

УДК : 616.36 (0.48)

Обзор IV сессии «Дни гепатологии в Крыму», Ялта, 6-7 октября 2006 года

Т. А. Цапьяк

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, стеатогепатит, циррозы печени, перекрестный синдром, противовирусная терапия

6-7 октября в г. Ялте, АР Крым состоялась очередная IV сессия, проведенная в рамках школы последипломного образования врачей, организованная Крымской ассоциацией гастроэнтерологов, кафедрой терапии и семейной медицины факультета последипломного образования Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. В работе сессии приняли участие более 180 врачей разных специальностей (гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, семейные врачи, гематологи, врачи отделений гемодиализа), в том числе и преподаватели высшей школы, главные специалисты различных регионов Украины.

Тематика программы была представлена докладами:

► профессора, руководителя гастроэнтерологического университета Almasio Piero L. (Палермо, Италия);

► профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней №1 Донецкого государственного медицинского университета им. М.-Горького, доктора медицинских

наук Губергриц Н.Б.;

► профессора, заведующей кафедрой терапии и семейной медицины факультета последипломного образования врачей Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского, доктором медицинских наук Кляритской И.Л.;

► профессора, заведующего кафедрой гастроэнтерологии Днепрпетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук Степанова Ю.М.;

► кандидата медицинских наук, заместителя руководителя Центра молекулярной диагностики ФГУ «Центральный НИИ эпидемиологии», Чуланова В.П.(Москва);

► старшего научного сотрудника отделения гастроэнтерологии и ПАГ АМНУ, кандидата медицинских наук Березенко В.С.;

► доцента, заведующего кафедрой инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого Зинчука А.Н.;

► кандидата медицинских наук, ассистента кафедры инфекционных болезней Львовского национального медицинского универ-

ситета им. Данила Галицкого Телегина Д.Е.;

► кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией эпидемиологии сахарного диабета института эндокринологии им. Комисаренко - Халангота Н.В.;

► ассистента кафедры терапии и семейной медицины факультета последипломного образования врачей Крымского медицинского университета им. С. И. Георгиевского - Цапьяк Т.А.

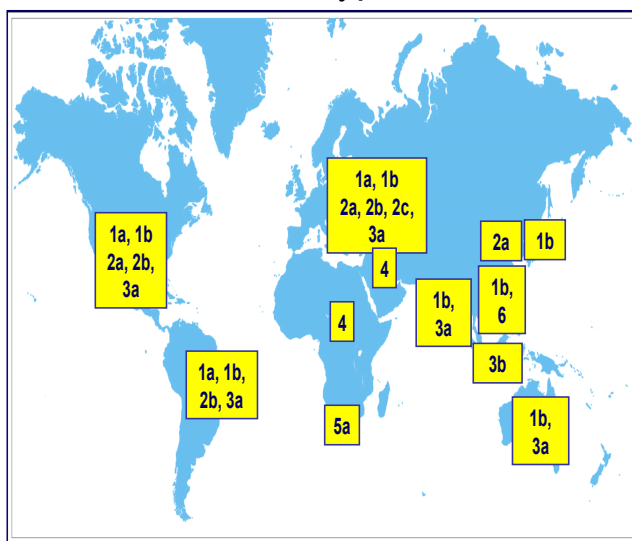
В рамках работы сессии прошла пресс-конференция со средствами массовой информации Украины и Крыма, а также дискуссия по актуальным проблемам гепатологии в режиме вопросов и ответов.

Работу первого дня сессии открыл профессор Пьер Луиджи Алмазио докладом на тему «Пути к идеальной терапии хронического вирусного гепатита С: клинические перспективы и проблемы». В докладе профессора Алмазио отразилось прошлое, настоящее и будущее эпидемиологии, диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С. Стоит отметить, что один из видных ученых-гепатологов Европы увидел понимание и заинтересованность

своих коллег с Украины. Прозвучавшие в докладе цифры по распространенности ХГС в различных странах мира, а также указание на то, что вирус гепатита С остается основной причиной формирования хронических гепатитов и циррозов печени подтверждает актуальность этой проблемы в том числе и в нашей стране. Украина, отмечено в сообщении, как и вся восточная Европа, относится к регионам, где распространенность HCV-инфекции составляет 1-2,4%, где характерно инфицирование 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, и 3a генотипами.

По данным итальянских коллег,

HCV Infection: Worldwide Genotype Distribution



Fang et al. *Clin Liver Dis.* 1997.

среди всех пациентов с выявленными А-НСВ в Италии на долю HCV-RNA позитивных приходится от 54,4 до 84,7%, а наибольшая выявляемость в различных возрастных группах А-НСВ приходится на возраст старше 60 лет. Прогноз изменения эпидемиологической ситуации в отношении HCV-инфекции не утешительный: прирост больных декомпенсированными стадиями цирроза печени в исходе ХГС за десятилет-

ний период (1998-2008г.г.) составил 279%, а вероятность печеночной смерти - 223% за тот же период. Пути передачи этого вируса достаточно хорошо изучены, наиболее актуальными по-прежнему остаются гемотрансфузии, проведенные до 1992года, употребление внутривенных наркотиков и эндоназально - кокаина, пирсинг и татуаж, беспорядочные половые связи, а также проведение гемодиализа. Диагностика хронических заболеваний печени, вызванных вирусом гепатита С, сегодня доступна практически во всех регионах Украины и соответствует тем требованиям о которых говорил в своем докладе профессор

Алмазио. Вместе с тем, достаточно серьезной проблемой внутренних болезней остается проблема внепеченочных проявлений HCV-инфекции, ее своевременной диагностики и выбора тактики лечения. В своем сообщении проф. Алмазио обобщил многолетний собственный опыт и опыт своих европейских коллег по оценке эффективности и безопасности различных схем и режимов

противовирусной терапии и отметил что комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином сегодня является «золотым» стандартом лечения хронического вирусного гепатита С и компенсированных стадий цирроза печени, ассоциированных с HCV-инфекцией. Алгоритмы ведения и лечения таких пациентов, представленные в докладе, существенно не отличаются от уже известных и

апробированных врачами нашей страны. Однако бесспорно интересными представляются перспективы противовирусной терапии, направления которых были подробно освещены в докладе. Это, прежде всего, внедрение в практику ингибиторов протеаз и полимераз, а также вирамида. Но это уже вопросы будущего.

Работы сессии продолжилась докладом профессора Губергриц Н.Б.

«Цирроз печени: от фиброза к портальной гипертензии». В сообщении подробно рассмотрены патоморфологические аспекты формирования и прогрессирования фиброза печени, клиническое и функциональное значение этой патологии печени; патогенез формирования цирроза печени и портальной гипертензии. Особое внимание уделено реальным возможностям проведения антифибротической терапии препаратами с доказанной эффективностью. В докладе приведены результаты гистологической оценки парных биопсий печени больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С до и после проф. Алмазио проведения комбинированной противовирусной терапии ПегИнтерфероном $\alpha 2b$ и рибавирином. На основании этих данных сегодня с уверенностью можно говорить, что с помощью этой терапии замедляется прогрессирование вирусного цирроза печени, уменьшаются проявления портальной гипертензии и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а в некоторых случаях достигается обратное развитие цирроза печени.

Профессор Кляритская И.Л. в докладе «Перекрестный синдром» представила современный взгляд на варианты сочетания аутоиммунных заболеваний печени, гипотезы патогенетических механизмов развития, критерии диагностики и выбор тактики лечения в зависимости от доминирую-

щего клинического варианта. В сообщении обозначены уже апробированные и хорошо известные препараты (урсодезоксихолевая кислота, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды), а также экспериментальные иммуносупрессивные стратегии. Рассмотрена тактика фармакотерапии перекрестного синдрома с учетом терапии резерва в случае неэффективности терапии первой линии различных клинических ситуаций.

Первый день сессии завершился обзором главного гастроэнтероло-

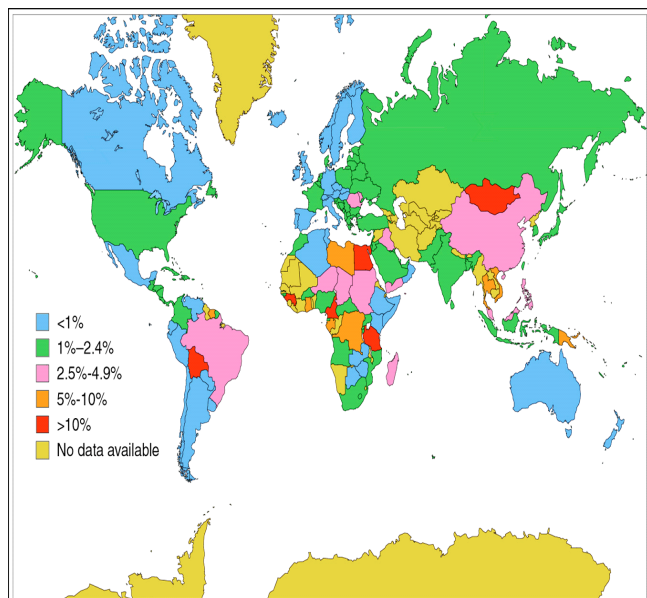
логических обследований лиц по выявлению скрытых форм хронического вирусного гепатита С»; дизайн и промежуточные итоги программы-скрининга, проведенной Крымской ассоциацией гастроэнтерологов по выявлению больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции, а также пятилетний опыт применения комбинированной противовирусной терапии ПегИнтроном и Ребетолом пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени в исходе ХГС. Результатом этой работы

стало излечение 83 (из 86) больных с ХГС с достижением долгосрочного вирусологического ответа и стабилизация течения цирроза печени у 3 (из 3) больных. Для улучшения качества диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов, в 2006 году издан Крымский медицинский формуляр «Хро-

ческой практике, алгоритм диагностического поиска и лабораторного контроля над эффективностью противовирусной терапии были подробно представлены в докладе Чуланова В.П. «Генетическая гетерогенность вирусов гепатита и ее клиническое значение». Проблема, поднятая докладчиком, оказалась столь злободневной, что последовавшие вопросы нарушили регламент работы сессии. В докладе обозначены определения понятий генотип, субтип, квазивид, их клиническое значение и их распространенность в мире. Клиническое значение гетерогенности вирусов тезисно представляется следующим:

- ✓ Фульминантное течение гепатита А более чем в 80% случаев ассоциировано с IВ, IIIА, VII генотипами
- ✓ Частота развитие ГЦК у HBV-инфицированных в возрасте моложе 35 лет выше при инфицировании генотипом В
- ✓ Генотип А HBV вызывает наиболее частую хронизацию инфекции, что в свою очередь повышает риск развития цирроза печени и ГЦК. Вместе с тем пациенты, инфицированные этим генотипом вируса, лучше отвечают на терапию интерферонами
- ✓ Клиническое значение генотипов HDV:
 - генотип II относительно менее патогенен, чем генотип I;
 - генотип III связан с развитием фульминантного гепатита
- ✓ Инфицирование Iб генотипом вируса гепатита С приобретает в 92% случаев хроническое течение и с большей частотой, чем при инфицировании другими генотипами протекает с поражением желчных протоков
- ✓ Выраженность стеатоза печени при HCV-инфекции доминирует при IIIа генотипе
- ✓ Среди факторов, определяющих эффективность противовирусной терапии обозначены 2,3 генотипы HCV минимальный фиброз печени, высокий уро-

HCV Infection: Worldwide Prevalence



WHO. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000.

га МЗ АРК, президента Крымской ассоциации гастроэнтерологов, профессора Кляритской И.Л. «О состоянии проблемы хронических вирусных гепатитов в Крыму». В сообщении доложены законодательная база работы над этой проблемой (Министерства здравоохранения АРК приказ 295 от 22.11.2002г. «Об организации выявления и оказания медицинской помощи больным, страдающим хроническими вирусными гепатитами»; приказ Министерства здравоохранения АРК №135 от 11.05.2006г. «О проведении скри-

нические вирусные гепатиты».

Итогом работы 1-го дня оказалась исключительная возможность общения, обсуждения и обмена опытом между специалистами, объединенными проблемой хронических диффузных заболеваний печени.

Программа второго дня работы сессии была насыщена сообщениями на самые актуальные практические вопросы, ответы на которые ищет врач при каждой встрече с пациентом. Современный взгляд на значение гетерогенности гепатотропных вирусов в клини-

вень РНК, возраст моложе 40 лет, женский пол

Во второй части доклада Чуланова В.П. «Определение вирусной нагрузки как основа алгоритмов диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С» обозначены новые перспективные направления ПВТ и этапы клинических испытаний противовирусных препаратов, лабораторный контроль как фактор предсказуемости эффективности ПВТ и его место в алгоритме лечения хронических вирусных гепатитов В и С, а также значение вирусной нагрузки для прогноза и выбора лечебной тактики в отношении пациентов инфицированных HBV. Важное клиническое значение имеют диагностические критерии хронического вирусного гепатита В:

- ✓ HBsAg выявляется >6 месяцев
- ✓ ДНК HBV в сыворотке >10⁵ копий/мл
- ✓ постоянно и периодически повышенный уровень АЛТ/АСТ
- ✓ гистологические признаки активности гепатита (ИГА >4)

Таким образом, актуальна роль молекулярно-генетических методов в оптимизации алгоритмов лечения хронических вирусных гепатитов В и С:

- определении показаний к противовирусному лечению
- выборе оптимальной тактики лечения
- предсказании эффективности лечения
- оценке устойчивого ответа на лечение.

Работа второго дня сессии продолжилась докладом на тему «Стеатоз печени у больных хроническим вирусным гепатитом С», Зинчук А.Н. В сообщении дано определение понятию стеатоз, обозначены распространенность и факторы, способствующие его развитию у HCV-инфицированных. Представляются интересные особенности вирусного стеатоза:

→ чаще проявляется при 3а генотипе, при котором избыточно синтезируются и накапливаются

неструктурные белки;

→ нарушаются внутриклеточные механизмы захвата и транспорта триглицеридов, снижается синтез холестерина;

→ противовирусная терапия способствует успешной коррекции метаболических расстройств и редукции стеатоза при отсутствии других причин, приводящих к нарушению обмена в гепатоцитах.

В докладе также представлен собственный опыт наблюдения частоты и особенности стеатогепатоза у 38 больных репликативной формой хронического вирусного гепатита С.

Проблема тактики ведения пациентов с ХГС и нормальным уровнем АЛТ поднята в докладе Цапак Т.А.. По мере накопления информации о HCV-инфекции эволюционировало и самое понятие определения этих пациентов и сегодня эта категория больных рассматривается как ВГС - пациенты с нормальным уровнем АЛТ (СНАЛТ). Представленные результаты немногочисленных, но вместе с тем долгосрочных наблюдений естественного течения ХГС позволяет привести следующие аргументы в пользу стратегии «вмешательства»:

- ♦ Уровень АЛТ не является достоверным маркером активности некро-воспалительных изменений и фиброза в печени у HCV-инфицированных.
- ♦ Исходно нормальный уровень АЛТ не является прогностическим фактором.
- ♦ 18-20% ВГС пациентов СНАЛТ имеют существенный фиброз ≥F2 печени и прогрессирующее заболевание, даже при сохранении стойко нормальных уровней АЛТ.
- ♦ 15-20% случаев будут проявляться АЛТ подъемы при длительном наблюдении с существенным ухудшением течения заболевания.
- ♦ Переносимость, частота развития побочных эффектов и достижения УВО ВГС пациентами

СНАЛТ не отличаются от таковых для пациентов с повышенным уровнем сывороточного фермента.

И, наконец, практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, 2004г. обозначили индивидуализированный подход к проведению биопсии печени и противовирусной терапии независимо от уровня АЛТ.

В следующем докладе В.С. Березенко представила клинико-патогенетические и терапевтические аспекты хронического вирусного гепатита С у детей, а также собственный опыт наблюдения и лечения 64 детей с хронической HCV-инфекцией. Отмечено, что доминирующими симптомами в клинике определялись астеновегетативный синдром (77%) и незначительная гепатомегалия (78,4%), вместе с тем у 11% выявлены внепеченочные проявления - реактивный артрит и геморрагический васкулит. В 46,25% случаев наблюдалась минимальная активность ХГС по уровню АЛТ, в 75% ИГА по Knodell составил 1-2 балла, ГИФ по Metavir F₁- F₂ у 58%, F₃ в 25% наблюдений. В докладе представлены особенности метаболизма соединительной ткани у детей с хроническим вирусным гепатитом С, алгоритм ведения и коррекция доз и схем ИФН в зависимости от возраста. Акцентировано внимание докладчика на данные европейских коллег. Указано, что эффективность ИФН-терапии в зависимости от длительности течения ХГС распределяется следующим образом:

до 3-х лет - 63,6%; 3-5 лет -40,1%; 5-10 лет- 11,1%.

Частота стабильной ремиссии через 3-5 лет при проведении монотерапии ИФН у детей составляет 40%, УВО -35%. Тогда как при комбинированной терапии УВО достигает 67%. Отсутствие вирусологического ответа на ИФН-терапию наблюдалось преимущественно у детей с незначительными проявлениями активности по

Сучасна класифікація порушень обміну заліза (сідерозів)



данным морфологического исследования биоптатов печени. Наряду с хорошо известными побочными эффектами ПВТ у взрослых, в 13,2% случаев у детей может наблюдаться задержка роста.

В завершении доклада обозначены пути оптимизации терапии ХГС у детей: модификация доз ИФН, изменение сроков лечения (продолжения лечения до 72 недель при отсутствии РВО), назначение лечения направленного на угнетение фиброгенеза в печени при невозможности проведения ПВТ или ее неэффективности (урсофальк, препараты силимарина, донаторы оксида азота).

В работе школы становится традиционной рубрика «трудный пациент», составляющая особый интерес для практикующих врачей. На 1У сессии в этой рубрике представлен доклад Ю.М.Степанова «Сочетанное поражение печени вирусного и алкогольного генеза». Актуальность выбранной темы подтверждают следующие, представленные в докладе, факты: у лиц, злоупотребляющих алкоголем, маркеры гепатитов В и С выявляются более чем в 50% случаев, а выживаемость больных вирусным циррозом печени при злоупотреблении алкоголем в течение 5 лет составляет 43%. Особен-

ностями смешанной патологии печени вирусного и алкогольного генеза являются синергизм негативного действия, быстрое прогрессирование болезни, повышение активности фиброза и как следствие увеличение частоты формирования цирроза печени и ГЦК, полиорганная недостаточность на фоне хронической алкогольной интоксикации, а также снижение эффективности ПВТ и недостаточная приверженность пациентов к терапии. Интересным представляется влияние алкоголя на прогрессирование HBV и HCV-инфекции и эффективность ПВТ, которое заключается в активации репликации вирусов, росте разнообразных квазивидов HCV и мутаций HBV, увеличении гибели (апоптоза) гепатоцитов, подавлении иммунного ответа хозяина, повышении уровня железа и нарастании стеатоза печени.

Особенностями маркерной диагностики вирусной инфекции у лиц, злоупотребляющих алкоголем, представляются следующие:

- √ выявление HCV RNA при отсутствии А-HCV;
- √ при ВГВ могут определяться анти-HBc в отсутствие маркеров "S"-системы (HBsAg и А-HBs);
- √ низкие концентрации HCV

RNA и HBV DNA (в ряде случаев могут определяться только в тканях печени при отсутствии сывороточных маркеров).

В докладе подробно представлены алгоритмы лечения вирусного и алкогольного повреждения печени на разных стадиях.

Стратегически важными являются следующие выводы:

- у 60% больных ХГС, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается рецидив после ПВТ;
- алкоголь усиливает побочные эффекты ПВТ;
- возможно развитие острого алкогольного гепатита на фоне ПВТ даже при употреблении «безопасных» доз этанола (менее 40г в день);
- необходимость соблюдения полного отказа от приема алкоголя пациентам, инфицированным вирусами гепатитов и/или находящимся на ПВТ.

Второй день работы школы гепатологии продолжил Д.Е.Телегин докладом на тему «Неинвазивные методы оценки гистологической активности и стадии фиброза хронического вирусного гепатита С». Обращает внимание тот факт, что включенная в стандарт обследования больных с ХГС биопсия печени выполняется не чаще чем в 26% случаев. Причинами «непопулярности» этого метода, как указано в докладе, являются наличие противопоказаний и потенциальный риск пункционной биопсии печени, а также вероятность развития побочных эффектов и непосредственно техническая сложность процедуры. Альтернативными неинвазивными методами является использование основных биохимических сывороточных маркеров фиброза (FibroMAX) и метод эластометрии с помощью аппарата «Фиброскан». В сообщении представлено соотношение результатов фибротеста со шкалами

Metavir, Knodell, Ishak. К диагностическим преимуществам сывороточных маркеров FibroMAX относятся возможность оценить по конечному результату стадию фиброза и степень активности, коррелирующими со шкалой Metavir; использовать в педиатрии и у больных с противопоказаниями к биопсии печени, у больных гемодиализа и после трансплантации почки. Отмечена валидность теста у больных с внепеченочными проявлениями, с коинфекцией вирусом гепатита В и ВИЧ, у ВГС-пациентов с нормальным уровнем АЛТ, при портальной гипертензии. Недостатками использования этих тестов являются возможность получения ложно-положительных (при гипербилирубинемии не связанной с хроническим вирусным гепатитом и снижении уровня гаптоглобина вследствие выраженного гемолиза) и ложноотрицательных результатов (при обострении хронических воспалительных заболеваний).

Следующий доклад Д.Е.Телегина на тему «Диагностика и коррекция нарушений обмена железа при хроническом гепатите С». К неблагоприятным прогностическим факторам достижения стойкого вирусологического ответа, отмечено в докладе, наряду с 1-й генотипом вируса гепатита С, высоким уровнем виремии, длительным сроком инфицирования, мужским полом и возрастом пациента старше 40 лет, злоупотребле-

нием алкоголем и синдромом холестаза относится синдром перегрузки железом. В сообщении обозначены современная классификация сидерозов, морфологическая характеристика, патогенез гемохроматоза и поздней кожной порфирии, принципы терапии и вероятность регресса этих патологических состояний после проведения комбинированной ПВТ.

Заострить внимание хотелось бы на опорных симптомах гемохроматоза: гиперпигментация кожи, выпадение волос на теле, гинекомастия, нарушение репродуктивной функции, снижение либидо и потенции, атрофия яичек, аменорея, гепато- и спленомегалия, асцит и желтуха, поражение поджелудочной железы с развитием внешне- и внутрисекреторной недостаточности, поражение сердца и суставов, астеновегетативный синдром.

В завершении работы сессии «Дни гепатологии в Крыму» затронута одна из наиболее актуальных тем коррекции побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии - «ИФН α -зависимые заболевания щитовидной железы: патофизиология, эпидемиология, клинические аспекты», Халангот Н.Д.. В патогенезе развития этих патологических состояний препараты интерферона имеют прямой угнетающий эффект на синтез и экскрецию тиреоидных гормонов. Вероятность развития тиреотоксикоза

у больных, получающих ПВТ, составляет 3%, гипотиреоза -19%, чаще у женщин. В докладе подробно представлена тактика врача при выявлении тиреоидной патологии на фоне ПВТ. Стратегическими выводами для практического врача должны быть следующие:

- перед назначением препаратов интерферона необходимо исследовать уровень ТТГ, FT $_4$, Tg Ab, ТРО Ab, а также провести сонографию щитовидной железы для диагностики уже имеющейся патологии;

- уже имеющаяся патология щитовидной железы не является противопоказанием для лечения больных с ВГС;

- препараты интерферона должны назначаться после коррекции дисфункции щитовидной железы

Огляд IV сесії «Дні гепатології в Криму» Ялта, 6-7 жовтня 2006 року

Цапак Т. А.

У статті представлені тези доповідей на черговій IV сесії «Дні гепатології в Криму», проведеної у рамках школи післядипломної освіти лікарів, яка була організована Кримською асоціацією гастроентерологів, кафедрою терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Кримського державного університету ім. С. І. Георгієвського. Питання, розглянуті на сесії, були присвячені сучасним проблемам хронічних дифузних захворювань печінки і перспективним напрямкам їх рішень.

Review of the IV session «The days of hepatology in the Crimea» Yalta, 6-7 October, 2006

T.A. Tsapyak

There are the theses of the reports of the IV session «The days of hepatology in the Crimea» in this article. This session was held within the doctor's postgraduate education. It was organized by the Crimean association of gastroenterologists, the Department of Therapy and Family medicine of Department postgraduate education of the Crimea Medical University. The questions, which were discussing during this session, were devoted to the modern problems chronic diffuse liver diseases and perspective directions of their decisions.