

8. Рощина Я.М. Динамика и структура потребления алкоголя в современной России // Вестн. Рос. мониторинга экон. положения и здоровья населения НИУ ВШЭ. – 2012. – № 2. – С. 238–257.
9. Соловьев А.Г., Вязьмин А.М., Мордовский Э.А. Методологические подходы к учету алкоголь-атрибутивной смертности в России и за рубежом // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. – 2012. – № 4. – С. 30–41.
10. Шелыгин К.В., Заплаткин И.А., Рыжкова Н.В. Влияние прямой алкогольной смертности на сокращение средней продолжительности жизни населения Европейского Севера России // Наркология. – 2010. – № 1. – С. 12–17.
11. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48 557 adult deaths / D. Zaridze, P. Brennan, J. Boreham [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373, N 9682. – P. 2201–2214.
12. Billingsley S. Intragenerational mobility and mortality in Russia: short and longer-term effects // SocSci Med. – 2012. – Vol. 75, N 12. – P. 2326–2336.
13. Burger E.H., Van der Merwe L., Volmink J. Errors in the completion of the death notification form // S. Afr. Med. J. – 2007. – Vol. 97. – P. 1077–1081.
14. European status report on alcohol and health 2010 / WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen, Denmark, 2010. – 373 p.
15. Global status report on alcohol and health 2011 / World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse. – Le Mont-sur-Lausanne, 2011. – 286 p.
16. John U., Hanke M. Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country // Alcohol & Alcoholism. – 2002. – Vol. 37, N 6. – P. 581–585.

УДК 616.36.-002.2-089 (571.56)

С.С. Слепцова, А.Г. Рахманова, В.Е. Жолобов

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭТАПОВ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В СТАДИИ ЦИРРОЗА–РАКА ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск;
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

В Республике Саха (Якутия) с высокой частотой регистрируются хронические вирусные гепатиты В, С и D, а также их отдаленные неблагоприятные исходы. Несмотря на сохраняющийся риск инфицирования трансплантата в послеоперационном периоде, трансплантация печени является единственным методом лечения таких пациентов. Трансплантация печени от живого родственного донора значительно сокращает время пребывания реципиента в «листе ожидания».

Ключевые слова: вирусный гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация.

Введение

Проблема гемоконтактных вирусных гепатитов на сегодняшний день актуальна, что объясняется повсеместным распространением хронических форм заболеваний и их значимой ролью в формировании неблагоприятных исходов (цирроз и рак), а также преимущественным распространением среди лиц молодого возраста [3, 9]. Учитывая широкую распространенность хронических вирусных гепатитов В, С и D, неуклонно растет число пациентов с циррозом печени вирусной этиологии в «листах ожидания» (ЛО) [8]. Трансплантация печени (ТП) в мире в последние два десятилетия из революционного способа лечения больных с терминальными стадиями болезней печени стала распространенным видом помощи таким пациентам [4, 6, 7].

Республика Саха (Якутия) [РС(Я)] считается гиперэндемичным регионом Российской Федерации по распространенности гемоконтактных вирусных гепатитов В, С и D [1, 2, 10, 11] и, наряду с Бурятией, Тывой и Тюменской областью, входит в число регионов России с максимальными показателями заболеваемости раком печени. РС(Я) по уровню заболеваемости первичным раком печени (ПРП) среди мужского населения ($22,1 \text{ }^0_{/0000}$) занимает 5-ю ранговую позицию в мире после Зимбабве – $27,9 \text{ }^0_{/0000}$ и отдельных провинций стран Юго-Восточной Азии: Южной Кореи (г. Сеул – $46,5 \text{ }^0_{/0000}$), Вьетнама (г. Хо-Ши-Мин – $27,1 \text{ }^0_{/0000}$) и Китая (г. Шанхай – $23,3 \text{ }^0_{/0000}$), среди женского населения ($10,2 \text{ }^0_{/0000}$) – 3-ю после Южной Кореи (г. Сеул – $13,2 \text{ }^0_{/0000}$) и Зимбабве – ($11,6 \text{ }^0_{/0000}$) [2, 11].

Согласно данным Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, вирусные гепатиты занимают I место среди показаний к ТП, что определяет необходимость разработки диагностических алгоритмов подготовки больных с циррозом и раком печени к ТП.

Цель исследования – на основе анализа клинико-эпидемиологических данных у больных с хроническими вирусными гепатитами с циррозом и первичным раком печени, разработать алгоритмы проведения трансплантации печени пациентам в РС (Я).

Материалы и методы

Исследования основаны на изучении динамики многолетней заболеваемости вирусными гепатитами В, С и D и их исходов среди населения РС(Я) за период с 1996 по 2011 г. В работе использованы материалы официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора РС(Я), данные Якутского республиканского онкологического диспансера и отделения вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы, изучены выписные справки пациентов, которым была проведена ТП в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова и в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна.

Больным проводился комплекс общеклинических, серологических и молекулярно-биологических исследований для выявления маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, HBeAg, anti-HBcorIgG, ДНК-HBV), С (анти-HCV) и D (анти-HDV, РНК-HDV).

Результаты и их анализ

Под наблюдением в отделении вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы находились 2700 пациентов с хроническими формами вирусных гепатитов, из них 1712 больных – с хроническими гепатитами (ХГ) и 988 больных – с циррозом печени (ЦП). Среди больных преобладали лица коренной национальности (67,8 %). За период наблюдения в структуре хронических вирусных гепатитов преобладали в 45 % случаев больные с хроническим гепатитом В (ХГВ), лица с хроническим гепатитом С (ХГС) составили 26,3 %, и доля больных с хроническим гепатитом D (ХГD) в структуре госпитализированной заболеваемости хроническими гепатитами была равна 23,4 %. В группе больных с циррозом печени наибольший удельный вес имели пациенты с ХГD в цирротической стадии – 35,3 % (рис. 1).

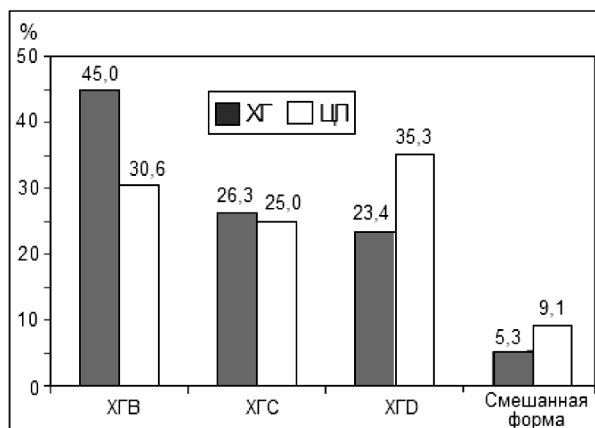


Рис. 1. Нозологическая структура госпитализированной заболеваемости ХГ и ЦП вирусной этиологии.

Доля микст-гепатита в структуре хронических гепатитов составила 5,3 %, а среди циррозов печени – 9,1 %. Основная доля больных с хроническими гепатитами была в возрасте до 29 лет (54,3 %), при этом в 12 % случаев диагностирована цирротическая стадия заболевания. У лиц в возрасте 40–49 лет и старше в основном наблюдался цирроз печени (рис. 2).

При сопоставлении показателей заболеваемости раком печени населения РС(Я) и РФ за период 1996–2010 гг. выявлено их превышение в 4–5 раз по сравнению с соответствующими показателями на территории РФ (рис. 3).

Анализ распространенности поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) по медико-географическим зонам Якутии представлен в табл. 1. Достоверно значимые интенсивные показатели были отмечены в заполярной зоне – $(182,2 \pm 13,5)^{0/0000}$ и крупных городах – $(127,2 \pm 11,3)^{0/0000}$, значения которых в 1,8 и 1,2 раза, соответственно, превышали среднереспубликанское значение – $(100,8 \pm 10,0)^{0/0000}$.

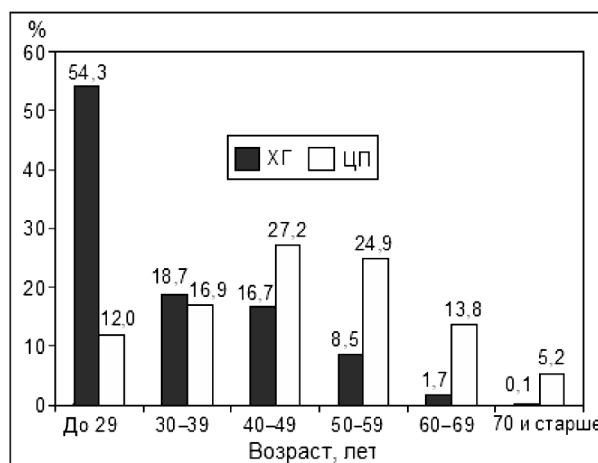


Рис. 2. Распределение больных с ХГ и ЦП по возрасту.

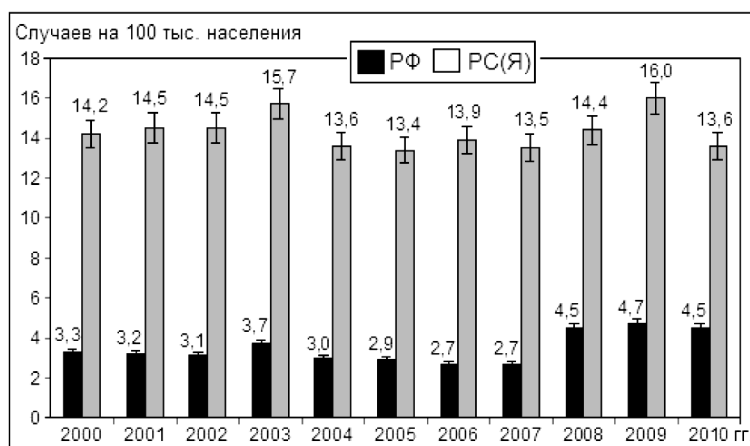


Рис. 3. Показатели заболеваемости первичным раком печени населения РС(Я) и РФ в период с 1996 по 2010 г. (на 100 тыс. населения).

однако уровень распространенности HBsAg в крупных городах не имел достоверных различий по сравнению со среднереспубликанским показателем. Средний уровень носительства наблюдали в центральной и западной Якутии – $(61,3 \pm 7,8)$ и $(51,4 \pm 7,1) \text{ } ^0/_{0000}$ соответственно. Низкие показатели носительства зарегистрированы в зоне южной Якутии – $(25,1 \pm 5,0) \text{ } ^0/_{0000}$, где его уровень в 4 раза был ниже среднереспубликанского показателя.

Распространенность носительства антител к вирусу гепатита С (анти-HCV) по медико-географическим зонам имела неравномерный характер (табл. 2). Высокие показатели были отмечены в крупных городах – $(119,2 \pm 10,9) \text{ } ^0/_{0000}$, которые в 1,7 раза превосходили среднереспубликанское значение – $(70,3 \pm 84,0) \text{ } ^0/_{0000}$. Вышеизложенное также можно объяснить недостаточным обеспечением иммунологическими тестами для диагностики вирусных гепатитов, что косвенно подтверждается достаточно высоким уровнем регистрации случаев носительства антител к вирусу гепатита С среди населения крупных городов РС(Я). Среди населения остальных зон показатели были статистически ниже среднереспубликанского, а в западной Якутии он составил $(3,2 \pm 1,8) \text{ } ^0/_{0000}$, что более чем в 21,9 раза ниже среднего показателя по республике. Исключение составила заполярная зона Якутии, где показатели выявляемости антител к ВГС – $(44,0 \pm 6,6) \text{ } ^0/_{0000}$ не отличались достоверно по отношению к среднереспубликанским данным – $(70,3 \pm 8,5) \text{ } ^0/_{0000}$.

Такой разброс регистрации показателей в некоторых сельских зонах РС(Я) можно объяснить нерегулярным использованием иммунологических тестов для верификации вирусного гепатита, о чем свидетельствует высокий уро-

вень регистрации случаев носительства антител к вирусу гепатита С среди населения крупных городов РС(Я).

В разных медико-географических зонах регистрация носительства HBsAg и анти-HCV зависит от качества серологической верификации вирусных гепатитов и уровня проведения лечебно-профилактических мероприятий в городах и сельской местности. В отдельные годы высокую частоту выявляемости носительства гепатита В среди населения республики можно объяснить проведением скрининговых исследований выездными медицинскими экспедициями и открытием новых иммунологических лабораторий в районах республики.

Результаты сравнительного анализа заболеваемости первичным раком печени с 2001 по 2010 г. по выделенным 6 медико-географическим зонам республики показали (см. табл. 1), что высокие данные заболеваемости в популяции регистрировались в зоне центральной Якутии, которые существенно (в 1,7 раза) превышали среднее республиканское значение – $(23,2 \pm 4,8)$ против $(13,8 \pm 3,7) \text{ } ^0/_{0000}$ ($p < 0,05$). Статистически значимая более высокая заболеваемость раком печени наблюдалась в зонах западной – $(19,7 \pm 4,4) \text{ } ^0/_{0000}$ и заполярной – $(16,1 \pm 4,2) \text{ } ^0/_{0000}$ РС(Я). Низкие показатели заболеваемости раком печени зарегистрированы в восточной зоне – $(5,5 \pm 2,4) \text{ } ^0/_{0000}$ и у жителей крупных городов – $(10,4 \pm 3,2) \text{ } ^0/_{0000}$, южной зоне – $(8,1 \pm 2,9) \text{ } ^0/_{0000}$ ($p < 0,05$) РС(Я).

Основную долю заболевших составили лица коренной национальности – 70,8 %. Среди жителей сельской местности рак печени был обнаружен в 50,6 % случаев.

Ухудшение течения болезни и высокую степень хронизации при гепатите В вызывает при-

Показатели носительства HBsAg, анти-HCV и заболеваемости ПРП населения зон РС(Я) за 2001–2010 гг. (на 100 тыс. населения, М ± m)

Медико-географическая зона	Носительство HBsAg	Носительство анти-HCV	Заболеваемость ПРП
Заполярная	182,2 ± 13,5*	44,0 ± 6,6	16,05 ± 4,06
Восточная	37,0 ± 6,1*	13,3 ± 3,6*	5,5 ± 2,35
Западная	51,4 ± 7,1*	3,2 ± 1,8*	19,7 ± 4,44
Центральная	25,1 ± 5,0*	21,9 ± 4,7*	23,2 ± 4,82
Южная	61,3 ± 7,8*	12,6 ± 3,5*	8,1 ± 2,85
Крупные города	127,2 ± 11,3	119,2 ± 10,9*	10,4 ± 3,22
Республика Саха (Якутия)	100,8 ± 10,0	70,3 ± 8,4	13,8 ± 3,7

* По сравнению с республиканскими показателями, $p < 0,05$.

соединение инфекции, вызванной вирусом гепатита D. Хроническое течение гепатита D отличается агрессивностью и приводит к циррозу печени значительно раньше, чем гепатит B. Проведенные ранее исследования показали исключительно высокую частоту обнаружения антител к вирусу гепатита D в разных районах РС(Я) – от 17,0 до 31,7 % [1].

Как представлено в табл. 2, на основании данных серологических и молекулярно-биологических исследований, пациенты с хроническими вирусными гепатитами в стадии ПРП ($n = 354$) распределены на 3 группы: больные с ХГВ – 68 человек (19,2 %); ХГД – 143 человека (40,4 %) и ХГС – 143 (40,4 %).

Среди этих больных выявлено 53 случая ПРП, 95 % доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, составил 11,2–18,9 %. Частота развития рака печени при ХГД составила 18,9 % и достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ХГВ и ХГС, 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, составил 32,2–58,7 %.

Репликативная активность хронических гепатитов при первичном раке печени наблюдалась чаще при ХГД – 55,6 %, что достоверно ($p < 0,05$) выше частоты репликации при ХГВ и ХГС и составляло 40 и 31,2 % соответственно.

Изучение возрастных групп больных с ХГВ с раком печени представлено на рис. 4. Высокая частота рака печени была отмечена у больных с

ХГД в возрасте 40–49 лет (52,5 %), при ХГВ – 50–59 лет (38,2 %) и у пациентов с ХГС – в возрастной группе 60–69 лет (53,8 %).

Как ранее нами было показано, у больных с первичным раком печени частота выявления РНК и ДНК вирусов гепатита составляет при гепатите B и D: при микст-репликации – 35,3 %, монорепликации HDV – 64,7 %, при ХГВ с ПРП – 76,9 %, и при ХГС в 100 % выявлялась репликативная активность вируса гепатита C [2, 11].

В приводимом ниже клиническом наблюдении представлено прогрессирующее течение рака печени в исходе ХГД в цирротической стадии с микст-репликацией HBV и HDV за короткий период времени. Из анамнеза известно, что в течение 1 года после установления диагноза цирроз печени у больного не наблюдался, при последующих госпитализациях в районную больницу с жалобами на боли в животе не было проведено в полном объеме лабораторно-инструментальное обследование, соответственно, не была назначена противовирусная терапия. Диагноз рака печени был установлен впервые в терминальной стадии заболевания и завершился летальным исходом.

Больной А., 20 лет, саха, студент, в 3-летнем возрасте перенес желтушную форму острого вирусного гепатита B. Во время прохождения медицинского осмотра при поступлении в вуз в 2004 г. был выявлен HBsAg. На основании дальнейшего обследования [наличие HBsAg, анти-HDV, при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выявлены варикозно-расширенные вены пищевода I–II степени, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости – диффузные изменения паренхимы печени] установлен диагноз ХГД в стадии компенсированного цирроза печени, определена II группа инвалидности. Из анамнеза: в семье брат и родители страдают ХГД. В 2005 г. больной за медицинской помощью не обращался. В марте 2006 г. госпитализирован в инфекционное отделение района в связи с жалобами на слабость, утомляемость, снижение аппетита. Через 2 мес повторно был госпитализирован по поводу обострения заболевания – у пациента

Число больных с ХВГ в цирротической стадии, у которых установлен ПРП и была определена репликация вирусов

ХВГ в цирротической стадии	Всего больных	Выявлен ПРП (n / %)	Частота репликации (n / %)
ХГВ	68	10/14,7	4/40,0
ХГД	143	27/18,9	15/55,6
ХГС	143	16/11,2	5/31,2
Всего	354	53/14,9	24/45,3

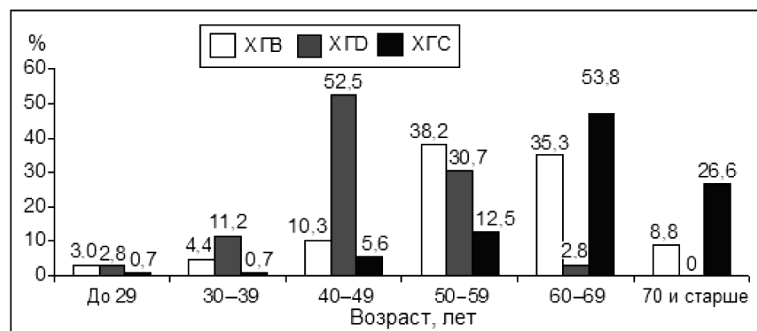


Рис. 4. Распределение больных с ХГВ с раком печени по возрасту (n = 354).

появились распирающие боли в области правого подреберья после физической нагрузки. Со слов больного, в августе был повторный приступ болей в правом подреберье, которые купировал самостоятельно приемом обезболивающих препаратов. Больной поступил 9 сентября 2006 г. в отделение вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы с ухудшением состояния в виде нарастания слабости, сонливости, беспокоили боли в животе распирающего характера, одышка, периодически носовые кровотечения, потемнение цвета мочи и потеря массы тела. При поступлении общее состояние тяжелое, в сознании, адинамичен, кожные покровы бледные с желтушным оттенком, астенического телосложения, телеангиоэктазии на спине, плечах, выраженная пальмарная эритема, иктеричность склер. Живот вздут, печень увеличена в размере, по Курлову 19×15×11 см, поверхность бугристая, плотной консистенции, размер селезенки 13×6 см, диурез адекватный, стул регулярный, оформленный. При вирусологическом тестировании выявлены HbSAg, HBeAg, анти-HDV, ДНК-HBV, РНК-HDV. В динамике отмечено ухудшение самочувствия и клинико-лабораторных показателей в виде нарастания анемии (Hb 110–82–68 г/л), тромбоцитопении (тромбоциты 138–124–112 · 10⁹/л), увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) 20–25–32 мм/ч, гипертрансаминаземии [аланинаминотрансфераза (АЛТ) 191–233,4–162,3 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 650,2–697,1–741,5 ЕД/л], при этом уровень АСТ преобладал над уровнем АЛТ, увеличения уровня билирубина за счет прямой фракции (17,9–26,4–28,8 мкмоль/л), нарушения белково-синтетической функции печени (альбумин 30–30–29 г/л), признаков холестаза (щелочная фосфатаза 1072–864 ЕД/л), гипогликемии (сахар крови 3,2–2,05 ммоль/л), снижения протромбинового индекса (60–54 %), выявлено повышение уровня α -фетопротеина – 690 МЕ/л. По данным ФГДС – варикозно-расширенные вены пищевода II–III степени, по УЗИ органов брюшной полости визуализированы множественные очаговые образования размером 60×80 мм по всей поверхности печени на фоне выраженного диффузного изменения паренхимы печени, гепатоспленомегалия. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости выявлены множественные полиморфные узлы размером 50×60 и

80×90 мм, сливающиеся друг с другом, преимущественно располагающиеся в S_{V–VII–VIII}, накопление контраста неравномерное, сосудистый рисунок хаотичный. В узлах прослеживались разнокалиберные артериальные и венозные сосуды, патологические узлы распространялись на область порталных ворот печени. Внутривенный сегмент нижней полой вены резко сужен, внепеченочный отдел воротной вены шириной 1,4 см. В воротах печени порталная вена не определялась, имелся дефект контрастирования на уровне деления воротной вены, правая ее ветвь не прослеживалась. Селезенка увеличена, селезеночная вена шириной 1,2 см. Отмечалось смещение магистральных сосудов брюшной полости за счет увеличенной печени. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Имелся выпот в обоих боковых карманах брюшной полости и под капсулой печени. Морфологически подтвержден печеночно-клеточный рак, солидный вариант (рис. 5).

Таким образом, на основании повышения уровня α -фетопротеина, данных инструментального и морфологического исследования, у больного диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома, солидный вариант с признаками прорастания и тромбоза воротной вены, ее правой ветви на фоне декомпенсированного цирроза печени в исходе ХГД, порталная гипертензия, варикозно-расширенные вены пищевода II–III степени, гепатоспленомегалия, хроническая печеночная энцефалопатия I–II степени. На 10-й день госпитализации резко ухудшилось состояние больного, появились сильные распирающие боли по всему животу, не снимающиеся ненаркотическими обезболивающими препаратами, открылось пищеводное кровотечение.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию (переливание крови и ее заменителей, постановка зонда Блекмора), кровотечение из желудочно-кишечного тракта остановить не удалось, наступила

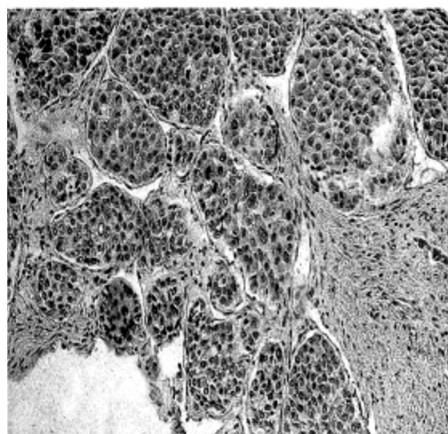


Рис. 5. Гепатоцеллюлярная карцинома печени, солидный тип.

смерть больного. При вскрытии выявлен разрыв опухолевых узлов с развитием внутрибрюшного кровотечения.

Нами разработан алгоритм подготовки пациента с хроническим вирусным гепатитом с циррозом и раком печени к ТП и дальнейшего посттрансплантационного ведения этой категории больных в РС(Я) (рис. 6).

Скрининг группы риска для раннего выявления рака печени должен включать определение уровня онкомаркера (α -фетопротеина) и выполнение УЗИ каждые 6 мес, что осуществляется на основании приказа Минздрава РС(Я) от 12.12.2012 г. № 01-8/4-2166 «О диспансерном наблюдении больных с хроническими вирусными гепатитами В, С и D». Обязательным является обследование «семейного» окружения пациента с хроническим вирусным гепатитом, выявление здоровых и инфицированных, установление серологического профиля для возможности подбора донора из группы родственных лиц.

При подозрении на новообразование печени и/или цирроз печени (класс В, С по Чайлд-Пью) необходимо провести комплексное обследование с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), ангиографии. В обязательном порядке устанавливается инвалидность и оформляется заявка на лечение противовирусными препаратами в рамках дополнительного лекарственного обеспечения для дотрансплантационной подготовки с целью снижения виремии. Возможность проведения противовирусной терапии при ЦП-ХГС до ТП определяется степенью компенсации функции печени и решается в индивидуальном порядке, при ЦП-ХГВ все пациенты должны получать терапию аналогами нуклеозидов. Пациенты с ХГД-инфекцией без репликации HBV не нуждаются в терапии аналогами нуклеозидов, но им необходимо проводить регулярное вирусологическое обследование – определение ДНК-HBV каждые 3 мес для решения вопроса о возможности терапии противовирусными препаратами.

В соответствии с приказом Минздрава РС(Я) от 20.05.2008 г. № 01-8/9-272 «О мониторинге листа ожидания высокотехнологичной медицинской помощи в Республике Саха (Якутия)», в настоящее время на ЛО в РС(Я) состоит 16 больных с хроническими вирусными гепатитами В, С и D в стадии субкомпенсированного цирроза печени со стадией В и С по шкале Чайлд-Пью. Выписки пациентов отправляются через отдел оказания специализированной помощи Минздрава РС(Я) в ведущие российские клиники, согласно приказам Минздрава РС(Я)

от 14.01.2010 г. № 01-8/4-13 «О порядке оформления документации больных, направляемых на высокотехнологичную медицинскую помощь» и от 03.03.2010 г. № 01-01-08/24 «О мерах по реализации Соглашения от 23.03.2010 г. № ВМП-СУ-34/10 о предоставлении субсидий из федерального бюджета бюджету РС(Я) на финансирование государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ». По согласованию с консультантами клиник проводятся отбор пациентов на ТП и постановка в ЛО клиники, где будет осуществлена высокотехнологичная медицинская помощь данному пациенту – ТП. При возможности ТП от живого родственного донора проводятся его обследование и подготовка к оперативному лечению.

С момента постановки в ЛО ТП больной-реципиент при пересадке трупной печени находится на ожидании в городе, где должна быть проведена операция ТП, при поступлении донорского органа пациента вызывают в клинику на оперативное лечение, где осуществляется медицинская помощь на основании федеральной программы о высокотехнологичной медицинской помощи (IV уровень организационной модели).

Последующее посттрансплантационное наблюдение (V уровень) осуществляется в республике по месту жительства пациента врачом-инфекционистом или гастроэнтерологом, где больной получает необходимую терапию (противовирусная, иммуносупрессивная, применение иммуноглобулина против вируса гепатита В при ХГВ/ХГД-инфекции). В дальнейшем по показаниям возможна повторная госпитализация в клинику пересадки печени для динамического контроля на основании федеральной квоты.

За последние годы в ведущих центрах России прооперировано 14 человек из РС(Я). Основной удельный вес ТП при вирусных поражениях печени пришелся на исходы ХГД-инфекции – 66,7 %, средний возраст прооперированных пациентов составил $(37,6 \pm 8,4)$ года. Родственная ТП была проведена 11 (78,6 %) больным, трансплантация трупной печени – в 3 случаях. Учитывая то, что основной проблемой трансплантологии является нехватка донорских органов, возможность родственной трансплантации сможет существенным образом расширить пул донорских органов.

После ТП по поводу ХГД реинфицирование происходит в 100 % случаев [12, 19]. Репликация вируса гепатита В в большинстве случаев подавляется вирусом гепатита D. Таким образом, реципиенты, инфицированные вирусами

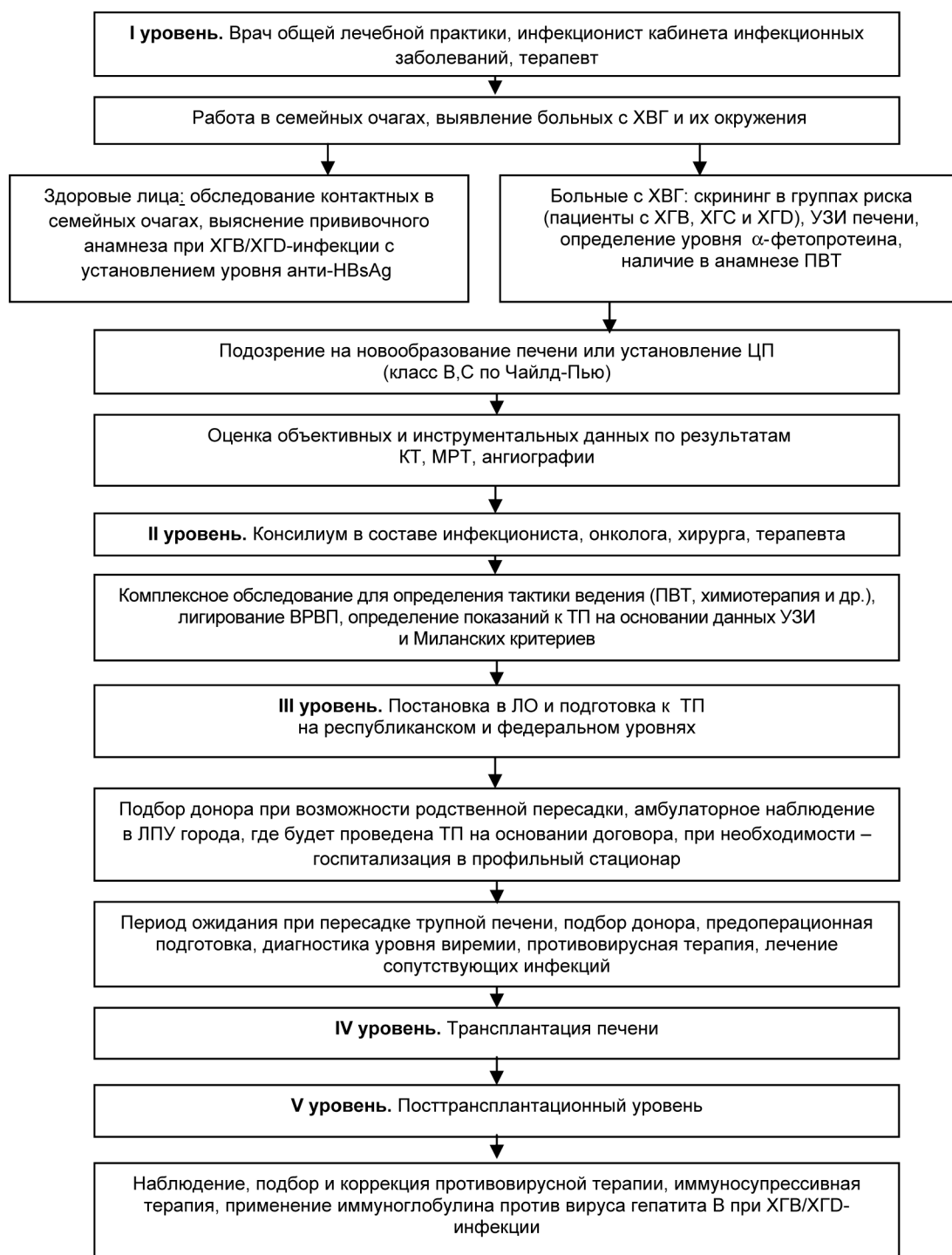


Рис. 6. Алгоритм подготовки к трансплантации печени пациентов с ХВГ В, С и D и их посттрансплантационного ведения в РС(Я).

гепатита D и В, имеют более благоприятный прогноз длительного выживания, чем реципиенты с моноинфекцией вируса гепатита В [12, 18]. По данным Е. David и соавт. [20], инфекция, вызванная вирусом гепатита D, в трансплантированной печени может приводить к гистопатологическим изменениям, описанным как фиброзирующий холестатический гепатит.

По данным организации UNOS (организация в США, контролирующая в ЛО вопросы забора и распределения органов и ведущая статистику), на 2000 г. около $\frac{1}{3}$ ТП в мире выполнено по поводу цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С. При этом наиболее благоприятные результаты достигаются в случае исходного отсутствия репликации вируса у больного,

в посттрансплантационный период вирусный гепатит С развивается примерно у 90 %, однако для развития цирроза печени в трансплантированной печени необходимо достаточно длительное время, в течение которого пациент полностью социально адаптирован и не инвалидизирован [15–17].

Цирроз печени, вызванный вирусом гепатита В, является менее благоприятным показанием к ТП вследствие наличия в организме реципиента внепеченочного резервуара репликации HBV, ранней реинфекции трансплантата и быстрого прогрессирования в нем гистологических изменений с развитием цирроза или цирроза-рака трансплантата в течение 1¹/₂–3 лет [13, 20].

Больная С., 42 года, саха, впервые госпитализирована в отделение вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы 30.08.2012 г. При поступлении жалобы на увеличение размеров живота, тяжесть в правом подреберье, слабость, отеки нижних конечностей. Ухудшение самочувствия отмечает после перенесенной острой риновирусной инфекции в начале августа, когда стал увеличиваться в размерах живот и появились отеки на нижних конечностях.

Из анамнеза известно, что в 1986 г. перенесла острый вирусный гепатит А. В 2000 г. обнаружен ХГВ, больная состояла на диспансерном учете, принимала периодически курсы гепатопротекторы. В августе 2012 г. участковым врачом впервые установлен диагноз цирроза печени и пациентка направлена на обследование и лечение в специализированное гепатологическое отделение. В парентеральном анамнезе частое лечение у стоматолога, медицинские аборт (1993, 2004), роды посредством кесарева сечения в 2006 г. с гемотрансфузией.

Объективно: рост 157 см, масса тела 81 кг, при поступлении состояние средней степени тяжести. Кожные покровы сухие с желтушным оттенком; геморрагии на верхних конечностях, множественные телеангиоэктазии на груди, яркая пальмарная эритема, видимые слизистые оболочки и склеры глаз желтушные. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, ясные, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Язык влажный, обложен. Живот мягкий, напряженный за счет асцита, безболезненный, перкуторно звук притупленный, по белой линии живота имеется грыжевое образование. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10×9×8 см, безболезненная, край закруглен, плотная, гладкая. Селезенка не пальпируется. Цвет мочи темный. Диурез снижен. Стул полуоформленный, темно-коричневого цвета.

Результаты лабораторных исследований: HBsAg (+), анти-HCV (–), анти-HDV (–), HBeAg (–), анти-HBcorIgG (–), РНК-HDV (+), ДНК-HBV (+).

В общем анализе крови: эритроциты – $3,07 \cdot 10^{12}/л$, Hb – 96 г/л, тромбоциты – $89 \cdot 10^9/л$, лейкоциты – $2,1 \cdot 10^9/л$, СОЭ 20 мм/ч, протромбиновый индекс –

56 %; в биохимических анализах: АЛТ – 52,6 ЕД/л, АСТ – 115,6 ЕД/л, амилаза – 33,6, гаммаглутамил-транспептидаза – 70,7 ЕД/л, общий белок – 73,2 г/л, альбумины – 25,4 г/л, общий билирубин – 136,6 мкмоль/л, прямой – 69,3 мкмоль/л, глюкоза – 4,0 ммоль/л. По данным ФГДС: варикозное расширение вен пищевода I степени. Эрозивный бульбит.

На основании клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных данных, установлен клинический диагноз: ХГВ в стадии цирроза печени, класс С по Чайлд-Пью (12 баллов), микст-репликация HBV и HDV. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода I степени. Асцит III степени. Хроническая печеночная недостаточность. Спленомегалия (S – 83 см²). Вторичная цитопения. Пупочная грыжа. Поверхностный гастрит. Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит.

После выписки из больницы пациентка в течение 1 мес получила вызов и выехала вместе с родственником-донором (сыном), прошедшим полное клиническое обследование и соответствующим всем критериям для ТП, в Центр трансплантологии (Москва). 13.09.2012 г. пациентка госпитализирована в центр хирургии и трансплантологии. В анализах сохранялись цитопения, гипопальбуминемия, умеренный цитоллиз. По данным компьютерной томографии: цирроз печени, портальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, конкременты желчного пузыря. В связи с бесперспективностью консервативного лечения по жизненным показаниям консилиумом принято решение о выполнении пациентке ТП от родственного донора (сына). 27.09.2012 г. была проведена операция – гепатэктомия, ортотопическая трансплантация правой доли печени от живого родственного донора, дренирование брюшной полости.

Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным УЗИ органов брюшной полости от 28.09.2012 г., в брюшной полости свободной жидкости, ограниченных жидкостных скоплений не выявлено. Трансплантат печени с четкими ровными контурами, средней эхогенности, однородной эхоструктуры, без нарушений желчеоттока. Селезенка – 128×31 мм. Плевральные полости: двусторонний минимальный гидроторакс.

При выписке состояние больной относительно удовлетворительное. Контактна. Адекватна. Жалоб активно не предъявляет. Кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные, чистые. Видимые слизистые оболочки розового цвета. Склеры субиктеричные. Периферических отеков нет. Живот не вздут, при пальпации умеренно болезненный по ходу послеоперационных швов и в местах выхода установленных дренажей. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

В анализах концентрация такролимуса – 8,15 нг/мл, АЛТ – 24 ЕД/л, АСТ – 26,2 ЕД/л, альбумин – 38 г/л, общий билирубин – 22,6 мкмоль/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, МНО – 1,21; АЧТВ – 48 с.

Рекомендован прием иммунодепрессантов (програф) энтекавира 0,5 мг ежедневно, вальцита

450 мг через день. Пациентка находится под наблюдением, состояние стабильное, рекомендованное лечение получает.

Таким образом, подбор и обследование пациентов для ТП в ведущих центрах осуществляется на уровне РС(Я), следовательно, это требует наличия в регионе комплексной и качественной диагностики с мониторингом, преемственности действий специалистов, интеграции работы различных служб (инфекционной, онкологической, хирургической, терапевтической, социально-психологической), доступности и всеобщего охвата медицинской помощью на территории всей республики, включая отдаленные районы.

В настоящее время [с использованием медико-социальных подходов в представительстве РС(Я) в Санкт-Петербурге] для больных из РС(Я) появилась возможность в ожидании донора обследовать и провести подготовительный этап к ТП в инфекционных клиниках Санкт-Петербурга с использованием донорской печени вакцинированных от вирусного гепатита В-инфекции или родных лиц, имеющих высокий титр защитных антител.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой инфицированности молодых лиц вирусом гепатита D и неуклонно прогрессирующем течении заболевания, приводящем к летальному исходу больных до формирования рака печени, поэтому первичный рак печени у лиц с хроническим вирусным гепатитом D в старших возрастных группах практически не регистрируется.

Частота заболеваемости первичным раком печени напрямую зависит от уровня инфицированности населения вирусными гепатитами В, С и D. Высокий уровень выявляемости первичного рака печени среди коренных и сельских жителей характеризует распространенность этого заболевания в центральной, западной и заполярной Якутии.

Прогрессирующее течение хронических вирусных гепатитов с формированием неблагоприятных исходов (цирроз, рак), несмотря на поддерживающую терапию, является показанием для включения пациента в «лист ожидания» трансплантации печени. При ведении пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С и D, находящихся в «листе ожидания», необходимо назначать противовирусную терапию для снижения риска прогрессирования болезни после операции.

Трансплантация печени от живого родственного донора значительно сокращает время пребывания реципиента в «листе ожидания» и мо-

жет снижать риск реинфицирования вирусом гепатита В при трансплантации печени от лица, имеющего высокий уровень анти-HBsAg.

Предложенный алгоритм подготовки больных с хроническими вирусными гепатитами с циррозом и раком печени к трансплантации печени, включающий этапность проводимых лечебно-диагностических и организационно-методических мероприятий, рекомендуется использовать в практическом здравоохранении для повышения эффективности и улучшения отдаленных исходов оперативного лечения данной категории пациентов.

Литература

1. Алексеева М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 37 с.
2. Бугаева Т.Т. Характеристика печеночноклеточного рака при хроническом вирусном гепатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 23 с.
3. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
4. Готье С.В. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. – 1997. – № 5. – С. 19–21.
5. Готье С.В. Трансплантация печени: современное состояние проблемы // Альманах Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского. – 2008. – № 3. – С. 9–17.
6. Гранов Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке // Прак. онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 237–240.
7. Комбинированная профилактика инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В / О.И. Андрейцева, С.В. Журавель, А.А. Салиенко, А.В. Козлова // Трансплантология. – 2009. – № 1. – С. 53–56.
8. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени / М.Ш. Хубутия, О.И. Андрейцева, С.В. Журавель [и др.] // Трансплантология. – 2009. – № 1. – С. 13–19.
9. Рахманова А.Г. Хронические вирусные инфекции: ВИЧ/СПИД, гепатиты. – СПб., 2001. – 33 с.
10. Слепцова С.С. Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 24 с.
11. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 109–116.
12. Combined short-term hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and long-term lamivudine versus HBIG monotherapy as hepatitis B virus (HBV) prophylaxis / N. Terraul, T. Wright, J. Roberts [et. al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. A387.
13. Colombo M., Piva A. Treatment of hepatocellular carcinoma // Progress in Hepatology / J.P. Miquet and Dhumeaux; eds. J.L. Eurotext. – Paris, 1993. – P. 13–22.

14. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation / K. Benner, R. Lee, E. Keefe [et al.] // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 103. – P. 1307–1311.
15. Hepatitis C and liver transplantation / M. Berenguer, X.F. Lopez-Labrador [et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 35. – P. 666–678.
16. Impact of hepatitis G virus co-infection on the course of hepatitis C virus infection before and after liver transplantation / T. Bizollon, S. Guichard, S.N. Ahmed [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 29. – P. 893–900.
17. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation / M. Berenguer, M. Prieto, J.M. Rayon [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 852–858.
18. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease – liver transplantation / A. Ottobrelli, A. Marzano, A. Smedile [et al.] // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 101. – P. 1649–1653.
19. Prophylaxis in liver transplantant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin / N. Terraul, S. Zhou, C. Combs [et al.] // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P. 1327–1331.
20. Recurrence of hepatitis D (delta) in liver transplants: Histopathological aspects / E. David, J. Rahier, A. Pucci [et al.] // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 1122–1125.