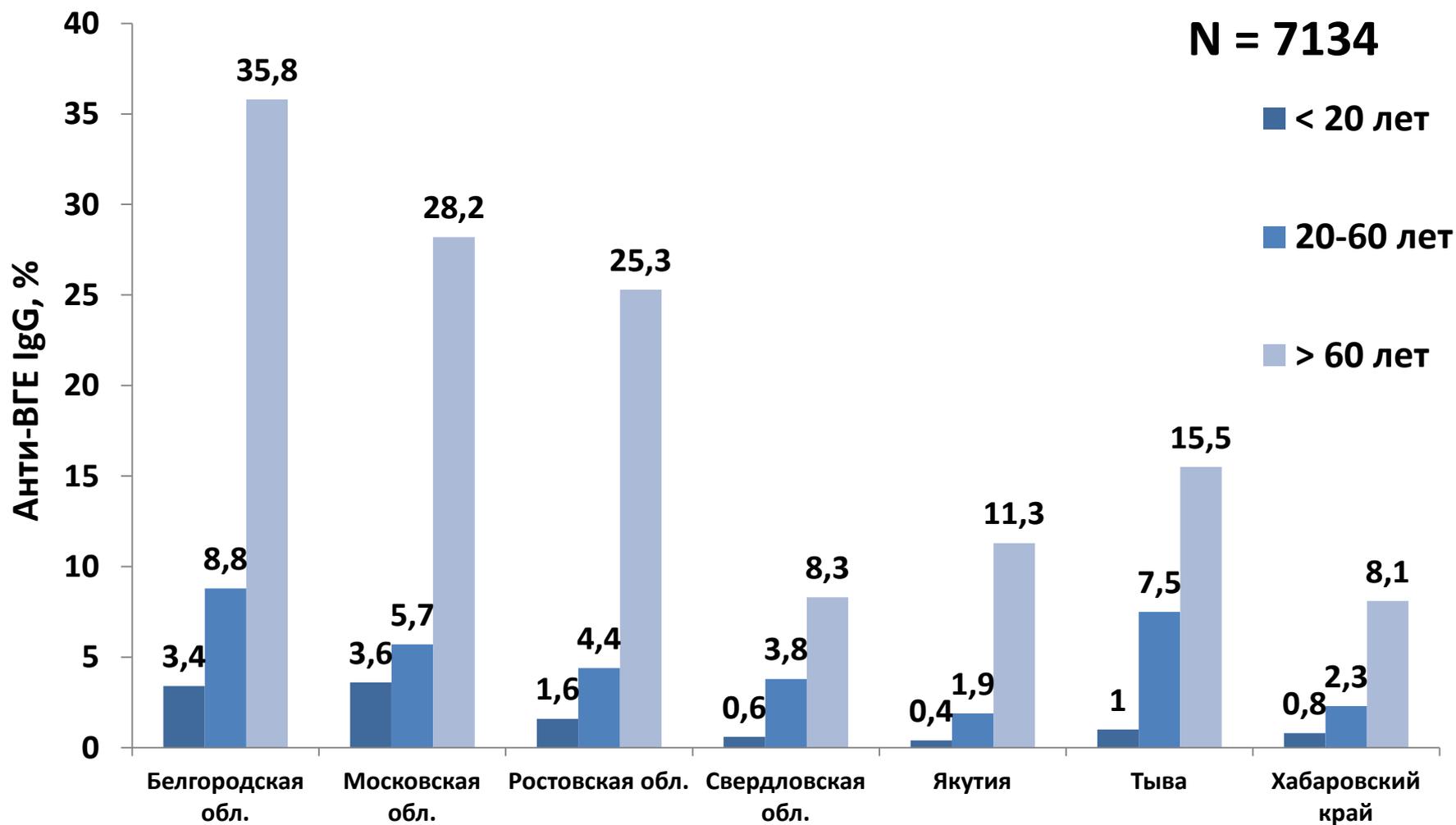


Через 1 год

■ anti-HAV IgG ≥ 20 IU/l ■ anti-HAV IgG < 20 IU/l

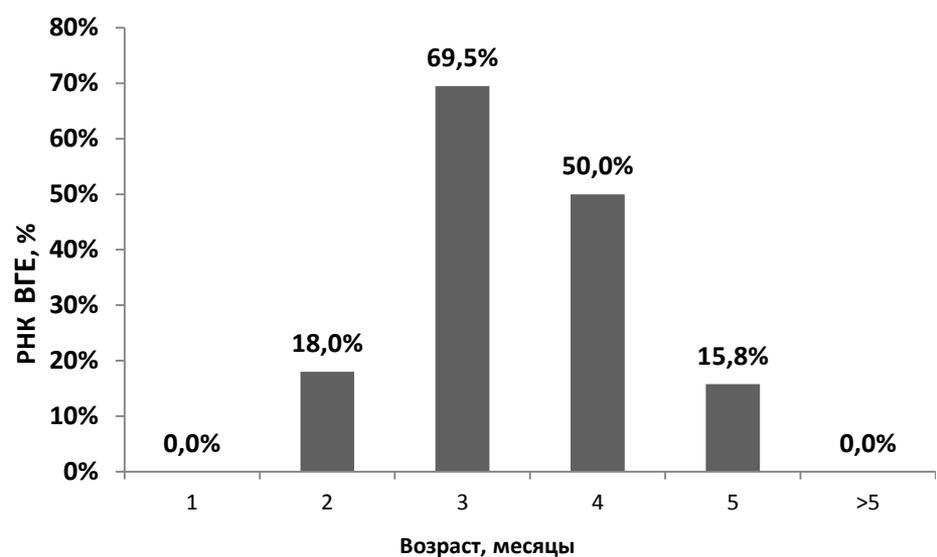
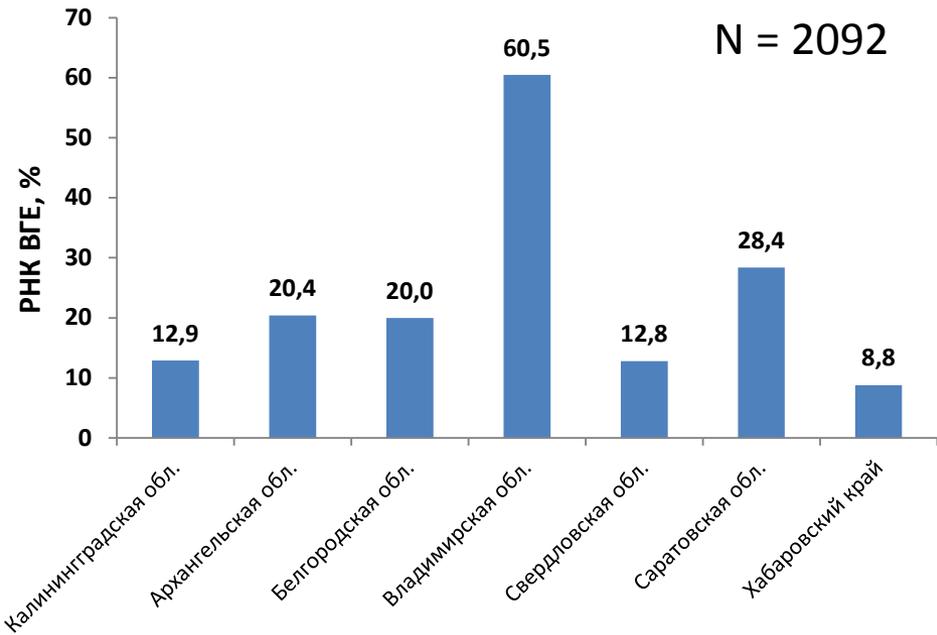


Частота выявления анти-ВГЕ IgG в общей популяции в РФ

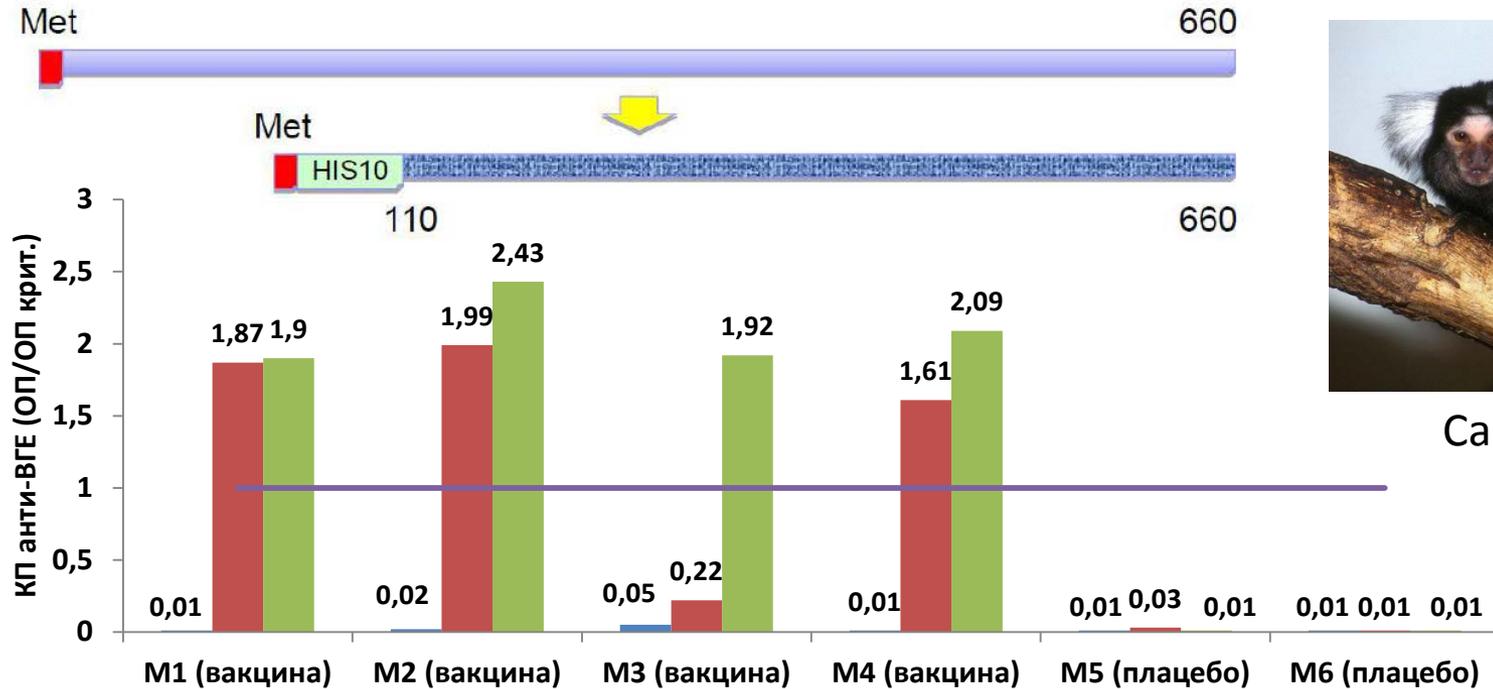




Выявление ВГЕ-инфекции среди свиней



Разработка и испытания рекомбинантной вакцины против гепатита E



Callithrix jacchus

Недели после заражения	ID животного (вакцина/вирус для челленджа, 10 ⁶ копий/мл)					
	M1 (вакцина/ HEV Gt1)	M2 (вакцина/ HEV Gt1)	M3 (вакцина/ HEV Gt3)	M4 (вакцина/ HEV Gt3)	M5 (плацебо/ HEV Gt1)	M6 (плацебо/ HEV Gt3)
0	neg	neg	neg	neg	neg	neg
1	neg	neg	neg	neg	neg	neg
2	neg	neg	neg	neg	pos	pos
3	neg	neg	neg	neg	pos	pos
4	neg	neg	neg	neg	pos	neg
5	neg	neg	neg	neg	pos	neg
6	neg	neg	neg	neg	pos	neg
7	neg	neg	neg	neg	neg	neg
8	neg	neg	neg	neg	neg	neg
9	neg	neg	neg	neg	neg	neg

