

И.А. Анастасий, к. мед. н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев



# Значение вирусной нагрузки в оценке прогноза течения хронической HBV-инфекции и эффективности лечения



И.А. Анастасий

**С**момента открытия В. Blumberg так называемого австралийского антигена прошло полвека. За это время определена распространенность HBV-инфекции в мире, изучены механизмы взаимодействия вируса гепатита В и организма человека, создан широкий спектр специфических противовирусных препаратов. Вместе с тем лечение больных хроническим гепатитом В (ХГВ) остается сложной клинической задачей.

По своей биологической природе возбудитель вирусного гепатита В – скрытый ретровирус, способный встраиваться в геном человеческих клеток. Достичь полной эрадикации вируса невозможно в связи с присутствием ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (сccDNA) вируса в ядрах гепатоцитов, что может объяснять реактивацию HBV. Сохраняющаяся репликация вируса при ХГВ может ассоциироваться с прогрессированием заболевания, приводить к циррозу печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), обуславливать летальные исходы.

В долгосрочных исследованиях было показано, что кумулятивная частота развития ЦП в течение 5 лет после установления диагноза ХГВ составляет от 8 до 20%. У больных с компенсированным ЦП 5-летняя кумулятивная частота печеночной недостаточности при отсутствии терапии достигает 20%. Прогноз у пациентов с декомпенсированным ЦП, не получавших лечения, неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет 14-35%.

В последнее время во всем мире отмечается увеличение заболеваемости ГЦК, в основном за счет персистирующей HBV- и/или HCV-инфекции. Сегодня ГЦК занимает 5-е место по распространенности,

на ее долю приходится около 5% в структуре всех онкологических патологий. Заболеваемость ГЦК у пациентов с ХГВ достаточно высокая – 2-5% у лиц со сформировавшимся ЦП.

В последние десятилетия впервые была продемонстрирована роль вирусной нагрузки в прогрессировании ХГВ в цирроз и в развитии ГЦК. Так, в исследовании REVEAL-HBV и других крупномасштабных проспективных испытаниях приведены доказательства прямой корреляционной зависимости между уровнем вирусной нагрузки >2000 МЕ/мл (≈10 000 копий/мл) и риском развития ЦП и ГЦК независимо от присутствия HBeAg и активности аланинминотрансферазы (АЛТ). Более того, указанная величина вирусной нагрузки представляет собой фактор риска развития ГЦК у пациентов с ХГВ без признаков ЦП. Также установлено, что стойкое подавление репликации HBV уменьшает риск формирования резистентности к аналогам нуклеозидов и повышает вероятность HBeAg-сероконверсии.

Приведенные факты стали предпосылкой для заключения экспертов относительно ключевой роли динамического количественного исследования ДНК HBV в оценке прогноза течения хронической HBV-инфекции и эффективности лечения.

В соответствии с этим новый подход в наблюдении за больными ХГВ заключается в мониторинге вирусной нагрузки на определенных этапах лечения, что позволяет прогнозировать его эффективность и риск развития резистентности в случае применения аналогов нуклеозидов, а также своевременно вносить изменения в схему противовирусной терапии (ПВТ).

Настоятельно рекомендуется использование количественных методов определения уровня ДНК HBV на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что обусловлено их высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким динамическим диапазоном.

Большинство современных тестов для количественного определения ДНК HBV, основанного на ПЦР в реальном времени, имеют широкий линейный диапазон измерений – от 5 до 200 МЕ/мл. Наименьшая концентрация ДНК HBV, которую можно измерить методом ПЦР в режиме реального времени, составляет 5 МЕ/мл.

Выполнить данное исследование с максимальной возможной на сегодня чувствительностью – 5 МЕ/мл – украинские пациенты могут в медицинской лаборатории «Діла».

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила международный стандарт для унификации описания концентраций ДНК HBV: данный показатель в сыворотке следует выражать в МЕ/мл, чтобы обеспечить возможность сравнения результатов. У одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же метод исследования для оценки эффективности ПВТ. Для перевода значений, выраженных в копиях/мл, в МЕ/мл показатель в копиях/мл необходимо разделить на 5 (10 000 копий/мл = 2000 МЕ/мл).

В настоящее время действующими рекомендациями, регламентирующими диагностику, профилактику и лечение, являются несколько международных документов, созданных с участием практикующих врачей, экспертов и организаторов здравоохранения, занимающихся данной проблемой. Среди них можно отметить рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2009), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL, 2012), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2012), ВОЗ (WHO, 2015). Как подчеркивает главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Инфекционные болезни», доктор медицинских наук, профессор О.А. Голубовская, преимущество протоколов ВОЗ в том, что они простые и рассчитаны в основном на развивающиеся страны с ограниченными ресурсами. В Украине есть прекрасные специалисты, но они не имеют оборудования и возможностей, которые доступны их европейским коллегам, а сегодня это определяет многое в медицине.

Цели лечения ХГВ заключаются в улучшении качества жизни и выживаемости пациентов посредством предотвращения прогрессирования заболевания в ЦП, его декомпенсации, предупреждения развития ГЦК и снижения летальности. Как уже упоминалось, полная эрадикация HBV – это трудновыполнимая задача. С учетом данного факта достижение поставленных целей возможно только при сочетании двух условий: стойкого подавления репликации HBV до уровня, не превышающего нижнюю границу определения ДНК HBV методом ПЦР, и улучшения гистологических изменений в печени. В идеале для HBeAg-положительных и для HBeAg-негативных пациентов конечная цель лечения – стойкое исчезновение HBeAg или HBeAg-сероконверсия, что приводит к полной и длительной ремиссии заболевания и улучшает отдаленный прогноз. Для HBeAg-положительных лиц благоприятным прогностическим фактором служит стойкая HBeAg-сероконверсия.

Лекарственные средства, применяемые в терапии хронической HBV-инфекции, можно объединить в две группы: препараты интерферона и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Показания к лечению при HBeAg-положительном и HBeAg-негативном ХГВ не различаются. Для принятия решения о начале терапии оценивают три основных критерия:

- уровень ДНК HBV в сыворотке;
- активность АЛТ;
- тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV >2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы, если наблюдается умеренно либо сильно выраженный воспалительно-некротический процесс и/или по крайней мере умеренный фиброз. При наличии указанных вирусологических и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ. При принятии решения о старте терапии следует учитывать также возраст, общее состояние здоровья пациента, семейный анамнез ГЦК и ЦП, внепеченочные проявления HBV-инфекции.

Подходы к определению ответа на ПВТ с помощью оценки ДНК HBV в ПЦР в режиме реального времени после проведения интерферонотерапии:

- первичный ответ оценивают через 12 недель от начала лечения: об отсутствии ответа свидетельствует снижение уровня вирусной нагрузки на <1 lg МЕ/мл (10 МЕ/мл или ≥50 копий/мл) по сравнению с исходным значением;
- вирусологический ответ определяют на 24-й неделе терапии как снижение вирусной нагрузки до уровня, не превышающего 2000 МЕ/мл;
- под серологическим ответом подразумевают HBeAg-сероконверсию у HBeAg-положительных пациентов.

Ответ на терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов:

- под отсутствием первичного ответа понимают снижение вирусной нагрузки на <1 lg МЕ/мл (10 МЕ/мл или ≥50 копий/мл) по сравнению с исходным уровнем через 12 недель от начала лечения;
- вирусологическим ответом принято считать отрицательный результат ДНК HBV, полученный методом ПЦР в режиме реального времени на 48-й неделе лечения;
- частичный вирусологический ответ характеризуется снижением концентрации ДНК HBV на >1 lg МЕ/мл, но выявляемой методом ПЦР в режиме реального времени. Для пациентов, получающих лечение ламивудином и телбивудином, частичный вирусологический ответ оценивают на 24-й неделе терапии, а при приеме энтекавира, адефовира или тенофовира (высокий генетический барьер) – на 48-й неделе от момента начала лечения. Частичный вирусологический ответ служит аргументом в пользу пересмотра ПВТ;
- вирусологический прорыв – увеличение концентрации ДНК HBV на >1 lg МЕ/мл по сравнению с наименьшим значением данного показателя за весь период лечения. В большинстве случаев за вирусологическим прорывом следует биохимический прорыв (повышение активности АЛТ). Причинами прорыва могут быть низкая приверженность пациента к лечению и развитие резистентности к препарату;
- резистентность HBV к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов характеризуется появлением мутантных штаммов вируса, обладающих низкой чувствительностью к применяемому аналогу нуклеозидов/нуклеотидов; это основная причина отсутствия первичного ответа и возникновения вирусологического прорыва.

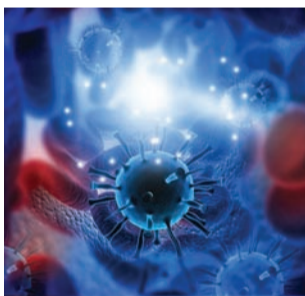
В соответствии с последними рекомендациями современный подход в терапии больных ХГВ заключается в мониторинге вирусемии на определенных этапах лечения, что позволяет прогнозировать эффективность терапии, риск развития резистентности в случае применения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и своевременно вносить изменения в схему ПВТ.

Список литературы находится в редакции.

0 (800) 606 777  
www.dila.ua



МЛ Діла - гарантія точності та достовірності  
результатів досліджень



Кількісна оцінка рівня ДНК HBV у плазмі крові  
ОБОВ'ЯЗКОВА:

- 1 перед призначенням противірусної терапії (впливає на вибір тактики лікування)
- 2 для моніторингу ефективності противірусної терапії:
  - на 12-й тиждень для оцінки первинної відповіді;
  - на 24-й тиждень, 48-й тиждень лікування;
  - через 24 тиж після закінчення терапії;
  - кожні 3-6 міс протягом життя;
- 3 для моніторингу активності вірусної реплікації у носіїв HBeAg.

Регламентуючі документи:

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J. Hepatol. 2012; 57: 167-185.  
01.07.2014 №39 – локальний протокол з противірусної терапії хронічних вірусних гепатитів С, В, D у закладах охорони здоров'я Київської області

Найкраща пропозиція від МЛ ДІЛА  
для динамічного виявлення ДНК HBV у плазмі крові  
Чутливість 5 МО/мл

Відповідно до вимог світових стандартів

Кількісна оцінка ДНК HBV методом ПЛР у режимі реального часу дозволяє:

- підтвердити позитивний якісний тест на наявність ДНК HBV у сироватці, визначити ступінь віремії (важливо для вибору тактики лікування);
- перевірити позитивний результат скринінгового дослідження, виконаного в іншій лабораторії;
- проводити точну оцінку та постійний моніторинг ефективності противірусної терапії.

Свочасно встановлений діагноз дозволить визначитися з тактикою лікування, попередити або сповільнити процес переходу в хронічну форму, запобігти розвитку загрозливих ускладнень та зменшити рівень летальності.

Вартість: 550 грн, термін виконання: 5 днів

Індивідуальний професійний консалтинг від МЛ ДІЛА Вам забезпечать:

1. Лікарі-експерти МЛ ДІЛА
2. Служба консалтингу:
  - гаряча лінія для лікарів: (044) 331 21 31
  - єдина інформаційна служба: 0 (800) 606 777
  - consult@dila.com.ua

www.dila.ua

fb.com/dila.ua  
vk.com/ml\_dila

ТОВ «МЛ ДІЛА» сертифіковано згідно вимог міжнародних стандартів ISO 9001:2008  
Підтверджена відповідність СМІ стандарту ISO 15189:2012  
Ліцензія МЗ України АД №017280 від 22.11.2012 р.  
Свідоцтво про акредитацію МПТ-500/12 від 20.12.2012 р.  
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МЗ №010294 від 17.04.2013 р.

