

XVII научно-практический семинар
«Современные достижения диагностики и лечения
хронических вирусных гепатитов»
Москва, 18 декабря 2012

Хронический гепатит В и неактивное
носительство вируса: где граница?

Мамонова Нина Алексеевна

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Научно-консультативный клинико-диагностический Центр



Стадии течения хронической HBV-инфекции



Критерии неактивного носительства ВГВ в практических рекомендациях

EASL

AASLD

2007

- HBeAg-, anti-HBe+
- ДНК ВГВ – низкий или неопределяемый уровень
- АЛТ/АСТ стойко N

- HBsAg+ > 6 мес.
- HBeAg-, anti-HBe+
- ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл
- АЛТ/АСТ стойко N
- Биопсия печени – отсутствие воспаления

2008

- HBeAg-, anti-HBe+
- ДНК ВГВ – низкий или неопределяемый уровень
- АЛТ/АСТ стойко N

- HBsAg+ > 6 мес.
- HBeAg-, anti-HBe+
- ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл
- АЛТ/АСТ стойко N
- Биопсия печени – отсутствие воспаления

2009

- HBeAg-, anti-HBe+
- ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, иногда 2000-20 000 МЕ/мл если АЛТ стойко N
- АЛТ стойко N в течение минимум 1 года

2012

Пациентка К., 67 лет

	2004	Март 2009	Май 2010	Апрель 2011	Июль 2012
HBsAg	+	+		+	
HBeAg anti-HBe		- +			
ДНК ВГВ, МЕ/мл		-	-	880	1780
АЛТ/АСТ	19/17	25/22	21/21	22/19	
УЗИ брюшной полости		N	N	N	N
Эластография печени					
Диагноз	Носитель ВГВ	Гепатит В	Реконвалесцент	Неактивное носительство ВГВ	Неактивное носительство ВГВ
Лечение					

Являлась ли достаточной частота
определения АЛТ у этой
пациентки для соответствия
критериям неактивного
носительства ВГВ?

AASLD 2009: неактивные носители ВГВ, наблюдение

- Уровень АЛТ каждые 3 мес. в течение первого года наблюдения
- Затем каждые 6-12 мес.

Lok and McMahon, Hepatology 2009



Уровни АЛТ и ДНК ВГВ: риск развития ХГВ

АЛТ	<30 МЕ/л ♂ <19 МЕ/л ♀	>30 МЕ/л ♂ >19 МЕ/л ♀
ДНК ВГВ	<20 000 МЕ/мл	>20 000 МЕ/мл
риск развития ХГВ	5%	86%

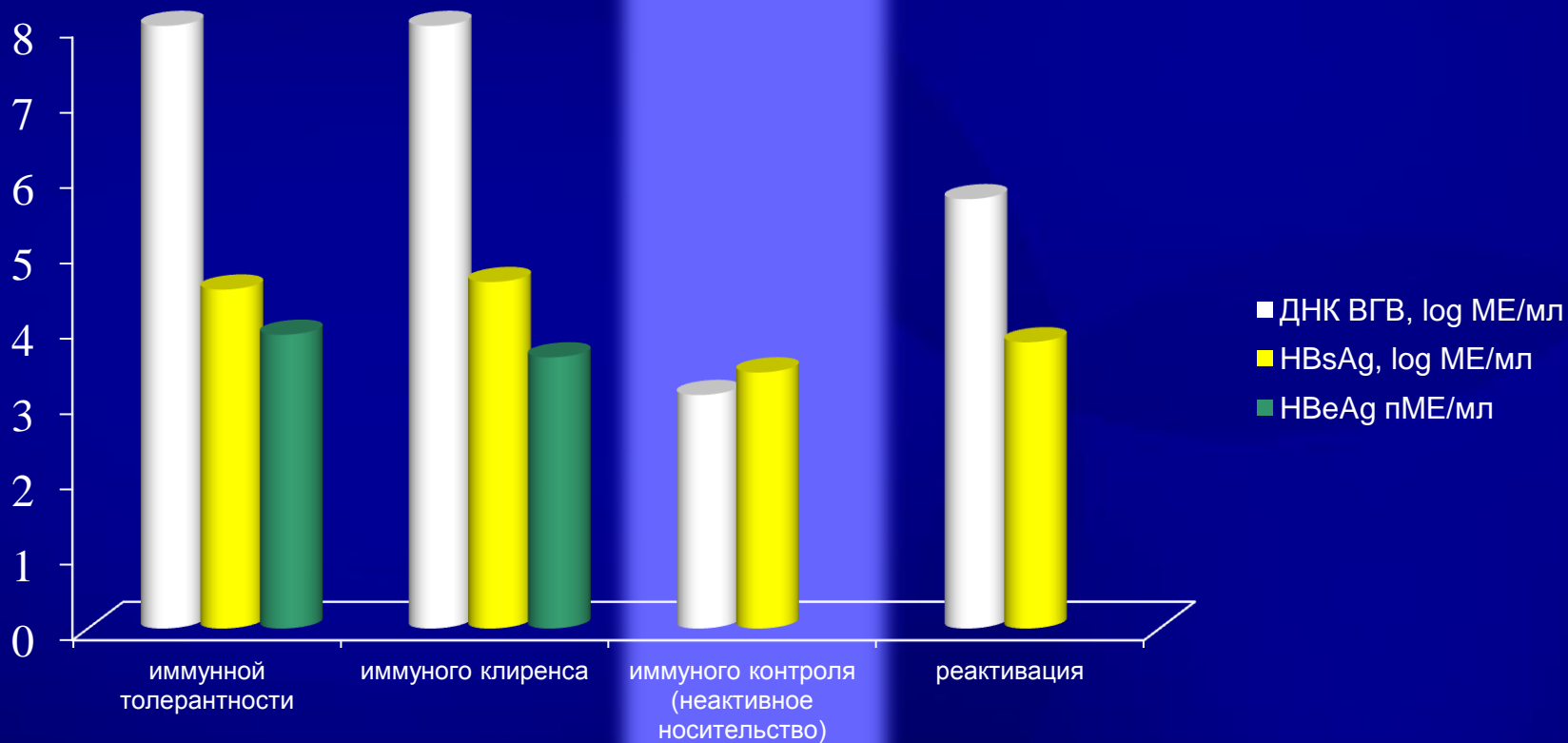
Assy et al, World J gastroenterol 2009

Пациентка К., 67 лет

	2004	Март 2009	Май 2010	Апрель 2011	Июль 2012	Сентябрь 2012
HBsAg	+	+		+		+
HBeAg anti-HBe		- +				- +
ДНК ВГВ, МЕ/мл		-	-	880	1780	3100
АЛТ/АСТ	19/17	25/22	21/21	22/19		31/30
УЗИ брюшной полости		N	N	N	N	N
Эластография печени						
Диагноз	Носитель ВГВ	Гепатит В	Реконвалесцент	Неактивное носительство ВГВ	Неактивное носительство ВГВ	ХГВ, HBeAg- негативный или неактивный носитель ВГВ?
Лечение						

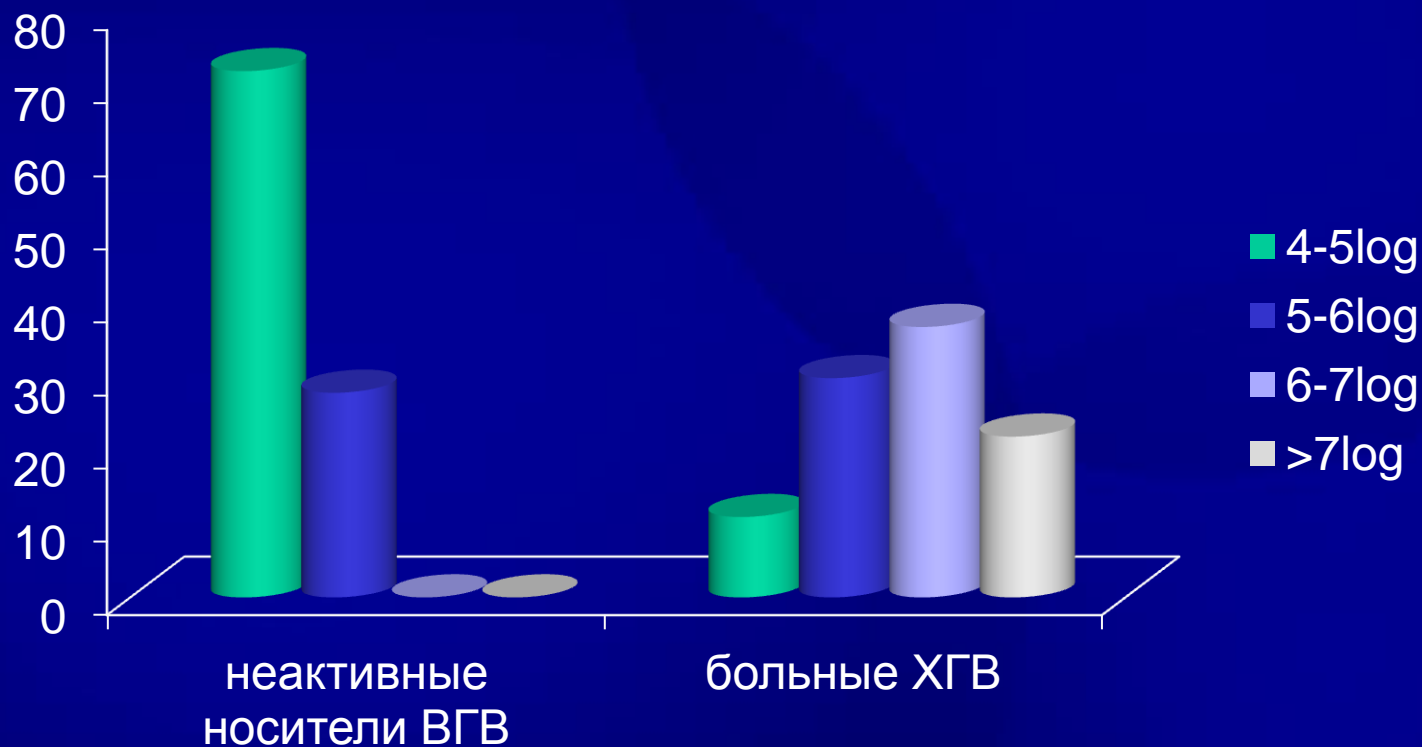
Является ли уровень ДНК ВГВ
этой пациентки условием,
удовлетворяющим критериям
носительства вируса гепатита В?

Самый низкий уровень ДНК и HBsAg выявляется у пациентов в фазе иммунного контроля (неактивного носительства ВГВ)



Nguyen et al. J Hepatol 2009 (A370)

Уровни ДНК ВГВ у неактивных носителей и больных ХГВ



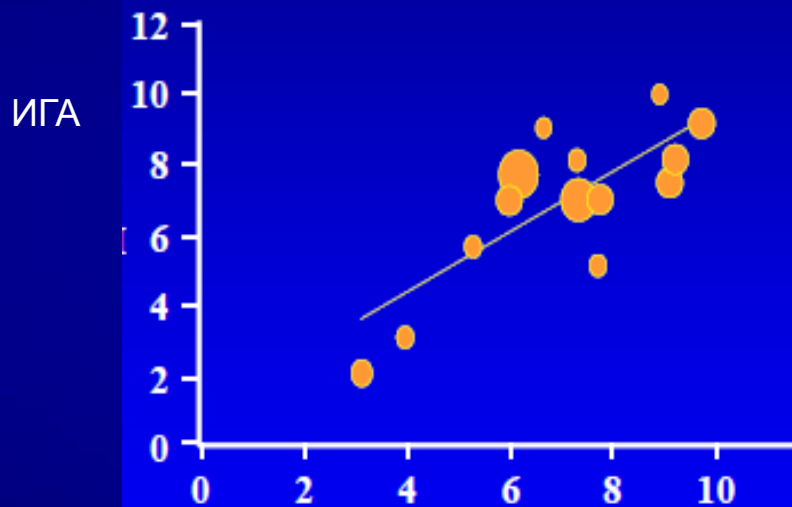
Chu et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010

Факторы, связанные с вероятностью развития ХГВ

Факторы	Соотношение шансов (ДИ 95%)	p
Пол:		<0.0001
Мужчины	1	
Женщины	8.2 (3.4-20.0)	
Уровень ДНК ВГВ:		
4-5 log копий/мл	1	
>5 log копий/мл	21.5 (8.4-55.4)	<0.0001
Генотип ВГВ:		
В		
С		0.34

Взаимосвязь уровня ДНК ВГВ и гистологических изменений

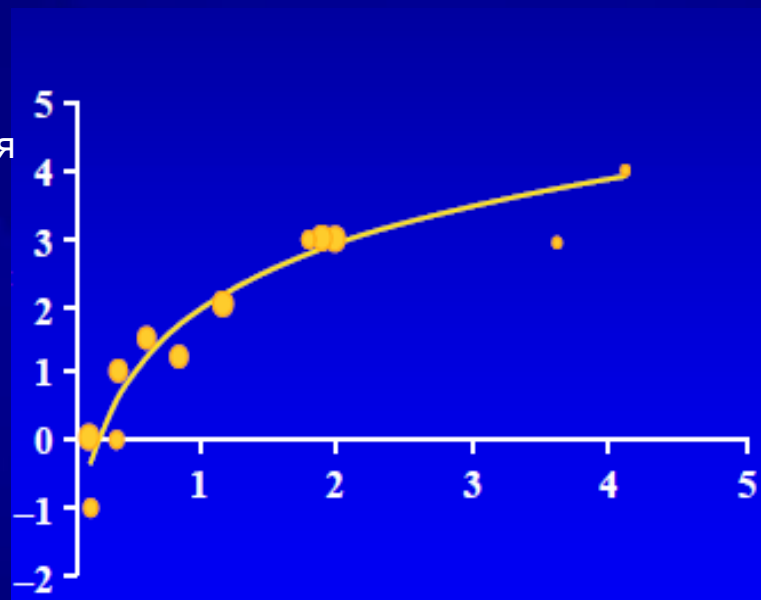
Взаимосвязь ИГА и ДНК ВГВ у не леченных пациентов ($r=0.78$, $p=0.0001$)



ДНК ВГВ, log копий/мл

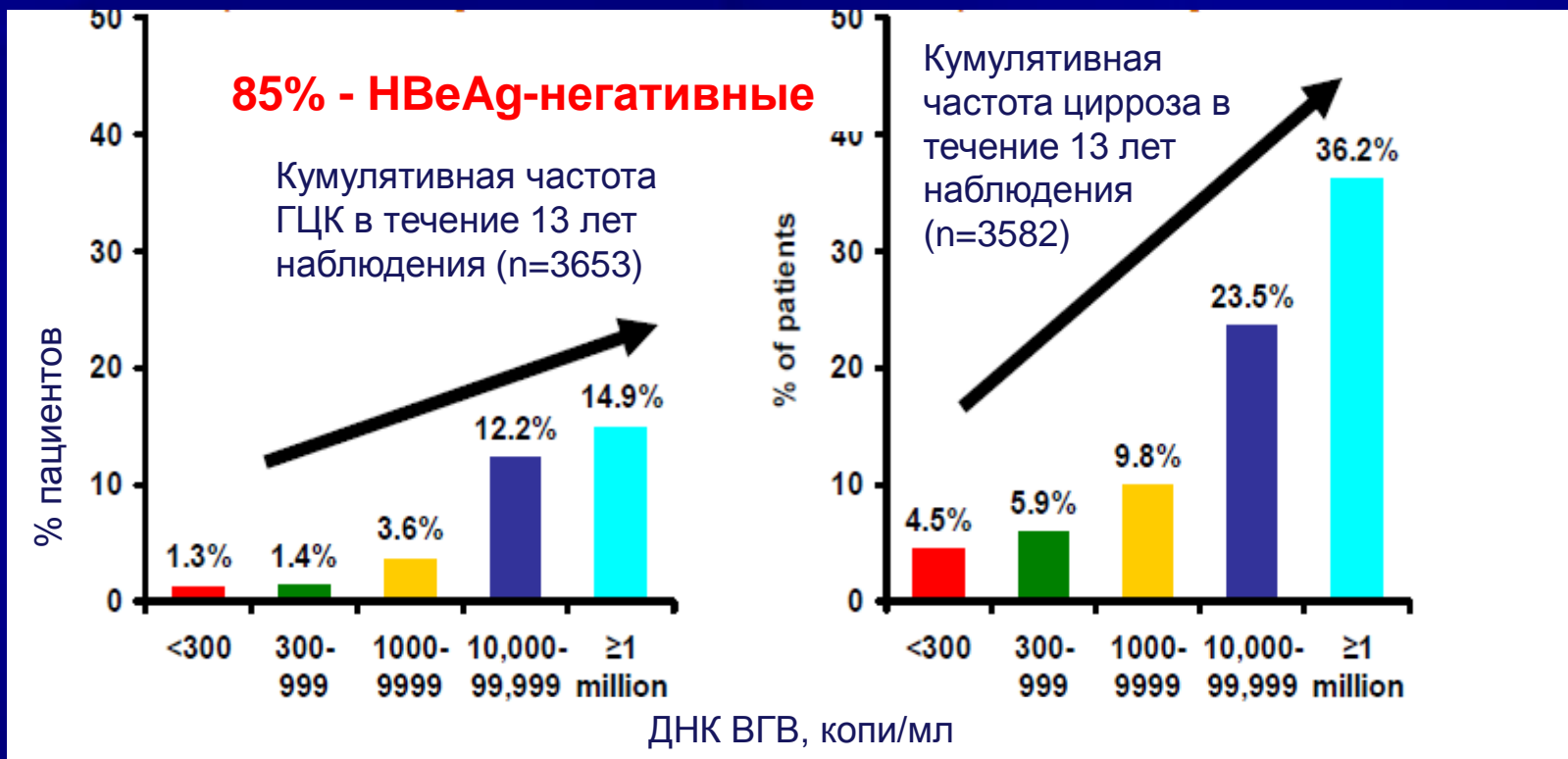
Взаимосвязь ИГА и ДНК ВГВ на лечении ($r=0.96$, $p<3 \times 10^{-6}$)

Медиана улучшения ИГА



Медиана снижения ДНК ВГВ, log копий/мл

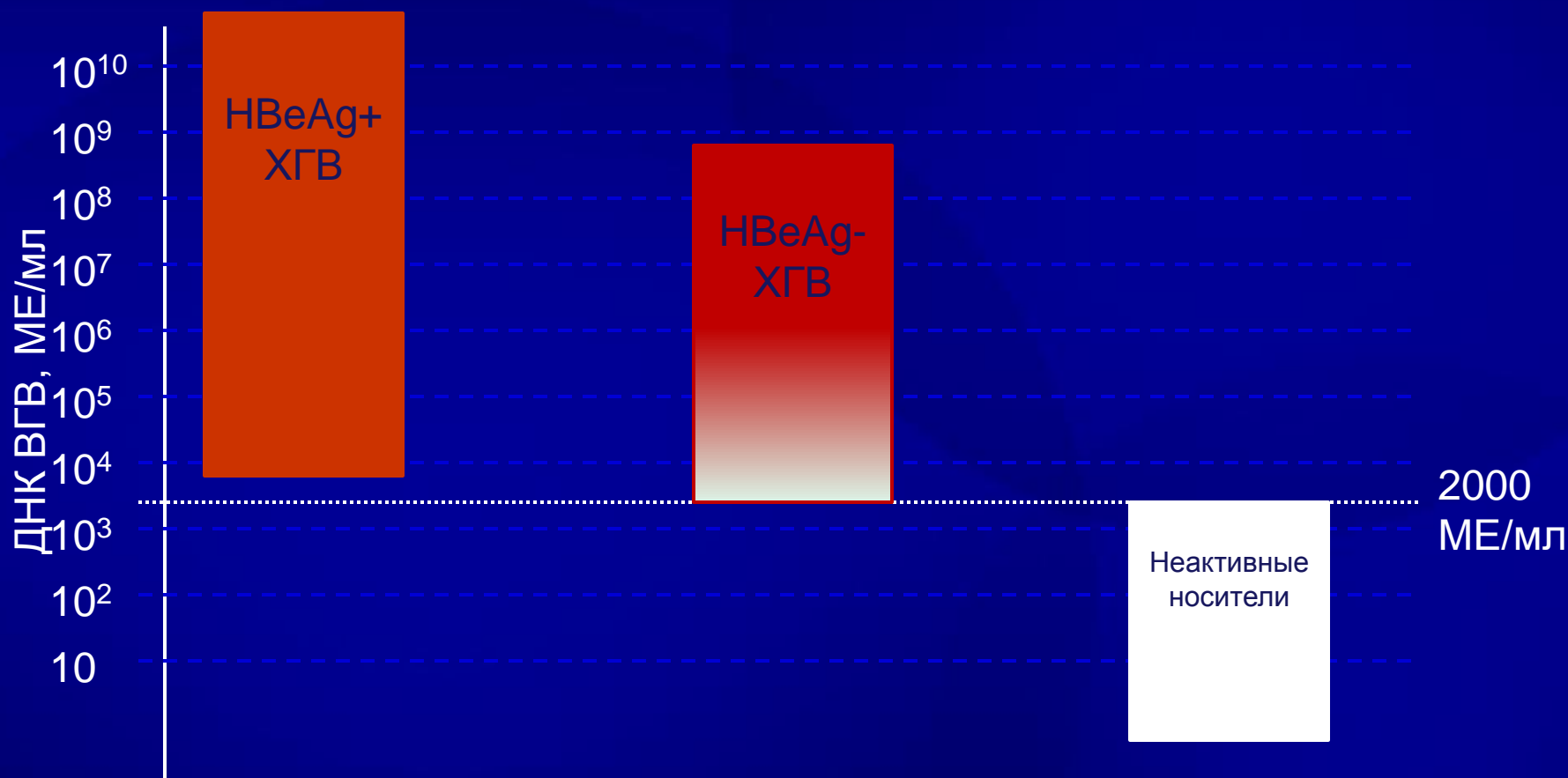
Высокий уровень ДНК ВГВ ассоциирован с риском развития цирроза печени и ГЦК



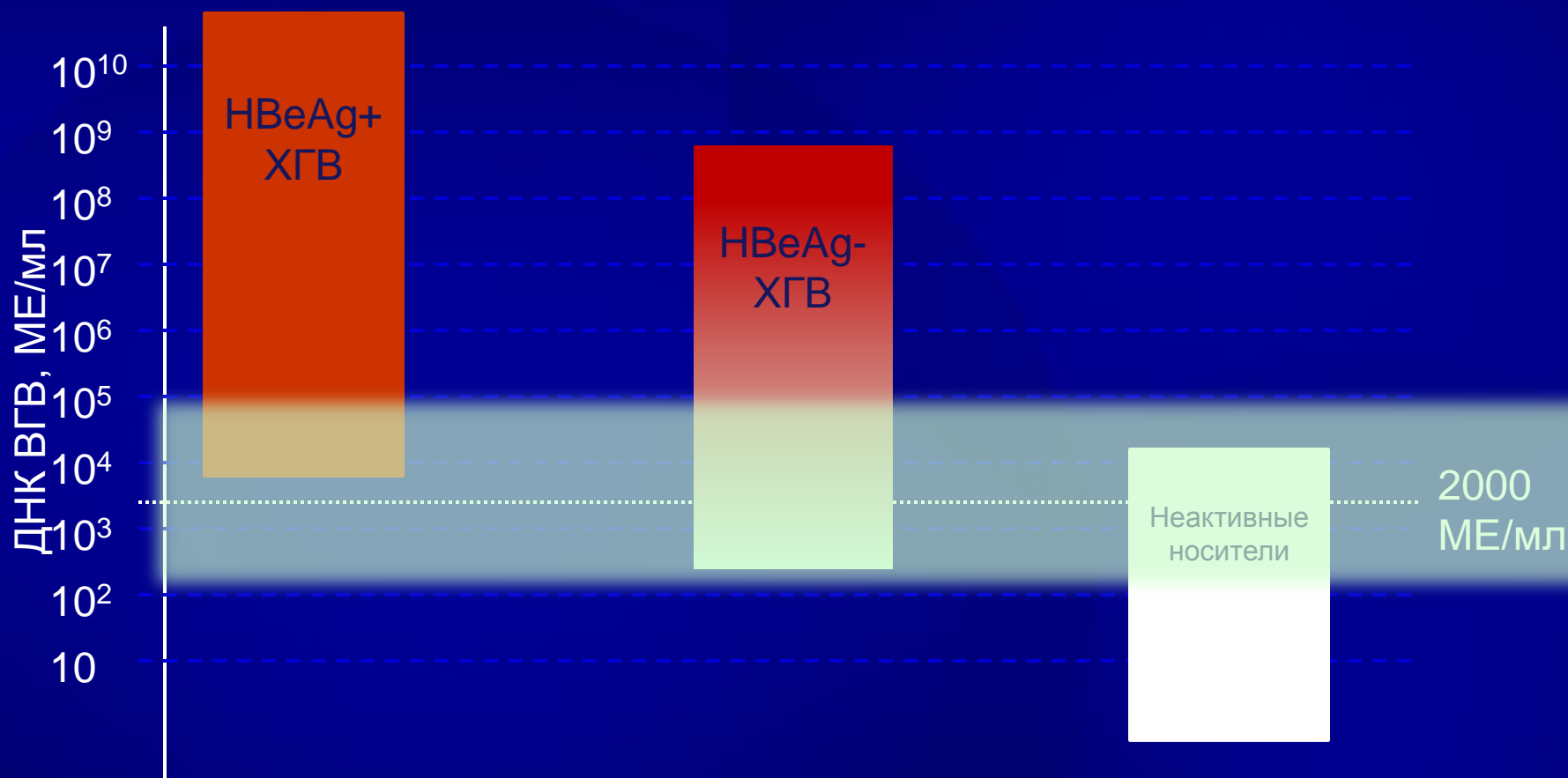
Chen, et al. *JAMA*. 2006;295:65-73

Iloeje, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:678-686

Уровни ДНК ВГВ у инфицированных ВГВ



Уровни ДНК ВГВ у инфицированных ВГВ



Важно:

Уровень ДНК ВГВ может колебаться в значительных пределах

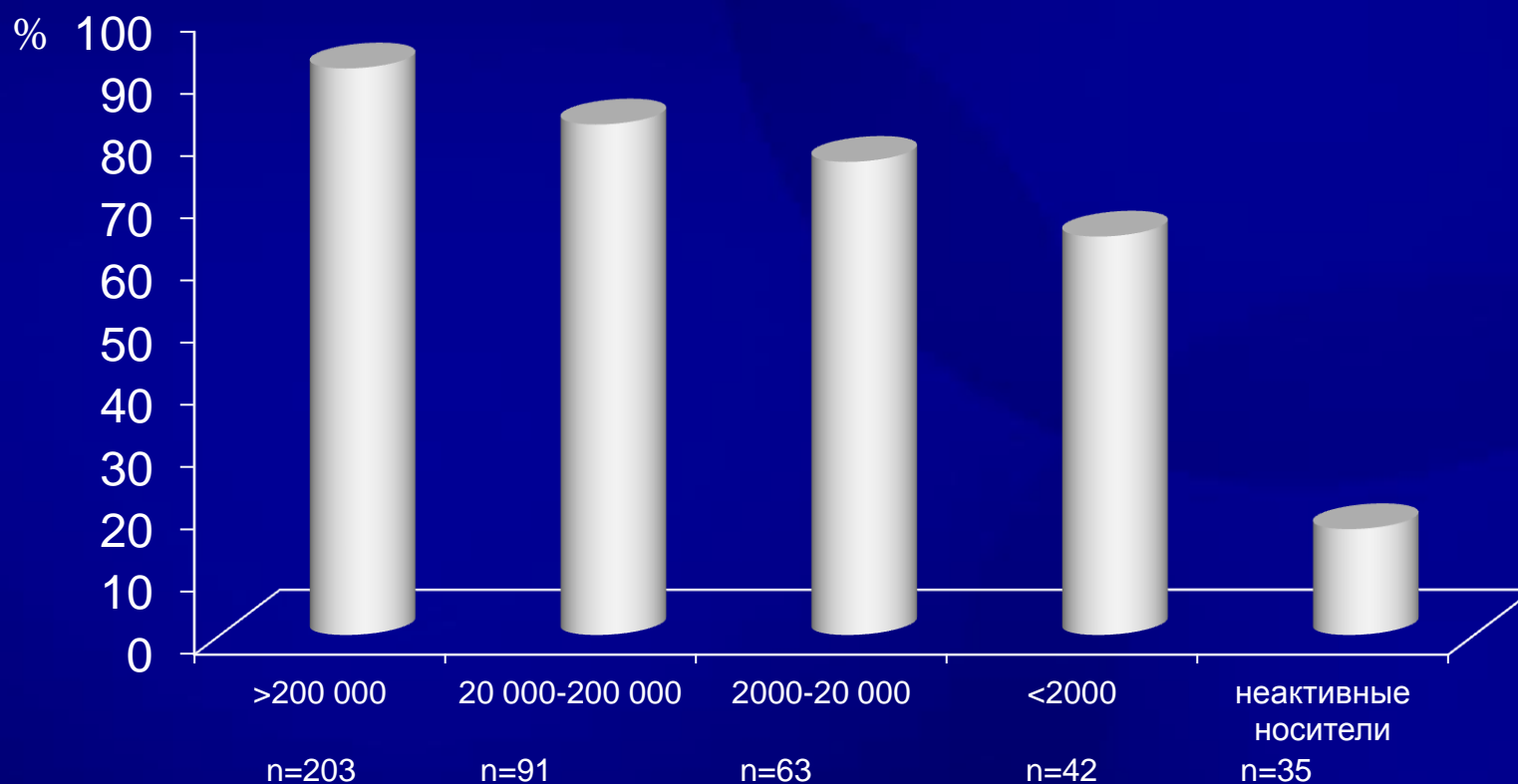
Поэтому единожды выявленные нормальный уровень АЛТ и ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл не исключают вероятность наличия активной инфекции

Повреждение ткани печени у инфицированных ВГВ может быть вследствие не вирусной этиологии

Поэтому повышенный уровень АЛТ и ДНК ВГВ стойко <2000 МЕ/мл не исключают вероятности неактивного носительства ВГВ

Насколько значима оценка
состояния ткани печени для при
определении статуса неактивного
носительства вируса гепатита В?

Вероятность выявления гистологических изменений >F1A1

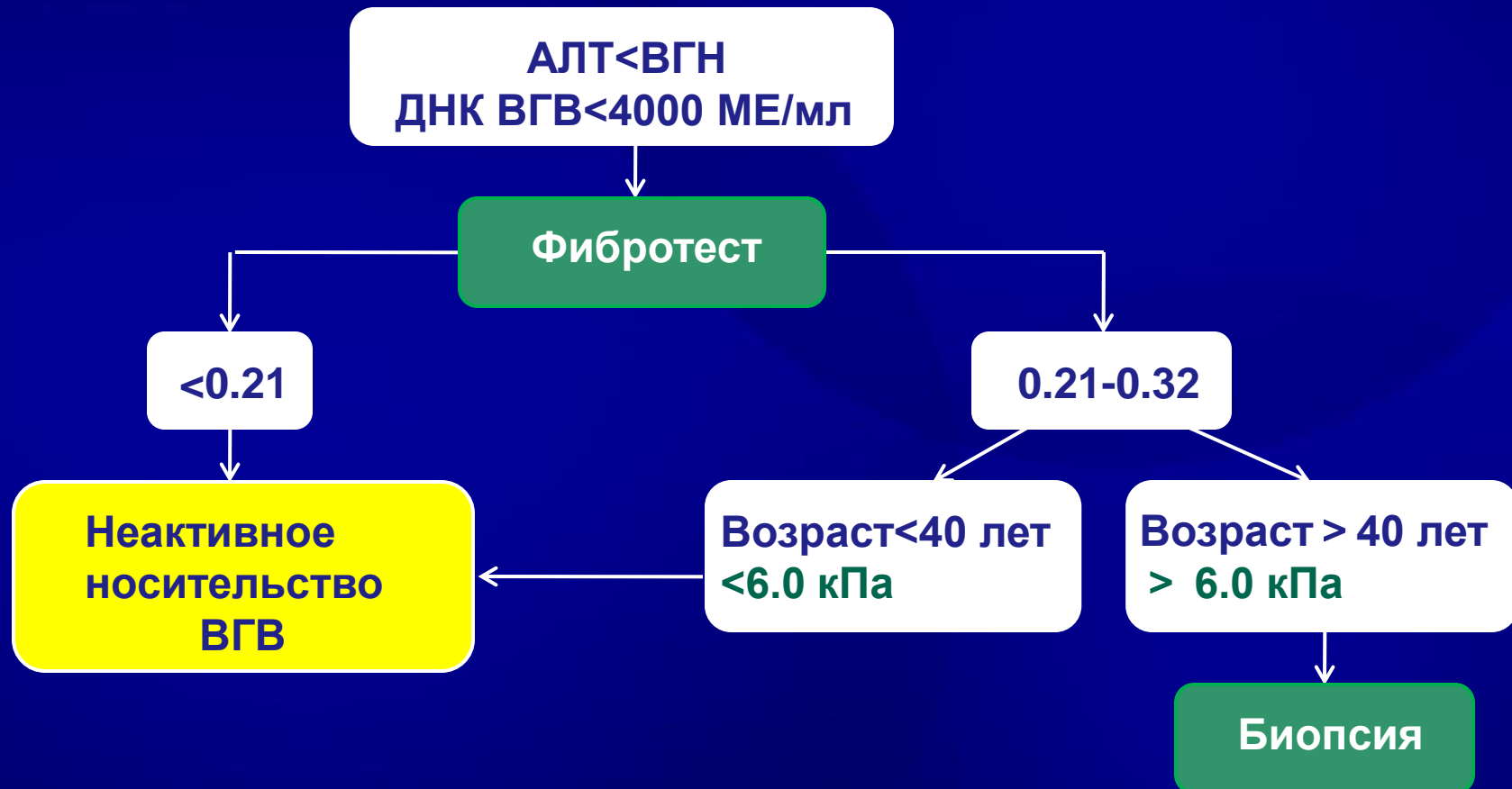


Papatheodoridis et al, Hepatology 2008

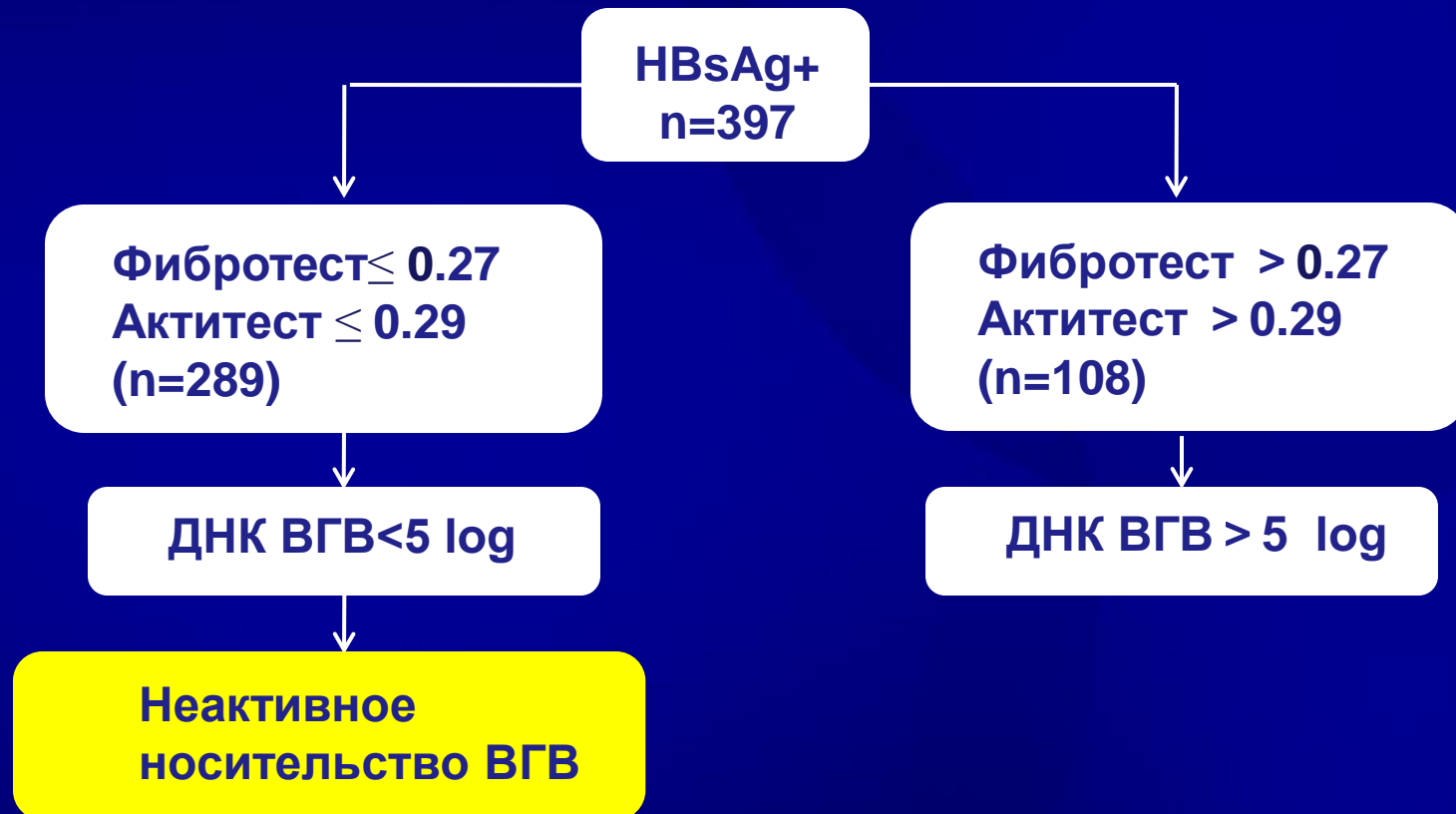
Средние значения эластичности ткани печени у неактивных носителей ВГВ и больных ХГВ (HBeAg-)

Неактивные носители ВГВ	Больные ХГВ (HBeAg-)
4.83 1.2 кПа	8.53 6.0 кПа (p<0.01)

Алгоритм диагностики неактивного носительства ВГВ: фибротест + эластография



Алгоритм диагностики неактивного носительства ВГВ: фибротест + уровень ДНК ВГВ



Poynard et al, PLOSone 2008

Пациентка К., 67 лет

	2004	Март 2009	Май 2010	Апрель 2011	Июль 2012	Сентябрь 2012
HBsAg	+	+		+		+
HBeAg anti-HBe		- +				- +
ДНК ВГВ, МЕ/мл		-	-	880	1780	3100
АЛТ/АСТ	19/17	25/22	21/21	22/19		31/30
УЗИ брюшной полости		N	N	N	N	N
Эластография печени						F3
Диагноз	Носитель ВГВ	Гепатит В	Реконвалесцент	Неактивное носительство ВГВ	Неактивное носительство ВГВ	ХГВ, HBeAg- негативный, F3
Лечение						

Пациентка К., 67 лет

	2004	Март 2009	Май 2010	Апрель 2011	Июль 2012	Сентябрь 2012
HBsAg	+	+		+		+
HBeAg anti-HBe		- +				- +
ДНК ВГВ, МЕ/мл		-	-	880	1780	3100
АЛТ/АСТ	19/17	25/22	21/21	22/19		31/30
УЗИ брюшной полости		N	N	N	N	N
Эластография печени						F3
Диагноз	Носитель ВГВ	Гепатит В	Реконвалесцент	Неактивное носительство ВГВ	Неактивное носительство ВГВ	ХГВ, HBeAg- негативный, F3
Лечение						Аналог нуклеозида

Уровень HBsAg
в диагностике неактивного
носительства ВГВ

Клиническое значение количественного определения HBsAg

Прогноз достижения УВО и элиминации HBsAg в результате лечения ИФН

Может использоваться для определения длительности лечения аналогами нуклеоз(т)идов

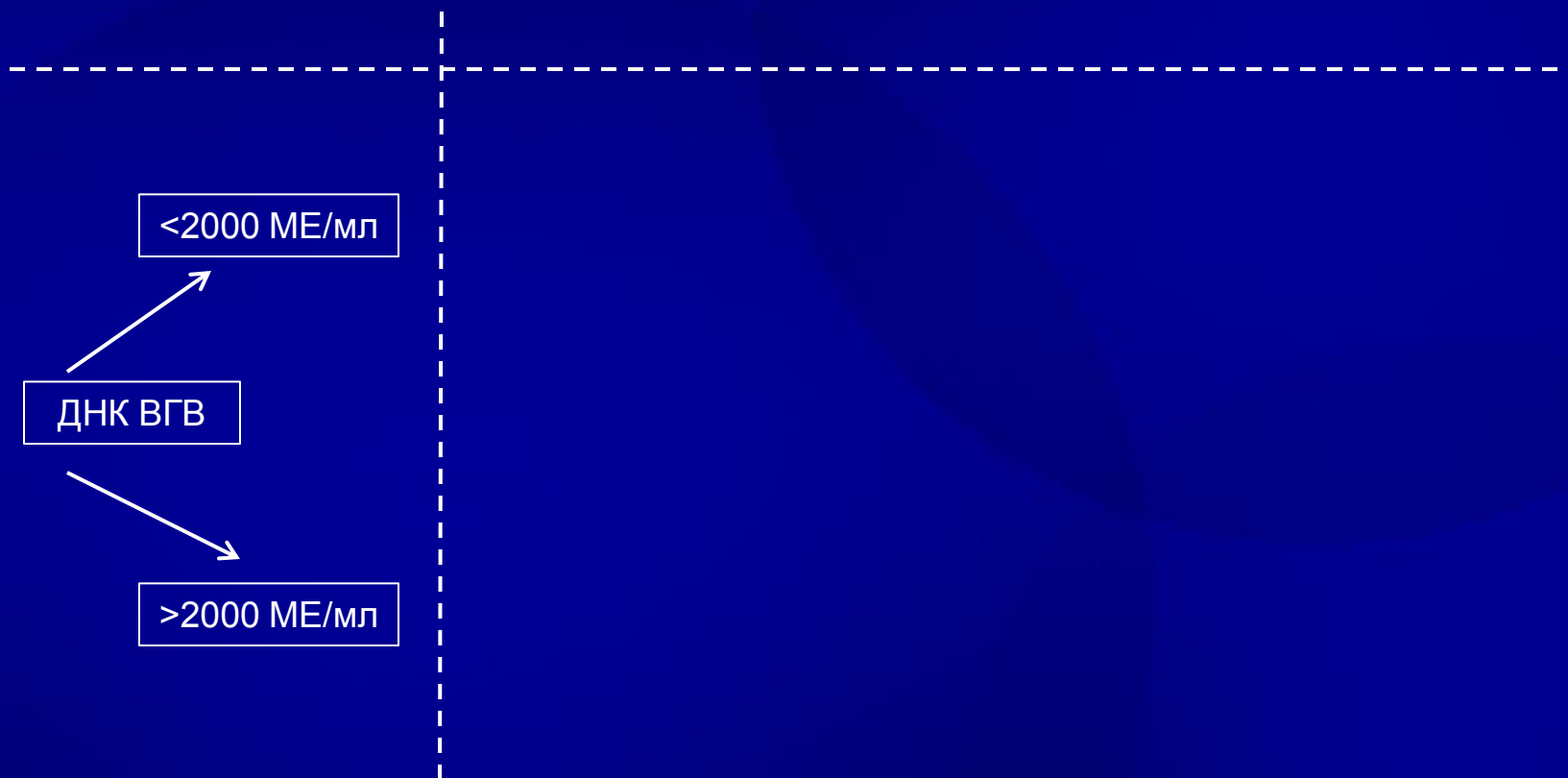
Критерий, позволяющий отличить неактивное носительство ВГВ и ХГВ

Клиренс HBsAg – «идеальный исход» HBV-инфекции

В практических рекомендациях AASLD, EASL, APASL: ключевая роль в естественном течении HBV-инфекции

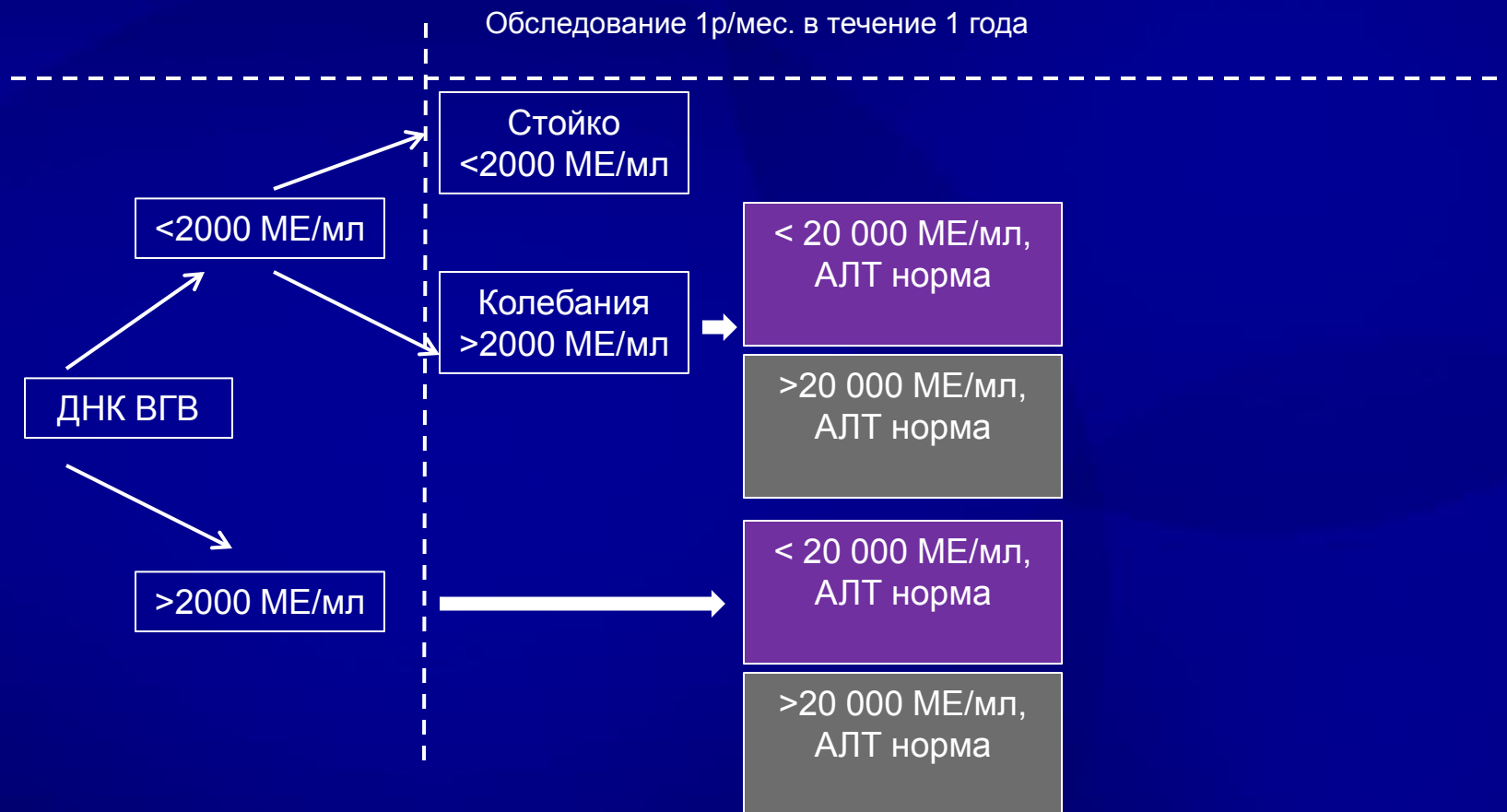
В практических рекомендациях EASL 2012: «...отражает полную ремиссию активности хронического гепатита В и влияет на долгосрочный прогноз»

Выявление неактивных носителей и больных ХГВ по уровню HBsAg (n=209)



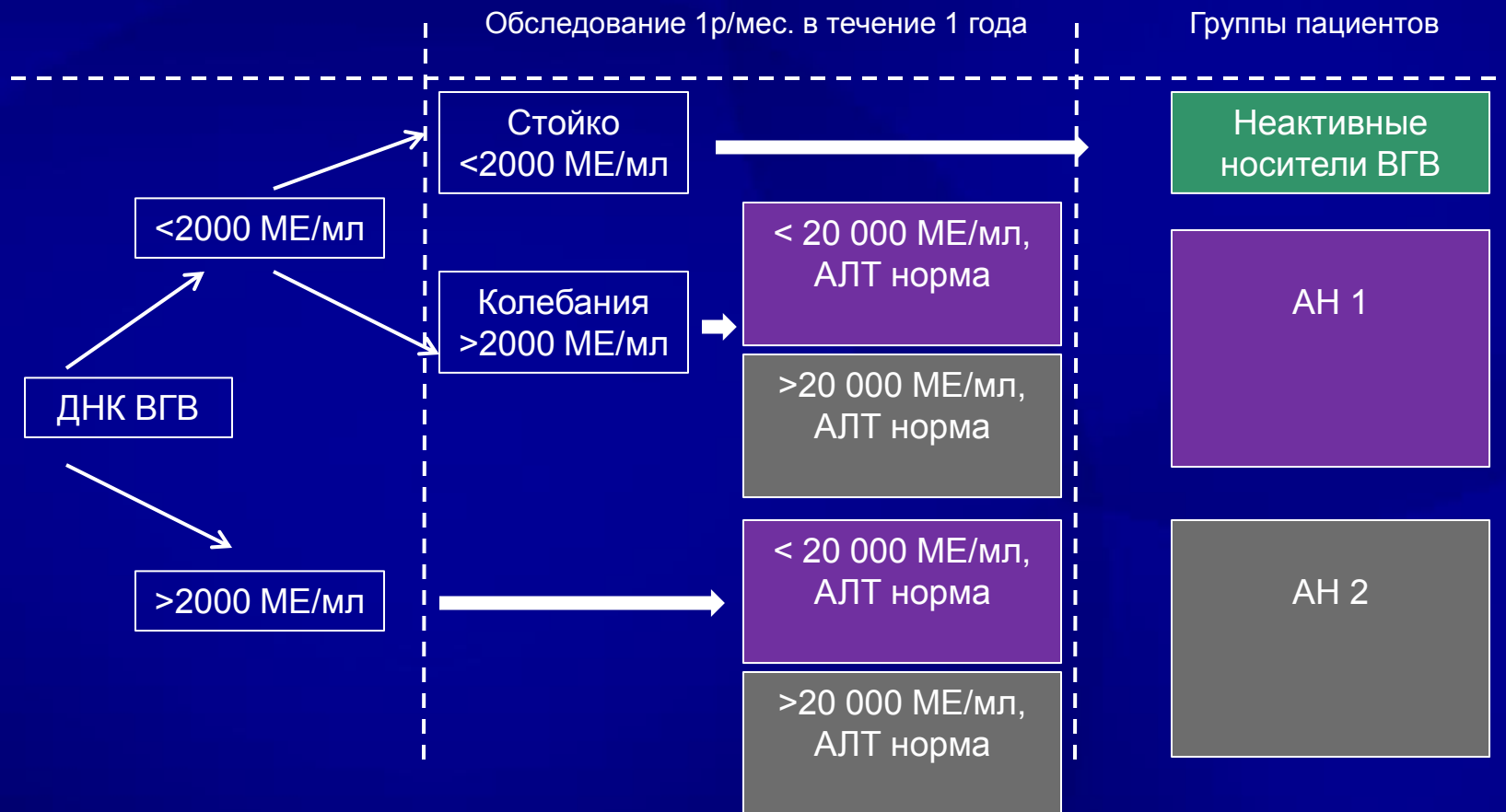
Brunetto MR, AASLD 2009

Выявление неактивных носителей и больных ХГВ по уровню HBsAg (n=209)



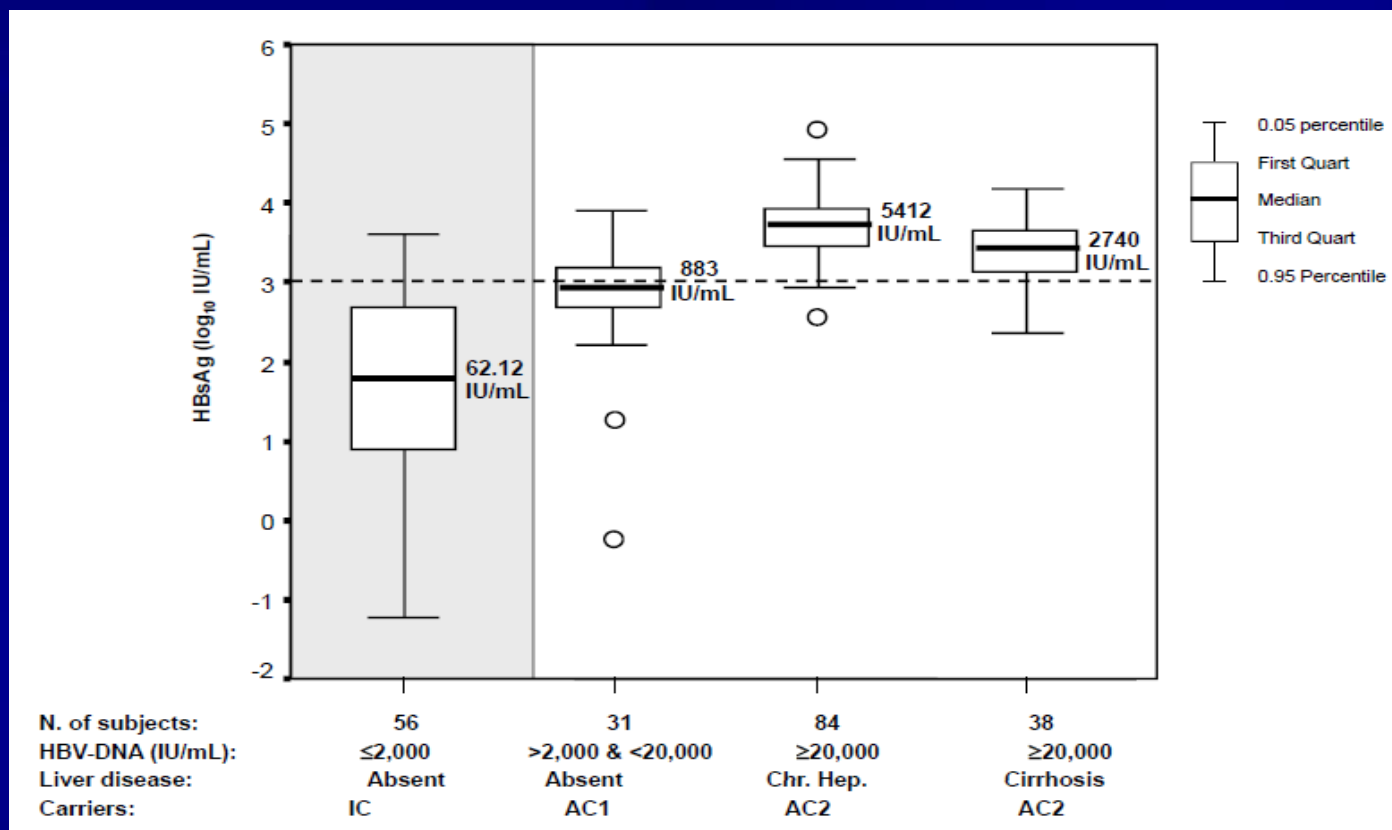
Brunetto MR, AASLD 2009

Выявление неактивных носителей и больных ХГВ по уровню HBsAg (n=209)



Brunetto MR, AASLD 2009

Выявление неактивных носителей и больных ХГВ по уровню HBsAg (n=209)



Brunetto MR, AASLD 2009

Однократное одновременное количественное определение HBsAg и ДНК ВГВ – надежный критерий выявления неактивных носителей ВГВ

	Неактивное носительство ВГВ
HBsAg (колич.) ДНК ВГВ (колич.)	<1000 МЕ/мл + <2000 МЕ/мл
Когорта	209
Чувствительность	91.1%
Специфичность	95.4%
ППЗ	87.9%
ОПЗ	96.7%
Диагностическая точность	94.5%

Уровни ДНК ВГВ и HBsAg в критериях диагностики неактивного носительства ВГВ

ДНК ВГВ МЕ/мл	HBsAg, МЕ/мл					
	<2000			<1000		
	Неакт. НОСИТ.	ХГВ	ППЗ	Неакт. НОСИТ.	ХГВ	ППЗ
<2000	34/75	5/89	87%	27/76	3/89	90%
<1000	33/76	5/89	85%	26/76	3/89	90%
<400	30/76	1/89	97%	29/76	1/89	97%

Martinot-Peignoux M. et al. AASLD 2010, Abst. 1397



Уровень HBsAg в клинической практике

Characteristics	PreS/S Mutant-Infected (n = 14)	WT-Infected (n = 26)	P Value
Age, years, mean (SD)	44.6 (17.5)	41.5 (13)	NS (0.79)
Male sex, n (%)	13 (92)	13 (50)	0.021
ALT, IU/L, mean (SD)	100 (80)	76.2 (60)	NS (0.297)
HBeAg-positivity, n (%)	4 (28.5)	7 (26.9)	NS (0.91)
HBV genotype, n (%)			
Genotype A	1	3	NS (0.912)
Genotype D	11	23	NS (0.913)
HBV DNA, IU/mL, median (range)	3.2 × 10 ⁶ (8.6 × 10 ⁴ -1.8 × 10 ⁸)	2.2 × 10 ⁶ (482-2.4 × 10 ⁸)	NS (0.52)
HBsAg, IU/mL, median (range)	863 (56-6.9 × 10 ³)	3.3 × 10 ³ (200-9.4 × 10 ³)	0.007
Cirrhosis, n (%)	8 (57.1)	5 (19.2)	0.01
CHB, n (%)	6 (42.8)	21 (80.7)	0.037

Заключение

1. Дифференцировать неактивных носителей ВГВ иногда трудно, требуется наблюдение и неоднократное обследование
2. В ходе обследования необходимы данные об уровнях АЛТ, ДНК ВГВ, состоянии ткани печени (биопсия, эластография, фибротесты)
3. Количественное определение HBsAg, вероятно, имеет важное значение для выявления неактивных носителей ВГВ, однако это утверждение требует дальнейшего изучения