

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Снежана Спиридоновна Слепцова^{1*}, Надежда Николаевна Тихонова²,
Валентина Климовна Семенова¹, Аза Гасановна Рахманова³

¹Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск, Россия,

²Якутская городская клиническая больница, г. Якутск, Россия,

³Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, Россия

Реферат

Цель. Определить факторы риска развития первичного рака печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия) и разработать организационную модель лечения и профилактики вирусных гепатитов и первичного рака печени.

Методы. Клинико-эпидемиологические и молекулярно-биологические.

Результаты. В Республике Саха (Якутия) с высокой частотой регистрируют хронические вирусные гепатиты В, С и D, а также их отдалённые неблагоприятные исходы. Раскрыта проблема сочетанного воздействия факторов риска развития первичного рака печени у лиц коренной национальности Республики Саха (Якутия), преимущественно мужского пола, проживающих в сельской местности, заключающаяся в одновременной репликации вирусов гепатитов В, С и D у пациентов с генетически обусловленным изменением активности алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. Проведена модернизация алгоритмов подготовки пациентов к трансплантации печени и ведения больных с циррозом и раком печени в исходе хронических вирусных гепатитов, обоснована трансплантация печени от родственного донора с высоким уровнем специфических антител больному первичным раком печени, а также этапность проводимых лечебно-диагностических и организационно-методических мероприятий. Создана ежегодная республиканская гепатошкола для врачей-инфекционистов, гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров, эпидемиологов, внедрён информационный блок с публикацией материалов конференции для использования их на всей территории Республики Саха (Якутия).

Вывод. Многокомпонентная структурно-функциональная модель службы профилактики и борьбы с вирусными гепатитами позволила разработать программу по решению проблемы медико-социальной защиты различных групп населения и национальной безопасности, создать единый регистр «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)», долгосрочные программы по комплексной вакцинопрофилактике и способствовать модернизации службы профилактики и борьбы с вирусными гепатитами.

Ключевые слова: вирусный гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, организационная модель.

THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN THE REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA)

S.S. Sleptsova¹, N.N. Tihonova², V.K. Semenova¹, A.G. Rahmanova³

¹North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia,

²Yakut City Clinical Hospital, Yakutsk, Russia,

³Healthcare Committee of the Government of St. Petersburg, Russia

Aim. To identify the risk factors for primary liver cancer in patients with chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) and develop an organizational model of treatment and prevention of viral hepatitis and primary liver cancer.

Methods. Clinical, epidemiological and molecular biological methods were used.

Results. There is a high prevalence of chronic viral hepatitis B, C and D in the Republic of Sakha (Yakutia), as well as their distant adverse outcomes. Disclosed the problem of the combined effects of risk factors for primary liver cancer in people indigenous nationality of the Republic of Sakha (Yakutia), mostly male, living in rural areas, which is the simultaneous replication of hepatitis viruses B, C and D in patients with genetically predisposed changes in the activity of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. The modernization of the training algorithms of patients for liver transplantation and management of patients with cirrhosis and liver cancer in the outcome of chronic viral hepatitis, liver transplantation is justified from a related donor with a high level of specific antibodies of patients with primary liver cancer, as well as phasing held medical diagnostic and organizational and methodological measures. Created was an annual Republican «liver-school» for physicians, gastroenterologists, internists, pediatricians, epidemiologists, introduced the publication of conference materials for use on the entire territory of the Republic of Sakha (Yakutia).

Conclusion. Multi-component structural-functional model of service prevention and control of viral hepatitis has allowed to develop a program to address the medical and social protection of different groups of the population to create a unified register «Chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia)», as well as long-term programs for complex vaccine prophylactics and modernization of services for prevention and control of viral hepatitis.

Keywords: viral hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, the organizational model.

Республику Саха (Якутия) [РС (Я)] считают гиперэндемичным регионом Российской Федерации по распространённости гемоконтактных вирусных гепатитов В, С и D [6]. Уровень регистрации хронических вирусных гепатитов не имеет

тенденции к снижению, показатель поражённости в 2011 г. составил 1502,5 на 100 тыс. населения и является, по данным Референс-центра по надзору за вирусными гепатитами, самым высоким в Российской Федерации. При сопоставлении показателей заболеваемости раком печени среди населения РС (Я) и России за период с 2000 по 2012 гг.

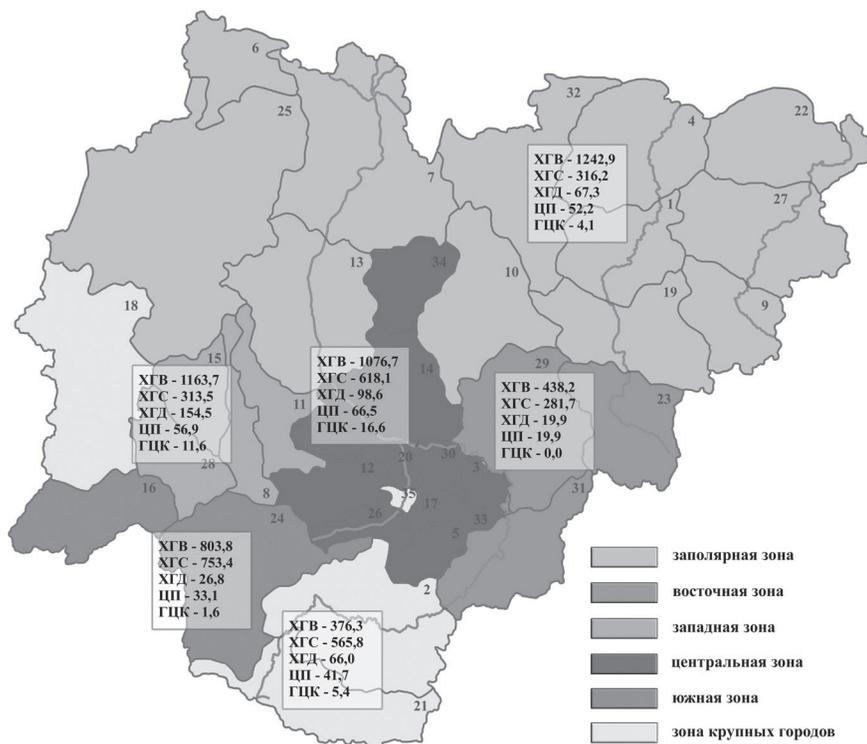


Рис. 1. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В, С, D и их исходы (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) по медико-географическим зонам Республики Саха (Якутия); XГ – хронический гепатит.

выявлено их превышение в 4–5 раз в Якутии по сравнению с Российской Федерацией.

Оценка и ранжирование факторов риска формирования цирроза и первичного рака печени у больных хроническими вирусными гепатитами В, С и D в РС (Я) является серьёзной медицинской проблемой. Её актуальность несомненна, что требует незамедлительной разработки организационной модели лечения и профилактики вирусных гепатитов и первичного рака печени, так как эта патология представляет собой одну из угроз национальной безопасности.

Цель работы – на основании анализа многолетней заболеваемости вирусными гепатитами В, С и D и их исходов среди населения РС (Я) определить факторы риска развития первичного рака печени у инфицированной популяции и разработать организационную модель лечения и профилактики вирусных гепатитов и первичного рака печени.

Изучена динамика многолетней заболеваемости вирусными гепатитами В, С и D и их исходов среди населения РС (Я) за период с 1996 по 2011 гг. Используются материалы официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора РС (Я), данные Якутского республиканского онкологического диспансера и отделения вирусных гепатитов ГБУ РС (Я) «Якутская городская клиническая больница», изучены выписки пациентов, прошедших трансплантацию печени в Федеральном научном центре трансплантологии

и искусственных органов им. В.И. Шумакова и в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна Федерального медицинского биологического агентства.

Исследуемым пациентам проводили комплекс общеклинических, серологических и молекулярно-биологических методов исследования с определением генотипов вирусов гепатита В, С и D.

С сентября 2012 г. в практику здравоохранения РС (Я) начато внедрение электронного регистра больных хроническими вирусными гепатитами, разработанного Референс-центром по мониторингу за вирусными гепатитами в рамках пилотного проекта Минздрава Российской Федерации. В электронный регистр вносят данные всех пациентов с хроническим вирусными гепатитами В, С и D, в том числе с исходами в цирроз и первичный рак печени.

На рис. 1 представлена заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В, С, D и их исходами (цирроз и рак печени) по медико-географическим зонам республики на основании данных регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)». На декабрь 2013 г. по данным популяционного регистра по республике на учёте состоят 13 098 человек без учёта вирусносителей вируса гепатита В, из них с хроническими гепатитами – 12 609 (В – 6109, С – 5008, D – 671, микст – 624, неуточнённой этиологии – 197), с циррозом печени состоят на учёте по РС (Я) 422 пациента, с гепатоцеллюлярной карциномой – 67 человек.

Наиболее неблагополучными территориями РС (Я) по данным регистра являются центральная, заполярная и западная зоны, сравнительно низкие показатели наблюдаются в зоне крупных городов и зоне Восточной Якутии, что совпадает с официальной статистикой. Это обусловлено недостаточным обеспечением коренного сельского населения, проживающего в этих регионах, квалифицированной медико-санитарной и лечебно-профилактической помощью. Нами получены статистически значимые коэффициенты ранговой корреляции ($p < 0,05$) между уровнем заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С и D в целом с исходами в цирроз ($r_{sp}=+0,94$) и рак ($r_{sp}=+0,83$) печени, а также между хроническим гепатитом D с циррозом ($r_{sp}=+0,94$) и раком печени ($r_{sp}=+0,89$). Отдельно по хроническим гепатитам С и В статистически значимой связи не выявлено.

Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составило 1,7:1,0. Наиболее высокие показатели среди мужского населения зарегистрированы в зонах Центральной (31,4±2,6 на 100 тыс.) и Заполярной (30,1±2,5 на 100 тыс. населения) Якутии. Они статистически значимо отличались от средних значений по РС (Я) ($p < 0,05$). Максимальный показатель заболеваемости первичным раком печени в женской популяции отмечен в зоне Центральной Якутии (19,6±2,0 на 100 тыс.). Соотношения стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения отдельных зон колебались от 1,6:1,0 в Центральной до 4:1 в Восточной Якутии [2, 6].

На протяжении наблюдаемого периода заболеваемость раком печени у сельских жителей была выше по отношению к показателю городских жителей. Соотношение заболеваемости раком печени в 1996 г. горожан и сельчан было 1:2 — соответственно 12,9±1,4 и 27,4±2,8 на 100 тыс. населения, а в 2007 г. составило 1:1 — соответственно 12,9±1,4 и 18,9±2,4 на 100 тыс., что предположительно обусловлено миграцией сельского населения в город. В среднем заболеваемость раком печени у коренного населения была в 2 раза выше, чем среди некоренных жителей.

Среди больных хроническими вирусными гепатитами В в стадии цирроза печени ($n=354$) выявлено 53 случая первичного рака печени, 95% доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, составил 11,2±18,9%. Частота развития рака печени при хроническом гепатите D составила 18,9%, что значимо выше ($p < 0,05$), чем при хронических гепатитах В и С, — 14,7 и 11,2% соответственно. Всего было выявлено 24 случая репликации вирусов, что составило 45,3%; 95% доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, — 32,2±58,7%.

Анализ молекулярно-биологической структуры вирусов показал, что у 38 обследованных больных на фоне первичного рака печени сохранялась репликация вирусов. Более чем у половины из 17 обследованных с хроническим гепатитом D

репликативную активность проявляла рибонуклеиновая кислота (РНК) вируса гепатита D (HDV) — 64,7% (11 человек), в трети случаев микст-репликация РНК HDV и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса гепатита В (HBV) обнаружена у 35,3% (6 человек). Среди пациентов с хроническим гепатитом В ($n=13$) ДНК HBV в полимеразной цепной реакции обнаружена в 76,9% случаев (10 человек). Репликация РНК HCV была сохранена у всех 8 обследованных больных раком печени при хроническом гепатите С. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита в цирротической стадии с исходом в первичный рак печени является обоснованной как при выполнении трансплантации, так и после неё. Проведённые в нашей клинике наблюдения свидетельствуют о возможности длительного сохранения жизни больных при её назначении [1, 4, 5].

Генотипирование HBV показало, что в 66,7% случаев обнаруживался генотип D, у 33,3% больных — генотип А HBV. При вирусном гепатите D из 6 обследованных с микст-репликацией HBV и HDV у 4 больных вирусным гепатитом В HBV представлен генотипом D, у 2 больных — генотипом А, и в этой группе больных изоляты вируса D принадлежали в 4 случаях к I, в 2 случаях — ко II генотипу HDV. Из 6 больных с репликацией ДНК HBV изоляты вируса у 4 пациентов принадлежали к генотипу D, у 2 больных — к генотипу А. Исследование изолятов HCV показало, что у 4 пациентов с хроническим гепатитом С в 100% случаев был обнаружен Ib генотип HCV.

У коренных жителей РС (Я) с хроническим гепатитом В в стадии цирроза печени уровень ацетальдегиддегидрогеназы (АльДГ) составил $0,85 \pm 0,03$ мкмоль/л·мин, что существенно отличается от активности АльДГ среди европеоидов с аналогичным диагнозом — $1,05 \pm 0,19$ мкмоль/л·мин ($p < 0,01$). Соотношение активности алкогольдегидрогеназы (АДГ) и АльДГ в обеих группах также значимо различается ($p < 0,01$).

В группе контроля наблюдаются статистически значимые различия активности АДГ ($p < 0,001$) и АльДГ ($p < 0,001$), а также соотношения активности АДГ и АльДГ ($p < 0,01$) у европеоидов ($1,0 \pm 0,03$) и лиц коренной национальности ($1,3 \pm 0,2$), что подтверждает данные о наличии изначально изменённых изоферментных спектров АДГ и АльДГ среди коренного населения республики. При этом соотношение активности АДГ и АльДГ направлено в сторону увеличения концентрации в организме выше нормы ацетальдегида, который, подвергая ковалентной модификации белки организма, провоцирует аутоиммунные процессы. Кроме того, известно, что ацетальдегид оказывает генотоксическое действие [11], и его избыточное накопление ассоциируется с повышенным риском злокачественного перерождения печени [10].

На рис. 2 представлена организационная модель профилактики и лечения хронического вирусного гепатита с циррозом и первичным ра-



Рис. 2. Организационная модель профилактики и лечения хронического вирусного гепатита с циррозом и раком печени; HBV — вирус гепатита В; HDV — вирус гепатита D; HCV — вирус гепатита С; анти-HBs — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В; УЗИ — ультразвуковое исследование; АФП — альфа-фетопrotein; ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

ком печени в РС (Я). Модель предусматривает три основных звена профилактики, ведущих к основной цели проводимых мероприятий — снижению заболеваемости первичным раком печени в республике.

Основным компонентом организационной модели служит Республиканский гепатологический центр, который будет координировать работу службы на территории Якутии посредством современных информационных средств связи с региональными филиалами в межрайонных центрах РС (Я). В рамках создания гепатологического центра крайне необходимо развитие лабораторной службы с созданием центральной лаборатории, организационно и методически объединяющей различные скрининговые лаборатории лечебно-профилактических учреждений РС (Я). Нарастание числа случаев тяжёлых осложнений хронических вирусных гепатитов с циррозом и раком печени определяет необходимость улучшения оснащения инфекционных стационаров с оборудованными палатами интенсивной терапии.

Индикаторами эффективности функционирования организационной модели служат показатели заболеваемости всеми формами парентеральных вирусных гепатитов, качество медицинской помощи в республике и уровень защищённости всего населения и групп риска от вирусных гепатитов с обеспечением выезда мобильных бригад в центральные районные больницы.

Общий охват вакцинацией населения РС (Я) составил к 2013 г. 88,2%. На фоне проводимых мероприятий по специфической профилактике заболеваемость острым вирусным гепатитом В сократилась с 2000 г. в 21 раз к 2011 г. В отдалённых зонах Якутии, таких как Заполярная, Западная и Восточная, не зарегистрировано ни одного случая острого гепатита В. Кроме этого, отмечено снижение уровня регистрации хронических форм гепатита В (носительство и хронический гепатит), несмотря на превышение их по сравнению с общероссийскими показателями. К 2012 г. уровень носительства HBsAg в РС (Я) снизился в 11,2 раза (24,3 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2000 г. (272,6 на 100 тыс. населения), а заболеваемость хроническим гепатитом В с 63,2 на 100 тыс. населения в 2003 г. сократилась в 2,3 раза — до 27,8 на 100 тыс. в 2011 г.

С 2003 г. в РС (Я) внедрено проведение противовирусной терапии с использованием современных препаратов, лечение проводят по федеральным программам (дополнительное льготное обеспечение, национальный приоритетный проект «Здоровье») за счёт муниципальных средств и в рамках клинических исследований. Благодаря проведению ежегодных гепатологических школ с приглашением ведущих специалистов из Москвы и Санкт-Петербурга сегодня на отдалённых территориях республики проводится противовирусная терапия современными лекарственными средствами. Мониторинг терапии в РС (Я) отработано, часть лабораторных исследований,

которые нельзя проводить в районных больницах, по договору осуществляют в лабораториях столицы республики — г. Якутске.

Проведена модернизация алгоритмов подготовки пациентов к пересадке печени и ведения больных с циррозом и раком печени в исходе хронических вирусных гепатитов, обоснована трансплантация печени от родственного донора с высоким уровнем специфических антител больному первичным раком печени, а также этапность проводимых лечебно-диагностических и организационно-методических мероприятий. Реализация мероприятий оказания высокотехнологичной помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами (внедрение родственной трансплантации печени) также позволила повысить выживаемость среди группы больных циррозом и раком печени. В 2013 г. в РС (Я) проведена первая успешная пересадка родственной печени.

Таким образом, создана новая организационная модель профилактики и лечения хронического вирусного гепатита с циррозом/раком печени, основанная на комплексном медико-социальном мониторинге населения мультидисциплинарной группой специалистов, для отбора лиц, нуждающихся в противовирусной терапии и социальной поддержке, а также в высокотехнологичной медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. Изучение многолетней заболеваемости вирусными гепатитами В, С и D в Республике Саха (Якутия) позволило уточнить частоту различных нозологических форм болезни (хронических гепатитов, цирроза и рака печени).

2. Один из наиболее важных факторов риска развития первичного рака печени — одновременная репликация вирусов гепатитов В, С и D в сочетании с генетически обусловленным нарушением соотношением активности алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы у лиц коренной национальности, преимущественно мужского пола, злоупотребляющих алкоголем.

3. Введение многокомпонентной организационной модели республиканского гепатологического центра на базе ГБУ РС (Я) «Якутская городская клиническая больница» и её филиалов в крупных городах республики с обеспечением доступности для отдалённых регионов мобильными бригадами с мини-лабораториями и на основе телекоммуникационных связей будет способствовать снижению количества больных первичным раком печени в республике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 288 с. [Abdurahmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. Moscow, GEOTAR-Media. 2010: 288. (In Russ.)]
2. *Иванов П.М., Томский М.И., Чибыева Л.Г. и др.* Гепатология Севера. — Якутск: Сфера, 2012. — 304 с. [Ivanov P.M., Tomskii M.I., Chibyeva L.G. et al. Hepatology of North. Yakutsk: Sphere. 2012: 304. (In Russ.)]
3. *Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л.* Актуальные направления совершенствования профилактики инфекционных болезней // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2000. — №1. — С. 4-7. [Pokrovsky V.I., Onishchenko G.G., Cherkassky B.L. Topical areas of improving the prevention of infectious disease. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2000; 1: 4-7. (In Russ.)]
4. *Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н.* Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 413 с. [Rakhmanov A.G., Yakovlev A.A., Vinogradova E.N. Chronic viral hepatitis and cirrhosis of the liver: A Guide for physicians. St. Petersburg: SpetsLit. 2006: 413. (In Russ.)]
5. *Рахманова А.Г., Яковлев А.А.* Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция. — СПб.: ВВМ, 2011. — 164 с. (Rakhmanov A.G., Yakovlev A.A. Chronic viral hepatitis and HIV infection. St. Petersburg: VVM. 2011: 164. (In Russ.)]
6. *Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Жолобов В.Е.* Роль вакцинации в профилактике острых и хронических форм вирусного гепатита В и первичного рака печени // Мед.-биол. и социал.-психол. пробл. безопасн. в чрезвычайных ситуациях. — 2012. — №4. — С. 56-60. [Sleptsova S.S., Rakhmanov A.G., Zholobov V.E. The role of vaccination in the prevention of acute and chronic viral hepatitis B and primary liver cancer. *Medico-biologicheskoe i sotsialno-psichologicheskoe problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh*. 2012; 4: 56-60. (In Russ.)]
7. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМИЦ Минздрава РФ, 2003. — 384 с. [Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral virus hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention). Moscow: VUNMITS of the Ministry of Health. 2003: 384. (In Russ.)]
8. *Barazani Y., Hiatt J.R., Tong M.J. et al.* Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // World J. Surg. — 2007. — Vol. 31. — P. 1245-1250.
9. *Chu C.M.* Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 15. — P. 25-30.
10. *Seitz H.K., Stickel F.* Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism // Genes Nutr. — 2010. — Vol. 5, N 2. — P. 121-128.
11. *Wang M., McIntee E.J., Cheng G. et al.* Identification of DNA adducts of acetaldehyde // Chem. Res. Toxicol. — 2000. — Vol. 13, N 11. — P. 1149-1157.