

УДК: 616.36-002.12-578.891

Значение вирусной нагрузки при хронической HBV-инфекции

Е.И. Григоренко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Ключевые слова: хронический гепатит В, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусная нагрузка

В настоящее время в мире насчитывается около 350 млн инфицированных вирусом гепатита В (HBV) [8]. Полагают, что до 40% из этого числа умрут в ближайшие 50 лет вследствие прогрессирования хронического гепатита В (ХГВ) в цирроз печени, его декомпенсации и возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Опасность ХГВ в качестве предшественника цирроза печени и ГЦК всегда оценивалась специалистами как достаточно высокая. Однако, принимая во внимание значительную вариабельность и длительность течения заболевания, огромное количество кофакторов (со стороны макроорганизма и окружающей среды), влияющих на его течение, долгое время не существовало критериев, которые помогли бы врачу определить риск неблагоприятного исхода заболевания у конкретного пациента.

В последние годы были завершены крупные эпидемиологические исследования, созданы новые лекарственные препараты, эффективно подавляющие репликацию HBV, получены отдаленные результаты их использования, на основании которых были не только разработаны критерии прогрессирования ХГВ, но и изменилось представление о том, какие задачи должны решаться в процессе диагностики и лечения данного заболевания [1,2].

Известно, что если взрослый человек заражается вирусом гепатита В, то в подавляющем большинстве случаев (около 90%) острая инфекция заканчивается выздоровлением, а в остальных 10% случаев течение заболевания напоминает такое у лиц, заразившихся вирусом при рождении от инфицированной матери. Эта категория больных характеризуется иммунной толерантностью с медленной

сероконверсией HBeAg и сохраняющимся умеренным уровнем ДНК HBV в крови (около 100 000 копий на мл). Именно такие пациенты и составляют большинство инфицированных HBV в мире на сегодняшний день [10]. Учитывая, что более чем у 80% из них заболевание протекает бессимптомно, а повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови носит волнообразный характер, нередко принимая нормальные значения, такие больные обычно выпадают из поля зрения врача, расцениваемого их состояние как носительство, не предполагающее ни активного наблюдения, ни тем более проведения каких-либо лечебных мероприятий. Однако, как оказалось, у данных пациентов даже при стойко нормальном уровне АЛТ может формироваться цирроз печени [5]. Фактически большинство случаев цирроза печени и ГЦК (> 75%) развиваются в позднюю фазу инфекции, т.е. после сероконверсии HBeAg [13]. Также важно помнить, что HBV обладает значительным канцерогенным действием и может провоцировать возникновение ГЦК даже при отсутствии цирроза печени. Все это косвенно свидетельствует в пользу того, что пациенты с неактивным гепатитом имеют определенный и достаточно высокий риск неблагоприятного исхода заболевания при длительном течении.

В последние годы, на основании опубликованных результатов нескольких эпидемиологических исследований, сделан вывод, что основным фактором, определяющим исход хронической инфекции HBV, является уровень вируса в крови пациента, или вирусная нагрузка. Так, в исследовании REVEAL были проанализированы результаты наблюдения за 3653 пациентами (2925 из которых были HBeAg-негативными) в течение 11,4 лет [3]. Была выявлена прямая зависимость

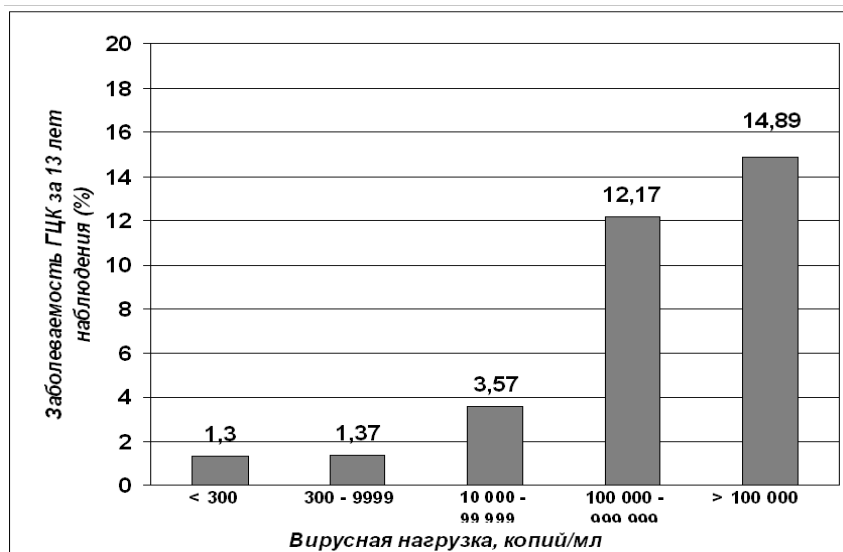


Рис. 1: Зависимость заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) от вирусной нагрузки HBV. [1]

Chen, C. J. // JAMA, 2006, Vol. 295, № 1, p. 65-73 [1]

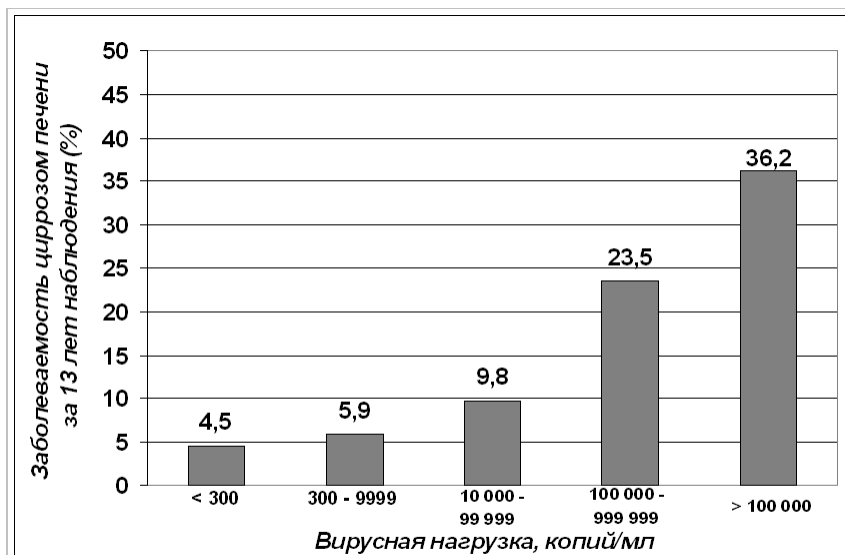


Рис. 2. Зависимость заболеваемости циррозом печени от вирусной нагрузки HBV. U.H. Doejc, H.-I. Yang, J. Su et al. // Gastroenterology, 2006, Vol. 130, № 3, p.678-686.

между уровнем вирусной нагрузки и заболеваемостью ГЦК (рис.1). Аналогичная зависимость наблюдалась также среди лиц без HBeAg, с нормальным уровнем АЛТ и без цирроза печени. Полученные результаты оставались достоверными после стандартизации по возрасту, полу, уровню потребления алкоголя и курения.

При этом у пациентов, вирусная нагрузка у которых увеличилась по сравнению с исходным уровнем, была отмечена самая высокая заболеваемость ГЦК, а у лиц, в процессе наблюдения которых вирусная нагрузка уменьшилась, риск ГЦК был ниже. Наибольший риск возникновения ГЦК был у пациентов с вирусной нагрузкой 100 000 копий/мл или выше (отношение шансов – 10,1). Даже при уменьшении в процессе наблюдения вирусной нагрузки ниже уровня в 10 000 копий/мл риск возникновения ГЦК оставался достаточно высоким (отношение шансов – 3,8). Таким образом, ГЦК возникает у пациентов с высокой вирусной нагрузкой в 10 раз чаще, а у больных с низкой вирусной нагрузкой примерно в 4 раза чаще, чем у лиц контрольной группы (неинфицированных HBV). Полученные данные не только убедительно доказывают, что ГЦК может развиваться при отсутствии цирроза печени и активного гепатита, но и что частота её возникновения напрямую зависит от вирусной нагрузки. Полученные данные позволяют предположить, что уменьшение вирусной нагрузки в течение заболевания (в том числе и с помощью терапии) существенно снижает риск возникновения ГЦК.

Этими же исследователями был представлен анализ наблюдения за 3582 пациентами (2923 из них являлись HBeAg-негативными на момент начала наблюдения) для проведения оценки риска возникновения цирроза печени [7]. В период

наблюдения (40 038 человеко-лет) было зарегистрировано 365 случаев цирроза печени. Риск возникновения цирроза печени зависел от величины вирусной нагрузки в начале наблюдения и достоверно различался в подгруппах больных (рис 2). На основании многофакторного анализа констатируется, что риск развития цирроза печени не зависел от наличия HBeAg и от исходной активности АЛТ.

В другом исследовании, в котором в течение 46,9 месяцев наблюдали 3233 пациента, инфицированных HBV, также была доказана связь между содержанием ДНК ВГВ в крови и возникновением ГЦК и цирроза печени [13]. В отличие от предыдущих исследований, тут было продемонстрировано, что цирроз печени развивается даже при практически нормальном уровне АЛТ (в 0,5 – 1 раз выше нормы). В 50% наблюдений он сформировался при низкой вирусной нагрузке (менее 10 000 копий/мл).

На основании представленных исследований ставится принципиально важный вопрос: какой уровень ДНК HBV считается безопасным? или насколько необходимо подавлять репликацию вируса, чтобы кардинально снизить или совсем исключить риск возникновения цирроза печени и ГЦК? До последнего времени считалось, что риск развития осложнений ХГВ существует, если вирусная нагрузка составляет 100 000 копий/мл или выше. Однако вышеприведенные результаты опровергают правильность данного положения. Так, в ретроспективном исследовании на 165 пациентах с гепатитом В ни уровень АЛТ, ни сероконверсия HBeAg не были достоверно связаны с вирусной нагрузкой [4]. Более чем у половины пациентов после сероконверсии HBeAg вирусная нагрузка составляла больше 100 000 копий/мл. В то же время у 45% больных HBeAg-негатив-

ным хроническим гепатитом вирусная нагрузка была меньше 100 000 копий/мл.

В другом исследовании при сравнении групп больных с циррозом печени (79 человек) и носителями HBV (158 человек) оказалось, что цирроз печени развился у 67,1% пациентов значительно позже сероконверсии HBeAg [12]. Интересно, что у пациентов, у которых сформировался цирроз печени, в 37,7% наблюдений вирусная нагрузка составляла более 100 000 копий/мл, а в 24,5% наблюдений – менее 10 000 копий/мл. В целом, у пациентов с циррозом печени исходный уровень вирусной нагрузки был достоверно выше, чем у пациентов без цирроза ($p = 0,01$). Таким образом, хроническая вирусная нагрузка HBV даже на низком уровне может сопровождаться прогрессирующим поражением печени и развитием осложнений, что совпадает с результатами эпидемиологических исследований. Поэтому очевидно, что безопасным уровнем вирусной нагрузки считается наиболее низкий. На сегодняшний день это предельно определяемое количество HBV в крови с помощью полимеразной цепной реакции – 300 – 400 копий/мл.

Если представленные выводы справедливы, то в результате лечения, снижающего вирусную нагрузку, у больных должны реже развиваться осложнения и хронический гепатит не должен прогрессировать. Метаанализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований показал, что снижение вирусной нагрузки в процессе терапии – единственный независимый прогностический фактор успешного лечения, как для HBeAg-позитивных, так и для HBeAg-негативных пациентов [11]. В исследовании на 63 HBeAg-позитивных пациентах, получавших в течение 3 лет лечение ламивудином, в 56% случаев индекс гистологической активности (ИГА) уменьшился на 2 балла, в 33% наблюдений не изменился и только у 11% пациентов ухудшился. Важно, что индекс фиброза уменьшился на 1 пункт у 63% пациентов, в том числе и у 73% пациентов с циррозом печени. Только у 3 (9%) пациентов фиброз, по данным серийных биопсий печени, прогрессировал в мостовидный и у 1 (2%) больного развился цирроз. Главный вывод данного исследования заключается в том, что и удачное лечение, и прогрессирование заболевания зависели от вирусной нагрузки. В процессе лечения у 65% пациентов HBV приобрел YMDD мутацию, вследствие которой возникла резистентность к ламивудину, и препарат не подавлял репликацию вируса столь же эффективно, как в начале лечения. Дополнительный анализ показал, что у больных без YMDD мутации (и низкой вирусной нагрузкой) вышеописанное улучшение гистологической картины печени наступило в 77% случаев, а ухудшение лишь в 5%, в то же время в подгруппе пациентов с YMDD мутацией (и более высокой вирусной на-

грузкой) эти показатели составили 44 и 15% соответственно. У всех пациентов с прогрессирующим заболеванием (3 с фиброзом и 1 с циррозом печени) наблюдались YMDD мутации и более высокий уровень вирусной нагрузки по сравнению с остальными.

В другом плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 185 HBeAg-негативных пациентов, было показано, что у 71% больных, получавших адефовир в течение 96 недель, вирусная нагрузка составила меньше 1000 копий/мл, что сопровождалось уменьшением ИГА на 4,7 балла по сравнению с исходным уровнем. У них также достоверно уменьшился индекс фиброза. Среди лиц получавших плацебо такой уровень вирусной нагрузки отмечался лишь в 8% наблюдений. Эти исследования показывают, что фиброз и даже цирроз являются обратимыми при стойком уменьшении вирусной нагрузки.

Изучение связи между подавлением репликации вируса и осложнениями цирроза печени проводилось в следующем исследовании [9]. В группе из 651 пациента (58% HBeAg-положительные) с гистологически подтвержденным выраженным фиброзом или циррозом печени оценивали эффективность лечения ламивудином в сравнении с плацебо в течение 5 лет. Исследование было завершено через 32

месяца в связи с явным преимуществом ламивудина. Больных, принимавших ламивудин, умерло от осложнений цирроза печени или ГЦК гораздо меньше (7,8 против 17,7%, $p = 0,001$). Прогрессирование цирроза печени (увеличение класса по классификации Чайлд-Пью) реже наступало в группе пациентов, получавших ламивудин (3,4 против 8,8%). В этой группе также снижался риск возникнове-

ния ГЦК (3,9 против 7,4%). В данном исследовании, как и в предыдущих, клинические показатели эффективности были обусловлены влиянием терапии на вирусную нагрузку. Среди лиц с прогрессирующим циррозом печени на фоне приема ламивудина основную массу составили пациенты с YMDD мутацией, то есть вирусная нагрузка которых не контролировалась противовирусной терапией. Так, у пациентов с YMDD мутацией цирроз прогрессировал в 7% наблюдений, если же вирус оставался чувствительным к ламивудину, и вирусная нагрузка контролировалась, цирроз прогрессировал менее чем у 1% пациентов.

Таким образом, из выше представленных данных становится понятным, что основной задачей терапии ХГВ является стойкое подавление репликации вируса в течение длительного времени, так как необходимы годы для регрессии воспалительного процесса в печени и ремоделирования образовавшейся фиброзной ткани. Эта же задача стоит и при лечении цирроза печени, сформировавшегося вследствие ХГВ. Только удержание репликации на как можно более низком уровне удлиняет ремиссию заболевания, предупреждает его прогрессирование и уменьшает осложнения, включая возникновение ГЦК.

Современная стратегия лечения ХГВ предполагает, что основой определения риска осложнений и отдаленных исходов заболевания является вирусная нагрузка, она же является критерием эффективности лечения.

Литература

1. Пивакин В.Т., Маевская М.В. Современные принципы ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В: клиническое значение уровня ви-

русной нагрузки // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 5. – С. 17–24

2. Пивакин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В. Основные рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (2007) по ведению больных: хроническим гепатитом В // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – № 4. – С. 3–10

3. Chen, C.J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. / C. J. Chen, H. I. Yang et al. // JAMA. 2006. Vol. 295. № 1. P. 65-73.

4. Chu, C.J. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. / C.J. Chu, M. Hussain, A.S. Lok // Hepatology. 2002/ Vol. 36. № 6. P. 1408-1415.

5. Chu, C.M. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. / C. M. Chu, S.J. Hung, J. Lin et al. // Am J. Med. 2004. Vol. 116. № 12. P. 829-834.

6. Dienstag, J.L. Histological outcome during long-term Lamivudine therapy. / J. L. Dienstag, R. D. Goldin, E. J. Heathcote et al. // Gastroenterology. 2003. Vol. 124. № 1. P. 105-117.

7. Iloeje, U.H. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. / U.H. Iloeje, H. I. Yang, J. Su et al. // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 3. P. 678-686.

8. Lee, W.M. Hepatitis B virus infection. W. M. Lee // New Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 24. P. 1733-1745.

9. Lian, Y. F. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. / Y.F. Lian, J.J. Sung, W. C. Chow et al. // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 15. P. 1521-1531.

10. McMahon, B, J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. / B. J. McMahon // Semin Liver Dis. 2005. Vol. 25. P. 3-8.

11. Mommeja-Marin, H. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. / H. Mommeja-Marin, E. Mondou, M.R. Blum, F. Rousseau // Hepatology. 2003. Vol. 37. № 6. P. 1309-1319.

12. Yuan, H.J. The relationship between HBV-DNA Levels and cirrhosis complications in Chinese with Chronic hepatitis B. / H. J. Yuan, M. F. Yuen, D. Ka-Ho Wong et al. // J. Viral Hepat. 2005. Vol. 12. № 4. P. 373-379.

13. Yuen, M.F. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. / M. F. Yuen, H.J. Yuan, D. K.Wong et al. // Gut 2005. Vol. 54. № 11. P. 1610-1614.

Значення вірусного навантаження при хронічній HBV-інфекції

О.І. Григоренко

У статті проаналізовані результати епідеміологічних досліджень, які підтверджують, що основним чинником, що визначає результат хронічної інфекції HBV, є вірусне навантаження. Існує пряма залежність між рівнем вірусного навантаження і захворюваністю циррозом печінки і ГЦК. Ризик розвитку ускладнень (виникнення цирозу печінки і ГЦК) при ХГВ мінімальний або відсутній, якщо рівень віремії найнижчий - 300 - 400 копій/мл. Фіброз і навіть цироз печінки є оборотними при стійкому зменшенні вірусного навантаження.

Value of the viral load at a chronic HBV-infection

H. I. Grigorenko

The results of epidemiology researches, which confirm that by a basic factor determining the end of the chronic infection HBV, are analysed in the article, there is the viral loading. There is direct dependence between the level of the viral loading and morbidity by the cirrhosis of liver and HCC. The risk of development of complications (origin of cirrhosis of liver and HCC) at HCC is minimum or is absent, if the level of viral load is most low - 300 - 400 копій/мл. Fibrosis and even cirrhosis of liver are convertible at proof diminishment of the viral loading.