

УДК 61636-002.2(571.56)

*С.С. Слепцова, С.И. Семенов, Н.В. Борисова, П.Г. Петрова,
Н.М. Гоголев, Т.Е. Буцева, Е.С. Кылбанова, В.Н. Неустроева*

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В ЯКУТИИ

Аннотация. Республика Саха (Якутия) относится к регионам с высоким уровнем распространенности вирусных гепатитов В, С и D. Оценка и ранжирование факторов риска формирования цирроза и первичного рака печени у лиц с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) В, С и D в РС (Я) является серьезной медицинской проблемой. На основании изучения многолетней заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С и D и их исходов на территории Якутии определена роль этнической принадлежности и генотипов HBV и HDV в прогрессировании до стадии цирроза и первичного рака печени. Установленный факт репликации вирусов при циррозе и первичном раке печени в условиях неблагоприятных социальных и климатических факторов, генетически обусловленной повышенной концентрацией ацетальдегида, вследствие нарушения активности алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АльдДГ) у коренных жителей республики, обосновывает необходимость проведения целенаправленных комплексных терапевтических мероприятий. Выделены регионы Якутии, наиболее пораженные вирусами гепатитов В, С и D с прогрессирующим течением заболевания до цирроза и цирроз-рака печени, определены генотипы вирусов гепатитов В и D, при которых достоверно чаще развивается первичный рак печени, кроме того

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института СВФУ. Адрес: 677016, Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. 8-914-2718770. E-mail: sssleptsova@yandex.ru

SLEPTSOVA Snezhana Spiridonovna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases, Phthisiatrics and Dermatovenerology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. Phone: +7-914-2718770. E-mail: sssleptsova@yandex.ru

СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ здоровья СВФУ. Адрес: 677016, Якутск, ул. Кулаковского, 47, каб. 406/3.

SEMENOV Sergey Innokentyevich – Doctor of Medical Sciences, Leading Scientific Associate, Research Institute of Health, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 46, kab. 406/3.

БОРИСОВА Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института СВФУ. Адрес: 677016, Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел.: +7-924-166-96-83. E-mail: Borinat@yandex.ru

BORISOVA Natalia Vladimirovna – doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. Phone: + 7-924-166-96-83. E-mail: Borinat@yandex.ru. Russia

ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского института СВФУ. Адрес: 677016, Якутск, ул. Ойунского, 27, каб. 312. Тел.: +7-914-272-74-71. E-mail: mira44@mail.ru

PETROVA Palmira Georgievna – doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo 27, kab. 312. Phone: + 7-914-272-74-71. E-mail: mira44@mail.ru

ГОГОЛЕВ Николай Михайлович – к.м.н., директор Медицинского института СВФУ. Адрес: 677016, Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. 8-924-1687966. E-mail: gogrcemp@mail.ru

GOGOLEV Nikolai Mikhailovich – Candidate of Medical Sciences, Director, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo 27. Phone: +7-924-1687966. E-mail: gogrcemp@mail.ru

КЫЛБАНОВА Елена Семеновна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и ОВП ФПОВ Медицинского института СВФУ. Адрес: 677016, Якутск, ул. Ойунского, 27, каб. 317.

KYLBANOVA Elena Semenovna – doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and OVP FPOV, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo 27, kab. 317.

отмечено, что сочетанная микст-репликация вирусов гепатитов является фактором риска развития первичного рака печени.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, рак печени, репликативная активность, генотипы.

*S.S. Sleptsova, S.I. Semenov, N.V. Borisova, P.G. Petrova,
N.M. Gogolev, T.E. Burtseva, E.S. Kylbanova, V.N. Neustroeva*

Main factors of chronic viral hepatitis' progressing risk in Yakutia

Abstract. The Sakha Republic (Yakutia) is one of high-risk regions in morbidity of B, C, and D viral hepatitis. The assessment of cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk factors and ranking of them in Yakutia is a serious medical problem. Based on studying of long-term morbidity of chronic B, C, and D viral hepatitis and their outcomes, the role of HBV and HDV genotypes and the ethnic group had been determined. We destablished the fact of viruses replication in cirrhosis and hepatocellular carcinoma in conditions of unfavorable social and climate factors, genetically determined acetaldehyde increased level due to alcoholdehydrogenase (ADH) and aldehyddehydrogenase (AIDH) among indigenouse people of Yakutia, which requires targeted therapeutical measures. We identified the districts of Yakutia, most affected by hepatitis B, C and D viruses with progressive course of the disease to cirrhosis and cirrhosis of the liver, as well as the genotypes of hepatitis B and D viruses most likely leading to primary cancer of the liver. Another result is that combined mixt-replication of hepatitis viruses is a risk factor for the development of primary liver cancer.

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, liver cancer, replicative activity, genotypes.

Введение. Актуальность хронических вирусных гепатитов (ХВГ) В, С и D в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)), как и в целом по Российской Федерации (РФ), определяется широким распространением хронических форм вирусных гепатитов, их значимой ролью в формировании цирроза и рака печени, а также частой регистрацией среди трудоспособного возраста [1, 2, 3]. Уровень регистрации хронических вирусных гепатитов не имеет тенденции к снижению, показатель пораженности в 2011 г. составил 1502,5 на 100 тыс. населения и является, по данным референс-центра по надзору за вирусными гепатитами, самым высоким по Российской Федерации.

Цель исследования: изучение основных причин прогрессирования хронических вирусных гепатитов В, С и D в цирроз и рак печени в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы. В работе использованы данные официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора по РС (Я), материалы официальной регистрации МЗ РС (Я), сведения о численности населения республики. Наблюдение за больными включало, кроме клинического обследования, биохимические, серологические и молекулярно-биологические методы обследования. Для статистического анализа полученных в процессе исследования данных использовали систему STATISTICA for Windows (версия 8).

Результаты и обсуждение. РС (Я) является самым крупным субъектом РФ и располагается на северо-востоке России. По данным Госкомстата России (2000 г.), Якутия занимает территорию 3103,2 тыс. км², что составляет 18 % всей территории РФ. В зоне вечной мерзлоты, за Полярным кругом, находится около 40 % территории республики. Климат Якутии резко континентальный, засушливый. Абсолютный минимум температуры воздуха зафиксирован в районе Оймякона (-71,2°C), а абсолютный максимум – в г. Якутске (+38°C) [5]. Учитывая основные комплексные критерии дискомфорта условий жизни по климато-географическим, экологическим, социально-экономическим и медико-демографическим факторам, для изучения распространенности заболеваемости, 35 административных территорий Якутии условно разделяют на 6 медико-географических зон: это Заполярная зона, зона Восточной Якутии, Западной Якутии (Вилуйская группа районов), Южная (Верхнеленская), Центральная зоны и зона крупных городов [6].

Заболеваемость впервые установленными формами ХВГ В и С в РС (Я) в период наблюдения значительно превышает аналогичные показатели по РФ, и эта тенденция прослеживается

в течение всего периода наблюдения. По итогам 2016 г., в РС (Я) зарегистрировано 855 случаев хронических гепатитов, показатель заболеваемости составил 89,2 на 100 тыс. населения. По данным официальной статистики, в 2016 г. зарегистрировано 356 случаев ХГВ, показатель – 37,1 на 100 тыс. населения, также впервые выявлено 490 больных с ХГС, показатель заболеваемости – 51,1 на 100 тыс. нас. В общей структуре хронических вирусных гепатитов на долю хронического вирусного гепатита С приходится 57,3 % (2013 г. – 60,4 %, 2014 г. – 58,2 %, 2015 г. – 60,4 %). Удельный вес хронического вирусного гепатита В составил 41,6 % (2013 г. – 38,9 %, 2014 г. – 41,5 %, 2015 г. – 39,2 %).

За анализируемый период наибольшие показатели заболеваемости хроническим гепатитом В в Якутии наблюдались в 2009 и 2016 гг., в период с 2012 по 2014 гг. было снижение заболеваемости, но в сравнении с уровнем заболеваемости по РФ в 2011 г. республиканский показатель выше в 2,6 раза (РФ – 13,0 на 100 тыс. населения). Рост заболеваемости наблюдается в Чурапчинском улусе (районе) (111,2 на 100 тыс. населения), что в 2,9 раза превышает среднереспубликанские показатели, и в Хангаласском улусе (районе) – 86,6 (2,3 раза), соответственно. Рост заболеваемости по Центральной зоне в сравнении с показателем предыдущего года отмечается в Таттинском, Горном, Хангаласском районах.

В отношении хронического гепатита С наблюдается постепенный рост заболеваемости: с 42,6 в 2007 г. до 51,1 в 2016 г., при этом республиканские показатели также превысили федеральные на 28,3 % (РФ – 40,2 на 100 тыс. населения). Динамика заболеваемости была исследована с помощью двустороннего критерия Манна-Уитни на уровне значимости 0,05, при этом заболеваемость хроническим гепатитом С начиная с 2006 г. значительно увеличилась ($p=0,0303$). Рост заболеваемости в сравнении с показателем предыдущего года отмечается в Хангаласском районе – в 2,7 раза, Чурапчинском – в 1,5 раза, Амгинском – на 2 случая, Усть-Алданском – на 5, Мегино-Кангаласском – на 6 случаев.

Наряду с манифестными формами вирусного гепатита В (ГВ), сохраняется скрытая циркуляция возбудителя, которая приводит к формированию трудно диагностируемых вариантов инфекции. Официальная статистика до 1999 г. не учитывала хронический гепатит, обусловленный вирусом ГВ, количество вирусоносителей HBsAg в РС (Я) превышало в отдельные годы российские показатели в 3,0-3,5 раза, что отражает интенсивность эпидемического процесса в целом на территории региона. Как представлено на рис. 1, начиная с 2002 г. наблюдается достоверное снижение данного показателя ($p=0,0303$). К 2011 г. уровень носительства HBsAg в РС (Я) снизился в 8,3 раза (32,8 на 100 тыс. нас.) по сравнению с 2000 г. (272,6 на 100 тыс. нас.), коэффициент ранговой корреляции ($r_{sp}=-0,99$) между уровнем вакцинации и носительством HBsAg достоверен ($p<0,001$).

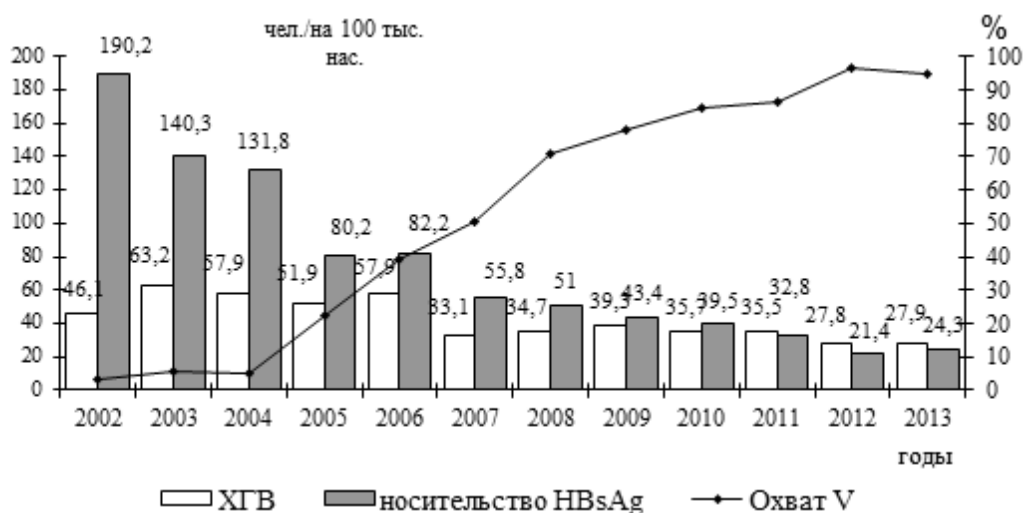


Рисунок 1. Заболеваемость ХГВ и носительство HBsAg в РС (Я) с 2000 по 2013 гг. на фоне вакцинации ГВ

Проведенный анализ распространения носителей HBsAg по медико-географическим зонам РС (Я) показал, что достоверно значимые интенсивные показатели были отмечены в заполярной зоне ($182,2 \pm 13,5\%_{/0000}$) и крупных городах ($127,2 \pm 11,3\%_{/0000}$), значения которых в 1,8 и 1,2 раза соответственно превышали среднереспубликанское значение ($100,8 \pm 10,0\%_{/0000}$). Выявление высокого уровня носительства HBsAg среди жителей заполярной зоны может быть объяснено проведением в отдельные годы скрининговых исследований выездными медицинскими экспедициями и открытием иммунологических лабораторий в некоторых районах (Верхоянский, Усть-Янский, Булунский). Высокие показатели носительства HBsAg постоянно регистрировались в районах с высоким уровнем заболеваемости острым гепатитом, хроническими гепатитами, циррозом печени, поскольку «носители» HBsAg являются основным резервуаром инфекции, способствующим формированию семейных очагов вокруг больных ХГВ [7]. Распространенность носительства антител к вирусу ГС по медико-географическим зонам имела неравномерный характер, высокие показатели были отмечены в крупных городах ($119,2 \pm 10,9\%_{/0000}$), которые в 1,7 раз превосходили среднереспубликанское значение ($70,3 \pm 8,4\%_{/0000}$).

Результаты сравнительного анализа заболеваемости первичным раком печени (ПРП) с 2001 по 2010 гг. по медико-географическим зонам республики показали, что высокие показатели заболеваемости в популяции регистрировались в зоне Центральной Якутии, которые существенно (в 1,7 раз) превышали среднее республиканское значение ($23,2 \pm 4,82$ против $13,8 \pm 3,71\%_{/0000}$, $p < 0,05$). Статистически значимая более высокая заболеваемость раком печени наблюдалась в зонах западной ($19,7 \pm 4,44\%_{/0000}$) и заполярной ($16,05 \pm 4,06\%_{/0000}$) Якутии. Низкие показатели заболеваемости раком печени зарегистрированы в восточной ($5,5 \pm 2,35\%_{/0000}$) зоне и у жителей крупных городов ($10,4 \pm 3,22\%_{/0000}$), Южной ($8,1 \pm 2,85\%_{/0000}$, $p < 0,05$) Якутии.

Для полноценного анализа заболеваемости по ВГ в республике с сентября 2012 г. внедрена автоматизированная программа по учету лиц с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) в регионе. На рис. 2 представлена заболеваемость ХВГ В, С и D и их исходами (цирроз и рак печени) по медико-географическим зонам республики на основании данных регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)». На сентябрь 2017 г. по данным популяционного регистра по РС (Я) состоит 14704 чел., из них с хроническими гепатитами 12609 чел. (В – 7323 чел., С – 6544, D – 1103, микст – 644, неуточненной этиологии – 197 чел.), с циррозом печени состоит на учете по республике 376 чел., с гепатоцеллюлярной карциномой – 25 чел. Высокая пораженность хроническими вирусными гепатитами по данным регистра за 2016 г. наблюдается в Мирнинском, Хангаласском, Усть-Алданском, Сунтарском районах, в городах Нерюнгри и Якутске.

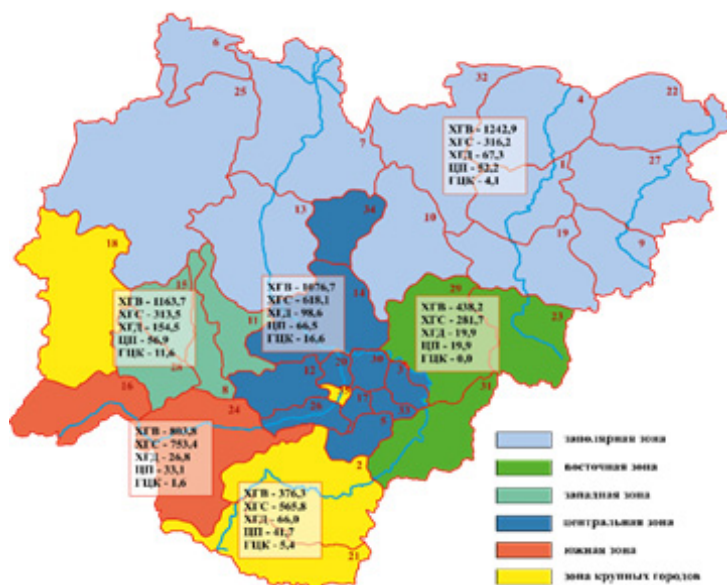


Рисунок 2. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В, С, D и их исходы (ЦП, ПРП) по зонам Республики Саха (Якутия)

Эта неблагоприятная эпидемиологическая обстановка связана с климатогеографическими особенностями Крайнего Севера, со значительной распространенностью иммунодефицитных состояний, частота которых заметно возрастает при воздействии неблагоприятной экологической обстановки, что, в частности, и характерно для Республики Саха (Якутия).

Высокий уровень заболеваемости ХВГ и их исходами в центральной, заполярной и западной зонах Якутии объясняется недостаточным обеспечением коренного сельского населения, проживающего в этих регионах, квалифицированной медико-санитарной и лечебно-профилактической помощью. Получены достоверные коэффициенты ранговой корреляции ($p < 0,05$) между уровнем заболеваемости ХВГ В, С и D в целом с исходами в цирроз ($r_{sp} = +0,94$) и рак печени ($r_{sp} = +0,83$), а также между хроническим гепатитом D с циррозом ($r_{sp} = +0,94$) и раком печени ($r_{sp} = +0,89$), отдельно по ХГС и ХГВ статистически достоверной связи не выявлено.

Проведенные исследования по иммунологическому мониторингу населения в Вилюйском регионе (западная зона) подтверждают роль изменений иммунной системы в прогрессировании ХВГ [8]. Так, в процессе изучения состояния неспецифической иммунологической резистентности у жителей отдельных населенных пунктов западной зоны Якутии выявлены признаки иммунодепрессии Т-клеточного звена при сравнительном сохранении В-системы иммунитета, снижение содержания основных трех классов иммуноглобулинов при ослаблении фагоцитарной активности нейтрофилов. Снижение резистентности подтверждается и резкими сдвигами в иммунохимических показателях – повышением титров Р-белков (высокий процент дестабилизации у жителей Сунтарского и Нюрбинского улусов), ЦИК (высокий процент дестабилизации у жителей Мирнинского, Сунтарского и Нюрбинского улусов). Масштабы заболеваемости и особенности течения ХВГ, особенно в Нюрбинском, Верхневилуйском и Вилюйском улусах подтверждают роль иммунной системы и системы неспецифической дезинтоксикации печени, как в патологии печени, так и в снижении общей сопротивляемости организма к воздействию патогенных факторов.

На протяжении периода наблюдения показатели заболеваемости ПРП среди сельского населения были выше по отношению к уровню заболеваемости городских жителей, и составило 1:2, соответственно ($12,9 \pm 1,4$) и ($27,4 \pm 2,8$)^{0/0000}. В среднем заболеваемость раком печени у лиц коренной национальности была в 2 раза выше, чем среди некоренных жителей.

Под нашим наблюдением находилось 2700 пациентов с хроническими формами вирусных гепатитов, из них 1712 больных (63,4 %) с хроническими гепатитами и 988 больных с ЦП (36,6 %). На основании данных серологических и молекулярно-биологических исследований пациенты с ХВГ в стадии ЦП ($n=354$) были распределены на 3 группы: больные с ХГВ – 68 чел. (19,2 %); с ХГD – 143 чел. (40,4 %) и с ХГВ – 143 чел. (40,4 %), что представлено в табл. 1. Среди этих больных выявлено 53 случая ПРП, 95 % доверительный интервал, рассчитанный на основе углового преобразования Фишера, составил $11,2 \% \div 8,9 \%$. Частота развития рака печени при ХГD 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 $32,2 \% \div 58,7 \%$. Репликативная активность вирусов хронических гепатитов при первичном раке печени наблюдалась чаще при ХГD – 55,6 %, что достоверно ($p < 0,05$) выше частоты репликации при ХГВ и ХГС и составило 40 % и 31,2 % соответственно.

Таблица 1

Число больных с хроническими гепатитами в цирротической стадии с установленным диагнозом первичного рака печени

ХВГ в цирротической стадии	Всего больных	Выявлен ПРП (абс.ч./в %)	Частота репликации (абс.ч./в %)
Хронический гепатит В	68	10/14,7	4/40,0
Хронический гепатит D	143	27/18,9	15/55,6
Хронический гепатит С	143	16/11,2	5/31,2
Всего	354	53/14,9	24/45,3

Анализ молекулярно-биологической структуры вирусов показал, что среди обследованных больных на фоне формирования ПП сохранилась репликативная активность вирусов: у 67,4 % обследованных больных с ХГД активность проявляла РНК-HDV, в трети случаев обнаружена микст-репликация РНК-HDV и ДНК-HBV – 35,3 %, при циррозе печени микст-репликация HBV и HDV обнаружена в 63 % случаев, моно-репликация HDV у 37 % больных с HDV-инфекцией. Таким образом, микст-репликация HDV и HBV приводит к ЦП достоверно ($p < 0,05$) чаще. Среди пациентов с ХГВ ДНК-HBV в ПЦР обнаружена в 76,9 % случаев, репликация РНК-HCV была сохранена у всех больных раком печени при ХГС (100 %). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения противовирусной терапии у больных с раком печени в исходе ХВГ [9].

Среди коренных народов была выявлена высокая частота «атипичной» изоформы алкоголь-дегидрогеназы – АДГ₂ в сочетании с отсутствием АльДГ₁, т.е. высокая вероятность повышения соотношения АДГ к АльДГ и накопления высокотоксичного ацетальдегида выше критической концентрации, что может являться основой прогрессирующего течения заболевания [10]. У коренных жителей республики с ХГВ в стадии цирроза печени уровень АльДГ составил $0,85 \pm 0,03$ мкмоль/(л·мин), что существенно отличается от активности АльДГ среди европеоидов с аналогичным диагнозом – $1,05 \pm 0,19$ ($p < 0,01$). Соотношение активности АДГ и АльДГ в обеих группах также достоверно различается ($p < 0,01$). В группе контроля наблюдаются достоверные различия активности АДГ ($p < 0,001$) и АльДГ ($p < 0,001$), а также соотношения активности АДГ и АльДГ ($p < 0,01$) у европеоидов ($1,0 \pm 0,03$) и лиц коренной национальности ($1,3 \pm 0,2$), что подтверждает данные о наличии изначально измененных изоферментных спектров АДГ и АльДГ среди коренного населения республики. При этом соотношение активности АДГ и АльДГ направлено в сторону увеличения концентрации в организме выше нормы ацетальдегида, который, подвергая ковалентной модификации белки организма, провоцирует аутоиммунные процессы. Кроме того, известно, что ацетальдегид оказывает генотоксическое действие [11], и его избыточное накопление ассоциируется с повышенным риском злокачественного перерождения печени [12].

Заключение. Неравномерное распределение заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов по территории Якутии связано с условиями быта населения, состоянием иммунной системы и дальними расстояниями от крупных населенных пунктов, имеющих современно оснащенные лаборатории и обеспеченных всеми видами медико-социальной помощи, необходимой для всех зон республики.

Среди коренных жителей заполярной, центральной и западной зон Якутии наблюдается наиболее высокая частота развития цирроза и первичного рака печени. У лиц с ХВГ с раком печени наблюдается высокая репликативная активность вирусов гепатитов В, С и D. Также выявлено, что рак печени чаще развивается у больных с HBV-инфекцией, вызванной генотипом D, при HDV-инфекции – генотипом I и HCV-инфекции – генотипом Ib. Прогрессирующее течение болезни обусловлено в первую очередь неблагоприятными климатогеографическими факторами, фенотипическими особенностями изоферментных спектров АДГ и АльДГ у коренных жителей республики. Дальнейшее изучение совокупности факторов риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов, в том числе на молекулярно-биологическом уровне, представляется перспективным направлением в области гепатологии.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и D / Д.Т. Абдурахманов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
2. Рахманова, А.Г., Яковлев, А.А. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев. – СПб., 2011. – 164 с.
3. Barazani Y., Y. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / Y. Barazani, J.R. Hiatt, M.J. Tong [et al.] // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 1245–1250.
4. Слепцова, С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. – М., 2017. – 208 с.

5. Максимов, Г.Н. Родная Якутия: природа, люди, природопользование / Г.Н. Максимов; под ред. М.Ю. Присяжного. – Якутск: Бичик, 2003. – 168 с.
6. Гепатология Севера / П.М. Иванов [и др.]. – Якутск: Сфера, 2012. – 304 с.
7. Алексеева, М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед наук: 14.00.10 / Алексеева Марфа Николаевна. – СПб, 2002. – 285 с.
8. Петрова, П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера / П.Г. Петрова. – Якутск: Дани АлмаС, 2011. – 272 с.
9. Rakhmanova, A.G. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis and cirrhosis-cancer due to hepatitis B, C and D / A.G. Rakhmanova, Sleptsova S. Sleptsova, Tichonova N. Tichonova // Journal of Hepatology. – 2014. – April. – Vol. 60. – Issue. – P. 205.
10. Кершенгольц, Б.М. Этногенетические особенности устойчивости к алкоголю в популяциях народов Севера / Б.М. Кершенгольц, Т.В. Чернобровкина, О.Н. Колосова // Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», посвященная 55-летию высшего образования в Якутии. 10-11 ноября, 2012. – Якутск, 2012. – С.172-180.
11. Wang, M. Identification of DNA adducts of acetaldehyde / M. Wang, E.J. McIntee, G.Cheng, Y.Shi, P.W.Villalta, S.S. Hecht // Chem. Res. Toxicol. – 2000. – Nov. – Vol. 13(11). – P. 1149-1157.
12. Seitz, H.K., Stickel, F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism / H.K. Seitz, F. Stickel // Genes Nutr. – 2010. – Jun. – Vol.5 (2). – P. 121-128.

References

1. Abdurakhmanov, D.T. Khronicheskiy gepatit V i D / D.T. Abdurakhmanov. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 288 s.
2. Rakhmanova, A.G., Iakovlev, A.A. Khronicheskie virusnye gepatity i VICH-infektsiia / A.G. Rakhmanova, A.A. Iakovlev. – SPb., 2011. – 164 s.
3. Y. BarazaniY., Y. J.R. Hiatt, M.J. Tong [et al.]. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / Y. Barazani, J.R. Hiatt, M.J. Tong [et al.] // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 1245-1250.
4. Sleptsova, S.S. Parenteral'nye virusnye gepatity i ikh iskhody v Respublike Sakha (Iakutiia) / S.S. Sleptsova. – M., 2017. – 208 s.
5. Maksimov, G.N. Rodnaia Iakutiia: priroda, liudi, prirodogopol'zovanie / G.N. Maksimov: pod red. M.Iu. Prisiiazhnogo. – Iakutsk: Bichik, 2003. – 168 s.
6. Gepatologiia Severa / P.M. Ivanov [i dr.]. – Iakutsk: Sfera, 2012. – 304 s.
7. Alekseeva, M.N. Virusnye gepatity v Respublike Sakha (Iakutiia): dis. ... d-ra med nauk: 14.00.10 / Alekseeva Marfa Nikolaevna. – SPb, 2002. – 285 s.
8. Petrova, P.G. Ekologo-fiziologicheskie aspekty adaptatsii cheloveka k usloviyam Severa / P.G. Petrova. – Iakutsk: Dani AlmaS, 2011. – 272 s.
9. Rakhmanova, A.G., Sleptsova, S., Tichonova, N. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis and cirrhosis-cancer due to hepatitis B, C and D / A.G. Rakhmanova, S. Sleptsova, N. Tichonova // Journal of Hepatology. – 2014. – April. – Vol.60. – Issue. – P. 205.
10. Kershengol'ts, B.M., Chernobrovkina, T.V., Kolosova, O.N. Etnogeneticheskie osobennosti ustoichivosti k alkogoliu v populiatsiiaakh narodov Severa / B.M. Kershengol'ts, T.V. Chernobrovkina, O.N. Kolosova // Mezhregional'naia nauchno-prakticheskaia konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem «Ekologiia i zdorov'e cheloveka na Severe», posviashchennaia 55-letiiu vysshego obrazovaniia v Iakutii. 10-11 noiabria, 2012. — Iakutsk, 2012. – S. 172-180.
11. Wang, M. et al. Identification of DNA adducts of acetaldehyde / M. Wang, E.J. McIntee, G. Cheng, Y. Shi, P.W. Villalta, S.S. Hecht // Chem. Res. Toxicol. – 2000. – Nov. – Vol. 13(11). – P. 1149-1157.
12. H.K. Seitz, H.K., F. Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism / H.K. Seitz, F. Stickel // Genes Nutr. – 2010. – Jun. – Vol.5 (2). – P. 121-128.

Работа выполнена в рамках НИР «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения РС (Я) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития» по Программе комплексных научных исследований в Республике Саха (Якутия) на 2016-2020 годы.

