

Яковлева Елена Владимировна

**ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И
ВРАЧЕБНО-ЛЕТНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ СПЕЦИАЛИСТОВ
АВИАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АВИАЦИИ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С**

3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина

3.1.18 – Внутренние болезни

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации в филиале №1

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор, Воронков Юрий Иванович

Научный консультант: Доктор медицинских наук, доцент, Годилю-Годлевский Виктор Анатольевич

Официальные оппоненты: Павлов Чавдар Савов, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», заведующий кафедрой терапии Институт профессионального образования, заместитель директора по научно-организационной работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Моисеев Юрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт ВВС» Министерства обороны Российской Федерации, старший научный сотрудник 11 НИИО 1 НИИУ Научно-исследовательского испытательного центра (авиационно-космической медицины и военной эргономики, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01, на базе ГНЦ РФ-ИМБП РАН по адресу: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе д.76а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ РФ-ИМБП РАН и на сайте <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Yakovleva2024/Yakovleva.html>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

С.В. Поддубко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Заболевания печени вирусной этиологии ввиду их широкой распространенности с поражением наиболее трудоспособной части населения, склонности к хронизации, неблагоприятного прогноза в отсутствие лечения по-прежнему сохраняют лидирующие позиции в ряду медико-социальных проблем общества [«Рекомендации по диагностике взрослых больных гепатитами В и С». Клинические рекомендации Минздрава России. 2015г.; «Хронический вирусный гепатит С» Клинические рекомендации, утв. Минздравом России, 2021 г.].

Вирус гепатита С является РНК-вирусом, в связи с чем, в настоящее время достигнуты значительные успехи, позволяющие говорить о возможности полного излечения пациентов с ХВГ С. В то же время, особенности строения вируса гепатита В делают вопрос успешности курации пациентов с данной патологией не столь оптимистичным, однако в связи с последними исследованиями ученых появилась надежда на полное излечение гепатита В [Костюшев, Д. С. Разработка подходов к разрушению кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В с помощью нуклеаз CRISPR/CAS9: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биологических наук; Костюшев Д.С. и соавт. РНК-проводники для подавления репликации вируса гепатита В и для элиминации вируса гепатита В из клетки-хозяина. Номер патентной заявки: 2017146777. Номер публикации: 0002652899. Дата выдачи патента: 03.05.2018].

На территории Российской Федерации продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ). В 2018 году зарегистрировано 61,9 тыс. случаев, в этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев преобладает хронический гепатит С (ХГ С). С 1999 по 2018 гг. его доля возросла с 54,8 % до 77,6 %, при этом доля хронического гепатита В (ХГ В) снизилась с 38,0 % до 21,5%.

Эпидемиологические исследования, обобщающие закономерности распространения гепатитов В и С в целом по РФ или выявляющих различия на территории отдельных федеральных округов, практически отсутствуют.

Указанная эпидемиологическая ситуация находит свое отражение и в Вооруженных силах, где по данным 2008-2022 г.г. 4% военнослужащих страдают ХВГ в том числе и специалисты летного профиля. В то же время эпидемиологическая обстановка по хроническим вирусным гепатитам среди специалистов авиационного профиля в настоящее время достоверно не изучена.

Крайне актуальна данная проблема и для авиационных специалистов государственной авиации (ГА). Рост абсолютного числа и молодой возраст заболевших, отсутствие регламентированных подходов к экспертизе и определению показаний к лечению и допуску к летной работе ставят проблему вирусных поражений печени у специалистов авиационного профиля в ряд наиболее актуальных заболеваний в

клинической авиационной медицине. Начиная с 2007 г. с применением пункта 50 приложения к приказу Министра обороны Российской Федерации №455 от 9 октября 1999 г.: «Об утверждении Положения о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных Сил Российской Федерации» САП ГА с ХВГ допускались к летной работе в индивидуальном порядке или подвергались медицинской дисквалификации. Ежегодно число авиационных специалистов, дисквалифицированных по поводу ХВГ, составляет 5-6 % от общего числа лиц летного состава, дисквалифицированных по медицинским показаниям. При этом повсеместно отмечается рост заболеваемости и/или выявляемости ХВГ. В настоящее время влияние ХВГ на качество летной деятельности, а также влияние особенностей летного труда на течение и прогрессирование данных заболеваний не изучено. В связи с этим невозможно спрогнозировать, а также увеличить длительность профессиональной деятельности у САП Государственной авиации с ХВГ.

Все вышеизложенное определяет актуальность изучения распространенности вирусных гепатитов среди лиц летного состава Государственной авиации, влияния факторов летного труда на течение заболевания и прогноз летного долголетия при данной патологии. При изучении медицинских источников литературы, как отечественных, так и зарубежных выявлено, что данный вопрос ранее не изучался, не удалось найти работ, посвящённых этой тематике. Таким образом, нами в данной работе впервые предприняты усилия по изучению всего спектра вопросов медицинского сопровождения авиационных специалистов с ХВГ на этапах профессиональной деятельности, включая эпидемиологическое исследование хронических вирусных гепатитов в данной профессиональной группе, и заканчивая разработкой уникального алгоритма медицинского обследования, схем лечения и врачебно-лётной экспертизы авиационных специалистов с ХВГ на современном этапе.

Цель исследования

Обосновать клинические и экспертные подходы к диагностике, лечению и врачебно-лётной экспертизе специалистов авиационного профиля Государственной авиации с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Задачи исследования

1. Проанализировать распространенность ХВГ у специалистов авиационного профиля и существовавшие клиничко-экспертные подходы и критерии врачебно-лётной экспертизы в Государственной авиации в период 2007 – 2022 гг.

2. Модифицировать подходы к диагностике и лечению авиационных специалистов с ХВГ В и С с применением современных методов исследований и схем терапии

3. Оценить влияние хронических вирусных гепатитов В и С у авиационных специалистов на переносимость факторов летного труда в течение исследуемого периода.

4. Оценить влияние факторов летного труда на течение хронических вирусных гепатитов В и С у специалистов авиационного профиля.

5. Выработать предложения по особенностям допуска к летной работе и медицинскому сопровождению САП с ХВГ В и С на современном этапе.

Научная новизна

1. Впервые оценена эпидемиологическая ситуация по хроническим вирусным гепатитам В и С в Государственной авиации.
2. Впервые проведена оценка прогностической значимости ХВГ на летное долголетие.
3. Предложены схемы клинико-экспертных подходов к лицам летного состава Государственной авиации с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Практическая значимость

Практическая значимость данной работы состоит в применении современных подходов к ранней диагностике, динамическом наблюдении, оценке эффективности проводимых лечебно-восстановительных мероприятий, направленных на предупреждение преждевременной медицинской дисквалификации у специалистов авиационного профиля с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Разработанный с этой целью алгоритм комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования летного состава с ХВГ позволяет определять нуждающихся в проведении различных схем лечения, проводить оценку профессионального прогноза.

Применение этиотропных схем лечения с использованием современных лекарственных препаратов оказывает целенаправленное положительное влияние на ликвидацию вируса гепатита С и стабилизацию течения вирусного гепатита В, не влияет на профессионально важные качества авиационных специалистов, не снижают переносимость неблагоприятных факторов профессиональной деятельности, улучшают общие показатели здоровья и качество жизни.

Результаты исследования внедрены в лечебную и экспертную практику филиала № 1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, филиала №1 ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России и ФГКУ «Главный центр военно-врачебной экспертизы» Минобороны России и используются при проведении медицинского освидетельствования и реабилитации летного состава с ХВГ.

На основании материалов и результатов исследования в период 2022 -2024 г.г. внесены изменения в приложение 1.1 Постановления Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе" (с изменениями и дополнениями) в целях осуществления освидетельствования летного состава Государственной авиации».

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в планировании обследования и лечения (в части, кроме противовирусной терапии, при необходимости) пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, активном участии в проведении и оценке тестов исследования летного состава, участии в проведении врачебно-летной экспертизы,

проведении статистической обработки, формулировании выводов работы и создании алгоритмов клинико-экспертных подходов к специалистам авиационного профиля с ХВГ.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокая распространенность ХВГ у авиационных специалистов при отсутствии научно-обоснованной системы клинических и экспертных подходов приводили к необоснованно высокому уровню медицинской дисквалификации.

2. Традиционные факторы летного труда, такие как гипоксия, перепады барометрического давления, вибрация, разнонаправленные радиальные ускорения не оказывают отрицательного влияния на течение и прогноз хронических вирусных гепатитов В и С.

3. Разработанный клинико-диагностический и экспертный алгоритм позволяет сохранять на летной работе значительное количество специалистов авиационного профиля с ХВГ.

Степень достоверности результатов и апробация проведённых исследований

Диссертационная работа выполнена с использованием комплекса современных эпидемиологических и диагностических (лабораторных, лучевых, гистологических, функциональных) методов исследования и специальных стендовых исследований, моделирующих реальные условия профессиональной деятельности авиационных специалистов. Проведена адекватная статистическая обработка данных. Выносимые на защиту положения и выводы основаны на достоверных результатах исследований, проиллюстрированных графиками и таблицами.

Основные результаты и положения диссертационной работы включены в материалы, доложены и обсуждены на научных мероприятиях: Конференция ВМедА в 2010 г.: название доклада «Анализ экспертных подходов к лицам летного состава с вирусными гепатитами В и С»; VI Конгресс «Человек в опасной профессии» в 2013 г.: название доклада «Особенности допуска к летной работе лиц летного состава с хроническими вирусными гепатитами В и С»; VII Конгресс «Человек в опасной профессии» в 2015 г.: название доклада: «Заболеваемость, влияние факторов летной деятельности и дисквалификация летного состава с хроническими заболеваниями печени», XI Конгресс «Человек в опасной профессии» в 2023 г.: название доклада «Современное состояние вопроса клинико-экспертных подходов к лицам летного состава с хроническими вирусными гепатитами В и С».

Апробация диссертационной работы

Результаты работы доложены и обсуждены на заседании научно-методического бюро филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (7 ЦВКАГ) (протокол № 7 от 19.04.2023 г.); используются в практике работы отделений филиала № 1 ГВКГ им Н.Н. Бурденко, филиала № 1 ВМТЦ им. А.А. Вишневого.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки и 10 тезисов и докладов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы из 214 источников, из них 130 – иностранных авторов.

Материалы и методы исследования

В рамках диссертационной работы выполнена серия эпидемиологических и клинико-экспериментальных исследований, основные сведения по направлению и объему которых представлены в таблице 1.

Проведена оценка эпидемиологических показателей среди специалистов авиационного профиля с хроническими вирусными гепатитами В и С. Проведено две серии исследований. В первой серии в рамках оценки влияния клинических особенностей хронических вирусных гепатитов на переносимость факторов летного труда оценивались две группы авиационных специалистов, сопоставимые по возрасту, стажу и общему летному времени: первая группа – лица летного состава с ХВГ, в том числе после лечения, а также лица летного состава, не нуждавшиеся в специфическом лечении; вторая группа – практически здоровые лица летного состава. Проводили клинические обследования, а также тесты на переносимость функциональных проб и специальных стендовых испытаний в соответствии с Методиками исследований в целях врачебно-летней экспертизы.

В основную группу включались специалисты авиационного профиля, прошедшие лечение по схеме противовирусной терапии, а также включались САП, не нуждавшиеся по результатам комплексного обследования в специфической терапии. Все допущенные к нагрузочным тестам и специальным стендовым исследованиям имели уровень репликации вируса ниже порогового, либо не имевшие признаков репликации вируса, цитолитического синдрома, фиброза выше F3 и внепеченочных проявлений заболевания на момент включения в группу.

Во второй серии исследований проводилась оценка влияния неблагоприятных факторов летного труда на течение и прогрессирование хронических вирусных гепатитов. С этой целью были исследованы две группы: в первую группу вошли авиационные специалисты с ХВГ, во вторую группу военнослужащие наземного состава неавиационного профиля с ХВГ, сопоставимые по возрасту, длительности заболевания, исходным данным, характеризующим течение заболевания (уровень виремии не выше 2000 копий/мл для ХГ В и не более 10^5 МЕ/мл, индекс гистологической активности (ИГА) не выше 2 по Knodell, стадия фиброза – не выше 2, прошедшие одинаковый объем клинических исследований. Срок наблюдения составил 15 лет.

Таблица 1- Общая характеристика и объем проведенных исследований

№	Серии Исследований	Материалы и методы исследований	Количество человек (абс..ч)		
			Опытная группа	Контр. Группа	Всего
1.	Оценка влияния клинических особенностей ХВГ на переносимость факторов летного труда в двух группах: 1. группа – лица летного состава с ХВГ после лечения, а также лица летного состава, не нуждавшиеся в специфическом лечении; 2. группа – практически здоровые лица летного состава.	Годовые отчеты госпиталя за 2007-2015 гг. Годовые отчеты ВЛК/ВВК госпиталя за 2016-2022 гг. Протоколы заседаний ВЛК госпиталя за 2007 – 2022 гг.	150	150	300
2.	Оценка влияния неблагоприятных факторов летного труда на течение и прогрессирование ХВГ в двух группах: 1. группа – лица летного состава с ХВГ; 2. группа – лица наземного состава неавиационного профиля с ХВГ.	Годовые отчеты заболеваемости личного состава ГосА РФ за 2007-2012 гг. Годовые отчеты заболеваемости личного состава ГосА РФ за 2016-2022 гг. Протоколы заседаний ВЛК 7 ЦВКАГ за 2007 – 2022 гг.	40	40	80
Всего			190	190	380

Результаты проведенных исследований

После выявления маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), САП направлялись в филиал №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (7 ЦВКАГ), где проводилось обследование до установления диагноза: «Хронический вирусный гепатит». После установления диагноза и определения показаний к противовирусной терапии (ПВТ) дальнейшее лечение осуществлялось в Клинике инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова до 2017 г., а в последующем в инфекционных стационарах по территориальному признаку в соответствии с Директивой начальника ГВМУ Минобороны России 12.09.2017 г. № 161/1/3/9007нс и на основании утвержденных клинических рекомендаций. Первая схема лечения включала препараты пегилированного интерферона в течение до 48 недель. Вторая схема лечения включала применение комбинации софосбувира (400 мг) и ингибитора NS5A ледипасвира (60 мг) с рибавирином в течение двенадцати недель терапии. Далее пациенты после успешно завершившегося курса ПВТ и предоставленного им освобождения, а также пациенты, не подвергавшиеся ПВТ, поступали в филиал №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (7 ЦВКАГ) для проведения нагрузочного и специального тестирования с целью определения годности их к летной работе. С учетом похожего влияния вирусов гепатитов В и С на состояние печеночной ткани и организма

испытуемых в целом, в дальнейшем для целей настоящего исследования группы ХВГ В и ХВГ С не разделялись.

Анализ медико-статистических данных по летному составу показал, что в структуре заболеваемости на долю ХВГ среди авиационных специалистов приходится 2% от общей заболеваемости и 27,1% от заболеваний гепатобилиарной зоны. Большая часть заболевших относится к возрасту 26-45 лет и составляет 72,9%, средний возраст составляет $34,2 \pm 5,9$ лет. В данной возрастной группе преобладали специалисты высокого класса подготовки. Так, специалисты с уровнем подготовки «1 класс» и «Летчик-снайпер» («Штурман-снайпер», специалисты класса «Мастер») составили 40%; в целом специалисты, имеющие классность - 91%.

По родам авиации распределение было следующим: транспортная авиация – 38,6%, вертолетная авиация – 21,4%, дальняя авиация – 20,0%, оперативно - тактическая авиация - 20,0%.

Основываясь на результатах первого этапа исследований, нами был предложен и применен в работе алгоритм динамического наблюдения и экспертизы летного состава ГА с ХВГ, направленных на сохранение профессионального здоровья и продление летного долголетия данной категории летного состава (рис. 1).

При выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С. При положительном результате ПЦР-теста необходимо проведение исследований на определение выраженности фиброза печени: слепая чрескожная биопсия печени, фибро/акти тест, эластометрия. Чрескожная пункционная биопсия печени является хирургической манипуляцией с достаточно высокими рисками развития осложнений, в связи с этим для оценки степени выраженности фиброза печени более предпочтительны неинвазивные методы исследований, такие как фибро/акти тест и эластометрия печени. Уровень виремии более 2000 МЕ/мл в случае с вирусным гепатитом В и наличие любого уровня виремии в случае с вирусным гепатитом С, а также стадия фиброза более F2, является показанием к проведению комбинированной противовирусной терапии. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию (ПВТ) (регистрируется через 6 месяц после окончания ПВТ), пациент направляется на повторное обследование и освидетельствование (ВЛК). В случае с вирусным гепатитом В, при отсутствии УВО, положительным эффектом от ПВТ можно считать снижение уровня виремии ниже 2000 МЕ/мл. При уровне виремии менее 2000 МЕ/мл и стадии фиброза менее F 2 первичный допуск пациента из числа авиационных специалистов с применением пункта 50 Положения определялся сроком на 6 месяцев. Через 6 месяцев, проводилось повторное обследование и освидетельствование. При отсутствии отрицательной динамики, авиационные специалисты с вирусными гепатитами В и С допускались к летной работе с применением пункта 50 Положения с ежегодным стационарным освидетельствованием. При отсутствии положительного эффекта от

противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более специалисты авиационного профиля с ХВГ признавались не годными к летной работе. В случае рецидива репликации вируса, после ПВТ, пациенты направлялись на повторную противовирусную терапию (рис. 1).

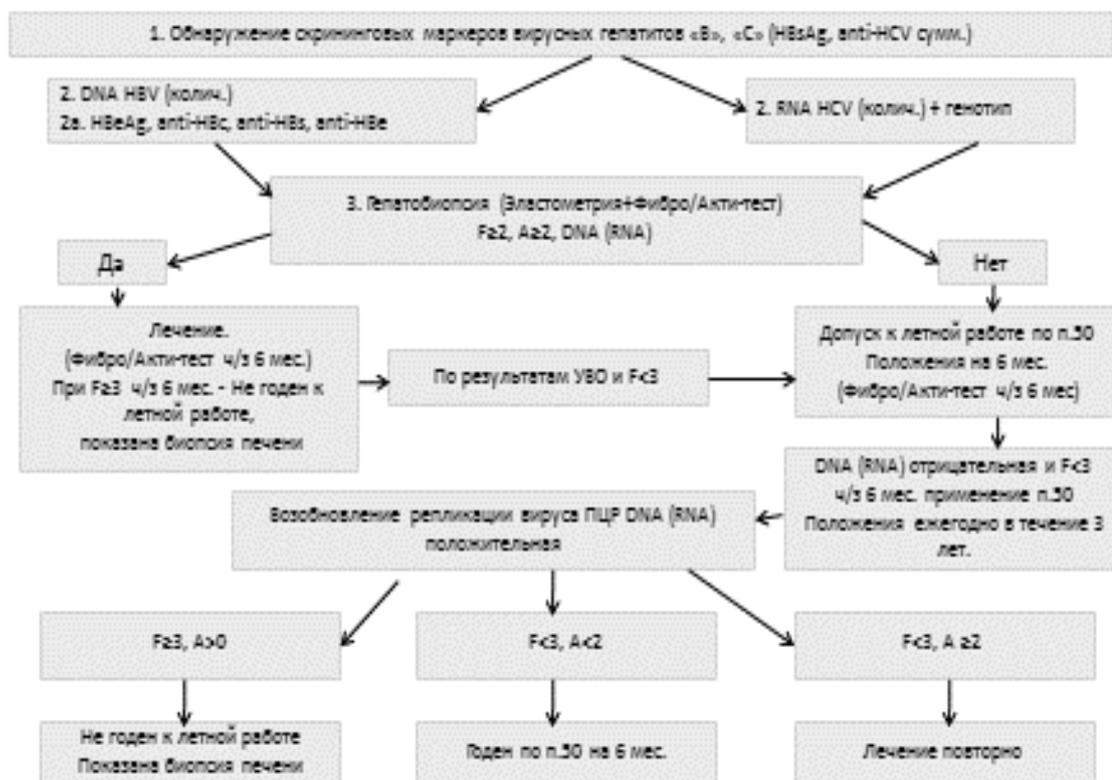


Рисунок 1 - Алгоритм клиничко-экспертного ведения авиационных специалистов с ХВГ за период 2007 – 2022 гг.

Применение алгоритма, включающего диагностику, определение показаний к лечению, последующую терапию, допуск к летной работе после лечения исследованной группы лиц летных специальностей в период 2007 – 2016 гг. позволило говорить о положительных перспективах данного направления в клинической практике, снизив процент медицинской дисквалификации при данной патологии с 42% до 30%.

Применение же новых схем ПВТ для лечения пациентов с ХВГ С позволило достичь максимальных результатов по достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) (рис. 2), то есть появилась возможность говорить о полном излечении у данной категории лиц. Так, если применение с 2009 г. комбинированной ПВТ пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином, позволяло получить УВО в 70% случаев, то с 2016 г., уже при применении комбинации софосбувира (400 мг) и ингибитора NS5A ледипасвира (60 мг) (в сочетании с рибавирином при выявлении 1-го

генотипа) в течение 12 недель уже давало 100% эффективность терапии по рассматриваемому критерию.

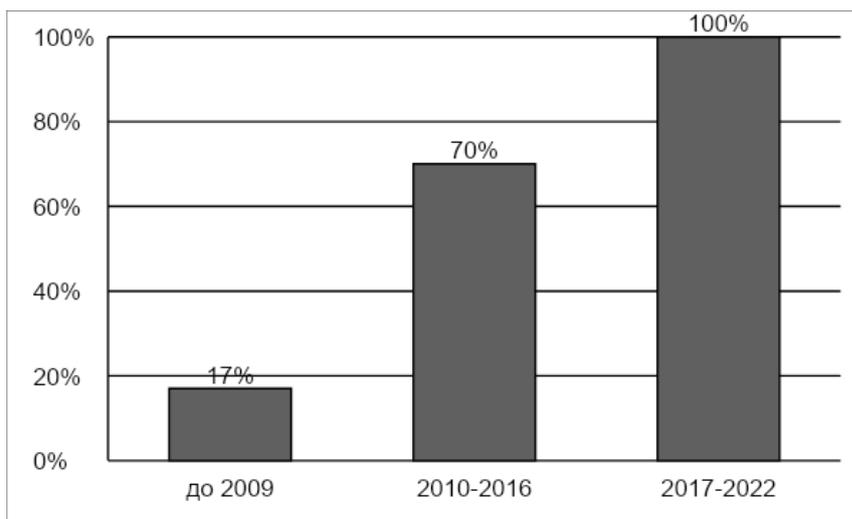
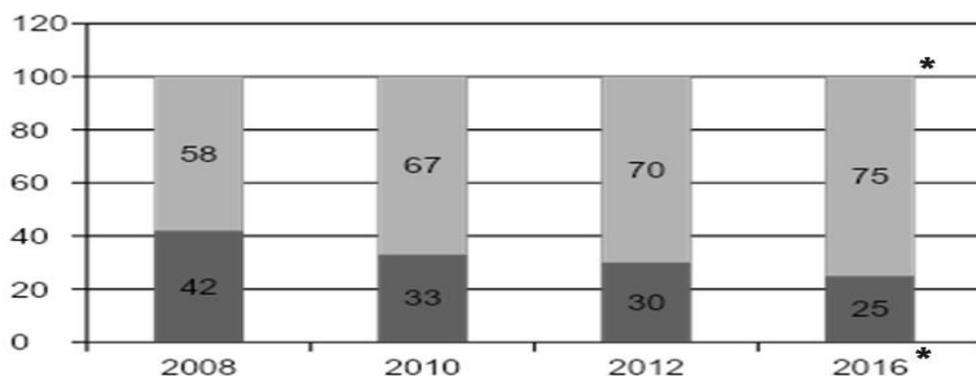


Рисунок 2 - Уровень достижения УВО у летного состава с ХВГ С с учетом применения схемы ПВТ (в %).

Следует отметить, что применение существующих схем терапии позволило достичь длительной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, существенно замедлить прогрессирование фиброза, что явилось основополагающим признаком при принятии экспертного решения в отношении данной группы пациентов. Однако в случаях с ХВГ В перспективы лечения оказались не столь обнадеживающими. В исследуемый период среди лиц, получавших терапию, УВО достигнут лишь в 2 случаях (в 0,68%).

Таким образом, применение современных схем лечения позволило добиться практически полного излечения специалистов авиационного профиля Государственной авиации с ХВГ С. Профессиональная дисквалификация снизилась до приемлемых величин, сравнимых с таковыми от других заболеваний.

Результатом применения новых подходов к обследованию, освидетельствованию и лечению САП ГА стало повышение процента сохранения авиационных специалистов высокого класса на летной работе (рис. 3). Показана отчетливая положительная динамика снижения числа САП, не годных к летной работе после ПВТ – с 42% в 2008 г. до 25% в 2016 году.



Светлый столбик – годен к летной работе. Темный столбик – не годен к летной работе.

Рисунок 3 - Динамика снижения уровня медицинской дисквалификации при ХВГ в 2008-2016 гг. (в %)

В процессе клинического наблюдения необходимым аспектом явилась оценка переносимости функциональных проб и специальных нагрузочных испытаний в группах САП с ХВГ (табл. 2). Полученные результаты показали, что хронические вирусные гепатиты в неактивной фазе, в том числе с применением ПВТ не оказывают отрицательного влияния на функциональные системы организма, ответственные за формирование устойчивости к воздействию экстремальных факторов профессиональной среды.

Таблица 2 - Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний летного состава с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, (M±m)

Годы наблюдения	Показатели	1-я группа с ХВГ, n=150	2-я группа «Здоров», n=150	P	ns
2007-2015 гг.	ВЭМ (двойное произведение), ед.	295±59,8	293,43±60,9	p=0,878	ns
	Ортопроба (dPs), уд./мин	31,2±6,2	30,6±6,6	p=0,734	ns
	(d САД), мм рт. ст.	12,9±4,4	13,5±6,3	p=0,639	ns
	(d ДАД), мм рт. ст.	5,8±0,9	5,9±0,8	p=0,800	ns
	Исследование в барокамере (вегетативный индекс Кердо), ед.	23,3±3,8	23,2±4,0	p=0,891	ns

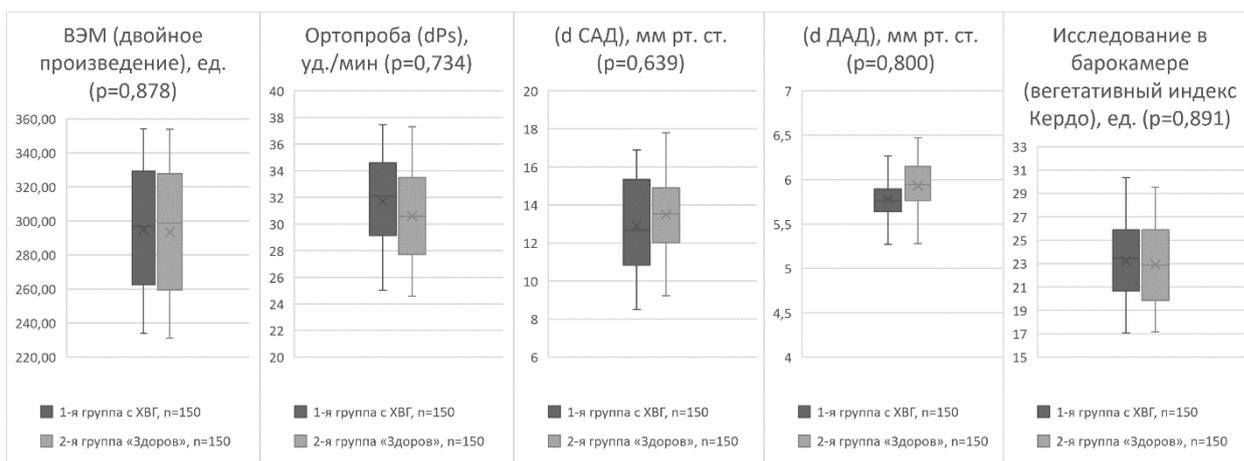


Рисунок 4 - Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, ($M \pm m$), 2007-2015 гг.

Результаты показали, что в исследованных группах в динамике отсутствуют достоверные различия, при этом САП в представленной группе ХВГ на протяжении всего указанного срока наблюдения были допущены к летной работе и таким образом подвергались воздействию всего спектра факторов летного труда.

С появлением в арсенале медицинской службы новых противовирусных препаратов, внедрения современных клинических рекомендаций Минздрава России (2015 г.) обусловило качественно новый этап в вопросе медицинского сопровождения авиационных специалистов с ХВГ. Возникли реальные предпосылки достижения 100% эффективности схем лекарственной терапии, показавших обнадеживающие результаты без применения препаратов интерферона, имевшего узкое «терапевтическое окно», обилие серьезных побочных эффектов и длительный период лечения.

В связи с применением новых схем противовирусной терапии произведена оценка исследуемых групп во втором временном промежутке (2016 - 2022 гг.). Исследование показало также отсутствие достоверных различий в исследуемой и контрольной группах, что также свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния новых схем противовирусной терапии на переносимость факторов летного труда.

Таблица 3 - Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний групп авиационных специалистов с ХВГ и практически здоровых в период наблюдения 2016-2022 г.г., ($M \pm m$)

Годы наблюдения	Показатели	1-я группа с ХВГ, n=150	2-я группа «Здоров», n=150	P (По критерию Т-Стьюдента для связанных выборок)	ns
2016-2022 гг.	ВЭМ (двойное произведение), ед.	293±57,2	291,27±58,9	p=0,863	ns
	Ортопроба (dPs), уд./мин	30,9±5,9	30,6±6,6	p=0,731	ns
	(d САД), мм рт. ст.	12,7±4,1	12,9±5,9	p=0,622	ns
	(d ДАД), мм рт. ст.	5,7±0,8	5,9±0,9	p=0,786	ns
	Исследование в барокамере (вегетативный индекс Кердо), ед.	23,3±3,8	23,1±3,9	p=0,890	ns

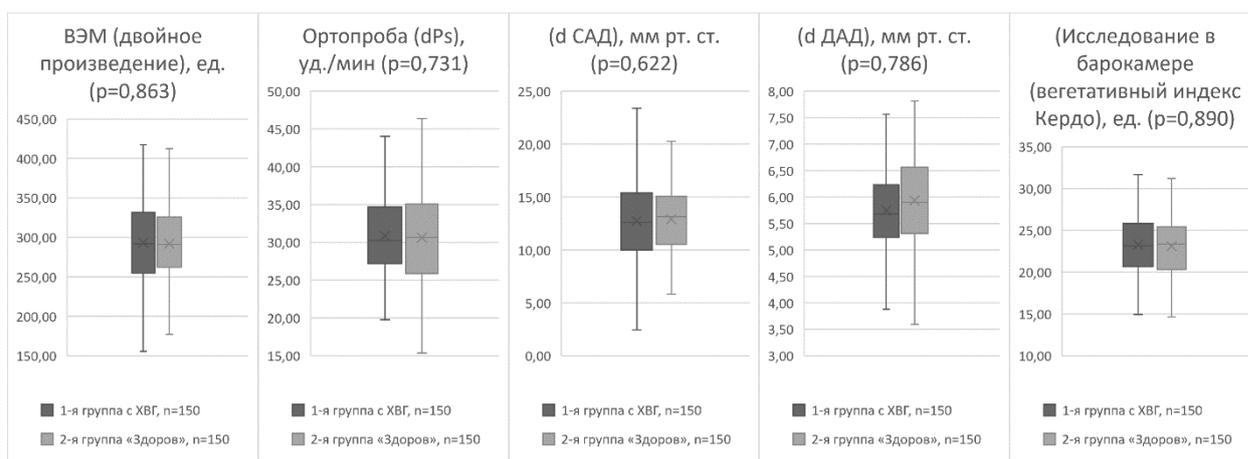


Рисунок 5. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, ($M \pm m$), 2016-2022 гг.

С целью уточнения достоверности полученных результатов, проведен анализ показателей переносимости факторов летного труда у пациентов исследуемой группы со сроком наблюдения 10 лет, на протяжении которых пациенты подвергались воздействию всего спектра факторов летного труда. Результаты показали, что в исследуемой группе в динамике, отсутствуют достоверные различия.

Таблица 4 - Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний летного состава с ХВГ в период наблюдения 10 лет, ($M \pm m$)

Годы наблюдения	Показатели	группа с ХВГ, n=150	группа с ХВГ, n=150 через 10 лет	P (По T-критерию Стьюдента для связанных выборок)	ns
10 лет	ВЭМ (двойное произведение), ед.	294 \pm 57,6	293,46 \pm 59,8	p=0,863	ns
	Ортопроба (dPs), уд./мин	31,4 \pm 6,1	30,8 \pm 6,3	p=0,728	ns
	(d САД), мм рт. ст.	12,7 \pm 4,1	12,9 \pm 5,9	p=0,641	ns
	(d ДАД), мм рт. ст.	5,7 \pm 0,8	5,6 \pm 0,9	p=0,798	ns
	Исследование в барокамере (вегетативный индекс Кердо), ед.	24,2 \pm 3,8	24,7 \pm 4,0	p=0,887	ns

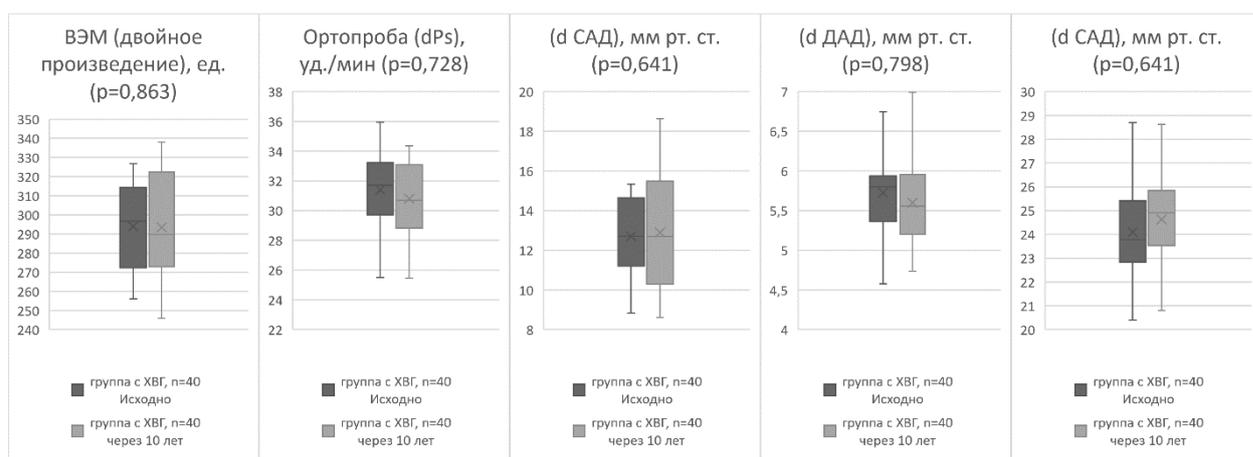


Рисунок 5 - Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний летного состава с ХВГ в период наблюдения 10 лет, ($M \pm m$)

Во второй серии исследований проводилась оценка влияния неблагоприятных факторов летного труда на течение и прогрессирование хронических вирусных гепатитов. С этой целью были исследованы две группы: в первую группу вошли лица летного состава с ХВГ, во вторую группу лица наземного состава неавиационного профиля с ХВГ, сопоставимые по возрасту, длительности заболевания, исходным данным, характеризующим течение заболевания (уровень вiremии не выше 2000 копий/мл для ХГ В и не более 10^5 МЕ/мл, ИГА не выше 2 по Knodell, стадия фиброза – не выше 2), прошедшие одинаковый объем исследований. Срок наблюдения составил 5 лет.

Таблица 5 - Показатели клинического состояния летного и наземного состава с ХВГ в различные периоды наблюдения.

Годы наблюдения	Показатели	Через 5 лет наблюдения		Р (По критерию Т-Стьюдента для несвязанных выборок)	ns
		1-я группа Летный состав с ХВГ, n=40	2-я группа Наземный состав с ХВГ, n=40		
2007-2015 гг.	ИГА (Knodell), балл	4,33±1,8	4,20±1,5	p=0,766	ns
	Фиброз (Knodell), балл	0,37±0,10	0,43±0,15	p=0,664	ns
2016-2022 гг.	Фиброз (METAVIR), кПа	5,07±0,42	5,14±0,27	p=0,863	ns

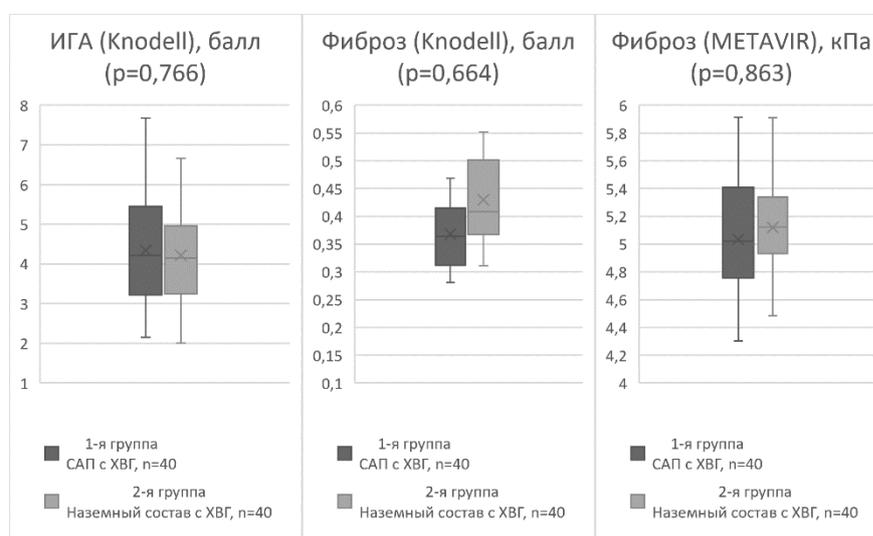


Рисунок 6 - Показатели клинического состояния летного и наземного состава с ХВГ в различные периоды наблюдения.

Сравнение между группами авиационных специалистов и наземного состава неавиационного профиля (табл. 5) не выявило отчетливых различий по клиническим показателям. На основании этого был сделан вывод об отсутствии отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита.

Сравнение в динамике в группе летного состава со сроком наблюдения 10 лет (табл. 6), не выявило достоверных различий по клиническим показателям. На основании этого также был сделан вывод об отсутствии отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита.

Таблица 6 - Показатели клинического состояния летного состава с ХВГ в период наблюдения 10 лет

Годы наблюдения	Показатели	1-я группа Летный состав с ХВГ, n=40	1-я группа Летный состав с ХВГ, n=40 Через 10 лет	Р (По Т-критерию Стьюдента для связанных выборок)
2012-2022 гг.	Фиброз (METAVIR), кПа	4,94±0,62	5,12±0,29	p=0,871

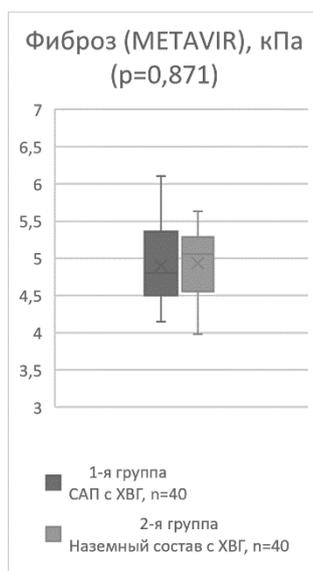


Рисунок 7 - Показатели клинического состояния летного состава с ХВГ в период наблюдения 10 лет

Данные многолетнего наблюдения за ЛС с ХГ позволили сформировать наиболее важные, с нашей точки зрения, рекомендации по клиничко-экспертному сопровождению лиц с вирусными гепатитами в процессе активной летной деятельности. Разработана новая схема клиничко-экспертных подходов к пациентам с ХВГ из специалистов авиационного профиля Государственной авиации:

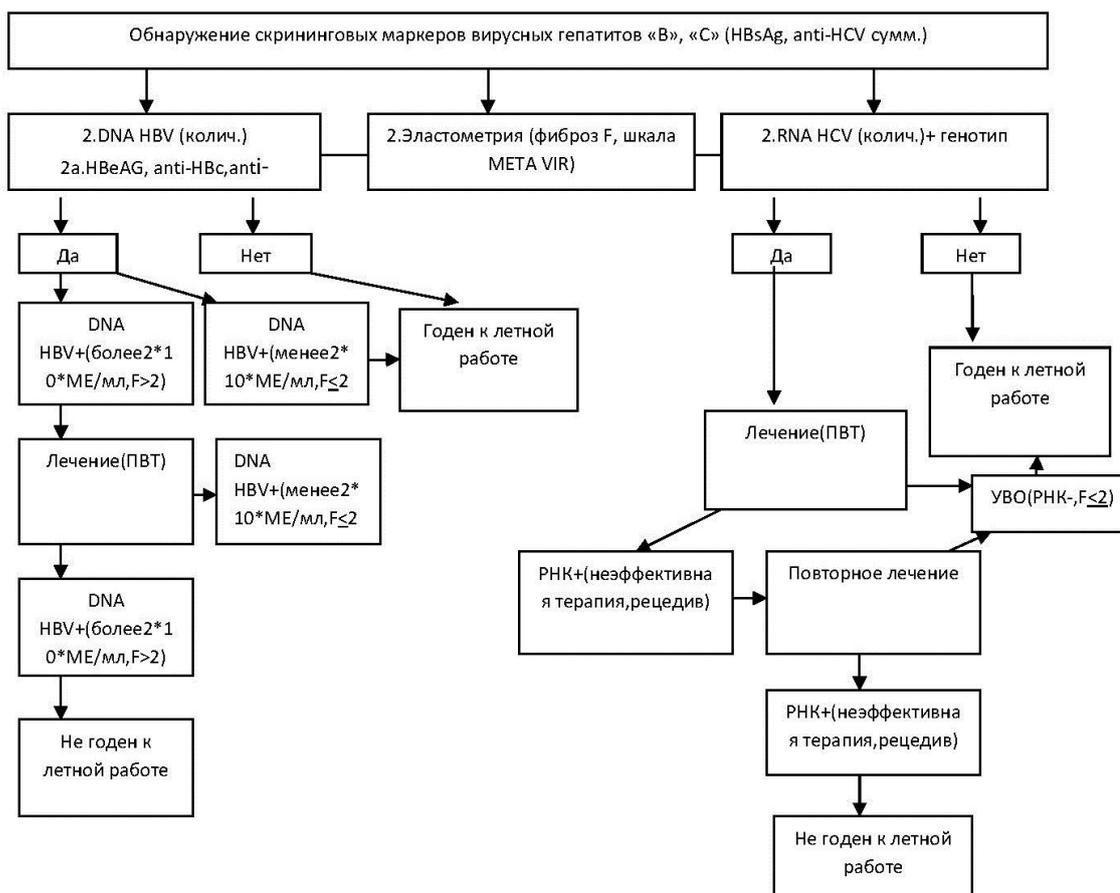


Рисунок 8 - Актуальный алгоритм терапевтического ведения авиационных специалистов с ХВГ 2022 гг. по н.в.

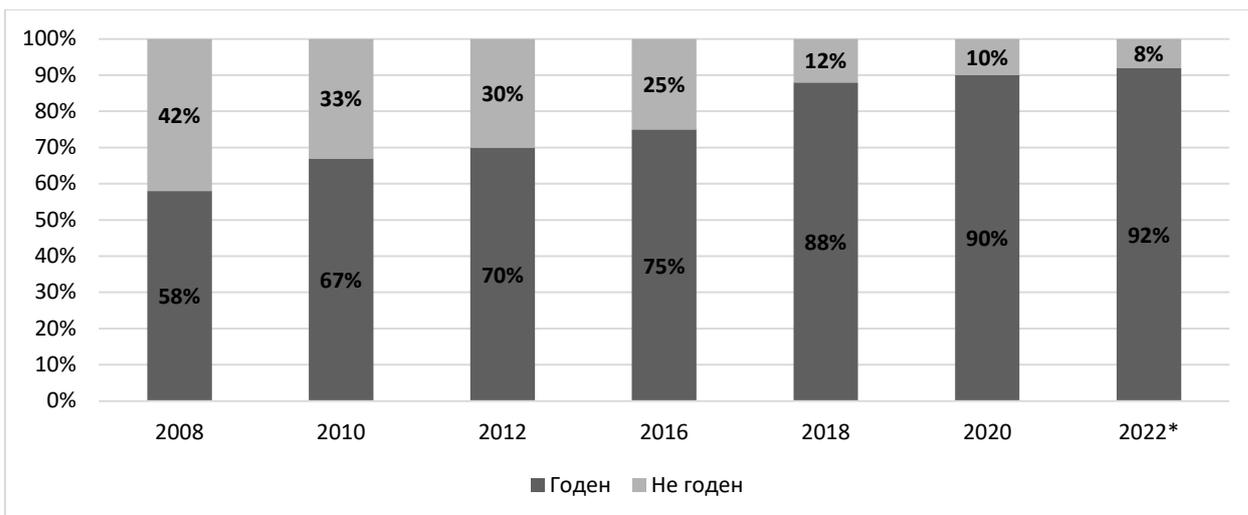
Согласно созданному алгоритму, при выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV) в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С. Также при выполнении рутинных методов обследования (общеклинический и биохимический анализы крови, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости) обязательное выполнение эластометрии печени с целью определения стадии фиброза печени. Уровень гистологической активности процесса в настоящее время оценивается опосредованно по уровню печеночных трансаминаз. Уровень виремии более 2000 МЕ/мл в случае с вирусным гепатитом В и наличия любого уровня виремии в случае с вирусным гепатитом С, а также стадия фиброза более F2, является показанием к проведению комбинированной противовирусной терапии. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа на ПВТ (регистрируется через 6 месяц после окончания ПВТ), пациент направляется на повторное обследование и освидетельствование ВЛК. После окончания ПВТ и

достижении УВО у пациентов с вирусным гепатитом С, проводится обследование, согласно «Методикам обследования летного состава», и пациент допускается к летной работе с обязательным стационарным освидетельствованием 1 раз в 3 года. В случае с вирусным гепатитом В при отсутствии УВО положительным эффектом от ПВТ можно считать снижение уровня вiremии ниже 2000 МЕ/мл. Учитывая низкий процент достижения УВО при лечении ХВГ В, в случае стадии фиброза менее F2 и нормальном уровне печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ менее 3 норм), возможно рассмотрение допуска к специальным нагрузочным пробам и стендовым исследованиям и при более высоком уровне вiremии. При уровне вiremии менее или равном 2000 МЕ/мл и стадии фиброза менее F 2 пациент из числа ЛС с ХВГ В допускается к проведению специальных нагрузочных проб и стендовых исследований, в случае хорошей переносимости - допускается к летной работе. По решению врачебно-летной комиссии целесообразно проведение ежегодного стационарного обследования и освидетельствования лиц из числа специалистов авиационного профиля Государственной авиации с ХВГ В. При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более лица ЛС с ХВГ признаются не годными к летной работе. В случае рецидива репликации вируса, после ПВТ, пациенты направляются на повторную противовирусную терапию.

Результатом применения новых подходов к обследованию, освидетельствованию и лечению САП ГА стало значительное повышение процента сохранения авиационных специалистов высокого класса на летной работе (рис. 5). Видна отчетливая положительная динамика снижения числа ЛС, не годного к летной работе после ПВТ – с 42% в 2008 г. до 8% в 2022 г. При этом медицинской дисквалификации в подавляющем большинстве случаев подвергались лица, имевшие сопутствующие диагнозы, подразумевающие ограничения годности к летной работе.

Профессиональная дисквалификация достигла приемлемых величин, сравнимых с таковыми при других заболеваниях.

На основании материалов и результатов исследования в период 2022 -2024 г.г. внесены изменения в приложение 1.1 Постановления Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе" (с изменениями и дополнениями) в целях осуществления освидетельствования летного состава Государственной авиации», что привело к стандартизации подходов к врачебно-летной экспертизе авиационных специалистов с хроническими вирусными гепатитами. При анализе экспертных заключений за период 2022-2024 г.г. дисквалификации авиационных специалистов с хроническими вирусными заболеваниями печени не было.



Светлый столбик – годен к летной работе. Темный столбик – не годен к летной работе.

Рисунок 9 - Динамика снижения уровня медицинской дисквалификации при ХВГ в 2008-2022 гг. (в %).

Выводы

1. По результатам эпидемиологического исследования доля распространенности хронических вирусных гепатитов составила 2% от всех заболеваний лиц летного состава Государственной авиации. Отсутствие научного обоснования при проведении врачебно-летной экспертизы специалистов авиационного профиля с ХВГ приводило к необоснованно высокому проценту (42%) дисквалификации по состоянию здоровья.
2. Применение ПЦР диагностики расширило возможности выявления показаний и своевременное и обоснованное проведение противовирусной терапии. Эластометрия явилась сопоставимым методом, позволившим сократить число инвазивных вмешательств с сохранением точности диагностики степени фиброза. Модифицированный подход к диагностике и лечению ХВГ В и С у летного состава с учетом применения современных методов противовирусной терапии позволил сократить медицинскую дисквалификацию на 34%, достигнув в 2022-2024 гг. уровня 8%.
3. Серией экспериментов доказано отсутствие достоверных различий переносимости факторов летного труда авиационными специалистами с хроническими вирусными гепатитами В и С.
4. Доказано отсутствие отрицательного влияния переносимости факторов летного труда при длительном (10 лет) течении хронических вирусных гепатитов В и С у лиц летного состав.

5. Полученные результаты позволили научно обосновать алгоритм допуска к летной работе без ограничений САП со стабильным течением вирусных гепатитов В и С, обеспечивающий сохранение в профессии опытных авиационных специалистов.

Практические рекомендации

1. С целью ранней диагностики ВГ кандидаты на летное обучение должны в обязательном порядке проходить скрининг-тесты на маркеры вирусных гепатитов В и С (на HBsAg и на анти-HCV).
2. При выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С.
3. Обязательное выполнение эластометрии печени с целью определения стадии фиброза печени.
4. При положительном анализе крови методом ПЦР на выявление РНК HCV в независимости от уровня виремии и стадии фиброза печени направление пациента из числа САП ГА на проведение комбинированной противовирусной терапии с внесением пациента в регистр кафедры инфекционных болезней ВМедА им. С.Н. Кирова путем направления разработанной формы регистрационной карты. Направление на лечение осуществляется по территориальному принципу согласно директиве начальника Главного военно-медицинского управления Минобороны России от 12.09.2017 г. № 161/1/3/9007нс.
5. После окончания ПВТ и достижения УВО допуск к проведению специальных нагрузочных проб и стендовых исследования, а в последствии допуск к летной работе через 6 месяцев от даты последнего введения лекарственного препарата.
6. После окончания ПВТ и достижения УВО у пациентов с вирусным гепатитом С, проводится обследование согласно «Методикам обследования летного состава», и пациент допускается к летной работе с обязательным стационарным освидетельствованием 1 раз в 3 года.
7. При выявлении у пациента ХВГ В, в случае стадии фиброза менее F2 и нормальном уровне печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ менее 3 норм) и при уровне виремии выше 2000 МЕ/мл возможно рассмотрение допуска к специальным нагрузочным пробам и стендовым исследованиям
8. По решению врачебно-летной комиссии целесообразно проведение ежегодного стационарного обследования и освидетельствования лиц из числа САП ГА с ХВГ В.
9. При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более САП с ХВГ признаются не годными к летной работе.

Основные опубликованные работы по теме диссертации

1. Бакулин И.Г., Шарабанов А.С., Моляренко Е.В., **Яковлева Е.В.** Тромбоцитопении у больных вирусным гепатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010 г., № 5, С. 52-60.
2. **Яковлева Е.В.**, Мишин А.В., Гребенюк С.А., Таяновский В.Ю., Жабина Т.Д. Особенности течения вирусных гепатитов у летного состава авиации ВС ФР// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2011 г., С. 139-140.
3. Годилю-Годлевский В.А., Коньков А.В., **Яковлева Е.В.** Хронические вирусные гепатиты как медицинская и социальная проблема // Медицинский вестник МВД, 2013 г., Том LXIV, №2, С. 23-26.
4. Годилю-Годлевский В.А., Коньков А.В., **Яковлева Е.В.** Особенности клинико-экспертного сопровождения лиц летных профессий с признаками вирусного гепатит «В», «С» // Медицинский вестник МВД. 2013 г., Том LXVI, №3, С. 16-18
5. Годилю-Годлевский В.А., **Яковлева Е.В.**, Наговицын А.В., Вовкодав В.С. Клинико-экспертное обоснование возможности допуска к летной работе авиационных специалистов с хроническими вирусными гепатитами // Медицинский вестник МВД, 2015 г., Том LXXIX, №6, С. 41-45.
6. Годилю-Годлевский В.А., Вовкодав В.С. Чурилов Ю.К. Ричей И.И., **Яковлева Е.В.** Сравнительная оценка эффективности различных комплексов медицинской реабилитации летного состава с вегетативной дисфункцией сердечно-сосудистой системы // Военно-медицинский журнал. 2019 г., №7, С. 62-67.
7. Годилю-Годлевский В.А., **Яковлева Е.В.**, Вовкодав В.С., Анисеев Д.А., Воронков Ю.И. Особенности клинико-экспертного сопровождения авиационных специалистов с хроническими вирусными гепатитами //Авиакосмическая и экологическая медицина, 2023 г. Том 57, С. 50-56.
8. Годилю-Годлевский В.А., **Яковлева Е.В.** Эпидемиологические аспекты проблемы вирусных заболеваний печени у лиц летного состава государственной авиации Российской Федерации // Материалы VIII Международного научно-практического симпозиума «Человеческий фактор: человек в экстремальных условиях, клинико-физиологическое и психологическое состояние, медицинский контроль и врачебно-профессиональная экспертиза», 2013 г., С. 338.
9. Годилю-Годлевский В.А., **Яковлева Е.В.** Взаимное влияние на летное долголетие факторов летного труда и клинических особенностей хронических вирусных гепатитов у лиц летного состава государственной авиации Российской Федерации // Материалы

VIII Международного научно-практического симпозиума «Человеческий фактор: человек в экстремальных условиях, клинико-физиологическое и психологическое состояние, медицинский контроль и врачебно-профессиональная экспертиза», 2013 г., С. 339-340.

10. Годи́ло-Годле́вский В.А., **Яковлева Е.В.**, Наговицын А.В., Вовкодав В.С. «Комплексный клинико-экспертный подход к авиационным специалистам с хроническими вирусными гепатитами» (научная статья)// Материалы IX Международного научно-практического симпозиума «Человеческий фактор в системе управления безопасностью экстремальной профессиональной деятельности и проблемы оздоровления специалистов», 2015 г., С. 179-183.

Список сокращений и условных обозначений

АЛТ	- Аланинаминотрансфераза
анти-HCV IgM	- антитела к вирусу гепатита С класса IgM
анти-HCV IgG	- антитела к вирусу гепатита С класса IgG
АСТ	- Аспаратаминотрансфераза
ВГ	- вирусный гепатит
ВЛЭ	врачебно-летная экспертиза
ВЭМ	- велоэргометрическая проба
ГА	- Государственная авиация
ГТП	- гамма-глутамилтранспептидаза
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДНК HBV (DNA HBV)	- дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ИГА	- индекс гистологической активности
ИФА	- иммуноферментный анализ
ЛС	- летный состав
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК HCV (RNA HCV)	- рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
САД	- систолическое артериальное давление
САП	- специалисты авиационного профиля
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
ХВГ (ХГ)	- хронический вирусный гепатит
ХГВ (ХВГ В)	- хронический гепатит В
ХГС (ХВГ С)	- хронический гепатит С
ЩФ	- щелочная фосфатаза
HBsAg	- поверхностный антиген вируса гепатита В