



Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ



ЗАЙЦЕВ И.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ HBsAg ДЛЯ МОНИТОРИНГА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Резюме. В настоящее время главным нерешенным вопросом при осуществлении мониторинга противовирусной терапии хронической HBV-инфекции является отсутствие четких предикторов развития устойчивого вирусологического ответа на лечение. Эти предикторы позволили бы рано выявлять пациентов, не отвечающих на лечение пегилированным интерфероном, и прогнозировать высокую вероятность сохранения развившегося ответа на лечение нуклеоз(т)идными аналогами в случае прекращения последнего. Выходом из сложившейся ситуации может быть использование количественной оценки HBsAg, чему и посвящен данный обзор.

Ключевые слова: мониторинг, хроническая HBV-инфекция, HBsAg, противовирусная терапия.

Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) был открыт 50 лет назад и по-прежнему является наиболее надежным маркером инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV) [1]. Синтез HBsAg происходит в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита. Информационная рибонуклеиновая кислота (РНК), используемая для трансляции HBsAg, синтезируется путем транскрипции с матричной ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), в роли которой выступает стабильная ковалентно-замкнутая циркулярная ДНК (cccDNA), находящаяся в ядре гепатоцита [2]. Между титром HBsAg и содержанием cccDNA имеется тесная связь, таким образом, содержание HBsAg является суррогатным маркером числа инфицированных вирусом гепатоцитов. Доказательством этого выступает максимально высокая концентрация HBsAg у больных с иммунотолерантной фазой болезни ($4,5-5,0 \log_{10}$ МЕ/мл), более низкая — при HBeAg-положительном ($3,0-4,5 \log_{10}$ МЕ/мл) и HBeAg-негатив-

ном ($2,5-4,0 \log_{10}$ МЕ/мл) гепатите, наименьшая — у больных хроническим вирусным гепатитом/носителей вируса с персистентно нормальным уровнем аланин-аминотрансферазы (АЛТ) ($1,5-3,0 \log_{10}$ МЕ/мл) [3–5]. Эти данные позволяют использовать количественное определение HBsAg (qHBsAg) для разграничения иммуноактивной и иммунотолерантной фаз инфекции, мониторировать естественное течение заболевания [6].

В настоящем обзоре речь пойдет в основном о возможности использования количественного определения HBsAg для мониторинга эффективности противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита В (ХГВ). Первые попытки использовать определение титра HBsAg были предприняты еще в 1990-е годы [7, 8]. Но, несмотря на большое число исследований, он все

© Зайцев И.А., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

еще не может заменить количественное исследование ДНК HBV в рутинной практике, хотя при параллельном исследовании обоих маркеров, как выяснилось, получены более важные результаты, чем при их раздельном определении.

Согласно современным рекомендациям эффективность лечения гепатита пегилированным интерфероном (Пег-ИФН) оценивается по динамике вирусной ДНК (снижение вирусной нагрузки < 2000 МЕ/мл, что соответствует уровню неактивного носительства, или исчезновение вирусной ДНК); у больных с HBeAg-положительным ХГВ — по исчезновению HBeAg и появлению антител к нему, нормализации сывороточных трансаминаз. Если достигнутый эффект сохраняется минимум 24 недели после прекращения терапии, говорят о развитии устойчивого вирусологического ответа (УВО) на лечение. Идеальными считаются элиминация HBsAg и появление анти-HBs. Однако данный исход встречается редко, преимущественно при лечении Пег-ИФН, и иногда развивается в течение нескольких месяцев (лет) после прекращения лечения у больных с УВО [9–11]. При лечении нуклеоз(т)идными аналогами (НА) акцент делается на полное исчезновение (супрессию) вирусной ДНК, которое поддерживается последующим неопределенно долгим приемом противовирусных препаратов [12].

Главным нерешенным вопросом является отсутствие четких предикторов развития УВО, которые бы позволили, с одной стороны, рано выявлять пациентов, не отвечающих на лечение Пег-ИФН, с другой — прогнозировать высокую вероятность сохранения развившегося ответа на лечение НА в случае прекращения последнего. Выходом из сложившейся ситуации может быть использование количественной оценки HBsAg. Такая возможность предусмотрена руководствами EASL и APASL [10, 11]. В более старом руководстве AASLD, выпущенном в 2009 году, никакой информации о значимости мониторинга концентрации HBsAg нет [9].

Прогнозирование результатов и мониторинг эффективности терапии ХГВ Пег-ИФН

Предикторы благоприятного ответа на ПВТ Пег-ИФН

Отбор пациентов для лечения Пег-ИФН является ключевым фактором, обеспечивающим эффективность терапии. Общеизвестными предикторами ответа на Пег-ИФН у HBeAg-положительных больных ХГВ служат низкая вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV < 2 · 10⁸ МЕ/мл), высокий уровень АЛТ (> 2–5 верхних границ показателя в норме (ВГН)), генотип HBV (А и В лучше, чем D и С) и высокая гистологическая активность гепатита (А2 и выше по шкале METAVIR). При HBeAg-негативном ХГВ значимые исходные предикторы вирусологического ответа не установлены. В связи с этим использование количественного определения HBsAg становится важным дополнительным предиктором ответа на лечение. Известно, что у паци-

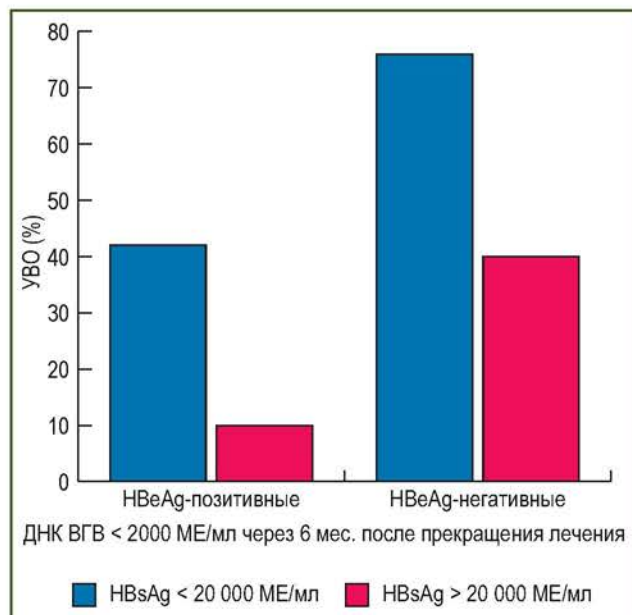


Рисунок 1 — При исходном содержании HBsAg < 20 000 МЕ/мл частота УВО при лечении Пег-ИФН выше, чем у больных с концентрацией HBsAg > 20 000 МЕ/мл, как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных

ентов с УВО исходный уровень HBsAg обычно ниже, чем у тех, кто не отвечает на лечение, причем как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных. К сожалению, нет единого мнения о разграничительном уровне qHBsAg. К примеру, если использовать значение показателя 20 000 МЕ/мл, то у HBeAg-положительных пациентов отрицательная предсказательная значимость (ОПЗ) исчезновения HBeAg и развития УВО (ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл через 6 мес. после прекращения лечения) при qHBsAg > 20 000 МЕ/мл достаточно высока (90 %). У HBeAg-негативных пациентов исходный уровень qHBsAg обычно ниже, поэтому «разграничивающие способности» qHBsAg, превышающего 20 000 МЕ/мл, оказываются примерно в два раза ниже, чем у HBeAg-положительных больных (рис. 1) [13].

Мониторинг эффективности интерферонотерапии гепатита В

Первичного отсутствия ответа на лечение Пег-ИФН не установлено.

Снижение уровня ДНК HBV менее 20 000 МЕ/мл через 12 нед. лечения свидетельствует о высокой вероятности (50 %) исчезновения HBeAg и развития сероконверсии. В случае если уровень qHBsAg при этом будет меньше 1500 МЕ/мл, вероятность развития УВО существенно возрастает [14]. У пациентов с qHBsAg > 20 000 МЕ/мл или при отсутствии снижения уровня HBsAg через 12 нед. вероятность последующей сероконверсии очень мала (57 против 16 % на 12-й неделе и 54 против 15 % на 24-й неделе) [15, 16].

При HBeAg-негативном ХГВ снижение концентрации ДНК HBV менее 20 000 МЕ/мл через 12 нед. лечения сопровождается 50%-ной вероятностью стойкого ответа после завершения терапии [17]. Если к

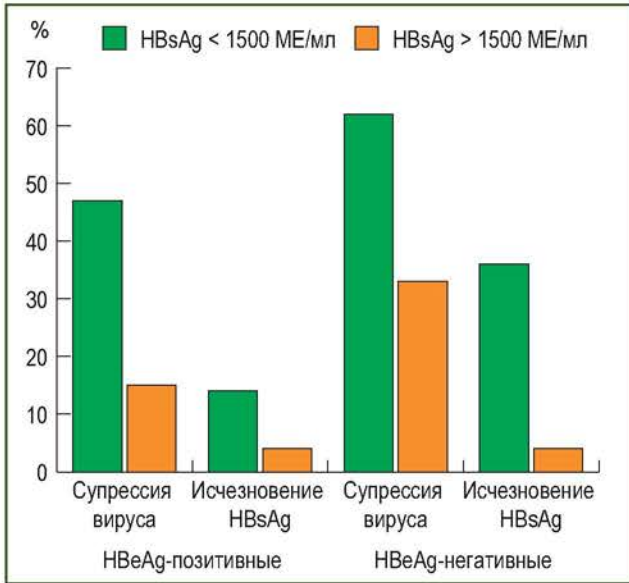


Рисунок 2 — К 24-й неделе лечения титр HBsAg < 1500 МЕ/мл свидетельствует о большей частоте ответа на лечение Пег-ИФН в виде исчезновения HBsAg после 6 месяцев наблюдения по сравнению с титром HBsAg > 1500 МЕ/мл как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных больных [13]

этому времени уровень ДНК снизится менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходной величиной, а qHBsAg никак не изменится, вероятность развития УВО у европейцев с HBeAg-негативным ХГВ, вызванным генотипом D вируса, минимальна [18, 19].

Похоже, что более точный прогноз можно сделать, анализируя результаты лечения на 24-й неделе терапии Пег-ИФН. Так, в исследовании S-collate уровень qHBsAg < 1500 МЕ/мл на 24-й неделе лечения был предиктором УВО и элиминации HBsAg как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных больных (рис. 2) [13]. В исследовании Chan с соавт. частота УВО у пациентов с титром HBsAg ≤ 300 МЕ/мл на

24-й неделе терапии составляла 62 %, в то время как у пациентов с HBsAg > 300 МЕ/мл — 11 % [20]. Авторы отмечают, что у пациентов с комбинированным ответом (HBsAg ≤ 300 МЕ/мл и снижение $\geq 1 \log_{10}$ МЕ/мл на 24-й неделе ПВТ) частота УВО была выше, чем у пациентов без комбинированного ответа (75 против 15 %; положительная предсказательная значимость (ППЗ) = 75 %, ОПЗ = 85 %). В исследовании Neptune наибольшая частота сероконверсии наблюдалась у пациентов с титром HBsAg ≤ 1500 МЕ/мл на 12-й и 24-й неделе терапии (57 и 54 % соответственно) [21, 22].

Адаптация приведенных выше правил у любого пациента затрудняется тем, что снижение титра HBsAg зависит от генотипа вируса. К 12-й неделе максимальное снижение наблюдается у пациентов с генотипами A, B и D, минимальное — с генотипом C [23, 24]. Похожие результаты получены Sonneveld с соавт. [25]. Авторы предложили правило прекращения лечения на 12-й неделе терапии, зависящее от генотипа вируса: у больных с генотипом A и D — в случае отсутствия снижения, а при генотипе C и B — если титр HBsAg > 20 000 МЕ/мл.

При HBeAg-негативном гепатите мониторинг HBsAg дает дополнительные преимущества по сравнению с исследованием только вирусной нагрузки. Это особенно важно, поскольку у многих пациентов в процессе лечения ДНК ВГВ исчезает, а после его прекращения — появляется вновь (рис. 3) [26].

ОПЗ развития УВО при отсутствии какого-либо снижения концентрации HBsAg в сочетании со снижением вирусной нагрузки менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл составляет 100 % [18]. В другом исследовании было продемонстрировано, что вероятность развития УВО при снижении титра HBsAg > $0,5 \log_{10}$ МЕ/мл к 12-й неделе лечения составляет 89 %, а отсутствие снижения HBsAg более чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл к 24-й неделе лечения с вероятностью 92 % свидетельствует о том, что УВО не разовьется [8].

Недавно Marcellin с соавт. сообщили, что снижение титра HBsAg на 10 % и более к 12-й неделе лечения сви-

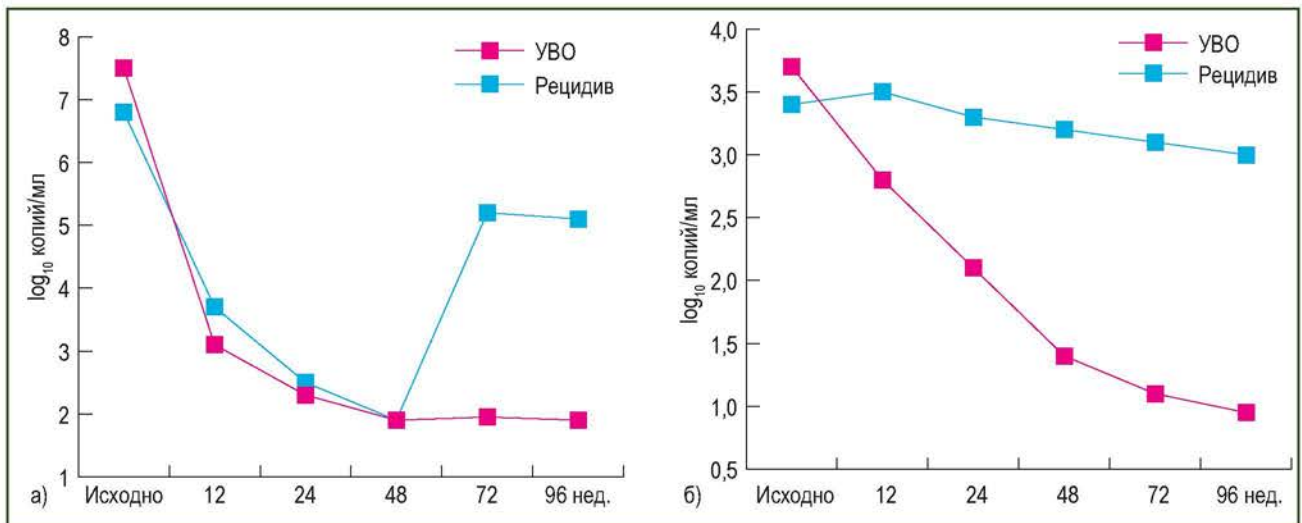


Рисунок 3 — Кинетика ДНК ВГВ (а) и HBsAg (б) у больных, получавших лечение Пег-ИФН в течение 48 недель, с УВО и рецидивом

детельствует о высокой вероятности долговременного (более 5 лет) устойчивого ответа на терапию [27].

Правило 12-й недели: незначительное снижение HBsAg свидетельствует о низкой вероятности развития УВО.

Приведенные выше данные со всей очевидностью свидетельствуют о том, что динамика концентрации HBsAg к 12-й и 24-й неделе лечения у HBeAg-положительных пациентов может быть использована как суррогатный маркер, предсказывающий развитие УВО. Отсутствие или незначительное снижение ($< 2 \log_{10}$) говорит о низкой вероятности ответа (ОПЗ = 84–100 %) и требует прекращения терапии или замены Пег-ИФН на НА. Напротив, значительное снижение титра HBsAg к 24-й неделе лечения делает вероятным развитие УВО, и лечение таких пациентов должно продолжаться [22, 25].

У HBeAg-негативных пациентов отсутствие или незначительное снижение HBsAg или снижение ДНК ВГВ $< 2 \log_{10}$ МЕ/мл после 12–24 недель лечения указывает на низкую вероятность развития УВО после 48-недельного курса лечения Пег-ИФН (ОПЗ = 84–100 %). Был предложен алгоритм, основанный на ответе к 12-й неделе лечения: отсутствие какого-либо снижения титра HBsAg и снижение ДНК ВГВ $< 2 \log_{10}$ МЕ/мл требует прекращения лечения [19]. В цитируемом исследовании PegBeLiver ни у одного больного, отвечающего упомянутым критериям, с генотипом D вируса не развился УВО даже при пролонгации терапии Пег-ИФН до 96 недель (рис. 4).

У пациентов, которым лечение было продолжено, необходимо исследовать qHBsAg на 24-й неделе терапии. В случае если qHBsAg будет больше 20 000 МЕ/мл, лечение следует прекратить ввиду отсутствия шансов на развитие УВО.

Прогнозирование исходов к моменту окончания терапии

Brunetto с соавт. продемонстрировали, что титр HBsAg < 10 МЕ/мл к концу лечения свидетельствует о развитии УВО (24-я неделя) с вероятностью более 80 % и исчезновении HBsAg в течение 3 лет с вероятностью 52 % [7]. В то же время если титр HBsAg к концу лечения превышал 10 МЕ/мл, вероятность исчезновения HBsAg составляла всего 2 %. Эти же авторы отмечали, что ППЗ концентрации HBsAg для прогнозирования исходов зависит от генотипа вируса. К концу лечения при концентрации HBsAg менее 400 МЕ/мл при генотипе А ППЗ развития УВО составляет 75 %, менее 50 МЕ/мл при генотипе В — 47 %, менее 75 МЕ/мл при генотипе С — 71 % и менее 1000 МЕ/мл при генотипе D — 75 % [24]. Во французском ретроспективном исследовании показано, что у пациентов со снижением HBsAg $\geq 1 \log_{10}$ в процессе 48-недельной терапии Пег-ИФН титр HBsAg после окончания лечения продолжал снижаться вплоть до сероконверсии [28].

Прогнозирование результатов и мониторинг эффективности терапии ХГВ НА

Предикторы благоприятного ответа на ПВТ НА до начала лечения

Предикторы благоприятного ответа на ПВТ НА примерно те же, что и при лечении Пег-ИФН, за исключением генотипа вируса: это та же низкая вирусная нагрузка (уровень ДНК HBV $< 2 \cdot 10^8$ МЕ/мл), высокий уровень АЛТ ($> 2\text{--}5$ ВГН) и высокая гистологическая активность гепатита (A2 и выше по шкале METAVIR). Значимость qHBsAg как предиктора при лечении НА меньше, чем при терапии Пег-ИФН. Так, более низкий уровень HBsAg у HBeAg-положительных, но не у HBeAg-негатив-

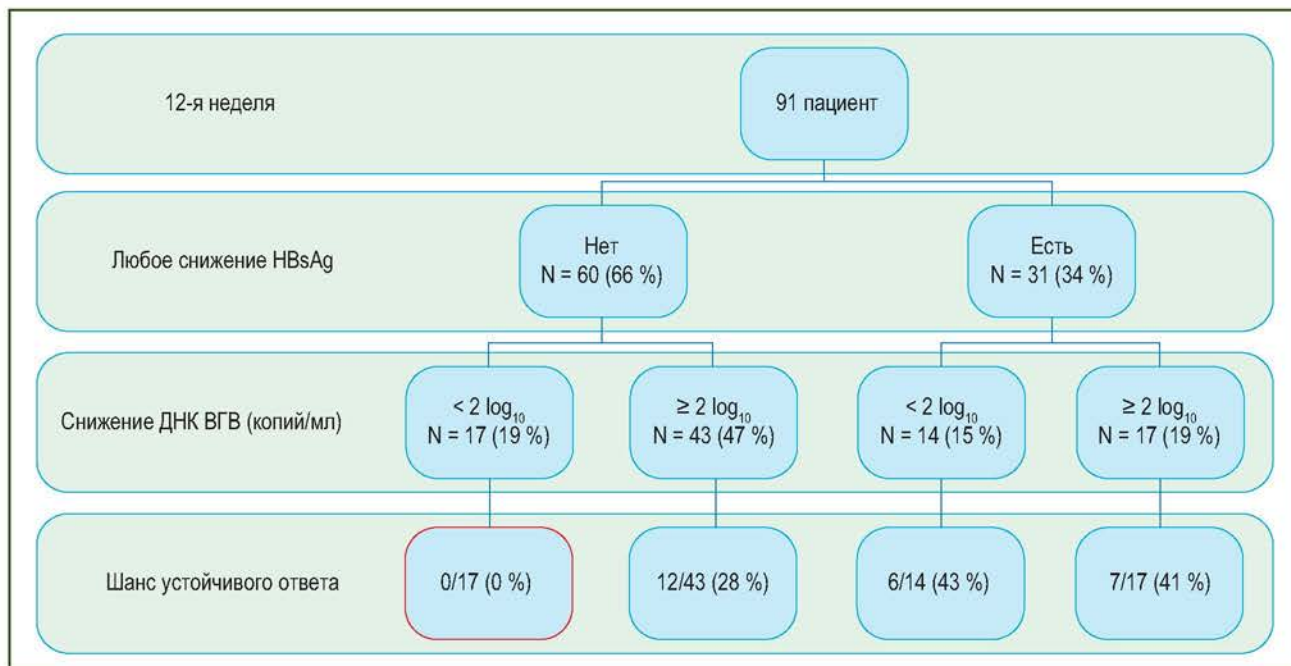


Рисунок 4 — Валидация правила PARC по данным фазы 3 исследования PegBeLiver (генотип D)

ных пациентов является предиктором сероконверсии и УВО. Однако сложно сказать, какой именно титр HBsAg является наилучшим предиктором, так как в некоторых исследованиях использовался титр 9550 МЕ/мл, в других — 1000 МЕ/мл [29–31]. Кроме того, большинство исследований было выполнено в Азии и включало преимущественно больных с генотипом В вируса [32, 33].

Мониторинг эффективности лечения гепатита В НА

При лечении НА об эффективности ПВТ свидетельствует снижение вирусной нагрузки более чем на 1 log₁₀ МЕ/мл через 3 месяца после ее начала. Вирусологический ответ (неопределяемый уровень ДНК HBV) через 24 нед. лечения ламивудином или телбивудином и через 48 нед. лечения адефовиrom, энтекавиrom (ETV) и тенофовиrom (TDF) сопровождается меньшей частотой развития резистентности, т.е. большей вероятностью длительного стойкого вирусологического ответа как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов и более высокой частотой HBe-сероконверсии у HBeAg-положительных пациентов [14, 22]. Отсутствие в сыворотке ДНК ВГВ при лечении TDF на 24-й неделе лечения является хорошим предиктором оптимального ответа через 2 года терапии [34]. Похожие результаты были получены и при использовании ETV [35]. Основываясь на этом, были разработаны практические руководства по ведению больных, получающих НА (так называемые дорожные карты) [36].

Сведений относительно динамики HBsAg на фоне терапии НА немного, возможно потому, что первое поколение НА было недостаточно эффективным, резистентность развивалась достаточно быстро и острой необходимости прогнозировать отдаленные исходы терапии не было. Известно, что при лечении ETV и TDF снижение титра HBsAg происходит быстрее у HBeAg-положительных пациентов, но значительно медленнее, чем при лечении Пег-ИФН (рис. 5) [19]. Одно из вероятных объяснений состоит в том, что НА ингибируют только обратную транскрип-

цию прегеномной РНК и прямо не влияют на cccDNA. Вследствие этого НА не оказывают особого влияния на механизмы секреции HBsAg. Пег-ИФН, напротив, обладает как иммуномодулирующим, так и противовирусным эффектом. Возможно, с этим связано его влияние на cccDNA и, как следствие, на уровень HBsAg [37].

У пациентов, у которых в процессе лечения удалось достигнуть элиминации HBsAg, титр последнего на 24-й неделе терапии снижался более чем на 2 log₁₀ по сравнению с исходным уровнем, в то время как у остальных больных — менее чем на 0,2 log₁₀ [38, 39]. Снижение титра HBsAg было строгим предиктором вирусологического ответа на лечение и УВО как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных больных [38, 39]. Хотя в другом исследовании, в котором изучалась эффективность ETV, подобную закономерность выявить не удалось: снижение титра HBsAg на 12-й и 24-й неделе терапии, которое наблюдали у 61 % больных, никак не было связано с результатами последующей двухлетней терапии (частотой HBe-сероконверсии и супрессии ДНК ВГВ) [40, 41]. Похожие данные приводятся и в исследовании J. Fung с соавт. [42]. Однако авторы акцентируют внимание на том, что если qHBsAg снижается менее 0,5 log₁₀ МЕ/мл к концу 12-й или 24-й недели лечения ETV, шансы на развитие HBeAg-сероконверсии к концу второго года лечения минимальны.

В ретроспективном анализе фазы III исследования ETV-022 показано, что снижение титра HBsAg к 48-й неделе было больше у пациентов, у которых впоследствии исчез HBeAg или HBsAg, и у пациентов с генотипами А и D. Это говорит о том, что снижение титра HBsAg может указывать на долговременный благоприятный прогноз [40]. В исследовании Marcellin с соавт. лечение TDF чаще приводило к элиминации HBsAg при генотипе А (61 %) и D (30 %), чем при В (4 %) и С (0 %) [43]. Также более высокая частота элиминации HBsAg отмечена у пациентов с быстрым снижением титра HBsAg и генотипом А, которые получали лечение ламивудином или телбивудином [33, 44, 45].

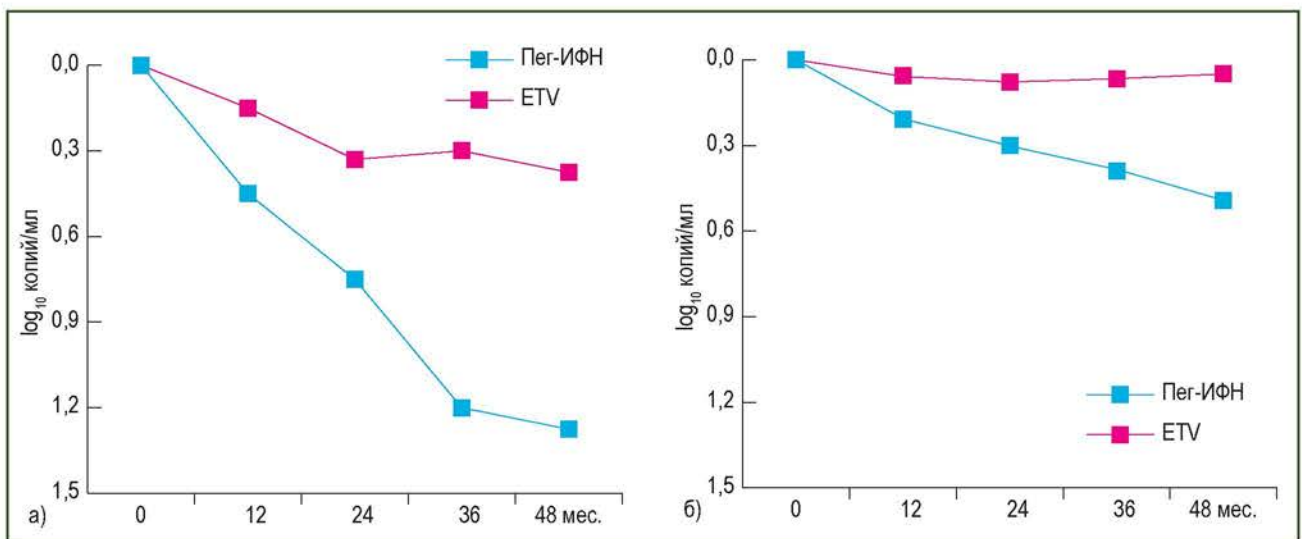


Рисунок 5 — Изменение титра HBsAg при лечении Пег-ИФН и ETV у HBeAg-положительных (а) и HBeAg-негативных (б) больных ХГВ

В недавнем исследовании, проведенном в Гонконге, которое включало 53 HBeAg-негативных пациента, получавших ламивудин в среднем 34 месяца (от 12 до 76 мес.) и прекративших лечение в сроки 47 ± 35 мес., продемонстрировано, что уровень qHBsAg < 100 МЕ/мл и снижение qHBsAg более $1 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного указывали на возможность поддержания устойчивого ответа (ДНК HBV < 200 МЕ/мл) у 78 % больных в течение года (ОПЗ = 96 %) [46]. Примерно такие же результаты были получены при исследовании телбивудина (LdT). Если qHBsAg снижался более чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл в течение года, пациенты имели высокие шансы на элиминацию HBsAg к концу 3-го года лечения [44].

Прогнозирование УВО к моменту окончания терапии НА

Высокая частота рецидивов (50–90 %) при прекращении лечения НА общеизвестна. Руководства EASL и AASLD рекомендуют в качестве конечной «идеальной» точки терапии НА исчезновение HBsAg и появление анти-HBs. На практике же такие исходы встречаются редко, в основном у HBeAg-негативных пациентов [47, 48]. Эти данные являются основанием для рекомендаций продолжать лечение неопределенно долго. В то же время APASL рекомендует прекращать лечение в случае стойкого подавления репликации вируса (три исследования в течение года, подтверждающие исчезновение HBeAg или вирусной ДНК), что часто встречается при использовании НА для лечения хронического вирусного гепатита В. Таким образом, одним из ключевых моментов мониторинга эффективности терапии НА является вопрос: когда прекратить лечение с минимальным риском развития рецидива?

В ретроспективном исследовании Chen с соавт. у HBeAg-позитивных и негативных пациентов продемонстрировано, что уровень HBsAg к концу лечения < 300 , $300-1000$ и > 1000 МЕ/мл у HBeAg-позитивных пациентов указывает на вероятность исчезновения HBeAg 55,6; 7,7 и 3,3 % соответственно. У HBeAg-негативных больных уровень HBsAg к концу лечения < 120 , $120-1000$ и > 1000 МЕ/мл указывает на вероятность исчезновения HBsAg 79,2; 14,3 и 0 % соответственно. Уровни HBsAg к концу лечения < 200 , $200-1000$ и > 1000 МЕ/мл свидетельствуют о вероятности УВО в 93; 11,1 и 15,4 % соответственно [49]. Похожие результаты были отмечены у пациентов, у которых лечение было прекращено согласно критериям APASL. В небольшом исследовании, проведенном в Китае, продемонстрировано, что qHBsAg < 100 МЕ/мл к концу второго года лечения LdT было хорошим прогностическим критерием HBeAg-сероконверсии и отсутствия ДНК HBV после окончания лечения (чувствительность 75 %, специфичность 100 %) [50]. В то время как qHBsAg > 1000 МЕ/мл с вероятностью 70 % свидетельствует о риске развития рецидива в течение года после прекращения терапии [20, 51].

Нерешенные вопросы

Несмотря на большое число исследований, нельзя сказать, что в прогнозировании результатов противо-

вирусной терапии гепатита В достигнута такая же степень совершенства, как при гепатите С. Прежде всего это связано со сложностью решаемой задачи. Обращает на себя внимание, что даже в вопросе оценки конечной эффективности лечения (УВО) имеются расхождения как в сроках, когда должны проводиться исследования, так и в интерпретации результатов (уровне ДНК HBV, свидетельствующем о развитии УВО).

Методические проблемы организации проведенных исследований также очевидны: одни авторы в качестве предиктора используют некоторый фиксированный уровень qHBsAg к 12-й или 24-й неделе лечения, другие — разницу между исходным и последующим титром HBsAg. В части случаев используется один предиктор (qHBsAg), в большинстве — комбинация qHBsAg и ДНК HBV. В связи с этим провести метаанализ опубликованных данных весьма сложно.

Те правила, которые получены на большом массиве данных, могут не подтверждаться в других исследованиях. Во многом это связано с местом проведения исследования (Азия, Европа и США) и, как следствие, с превалированием того или иного генотипа вируса. К счастью, правила, касающиеся модификации лечения ХГВ Пег-ИФН получены на выборке больных с генотипом D — наиболее часто встречающимся вариантом вируса в Украине.

Также очевидно, что оценки динамики только вирусной ДНК недостаточно для мониторинга терапии, особенно при лечении НА: ДНК быстро исчезает, однако так же легко возвращается после прекращения лечения. Дисциплинированные пациенты, безусловно, следуют рекомендациям врачей о необходимости неопределенно долгого лечения ХГВ НА. Однако даже они не прочь завершить терапию. Иногда это бывает совершенно необходимо, например, у молодых пациентов, планирующих создание семьи. Если при HBeAg-позитивном гепатите мы имеем достаточно надежные ориентиры, позволяющие прекращать терапию через год-два после развития HBe-сероконверсии, то у пациентов с HBeAg-негативным ХГВ такой возможности нет. Поэтому оценка уровня и динамики HBsAg у них имеет особую значимость, позволяя при низком уровне qHBsAg прогнозировать высокую вероятность УВО после прекращения терапии.

Выводы

1. У больных с HBeAg-позитивным ХГВ отсутствие снижения титра HBsAg к 12-й неделе лечения Пег-ИФН говорит о низкой вероятности развития УВО. Напротив, если к 24-й неделе лечения титр HBsAg снизится, вероятность развития УВО высока.

2. Лечение Пег-ИФН должно быть прекращено на 12-й неделе терапии у больных с HBeAg-негативным гепатитом В и отсутствием какого-либо снижения титра HBsAg в сочетании со снижением ДНК HBV $< 2 \log_{10}$ по сравнению с исходным уровнем. Если после 24 недель лечения уровень qHBsAg $> 20\,000$ МЕ/мл, лечение также должно быть прекращено.

3. О низком риске развития рецидива после прерывания терапии НА свидетельствует уровень

qHBsAg < 100–500 МЕ/мл, если у HBeAg-позитивных больных в течение года и более отсутствует ДНК HBV и HBeAg, а у HBeAg-негативных больных — ДНК HBV.

Список литературы

1. Blumberg B.S., Alter H.J., Visnich S. A «new» antigen in leukemia sera // *JAMA* 1965; 191: 541–6.
2. Ganem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences // *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 118–29.
3. Werle-Lapostolle B., Bowden S., Locarnini S. et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy // *Gastroenterology* 2004; 126: 1750–8.
4. Chan H.L., Wong V.W., Tse A.M. et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1462–8.
5. Jaroszewicz J., Calle Serrano B., Wursthorn K. et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective // *J. Hepatol.* 2010; 52: 514–22.
6. Martinot-Peignoux M., Lapalus M., Asselah T.A.D., Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome // *Liver International* 2014; 34 (Suppl. 1): 97–107.
7. Brunetto M.R., Moriconi F., Bononi F. et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B // *Hepatology* 2009; 49: 1141–50.
8. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O. et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients // *Hepatology* 2009; 49: 1151–7.
9. Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD practice guideline update. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology* 2009; 50: 1–36.
10. Liaw Y.F., Kao J.-H., Piratvisuth T. et al. Asian-Pacific consensus statements on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update // *Hepatol. Int.* 2012; 6: 531–61.
11. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* 2012; 50: 227–42.
12. Marcellin P., Gane R.J., Tsai N. et al. Seven years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological response with no detectable resistance // *Hepatology* 2013; 58 (Suppl. 4): 649A.
13. Marcellin P., Curescu M.G., Piekarska A. et al. Outcome of treatment with peginterferon alfa 2a (40KD) in HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B (CHB) in the real-world study: interim analysis of data from the large European S-collate cohort // *Hepatology* 2013; 58 (Suppl. 4): 656A.
14. Gane E., Jia J., Han K., Tanwandee T., Chuang W.L., Chuang W.L. et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients // *J. Hepatol.* 2011; 54: S31.
15. Liaw Y.F., Jia J.D., Chan H.L.Y. et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior HBeAg seroconversion rates in HBV genotypes B or C // *Hepatology* 2011; 54: 1591–1599.
16. Piratvisuth T., Marcellin P., Popescu M., Kapprell H.P., Rothe V., Lu Z.M. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients // *Hepatol. Int.* 2011, Jun 24. [Epub ahead of print].
17. Bonino F., Marcellin P., Lau G.K., Hadziyannis S., Jin R., Piratvisuth T. et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B // *Gut* 2007; 56: 699–705.
18. Rijckborst V., Hansen B.E., Cakaloglu Y., Ferenci P., Tabak F., Akdogan M. et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels // *Hepatology* 2010; 52: 454–461.
19. Rijckborst V., Hansen B.E., Ferenci P., Brunetto M.R., Tabak F., Cakaloglu Y. et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a // *J. Hepatol.* 2012; 56: 1006–1011.
20. Chan H.L., Wong V.W., Chim A.M. et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1323–315.
21. Gane E., Jia J., Han K. et al. NEPTUNE study; on treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive patients // *J. Hepatol.* 2011; 58 (4, Suppl.): 656A. Abstract 69.
22. Sonneveld M.J., Rijckborst V., Boucher C.A. et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline // *Hepatology* 2010; 52: 1251–7.
23. Moucari R., Martinot-Peignoux M., Mackiewicz V. et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha-2a // *Antivir. Ther.* 2009; 14: 1183–8.
24. Brunetto M.R., Marcellin P., Cherubin B. et al. Response to peginterferon alfa-2a(40KD) in HBeAg-negative CHB: on treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype // *J. Hepatol.* 2013; 59: 1153–9.
25. Sonneveld M.J., Rijckborst V., Cakaloglu Y. et al. Durable hepatitis surface antigen decline in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-2b: relation to response and HBV genotype // *Antivir. Ther.* 2012; 17: 9–17.
26. Ter Borg M.J., van Zonneveld M., Zeuzem S. et al. Patterns of viral decline during PEG-Interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response // *Hepatology* 2006; 44: 721–7.
27. Marcellin P., Bonino F., Yurdayin C. et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-negative patients // *Hepatol. Int.* 2013; 7: 88–97.
28. Moucari R., Korevaar A., Lada O. et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study // *J. Hepatol.* 2009; 50: 1084–92.
29. Lee J.M., Ahn S.H., Kim H.S. et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir // *Hepatology* 2010; 53: 1486–93.
30. Orito E., Fujiwara K., Kanie H. et al. Quantification of HBsAg predicts response to entecavir therapy in HBV genotype C patients // *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 5570–5.
31. Seto W.K., Wong D.K.H., Fung J. et al. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen

seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy // *Hepatology* 2013; 58: 923-31.

32. Lee M.H., Lee D.M., Kim S.S. et al. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naïve patients with chronic hepatitis B // *J. Med. Virol.* 2011; 83: 1178-86.

33. Wang C.C., Tseng T.C., Wag P.C. et al. Baseline hepatitis B surface antigen quantification can predict virologic response in entecavir treated chronic hepatitis B patients // *Journal of Formosan Medical Association* 2013; 112: 1-8.

34. Zeuzem S., Gane E., Liaw Y.F. et al. Baseline characteristics and early on treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* 2009; 51: 11-20.

35. Peng C.Y., Hsieh T.C., Hsieh T.Y. et al. HBV-DNA level at 6 months of entecavir treatment predicts HBe loss in HBeAg positive chronic hepatitis B patients // *J. Formosan Med. Assoc.* 2013; 112: 1-6.

36. Keefe E.B., Zeuzem S., Kokk R. et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 890-7.

37. Chan H.L., Thompson A., Martinot-Peignoux M. et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 — a core group report // *Journal of Hepatology* 2011; 55: 1121-1131.

38. Heathcote E.J., Marcellin M., Buti M. et al. Three years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B // *Gastroenterology* 2011; 140: 132-43.

39. Marcellin M., Heathcote E.J., Buti M. et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2442-55.

40. Gish R.G., Chang T.T., Lai C.L. et al. Quantitative hepatitis B surface antigen analysis in hepatitis B e antigen-positive, nucleoside-naïve patients treated with entecavir // *Antiviral Therapy* 2013; 18: 691-8.

41. Li M.R., Xi H.L., Wang Q.H. et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during long-term therapy with nucleos(t)ide analogues of different potency in patients with chronic hepatitis B // *PLOS-one* 2014; 9: e98476.

42. Fung J., Lai C.L., Young J. et al. Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B after 2 years of entecavir treatment // *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1766-1773.

43. Marcellin P., Buti M., Krastev Z. et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate // *J. Hepatol.* 2014; 61: 12228-37.

44. Wursthorn K., Jung M., Riva A. et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients // *Hepatology* 2010; 52: 1611-20.

45. Boglione L., Cardellino C.S., de Nicola A. et al. Different HBsAg decline after 3 years of therapy with entecavir in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative genotype A, D, and E // *J. Med. Virol.* 2014; 86: 1845-50.

46. Chan H.L., Wong G.L., Chim A.M. et al. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients // *Antivir. Ther.* 2011; 16: 1249-1257.

47. Kim S.S., Lee D., Lee M.H. et al. Association of on-treatment serum hepatitis B surface antigen level with sustained virological response to nucleos(t)ide analog in patients with hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B // *Hepatology Research* 2013; 13: 219-27.

48. Chang T.T., Gish R.G., de Man R. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1001-10.

49. Chen C.H., Lu S.N., Hung C.H. et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBSAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment // *J. Hepatol.* 2014; 61: 515-22.

50. Cai W., Xie Q., An B. et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients // *J. Clin. Virol.* 2010; 48: 22-26.

51. Liang Y., Jiang J., Su M. et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 344-52.

Получено 14.05.15 ■

Зайцев І.А.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ВИКОРИСТАННЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ HBsAg ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ HBV-ІНФЕКЦІЇ

Резюме. На сьогодні головним невирішеним питанням при здійсненні моніторингу противірусної терапії хронічної HBV-інфекції є відсутність чітких предикторів розвитку стійкої вірусологічної відповіді на лікування. Ці предиктори дозволили б рано виявляти пацієнтів, які не відповідають на лікування пегільованим інтерфероном, і прогнозувати високу ймовірність

збереження відповіді на лікування нуклеоз(т)идними аналогами, що розвинулась, у разі припинення останнього. Виходом із ситуації, що склалася, може бути використання кількісної оцінки HBsAg, чому і присвячений цей огляд.

Ключові слова: моніторинг, хронічна HBV-інфекція, HBsAg, противірусна терапія.

Zaitsev I.A.

National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

USING THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF HBsAg TO MONITOR ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HBV-INFECTION

Summary. Currently, the main unresolved issue in monitoring antiviral therapy of chronic HBV-infection is the lack of clear predictors of sustained virologic response to treatment. These predictors would allow early identification of non-responders to the treatment with pegylated interferon and prediction a high probability of preservation of

response to the treatment with nucleos(t)id analogs, when the latter is stopped. The way out of this situation can be the use a quantitative assessment of HBsAg, and this review covers this problem.

Key words: monitoring, chronic HBV-infection, HBsAg, antiviral therapy.