

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ И ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

С.С. Слепцова¹, С.С. Слепцов², М.Н. Андреев¹, М.Е. Игнатьева³, Л.И. Будацыренова³

¹Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

²Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), Якутск, Россия

Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the republic of Sakha (Yakutia)

S.S. Sleptsova¹, S.S. Sleptsov², M.N. Andreev¹, M.E. Ignatieva³, L.I. Budatsyrenova³

¹Institute of Medicine of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

²Yakut Scientific Center of complex medical problems, Yakutsk, Russia

³Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Protection and human well-being in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

Резюме

Цель: выявление факторов риска формирования цирроза и первичного рака печени у лиц с хроническими вирусными гепатитами В, С и D для разработки персонализированного подхода в их лечении и профилактике осложнений.

Материалы и методы: изучены материалы официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), инфекционного отделения для лечения больных вирусными гепатитами Якутской городской клинической больницы. Проведены комплексные общеклинические, серологические и молекулярно-биологические исследования с генотипированием вирусом гепатитов В, С и D (n=354).

Результаты: широкая распространенность хронических вирусных гепатитов В, С и D на территории Якутии является первопричиной высокой выявляемости у больных таких осложнений, как цирроз и первичный рак печени.

Определены наиболее значимые факторы риска формирования цирроза и первичного рака печени при хронических вирусных гепатитах среди населения, проживающего в различных географических зонах республики. Показано, что широкомасштабная вакцинация против гепатита В позволит не только значительно сократить количество летальных исходов, вызванных HBV-инфекцией, но и в целом благоприятно отразится на эпидемиологической ситуации в республике. Разработана организационная модель оказания помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия).

Заключение: выявлены регионы с наиболее высоким уровнем распространенности гепатитов В, С и D с прогрессирующим течением заболевания, определены факторы риска при гепатитах В, С и D, при которых достоверно чаще развивается первичный рак печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз, первичный рак печени, генотипы, репликация, организационная модель, Якутия.

Abstract

Study objective: identification of risk factors for the formation of cirrhosis and PLC in patients with chronic hepatitis B, C and D to develop a personalized approach in treatment and prevention of complications.

Materials and methods. The materials of the official statistics of the Office of Rospotrebnadzor in the Republic of Sakha (Yakutia), the infectious disease department for treating patients with viral hepatitis of the Yakutsk Clinical Hospital were studied. Complex clinical, serological, and molecular biological studies with the genotyping of hepatitis B, C, and D viruses were conducted (n = 354).

The results of the study. The prevalence of CVH B, C and D in the territory of Yakutia is the primary cause of high complications (such as cirrhosis and PLC) rate.

The most significant risk factors for the formation of cirrhosis and PLC in CVH among the population living in various geographical areas of the republic are identified. Large-scale vaccination against hepatitis B will not only significantly reduce the amount of deaths caused by HBV infection, but also generally have a positive effect on the epidemiological situation in the region. The organizational model for assisting CVH patients in the Republic of Sakha (Yakutia) has been developed.

Findings. Regions with the highest prevalence of hepatitis B, C and D with the progressive course of the disease are identified. Risk factors for PLC in hepatitis B, C and D are isolated.

Key words: chronic viral hepatitis, cirrhosis, primary liver cancer, genotypes, replication, organizational model, Yakutia.

Введение

Республика Саха (Якутия) (РС (Я)) является не только крупнейшим субъектом РФ с богатейшим минерально-сырьевым потенциалом, но и самым холодным из всех обжитых регионов планеты. Так, средняя январская температура воздуха в районе Оймяконской котловины составляет $-50,1^{\circ}\text{C}$, в некоторые дни понижается до -65°C и ниже, а продолжительность безморозного периода длится менее 30 дней [1]. Суровые природно-климатические факторы, значительная площадь территории (3103,2 тыс. км²), низкая плотность населения (0,3 чел./км²) и слаборазвитая транспортная инфраструктура существенно усложняют полноценный и своевременный охват жителей Якутии высококвалифицированной медицинской помощью.

При этом необходимо особо подчеркнуть, что специфичные природные условия и некоторые этнические особенности коренного населения Якутии являются первопричиной широкой распространенности иммунодефицитных состояний, утяжеляющих течение инфекционных заболеваний, в том числе и парентеральных вирусных гепатитов В, С и D [2, 3, 4]. Поэтому уровень выявления последних в регионе на протяжении десятилетий значительно превышает средние показатели по стране. Очевидно, что вследствие этого крайне высоко количество случаев, когда у лиц с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) наблюдаются осложнения в виде цирроза и первичного рака печени (ПРП) [5, 6, 7]. По данным за 2006–2017 гг., показатели выявляемости гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в Якутии среди этой категории лиц выше среднероссийских значений в 4–5 раз, при этом за последние годы наблюдается увеличение случаев летальных исходов среди больных гепатитами. Например, если смертность в 2009 г. составляла 2,3 случая/100 тыс. нас., то в 2016 г. она возросла в 2 раза. Однако необходимо учесть, что реальные показатели смертности, вызванные осложнениями вирусных гепатитов, более масштабны, чем это представляется в настоящее время. Учет этих инфекционных заболеваний в формировании неблагоприятных исходов поражения печени осуществляется недостаточно, так как для этого необходимо учитывать все формы болезни, включая цирроз и ПРП, как причину смерти от вирусных гепатитов [8–10].

Цель исследования – выявление факторов риска формирования цирроза и ПРП у лиц с ХВГ В, С и D для разработки персонализированного подхода в их лечении и профилактике.

Материалы и методы

Изучены материалы официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Республике

Саха (Якутия), инфекционного отделения для лечения больных вирусными гепатитами Якутской городской клинической больницы. Проведены комплексные общеклинические, серологические и молекулярно-биологические исследования с генотипированием вирусов гепатитов В, С и D ($n=354$).

Результаты и обсуждение

В РС (Я) на сегодняшний день сохраняются стабильно высокий уровень заболеваемости хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС). За период с 2000 по 2017 г. среднегодовое количество впервые выявленных случаев этими заболеваниями среди якутян составило $81,2 \pm 3,6$ чел./100 тыс. населения, что значительно выше аналогичных показателей по стране на $68,9\%$ ($48,4 \pm 1,5$ чел./100 тыс. населения).

Показательными также являются данные за 2017 г., представленные на рисунке 1. Видно, что в Якутии количество заболевших ХГВ и ХГС существенно выше, чем в среднем по России и Дальневосточному федеральному округу (ДФО). Также довольно высок уровень носительства вируса гепатита В – выявлено 5,08 случаев/100 тыс. населения (145 чел.), что выше аналогичных показателей по РФ на $55,9\%$.

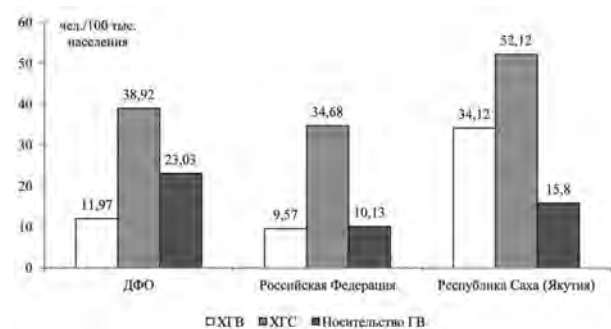


Рис. 1. Показатели заболеваемости ХВГ в РС (Я), ДФО и РФ (2017)

Надо отметить, что, несмотря на высокие показатели заболеваемости ХВГ, начиная с 2004 г., удельный вес больных ХГВ в Якутии заметно снизился. Так, если первоначально он был на уровне $62,2\%$, то к 2017 г. данный показатель составил $39,5\%$ (рис. 2). Это является свидетельством эффективности проводимых в республике профилактических мероприятий. Эффективность превентивных мер была еще выше при иммунизации детей в возрасте до 14 лет. Например, с 2000 по 2011 г. уровень носительства HBsAg в этой группе сократился с $86,3$ чел. до $0,49$ чел./100 тыс. населения [11].

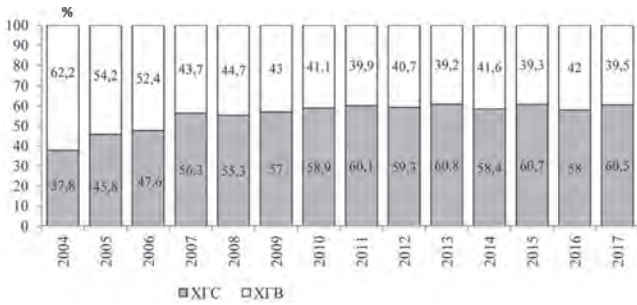


Рис. 2. Соотношение гепатита В и С среди лиц с ХВГ (2004 – 2017 гг.)

Ухудшение течения ХГВ и его быстрое прогрессирование в цирроз и рак печени вызывают супер-инфицирование HD-вирусом. Якутия всегда характеризовалась высокой частотой обнаружения антител к вирусу гепатита дельта (17,2 – 31,7%) [12], что также обуславливает высокую частоту первичного рака в регионе.

С целью учета и мониторинга больных вирусными гепатитами и инфицированных лиц с 2012 г. в республике ведется заполнение электронного регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)». Данные вносятся в регистр на основе выявления маркеров вирусов ГВ, ГС, ГД с помощью иммунологических и молекулярно-биологических методов.

На рисунке 3 представлена заболеваемость ХВГ В, С, D и их исходов (цирроз и рак печени) по медико-географическим зонам республики на основании данных вышеуказанного регистра. Как видно, наиболее неблагоприятными территориями РС (Я) являются Центральная, Заполярная и Западная зоны, сравнительно низкие показатели наблюдаются в зоне крупных городов и в Восточной Якутии, что совпадает с официальной статистикой. В ходе анализа данных республиканского регистра нами

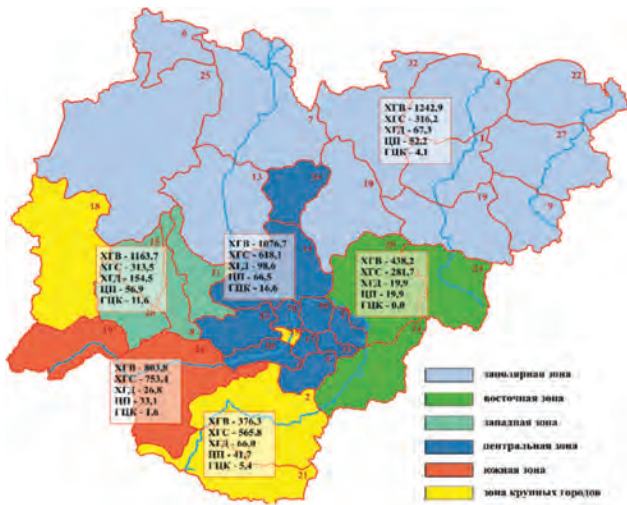


Рис. 3. Заболеваемость ХВГ В, С, D и их исходы (ЦП, ГЦК) по медико-географическим зонам Республики Саха (Якутия)

установлена прямая зависимость ($p < 0,05$) между уровнем заболеваемости ХВГ В, С и D в регионе и количеством осложнений, переходящих в цирроз ($r_{sp} = +0,94$), а также между первым показателем и количеством осложнений, переходящих в рак печени ($r_{sp} = +0,83$). Аналогичная связь обнаружена между уровнем заболеваемости ХГД с циррозом ($r_{sp} = +0,94$) и раком печени ($r_{sp} = +0,89$), тогда как отдельно по ХГС и ХГВ этого не наблюдалось.

Высокий уровень заболеваемости ХВГ и их исходами в Центральной, Заполярной и Западной зонах Якутии объясняется недостаточным обеспечением коренного сельского населения высококвалифицированной медико-санитарной и лечебно-профилактической помощью.

По данным регистра, на учете состоят 14 402 человека, без учета вирусоносителей гепатита В (176 чел.), из них с хроническим гепатитом В – 7063, С – 6550, D – 1042, микст – 588, неуточненной этиологии – 3, из них с циррозом печени состоят на учете по республике 427 пациентов, с ПРП – 31 человек.

На основании данных серологических и молекулярно-биологических исследований пациенты с ХВГ в стадии цирроза печени (ЦП) были распределены на 3 группы: 1) группа с ХГВ – 68 чел.; 2) группа с ХГД – 143 чел.; 3) группа с ХГС – 143 чел. (табл. 1). Среди этих больных выявлено 53 случая ПРП (14,9%), 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 (45,3%); 95% доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, составил 32,2 – 58,7%.

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

Больные раком печени ($n = 125$) в исходе хронического вирусного гепатита были распределены на три группы в зависимости от этиологии: 1-я группа – больные с ХГВ (48 чел. или 38,4%); 2-я группа – пациенты с ХГС (41 чел. или 32,8%) и 3-я группа – больные с ХГД (36 чел. или 28,8%). Наибольшее количество больных с раком печени отмечено при ХГД среди лиц в возрасте 40 – 49 лет (52,8%), при ХГВ – 50 – 59 лет (37,5%) и среди пациентов с ХГС – в возрасте 60 – 69 лет (53,7%).

Анализ молекулярно-биологической структуры вирусов показал, что у 38 обследованных больных на фоне формирования рака печени сохранялась репликация вирусов. Более чем у половины из 17 обследованных больных с ХГД репликативную

Таблица 1

Показатели выявления первичного рака печени и частота репликации у лиц с циррозом печени

Группа	Всего больных		Количество выявлений ПРП		Частота репликации	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ХГВ	68	19,2	10	14,7	4	40,0
ХГД	143	40,4	27	18,9	15	55,6
ХГС	143	40,4	16	11,2	5	31,2
Итого	354	100	53	14,9	24	45,3

активность проявляла РНК HDV – 64,7% (11 чел.), в трети случаев микст-репликация РНК HDV и ДНК HBV обнаружена у 35,3% (6 чел.). Среди пациентов с ХГВ (n = 13) ДНК HBV в ПЦР обнаружена в 76,9% случаев (10 человек). Репликация РНК-НСV сохранена у всех 8 обследованных больных раком печени при ХГС.

Генотипирование HBV показало, что в 66,7% случаев обнаруживался генотип D и у 33,3% больных – генотип A HBV. При вирусном ГД из 6 обследованных с микст-репликацией HBV и HDV у 4 больных HBV представлен генотипом D, у 2 больных – генотипом A, и в этой группе больных изоляты вируса D принадлежали в 4 случаях к I и в 2 – к II генотипам HDV. Из 6 больных с репликацией ДНК HBV изоляты вируса у 4 пациентов принадлежали к генотипу D, у 2 больных – к генотипу A. Исследование изолятов HCV показало, что у 4 пациентов с ХГС в 100% случаев был обнаружен Ib генотип HCV.

Среди 12 обследованных лиц с репликацией ДНК HBV преобладал генотип D – выявлялся в 2 раза чаще, чем генотип A. При репликации РНК-HDV I генотип обнаружен в 66,7% случаев, II генотип – в 33,3%. Изоляты РНК-НСV у 4 больных были представлены генотипом Ib. Установлено, что репликация вирусов гепатитов B, C и D сохраняется у больных с ХГ на стадии рака печени.

Изучение сроков развития рака печени у больных с ХВГ показало, что при ХГД с микст-репликацией (p<0,05) рак развивается быстрее, чем при монореplikативной форме HDV, при ХГВ

рак формируется в среднем через 23,7 года, при ХГС – в течение 21,4 года (табл. 2).

Тяжесть течения и степень выраженности основных клинических проявлений при ХВГ с исходом в первичный рак печени были наиболее выражены у больных с ХГД. В данной группе у пациентов наблюдалась достоверно значимая гиперхолестеринемия ($6,3 \pm 0,2$ ммоль) и значительное повышение среднего уровня альфа-фетопротейна ($407,1 \pm 46,4$ МЕ/мл), тогда как в группе с ХГВ данные показатели составили $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л и $290,9 \pm 35,2$ МЕ/мл, в группе ХГС – $4,5 \pm 0,3$ ммоль/л и $279,6 \pm 45,5$ МЕ/мл. Во всех группах, независимо от этиологии гепатита, прослеживались статистически значимые нарушения белково-синтетической функции печени (снижение уровня альбумина до $22,5 \pm 0,9$ г/л) и снижение уровня ПТИ (до $55,0 \pm 0,8\%$).

Уровень заболеваемости вирусным гепатитом B на территории РС (Я) в допрививочный период был одним из самых высоких в России. Массовая иммунизация, начатая с 1996 г., позволила сформировать иммунную прослойку среди населения Якутии и повлияла на динамику эпидемического процесса заболеваемости острым гепатитом B.

На конец 2017 г. охват детей в возрасте 1 года вакцинацией против гепатита B составил 98,8% (2013 г. – 99,1%, 2014 г. – 99,2%, 2015 г. – 99,0%, 2016 г. – 98,8%), своевременно 3-кратную вакцинацию по достижении 12 месяцев получили 98,6%. Охват вакцинацией лиц в возрасте 18 – 35 лет уве-

Таблица 2

Сроки развития рака печени у больных с репликативной активностью ХВГ (n=35)

Этиологический фактор	Репликативная активность	Длительность развития, годы	Количество больных	
			абс.	%
ХГД (n = 17)	HDV	21,2	11	64,7
	HDV и HBV	6,7	6	35,3
ХГВ (n = 10)	HBV	23,7	10	100,0
ХГС (n = 8)	HCV	21,4	8	100,0

личился с 94,9% в 2010 г. до 98,3% в 2017 г., а лиц в возрасте 36 – 59 лет – с 87,6% до 97,1% соответственно.

Широкомасштабная вакцинация против гепатита В, диспансерное наблюдение и проведение этиотропного лечения при ХВГ В, С и D являются значимыми мероприятиями в снижении риска возникновения цирроза и рака печени [13]. Нами разработана организационная модель профилактики и лечения ХВГ с циррозом и раком печени в РС (Я). Модель предусматривает 3 основных звена профилактики (рис. 4).

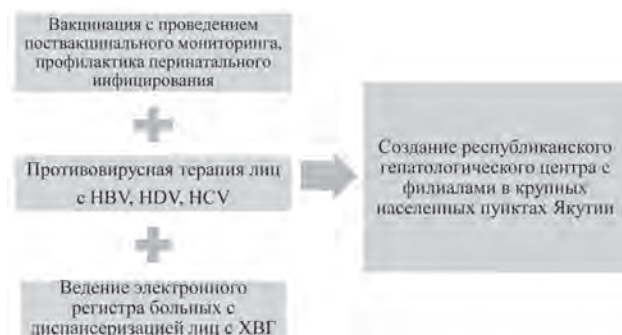


Рис. 4. Организационная модель профилактики и лечения ХВГ с циррозом и ПРП

Основным компонентом организационной модели будет Республиканский гепатологический центр, координирующий работу врачей по всей республике через взаимодействие с филиалами, расположенными в каждой из зон.

В рамках его создания крайне необходимо развитие лабораторной службы с созданием централизованной лаборатории, организационно и методически объединяющей различные скрининговые лаборатории лечебно-профилактических учреждений республики. Увеличение числа случаев тяжелых осложнений ХВГ с циррозом и раком печени определяет необходимость улучшения оснащения инфекционных стационаров оборудованными палатами интенсивной терапии.

Большое практическое значение имеют рекомендации по профилактике вирусных гепатитов и их неблагоприятных исходов, включая подготовку и принятие долгосрочных целевых республиканских программ, 100% скрининг в группах риска, комплекс мероприятий по первичной, вторичной и третичной профилактике, информационно-образовательная работа с различными группами населения (члены семей больных хроническими вирусными гепатитами, медицинские работники, молодежь и т. д.). Важным компонентом является повышение уровня специальных знаний медицинского персонала, прежде всего врачей, руководителей муниципальных и федеральных учреждений, медицинских

психологов, в том числе с помощью дистанционных образовательных программ. С 2001 г. в РС (Я) проводятся республиканские гепатошколы для врачей, создан и преподается элективный курс по вирусным гепатитам для студентов Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Принципами деятельности организационной модели являются комплексная диагностика и мониторинг населения, согласованность действий врачей различных специальностей, доступность и всеобщий охват медицинской помощью, учёт сложной транспортной логистики в регионе, медико-социальная поддержка пациента и его ближайшего окружения.

Заключение

Изучение заболеваемости ХВГ В, С и D в РС (Я) в течение длительного периода позволило уточнить частоту различных нозологических форм болезни (хронические гепатиты, цирроз и рак печени). Высокий уровень заболеваемости ХВГ В, С и D среди населения РС (Я) напрямую связан с частотой выявления рака печени у больных с гемоконтактными вирусными гепатитами. У больных хроническим гепатитом рак печени выявлен в 38,4% случаев при ХГВ, в 32,8% случаев в исходе ХГС и в 28,8% случаев при ХГD, с сохранением репликативной активности вирусов у 2/3 обследованных больных. Репликативная активность вирусов при хронических гепатитах с гепатокарциномой наблюдалась чаще при ХГD – 55,6%; это достоверно ($p < 0,05$) выше частоты репликации при ХГВ и ХГС, что составляло 40% и 31,2% соответственно.

Сложившаяся эпидемическая ситуация по вирусным гепатитам и большое количество неблагоприятных исходов в РС (Я) диктуют необходимость внедрения в систему организации медицинской помощи новой организационной модели профилактики ХВГ и рака печени.

Рекомендуется организация специальных мобильных бригад, проводящих не только комплексный медико-социальный мониторинг населения с семейно-ориентированным подходом, но и оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь лицам, вовлеченным в эпидемический процесс.

Литература

1. Слепцов, С.С. Аэропорт Оймякон – история и судьбы / С.С. Слепцов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Якутск: Медиа-холдинг Якутия, 2019. – 408 с.
2. Алексеева, М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед наук: 14.00.10 / Алексеева Марфа Николаевна. – СПб, 2002. – 285 с.
3. Петрова, П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера / П.Г. Петрова. – Якутск: Дани АлмаС, 2011. – 272 с.

4. Слепцова, С.С. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова, А.Г. Рахманова, Т.Т. Бугаева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012, Том 4, № 2. — Санкт-Петербург, 2012. — С.109-116.

5. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) / Н.Д. Ющук и соавт. // Терапевтический архив 12 — 2013. — С. 79-85.

6. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 288 с.

7. Гепатология Севера / П.М. Иванов [и др.]. — Якутск: Сфера, 2012. — 304 с.

8. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. available at: /en/ <http://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report2017>.

9. Fedeli U., Grande E., Grippo F., Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. World J Gastroenterol. 2017; 23 (10): 1866–71. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1866.

10. Ющук, Н.Д. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. / Н.Д. Ющук [и др.]. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2018, том 7, № 4. — М., 2018. — С. 8–14.

11. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. — М., 2017. — 208 с.: ил.

12. Ivaniushina, V. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia /V. Ivaniushina, N. Radjef, M. Alexeeva et. al. //J. Gen. Virol. — 2000. — Vol.82 — Pt. II. — P. 2709-2718.

13. European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J.Hepatol 2018;69: 182-236.

References

1. Sleptsov, S.S. Aeroport Oymyakon — istoriya i sud'by / S. S. Sleptsov. — 2-e izd., pererab. i dop. — Yakutsk: Mediaholding Yakutiya, 2019. — 408 s.

2. Alekseeva, M.N. Virusnye gepatity v Respublike Sakha (Yakutiya): dis. ... d-ra med nauk: 14.00.10 / Alekseeva Marfa Nikolaevna. — SPb, 2002. — 285 s.

3. Petrova, P.G. Ekologo-fiziologicheskie aspekty adaptatsii cheloveka k usloviyam Severa / P.G. Petrova. — Yakutsk: Dani AlmaS, 2011. — 272 s.

4. Sleptsova, S.S. Virusnye gepatity V i D kak osnovnye faktory formirovaniya tsirroza i pervichnogo raka pecheni v Respublike Sakha (Yakutiya) / S.S. Sleptsova, A.G. Rakhmanova, T.T. Bugaeva //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2012, Том 4, № 2. — Sankt-Peterburg, 2012. — S.109-116.

5. Bremya virusnykh gepatitov v Rossiyskoy Federatsii i puti ego snizheniya v dolgosrochnoy perspektive (na primere gepatita S) / N.D. Yushchuk i soavt. // Terapevticheskiy arkhiv 12 — 2013. — S. 79-85.

6. Abdurakhmanov D.T. Khronicheskiy gepatit V i D. — М.: GEOTAR-Media, 2010.- 288 s.

7. Gepatologiya Severa / P.M. Ivanov [i dr.]. — Yakutsk: Sfera, 2012. — 304 s.

8. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. available at: /en/ <http://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report2017>.

9. Fedeli U., Grande E., Grippo F., Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. World J Gastroenterol. 2017; 23 (10): 1866–71. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1866.

10. Yushchuk, N.D. Bremya smertnosti ot virusnykh gepatitov V i S: metodologiya otsenki i pokazateli v Moskve v 2015–2017 gg. / Yushchuk N.D., Zayrat'yants O.V., Znoyko O.O. i soavt. // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie, 2018, tom 7, № 4. — Moskva, 2018. — S. 8-14.

11. Parenteral'nye virusnye gepatity i ikh iskhody v Respublike Sakha (Yakutiya) / Sleptsova S.S. — М., 2017. — 208 с.: ил.

12. Ivaniushina, V. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia /V. Ivaniushina, N. Radjef, M. Alexeeva et. al. //J. Gen. Virol. — 2000. — Vol.82 — Pt. II. — P. 2709-2718.

13. European Association for the Study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J.Hepatol 2018;69: 182-236.

Авторский коллектив:

Слепцова Снежана Спиригоновна — заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-271-87-70, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

Слепцов Спиригон Спиригонович — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и медико-социальных-исследований Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, к.б.н., доцент; тел.: 8(4112)32-19-81, факс 8(4112)32-19-81, e-mail: sachaja@yandex.ru

Андреев Максим Николаевич — студент 6 курса Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, e-mail: max_andreev@mail.ru

Игнатъева Маргарита Егоровна — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), к.м.н.; тел.: 8(4112)35-16-45, тел./факс: 8(4112)35-09-55, e-mail: fevralina-puma2010@mail.ru

Будацыренова Любовь Владимировна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия); тел.: 8(4112)35-16-45, тел./факс: 8(4112)35-09-55, e-mail: budacyrenoval@mail.ru