

УДК: 616.36 (061) (477.75)

## Обзор международной конференции «Дни гепатологии в Крыму», 5-6 октября 2007г., г. Евпатория

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк

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

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, ПЦР в реальном времени, противовирусная терапия, предикторы устойчивого вирусологического ответа, алкогольная болезнь печени

5-6 октября в г. Евпатории (Автономная республика Крым) состоялась международная конференция, 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. Пятая конференция в рамках Крымских встреч собрала участников из разных стран (Армении, Азербайджана, Белоруссии, Испании, Казахстана, Литвы, Молдовы, России, Узбекистана, Украины), объединив их одной проблемой - проблемой диагностики и лечения хронических диффузных заболеваний печени. В работе сессии приняли участие более 250 врачей разных специальностей (гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, семейные врачи, гематологи, врачи отделений гемодиализа), в том числе и преподаватели высшей школы, главные специалисты различных регионов Украины. Основным лейтмотивом рассматриваемых на конференции вопросов - предсказуемость противовирусной

терапии хронических вирусных гепатитов. Тематика программы была представлена докладами на современные, уже решенные и еще обсуждаемые, проблемы гепатологии, предусматривала возможность работы в режиме вопросов и ответов, общения коллег из разных стран, обмена достигнутым опытом и перспективами на будущее.

В первый день работы конференции участники услышали доклады зарубежных гостей.

Профессор Арвидас Амброзаитис (г.Вильнюс, Литва) осветил в своем выступлении проблему лечения хронического вирусного гепатита С в Литве: от истории к достижениям. Интересными представляются эпидемиологические данные: за период 1998-2006 г.г. выявлено 1097 пациентов с HCV-инфекцией, в структуре которых доминируют пациенты с 1 генотипом (61,8%). При этом в 2006г. выявлено 850 новых случаев хронического гепатита С, из них 370 пациентов прошли курс комбинированной противовирусной терапии. Многолетний опыт

своей программой, а также принятием Литовского консенсуса по диагностике и лечению больных хроническими вирусными гепатитами. Основные положения этого Консенсуса отражают современную стратегию ведения этой категории больных в Европе и США.

Эстафету обсуждения актуальных вопросов гепатологии - диагностики вирусных гепатитов принял В.П.Чуланов (г. Москва, Россия). Конечно, молекулярная диагностика вирусных гепатитов вызвала «активный» интерес у аудитории, потому что значение этих методов сегодня трудно переоценить. ПЦР в реальном времени - это возможность раннего выявления вирусного поражения печени и мутантных штаммов вирусов, верификация скрытых форм инфицирования, идентификация ведущего антигена при сочетанных формах вирусных гепатитов, прогноз течения и исходов заболевания, определение показаний к противовирусной терапии и выбор оптимальной тактики лечения, мониторинг эффективности и оценка устойчивости ответа на лечение. Вопросы к докладчику отражали не только академический интерес к проблеме, но и практическую значимость этих методов.

Полученные результаты контролируемых международных исследований изменяют каноны противовирусной терапии. Какими представляются сегодня этапы пути к излечению от вирусного гепатита С - об этом по-

Табл. 1

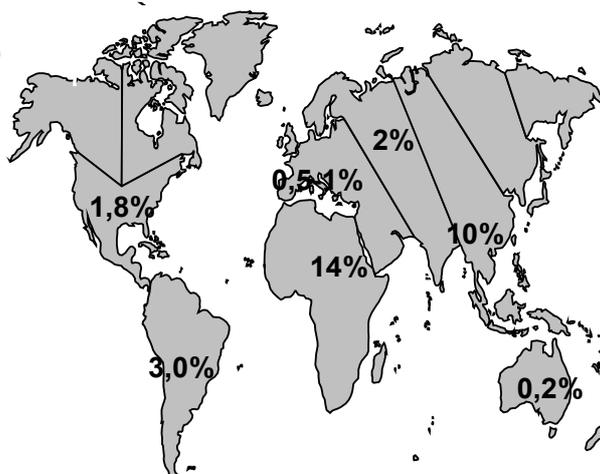
**Каноны противовирусной терапии хронического гепатита С - 2007**

Этапы пути к излечению хронического гепатита С при инфицировании 1 генотипом HCV	
Неделя 0	Исходно
Неделя 4	Быстрый вирусологический ответ
Неделя 12	Ранний вирусологический ответ
Неделя 24	Медленный вирусологический ответ
Неделя 48	Непосредственный вирусологический ответ
Неделя 72	Стойкий вирусологический ответ

## Распространенность HCV в мире

Инфицировано  
HCV

2-3% общей  
популяции



170-200 млн инфицировано во всем мире

дробно изложил в своем докладе независимо от массы тела.

Э.З.Бурневич (г. Москва, Россия).

Прежде всего, изменилось определение понятия «низкая вирусная нагрузка», оценка этого показателя принципиально изменяет прогноз вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа. Таким пороговым значением сегодня является 400тыс. МЕ/мл. Соответственно, если в популяции пациентов инфицированных 1 генотипом вирусом гепатита С при комбинированной противовирусной терапии ПегИнтроном (1,5 мкг/кг/нед) + Ребетолом (>10,6 мг/кг/сут) устойчивый вирусологический ответ формируется в 48% случаев, то в группе пациентов с низкой вирусной нагрузкой он составляет 71%. Введено новое стратегическое понятие в оценке предсказуемости противовирусной терапии - «полный и неполный ранний вирусологический ответ». В докладе приведены данные 6 проспективных рандомизированных исследований с участием 864 пациентов с 1 генотипом вируса гепатита С, которым проводилась комбинированная противовирусная терапия ПегИнтроном 1,5мг/кг/нед и Ребетолом 800-1400 мг/сут. либо Пегасисом 180 мкг/нед и Коpegусом 1000-1200мг/сут. В результате анализа установлено, что в группе пациентов, получавших терапию пегилированным интерфероном дозированным по массе тела (ПегИнтроном) непосредственный вирусологический ответ достигался в 60% случаев и стойкий - в 49% против 52% и 36% соответственно в группе пациентов, получавших фиксированную дозу пегилированного интерферона (Пегасиса)

Каждый постулат сформированной стратегии противовирусной терапии-2007 был основан на данных контролируемых исследований и представляется следующим:

✓ Коррекция отрицательных прогностических факторов ответа на противовирусную терапию со стороны больного («хозяина»)

✓ Комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном-а и рибавирином

✓ Дозирование препаратов исходя из массы тела больного

✓ Обеспечение приверженности терапии

✓ Профилактика и коррекция нежелательных явлений

✓ Стандартизованная продолжительность терапии

✓ Вирусологический мониторинг противовирусной терапии

✓ Тематикой мастер-класса явилось рассмотрение вопросов распространения HBV- и HCV-инфекции у онкогематологических больных, доклад представила профессор Казинян А.Л. (г. Ереван, Армения). Пациенты, страдающие злокачественными заболеваниями крови, являются группой риска инфицированности гепато-

тропными парентеральными вирусами с высокой частотой формирования хронических форм, т.к. получают иммуносупрессивную и химиотерапию препаратами, большинство из которых обладают гепатотоксическим действием. Причиной распространенной инфицированности этой группы пациентов являются мультитрансфузии препаратов крови. Особого внимания требует и тот факт, что более чем у 50% пациентов после инфицирования сохраняется нормальный уровень АЛТ и 30-50% больных имеют ложноотрицательные показатели анализа крови на маркеры вирусных гепатитов. В связи с этим, актуальным представляется выявление HBV- и HCV-инфекции методом ПЦР.

С особым интересом участники конференции ознакомились с докладом Э.З.Бурневича (г. Москва, Россия) - «Клиническая характеристика больных с рецидивом хронического гепатита С и не ответивших на лечение». Еще раз расставлены акценты в оценке факторов прогноза противовирусной терапии, в которых немаловажное значение имеют факторы лечения:

✓ Схема противовирусной терапии

✓ Стратегия противовирусной терапии (фиксированные или подобранные по массе тела дозы противовирусных препаратов)

✓ Продолжительность лечения

✓ Приверженность больного к лечению (профилактика и коррекция нежелательных явлений противовирусной терапии)

Одним из основных правил проведения противовирусной терапии является дозирование препаратов по массе тела. Первичная резистентность после противовирусной терапии определяется рецидивом после предыдущего курса монотерапии ИФН-а или отсутствием ответа на нее, рецидивом после предыдущего курса комбинированной терапии ИФН-а и рибавирином или отсутствием ответа на него, рецидивом после предыдущего курса комбинированной терапии Пег-ИФН-а и рибавирином или отсутствием ответа на него, а также отсутствием ответа на Пег-ИФН-а и рибавирин у больных циррозом печени. Тактика ведения этих пациентов регламентирована результатами исследований HALT-C, NYC, EPIC<sup>3</sup>, RENEW, TARGET, COPI-

ЛОТ, а также применением консенсус-интерферона и рибавирина (исследование DIRECT). Практические рекомендации сводятся к использованию пегилированного интерферона и рибавирина в случае предыдущего использования рекомбинантного интерферона, в остальных случаях превентивной резистентности к ПВТ необходимы повторная терапия Пег-ИФН-а и рибавирином со сменой стратегии лечения либо длительная низкодозовая поддерживающая монотерапия Пег-ИФН-а.

Работу первого дня конференции завершил доклад профессора Х.Эстебана (г. Барселона, Испания). Этапы противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С и их значимость в предсказуемости вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа, представленные в выступлении, отражают мировые тенденции развития гепатологии. 4-я, 12-я, 24-я, 48-я и 72-я недели комбинированной противовирусной терапии – временные точки мониторинга противовирусной терапии. Обращает внимание, что понятие предсказуемости распространяется только на терапию пегилированным интерфероном альфа-2в и рибавирином, в том числе на заседании EASL-2007 представлена математическая модель расчета вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа для этих пациентов. Наличие отрицательного качественного анализа крови методом ПЦР на 4-й неделе терапии у больных с низкой вирусной нагрузкой определяет практически 100% вероятность достижения устойчивого вирусологического отве-

та и позволяет сократить сроки проведения ПВТ. По результатам контролируемых международных исследований предлагается применить стоп-правило для пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию и не достигших раннего вирусологического ответа. Эти пациенты переходят в группу неответчиков и дальнейшая тактика противовирусной терапии должна быть пересмотрена. И, наконец, перспективы противовирусной терапии пациентов с хронической HCV-инфекцией за внедрением в клиническую практику препаратов полимеразных и протеазных ингибиторов, изучение безопасности и эффективности которых находится на стадии клинической апробации.

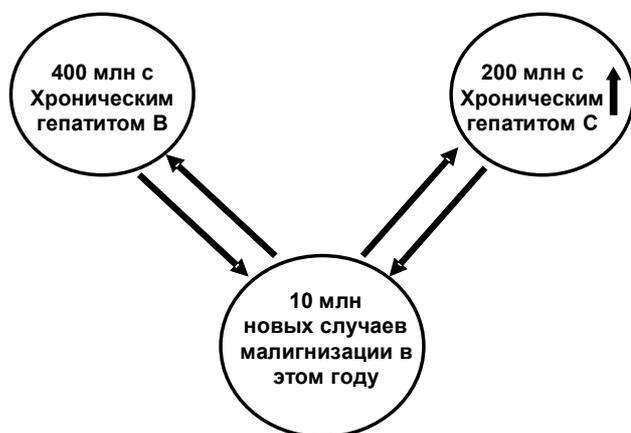
Второй день конференции открыл докладом «Печеночная энцефалопатия и возможности коррекции метаболических нарушений» д.м.н., Дуда А.К. (г. Киев, Украина). Особое внимание уделено портосистемной энцефалопатии как наиболее распространенному клиническому типу при хронических заболеваниях печени. В ее основе лежит механизм портосистемного шунтирования крови, повышенная проницаемость кишечного барьера, нарушение детоксикационной функции печени. В докладе были подробно рассмотрены стадии и критерии тяжести печеночной энцефалопатии, а также дифференцированный подход к этапному лечению, основанному на элиминации этиологического фактора, регуляции функции кишечника, ограничении пищевого животного белка, применении лактулозы, сорбентов, глутарги-

на, орнитин-аспартата, аминокислот с разветвленной боковой цепью, антибактериальных препаратов и флумазенила.

По-прежнему, актуальным в гепатологии остается алкогольное поражение печени. Состояние проблемы сегодня в мире и возможные пути ее решения представил в своем сообщении д.м.н, Скрыпник И.Н. (г. Полтава, Украина). Актуальность проблемы определяется тем, что алкогольная болезнь печени (АБП) занимает второе место в структуре хронических диффузных заболеваний печени после вирусного поражения, среднеукраинский показатель смертности от этой патологии в 2003 году в 1,5 раза выше, чем в 2002г.; частота развития рака печени на фоне цирроза у пациентов, употребляющих алкоголь, практически в 3 раза выше. В течении АБП просматривается характерная и для других диффузных заболеваний стадийность: стеатогепатит – хронический гепатит – цирроз печени – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В докладе расставлены акценты на критериях диагностики каждой из этих стадий, рассмотрены подходы к лечению острого и хронического алкогольного поражения печени, а также стратегия лечения алкогольного цирроза печени. Место гепатопротекторов в терапии АБП – принципиально важный для практикующих врачей вопрос, подробно освещен в этом сообщении.

Алкоголь и вирус гепатита С – друзья или враги? Как изменяется течение заболевания, прогноз и тактика лечения таких пациентов – тема доклада д.м.н., Клярской И.Л. (г. Симферополь, Украина). Основные тезисы доклада: хронический гепатит С и злоупотребление алкогольными напитками составляет 70 - 90 % всех случаев хронических болезней печени в западных странах. Злоупотребление алкоголем > 50 г/сутки является одной из независимых переменных, влияющих на скорость прогрессирования болезни у HCV – пациентов. Вместе с тем, в сообщении отмечена точка зрения большинства исследователей, что небезопасно употребление и малых доз алкоголя (< 3-х порций/день) для пациентов с гепатитом С. Интересным представляется механизм потенцирования вирусного воздействия на печень при употреблении алкоголя. Результаты представленных контролируемых исследований позволяют утверждать, что длительное потребление алкоголя уменьшает вероятность достиже-

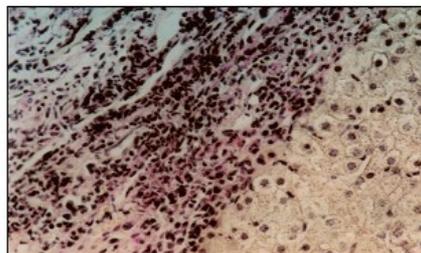
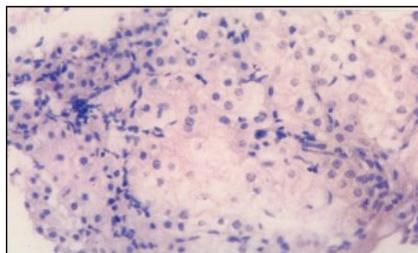
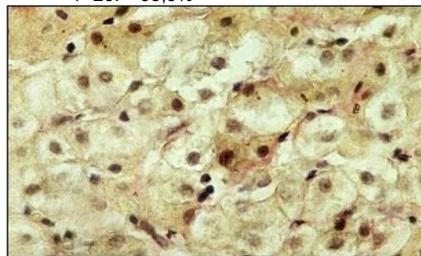
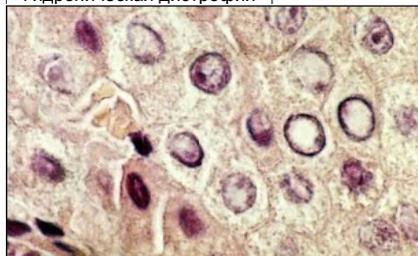
### Преобладание HBV и HCV инфекции у онкогематологических пациентов



ния ответа на ПВТ у пациентов с инфекцией HCV. Немаловажным фактом является распространенность anti-HCV у алкоголиков с ГЦК - от 35 до 85 % случаев. Риск развития ГЦК у HCV-инфицированных пациентов со злоупотреблением алкогольными напитками в 8.3 раза выше, чем у HCV-отрицательных алкоголиков. В заключении отмечено - воздержание от употребления спиртных напитков является обязательной рекомендацией для пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, в том числе и для тех из них, которые находятся на противовирусной терапии.

### Морфологические особенности фиброза у детей с ХГ В (ИПАГ АМНУ, 2007)

ИГА	36 – 33,3%, 4-8 б – 46,7%, 9 -12 б – 20,0%
ГИС	F1 – F2 – 93,3%; F2 – F3 – 6,7%
Гидропическая дистрофия	1 -26. – 93,3%



Вопросам диагностики и лечения вирусного гепатита В у детей был посвящен доклад В.С.Березенко (г. Киев, Украина). Обеспокоенность врачей и актуальность этой проблемы характеризуется тем, что в Украине ежегодно регистрируется 3,5 тысячи новых случаев вирусного гепатита В у детей.

Инфицированные в раннем детстве имеют 25% риск преждевременной смерти от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, 42% взрослых пациентов инфицировано в детстве. Риск хронизации гепатита В у детей зависит от возраста, в котором произошло заражение: чем в более раннем возрасте произошло заражение, тем выше риск хронизации. Однако, истинная распространенность HBV – инфицированных детей неизвестна в связи с преимущественно бессимптомным или малосимптомным течением инфекции в детском возрасте. Особенностью течения хронического гепатита В у детей является наблюдаемый дисбаланс процес-

сов синтеза и деструкции соединительной ткани с преобладанием коллагенообразования. Вместе с тем, ежегодно у 2% детей отмечается спонтанная элиминация всех вирусных агентов при хроническом гепатите В. Показаниями к назначению интерферонотерапии являются: возраст старше 2 лет, АЛТ > 1,5 – 2х норм, наличие маркеров репликации (HBV ДНК, HBe Ag, HBsAg, antiHBsAg IgM), отсутствие аутоиммунных реакций (AntiLKM), отсутствие неврологических и декомпенсированных заболеваний внутренних органов. Следует отметить, что у детей кроме хорошо известных побочных эффектов ин-

терферонотерапии могут наблюдаться признаки гиперчувствительности (артрит, гемолитическая анемия, генерализованная лимфоаденопатия и др.), отсутствие локальной инфекции и ответа на антибактериальную терапию. В докладе освещены патогенетические механизмы взаимосвязи печеночной недостаточности и инфекционной лихорадки. Типичными инфекционными осложнениями печеночной недостаточности являются пневмония и спонтанный бактериальный перитонит. В качестве клинических индикаторов инфекционной лихорадки отмечены: постоянная, ослабляющая или гектическая лихорадка, появление или усугубление печеночной недостаточности, олигурия и нарастание уровня креатинина, нарастание геморрагических проявлений. В сообщении обозначены основные принципы назначения антибиотиков для профилактики и лечения инфекционных осложнений, а также подробно рассмотрены рекомендованные группы антибактериальных средств.

Всегда интересен «личный» опыт и собственные эпидемиологические данные. Именно эти сведения были подробно освещены в докладе Т.А.Сергеевой (г. Киев, Украина) «Эпидемиологические параллели между гепатитом С и ВИЧ-инфекцией». В Украине гепатит С, указано в докладе, регистрируют с 2003 года. Заболеваемость неverified хроническими гепатитами за последние десять лет неуклонно растет. Вместе с тем, 80% и более хронических гепатитов этиологически связаны с вирусами гепатитов В и С. По данным лабораторий института инфекционных заболеваний им. Громашевского у пациентов терапевтического отделения, находящихся на обследовании и лечении по поводу «непеченочных» заболеваний, антитела к вирусу гепатита С выявлены в 2,8% случаев. Высоким остается процент выявления А-HCV в отделениях гемодиализа и онкогематологии, в том числе и среди медработников. Интересными также представляются данные о распространенности вирусных гепатитов среди других декретированных групп, в том числе среди ВИЧ-инфицированных - около 40%. По состоянию на 01.07.07 г. в Украине зарегистрировано 76 722 ВИЧ-инфицированных (164,2 на 100 тыс. населения) и 8 119 больных СПИДом (17,4 на 100 тыс. населения). В настоящее время терминальная стадия заболевания печени, связанная с ВГВ- и ВГС-инфекцией стала основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных

больных в госпитальных условиях (от 45 %). Лечить или не лечить гепатит С у ВИЧ-инфицированных? Ответ на этот вопрос освещен в клиническом протоколе для Европейского региона ВОЗ «6. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией» (2006), с основными положениями которого слушатели были подробно ознакомлены.

Доклад Д.Е.Телегина (г. Львов, Украина) «Клиническое значение предсказуемости результатов противовирусной терапии: настоящее и будущее». В сообщении были представлены акценты на правильной интерпретации быстрого вирусологического ответа, раннего полного и неполного, непосредственного и стойкого вирусологических ответов, а также критерии оценки пациентов как неответчиков на ПВТ. Представлены результаты международных контролируемых исследований, определяющих будущее стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С:

✓ пациенты с низкой вирусной нагрузкой и наличием раннего вирусологического ответа достигают конечной точки лечения (УВО) в результате 24-недельной комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2в и рибавирином с такой же частотой, как и пациенты, получающие лечение в течение 48 недель

✓ Частота стойкого вирусологического ответа (СВО) при использовании стандартной и сниженной дозы Peg-alfa2b-IFN (1,0 мкг/кг/нед) демонстрирует прогностическую ценность быстрого вирусологического ответа и (БВО) свидетельствуют, что снижение дозы Peg-alpha2bIFN у пациентов, достигших БВО, не влияет на частоту достижения СВО.

✓ Обоснованным представляется продление длительности ПВТ до 72 недель пациентам с неполным ранним вирусологическим ответом

✓ У больных с 2/3 генотипом HCV и наличием быстрого вирусологического ответа частота достижения СВО достигает 95%

✓ Больные ХГС 2/3 генотипа, не достигающие БВО, могут добиться лучших результатов ПВТ при 48-нед курсе лечения с использованием высоких доз рибавирина (1000/1200 мг/д).

✓ Частота достижения СВО у пациентов, получающих терапию пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином, находится в зависимости от скорости клубочковой фильтрации: уровень гломерулярной фильтрации коррелировал с частотой БВО у больных с 1,4 генотипом, но не с 2,3 генотипом HCV; анемия чаще наблюдалась у больных с низким уровнем гломерулярной фильтрации.

✓ Максимальным положительным и отрицательным предсказательным индексом в динамике ПВТ обладает комбинация PEGINTRON + REBETOL.

✓ 70% больных ХГС-1b при лечении Peg-a2bIFN + ribavirin достигают быстрого вирусологического ответа.

Особое внимание уделено новым перспективным направлениям противовирусной терапии с применением альбинтерферона, ингибиторов протеазы и полимеразы, аналога рибавирина- Taribavirin.

В докладе «Пути формирования стеатоза: вирус или хозяин», представленный Цапьяк Т.А. (г. Симферополь, Украина) раскрыты патогенетические механизмы «вирусного» и метаболического стеатоза. Хорошо известный отрицательный предиктор достижения СВО-стеатоз имеет два различных фактора развития. С одной стороны это факторы хозяина (наличие ожирения, клинических проявлений метаболического синдрома, воздействие алкоголя и др.), с другой стороны доказана роль вируса гепатита С 3 генотипа в формировании стеатоза. Общая распространенность стеатоза у пациентов с HCV – инфекцией составляет от 35% до 81% (при АИГ -17%, при гепатите В -27%, при других хроническом гепатитах – 27%). У 30-40% пациентов с ХГС нет никаких факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Распространенность стеатоза

варьирует в зависимости от генотипа вируса гепатита С: 70-80% при 3 генотипе, 45-50% при других генотипах. Знание и определение различных клинических форм стеатоза позволяет модифицировать факторы хозяина с целью повышения эффективности противовирусной терапии и определяет комбинированную ПВТ, дозированную по массе тела, как единственно-оправданную стратегию для пациентов со стеатозом, инфицированных 3 генотипом HCV.

Интернет сегодня занимает не только приоритетные позиции в формированности врачей, но и формирует медицинские знания среди пациентов. На конференции представлен И.А.Анастасием (г. Киев, Украина) сайт «Hepcenter». Информация, размещенная на сайте, позволяет ознакомиться со всеми промежуточными и окончательными данными международных контролируемых исследований по изучению эффективности различных стратегий ведения пациентов с HCV-инфекцией. Центр данных (Evidence center)- это возможность использовать доказательную базу индивидуально для каждого вашего пациента.

Разбор сложных для диагностики и лечения клинических случаев стал неотъемлемой частью общения и обмена опытом на наших конференциях. В этом году разбор клинического случая «Оверлап-синдром: всегда трудно диагностировать и лечить» вели профессора Н.Б.Губергриц и И.Л.Клярская. Была представлена история болезни пациента с редкими заболеваниями: аутоиммунное и лекарственное поражение печени в сочетании с антифосфолипидным синдромом. В ходе увлекательной дискуссии обсуждались многие, еще «темные пятна» гепатологии.

Крымская ассоциация гастроэнтерологов планирует проводить такие конференции и в будущем, собирая коллег из разных стран, говорящих на одном языке гепатологии. Мы будем рады знакомству с новыми членами нашего научного сообщества. Желаем всем врачам, твердо стоящим на принципах доказательности медицины, верности своим принципам и успеха на этом тернистом пути. До новых встреч!

Огляд міжнародної конференції «Дні гепатології в Криму», 5-6 жовтня 2007р., м. Евпаторія

*I.L. Klyaritskaya, T.A. Tsapyak*

У статті представлені основні тези доповідей, що прозвучали на міжнародній конференції «Дні гепатології в Криму», що відбулася 5-6 жовтня 2007 року в м. Евпаторії. На конференції розглядалися актуальні питання діагностики і лікування хронічних дифузних захворювань печінки, а також особлива увага надана злободенній проблемі - оптимізації протівірусної терапії хронічного гепатиту С.

Review of international conference «Days of hepatology in Crimea», on October, 5-6, 2007., Eupatoria

*I.L. Klyaritskaya, T.A. Tsapyak*

The basic theses of lectures, soundings at international conference «Days of gepatology in Crimea», taking a place on October, 5-6, 2007 in to Eupatoria are presented in the article. At conference the aktual questions of diagnosis and treatment of chronic diffuse diseases of liver were examined, and also the special attention is spared the topical problem - optimization of antiviral therapy of chronic hepatitis C.