

Гепатит А: новый взгляд на старую проблему (лекция)

Д.П. Гладин¹, Н.С. Козлова², В.А. Марченко², И.А. Баранов²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Вирусный гепатит А представляет собой серьезную медико-социальную проблему здравоохранения многих стран. В Российской Федерации заболевание продолжает занимать доминирующее положение в этиологической структуре острых вирусных гепатитов. Особенностями гепатита А на современном этапе являются: частое сочетание с хронической алкогольной интоксикацией, хроническими гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, склонность к затяжному течению с обострениями и рецидивами, наличие холестатического синдрома и аутоиммунного компонента, более частое развитие тяжелых форм заболевания за счет преобладания в возрастной структуре заболевших взрослого населения, включая лиц старшей возрастной группы. Ввиду отсутствия этиотропной терапии в настоящее время наиболее эффективной мерой борьбы с гепатитом А признается вакцинация. Так, вакцинация против гепатита А предусмотрена Национальным календарем профилактических прививок как минимум в 20 странах мира, включая США, Китай и Бразилию. Расширение Национального календаря прививок и включение в него вакцинации против гепатита А позволит в значительной степени снизить заболеваемость и в Российской Федерации. В статье описаны особенности цикла репродукции вируса гепатита А, включая описание особой квази-оболочечной формы вирионов. Представлены актуальные данные по эпидемиологии и патогенезу гепатита А. Рассмотрены клинические проявления его манифестных форм. Представлены данные об основных и наиболее перспективных методах лабораторной диагностики гепатита А, а также методах специфической профилактики заболевания.

Ключевые слова: вирус гепатита А; квазиоболочечные формы вируса; гепатит А; эпидемиология; клиника; лабораторная диагностика; профилактика.

Как цитировать

Гладин Д.П., Козлова Н.С., Марченко В.А., Баранов И.А. Гепатит А: новый взгляд на старую проблему (лекция) // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 109–124.
DOI: [10.17816/PED161109-124](https://doi.org/10.17816/PED161109-124) EDN: XDPTUM

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED161109-124>

EDN: XDPTUM

Hepatitis A: a new look at an old problem (lecture)

Dmitrii P. Gladin¹, Nadezhda S. Kozlova², Vladimir A. Marchenko², Ilya A. Baranov²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hepatitis A is a serious medico-social problem in the health care system worldwide. In the Russian Federation, hepatitis A virus continues to be the major etiological agent of acute viral hepatitis. The features of Hepatitis A at the present are its frequent association with chronic alcohol intoxication, chronic hepatitis B and C, HIV infection, a tendency to a prolonged course with exacerbations and relapses, the presence of cholestatic syndrome and an autoimmune disorder, more frequent development of severe forms of the disease due to the incidence declined in children and increased in adults. Due to the lack of specific antiviral therapy, vaccination is currently recognized as the most effective measure to combat hepatitis A. Thus, hepatitis A vaccination is included in the National Immunization Program in at least 20 countries, including the United States, China and Brazil. Expansion of the National Immunization Program and inclusion of hepatitis A vaccination will significantly reduce the incidence of this disease in the Russian Federation. The article describes the features of the hepatitis A virus reproduction cycle, including a description of quasi-enveloped form of virions. Current data on the epidemiology and pathogenesis of hepatitis A are presented. Clinical manifestations of manifest forms of hepatitis A are considered. The main and most promising methods of laboratory diagnostics of hepatitis A, as well as methods of specific disease prevention are described.

Keywords: hepatitis A virus; quasi-enveloped forms of the virus; hepatitis A; epidemiology; clinical features; laboratory diagnostics; prevention.

To cite this article

Gladin DP, Kozlova NS, Marchenko VA, Baranov IA. Hepatitis A: a new look at an old problem (lecture). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):109–124.

DOI: 10.17816/PED161109-124 EDN: XDPTUM

Submitted: 19.12.2024

Accepted: 14.01.2025

Published online: 28.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит А (ГА) остается серьезной проблемой для здравоохранения как развивающихся, так и развитых стран. Несмотря на тот факт, что за последние 30 лет смертность от ГА во всем мире снизилась на 64%, однако заболеваемость возросла на 14% [7, 10]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирус ГА ежегодно инфицирует более 100 млн человек, в то время как клинических случаев заболевания во всем мире регистрируют до 1,5 млн [31]. ГА распространен повсеместно, вызывая спорадические случаи, вспышки, а также локальные эпидемии. Для ГА характерна цикличность развития эпидемического процесса с периодическими подъемами заболеваемости, а также выраженная сезонность.

Несмотря то что в Российской Федерации за последние 20 лет наблюдается тенденция к снижению заболеваемости ГА, вспышки данной инфекции продолжают регистрировать в отдельных субъектах страны. Кроме того, возросло число взрослых людей без антител к вирусу гепатита А, что стало причиной изменения возрастной структуры заболевших [1]. Так, за последние несколько лет заболеваемость среди взрослых стала превалировать над детской заболеваемостью, что стало причиной увеличения более тяжелых форм ГА.

Вакцинация против ГА — основная мера борьбы с данным заболеванием, чья эффективность была доказана

во многих странах мира. Расширение Национального календаря профилактических прививок и включение в него вакцинации против ГА позволит в значительной степени снизить заболеваемость в России.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита А (ВГА, Hepatitis A virus, HAV), выделенный и идентифицированный Стивеном Марком Фейнстоуном в 1973 г., относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus* [15]. ВГА — это мелкий безоболочечный вирус с икосаэдрическим типом симметрии, размеры которого составляют в среднем 27–32 нм. Геном ВГА представлен однонитчатой линейной молекулой рибонуклеиновой кислоты (РНК) с положительной полярностью, состоящей из ~7500 нуклеотидов. Геном является монокистронным и имеет одну открытую рамку считываивания и кодирует один большой полипротеин. На 5'-конце РНК имеется длинный нетранслируемый, но функционально активный участок, отвечающий за трансляцию, вирулентность и, возможно, инкапсидацию, к нему присоединен небольшой белок VPg. 3'-конец РНК полиаденилирован, на нем имеется короткий нетранслируемый участок, необходимый для образования отрицательной нити РНК. Геном ВГА представлен тремя функциональными участками — P1, P2 и P3. Участок P1 кодирует четыре капсидных полипептида (VP1, VP2, VP3 и VP4). Участки P2 и P3 кодируют неструктурные полипептиды, необходимые для репликации вируса (рис. 1).

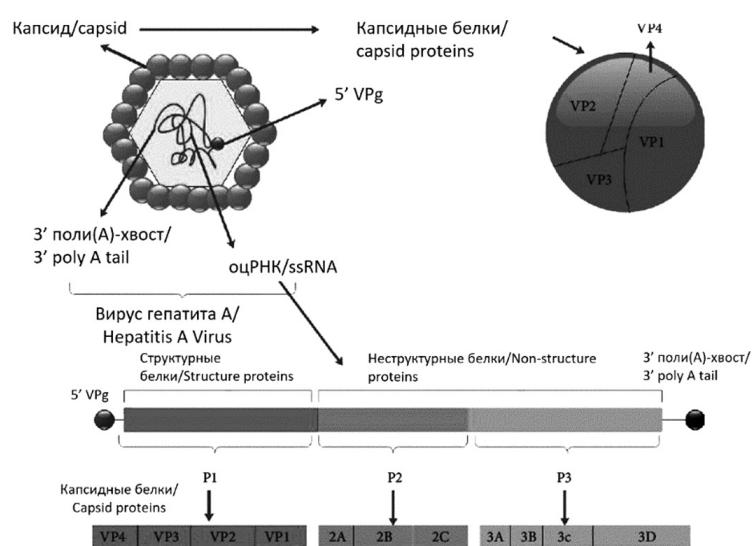


Рис. 1. Строение вириона и структура генома вируса гепатита А. При трансляции образуется один большой пептид, который путем протеолиза расщепляется на три белка-предшественника — P1, P2 и P3. P1 путем дополнительного протеолиза образует четыре капсидных белка (VP1, VP2, VP3, VP4). P2 состоит из трех неструктурных белков (2A, 2B и 2C), необходимых для репликации вируса. P3 состоит из следующих белков: 3A необходим для зажоривания P3 на клеточной мембране, 3B представляет собой белок VPg, 3C — цистеиновая протеаза, расщепляющая белки-предшественники (P1, P2 и P3) на отдельные структурные и неструктурные белки, 3D — РНК-зависимая РНК-полимераза. © O. Gholizadeh и соавт., 2023. Рисунок адаптирован из [17].

Fig. 1. The structure of the virion and the structure of the genome of the hepatitis A virus. One large peptide is formed during translation, and is cleaved by proteolysis into three precursor proteins — P1, P2 and P3. The first one, P1, forms four capsid proteins (VP1, VP2, VP3, VP4) through additional proteolysis. P2 consists of three non-structural proteins (2A, 2B and 2C) required for viral replication. P3 consists of the following proteins: 3A is necessary for anchoring P3 to the cell membrane, 3B is a VPg protein, 3C is a cysteine protease that cleaves precursor proteins (P1, P2 and P3) into individual structural and non-structural proteins, 3D is RNA-dependent RNA-polymerase. © O. Gholizadeh, et al. 2023. The figure is adapted from [17].

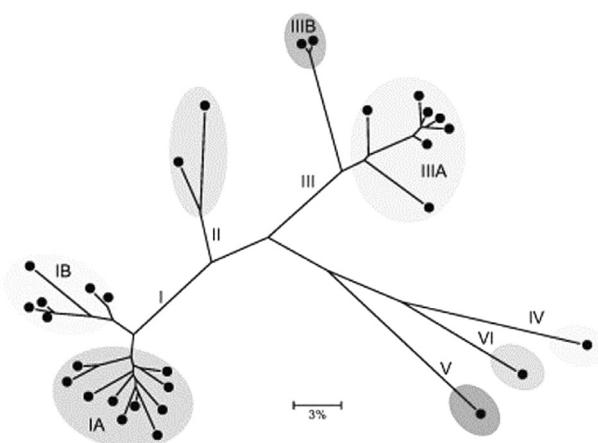


Рис. 2. Генотипы и субтипы вируса гепатита А. © S.M. Lemon и со-авт. 2018. Распространяется на условиях лицензии CC-BY-NC-ND 4.0. Замытствовано из [23].

Fig. 2. Genotypes and subtypes of the hepatitis A virus. © S.M. Lemon, et al. 2018. Distributed under CC-BY-NC-ND 4.0 license. Source: borrowed from [23].

Капсид ВГА включает 60 субъединиц (капсомеров), 12 пентамеров, состоящих из 5 протомеров каждый. Протомер включает 4 капсидных белка — VP1, VP2, VP3 и VP4 — с различной молекулярной массой, составляющей для VP1 — 30–33, для VP2 — 24–27, для VP3 — 21–23, для VP4 — 7–14 кДа. Первые три белка образуют капсид, VP4 связан с вирусной РНК. Следует отметить, что антигенная структура капсидных белков ВГА отличается высокой степенью консерватизма, то есть имеется только один серотип вируса гепатита А.

В настоящее время известно 7 генотипов вируса, из которых четыре (I, II, III и VII) выделяются от человека, остальные — только от обезьян и непатогенны для людей [22]. Генотипы вируса различаются по нуклеотидным последовательностям от 15 до 25%, различия внутри генотипа в 7,5% формируют субтипы (рис. 2). Наиболее распространенным является генотип I (80% случаев в мире), а среди его субтипов в большинстве стран, в том числе в России (70%), преобладает подтип IA.

Интересно отметить, что вирус гепатита А помимо безоболочечных вирионов (бВГА, нHAV), также может быть представлен в виде квази-оболочечных, или липид-ассоциированных вирионов (кВГА, qHAV) [23]. Безоболочечные ВГА выделяются с испражнениями и обладают крайне высокой устойчивостью к факторам внешней среды, что обеспечивает эффективную передачу вируса. В свою очередь, квази-оболочечные ВГА обладают дополнительной липидной оболочкой — мантией. Следует отметить, что мантия кВГА представляет собой мембрану эндосомного сортировочного комплекса ESCRT — важного элемента клеточной машинерии, необходимого для ремоделирования и почкования мембран, в том числе, для образования мультивезикулярных экзосом. Таким образом, в составе мантии квази-оболочечных вирусов отсутствуют какие-либо вирусные гликопротеины, что защищает вирус

от действия нейтрализующих антител, в результате позволяя вирусу беспрепятственно диссеминировать в организме гематогенным путем.

ЦИКЛ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА А

Процессы адсорбции и проникновения вируса ГА остаются не до конца изученными. Ранее считалось, что белок TIM1 (T-cell immunoglobulin and mucine domain 1), также известный как HAVcr-1 (HAV cellular receptor 1), является основным клеточным рецептором, который необходим для адсорбции и интернализации вируса [21]. Однако новые исследования указывают на то, что данный рецептор используется только для адсорбции квази-оболочечными вирионами, тогда как процесс проникновения вируса внутрь клетки, предположительно, связан со взаимодействием с дисиалоганглиозидами на поверхности гепатоцитов [11, 23].

Кроме того, в капсиде вируса ГА отсутствуют особые углубления (так называемые каньоны), как например, у полиовирусов и некоторых других энтеровирусов, которые выполняют функцию рецептор-связывающих сайтов. Однако, учитывая, что нейтрализующие антитела образуются к иммунодоминантному фрагменту белка VP1 (11–25 а. о.), можно предположить, что именно данный вирусный белок необходим для адсорбции и, вероятно, проникновения вируса в клетку.

Оба типа вирионов (бВГА и кВГА) проникают в клетку за счет клатрин- или динамин-зависимого эндоцитоза, с последующей транслокацией в ранние эндосомы, где вирионы находятся вплоть до образования поздних эндосом и эндолизосом. В свою очередь, процесс раздевания квази-оболочечных и безоболочечных вирионов несколько отличается. Так, капсид бВГА частично разрушается в поздних эндосомах, что необходимо для высвобождения геномной РНК в цитоплазму, тогда как кВГА сохраняется в поздних эндосомах до момента образования эндолизосом, после чего мантия, а затем и капсид под действием лизосомальных ферментов разрушаются.

Синтез белка происходит с участием цис-элемента с особой вторичной структурой — сайта внутренней посадки рибосомы (IRES), являющегося аналогом кэп-структурь. Следует отметить, что ВГА нуждается в интактном факторе инициации трансляции eIF4G, что не позволяет вирусу ингибиривать трансляцию клеточных мРНК, характерного для других вирусов из семейства *Picornaviridae*.

В результате трансляции образуется один большой полипептид, который разрезается на три белка-предшественника — Р1, Р2 и Р3. Первый из них расщепляется на три структурных белка: VP0, VP1 и VP3. В свою очередь, после протеолиза VP0 образуются белки VP2 и VP4. Р3 расщепляется на четыре неструктурных белка (3A, 3B, 3C и 3D). Белок 3A предположительно заекоривает вирусную РНК и репликативный комплекс к измененным вирусом внутриклеточным мембранам эндосом

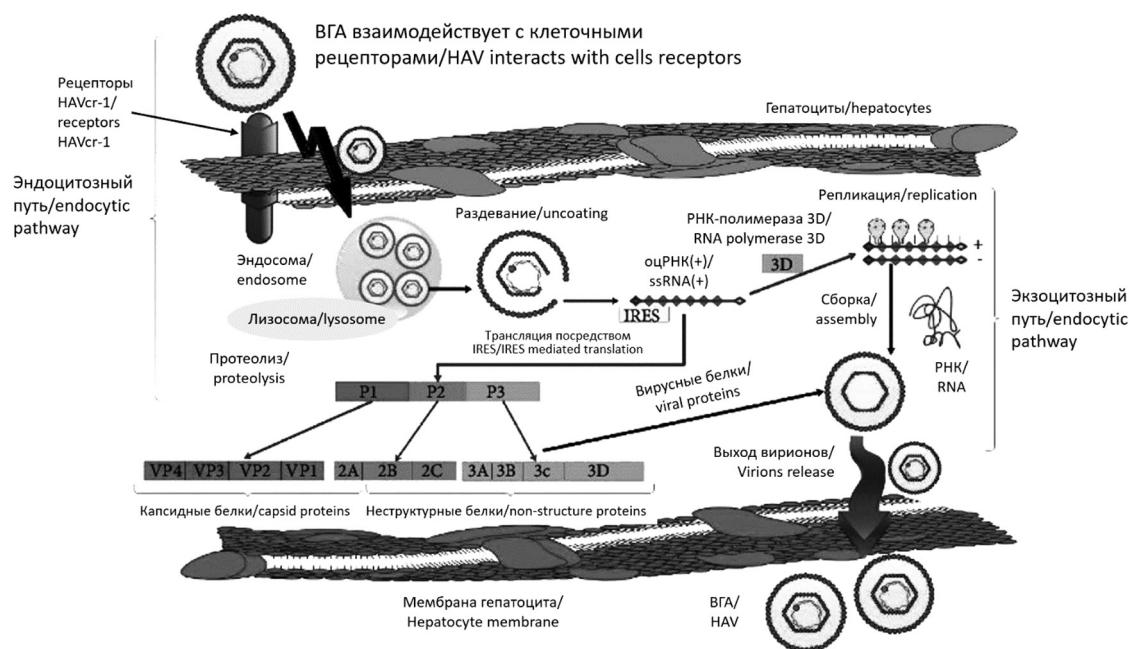


Рис. 3. Цикл репродукции вируса гепатита А. Вирус взаимодействует с рецепторами на базолатеральной мембране гепатоцита, после чего проникает внутрь клетки в составе эндосомы, с последующим раздеванием и презентацией генома в цитоплазме. Процесс трансляции происходит с образованием одного большого полипротеина-предшественника, который после протеолиза расщепляется на структурные и неструктурные белки, часть из которых участвует в процессах репликации и транскрипции. На последних этапах инфекции копии геномной вирусной РНК упаковываются в вирусные частицы, которые встраиваются в мультивезикулярные тельца, образуя квази-оболочечные вирионы (кВГА). Выход кВГА происходит через апикальную или базолатеральную поверхность гепатоцита. ВГА — вирус гепатита А; IRES — сайт внутренней посадки рибосомы. © O. Gholizadeh и соавт., 2023. Рисунок адаптирован из [17].

Fig. 3. Reproduction cycle of the hepatitis A virus. The virus interacts with receptors on the basolateral membrane of the hepatocyte, after which it penetrates into the cell as part of an endosome, followed by undressing and presentation of the genome in the cytoplasm. Translation leads to synthesis of one large precursor polyprotein, which after proteolysis is cleaved into structural and non-structural proteins, some of which required in transcription and translation. In final stages of infection, copies of genomic viral RNA are packaged into viral particles, which are integrated into multivesicular bodies to form quasi-enveloped virions (qHAV). The release of qHAV occurs through the apical or basolateral surface of the hepatocyte, respectively. HAV, hepatitis A virus; IRES, internal ribosome entry site. © O. Gholizadeh и соавт., 2023. The figure is adapted from [17].

или эндоплазматического ретикулума, где в дальнейшем будет проходить процесс репликации. Белок 3B представляет собой белок VPg, ковалентно связанный с геномной РНК вируса и необходимый для репликации вируса. Белок 3C является цистеиновой протеазой, необходимой для протеолиза белков-предшественников на отдельные структурные и неструктурные белки. Кроме того, белок 3C расщепляет основной модулятор транскрипционного фактора NF-кБ (белок NEMO), подавляя важный сигнальный путь врожденного иммунитета. Белок 3D представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу, осуществляющую транскрипцию и репликацию вируса.

Репликация вируса осуществляется в цитоплазме измененных мембранных структур, которые выполняют функцию вирусных фабрик. В качестве праймера для начала репликации выступает уридилированный белок VPg (VPg-pU-pU), который распознается РНК-полимеразой (рис. 3). Следует отметить, что репликация вируса также полностью зависит от интактных клеточных факторов.

Сборка капсида вируса происходит с участием белков-предшественников VP1–2A, он представляет собой удлиненную форму капсидного белка VP1 и белка 2B–P3.

Последующий протеолиз данных белков позволяет образовывать сначала отдельные капсидные белки, которые затем образуют пентамеры. В свою очередь, 12 пентамеров образуют прокапсид, в который встраивается геномная РНК вируса.

Используя клеточные транспортные белки, вновь синтезированные вирионы доставляются к мультивезикулярным тельцам, где и отделяются почкованием с образованием квази-оболочечных форм, не вызывая лизис гепатоцитов. Цикл репродукции ВГА протекает значительно медленнее, чем у других пикорнавирусов, в среднем 2–4 дня.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время ГА распространен повсеместно (рис. 4). Наиболее высок риск заражения в странах с жарким климатом и низким санитарно-гигиеническим уровнем населения, где болеют преимущественно дети. Считается, что с вирусом контактирует 70–90% населения планеты, при этом безжелтушные формы составляют 90–99%. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1,5 млн случаев заболеваний, истинное число которых в 3–10 раз выше [28].

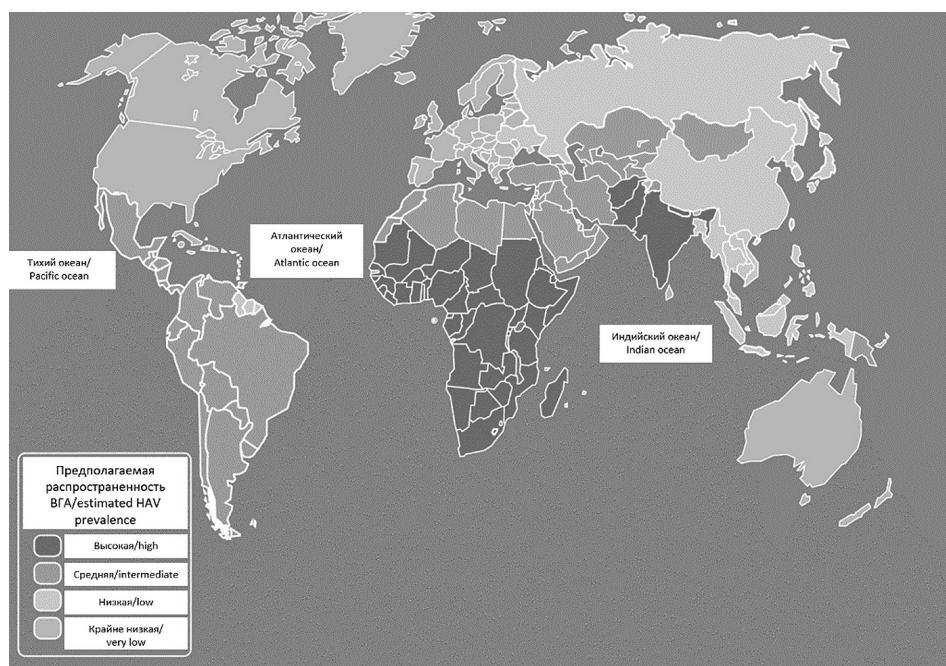


Рис. 4. Распространенность вирусного гепатита А в мире [28].
Fig. 4. Prevalence of viral hepatitis A in the world [28].

Среди 4 генотипов ВГА наиболее широко в мире представлен I генотип IA субтип [13]. В России циркулируют в основном эндемичные, реже завозные субтипы IA и IIIA. Субтип IA превалирует в европейской части страны, а IIIA доминирует среди населения Якутии, Тувы и в азиатских республиках бывшего СССР [2–4]. Для гепатита А характерна цикличность развития эпидемического процесса с периодическими подъемами и спадами заболеваемости с интервалами в 2–3 года, а также выраженная сезонность (для большинства стран умеренного климата — осенне-зимняя — сентябрь–декабрь) [1]. Подъемы заболевания могут быть связаны со снижением удельного веса лиц с иммунитетом к вирусу гепатита А.

Гепатит А является строгим антропонозом, источником инфекции может быть только человек с клинически выраженным и бессимптомным (инаппаратным) формами инфекции. Для ГА характерен так называемый эпидемиологический парадокс — наиболее интенсивное выделение вируса в окружающую среду происходит в конце инкубационного периода [3]. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные с безжелтушными и инаппаратными формами инфекции, которые преобладают при гепатите А (особенно это касается детей). Инфицирующая доза при гепатите А очень мала и составляет по различным данным 1–100 вирусных частиц.

Основной механизм передачи ГА — фекально-оральный, который осуществляется преимущественно водным путем, реже алиментарным (в том числе при употреблении замороженных продуктов) и контактно-бытовым. Следует отметить, что в детских коллективах вирус преимущественно передается контактно-бытовым путем — через грязные руки и контаминированные бытовые предметы

(белье, игрушки, посуду и пр.) [3]. Отмечаются случаи полового пути передачи при анально-оральных контактах (чаще у гомосексуалистов). Фактором риска передачи ГА также может быть прием наркотических средств, в частности, увеличивается число случаев заражения у наркоманов при внутривенном применении наркотиков. Случаи посттрансфузионного ГА встречаются крайне редко, что связано с краткостью периода вирусемии и отсутствием хронических форм болезни. В то же время описаны вспышки ГА среди больных гемофилией, получавших препараты факторов свертывания [26].

По уровню заболеваемости гепатитом А можно выделить 3 территориальные зоны его распространения — с высоким, средним или низким уровнем инфицирования вирусом гепатита А. Однако инфицирование не равнозначно заболеваемости, поскольку инфицированные дети младшего возраста, как правило, переносят инфекцию бессимптомно.

В зоне низкой эндемичности в странах с высоким уровнем дохода и хорошими санитарно-гигиеническими условиями (США, Австралия, Япония, некоторые страны Западной Европы) заболеваемость составляет от менее 5 до 30 на 100 000 населения. Частота выявления антител к вирусу низкая, и с увеличением возраста происходит постепенное увеличение частоты их выявления. Заболевать могут подростки и взрослые, выезжающие за границу или из групп риска, в частности, в США были зарегистрированы большие вспышки ГА среди бездомных.

В зоне средней эндемичности со средним уровнем дохода и различными санитарно-гигиеническими условиями (Восточная и Южная Европа, Россия, страны Среднего Востока) показатели заболеваемости составляют

от 60 до 200 на 100 000 населения, однако манифестирующие формы здесь встречаются чаще. Увеличение частоты выявления антител происходит более интенсивно, и к 20–30 годам достигает 50%. В такой зоне возможны более высокий уровень заболеваемости и вспышки среди старших возрастных групп.

В зоне высокой эндемичности в странах с низким и средним уровнем дохода, с ненадлежащими санитарно-гигиеническими условиями (страны Азии, Африки, некоторые страны Латинской Америки) заболеваемость составляет 200 и более случаев на 100 000 населения. Контакт с вирусом происходит уже в первые годы жизни, в результате чего болеют преимущественно дети младшего возраста. Частота выявления антител высокая, и к 5 годам у 90% детей в крови выявляются антитела иммуноглобулинов класса G к вирусу ГА (anti-HAV-IgG), в результате чего вспышки заболевания являются редкостью.

В России ГА сохраняет важное социально-экономическое значение и занимает в этиологической структуре острых вирусных гепатитов доминирующее положение. Экономический ущерб от ГА, по данным государственного доклада Роспотребнадзора за 2022 г¹, составил около 400 000,0 тыс. рублей.

Несмотря на тот факт, что за период 2013–2022 гг. удельный вес ГА в структуре острых вирусных гепатитов снизился в 3,6 раза (с 65 до 58%), рост актуальности проблемы ГА в последние десятилетия связан с увеличением в популяции доли взрослого населения, не имеющей в крови антител к вирусу. Так, в возрастной структуре заболевших ГА в 2022 г. преобладало взрослое население (57%), тогда как удельный вес детей до 17 лет составил 43% (3,28 на 100 тыс. населения).

Случаи заболевания среди детей отмечаются во всех возрастных группах. Так, за период 2015–2021 гг. заболеваемость ГА среди детей в возрасте до 1 года составила 1,5 на 100 тыс. населения; в возрасте 1–2 лет — 4,5; в возрасте 3–6 лет — 6,7; в возрасте 7–14 лет — 6,2; в возрасте 15–17 лет — 5,2 [5].

В настоящее время характерным для ГА в России является:

- тенденция к снижению заболеваемости (за последние 20 лет показатель заболеваемости сократился с 30,5 до 2,42 на 100 тыс. населения);
- сохранение выраженной осенне-зимней сезонности заболевания;
- смещение заболеваемости на более старший возраст (с 3–10 лет к 15–29 годам), что приводит к утяжелению клинического течения.

ПАТОГЕНЕЗ

Вирус ГА попадает в организм преимущественно перорально. Безоболочечная форма ВГА является

кислотоустойчивой и легко преодолевает желудок. Далее вирус через воротную вену попадает в печень. В отличие от энтеровирусов, не получено прямых доказательств репликации вируса гепатита А в лимфатическом аппарате кишечника. Кроме того, несмотря на тот факт, что в исследованиях *in vitro* ВГА способен реплицироваться в культуре поляризованных клеток кишечника человека, а также в желудочно-кишечном тракте некоторых приматов, нет убедительных данных, указывающих на возможность продуктивной инфекции вируса ГА в эпителии тонкой или толстой кишки человека. Таким образом, по современным представлениям единственными клетками, поддерживающими эффективную репродукцию вируса ГА, являются гепатоциты.

В ходе репликации в клетках печени образуются квази-оболочечные формы вируса, которые либо высвобождаются в печеночные синусоиды с последующим заражением соседних гепатоцитов, либо выделяются в желчные каналы. В последнем случае, под действием желчи происходит растворение мантии и вирусы попадают в кишечник и выводятся из организма с испражнениями без оболочки (бВГА). Вирусы же, попавшие в кровь, циркулируют в ней, не теряя мантии (рис. 5). Отсутствие вирусных гликопротеинов в составе данной липидной мембрани защищает вирионы от клеточных и гуморальных факторов иммунитета, позволяя вирусу беспрепятственно диссеминировать в организме гематогенным путем [12].

Следует отметить, что ВГА не вызывает лизиса инфицированных клеток в момент выхода, а также в минимальной степени влияет на клеточные процессы, таким образом, не оказывая цитопатического действия на клетку, как это считалось ранее.

В основе поражения гепатоцитов лежит несколько иммунопатологических механизмов: во-первых, лизис инфицированных гепатоцитов осуществляется за счет натуральных киллеров, активированных интерфероном- γ ; во-вторых, антителозависимый цитолиз гепатоцитов опосредуется CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитами, что подтверждается повышением в сыворотке крови больных ГА уровня гранзима В и растворимой формы Fas-лиганды.

Кроме того, регистрируют повышение уровня некоторых цитокинов и хемокинов (интерлейкинов (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-22, CXCL9, CXCL10). Следует отметить, что уровень Fas-лиганды и ИЛ-18 в сыворотке коррелирует с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общим билирубином, что подтверждает факт, что в основе повреждения гепатоцитов при ГА лежат иммунные механизмы. Таким образом, чем сильнее иммунная реакция организма, тем больше гепатоцитов разрушается, что приводит к более выраженной желтухе.

Интересным является то, что для инфекции, вызванной ВГА генотипа IA, по сравнению с другими генотипами характерен более высокий уровень вирусемии, что свидетельствует о его более эффективной репликации и, следовательно, более высокой концентрации выделения

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году».

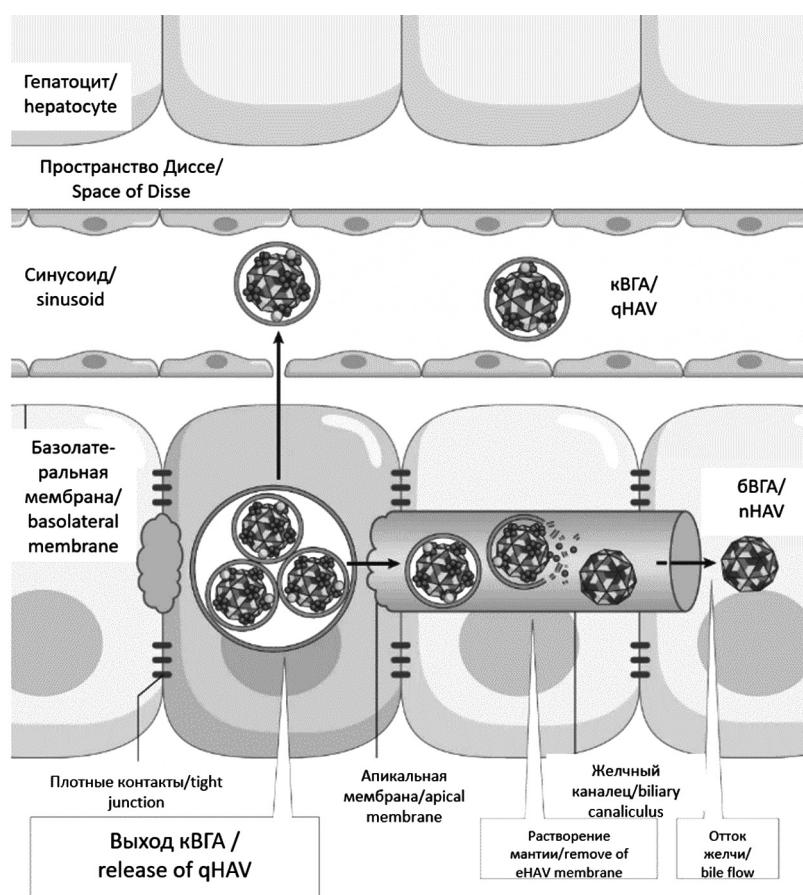


Рис. 5. Выход из гепатоцитов квази-оболочечных и безоболочечных вирионов ВГА. Изображение адаптировано с изменениями из [12]. © 2023. Springer Nature Limited.

Fig. 5. Release of quasi-enveloped and non-enveloped HAV virions from hepatocytes. Image adapted with modifications from [12]. © 2023. Springer Nature Limited.

во внешнюю среду. Это может приводить к заражению меньшим количеством инфицированной воды или продуктов и объясняет более широкое распространение генотипа IA в мире.

ВГА обладает высокой иммуногенностью. Антитела класса IgM появляются рано — за 3–5 дней до развития клинических симптомов заболевания. Антитела класса IgA появляются в сыворотке крови примерно в те же сроки. Больной ГА с развитием клинических симптомов перестает быть заразным. Постинфекционный иммунитет стойкий, пожизненный.

КЛИНИКА

Гепатит А представляет собой острую самолимитирующуюся инфекцию, для которой характерна цикличность. В течении гепатита А можно выделить несколько периодов.

Инкубационный период — составляет 7–50 дней (в среднем 20 дней). Вирус можно выявить в фекалиях больных за 5–7, а иногда и за 10–13 дней до повышения активности трансаминаз.

Преджелтушный период — продолжается 2–14 дней, для него характерен остро развивающийся синдром общей интоксикации, диспептические явления,

боли или чувство тяжести в правом подреберье, увеличение печени, реже — селезенки, а иногда катарально-респираторный синдром. Проявляется субиктеричность склер и узелочки языка. Лихорадка характерна более чем для половины пациентов на ранних стадиях заболевания и чаще всего исчезает уже через несколько дней. Кал становится ахоличным, моча темной. В сыворотке крови наблюдается значительное повышение активности аминотрансфераз — АЛТ и аспартатаминотрансферазы, тогда как в моче увеличивается концентрация уробилиногена.

Желтушный период — составляет 2–3 нед., для него характерно снижение общетоксических симптомов на фоне появления желтухи. Наблюдается также увеличение селезенки и общая астенизация. Из внепеченочных проявлений часто встречаются артриты, миалгии, сыпь. Степень тяжести ГА зависит в первую очередь от выраженности и длительности синдрома интоксикации. Гиперферментемия, как правило, сохраняется на протяжении 20–25 дней, после чего показатели приходят в норму. Снижение концентрации билирубина в крови чаще всего происходит на 10–14-й дни после наступления разгара заболевания. При безжелтушном варианте ГА клинико-лабораторные признаки те же, что и при желтушном варианте, однако отсутствие синдрома желтухи значительно

затрудняет диагностику заболевания. Следует отметить, что желтушный вариант преобладает среди подростков и взрослых, тогда как безжелтушный — среди детей.

Период реконвалесценции — продолжается 1–6 мес. (в среднем 2–3 мес.), характеризуется постепенным исчезновением желтухи, тогда как испражнения и моча приобретают обычную окраску. Астеновегетативный синдром, а также гепатомегалия могут длительное время сохраняться.

Тяжесть клинических проявлений варьирует в широких пределах — от инаппаратных форм до крайне тяжелого фульминантного гепатита с развитием острой печеночной недостаточности, который встречается крайне редко и чаще на фоне уже имеющегося поражения печени. У детей в возрасте до 6 лет в 90% случаев заболевание протекает бессимптомно, однако с возрастом тяжесть заболевания увеличивается.

Особенностями гепатита А на современном этапе являются его частое сочетание с хронической алкогольной интоксикацией, хроническими гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, склонностью к затяжному течению с обострениями и рецидивами, наличием холестатического синдрома и аутоиммунного компонента, более частым развитием тяжелых форм заболевания, а также смещение основной доли заболевших на более старшую возрастную группу.

Рецидивирующее течение ГА наблюдается у взрослых больных в 6–10% случаев, а у детей в 2–5% случаев и характеризуется повышением титра anti-HAV-IgM и уровня аминотрансфераз [17]. Данные биохимические и серологические изменения возникают на протяжении первых 1–3 мес. от начала заболевания и могут сочетаться с выделением вируса с фекалиями. Кроме того, при рецидивирующем течении ГА нередко обнаруживают такие внепеченочные симптомы, как артриты и сыпь. Следует отметить, что рецидивы обычно возникают у взрослых больных и протекают легче, чем основное заболевание.

Таблица 1. Основные клинические, эпидемиологические и биохимические признаки значимые при постановке диагноза вирусного гепатита А
Table 1. Main clinical, epidemiological and biochemical signs significant when diagnosing hepatitis A virus

Клинические и биохимические признаки / Clinical and biochemical signs	Эпидемиологические признаки / Epidemiological signs
Острое начало болезни с высокой температурой тела, диспептическими и астеновегетативными явлениями / Acute onset of the disease with fever, dyspeptic and astheno-vegetative syndromes.	Указание на контакт с больным(и) желтухой за 7–50 дней до болезни или употребление сырой воды из случайных источников, немытых овощей и фруктов и т. д. / Indication of contact with a patient(s) with jaundice 7–50 days before the illness or consumption of raw water from different sources, unwashed vegetables and fruits, etc.
Короткий преджелтушный период / Short incubation period.	Случаи гепатита А в коллективе / Hepatitis A cases in different groups.
Гепатомегалия / Hepatomegaly.	Нахождение в местности с высокой заболеваемостью гепатитом А в сроки, соответствующие инкубационному периоду / Location in the area with a high incidence of hepatitis A during the time period corresponding to the incubation period
Улучшение самочувствия на фоне нормализации температуры тела при появлении желтухи / Improvement associated with body temperature normalization and jaundice appearance.	
Гиперферментемия с коэффициентом де Ритиса (соотношение АСТ: АЛТ <1,0 (в среднем, 0,5–0,7) / Liver hyperenzymemia with De Ritis (aspartate transaminase / alanine transaminase) ratio <1.0 (avg. 0.5–0.7).	
Гипербилирубинемия (преимущественно за счет связанный фракции) / Hyperbilirubinemia (mainly due to the conjugated bilirubin)	

Осложнения

Острая печеночная недостаточность на фоне ГА встречается очень редко (примерно в 0,003% случаев), однако именно данное осложнение может стать причиной летального исхода. Кроме того, другим редким осложнением является аутоиммунный гепатит 1-го типа, который может развиваться во время или после перенесенного заболевания у лиц с определенными генетическими маркерами предрасположенности.

К редким внепеченочным осложнениям можно отнести: нефротический синдром, гломерулонефрит, васкулит, панкреатит, синдром Гийена–Барре и апластическую анемию [17].

ДИАГНОСТИКА

Диагностику ГА производят, учитывая клинические, эпидемиологические и лабораторные данные (табл. 1).

Микробиологическая диагностика

Несмотря на то что вирус ГА способен реплицироваться в культурах клеток, этиологическая диагностика ГА осуществляется только серологическими и молекулярно-генетическими методами. Основной метод диагностики ГА, доступный для обычных лабораторий, — это выявление IgM-антител к HAV в сыворотке крови больных с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). anti-HAV-IgM появляются в крови уже при возникновении первых симптомов (рис. 6) и остаются в высоких титрах весь период заболевания [30]. Длительность циркуляции IgM колеблется от нескольких недель до 4–6 мес., составляя в среднем 3 мес. Таким образом, anti-HAV-IgM считаются основным маркером острой инфекции, в силу их обязательного присутствия при заболевании, включая инаппаратную форму. Они также могут быть обнаружены в низких концентрациях у трети пациентов, вакцинированных против ГА.

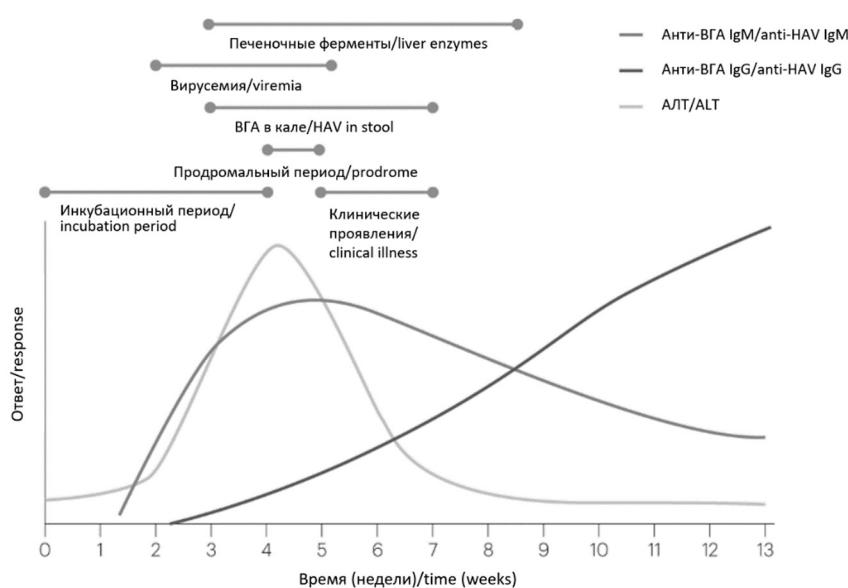


Рис. 6. Серологические и некоторые биохимические маркеры при HAV-инфекции. Изображение адаптировано с изменениями из [30]. © 2023. Springer Nature Limited.

Fig. 6. Serological and some biochemical markers during HAV infection. Image adapted with modifications from [30]. © 2023. Springer Nature Limited.

В свою очередь, anti-HAV-IgG появляются на 4–5-й неделе после заражения, однако значимых титров достигают значительно позже — в период реконвалесценции и свидетельствуют о санации организма от вируса. Они сохраняются в сыворотке в течение многих лет, возможно, пожизненно.

Следует отметить, что примерно в 10–30% случаев диагноз ГА не может быть подтвержден при помощи серологических реакций. Поэтому в течение последних 30 лет для диагностики ГА были предложены различные молекулярно-генетические методы с высокой чувствительностью и специфичностью: метод гибридизации нуклеиновых кислот (1987 г.), анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (1997 г.), полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени (1997 г.), анализ полиморфизма конформаций одноцепочечных фрагментов (2000 г.), мультиплексная ОТ-ПЦР (2000 г.), Саузерн-блот (2001 г.), гнездовая ОТ-ПЦР (2009 г.) [6, 9, 16, 18–20, 29].

Вирусная РНК в сыворотке крови больных может быть обнаружена спустя несколько дней после заражения и на протяжении 3–4 нед. Кроме того, РНК ВГА можно обнаружить в фекалиях и слюне больных, однако в этом случае концентрация будет значительно ниже (на несколько порядков), чем в сыворотке крови. Различные методы полногеномного секвенирования генома ВГА, хотя и не применяются в диагностике, однако используются для филогенетического анализа при проведении эпидемиологических расследований вспышек и эпидемий ГА.

В настоящее время развивается, совершенствуется и внедряется в лабораторную диагностику ГА метод иммунохроматографического анализа (ИХА), основанный на иммуноаффинном разделении аналита в ходе прохождения

образца по пористой мембране, в результате чего аналит специфически связывается с конъюгированными анти-телами, с последующим детектированием. В качестве основных преимуществ ИХА можно отметить: отсутствие необходимости использования дополнительных реагентов и оборудования; простоту в использовании тест-системы; отсутствие наличия высокой квалификации у исполнителя. Однако данный метод обладает и недостатками. Так, в недавнем исследовании была изучена чувствительность и специфичность экспресс-теста Bioline™ HAV IgG/IgM (Standard Diagnostics, Южная Корея), с заявленной чувствительностью и специфичностью 97,6 и 98% соответственно. Оказалось, что в лабораторных условиях чувствительность и специфичность данного экспресс-теста для определения anti-HAV-IgM составила только 86,53 и 80,29% соответственно, тогда как для определения anti-HAV-IgG — 66,78 и 98,09%. Таким образом, ИХА хотя и обладает рядом преимуществ, однако должен применяться вместе с другими методами диагностики ГА [8].

Еще один перспективный метод диагностики ГА ввиду высокой чувствительности, портативности и скорости выдачи ответа — использование биосенсорных систем, в частности электрохимических биосенсоров для детекции вирусной нуклеиновой кислоты (рис. 7). Данные ДНК-биосенсоры состоят из двух основных компонентов: «био-рецептора» (в данном случае это молекула ДНК), который специфически взаимодействует с вирусной РНК в составе аналита, и физико-химического преобразователя, который конвертирует сигнал о гибридизации молекул в амперометрический, потенциометрический или импедансометрический сигнал [25]. Малые размеры, относительная простота в изготовлении, а также высокая толерантность в отношении ингибиторов реакции, находящихся

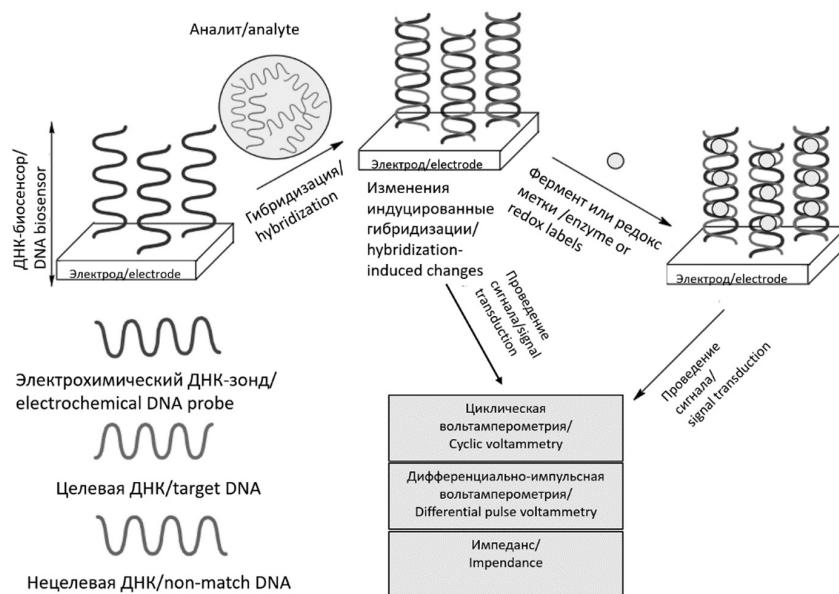


Рис. 7. Принцип работы ДНК-биосенсора. © 2012 Elsevier Ltd. Изображение адаптировано с изменениями из [25].
Fig. 7. Operating principle of a DNA biosensor. © 2012 Elsevier Ltd. Image adapted with modifications from [25].

в составе объектов внешней среды и клинических образцов, делают электрохимические ДНК-биосенсоры крайне перспективной технологией point-of-care [24].

Недавно в качестве прямого метода детекции вируса ГА и ГВ был предложен мультифункциональный флуоресцентный биосенсор на основе молекулярно-импринтированного полимера. Данный биосенсор обладает удовлетворительной чувствительностью и специфичностью, а лимит детекции (после 20 мин экспозиции) составляет 3,4 пмоль/л для вируса ГА и 5,3 пмоль/л — для вируса ГВ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с легкими формами ГА может проводиться на дому и ограничивается базисной терапией (диетотерапия и постельный режим), тогда как пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами ГА подлежат госпитализации и лечению в инфекционных больницах. На сегодняшний день препараты для этиотропной терапии ГА не разработаны; основой лечения является патогенетическая и симптоматическая терапия.

Пациентам со среднетяжелой и тяжелой формами ГА помимо базисной терапии проводят дезинтоксикационную терапию, назначают энтеросорбенты. При тяжелом течении назначают плазмаферез. Пациентам с холестатическим синдромом вне зависимости от степени тяжести ГА назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты, жирорастворимые витамины А и Е.

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика

Неспецифическая профилактика ГА включает: обеспечение населения безопасной питьевой водой; утилизацию сточных вод в отдельных сообществах; контроль

соответствия качества воды рекреационных зон поверхностных водоемов нормативным требованиям по микробиологическим показателям; доступ к качественным продуктам питания, не подвергающимся термической обработке (овощи, фрукты, моллюски и т. д.); соблюдение правил личной гигиены (мытье рук безопасной водой).

Специфическая профилактика

Постэкспозиционная профилактика ГА может проводиться методами пассивной и активной иммунизации. Пассивная иммунизация должна проводиться по эпидемическим показаниям не позднее 7–10-го дня от момента предполагаемого контакта с инфицированными. Для этой цели применяют коммерческий иммуноглобулин в дозе, зависящей от возраста: 1,0 мл — детям 1–10 лет, 1,5 мл — детям старше 10 лет, 3,0 мл — взрослым и беременным женщинам. Препарат обеспечивает защиту в течение 3–5 мес.

В свою очередь, активная иммунизация — основная мера профилактики ГА [25, 27]. На сегодняшний день в России зарегистрированы 4 инактивированные вакцины против гепатита А: Хаврикс® (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия / 000 «СмитКляйн Бичем-Биомед, Россия), Аваксим (Sanofi Pasteur, S.A., Франция), Вакта® (Merck Sharp & Dohme, Сорг., США), а также отечественная АЛЬГАВАК® М (АО «Вектор-БиАльгам», Россия) (табл. 2). В качестве адьюванта во всех этих вакцинах содержится алюминия гидроксид, все они имеют высокий профиль безопасности и назначаются взрослым и детям с 1 года (или с 3 лет при использовании вакцины АЛЬГАВАК® М).

Для создания длительного иммунитета (5–25 лет) применяют двукратное введение вакцины против ГА. Оптимальный срок ревакцинации составляет 6–12 мес., но для некоторых вакцин (например, вакцины Хаврикс®)

Таблица 2. Характеристика вакцин против гепатита А, зарегистрированных и разрешенных к применению в Российской Федерации**Table 2. Characteristics of vaccines against hepatitis A, registered and approved for use in the Russian Federation**

Название вакцины / Vaccine	Фирма производитель / Manufacturer	Режим дозирования / Dose schedule	Описание / Description
АЛЬГАВАК® М / ALGAVAK® M	Вектор-БиАльгам / Vector-BiAlgam	Одна прививочная доза составляет: для детей и подростков — 0,5 мл, для взрослых — 1,0 мл. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–12 мес. / 0.5 mL, pediatric and adolescent dose; 1 mL, adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–12 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у взрослых и детей с 3 лет; содержит не менее 160 ИФА ЕД в 0,5 мл и не менее 360 ИФА ЕД в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >3 years; contain not less than 160 ELISA units in 0.5 mL and 360 ELISA units in 1 mL
Хаврикс® / Havrix®	GlaxoSmithKline	Одна прививочная доза составляет: для детей и подростков — 0,5 мл, для взрослых — 1,0 мл. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–12 мес. Ревакцинация допускается через 12–60 мес. / 0.5 mL, pediatric and adolescent dose; 1 mL, adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–12 months. Booster dose (revaccination) can be administered in 12–60 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у взрослых и детей с 1 года; содержит не менее 720 ЕД ИФА в 0,5 мл и не менее 1440 ЕД ИФА в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >1 year; contain not less than 720 ELISA units in 0.5 mL and 1440 ELISA units in 1 mL
Вакта® / Vaqta®	Merck	Одна прививочная доза составляет: для детей и подростков — 0,5 мл, для взрослых — 1,0 мл. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–12 мес. / 0.5 mL, pediatric and adolescent dose, 1 mL, adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–12 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у взрослых и детей с 1 года; содержит не менее 25 ЕД в 0,5 мл и не менее 50 ЕД в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >1 year; contain not less than 25 ELISA units in 0.5 mL (pediatric dose) and 50 ELISA units in 0.5 mL (adult dose)
Аваксим® / Avaxim®	Sanofi Pasteur	Одна прививочная доза составляет 0,5 мл для детей и 0,5 мл для взрослых. Курс вакцинации состоит из двух прививок, проводимых с интервалом 6–36 мес. / 0.5 mL pediatric and 0.5 mL adult dose. Dose schedule — 2 doses with interval 6–36 months	Вакцина против гепатита А, инактивированная; предназначена для применения у детей с 1 года и содержит не менее 80 ЕД в 0,5 мл; и для применения у взрослых, содержит не менее 160 ЕД в 1,0 мл / Hepatitis A virus vaccine, inactivated; approved for ages >1 year; contain not less than 80 ELISA units in 0.5 mL (pediatric dose) and 160 ELISA units in 0.5 mL (adult dose)

он может быть увеличен до 60 мес. В свою очередь, применение даже одной дозы большинства инактивированных вакцин обеспечивает высокий уровень серозащищенности на протяжении не менее 3 лет [14].

В большинстве стран вакцина против ГА рекомендована для иммунизации групп риска, определяемых органами здравоохранения. В России вакцинация является обязательной по эпидемическим показаниям только для отдельных групп риска (для лиц, проживающих в неблагополучных по ГА регионах, а также лиц, подверженных профессиональному риску заражения, — медицинских работников, работников сферы обслуживания населения, занятых на предприятиях пищевой промышленности, обслуживающих водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети), а также в отдельных субъектах среди детского населения в рамках региональных календарей профилактических прививок и проводится в соответствии с Приказом Минздрава России

от 06 декабря 2021 г. № 1122н². Вакцинация против ГА может сочетаться с любой другой вакциной, декларированной Национальным календарем профилактических прививок (НКПП), кроме вакцины против туберкулеза, при условии введения в разные участки тела.

По данным государственного доклада Роспотребнадзора за 2022 г., по стране было привито 431 283 человека, в том числе 165 932 ребенка в возрасте до 17 лет. Несмотря на данные усилия, вспышечная заболеваемость ГА, а также случаи летальных исходов продолжают регистрировать в отдельных субъектах Российской Федерации, что ставит вопрос о расширении НКПП и включении вакцинации против ГА.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» с изменениями и дополнениями от 12 декабря 2023 г. приказ № 667н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатит А в настоящее время является одним из наиболее изученных вирусных гепатитов. Полностью охарактеризованы молекулярно-биологические свойства его возбудителя, хорошо изучены ареалы распространения его генотипов, значение роли социальных и санитарных факторов в эпидемическом распространении, разработаны методы диагностики. В то же время остаются неясными некоторые аспекты патогенеза этого заболевания вследствие отсутствия адекватной модели *in vivo*, а также вопросы о возможности и закономерности формирования эпидемических штаммов с более интенсивным распространением, влияния генотипа вируса на течение инфекционного процесса, выявления участков генома, ответственных за вирулентность вируса.

Кроме этого, если ранее гепатит А считался заболеванием преимущественно детским и доброкачественным, то в настоящее время из-за смещения основной доли заболевших на более старшую возрастную группу все чаще регистрируют тяжелые формы инфекции, включая фульминантный гепатит. Более того, у пациентов также наблюдают и различные осложнения: печеночную недостаточность, гломерулонефрит, нефротический синдром, апластическую анемию и синдром Гийена–Барре. Таким образом, гепатит А следует расценивать как серьезное

инфекционное заболевание, в отношении которого этиотропная противовирусная терапия не разработана.

Вакцинация против ГА — наиболее эффективная мера борьбы с данной инфекцией. Расширение НКПП и включение в него вакцинации против ГА позволит в значительной степени снизить заболеваемость в нашей стране.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

1. Каира А.Н., Свитич О.А. Особенности эпидемического процесса гепатитов А и Е в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 69–78. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-69-78 EDN: CZTMYQ
2. Каприор Е.В., Мишкина Т.В., Гайдук И.М., и др. Аутоиммунный гепатит 1-го типа у ребенка: клинический случай // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6, № 1. С. 176–183. doi: 10.56871/UTJ.2024.28.81.015 EDN: IWAYGS
3. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 3. С. 38–48. EDN: TDOXTB
4. Козлова Н.С., Сосунов А.В., Соколова Е.Д. Вирусные гепатиты. Энтеральные гепатиты. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2021. 80 с. EDN: CDCXKD
5. Михайлова Ю.В., Громов А.В., Аверьянова Е.Л., Стерликов С.А. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения Российской Федерации в 2015–2021 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 4. С. 269–297. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-269-297 EDN: DVYSXB
6. Сокурова А.М. Специфическая лабораторная диагностика вирусных гепатитов // Педиатр. 2014. Т. 5, № 3. С. 96–100. doi: 10.17816/PED5396-100 EDN: STDBRV
7. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Санкт-Петербург: Сотис, 2002. 352 с. EDN: VAJGXP
8. de Almeida Ribeiro C.R., Amado L.A., Tourinho R.S., et al. Accuracy of rapid test for diagnosis of hepatitis A with different infection rate settings and with predictive modeling // Future Microbiol. 2019. Vol. 14, N 3. P. 247–258. doi: 10.2217/fmb-2018-0211
9. Buti M., Jardí R., Bosch A., et al. Detection of hepatitis A virus RNA by PCR-southern blot in serum from patients with acute hepatitis A // Gastroenterol Hepatol. 2001. Vol. 24, N 1. P. 1–4. doi: 10.1016/s0210-5705(01)70124-0
10. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention // Hepatol Int. 2021. Vol. 15, N 5. P. 1068–1082. doi: 10.1007/s12072-021-10232-4
11. Das A., Barrientos R., Shiota T., et al. Gangliosides are essential endosomal receptors for quasi-enveloped and naked hepatitis A virus // Nat Microbiol. 2020. Vol. 5, N 9. P. 1069–1078. doi: 10.1038/s41564-020-0727-8
12. Das A., Rivera-Serrano E.E., Yin X., et al. Cell entry and release of quasi-enveloped human hepatitis viruses // Nat Rev Microbiol. 2023. Vol. 21, N 9. P. 573–589. doi: 10.1038/s41579-023-00889-z
13. Desbois D., Couturier E., Mackiewicz V., et al. Epidemiology and genetic characterization of hepatitis A virus genotype IIA // J Clin Microbiol. 2010. Vol. 48, N 9. P. 3306–3315. doi: 10.1128/JCM.00667-10
14. Espul C., Benedetti L., Cuello H., et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina // Hepat Med. 2012. Vol. 4. P. 53–60. doi: 10.2147/HMER.S33847

15. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purceli R.H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness // *Science*. 1973. Vol. 182, N 4116. P. 1026–1028. doi: 10.1126/science.182.4116.1026
16. Fujiwara K., Yokosuka O., Ehata T., et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A // *Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 6. P. 1634–1639. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009398009
17. Gholizadeh O., Akbarzadeh S., Ghazanfari Hashemi M., et al. Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination // *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023. Vol. 2023. ID4263309. doi: 10.1155/2023/4263309
18. Goswami B.B., Burkhardt W. III, Cebula T.A. Identification of genetic variants of hepatitis A virus // *J Virol Methods*. 1997. Vol. 65, N 1. P. 95–103. doi: 10.1016/s0166-0934(97)02179-4
19. Hu Y., Arsov I. Nested real-time PCR for hepatitis A detection // *Lett Appl Microbiol*. 2009. Vol. 49, N 5. P. 615–619. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02713.x
20. Jothikumar N., Paulmurugan R., Padmanabhan P., et al. Duplex RT-PCR for simultaneous detection of hepatitis A and hepatitis E virus isolated from drinking water samples // *J Environ Monit*. 2000. Vol. 2, N 6. P. 587–590. doi: 10.1039/b004224m
21. Kaplan G., Totsuka A., Thompson P., et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus // *EMBO J*. 1996. Vol. 15, N 16. P. 4282–4296. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00803.x
22. Lee G.-Y., Kim W.-K., Cho S., et al. Genotyping and molecular diagnosis of hepatitis A virus in human clinical samples using multiplex PCR-Based next-generation sequencing // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N 1. ID 100. doi: 10.3390/microorganisms10010100
23. Lemon S.M., Ott J.J., Van Damme P., Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention // *J Hepatol*. 2018. Vol. 68, N 1. P. 167–184. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.034
24. Luo L., Zhang F., Chen C., Cai C. Visual simultaneous detection of hepatitis A and B viruses based on a multifunctional molecularly imprinted fluorescence sensor // *Anal Chem*. 2019. Vol. 91, N 24. P. 15748–15756. doi: 10.1021/acs.analchem.9b04001
25. Liu A., Wang K., Weng S., et al. Development of electrochemical DNA biosensors // *TrAC Trends Anal Chem*. 2012. Vol. 37. P. 101–111. doi: 10.1016/j.trac.2012.03.008
26. Mirzaei J., Ziae M., Farsad S.A., et al. Vaccination against hepatitis A for hemophilic patients: Is it necessary? // *Hepat Mon*. 2016. Vol. 16, N 4. ID e37447. doi: 10.5812/hepatmon.37447
27. Nelson N.P., Link-Gelles R., Hofmeister M.G., et al. Update: recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of hepatitis A vaccine for postexposure prophylaxis and for preexposure prophylaxis for international travel // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. Vol. 67, N 43. P. 1216–1220. doi: 10.15585/mmwr.mm6743a5
28. Pedersini R., Marano C., De Moerlooze L., et al. HAV and HBV vaccination among travellers participating in the National Health and Wellness Survey in five European countries // *Travel Med Infect Dis*. 2016. Vol. 14, N 3. P. 221–232. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.008
29. Ticehurst J.R., Feinstone S.M., Chestnut T., et al. Detection of hepatitis A virus by extraction of viral RNA and molecular hybridization // *J Clin Microbiol*. 1987. Vol. 25, N 10. P. 1822–1829. doi: 10.1128/jcm.25.10.1822-1829.1987
30. Van Damme P., Pintó R.M., Feng Z., et al. Hepatitis A virus infection // *Nat Rev Dis Primers*. 2023. Vol. 9, N 1. ID 51. doi: 10.1038/s41572-023-00461-2
31. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines // *Weekly Epidemiol Rec*. 2012. Vol. 87, N 28–29. P. 261–276.

REFERENCES

1. Kaira AN, Svitich OA. Features of the epidemic process of viral hepatitis A and E in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(5):69–78. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-69-78 EDN: CZTMYQ
2. Kaprior E, Mishkina T, Gaiduk I, et al. Autoimmune hepatitis type 1 in a child: clinical case. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):176–183. doi: 10.56871/UTJ.2024.28.81.015 EDN: IWAYGS
3. Karetkina GN. Viral hepatitis A: past, present and future. *Infectious diseases: news, views, education*. 2014;(3):38–48. EDN: TDOXTB
4. Kozlova NS, Sosunov AV, Sokolova ED. *Viral hepatitis. Enteral hepatitis*. Saint Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2021. 80 p. EDN: CDCXKD (In Russ.)
5. Mikhaylova YuV, Gromov AV, Averyanova EL, Sterlikov SA. The dynamics of viral hepatitis morbidity in the Russian Federation in 2015–2021. *Current problems of health care and medical statistics*. 2022;(4):269–297. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-269-297 EDN: DVYSXB
6. Sokurova AM. Specific laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):96–100. doi: 10.17816/PED5396-100 EDN: STDBRV
7. Zinserling AV, Zinserling VA, Anichkov NM. *Modern infections: pathologic anatomy and questions of pathogenesis*. Saint Petersburg: Sotis; 2002. 352 p. EDN: VAJGXP (In Russ.)
8. de Almeida Ribeiro CR, Amado LA, Tourinho RS, et al. Accuracy of rapid test for diagnosis of hepatitis A with different infection rate settings and with predictive modeling. *Future Microbiol*. 2019;14(3):247–258. doi: 10.2217/fmb-2018-0211
9. Buti M, Jardí R, Bosch A, et al. Detection of hepatitis a virus RNA by PCR-southern blot in serum from patients with acute hepatitis A. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24(1):1–4. doi: 10.1016/s0210-5705(01)70124-0
10. Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol Int*. 2021;15(5):1068–1082. doi: 10.1007/s12072-021-10232-4
11. Das A, Barrientos R, Shiota T, et al. Gangliosides are essential endosomal receptors for quasi-enveloped and naked hepatitis A virus. *Nat Microbiol*. 2020;5(9):1069–1078. doi: 10.1038/s41564-020-0727-8
12. Das A, Rivera-Serrano EE, Yin X, et al. Cell entry and release of quasi-enveloped human hepatitis viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(9):573–589. doi: 10.1038/s41579-023-00889-z
13. Desbois D, Couturier E, Mackiewicz V, et al. Epidemiology and genetic characterization of hepatitis A virus genotype IIA. *J Clin Microbiol*. 2010;48(9):3306–3315. doi: 10.1128/jcm.00667-10
14. Espul C, Benedetti L, Cuello H, et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina. *Hepat Med*. 2012;4:53–60. doi: 10.2147/HMER.S33847
15. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973;182(4116):1026–1028. doi: 10.1126/science.182.4116.1026
16. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convales-

- cent phase of acute hepatitis A. *Hepatology*. 1997;26(6):1634–1639. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009398009
- 17.** Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Ghazanfari Hashemi M, et al. Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023;2023:4263309. doi: 10.1155/2023/4263309
- 18.** Goswami BB, Burkhardt W III, Cebula TA. Identification of genetic variants of hepatitis A virus. *J Virol Methods*. 1997;65(1):95–103. doi: 10.1016/s0166-0934(97)02179-4
- 19.** Hu Y, Arsov I. Nested real-time PCR for hepatitis A detection. *Lett Appl Microbiol*. 2009;49(5):615–619. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02713.x
- 20.** Jothikumar N, Paulmurugan R, Padmanabhan P, et al. Duplex RT-PCR for simultaneous detection of hepatitis A and hepatitis E virus isolated from drinking water samples. *J Environ Monit*. 2000;2(6):587–590. doi: 10.1039/b004224m
- 21.** Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J*. 1996;15(16):4282–4296. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00803.x
- 22.** Lee G-Y, Kim W-K, Cho S, et al. Genotyping and molecular diagnosis of hepatitis A virus in human clinical samples using multiplex PCR-Based next-generation sequencing. *Microorganisms*. 2022;10(1):100. doi: 10.3390/microorganisms10010100
- 23.** Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol*. 2018;68(10):167–184. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.034
- 24.** Luo L, Zhang F, Chen C, Cai C. Visual simultaneous detection of hepatitis A and B viruses based on a multifunctional molecularly imprinted fluorescence sensor. *Anal Chem*. 2019;91(24):15748–15756. doi: 10.1021/acs.analchem.9b04001
- 25.** Liu A, Wang K, Weng S, et al. Development of electrochemical DNA biosensors. *TrAC Trends Anal Chem*. 2012;37:101–111. doi: 10.1016/j.trac.2012.03.008
- 26.** Mirzaei J, Ziae M, Farsad SA, et al. Vaccination against hepatitis A for hemophilic patients: Is it necessary? *Hepat Mon*. 2016;16(4):e37447. doi: 10.5812/hepatmon.37447
- 27.** Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, et al. Update: recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of hepatitis A vaccine for postexposure prophylaxis and for preexposure prophylaxis for international travel. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1216–1220. doi: 10.15585/mmwr.mm6743a5
- 28.** Pedersini R, Marano C, De Moerloose L, et al. HAV and HBV vaccination among travellers participating in the National Health and Wellness Survey in five European countries. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(3):221–232. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.008
- 29.** Ticehurst JR, Feinstone SM, Chestnut T, et al. Detection of hepatitis A virus by extraction of viral RNA and molecular hybridization. *J Clin Microbiol*. 1987;25(10):1822–1829. doi: 10.1128/jcm.25.10.1822-1829.1987
- 30.** Van Damme P, Pintó RM, Feng Z, et al. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):51. doi: 10.1038/s41572-023-00461-2
- 31.** WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines. *Weekly Epidemiol Rec*. 2012;87(28–29):261–276.

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Павлович Гладин**, канд. мед. наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-4957-7110; eLibrary SPIN: 8149-9885; e-mail: gladin1975@mail.ru

Надежда Сергеевна Козлова, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6713-4156; eLibrary SPIN: 7914-4401; e-mail: spbkns@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Dmitrii P. Gladin**, MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Peterburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-4957-7110; eLibrary SPIN: 8149-9885; e-mail: gladin1975@mail.ru

Nadezhda S. Kozlova, MD, PhD, Associate Professor of Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University after named I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6713-4156; eLibrary SPIN: 7914-4401; e-mail: spbkns@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Владимир Александрович Марченко, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6870-3157; eLibrary SPIN: 4463-7720; e-mail: vmarcenco@mail.ru

Илья Андреевич Баранов, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9741-0230; eLibrary SPIN: 9869-5443; e-mail: vodolaz74@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir A. Marchenko, MD, PhD, Associate Professor of Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6870-3157; eLibrary SPIN: 4463-7720; e-mail: vmarcenco@mail.ru

Ilya A. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9741-0230; eLibrary SPIN: 9869-5443; e-mail: vodolaz74@yandex.ru