

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

И.А. Зайцев, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции

Продолжение. Начало в № 13-14.

НВсAg-негативный ХГВ

С течением времени у большинства HBV-инфицированных больных развивается фаза иммунного клиренса, что сопровождается сероконверсией — исчезновением НВсAg и появлением антител к нему (anti-HBe). В связи с этим доля НВсAg-негативных больных в популяции HBV-инфицированных постоянно увеличивается. Уровень ДНК HBV и активность трансаминаз у этих пациентов широко варьируют. У НВсAg-негативных больных с активным ХГВ вирусная нагрузка может снижаться <2000 МЕ/мл, что соответствует уровню носительства. При этом флуктуация уровня АЛТ наблюдается у 45-65% больных, что может вести к ошибочной классификации пациентов как носителей или, наоборот, больных активным гепатитом (рис. 2); поэтому регулярные исследования активности трансаминаз и вирусной нагрузки совершенно необходимы для установления правильного диагноза. При неактивном носительстве гистологические изменения в печени отсутствуют или соответствуют таковым при умеренном гепатите. Прогноз у этих пациентов благоприятный, частота цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) низкая. Напротив, если отмечаются колебания уровня трансаминаз, вероятность развития цирроза велика.

Согласно современным руководствам (европейскому и североамериканскому) по ведению пациентов с гепатитом В разграничение между неактивным носительством и НВсAg-негативным ХГВ проводится с помощью определения вирусной нагрузки. Ее уровень <2000 МЕ/мл свидетельствует о носительстве. Тем не менее многие считают это недостаточно надежным критерием. Основываясь на многочисленных долгосрочных наблюдениях, можно утверждать, что уровень НВсAg у больных с НВсAg-негативным ХГВ выше, чем у носителей: $2,98 \pm 0,88$ против $2,24 \pm 1,61$ МЕ/мл ($p=0,054$) в одном из азиатских исследований. Среди 103 НВсAg-негативных больных ХГВ, находившихся под наблюдением в течение в среднем 11 лет, уровень НВсAg ≤ 100 МЕ/мл имел 75% чувствительность и 91% специфичность относительно прогноза развития спонтанного клиренса НВсAg. На Тайване, где преобладают генотипы В и С, при исследовании 251 пациента установлено, что средний уровень НВсAg был выше в фазу иммунного клиренса ($3,81 \log \text{ МЕ/мл}$), значительно снижался при развитии носительства ($2,25 \log \text{ МЕ/мл}$) и повышался при реактивации инфекции ($2,77 \log \text{ МЕ/мл}$). Соотношение qHBsAg и вирусной нагрузки остается постоянным при долгосрочном наблюдении у носителей вируса ($r=0,509$ в начале и $r=0,777$ через 5 лет исследования).

Особый интерес представляет проведенное в Италии исследование, в рамках которого 209 пациентов, первоначально классифицированных как НВсAg-негативные носители HBV (генотип D), наблюдались в течение 34,6 мес (от 6 до 110 мес). На основании ежемесячного исследования уровня ДНК HBV они были реклассифицированы как пациенты, имеющие активную инфекцию или не имеющие таковой (рис. 3).

Как следует из результатов исследования, использование вирусной нагрузки и определение активности сывороточных трансаминаз позволяют верно установить диагноз неактивного носительства у 78% больных. В то же время доля больных без активного поражения печени, но с вирусной нагрузкой >2000 МЕ/мл и флуктуирующим уровнем АЛТ (активные носители, по определению авторов), не нуждающихся

в ПВТ, составляет около 13%. Если бы решение о назначении ПВТ принималось во время первого посещения врача, этим больным было бы рекомендовано лечение. С другой стороны, чтобы установить истину, понадобилось наблюдение в течение 12 мес, что не всегда оправданно, если больному требуется неотложная ПВТ; поэтому использование дополнительных дистракторов для верного и своевременного установления диагноза

было бы желательным в такой ситуации. Как показано авторами исследования, определение уровня НВсAg может быть полезным для быстрого установления правильного диагноза. Сопоставив результаты классификации с исходным qHBsAg, авторы пришли к выводу, что уровень НВсAg был значительно ниже при неактивном носительстве, чем при активной инфекции (62,12 против 3029 соответственно). Среди неактивных носителей qHBsAg был ниже у лиц, у которых уровень ДНК был постоянно <20 000 МЕ/мл, по сравнению с соответствующим показателем у пациентов, у которых уровень ДНК флуктуировал и повышался >20 000 МЕ/мл: 883 против 4233 МЕ/мл. Таким образом, уровень qHBsAg <883 МЕ/мл, по мнению авторов, позволяет в трудных для диагностики случаях (вирусная нагрузка >2000 МЕ/мл и/или флуктуирующий уровень трансаминаз) выделить группу носителей вируса, не нуждающихся в лечении.

Одним из недостатков описанного исследования было участие в нем больных гепатитом В, вызванным только генотипом D, что оставляло открытым вопрос о правомочности распространения результатов работы на случаи инфицирования другими генотипами.

Частично этот недостаток был преодолен во французском исследовании, в которое были включены 122 НВсAg-негативных больных с ХГВ (генотипы А-Е); из них 102 пациента первоначально были классифицированы как неактивные носители (нормальный уровень АЛТ при 3 последовательных измерениях за год), а у 20 участников имел место НВсAg-негативный ХГВ. У носителей уровень qHBsAg был ниже, чем у больных активным гепатитом: $3,30 \pm 0,97$ против $3,77 \pm 0,11 \log \text{ МЕ/мл}$ ($p<0,001$).

При включении в исследование 50 из 54 (92,5%) пациентов с НВсAg ≤ 2000 МЕ/мл и 53 участника из 57 (93%) с НВсAg ≤ 2000 МЕ/мл были классифицированы как неактивные носители. У 32 больных были отмечены оба критерия, что также дало основания классифицировать их как неактивных носителей (положительная предсказательная значимость — ППЗ — 100%).

Авторы делают вывод о том, что даже при однократном исследовании сочетание НВсAg <1000 МЕ/мл и НВсДНК <2000 МЕ/мл идентифицирует пациента как неактивного носителя с вероятностью 86%. А уровни НВсAg >1000 МЕ/мл и НВсДНК >200 МЕ/мл позволяют предсказать высокий риск реактивации с отрицательной предсказательной значимостью (ОПЗ) 96% и чувствительностью 92%.

Необходимо отметить, что возможность установления верного диагноза на основании однократного определения маркеров, в том числе qHBsAg, является дискуссионной. Во-первых, используются используемые предельные значения qHBsAg. Например, в турецком исследовании, продолжавшемся 3 года, было показано, что уровень НВсAg 2040 МЕ/мл является достаточным, чтобы разделить носителей и больных активным гепатитом (чувствительность 87,2%, специфичность 75,3%). В корейском исследовании использовались те же

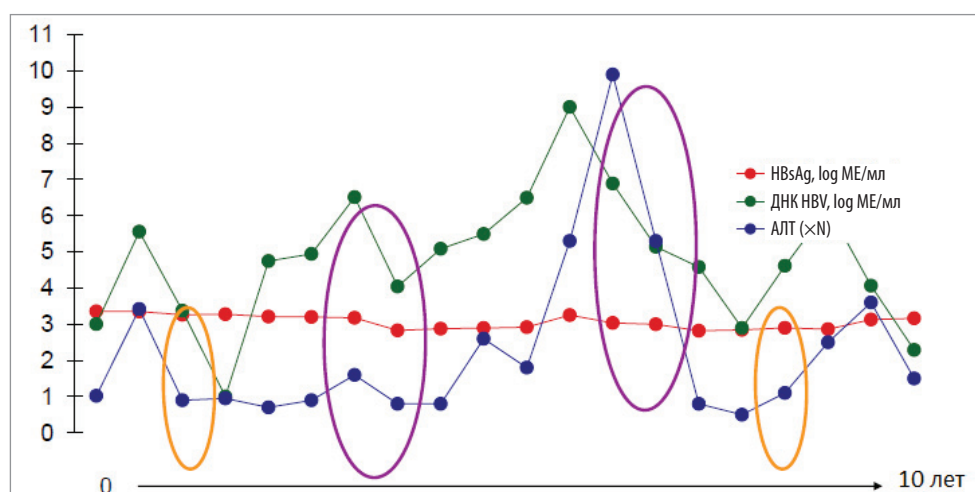


Рис. 2. Кинетика НВсAg, НВс ДНК и АЛТ при естественном течении хронического НВсAg-негативного гепатита

У пациента с диагнозом неактивного носительства было несколько эпизодов повышения уровня ДНК ВГВ, за которым следовало увеличение АЛТ >2 верхних границ показателя в норме. Все это время уровень НВсAg оставался стабильным (около 3,3 log МЕ/мл).

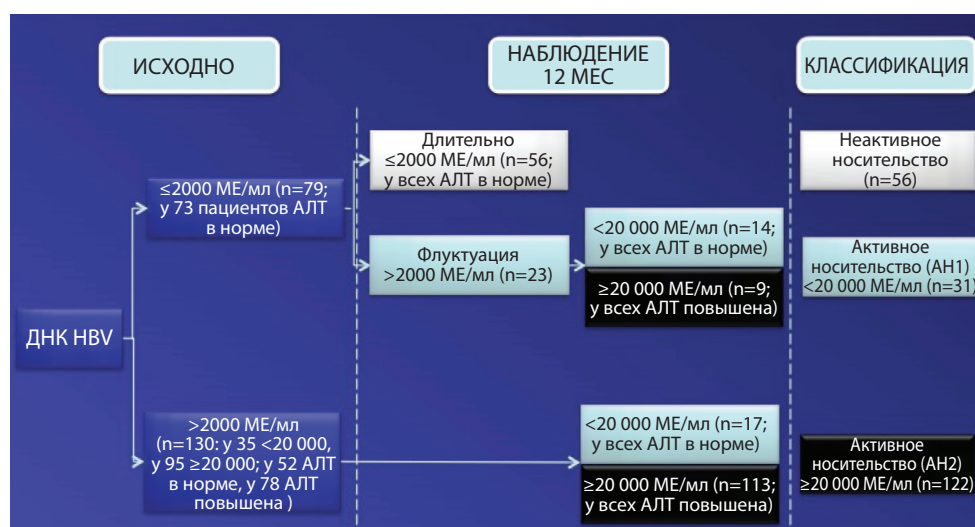


Рис. 3. Использование qHBsAg помогает различать активное и неактивное носительство HBV (генотип D)

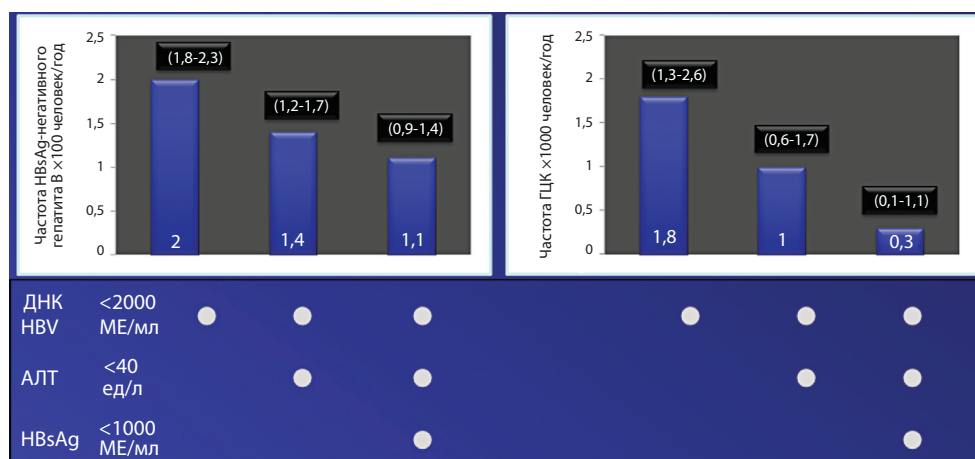


Рис. 4. qHBsAg и вероятность прогрессирования заболевания при низкой вирусной нагрузке

У НВсAg-негативных больных с низкой вирусной нагрузкой, генотипом В или С более высокий уровень НВсAg может указывать на прогрессирование заболевания. НВсAg >1000 МЕ/мл в комбинации с низким уровнем ДНК HBV и АЛТ помогает выделить группу риска среди носителей.

Продолжение на стр. 52.

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

И.А. Зайцев, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции

Продолжение. Начало на стр. 51.

значения, что и во французском: уровень HBsAg <1000 МЕ/мл и ДНК HBV <2000 МЕ/мл позволял идентифицировать неактивного носителя с ППЗ 87,9% и НПЗ 96,7%.

Поэтому следует считать правильным проведение исследования уровней qHBsAg, ДНК HBV и АЛТ в динамике. Это увеличивает точность прогноза. Например, у HBeAg-негативных пациентов с вирусной нагрузкой <2000 МЕ/мл вероятность активного гепатита колеблется от 1,1 до 2 случаев на 100 больных в год, ГЦК — от 0,3 до 8 на 1 тыс. человек в год. Если в качестве второго необходимого критерия использовать АЛТ <40 Ед/л, то шансы на развитие хронического гепатита у таких больных падают до 1,1-1,4 случая на 100 человек в год, ГЦК — до 0,3-1,0 случая на 1 тыс. человек в год. Если же использовать третий критерий — qHBsAg <1000 МЕ/мл, то шансы на развитие хронического гепатита у таких больных не превысят 1,1 случая на 100 человек в год, ГЦК — 0,3 случая на 1 тыс. человек в год (рис. 4).

Прогнозирование HBsAg-сероконверсии

Исчезновение HBsAg — наиболее желанный из возможных результатов лечения или исходов естественного течения заболевания. Частота спонтанного клиренса низкая и оценивается в среднем менее 1% в год, однако может быть существенно выше в группе неактивных носителей вируса (до 2,7% в год). У HBeAg-позитивных пациентов на возможность HBsAg-сероконверсии указывает быстрое и значимое снижение вирусной нагрузки. Более точные данные могут быть получены при совместной оценке qHBsAg и содержания ДНК HBV. Так, в исследовании Chen и соавт., в которое были включены пациенты с HBeAg-негативным гепатитом и нормальной АЛТ, уровень qHBsAg мониторировался каждые 2 года. Лучшим предиктором исчезновения HBsAg был уровень qHBsAg <200 МЕ/мл при однократном исследовании или снижении титра HBsAg $\geq 1 \log_{10}$ МЕ/мл за период наблюдения (ППЗ=100%). На более высокий уровень qHBsAg (<3,3 $\log_{10}$ МЕ/мл) как прогностически благоприятный, указывает S. Nagaoka и соавт. Они же нашли, что снижение HBsAg примерно на 1 $\log_{10}$ каждые 10 лет позволяет выявить пациентов с высокой вероятностью исчезновения HBsAg. Другие авторы считают, что темп снижения должен быть более высоким ($\geq 0,3 \log_{10}$ каждый год). В этом случае ОПЗ исчезновения HBsAg составляет 95%, а ППЗ — 85%.

В другом исследовании, включавшем 390 HBeAg-негативных пациентов, вероятность клиренса HBsAg была выше, если уровень последнего был от 100 до 999 МЕ/мл или <100 МЕ/мл, с отношением шансов как 4,4 (95% доверительный интервал 1,1-17,0) и 24,3 (95% доверительный интервал 8,7-67,5) соответственно. ППЗ исчезновения HBsAg в течение 6 лет у пациентов с уровнем ДНК <200 МЕ/мл и qHBsAg

<100 МЕ/мл оценивалась как 45,5%, ОПЗ — 98,6%.

HBsAg и гистологические изменения в печени

Seto и соавт. нашли связь между содержанием qHBsAg $\geq 25\ 000$ МЕ/мл и наличием мягкого фиброза (стадия F $\leq$ 1) в когорте 140 азиатских больных с HBeAg-позитивным гепатитом В (без идентификации по генотипам вируса) и АЛТ менее 2 ВГПН. Похожие результаты получены в большей выборке больных ХГВ (n=406) с генотипами А-Е. Отрицательная корреляция между уровнем HBsAg и выраженностью фиброза может служить для разграничения пациентов с мягким (F 0/1 по шкале METAVIR) и более тяжелым фиброзом ($\geq$ F2) у HBeAg-позитивных больных (ОПЗ=91%). Для пациентов, инфицированных генотипами В и С, такой уровень HBsAg составляет 3,85 $\log_{10}$ МЕ/мл (рис. 5). Самые низкие значения qHBsAg обычно выявляются у пациентов с циррозом печени (2,69 $\log_{10}$ МЕ/мл). Наличие зависимости между уровнем HBsAg и выраженностью фиброза у HBeAg-позитивных пациентов чрезвычайно важно, т. к. уровень ДНК со степенью фиброза никак не связан.

У HBeAg-негативных пациентов четкой связи между фиброзом и qHBsAg нет.

В единичных публикациях указывается на связь между уровнем HBsAg и гистологической

активностью заболевания. Так, Demiroren и соавт. обнаружили, что у детей, инфицированных HBV и не получавших терапию, уровень HBsAg тем выше, чем больше индекс гистологической активности. В то же время эти исследователи не нашли связи между выраженностью фиброза и HBsAg. S.B. Larsson и соавт. показали, что уровень HBsAg <3,0 $\log_{10}$ МЕ/мл указывает на минимальное повреждение печени (нормальная АЛТ и умеренное воспаление) с вероятностью 92% или 96% в комбинации с вирусной нагрузкой <4 $\log_{10}$ копий/мл, в то время как уровень HBsAg >3,5 $\log_{10}$ МЕ/мл указывает на тяжелое воспаление с вероятностью 16% или 33% в комбинации с ДНК HBV > 5,0 $\log_{10}$ копий/мл.

HBsAg и прогнозирование риска развития ГЦК

В исследовании REVEAL было продемонстрировано, что уровень ДНК HBV ≥ 2000 МЕ/мл указывает на повышенный риск развития ГЦК, в то время как риски у пациентов с ДНК HBV <2000 МЕ/мл значительно ниже. Те же авторы в той же популяции показали высокую корреляцию между уровнем HBsAg и развитием ГЦК: 20-летний кумулятивный риск ГЦК составлял 1,4, 4,5 и 9,2% у пациентов с уровнем HBsAg <100, 100-999 и ≥ 1000 МЕ/мл соответственно. В исследовании ERADICATE, также проводившемся в Азии, была продемонстрирована связь

между уровнем HBsAg, но не ДНК, и развитием ГЦК у HBeAg-негативных больных ХГВ. У пациентов с уровнем ДНК <2000 МЕ/мл уровень qHBsAg <1000 МЕ/мл указывает на низкий (2%) риск развития ГЦК в течение 20 лет, в то время как при qHBsAg >1000 МЕ/мл этот показатель составляет 8%. Связи между уровнем qHBsAg и риском развития ГЦК у пациентов с уровнем ДНК >2000 МЕ/мл не выявлено. Также подобной связи не обнаружено и у HBeAg-позитивных пациентов. На основании этого был предложен алгоритм определения риска прогрессирования заболевания и соответствующего наблюдения за HBeAg-негативными пациентами — представителями монголоидной расы (рис. 6). Безоговорочно перенести эти данные на всю популяцию больных ХГВ нельзя, поскольку в упомянутых исследованиях, выполненных в Азиатском регионе, преобладали генотипы В и С HBV.

Ближайшие перспективы

Очевидно, что использование qHBsAg, ДНК HBV и уровня сывороточных трансаминаз позволяет достаточно точно и в краткие сроки решить вопрос о наличии носительства вируса или активного гепатита у HBeAg-негативных больных. Необходимы дополнительные исследования, которые бы показали преимущества использования такого подхода для решения вопроса о необходимости проведения ПБТ.

Влияние возраста на уровень qHBsAg изучено недостаточно. Очевидно, что у пациентов с тяжелым фиброзом величина показателя может быть меньше, чем у больных с мягким или умеренным фиброзом. В то же время низкая концентрация qHBsAg во многих моделях оценивается как благоприятный прогностический фактор для спонтанного выздоровления или прекращения ПБТ. Очевидно, что в этой ситуации гистологическая оценка уровня фиброза и его влияния на уровень qHBsAg является совершенно необходимой.

Развитие лабораторной техники, возможно, позволит уточнить прогностическую роль различных форм HBs-протеина для мониторинга естественного течения заболевания или эффективности ПБТ. Пока что явно недостаточно данных, чтобы определить значимость исследования qHBsAg для мониторинга пациентов, завершивших ПБТ, в частности, в прогнозировании HBeAg-сероконверсии.

Не вызывает сомнения необходимость унификации использования qHBsAg для мониторинга естественного течения заболевания и ПБТ с закреплением рекомендаций в континентальных руководствах по HBV-инфекции.

Выводы

- У HBeAg-позитивных больных:
 - высокий уровень HBsAg (около 100 000 МЕ/мл) может быть свидетельством иммунологической фазы инфекции;
 - уровень qHBsAg >3,85 $\log_{10}$ МЕ/мл указывает на отсутствие или минимальный фиброз (F0-1 по шкале METAVIR).
- У HBeAg-негативных больных уровень HBsAg <1000 МЕ/мл указывает на:
 - неактивное носительство;
 - низкий риск реактивации инфекции;
 - минимальный риск развития ГЦК.
- У HBeAg-негативных больных уровень HBsAg <100 МЕ/мл может быть предиктором спонтанного клиренса HBsAg.

Список литературы находится в редакции.

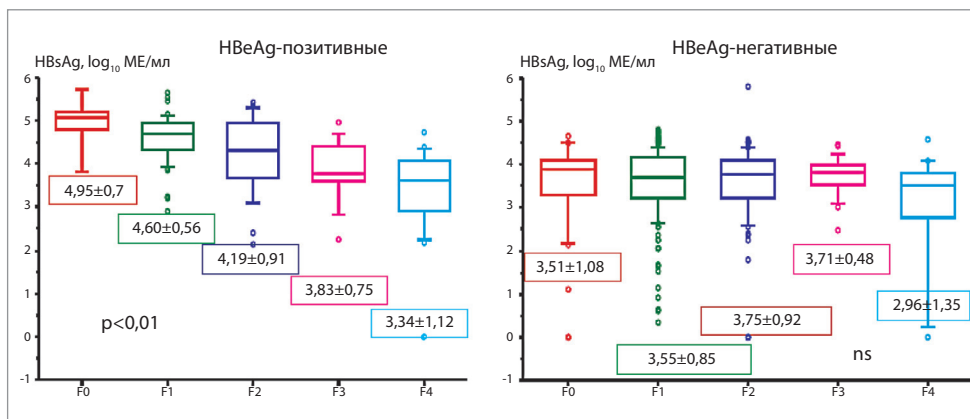


Рис. 5. qHBsAg 3,85 $\log_{10}$ МЕ/мл позволяет разделить HBeAg-позитивных больных с F0-1 и F2-4

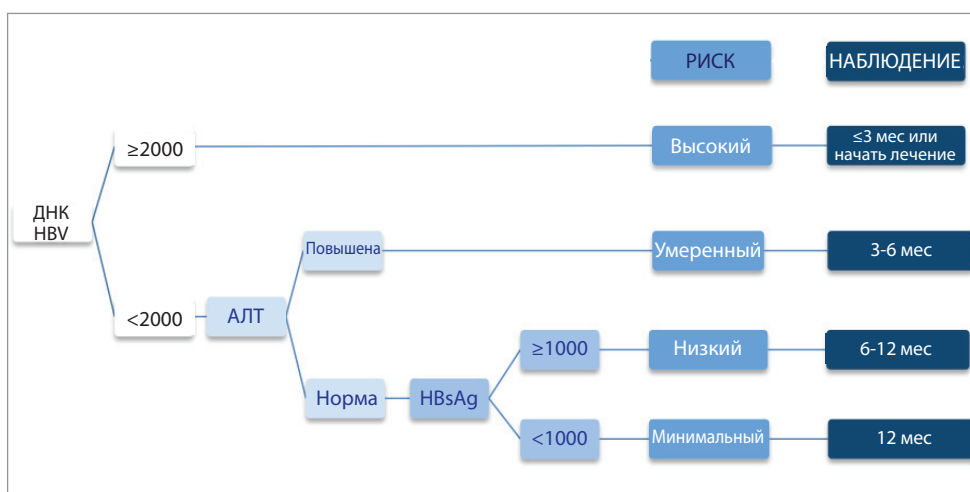


Рис. 6. Алгоритм определения риска прогрессии HBV-инфекции у HBeAg-негативных больных и периодичность наблюдения