



Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

УДК [616.98:578.891]-036.12-07



ЗАЙЦЕВ И.А.

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

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ HBsAg ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

**Резюме.** В обзорной статье представлены возможности использования количественного определения HBsAg (qHBsAg) для мониторинга естественного течения заболевания. Указана необходимость унификации использования qHBsAg для мониторинга естественного течения заболевания и противовирусной терапии с закреплением рекомендаций в континентальных руководствах по HBV-инфекции.

**Ключевые слова:** поверхностный антиген вируса гепатита В, HBV-инфекция, мониторинг.

Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) был открыт около 50 лет назад и по-прежнему является наиболее надежным маркером инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV) [1]. Значимость HBsAg заключается прежде всего в том, что он является составной частью оболочки вируса и играет ключевую роль в присоединении HBV к мембране гепатоцита, что инициирует инфекционный процесс. В нескольких исследованиях продемонстрирована значимость пептида в домене preS1 как ключевого в процессе специфического связывания с плазматической мембраной гепатоцита, а также возможность ингибирования этого процесса моноклональными антителами [2–4]. Кроме того, HBs-протеин является важным антигенным компонентом, индуцирующим защитные иммунные реакции в организме человека. Имеются данные о том, что обычный для HBV-инфекции избыток циркулирующего HBs-протеина может связывать специфические нейтрализующие антитела, предохраняя цельный вирион от иммунной атаки [5].

Для клинициста HBsAg — один из наиболее надежных маркеров HBV-инфекции. Хронологически вначале было налажено его качественное определение.

Затем поиск маркеров, которые бы помогали мониторировать естественное течение заболевания, прогнозировать исходы противовирусной терапии (ПВТ), привел к открытию значимости количественного исследования HBsAg (qHBsAg).

Первоначально qHBsAg рассматривался как альтернатива определению ДНК HBV для мониторинга вирусной нагрузки. Это было связано с тем, что стоимость исследования qHBsAg была невысокой и не требовала специального и сложного оборудования, использующегося для ПЦР-анализа. В 2004 году Deguchi с соавт. впервые сообщил, что qHBsAg выше у пациентов с HBsAg-положительным гепатитом и коррелирует с количественным содержанием ДНК вируса ( $r = 0,862$ ) [6]. Серия последующих работ подтвердила наличие упомянутой закономерности [7–9], хотя некоторые авторы указали на явное несоответствие между содержанием ДНК вируса и qHBsAg у некоторых категорий больных [10, 11].

© Зайцев И.А., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Современный интерес к qHBsAg вызван прежде всего данными о тесной связи между содержанием qHBsAg и уровнем ковалентно-замкнутой циркулярной ДНК (cccDNA), которая представляет собой матрицу для репликации вируса, хранящуюся внутри ядра гепатоцита в виде микрохромосомы [12–14]. В современном арсенале средств для лечения ХГВ отсутствуют препараты, которые бы прямо воздействовали на cccDNA, что делает невозможным эрадикацию инфекции и обуславливает ее фактически пожизненную персистенцию в организме пациента.

Непосредственное исследование содержания cccDNA в гепатоците пока недоступно в клинической практике, т.к. требует биопсии печени. Поэтому qHBsAg рассматривается, по сути, как суррогатный маркер cccDNA и важное дополнение к обследованию пациента с хронической HBV-инфекцией, но не как альтернатива измерению ДНК HBV [15]. Впервые продемонстрированная Werle-Lapostolle с соавт. связь между cccDNA, qHBsAg и количеством ДНК HBV при лечении адефовиром позволила рассматривать мониторинг qHBsAg как дополнительный маркер эффективности противовирусной терапии [12, 13, 16].

Существующие методы детекции qHBsAg (Architect QT (Abbott Laboratories) и Elecsys HBsAg II Quant (Roche Diagnostic)) основаны на использовании антител к эпитопам S-протеина и не позволяют различать вирион-ассоциированный HBsAg, субвирусные частицы и HBsAg, продуцируемый из интегрированных последовательностей. С этим связаны дискордантные результаты исследований между qHBsAg и количественным содержанием ДНК HBV, но не cccDNA в различные фазы болезни [17–19].

Получаемые при помощи Architect значения обычно несколько выше, чем при использовании Elecsys [20]. В то же время параллельные результаты использования обоих методов высоко коррелируют друг с другом ( $r = 0,9881$ ;  $p < 0,001$ ), за исключением тех случаев, когда в образцах содержатся YMDD мутировавшие штаммы вируса [20, 21]. Установлено, что в редких случаях (около 5%), когда в сыворотке носителей присутствуют как HBsAg, так и anti-HBs, наличие антител не влияет на результаты количественного исследования HBsAg [22].

В настоящем обзоре речь пойдет в основном о возможности использования количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения заболевания. Значимости исследования qHBsAg для оценки эффективности противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита В (ХГВ) был посвящен предыдущий обзор.

## Использование qHBsAg для мониторинга естественного течения ХГВ

При перинатальном инфицировании обычно развивается иммунотолерантная фаза HBV-инфекции, которая продолжается, как правило, первые 20–30 лет жизни и характеризуется наличием HBeAg, высокой вирусемией, нормальным уровнем АЛТ, а также отсутствием или минимальными гистологическими изменениями в печени [23]. Далее следует фаза иммунного клиренса, что обычно ведет к исчезновению HBeAg и появлению антител к нему. Развивается фаза неактивного носительства вируса, или же происходит спонтанное излечение от HBV-инфекции (очень редко). Однако у некоторых больных, несмотря на сероконверсию, наблюдается пролонгация неэффективного иммунного клиренса, сопровождающаяся наличием активного воспаления, повышенным риском развития цирроза печени, высоким уровнем АЛТ и ДНК HBV (хронический активный HBeAg-негативный гепатит В). Обычно разграничение фаз заболевания на основании упомянутых критериев не представляет особых сложностей. В то же время иногда очень сложно отличить больных активным HBeAg(–) гепатитом от носителей вируса, если уровень трансаминаз в норме, а вирусная нагрузка превышает 2000 МЕ/мл. В этом случае существенным подспорьем может быть исследование qHBsAg.

### HBeAg-позитивный ХГВ

Основываясь на результатах двух перекрестных исследований, было показано, что уровень HBsAg был выше среди пациентов с иммунотолерантной фазой болезни, чем в фазе иммунного клиренса (табл. 1) [12, 17]. В одном из европейских исследований уровень HBsAg составил соответственно 4,96 log МЕ/мл и 4,37 log МЕ/мл [19], а в азиатском — 4,53 log МЕ/мл и 4,03 log МЕ/мл [17]. Одной из возможных причин более низкого уровня HBsAg в иммунотолерантную фазу в азиатском исследовании была возможность включения в исследование пациентов с АЛТ, превышающей норму менее чем в 2 раза, что не исключало наличия среди рекрутированных больных с начальной фазой иммунного клиренса. Другим объяснением может быть разница в уровне HBsAg, свойственная разным генотипам вируса. В эксперименте самая высокая экспрессия HBsAg наблюдалась при субгенотипе А2/Ае, затем — А1/Аа и В2/Ва, а самая низкая — при субгенотипах В1/Вj, С и D [24]. В исследовании, продолжавшемся

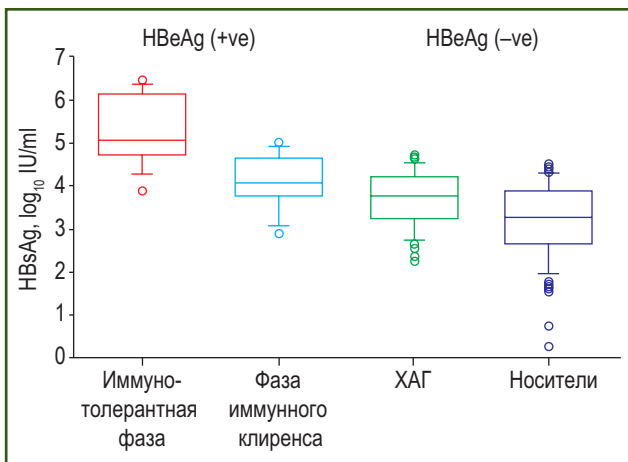
**Таблица 1 — Уровень HBsAg при естественном течении заболевания: сопоставление результатов азиатских и европейских исследований [17, 19]**

Регион	HBeAg (+ve)		HBeAg (-ve)		p
	Иммунотолерантная фаза	Иммунный клиренс	Иммунный клиренс/реактивация	Иммунный контроль	
Азия	4,53	4,3	3,35	2,86	0,001
N	32	55	83	50	
Европа	4,96	4,37	3,89	3,09	< 0,001
N	30	48	68	68	

(99 ± 16) месяцев и включавшем пациентов с ХГВ, которые не получали ПВТ, qHBsAg у больных с иммуно-толерантной фазой болезни составлял приблизительно 5 log ME/мл и был постоянным: медиана среднегодового отклонения составила -0,006 log ME/мл. В фазу иммунного клиренса уровень HBsAg в среднем составлял 4 log ME/мл без особой разницы между больными с активным заболеванием и с развившейся HBeAg-сероконверсией. Уровень HBsAg также оставался стабильным среди HBeAg-положительных пациентов с активным гепатитом с медианой ежегодного снижения 0,021 log ME/мл [25]. Отношение HBsAg к ДНК HBV, отражающее соотношение субвирусных частиц и цельных вирионов, было очень похожем среди всех HBeAg-положительных пациентов. В различных исследованиях медиана отношения HBsAg к ДНК HBV варьировала между 0,5 и 0,6 у всех HBeAg-положительных больных с индивидуальными различиями от 0,1 до 2,0 [17, 19, 25].

Таким образом, очень высокий уровень HBsAg (около 100 000 ME/мл) может быть свидетельством иммуно-толерантной фазы инфекции. В фазу же иммунного клиренса qHBsAg значительно снижается (рис. 1). И если между вирусной нагрузкой и qHBsAg в иммуно-толерантную фазу и в фазу иммунного клиренса существует достаточно тесная связь ( $r = 0,804$  и  $r = 0,773$  соответственно) [26, 27], то в низко-репликативную фазу корреляция снижается ( $n = 116$ ,  $r = 0,289$ ,  $p = 0,002$ ) и отсутствует у пациентов с HBeAg(-) ХГВ ( $n = 67$ ,  $r = 0,146$ ,  $p = 0,237$ ) или у больных, получающих лечение нуклеотидными аналогами ( $n = 267$ ) [26]. Это позволяет использовать qHBsAg для выделения группы активных носителей вируса и позволяет отличать их от больных с HBeAg(-) ХГВ, протекающим с нормальным или пограничным уровнем трансаминаз (см. ниже).

К сожалению, нет работ, в которых было бы показано, что уровень HBsAg или соотношение HBsAg/ДНК HBV может использоваться как предиктор HBeAg-сероконверсии.

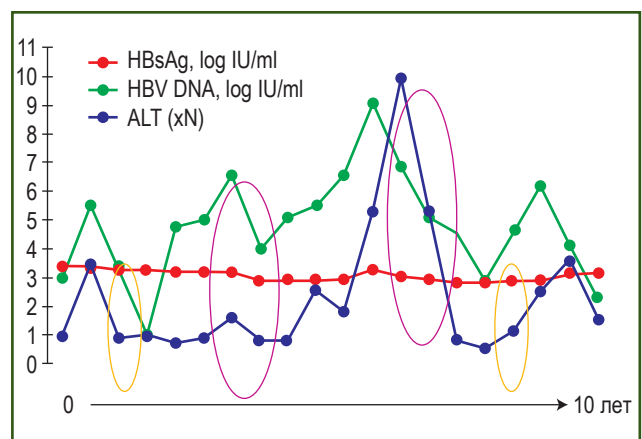


**Рисунок 1 — Уровень HBsAg при естественном течении HBV-инфекции. qHBsAg выше у HBeAg-положительных больных (в иммуно-толерантную фазу болезни и в фазу иммунного клиренса), чем у HBeAg-негативных пациентов [28]**

### HBeAg-негативный ХГВ

С течением времени у большинства HBV-инфицированных больных развивается фаза иммунного клиренса, что сопровождается сероконверсией — исчезновением HBeAg антигена и появлением антител к нему (anti-HBe). В связи с этим доля HBeAg-негативных больных в популяции HBV-инфицированных постоянно увеличивается [29, 30]. Уровень ДНК HBV и активность трансаминаз у этих пациентов широко варьируют [31]. У HBeAg-негативных больных с активным ХГВ вирусная нагрузка может снижаться менее 2000 ME/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 [32, 33]. При неактивном носительстве гистологические изменения в печени отсутствуют или соответствуют мягкому гепатиту. Прогноз же у этих пациентов благоприятный, частота цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) низкая. Напротив, если уровень трансаминаз (активности) флуктуирует, вероятность развития ЦП велика [34, 35].

Согласно современным европейскому и североамериканскому руководствам по гепатиту В, разграничение между неактивным носительством и HBeAg-негативным ХГВ проводится с помощью определения вирусной нагрузки: ее уровень ниже 2000 ME/мл свидетельствует о носительстве. Тем не менее многие считают это недостаточно надежным критерием [33, 36, 37]. Основываясь на многочисленных долговременных наблюдениях, можно утверждать, что уровень HBsAg у больных с HBeAg-негативным ХГВ выше, чем у носителей: ( $2,98 \pm 0,88$ ) log ME/мл против ( $2,24 \pm 1,61$ ) log ME/мл ( $p = 0,054$ ) в одном из азиатских исследований [25]. Сре-



**Рисунок 2 — Кинетика HBsAg, ДНК HBV и АЛТ при естественном течении хронического HBeAg-негативного гепатита. У пациента с диагнозом неактивного носительства было несколько эпизодов повышения уровня ДНК ВГВ, за которым следовало увеличение АЛТ > 2 ВГПН. Все это время уровень HBsAg оставался стабильным (около 3,3 log ME/мл)**

ди 103 HBeAg-негативных больных ХГВ, находившихся под наблюдением в среднем 11 лет, уровень HBsAg в  $\leq 100$  МЕ/мл имел 75% чувствительность и 91% специфичность в предсказании развития спонтанного клиренса HBsAg [38]. На Тайване, где преобладают генотипы В и С, при исследовании 251 пациента установлено, что средний уровень HBsAg был выше в фазу иммунного клиренса ( $3,81 \log$  МЕ/мл), значительно снижался при развитии носительства ( $2,25 \log$  МЕ/мл) и повышался при реактивации инфекции ( $2,77 \log$  МЕ/мл) [39]. Соотношение qHBsAg и вирусной нагрузки остается постоянным при долговременном наблюдении у носителей вируса ( $r = 0,509$  в начале и  $r = 0,777$  — через 5 лет исследования) [40].

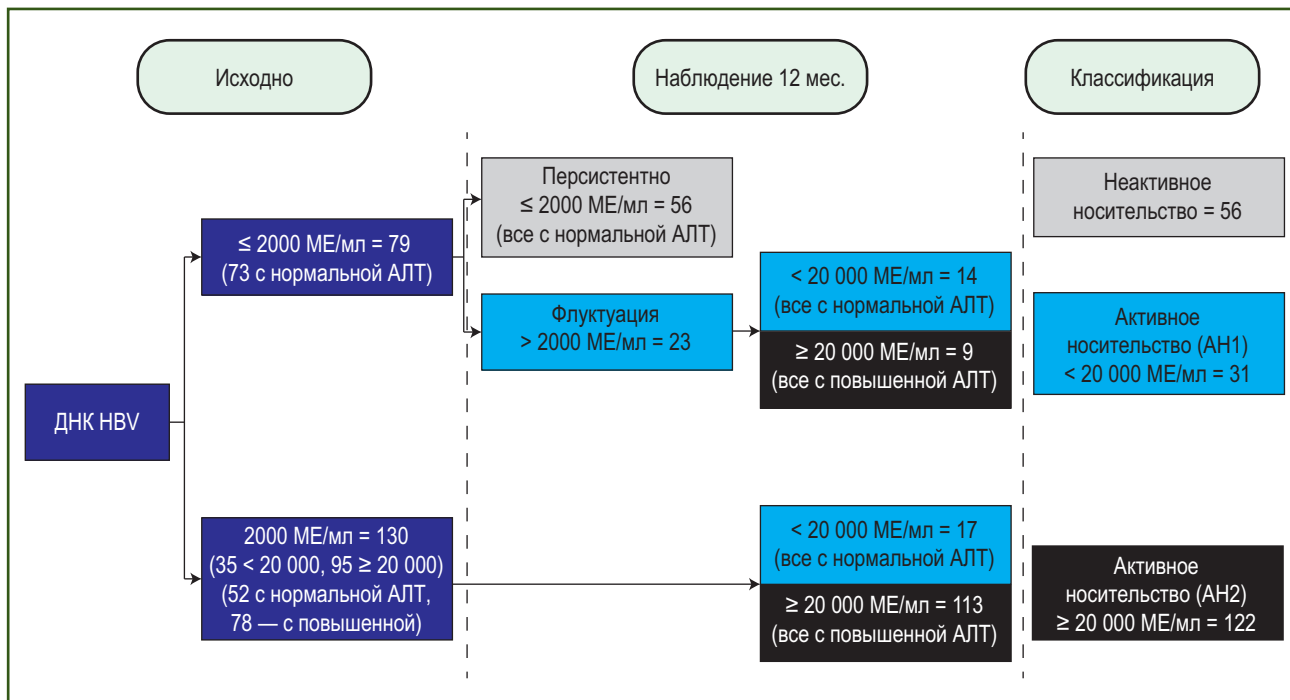
Особый интерес представляет проведенное в Италии исследование, в котором 209 пациентов, первоначально классифицированных как HBeAg-негативные носители HBV (генотип D), наблюдались в течение 34,6 месяца (от 6 до 110 месяцев). На основании ежемесячного исследования уровня ДНК HBV они были реклассифицированы как пациенты, имеющие или не имеющие активную инфекцию [41] (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 больные без активного поражения печени, но с вирусной нагрузкой, превышающей 2000 МЕ/мл, и флуктуирующим уровнем АЛТ (активные носители, по определению авторов), не требующие противовирусной терапии, составляют около 13 %. И если бы решение о назначении ПВТ принималось во время первого посещения врача, им бы было назначено лечение. С другой сто-

роны, чтобы установить истину, понадобилось наблюдение в течение 12 месяцев, что не всегда оправданно, если больной требует неотложной ПВТ. Поэтому использование дополнительных дистракторов для верного и своевременного установления диагноза было бы желательным в такой ситуации. Как показано авторами исследования, определение уровня HBsAg в этой ситуации может быть полезным для быстрого установления верного диагноза. Сопоставив результаты классификации с исходным qHBsAg, авторы нашли, что уровень HBsAg был значительно ниже при неактивном носительстве, чем при активной инфекции (62,12 против 3029 соответственно). Среди неактивных носителей qHBsAg был ниже у тех, у кого уровень ДНК был постоянно меньше 20 000 МЕ/мл, по сравнению с теми, у кого уровень ДНК флуктуировал и возрастал выше 20 000 МЕ/мл: 883 против 4233 МЕ/мл. Таким образом, уровень qHBsAg менее 883 МЕ/мл, по мнению авторов, позволяет в трудных для диагностики случаях (вирусная нагрузка более 2000 МЕ/мл и/или флуктуирующий уровень трансаминаз) выделить группу носителей вируса, не нуждающихся в лечении.

Одним из недостатков описанного исследования было рекрутирование в него больных гепатитом В, вызванным только генотипом D, что оставляло вопрос о правомочности распространения результатов исследования на инфицированных другими генотипами открытым.

Частично этот недостаток был преодолен во французском исследовании, в которое было вовлечено 122 HBeAg-негативных больных с ХГВ (генотипы А-Е) [42]. 102 пациента первоначально были классифицированы как неактивные носители (нормальный уровень АЛТ при трех последовательных измерениях за



**Рисунок 3 — Использование qHBsAg помогает различать активное и неактивное носительство HBV, генотип D**

год) и 20 были пациентами с HBeAg-негативным ХГВ. У носителей уровень qHBsAg был ниже, чем у больных активным гепатитом:  $(3,30 \pm 0,97) \log \text{МЕ/мл}$  против  $(3,77 \pm 0,11) \log \text{МЕ/мл}$  ( $p < 0,001$ ).

При включении в исследование 50 из 54 (92,5 %) пациентов с HBsAg  $\leq 2000 \text{ МЕ/мл}$  и 53 из 57 (93 %) с ДНК HBV  $\leq 2000 \text{ МЕ/мл}$  были классифицированы как неактивные носители. У 32 пациентов выполнялись оба условия, и они также были классифицированы как неактивные носители (ППЗ 100 %).

Авторы делают вывод о том, что даже при однократном исследовании сочетание HBsAg  $< 1000 \text{ МЕ/мл}$  и ДНК HBV  $< 2000 \text{ МЕ/мл}$  идентифицирует пациента как неактивного носителя с вероятностью 86 %. А уровень HBsAg  $> 1000 \text{ МЕ/мл}$  и ДНК HBV  $> 2000 \text{ МЕ/мл}$  позволяет предсказать высокий риск реактивации с НПЗ 96 % и чувствительностью 92 %.

Необходимо отметить, что возможность установления верного диагноза на основании однократного определения маркеров, в том числе qHBsAg, является дискуссионной.

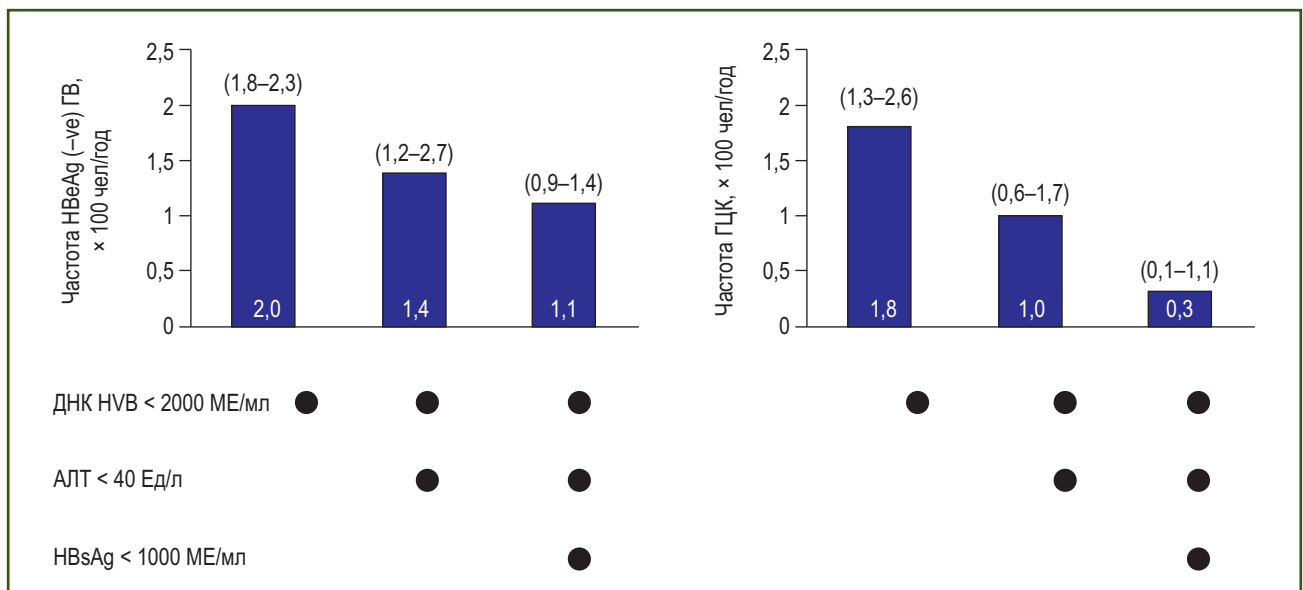
Во-первых, отличаются используемые граничные значения qHBsAg. Например, в турецком исследовании, продолжавшемся 3 года, было показано, что уровень HBsAg 2040 МЕ/мл является достаточным, чтобы разделить носителей и больных активным гепатитом (чувствительность 87,2 %, специфичность 75,3 %) [44]. В корейском исследовании использовались те же значения, что и во французском: уровень HBsAg  $< 1000 \text{ МЕ/мл}$  и ДНК HBV  $< 2000 \text{ МЕ/мл}$  позволял идентифицировать неактивного носителя с НПЗ 87,9 % и НПЗ 96,7 % [45].

Поэтому следует считать правильным проведение исследования на qHBsAg, ДНК HBV и АЛТ в динамике. Это увеличивает точность предсказания. Например, у HBeAg(-) пациентов с вирусной нагрузкой менее

2000 МЕ/мл вероятность активного гепатита колеблется от 1,1 до 2 случаев на 100 больных в год, а ГЦК — от 0,3 до 8 на 1000 человек в год. Если в качестве 2-го необходимого критерия использовать АЛТ  $< 40 \text{ Ед/л}$ , то шансы на развитие хронического гепатита у таких больных падают до 1,1–1,4/100 человек/год, а ГЦК — до 0,3–1,0/1000 человек/год. Если же использовать третий критерий — qHBsAg  $< 1000 \text{ МЕ/мл}$ , то шансы на развитие хронического гепатита у таких больных не превысят 1,1/100 человек/год, а ГЦК — 0,3/1000 человек/год [46].

### Прогнозирование HBsAg-сероконверсии

Исчезновение HBsAg — наиболее желанный из возможных результатов лечения или исходов естественно-го течения заболевания. Частота спонтанного клиренса низкая и оценивается в среднем в менее 1 % в год, однако может быть существенно выше в группе неактивных носителей вируса (до 2,7 % в год) [47, 48]. У HBeAg(+) пациентов на возможность HBsAg-сероконверсии указывает быстрое и значимое снижение вирусной нагрузки [49]. Более точные данные могут быть получены при совместной оценке qHBsAg и содержания ДНК HBV [40]. Так, в исследовании Chen с соавт., в которое были рекрутированы пациенты с HBeAg(-) гепатитом и стойко нормальной АЛТ, уровень qHBsAg мониторировался каждые 2 года [50]. Лучшим предиктором исчезновения HBsAg был уровень qHBsAg менее 200 МЕ/мл при однократном исследовании или снижение титра HBsAg  $\geq 1 \log_{10} \text{ МЕ/мл}$  за период наблюдения (ППЗ = 100 %). На более высокий уровень qHBsAg (менее 3,3  $\log_{10} \text{ МЕ/мл}$ ) как прогностически благоприятный указывает S. Nagaoka с соавт. [47]. Они же нашли, что снижение HBsAg примерно на 1  $\log_{10}$  каждые 10 лет позволяет выделить пациентов с высо-



**Рисунок 4 — qHBsAg и вероятность прогрессии при низкой вирусной нагрузке. У HBeAg(-) больных с низкой вирусной нагрузкой, генотипами В или С более высокий уровень HBsAg может указывать на прогрессию заболевания. HBsAg > 1000 МЕ/мл в комбинации с низким уровнем ДНК HBV и АЛТ помогает выделить группу риска среди носителей**

кой вероятностью исчезновения HBsAg. Другие авторы считают, что темп снижения должен быть более высоким ( $\geq 0,3 \log_{10}$  каждый год). В этом случае НПЗ исчезновения HBsAg составляет 95 %, а ППЗ — 85 % [50].

В другом исследовании, включавшем 390 HBeAg-негативных пациентов, вероятность клиренса HBsAg была выше, если его уровень 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. Положительная предсказательная значимость исчезновения HBsAg в течение 6 лет у пациентов с уровнем ДНК менее 200 МЕ/мл и qHBsAg  $< 100$  МЕ/мл оценивалась как 45,5 %, а негативная предсказательная значимость — 98,6 %.

### HBsAg и гистологические изменения в печени

Seto с соавт. нашел связь между содержанием qHBsAg  $\geq 25\,000$  МЕ/мл и наличием мягкого фиброза (стадия F  $\leq 1$ ) в когорте 140 азиатских больных с HBeAg-положительным гепатитом В (без идентификации по генотипам вируса) и АЛТ менее 2 верхних границ показателя в норме [53]. Похожие результаты получены на большей выборке больных ХГВ (406 человек) с генотипами А-Е [54]. Отрицательная корреляция между уровнем HBsAg и выраженностью фиброза может служить для разграничения пациентов с мягким (F0/1 по шкале Metavir) и более тяжелым фиброзом ( $\geq F2$ ) у HBeAg(+) больных (НПЗ = 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 ( $2,69 \log_{10}$  IU/mL) [27]. Наличие зависимости между уровнем HBsAg и выраженностью фиброза у HBeAg-положительных пациентов чрезвычайно важно, т.к. уровень ДНК со степенью фиброза никак не связан [55].

У HBeAg-негативных пациентов четкой связи между фиброзом и qHBsAg нет (рис. 5).

В единичных публикациях указывается на связь между уровнем HBsAg и гистологической активностью

заболевания. Так, Demirgen с соавт. нашли, что у детей, инфицированных HBV и не получавших терапию, уровень HBsAg тем выше, чем выше индекс гистологической активности. В то же время они не нашли связи между выраженностью фиброза и HBsAg [57]. S.B. Larsson с соавт. показали, что уровень HBsAg  $< 3,0 \log_{10}$  МЕ/мл указывает на минимальное повреждение печени (нормальная АЛТ и мягкое воспаление) с вероятностью 92 или 96 % — в комбинации с вирусной нагрузкой менее  $4 \log_{10}$  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 более  $5,0 \log_{10}$  копий/мл [58].

### HBsAg и прогнозирование риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)

В исследовании REVEAL было продемонстрировано, что уровень ДНК HBV  $\geq 2000$  МЕ/мл указывает на повышенный риск развития ГЦК, в то время как риски у пациентов с ДНК HBV  $< 2000$  МЕ/мл значительно ниже [59]. Те же авторы в той же популяции показали высокую корреляцию между уровнем HBsAg и развитием ГЦК. 20-летний кумулятивный риск ГЦК был 1,4; 4,5 и 9,2 % у пациентов с уровнем HBsAg  $< 100$ , 100–999 и  $\geq 1000$  МЕ/мл соответственно [60]. В исследовании ERADICATE, также проводившемся в Азии, была продемонстрирована связь между уровнем HBsAg, но не ДНК и развитием ГЦК у HBeAg(–) 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 он составляет 8 % [61]. Связи между уровнем qHBsAg и риском развития ГЦК у пациентов с уровнем ДНК выше 2000 МЕ/мл не выявлено. Также подобной связи не выявлено и у HBeAg(+) пациентов. На основании этого был предложен алгоритм для определения риска прогрессии заболевания и соответствующего наблюдения за HBeAg(–) азиатскими пациентами (рис. 6) [62]. Безоговорочно перенести эти данные на всю популяцию больных ХГВ нельзя, т.к. в упомяну-

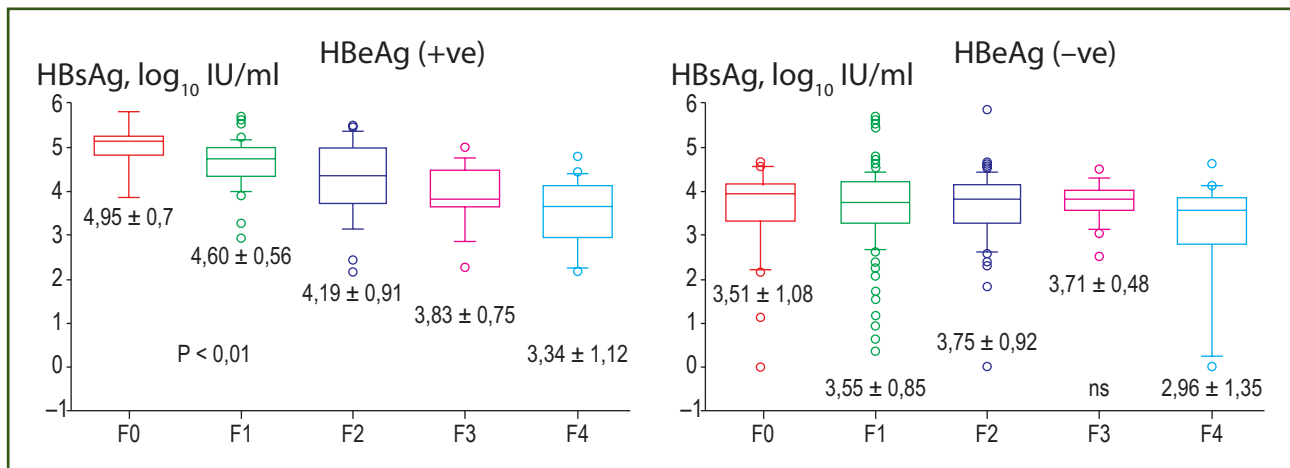
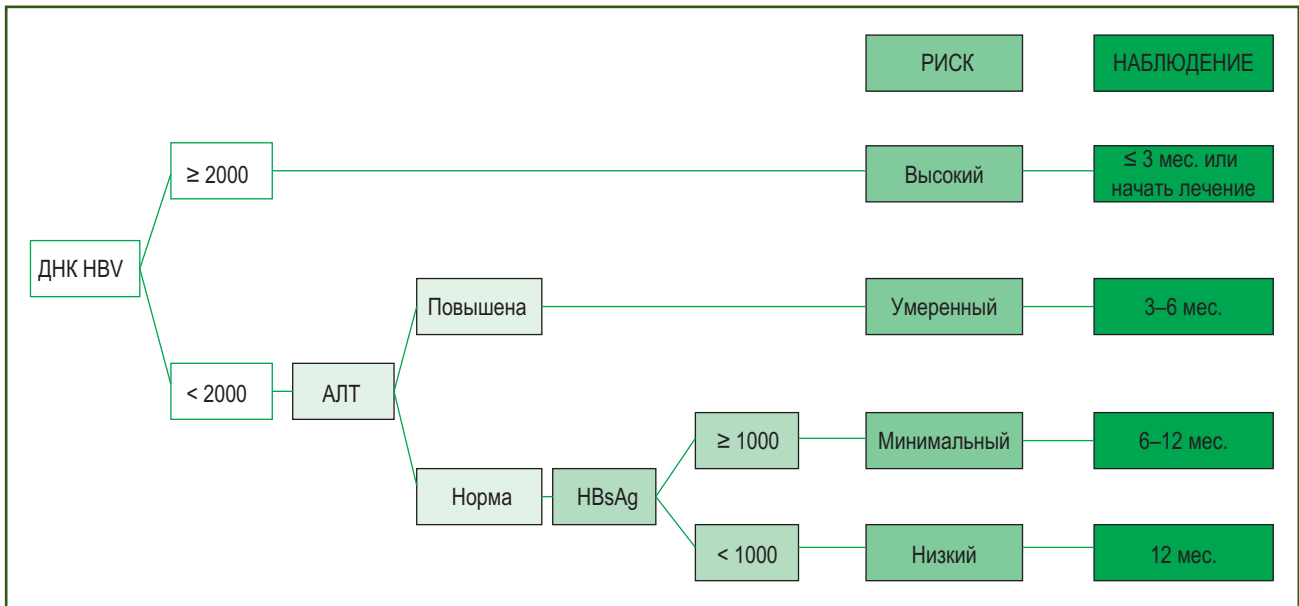


Рисунок 5 — qHBsAg  $3,85 \log$  МЕ/мл позволяет разделить HBeAg(+) больных с F0-1 и F2-4 [56]



**Рисунок 6 — Алгоритм определения риска прогрессии HBV-инфекции у HBeAg(-) больных и периодичность наблюдения**

тых азиатских исследованиях превалировали генотипы В и С HBV [25, 59, 60, 63].

### Ближайшие перспективы

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

Влияние возраста на уровень qHBsAg изучено недостаточно [63]. Очевидно, что у пациентов с тяжелым фиброзом значение 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 ПВТ. 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 ПВТ. Пока что явно недостаточно данных, чтобы определить значимость исследования qHBsAg для мониторинга пациентов, завершивших противовирусную терапию, в частности, в прогнозировании серореверсии HBeAg.

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

### Выводы

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

### Список литературы

- Blumberg B.S., Alter H.J., Visnich S. A «new» antigen in leukemia sera // *JAMA*. 1965; 191: 541-6.
- Pontisso P., Ruvoletto M.G., Gerlich W.H. et al. Identification of an attachment site for human liver plasma membranes on hepatitis B virus particles // *Virology*. 1989; 173: 522-530.
- Ishikawa T., Ganem D. The pre-S domain of the large viral envelope protein determines host range in avian hepatitis B viruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92: 6259-6263.
- Hertogs K., Leenders W.P., Depla E. et al. Endonexin II, present on human liver plasma membranes, is a specific binding protein of small hepatitis B virus (HBV) envelope protein // *Virology*. 1993; 197: 549-557.
- Ganem D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles // *Curr. Top Microbiol. Immunol*. 1991; 168: 61-83.
- Deguchi M., Yamashita N., Kagita M. et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay // *J. Virol. Methods*. 2004; 115: 217-222.
- Manesis E.K., Hadziyannis E.S., Angelopoulou O.P., Hadziyannis S.J. Prediction of treatment-related HBsAg loss in

*HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels // Antivir. Ther. 2007; 12: 73-82.*

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: 1151-1157.*

9. Brunetto M.R., Moriconi F., Bonino 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: 1141-1150.*

10. Kuhns M.C., Kleinman S.H., McNamara A.L. et al. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy // *Transfusion. 2004; 44: 1332-1339.*

11. Wiegand J., Wedemeyer H., Finger A. et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative HBeAg or HBV DNA levels // *Antivir. Ther. 2008; 13: 547-554.*

12. 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: 1750-1758.*

13. 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: 1462-1468.*

14. Tuttleman J.S., Pourcel C., Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells // *Cell. 1986; 47: 451-460.*

15. Chevaliez S. Is HBsAg quantification ready, for prime time? // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2013 Dec; 37(6): 559-63.*

16. Wursthorn K., Lutgehetmann M., Dandri M. et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology. 2006; 44: 675-684.*

17. Nguyen T., Thompson A.J., Bowden S. et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia // *J. Hepatol. 2010; 52: 508-513.*

18. Thompson A.J., Nguyen T., Iser D. et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers // *Hepatology. 2010; 51: 1933-1944.*

19. 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.*

20. Liu W.W., Wang A.Z., Xie F.Y. et al. Comparison between Elecsys HBsAg II and Architect assays for quantification of serum hepatitis B surface antigen in Chinese patients with chronic hepatitis B // *Clin. Lab. 2015; 61(1-2): 141-7.*

21. Chen L., Chao W.H., Po W.G. et al. Comparison of the Elecsys HBsAg II Assay and the Architect Assay for Quantification of Hepatitis B Surface Antigen in Chronic Hepatitis B Patients // *Biomed. J. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]*

22. Pancher M., Désiré N., Ngo Y. et al. Coexistence of circulating HBsAg and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B carriers is not a simple analytical artifact and does not influence HBsAg quantification // *J. Clin. Virol. 2015 Jan; 62: 32-7.*

23. Chan H.L., Wong G.L., Wong V.W. A review of the natural history of chronic hepatitis B in the era of transient elastography // *Antivir. Ther. 2009; 14: 489-499.*

24. Sugiyama M., Tasuhiro T., Kato T. et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the intra- and extracellular expression of viral DNA and antigens // *Hepatology. 2006; 44: 915-924.*

25. Chan H.L., Wong V.W., Wong G.L. et al. A longitudinal study on the natural history of serum HBsAg changes in chronic hepatitis B // *Hepatology. 2010; 52: 1232-1241.*

26. Chung K., Kim W., Kim B. et al. Hepatitis B Surface Antigen Quantification across Different Phases of Chronic Hepatitis B Virus Infection Using an Immunoradiometric Assay // *Gut and Liver, Published online February 26, 2015.*

27. Zeng L., Lian J., Chen J. et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study // *World J. Gastroenterol. 2014 July 21; 20(27): 9178-9184.*

28. Martinot-Peignoux M., Lapalus M., Lada O. et al. Natural history of hepatitis B (HBV) infection: role of HBV genotype (A to E) assessed in a large cohort // *Hepatology. 2011; 54 (Suppl.): 609A.*

29. Gaeta G.B., Stornaiuolo G., Precone D.F. et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicentre Italian study // *J. Hepatol. 2003; 39: 1036-1041.*

30. Hadziyannis S., Papatheodoridis G.V. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis: natural history and treatment // *Semin Liver Dis. 2006; 26: 130-141.*

31. Brunetto M.R., Oiveri F., Coco B. et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon and untreated patients: a long term cohort study // *J. Hepatol. 2002; 36: 263-270.*

32. Sung J.J., Chan H.L., Wong M.L. et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients // *J. Viral. Hepat. 2002; 9: 229-234.*

33. Martinot-Peignoux M., Boyer N., Colombat M. et al. Serum hepatitis B virus HBV DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers // *J. Hepatol. 2002; 36: 543-546.*

34. Papatheodoridis G.V., Manesis E.K., Manalopoulos S. et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cut-off level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B infection? // *Hepatology. 2008; 48: 1451-1459.*

35. McMahon B.J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection // *Hepatology. 2009; 49: S45-S55.*

36. Seo Y., Yoon S., Truong B.X. et al. Serum HBV DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 17: 753-757.*

37. Feld J.J., Ayers M., El-Ashry D. et al. Hepatitis B virus DNA prediction rules for Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // *Hepatology. 2007; 46: 1070-1507.*

38. Chan H.L., Wong G.L., Tse C.H. et al. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients // *J. Infect. Dis. 2011; 204: 408-414.*

39. Su T.H., Hsu C.S., Chen C.L. et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B // *Antivir. Ther. 2010; 15: 1133-1139.*

40. Lui J., Lee M.H., Batrla-Utermann R. et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection // *J. Hepatol. 2013; 58: 845-60.*

41. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P. et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers // *Gastroenterology. 2010; 139: 483-490.*



42. Martinot-Peignoux M., Lada O., Cardoso A.C. et al. Quantitative HBsAg: A new specific marker for the diagnosis of HBsAg inactive carriage // *Hepatology*. 2010; 52: 992A.
43. Martinot-Peignoux M., Lapalus M., Laouenan C. et al. How to distinguish HBeAg negative chronic hepatitis B, with high risk of reactivation, from inactive carriers: is there a place for HBsAg quantification? // *Hepatology*. 2012; 56 (Suppl.): 434A.
44. Yakut M., Bektas M., Seven G. et al. Characterization of the inactive HBsAg carrier state with 3 year follow-up // *J. Hepatol*. 2011; 54: Abstract 398.
45. Yeon J. Clinical Significance of Hepatitis B Surface Antigen Quantification in Chronic Hepatitis B // *Korean J. Gastroenterol*. 2014; 63: 335-340.
46. Tseng T.C., Liu C.J., Yang H.C. et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads // *Hepatology*. 2013 Feb; 57(2): 441-50.
47. Nagaoka S., Abiru S., Komori A. et al. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res*. 2015 May 7. doi: 10.1111/hepr.12533. [Epub ahead of print]
48. Kuo Y.H., Chang K.C., Wang J.H. et al. Changing serum levels of quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B virus DNA in hepatitis B virus surface antigen carriers: a follow-up study of an elderly cohort // *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2015 Feb; 31(2): 102-7.
49. Lui J., Yang H.I., Lee M.H. et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study // *Gastroenterology*. 2012; 139: 474-82.
50. Chen Y.C., Jeng W.J., Chu C.M., Liaw Y.F. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 10: 297-302.
51. Martinot-Peignoux M., Lapalus M., Laouenan C. et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA // *J. Clin. Virol*. 2013; 58: 401-7.
52. Tseng T.C., Liu C.J., Su T.H. et al. Serum Hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters // *Gastroenterology*. 2011 Aug; 141(2): 517-25.
53. Seto W.K., Wnong D.K.H., Fung J. et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B // *PLoS ONE*. 2012; 7: e43087.
54. Martinot-Peignoux M., Carvalho R.J., Cardoso A.C. et al. Significant genotype-specific association of hepatitis B surface antigen level and severity of liver disease in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2011; 54 (Suppl): 1078A.
55. Cheng P.N., Tsai H.W., Chang T.T. Serum hepatitis B surface antigen level is associated with liver fibrosis in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B // *J. Hepatol*. 2011; 54: Abstract 362.
56. Martinot-Peignoux M., Carvalho-Filho R., Lapalus M. et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients // *J. Hepatol*. 2013 Jun; 58 (6): 1089-95.
57. Demirren K., Kocamaz H., Doğan Y. The importance of the serum quantitative levels of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen in children with chronic hepatitis B // *Turk. J. Gastroenterol*. 2015; 26: 36-41.
58. Larsson S.B., Eilard A., Malmström S. et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers // *Liver Int*. 2014 Aug; 34(7): e238-45.
59. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
60. Lee M.H., Yang H.I., Liu J. et al. Prediction model of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk score integrating host and virus profiles // *Hepatology*. 2013; 58: 546-54.
61. Tseng T.C., Liu C.J., Yang H.C. et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HCV load // *Gastroenterology*. 2012; 142: 1140-9.
62. Tseng T.C., Liu C.J., Yang H.C. et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus load // *Hepatology*. 2013; 57: 441-50.
63. Jang J.W., Yoo S.H., Ho B.S. et al. Distribution patterns of serum hepatitis B surface antigen levels over the natural course of chronic hepatitis B: the role of age and immune phase // *J. Hepatol*. 2011; 54: Abstract 373.

Получено 28.08.15 ■

Зайцев І.А.

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

### ВИКОРИСТАННЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ HBsAg ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ HBV-ІНФЕКЦІЇ

**Резюме.** В оглядовій статті наведено можливості використання кількісного визначення HBsAg (qHBsAg) для моніторингу природного перебігу захворювання. Зазначена необхідність уніфікації використання qHBsAg для моніторингу природного

перебігу захворювання і протівірусної терапії із закріпленням рекомендацій в континентальних посібниках з HBV-інфекції.

**Ключові слова:** поверхневий антиген вірусу гепатиту В, HBV-інфекція, моніторинг.

Zaitsev I.A.

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

### USING THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF HBsAg TO MONITOR THE NATURAL HISTORY OF CHRONIC HBV-INFECTION

**Summary.** This review article deals with the possibility of using the quantitative determination of HBsAg (qHBsAg) to monitor the natural history of the disease. The necessity of unification of qHBsAg use to monitor the natural history of the disease and antiviral thera-

py, with insuring recommendations in the continental guidelines for HBV-infection, is indicated.

**Key words:** hepatitis B virus surface antigen, HBV-infection, monitoring.