

КОНФЕРЕНЦІЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ»

**Информация о научно-практической конференции
с международным участием «Актуальные вопросы клиники,
диагностики и лечения вирусных гепатитов»,
посвященной 5-летию журнала «Гепатологія». (26-27 сентября 2013 г.)**

26-27 сентября 2013 г. состоялась конференция, посвященная пятилетию журнала «Гепатологія», программа конференции включала основные аспекты актуальных вопросов проблемы вирусных гепатитов. Целью конференции было распространение современных научных достижений и практического опыта среди врачей Украины.

В конференции приняли участие: О.А. Голубовская (Украина, Киев) – главный специалист МЗ Украины по специальности «инфекционные болезни», заведующая кафедрой инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор; М.И. Михайлов (Москва, Россия) – главный редактор журнала «Мир вирусных гепатитов»,

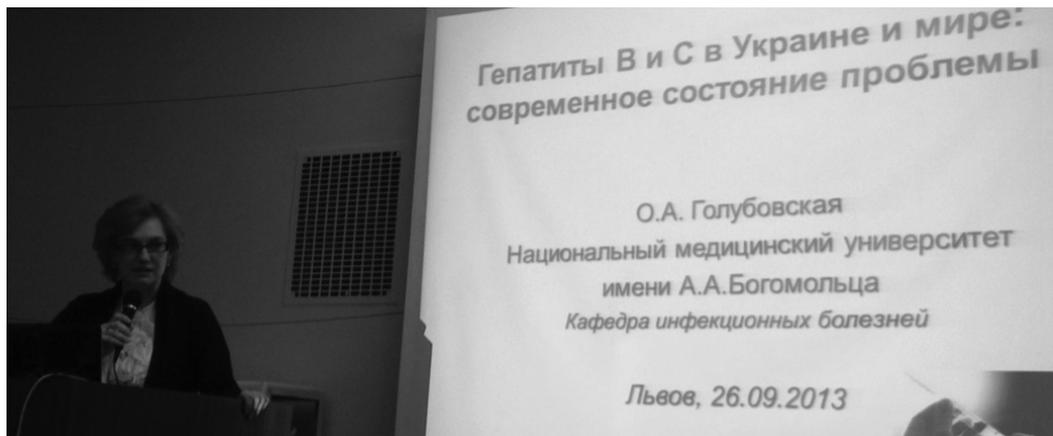


директор НИИ «Полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН» член-корреспондент РАМН; Е. Ю. Малинникова (Москва, Россия) – к.мед.н., ведущий научный сотрудник НИИ «Полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН».

Конференцию открыл заведующий кафедры инфекционных болез-

ней ЛНМУ, доктор медицинских наук, профессор А. Н. Зинчук.

Во вступительном докладе главный редактор журнала «Гепатологія» заслуженный профессор ЛНМУ, доктор медицинских наук Б.А. Герасун охарактеризовал деятельность журнала, проанализировал достижения и недостатки в работе редколлегии. Акцентировал внимание участников



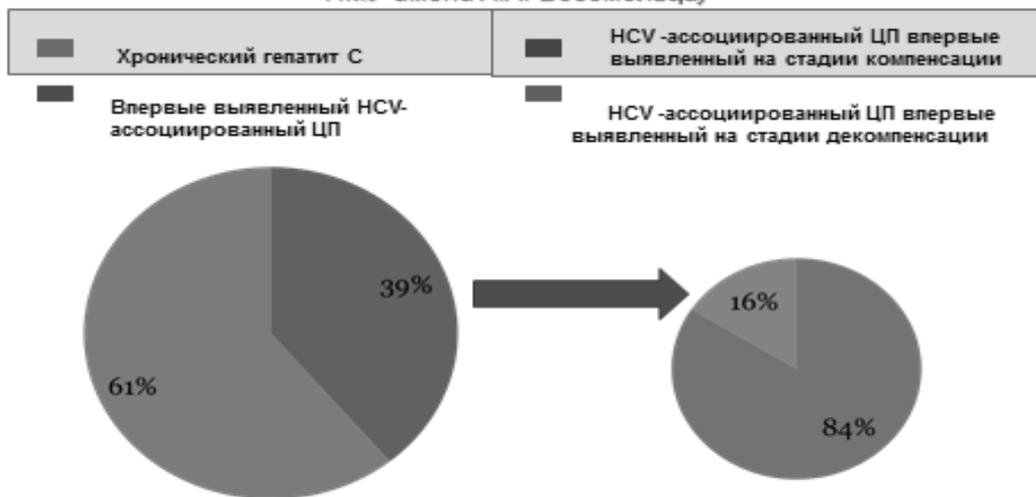
конференции на актуальных проблемах инфекционной гепатологии, роли журнала в их освещении и в повышении уровня знаний врачей по проблеме хронических вирусных гепатитов.

Большой интерес участников конференции вызвали доклады О.А. Голубовской, М.И. Михайлова и Е.Ю. Малинниковой.

О.А. Голубовская сделала доклад на тему «Гепатиты В и С в Украине: современное состояние проблемы». Доклад О.А. Голубовской был посвящен детальному анализу проблемы гемоконтактных вирусных гепатитов в мире и в Украине. Докладчик обратила внимание слушателей на особенности этих гепатитов:

HCV – ассоциированный цирроз печени: частота первичного выявления на стадии компенсации и декомпенсации (n=89) 2010-2012

(по данным клиники инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца)



- Относятся к медленным инфекциям;
- Имеют высокий хронический потенциал;
- Имеют схожие последствия: формирование хронического гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы;
- Основные проблемы лечения: длительность формирования резистентности, для больных с хроническим гепатитом В не определена продолжительность лечения.

В следующей части доклада лектор остановилась на проблеме цирроза печени у больных вирусными гепатитами. Детально рассмотрела распространённость, факторы риска прогрессирования фиброза печени, ошибки в диагностике, особенности лечения этих больных. Детально проанализирована частота первичного выявления HCV-ассоциированного цирроза печени на стадии компенсации и декомпенсации. Обратила внимание на связь между хроническим вирусным гепатитом С и гепатоцеллюлярной карциномой.

Особое внимание слушателей лектор обратила на факторы риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с ХГС.

Факторы риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с ХГС

- Возраст пациента на момент инфицирования;
- Мужской пол;
- Злоупотребление алкоголем;
- Коинфекция ВИЧ/хронический гепатит В;
- Сопутствующие иммунодефицитные состояния;
- Наличие метаболического синдрома и/или сахарного диабета второго типа.

Прогностическая ценность вышеперечисленных факторов не превышает 30%.

Ни генотип вируса, ни вирусная нагрузка у нелеченных пациентов не оказывают влияния на прогрессирование фиброза печени.

Важную роль в прогрессировании фиброза печени играют генетические факторы, среди которых особое место занимает полиморфизм гена (rs738409), кодирующего адипонутрин (PNPLA3).

Влияние генетических факторов на формирование цирроза печени

Одно из первых исследований посвящено особенностям течения ХГС у

Показатели	Афроамериканцы	Лица европеоидной расы
Преобладание 1 генотипа	+	-
Показатели активности АлАТ	Чаще в пределах нормы и/или незначительно повышены	Повышены значительно
Индекс гистологической активности (ИГА)	Существенной разницы в значениях не выявлено	
Мостовидные некрозы, степень фиброза	Менее выражены	Более выражены
Тип прогрессирования фиброза печени	Низкий	Высокий

лиц европеоидной расы и афроамериканцев (Sterling R., 2004).

Были отмечены следующие закономерности:

Роль полиморфизма гена (rs738409), кодирующего адипонутрин (PNPLA3), на прогрессирование фиброза печени

Изучение влияния данного полиморфизма на гистологическое повреждение печени – проведено в исследовании (Trepo E et al., 2011), включавшем 537 пациентов европеоидной расы.

Ключевая точка; оценка мутантной аллели G исследуемого гена, как на примере доминантной генетической модели, так и рецессивной.

Установлено, что полиморфизм PNPLA3 не ассоциирован с:

- Активностью АЛАТ;
- Уровнем вирусной нагрузки;
- Наличием сахарного диабета второго типа;

- Уровнем глюкозы в сыворотке крови;
- Индексом НОМА.

Оценка влияния на гистологическое повреждение ткани печени выявила: гомозиготный генотип GG статистически достоверно указывает на вероятность возрастания степени фиброза печени, однако его определение не выявило связи с ответом на ПВТ.

В заключении доклада О. А. Голубовская обратила внимание на прогноз при циррозе печени и представила рекомендации по тактике лечения таких пациентов (EASL).

В лекции М. И. Михайлова на тему «Аспекты изучения и профилактики гепатита А, В и D на современном этапе» была представлена детальная информация о такой чрезвычайно важной проблеме как профилактика вирусных гепатитов и ее особенностях в современных условиях.



В начале выступления М. И. Михайлов напомнил слушателям, что на современном этапе, вследствие ря-

да причин, информация о доброкачественности гепатита А не соответствует реалиям.

Доброкачественность течения ГА – это миф:

- Рост числа неиммунных лиц – угроза вспышки ГА;
- Смещение заболеваемости ГА в старшие возрастные группы (15-19, 20-29 лет);
- Рост микст-гепатитов (ГА и ХГИ/ХГС), утяжеление патологического процесса

Увеличение клинически значимых случаев гепатита А.

Проанализированы основные причины вспышек ГА в России, а также частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в различных возрастных группах.

М.И. Михайлов представил сравнительную характеристику существующих вакцин для профилактики ГА и отдельно остановился на стратегии вакцинации против ГА, которая была разработана М.С. Балаяном в 2000 г.

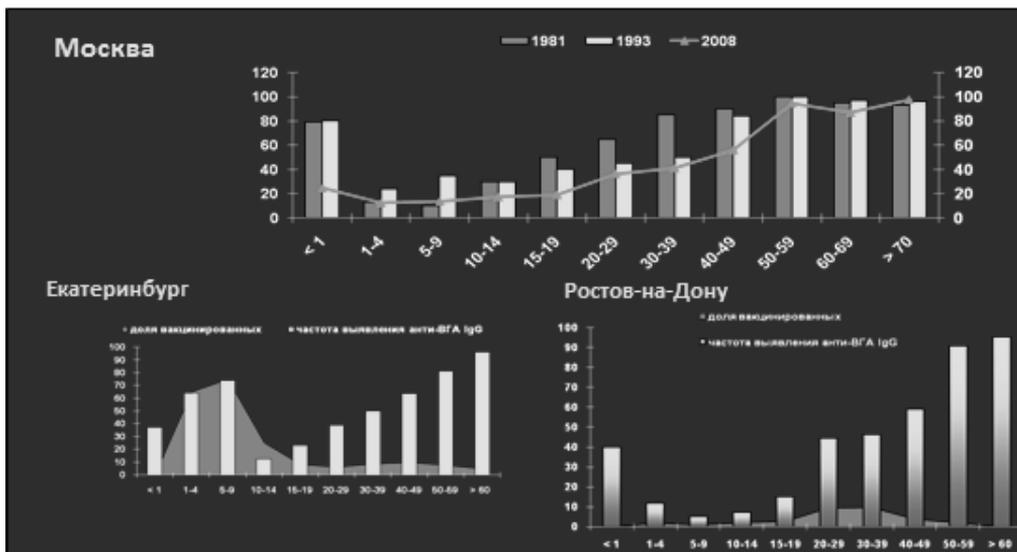
Основные причины вспышек ГА в России

Санитарно-гигиеническое состояние населенных пунктов	Неудовлетворительные состояния
Состояние водопроводных и канализационных сетей	Частые аварии (загрязнение воды и пищевых продуктов)
Система обеззараживания воды	Не гарантирует полное уничтожение возбудителя
Завозные случаи ГА	Миграция инфицированных лиц из высокоэндемичных регионов по ГА

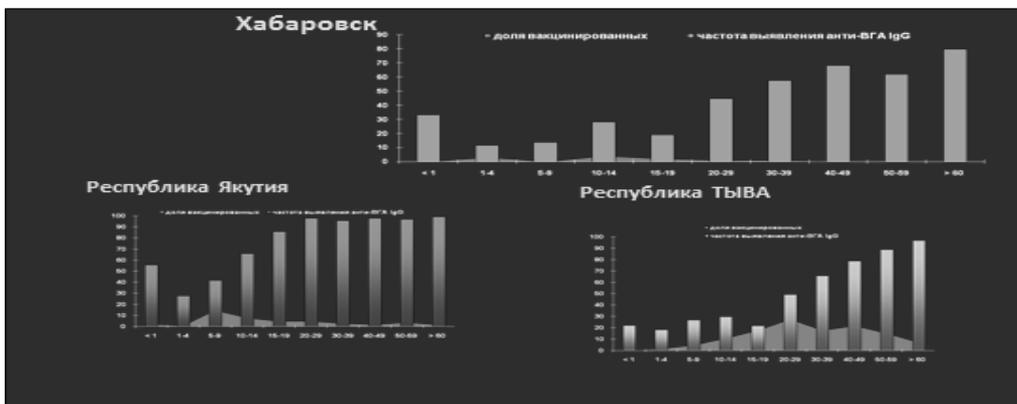
Стратегия вакцинации против ГА (М.С. Балаян, 2000)

- 1-й этап: выборочно, организованные детские коллективы (дошкольные и школьные);
- 2-й этап: все организованные детские коллективы (дошкольные и школьные); неорганизованные дошкольники; призывни-

Частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в различных возрастных группах



Частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в различных возрастных группах



- ки в армию; работники предприятий общественного питания;
- **3-й этап:** все дети до 15 лет; серонегативные по анти-ВГА взрослые.

Следующая часть доклада была посвящена проблеме гепатита В, лектор представил данные о распространении генотипов ВГВ в России.

В Российской Федерации за последнее десятилетие заболеваемость ХВГ возросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999 г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом рост заболеваемости обусловлен, главным образом, почти трехкратным увели-

чением заболеваемости хроническим гепатитом С: с 12,9 (1999 г.) до 36,1 на 100 тыс. населения (2012 г.). Заболеваемость хроническим гепатитом В за указанный период увеличилась лишь в 1,4 раза: с 8,9 до 12,6 на 100 тыс. населения. Это обусловлено целенаправленной работой по иммунопрофилактике инфекции.

По результатам мониторинга за 2012 год наибольшие показатели заболеваемости ХГВ и ХГС регистрировались в возрастных группах 30-39 лет (соответственно 22,8 и 92,6 на 100 тыс. населения) и 20-29 лет (18,5 и 64 на 100 тыс. населения). В возрастных

Парадокс гепатита А



Распространенность генотипов ВГВ в России



группах 40-49 лет заболеваемость составила соответственно 14,5 и 44,9 на 100 тыс., а среди лиц в возрасте 50-59 лет – 14,6 и 34,8 на 100 тыс. населения.

Михаил Иванович остановился также на проблеме скрытой (окультной или латентной) HBV-инфекции представляющей особый интерес для практических врачей, так как скрытый гепатит В часто приводит к прогрессированию фиброза, развитию цирроза печени и ГЦК. Существует риск развития обострения гепатита В при иммуносупрессии.

Данные значений этой формы инфекции для клиники ограничены, поскольку изучение скрытой ВГВ-инфекции получило развитие только в последние годы как результат внедрения в диагностику высокочувствительных молекулярных тестов.

Особое значение скрытая ВГВ-инфекция имеет для службы крови.

Латентная (окультная или скрытая) HBV-инфекция характеризуется обнаружением DNA HBV (200-300 копий/мл) при отсутствии поверхностного антигена вируса гепатита В.

СКРЫТАЯ (окультная или латентная) HBV-ИНФЕКЦИЯ

Характерный серологический профиль:

HBsAg-негативный; *anti*-HBc-положительный; *anti*-HBs-негативный; DNA HBV-негативный или положительный (>200 – 300 копий/мл)

Возможные причины:

- совпадение времени проведения исследования с фазой серологического «окна», когда HBsAg уже не выявля-

ется, а концентрация anti-HBs еще не достигла необходимого уровня чувствительности для выявления его коммерческими тест-системами;

- обнаружение HBsAg невозможно в циркулирующих иммунных комплексах HBsAg/anti-HBs;
- коинфицирование HCV (возможно и HGV, CMV) и/или ВИЧ может приводить к супрессии синтеза HBsAg;
- наличие «ускользающего» (мутантного) варианта вируса, HBsAg которого не выявляется коммерческими диагностикумами.

Для своевременной диагностики очень важно придерживаться четкого алгоритма:

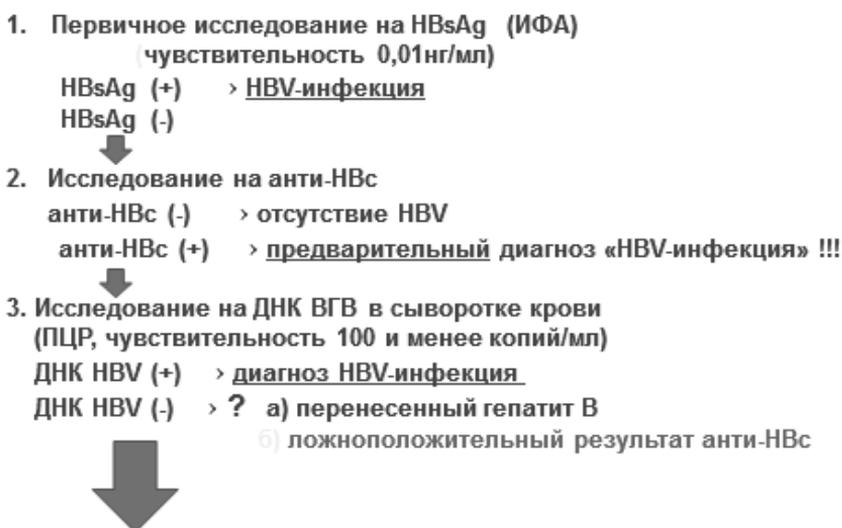
Распространенность скрытой HBV-инфекции составляет от 0,31% среди условно здорового населения до 1,67% среди ВИЧ-инфицированных. В отличие от «классической» HBV-инфекции, распространенность скры-

той не зависит от степени эндемичности региона. В большинстве случаев скрытая форма HBV-инфекции связана не с наличием мутаций в «а»-детерминанте HBsAg, а с низким уровнем вирусной репликации.

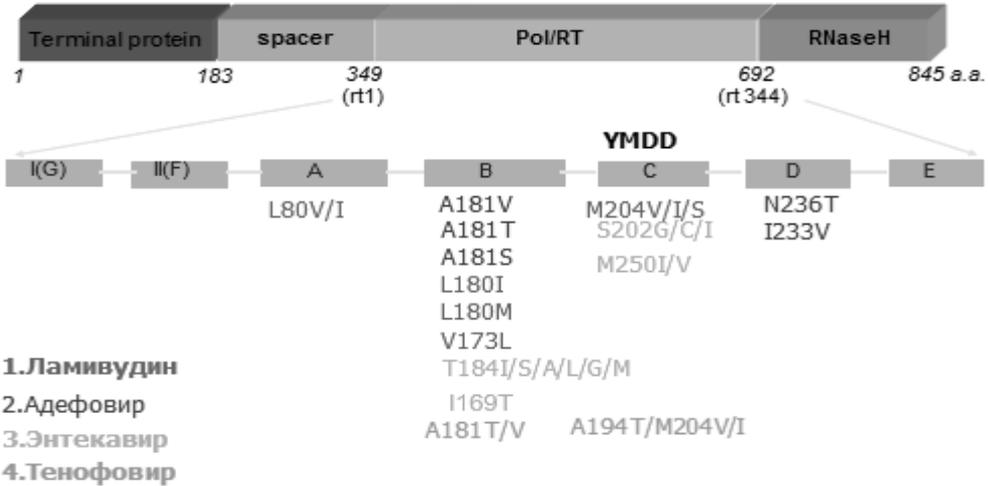
Далее М.И. Михайлов перешел к рассмотрению проблемы мутаций HBV, ассоциированных с лекарственной резистентностью.

Распространенность мутаций в геноме ВГВ, связанных с лекарственной устойчивостью, среди пациентов, не получавших терапию, составляет 7,4% – 10%, даже при использовании метода скрининга с ограниченной чувствительностью. Потенциально каждый случай ВГВ-инфекции имеет вариант, устойчивый к тому или иному терапевтическому препарату. Для практических врачей нужно акцентировать внимание на том, что предварительный скрининг пациентов на мута-

Алгоритм выявления скрытой HBV-инфекции I. Серологические этапы



Мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью.

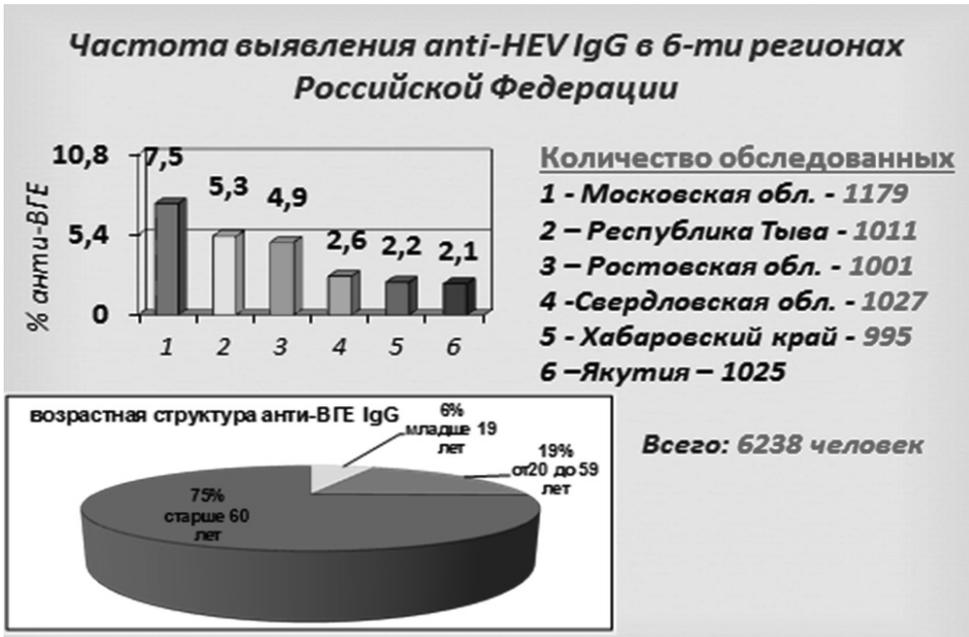


ции лекарственной устойчивости ВГВ необходим для выбора оптимального препарата.

В заключение доклада профессор М.И. Михайлов остановился на проблеме гепатита Д. Проанализировав заболеваемость гепатитом Д в целом по стране и в некоторых регионах, пред-

ставил исходы течения хронической дельта-инфекции у пациентов, наблюдаемых в период 08.2009 – 08.2011 г.

В докладе Е. Ю. Малинниковой на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика случаев гепатита Е в Российской Федерации» детально рассмотрена проблема гепатита Е.



История открытия вируса гепатита Е связана с именем М.С. Балаяна. В 1981 году М.С. Балаян провел опыт самозаражения, заболел острым ГЕ и вместе с сотрудниками института идентифицировал новый вирус, который был обозначен буквой „Е”. Дальнейшее изучение этого вируса установило, что он представляет собой округлую частицу, размером 30-34 нм, содержащую +РНК, протяженностью около 7 тыс. нуклеиновых кислот. Оказалось, что вирус, подобно ГА, передается фекально-оральным путем и, как первоначально считали, распространен в южных странах, вызывая там крупные водные вспышки. Изучение ГЕ привело к опровержению многих укоренившихся представлений о энтеральных вирусных гепатитах. Это, прежде всего, доказательство зооантропонозной природы ГЕ. В настоящее время изменилось представление об самой инфекции и о вирусе. Сегодня за данными современных исследований гепатитом Е болеет 3,4 млн. человек, умирает от гепатита Е – 70 тыс. человек и происходит 3 тыс. мертворождений.

Исследования в разных регионах мира, в том числе и в России, установили относительно высокий процент выявления ГЕ среди населения в неэндемичных регионах. Был сформулирован, так называемый, «парадокс Балаяна». Он заключался в следующем – при относительно высоком уровне циркуляции вируса ГЕ в регионах отсутствовала регистрируемая заболеваемость ГЕ. Подтверждением этого могут служить результаты, полученные доклад-

чиком, при проведении строго контролируемого исследования в 6 регионах России (обследовано более 6 тыс. человек различных возрастов).

Изучение иммуноструктуры к вирусу ГЕ в различных регионах России позволило высказать предположение о наличии эндемичных районов на неэндемичных территориях.

Большинство случаев гепатита Е, вызванного вирусом 4-го генотипа, зарегистрированы в Китае и Японии. По данным Hitoshi Mizuo с соавторами, в Японии случаи ГЕ, связанные с 4-м генотипом вируса, протекают тяжелее и чаще заканчивается летальным исходом: из 9 пациентов, погибших от ГЕ, у 7 был идентифицирован HEV 4-го генотипа.

Елена Юрьевна остановилась также на особенностях клиники гепатита Е в Центральном регионе России. По ее данным продолжительность инкубационного периода составила от семи дней до двух месяцев. Начало болезни часто постепенное, но иногда может быть острым. Клинические проявления чаще наблюдаются у взрослых, причем в старшей возрастной группе. Установлено, что в начале заболевания большинство пациентов жалуется на общую слабость, недомогание, сниженный аппетит, тошноту, иногда рвоту, т.е. превалируют астено-вегетативный и диспепсический синдромы.

Лектор сравнила клинические проявления гепатитов Е и А среди больных старших возрастных групп, вовлеченных в вспышки этих инфекций.

Сравнительная характеристика клинических симптомов у больных ГЕ и ГА в начале заболевания

Симптомы	ГЕ, n=12		ГА, n=22		p
	Абс	%	Абс	%	
Гипертермия	5	41,7	19	86,4	<0,05
Астенический	12	100	15	68,2	<0,05
Диспепсический	8	66,7	7	31,8	<0,05
Сниженный аппетит	9	75,0	9	40,9	<0,05
Тошнота, рвота	6	50,0	9	40,9	>0,05
Артралгия	10	83,3	3	13,6	<0,05
Зуд кожи	4	33,3	2	9,0	>0,05
Гепатомегалия	8	66,7	20	90,9	<0,05

Сравнительный анализ клинических проявлений гепатитов Е и А показал, что большинство симптомов аналогичны, однако степень их выраженности различна. Подъем температуры, характерный для ГА, наблюдается только у трети пациентов с ГЕ. Для продромального периода у больных ГЕ более характерны, по сравнению с ГА, жалобы на боли в животе, диарею, высыпания на коже. После появления желтухи, в среднем на 4-5 день от начала заболевания, у больных ГЕ не наступает улучшения состояния, как это бывает у больных с ГА. Увеличение размеров печени характерно для подавляющего числа заболевших ГЕ. Длительность желтушного периода ГЕ варьирует от 5 до 30 дней, но возможно развитие холестатического синдрома с более длительной желтухой.

Отдельный раздел доклада был посвящен определению факторов риска: беременность, пожилой возраст, иммуносупрессивная терапия, онкологические заболевания, ожирение, са-

харный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, артрит, хронические заболевания печени, злоупотребление алкоголем, трансплантация органов.

Одним из важных направлений изучения клиники ГЕ является обнаружение различных внепеченочных проявлений этой инфекции.

Зарегистрировано развитие острого панкреатита у молодых людей больных ГЕ, живущих в Индии; гематологические проявления в виде тромбоцитопении развивались у пациентов в возрасте от 8 до 72 лет.

Учитывая возможность неврологических проявлений, вызванных ВГЕ, лектор уделила особое внимание этому вопросу, был представлен случай неврологических расстройств у больного острым ГЕ.

Проведено определение антител к ВГЕ классов IgM и IgG у пациентов неврологических отделений многопрофильных больниц Московской, Владимирской и Белгородской областей (n=231), а также условно здорового населения этих регионов (n=1406 человек, соответственно по областям: 1179, 89 и 138 человек). Изучаемые группы пациентов, получающих лечение в неврологических отделениях, были близки по демографическим характеристикам. Определение антител к ВГЕ классов иммуноглобулинов М и G продемонстрировало их наличие и среди условно «здорового населения» и у больных неврологическими заболеваниями.

Представлен ретроспективный анализ историй болезни 147 больных с диагнозом «острый ГЕ». Исходя из це-

ли исследования, было уделено особое внимание к неврологическим проявлениям, сопутствующим инфекционному процессу. Выявлен случай неврологических расстройств у одного больного. Клинический диагноз острого вирусного ГЕ был подтвержден обнаружением в сыворотке больного антител к ВГЕ классов IgM и IgG, а также РНК ВГЕ 3-го генотипа.

В заключение лектор акцентировала внимание слушателей на особенностях течения ГЕ на неэндемичных территориях:

- более тяжело протекает заболевание у мужчин пожилого возраста;
- при вспышке ГЕ чаще регистрируется болевой и диспепсический син-

дромы, а также продолжительно сохраняющаяся гипербилирубинемия;

- возможны разные внепеченочные проявления ГЕ, в том числе, неврологического характера;
- встречаются случаи хронического течения ГЕ, в частности у лиц с иммунодефицитом (трансплантация органов, иммуносупрессивная терапия).

На конференции активно обсуждались вопросы, связанные с внепеченочными проявлениями и хроническим течением гепатита Е.

В заключение редактор журнала Б.А. Герасун от имени присутствующих выразил глубокую признательность всем докладчикам за то, что они

Частота обнаружения антител к ВГЕ (изолированные IgM и IgG и в их сочетании) среди больных неврологических отделений многопрофильных больниц и здорового населения этих регионов.

Области	Категория обследованных	Число обследованных	Всего выявлено с анти-ВГЕ	Антитела к ВГЕ классов		
				IgM	IgG	IgM + IgG
Владимирская область (г. Ковров)	Пациенты неврологического отделения	34	3 (8,8%)	0	0	3 (8,8%)
	Условно «здоровое население» (20-60 лет)	89	15 (16,7%)	2 (2,5%)	8 (8,9%)	5 (5,6%)
Московская область (г. Сергиев-Посад)	Пациенты неврологического отделения	179	32 (17,9%)	2 (1,1%)	27 (15,1%)	3 (1,7%)
	Условно «здоровое население» (все возрастные группы)	1179	88 (7,5%)	Не исследовались	88 (7,5%)	Не исследовались
	Условно «здоровое население» (старше 60 лет)	149	42 (28,2%)	Не исследовались	42 (28,2%)	Не исследовались
Белгородская обл. (г. Белгород)	Пациенты неврологического отделения	18	6 (33,3%)	0	6	0
	Условно «здоровое население» (20-60 лет)	138	16 (11,6%)	3 (2,2%)	9 (6,5%)	4 (2,9%)
Итого	Пациенты неврологических отделений	231	41 (17,7%)	2 (0,9%)	33 (14,3%)	6 (2,6%)

нашли возможность принять приглашение и прочитать очень интересные, высоко информативные лекции по актуальным проблемам гепатологии, поделиться своим опытом и знаниями, а также выразил надежду, что эта конференция будет способство-

вать повышению профессионального уровня врачей.

Участники встречи выразили признательность, присутствующим на заседании представителям медицинской фирмы MSD за помощь в организации данного мероприятия.

*Информация подготовлена
О.Б. Ворожбит и А.М. Задорожным.*