

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

3–4 (03) 2012

#### Учредители:

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца  
УП «Профессиональные издания»

#### Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной службой Украины  
(регистрационное свидетельство  
КВ № 18717-7517Р)

#### Подписка в Украине:

индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»,

#### Редакция в Беларуси

УП «Профессиональные издания»

**Директор** Евтушенко Л.А.

**Выпускающий редактор** Супрон А.В.

**Технический редактор** Каулькин С.В.

220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612  
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09  
www.recipe.by  
E-mail: infecto@recipe.by

#### Редакция в Украине

ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»

**Директор** Ильина В.А.

Тел.: (+38 067) 356-61-30

E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»

При перепечатке материалов

ссылка на журнал обязательна.

Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 500 экземпляров. Заказ

Цена свободная.

#### Отпечатано в типографии

Ответственность за точность приведенных фактов,  
цитат, собственных имен и прочих сведений,  
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи  
в порядке обсуждения,  
не разделяя точки зрения автора.

#### Рецензируемое издание

**Главный редактор** Голубовская О.А., д.м.н., Киев  
**Заместитель главного редактора** Шкурба А.В., д.м.н., Киев  
**Ответственный секретарь** Подолок О.А., к.м.н., Киев  
E-mail: suinf@mail.ru

#### Редакционный совет:

**Председатель редакционного совета** Москаленко В.Ф.,  
ректор Национального медицинского университета  
имени А.А. Богомольца, академик НАМН Украины,  
член-кор. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-кор. НАМН Украины,  
проф., д.м.н., Тернополь;  
Бабак О.Я., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;  
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;  
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;  
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;  
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;  
Дуда А.К., д.м.н., Киев;  
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы.  
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;  
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;  
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;  
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;  
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;  
Майданник В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;  
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;  
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;  
Рябокоть Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;  
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;  
Харченко Н.В., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Широбоков В.П., академик НАН Украины,  
член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

#### Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;  
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;  
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;  
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;  
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;  
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Нетяженко В.З., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;  
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;  
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;  
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;  
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;  
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Яворовский А.П., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Анастасий И.А.

# Международный гепатологический симпозиум (Liver International Simposium–2012)

12–13 октября 2012 г. в Тбилиси Грузинской гепатологической ассоциацией (Georgian Hepatology Association) при поддержке Европейской ассоциации изучения печени (EASL) был проведен Международный гепатологический симпозиум.

На симпозиуме присутствовали 289 участников из 9 стран. В качестве спикеров были приглашены: профессор Robert Thimme (Freiburg, Germany), Juan Carlos Garcia-Valdecasas (Barcelona, Spain), профессор John O'Grady (London, UK), профессор Claus P. Schmitt (Heidelberg, Germany), профессор Manal Hamdy El Sayed (Cairo, Egypt), профессор Peter Ferenci (Vienna, Austria), Ella Veitsman (PhD) (Tel-Aviv, Israel), доктор медицины Michael Weizenegger (Heidelberg, Germany), доктор медицины Florian van Bommel (Leipzig, Germany).

Программа симпозиума была одобрена руководством EASL и посвящена основным клиническим аспектам гепатологии, главным образом лечению хронического гепатита С, осложнениям циррозов печени, педиатрической гепатологии и трансплантации печени. Несмотря на повышение эффективности лечения гепатита С, он остается одной из главных причин смертности среди инфекционных болезней, и потому оценка стадий фиброза печени и выбор тактики терапии весьма актуальны для пациентов с ХГС.

В течение 2 дней симпозиума были представлены и обсуждены многие фундаментальные и клинические проблемы современной терапии гепатита С, вопросы токсичности препаратов, отдаленных осложнений заболеваний печени, а также трансплантации печени.

Доктор Ella Veitsman (PhD) (Израиль) выступила с докладом «Кого необходимо лечить?». Она отметила, что гепатит С (HCV) является основной причиной хронических заболеваний печени, циррозов и гепатоцеллюлярной карциномы и коррелирует с количеством трансплантаций печени во многих странах. Около 60–85% HCV-инфицированных переходят в стадию хронической HCV-инфекции. У 20–50% больных хроническим гепатитом С развивается цирроз. У 20% пациентов с циррозом развивается гепатоцеллюлярная карцинома. 20% пациентов с циррозом являются кандидатами для трансплантации печени.

Первый стандартизированный интерферон для лечения хронического гепатита С был утвержден в 1991 г., затем в 1998 г. к нему добавился рибавирин. С 2001 г. стали доступными пегилированные интерфероны для монотерапии либо в сочетании с рибавирином.

Боцепревир и телапревир являются ингибиторами HCV NS3/4A протеазы первого поколения. Оба препарата были протестированы в комбинации со стандартной терапией пегилированным интерфероном PegIFN-alfa-2/RBV в 3-й фазе изучения терапии хронической HCV-инфекции. Эти препараты повышают шанс достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с 1 генотипом до 70–75%.

В соответствии с Рекомендациями по клиническому применению EASL-2011 «Лечение вирусного гепатита С» все нелеченые и повторно леченные пациенты с компенсированным заболеванием могут рассматриваться как потенциальные пациенты для этой терапии. Лечение может быть немедленно рекомендовано в случае выраженного фиброза (METAVIR F 3-F4) и обязательно рекомендовано у пациентов с умеренным фиброзом (METAVIR F 2). Пациентам с менее выраженными симптомами заболевания показания к терапии являются индивидуализированными.

Выбор пациентов для лечения HCV-инфекции в эру ингибиторов протеаз таков, что каждый пациент может рассматриваться как потенциальный для терапии. Пациенты со 2, 3 генотипами являются кандидатами для лечения пегилированными интерферонами/рибавирином, а пациенты с генотипом 1a/1b являются кандидатами для тройной терапии (triple therapy) при отсутствии противопоказаний. Пациенты должны классифицироваться по: вирусному фактору – генотипу, вирусной нагрузке; собственным факторам – генотипу ИЛ-28, полу, возрасту, эффекту предыдущей терапии, стадии фиброза, ВИЧ, HBV-коинфекции.

Анализ риск/выгода той или иной схемы лечения должен быть сделан для каждого пациента с целью определения индивидуальной базовой терапии.

Доклад профессора Robert Thimme (Германия) «Гепатит С: как лечить и препараты для терапии в будущем» был посвящен будущему терапии HCV. На протяжении 10 лет стандартом противовирусной терапии хронического гепатита С являются пегилированный интерферон (PegIFN) и рибавирин. Такое лечение приводит к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) у 40–50% инфицированных вирусом гепатита С пациентов, имеющих 1 генотип, в сравнении с 80%-ой эффективностью у пациентов со 2 и 3 генотипами. В последние годы терапия гепатита С улучшилась за счет применения препаратов с прямым антивирусным действием (DAA). Это явилось результатом изучения жизненного цикла вируса и выяснения кристаллической структуры некоторых важных вирусных протеинов. В противоположность неспецифической антивирусной активности интерферонов и рибавирина, DAA разработана для ингибции вирусных протеинов, вовлеченных в жизненный цикл вируса гепатита С. Комплексность вирусного аппарата позволяет иметь многочисленные потенциальные мишени, включая NS3/4A сериновую протеазу, NS5A комплекс протеинов репликации, NS5B RNA-зависимую RNA-полимеразу, NS4B и NS3 протеины геликазы. К сегодняшнему дню некоторые антивирусные препараты прямого действия уже разработаны и начато их применение в лечении пациентов. Так, ингибиторы протеаз телапревир и боцепревир недавно были одобрены для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 1 генотипа в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином. Такая тройная

терапия (triple therapy) повышает устойчивый вирусологический ответ у пациентов с HCV 1 генотипом с 40–50% до 70%. В будущем ожидается появления новых DAA с упрощенным режимом дозирования и/или сниженной токсичностью, которые будут применяться в комбинации, способствовать эрадикации вируса у большинства пациентов с ХГС, получающих противовирусную терапию. Весьма оптимистично на сегодняшний день выглядят работы по безинтерфероновой терапии HCV.

Доктор медицины Michael Weizenegger (Германия) выступил с докладом «Появление геномных вариантов 1 и 2 генотипов HCV в Грузии».

Вирус гепатита С был идентифицирован более 20 лет назад как первичный причинный агент, не относящийся ни к А-, ни к В-гепатитам. Установлено, что HCV переходит в хроническую форму у 70–90% больных. Хроническая HCV-инфекция приводит к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Среди многочисленных предикторов для развития этого продолжения вирусный генотип выделяется как клинически важная переменная, коррелирующая с заболеваниями печени. Вирусный генотип также является прогностическим относительно гепатоцеллюлярной карциномы и резистентности к интерферонотерапии. Более того, некоторые генотипы имеют уникальное географическое происхождение, делая их удобными маркерами эпидемиологических исследований.

Ольга Калина и соавт. в 2001 г. сообщила о появлении жизнеспособного спонтанного рекомбинантного вируса гепатита С, когда определяла подтипы 149 штаммов вируса у пациентов из Санкт-Петербурга. Два филогенетически взаимосвязанных штамма вируса гепатита С были обнаружены как принадлежащие к различным подтипам 2k и 1b в соответствии с ПЦР-анализом «нетранслируемого» 5 региона (UTR)-ядра и 5S5B-региона. Секвенирование E2-p7NS2-региона позволило получить схему кроссоверного сайта внутри NS2. С тех пор установлено, что нерекомбинантный 2k-штамм встречается очень редко, в противоположность более распространенному в Санкт-Петербурге штамму 1b, при этом остается неясным, где и когда рекомбинация имела место. Штамм 2b наиболее часто встречается в Балтийских странах. Обнаруженный рекомбинантный штамм был обозначен как RF1\_2/1b.

В 2011 г. Demetriou и соавт. доложили о появлении RF1\_2k1B на Кипре у грузинских иммигрантов.

Последовательный анализ подтвердил данные о подобности N687 с оригинальным RF1 2k/1b из Санкт-Петербурга. Эти два независимых исследования способствовали накоплению данных о рекомбинантности вируса, подтвердили распространение этих штаммов от пациентов из Восточной Европы и их ассоциацию с внутривенным применением наркотиков.

Рекомбинантные штаммы, охарактеризованные с помощью секвенирования генома, являются трудными для идентификации с помощью коммерциализированных методов генотипирования, используемых в рутинных условиях.

Вариант Санкт-Петербургского штамма достаточно часто встречается у пациентов с HCV-инфекцией в Грузии. Таким образом, настоятельно рекомендовано дополнительное субтипирование всех 2 генотипов для исключения рекомбинантного типа. Возрастание числа случаев рекомбинантных HCV-инфекций подчеркивает потребность в разработке

стандартизированных правил классификации и номенклатуры HCV, их молекулярной эпидемиологии, диагностики и лечения.

Профессор Manal Hamdy El Sayed (Египет) выступила с докладом «Ведение хронического гепатита С у детей». HCV-инфекция у детей часто бывает бессимптомной, с нормальным уровнем АЛТ. Внепеченочные проявления также встречаются редко. Это является причиной того, что многие случаи HCV-инфекции у детей являются недиагностированными. Факторы риска HCV-инфекции у детей: переливание крови или препаратов крови, многочисленные инвазивные процедуры, применение наркотиков в подростковом возрасте, контакт с HCV-инфицированной матерью или другими членами семьи.

Хронический гепатит С у детей имеет те же особенности, что и у взрослых. Естественное течение HCV-инфекции у детей отличается в случае вертикальной передачи инфекции от матери ребенку и в случае инфицирования в результате трансфузии. Первые клинические проявления могут быть спустя 20–25 лет после заражения.

Для лечения детей с HCV применяют следующие комбинации: IFN- $\alpha$ -2b + Рибавирин (утверждено с 2003 г.), Pegunterferon- $\alpha$ -2b + Рибавирин для детей старше 3 лет (утверждено FDA с 2008 г.), Pegunterferon- $\alpha$ -2b + Рибавирин для детей старше 5 лет (утверждено FDA с 2011 г.).

Согласно рекомендациям FDA длительность лечения для пациентов с 1 генотипом составляет 48 недель, для пациентов со 2 и 3 генотипами – 24 недели. Пациенты, получающие комбинированную терапию с PEGINTRON (исключая тех, кто имеет 2 и 3 генотипы), должны прекращать терапию на 12 неделе, если HCV РНК снижается меньше чем на  $2 \log_{10}$  по сравнению с началом терапии, и на 24 неделе, если определяются HCV РНК в этот период.

Профессор, доктор медицины Claus P. Schmitt (Германия) выступил с докладом «Печеночная недостаточность у детей – путь к восстановлению/трансплантация печени».

Острая печеночная недостаточность встречается редко, но часто угрожает жизни. У 40% детей острая печеночная недостаточность является врожденным нарушением метаболизма, у 60% – результатом вирусных гепатитов и неонатальных гемахроматозов.

В связи с тем что доступность органов для трансплантации лимитирована, а время ожидания может быть ограничено, в настоящее время применяется экстракорпоральная поддерживающая система печени (ELS), которая все более и более часто применяется для поддержки функционирования печени. В настоящее время для различных поддерживающих систем печени используют систему рециркулирующих молекулярных адсорбентов (MARS), обмен плазмы в комбинации с обычным гемодиализом (PE/HD) и проведение простого диализа альбумина (SPAD). Не все поддерживающие системы печени могут быть систематически применены у детей.

Несмотря на скудность научных данных у детей, накопление клинического опыта и данных у взрослых, многие поддерживают мнение о возможности применения ELS у детей с печеночной недостаточностью. Признанным абсолютным показанием для ELS являются печеночная энцефалопатия, непрямого билирубин  $>25$  мг/дл и недостаточность системы коагуляции. Относительными индикаторами являются: гепа-

тологическая кардиопатия, гемодинамическая нестабильность, гепаторенальный и легочной синдромы, аммиак крови выше 200 ммоль/л, интракраниальное повышение давления и печеночная энцефалопатия. Если трансплантация печени неосуществима в настоящее время или ожидание будет от нескольких дней до недель, ELS не может быть начата, т.к. у большинства детей с момента только замещения функции печени клиническое состояние остается критическим. Знание специфических индикаторов и технических особенностей различных приемов являются очень важным.

На конференции были представлены два доклада профессора Robert Thimme «Изменение критериев базовой диагностики и терапии асцитов при циррозах печени в соответствии с новыми данными», «Изменение критериев базовой терапии варикозного расширения вен пищевода». В первом докладе сделан акцент на том, что асциты являются наиболее частым осложнением циррозов печени. Более чем у 50% всех пациентов с циррозом печени развивается асцит в течение 10 лет после установления диагноза. Асцит типично диагностируется с помощью физикальных методов или ультразвукового исследования.

Начальная терапия асцита включает диету и медикаментозное лечение. Снижение натрия и достижение отрицательного натриевого баланса может снизить выраженность асцита, но является эффективным как монотерапевтический прием только у пациентов с адекватной натриевой экскрецией. У остальных пациентов терапия должна быть комбинированной с добавлением диуретиков. Последовательное ограничение жидкости должно применяться у пациентов с умеренной гипонатриемией и принимающих антигипертензивные препараты для уменьшения портальной гипертензии во избежание смертности пациентов с рефрактерным асцитом.

Пациенты с асцитами, резистентными к диуретикам, могут быть подвержены парацентезу или трансюгулярному внутривеночному портосистемному шунтированию (TIPSS). Обе опции могут уменьшить клиническую симптоматику, такую как уменьшение глубины вдоха, и снизить риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. TIPSS является более эффективной, чем парацентез, хотя и может быть причиной печеночной энцефалопатии у некоторых пациентов. Трансплантация печени является самым кардинальным лечением рефрактерных асцитов и циррозов у пациентов.

Во втором докладе профессор Robert Thimme обратил внимание присутствующих на то, что приблизительно 1/3 часть смертей пациентов с циррозами ассоциируется с кровотечением из варикозно расширенных вен. Эффективная терапия варикозного расширения вен пищевода и желудка включает первичную и вторичную профилактику, так же как и непосредственное лечение активного кровотечения. В качестве первичной профилактики необходимо прежде всего выявлять группы риска, которые в последующем будут получать фармакологическое и эндоскопическое лечение.

Эндоскопическая интервенция является базовой по эффективности при остром кровотечении из варикозно расширенных вен. В тех случаях, когда эндоскопическая и фармакологическая терапия являются неэффективными для остановки кровотечения, выбор останавливается

на трансюгулярном внутривенном портосистемном шунтировании (TIPSS). Кроме того, для пациентов, которым невозможно выполнить TIPSS, хирургическим выбором являются портокавальное или спленоренальное шунтирование.

Профессор Juan Carlos Garcia-Valdecasas (Испания) представил доклад «Трансплантация печени, взятой от живых доноров». Трансплантация печени, взятой от живых доноров, является реальной альтернативой трансплантации печени, взятой от трупов, и может значительно улучшить выживаемость реципиентов в будущем, если будет проводиться соответствующий отбор кандидатов и будут преодолены некоторые трудности.

К сожалению, в кратком сообщении невозможно осветить весь объем информации, представленной на Международном гепатологическом симпозиуме (Liver International Simposium–2012). Однако мы постарались передать наиболее важные для практического врача результаты, полученные мировым сообществом гепатологов за прошедшие годы.