

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ РАБОТНИКУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-002-022-036.1-084:615.371

Бургасова О.А., Волкова В.М., Тетова В.Б., Беляева Н.М.

### ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия

*Статья посвящена особенностям клинического течения вирусного гепатита А. Представлен современный взгляд на иммунопатогенез вирусного гепатита А (ВГА), внимание акцентировано на возможности развития случаев тяжелого, фульминантного течения, особенно у пациентов старшей возрастной категории. Авторы провели анализ основных причин развития тяжелых, фульминантных форм заболевания. Выделены клинические и лабораторные критерии оценки тяжести течения ВГА. В статье приведены сведения, касающиеся современных аспектов вакцинопрофилактики ВГА, с указанием групп населения, в первую очередь нуждающихся в проведении вакцинации.*

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А; этиология; эпидемиология; иммунопатогенез; дифференциальная диагностика; вакцинопрофилактика.

**Для цитирования:** Бургасова О.А., Волкова В.М., Тетова В.Б., Беляева Н.М. Взгляд клинициста на особенности клинического течения и вопросы вакцинопрофилактики вирусного гепатита А. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017; 20 (1): 37–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-1-37-45>

**Для корреспонденции:** Бургасова Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней; 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: [olgaburgasova@mail.ru](mailto:olgaburgasova@mail.ru).

*Burgasova O.A., Volkova V.M., Tetova V.B., Belyaeva N.M.*

#### THE VIEW OF THE CLINICIAN ON FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND ISSUES OF VACCINAL PREVENTION OF VIRAL HEPATITIS A

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation

*The article is devoted to peculiarities of the clinical course of hepatitis A. There is presented the modern view of the immunopathogenesis of hepatitis A virus (HAV) infection. The attention is focused on possibilities of the development of severe, fulminant course especially in patients of the old age category. The authors give the analysis of the main causes of severe fulminant forms of the disease. There are pointed out clinical and laboratory criteria for the assessment of the severity of the course of HAV infection. This article includes information on current aspects of vaccination against HAV, with the indication of the population, especially needed of vaccination*

**Key words:** hepatitis A virus; etiology; epidemiology; immunopathogenesis; clinical features; differential diagnosis; vaccination.

**For citation:** Burgasova O.A., Volkova V.M., Tetova V.B., Belyaeva N.M. The view of the clinician on features of the clinical course and issues of vaccinal prevention of viral hepatitis A. *Mediko-sotsyl'naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2017; 20 (1): 37–45. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-1-37-45>

**For correspondence:** Olga A. Burgasova, MD, PhD, DSc, Prof., Professor of the Department of Infectious Diseases, Moscow, 125993, Russian Federation. E-mail: [olgaburgasova@mail.ru](mailto:olgaburgasova@mail.ru).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 29 December 2016

Accepted 21 January 2017

#### Актуальность проблемы

Вирусный гепатит А (ВГА) по-прежнему и обособленно привлекает большое внимание исследователей, врачей-инфекционистов, а также врачей других специальностей. Большинство населения мира находится в зоне умеренно-высокого риска в отношении развития инфекции, вызванной вирусом гепатита А [1]. На Международном конгрессе, посвященном проблемам вирусного гепатита А, в Майами в 2007 г. ведущие гепатологи Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определили высокую акту-

альность заболеваемости ВГА во всем мире. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 1,4 млн только спорадических случаев заболевания вирусным гепатитом А [2]. Вместе с тем в ряде регионов мира заболеваемость гепатитом А значительно снизилась в связи с широким внедрением вакцинации [3].

Высокая заболеваемость ВГА сохраняется и на территории РФ. По данным Роспотребнадзора, только за 9 мес 2014 г. заболеваемость острым гепатитом А увеличилась на 37,7‰<sub>0000</sub> и составила 5,62‰<sub>0000</sub> на 100 тыс. населения, а за весь период 2014 г. заболеваемость ВГА достигла 7,27‰ на 100 тыс. населения [4].

Наиболее высокие показатели заболеваемости ВГА на территории РФ зарегистрированы в Республике Коми (43,38‰<sub>0000</sub> на 100 тыс. населения). Рост заболеваемости в 6 и более раз отмечен в республиках Коми, Хакасия и Якутия [4].

Причины столь высокой заболеваемости связаны прежде всего со снижением популяционного иммунитета к гепатиту А. Так, по данным Н.Н. Пиминова (2014), распространенность протективных антител к вирусу гепатита А (anti-HAVIgG) составляет около 50% у лиц в возрасте 40 лет. Исследования протективного иммунитета у лиц в возрастных группах 20–39 лет, проведенные в Санкт-Петербурге, показали, что в этой возрастной группе протективные антитела к вирусу гепатита А (ВГА) найдены только у 24,2% лиц [5].

Наблюдения последних лет свидетельствуют, что ВГА «повзрослел» [6–8]. Если в предыдущем столетии ВГА ассоциировался с типичной детской инфекцией и характеризовался легким течением заболевания, то современный ВГА нередко отличает более тяжелое, затяжное течение с развитием фульминантных форм. Подобные случаи ВГА с развитием острой печеночной недостаточности и летальным исходом зарегистрированы во многих медицинских центрах [8]. По данным ряда авторов, в общей структуре заболеваний ВГА фульминантные формы составляют около 1–6% [9]. Особенно опасно развитие ВГА у лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, включая хронические заболевания печени и желчного пузыря. По данным ряда авторов, частота развития синдрома печеночно-клеточной недостаточности в этих популяционных группах может достигать 40% [10].

### Распространенность вирусного гепатита А в Российской Федерации

В последние годы активность распространения инфекции ВГА наблюдалась как в Москве и Московской области, так и в отдельных территориальных округах РФ. Наибольшая активность ВГА отмечалась в 2012 г. в Северо-Кавказском федеральном округе и составляла 19,4‰<sub>0000</sub> на 100 тыс., что более чем в 4 раза выше показателей по стране в целом.

### Этиология и эпидемиология

Вирус гепатита А (HAV) идентифицирован в 1973 г. при выявлении его в кале добровольцев, зараженных HAV. По современной классификации возбудитель гепатита А относится к роду *Hepatovirus* в составе семейства *Picornaviridae*. В настоящее время известен только один антиген вируса гепатита А – HAVAg, который стимулирует образование антител. Хорошо известно, что заболевание у человека вызывают циркулирующие I, II, III и VII генотипы ВГА [11]. Генотип I, подтип IA является наиболее распространенным во всем мире, субтип IB и другие генотипы ВГА встречаются реже. В США и Западной Европе доминирует генотип IA [12, 13]. Генотип II встречается как в Европе, так и в регионах Западной Африки [13, 14]. Генотип III имеет распространение во многих частях мира, но не распространен на Индийском субконтиненте. В последние годы отмечено увеличение числа случаев ВГА, обусловленных генотипом IIIA, преимущественно в Корее, России,

Эстонии и Японии. Кроме того, генотипы IIIA и IIIB циркулируют параллельно со штаммами IA и IB [12, 13]. Встречается и коинфекция при ВГА, когда имеет место одновременное инфицирование двумя генотипами HAV (чаще IA и IIIA) [14, 15]. Исследования ряда ученых показали, что более тяжелое течение заболевания ассоциировано с генотипами ВГА IB и IIIA, тогда как менее тяжелые формы регистрируются при IA-генотипе [13, 16]. В России в связи с большой протяженностью территорий в циркуляции могут присутствовать как эндемичные субтипы IA и IIIA, так и «завозные» варианты ВГА, такие как генотип IB «египетского кластера», что в большей степени связано с развитием туристической индустрии в этих странах [17–19]. В последние годы проведен ряд клинико-эпидемиологических исследований, которые показали, что у больных ВГА с генотипом IIIA в старших возрастных группах отмечена тенденция к развитию холестатической формы гепатита А [20]. Ряд зарубежных авторов определенно заявляют о взаимосвязи тяжести клинических проявлений ВГА с генотипом вируса. Так, по данным японских исследователей, у лиц, заболевших острым гепатитом А, ассоциированным с субгенотипом IIIA, чаще развивалась острая печеночная недостаточность [21].

Единственным источником инфекции при ВГА является человек. Вирус выделяется от больных ВГА с различными клиническими формами заболевания. Наиболее интенсивно HAV выделяется с фекалиями больных со второй половины инкубационного периода. Инфекционность при ВГА достаточно высока, для заражения достаточно всего нескольких вирусных частиц. К основным механизмам передачи ВГА относятся фекально-оральный и контактно-бытовой пути. Хорошо известно, что у пациентов с ВГА в течение длительного периода времени вирус может сохраняться в кале и выделяться во внешнюю среду [22]. В последние годы развитие молекулярно-генетических методов диагностики позволило доказать длительную персистенцию ВГА в крови пациентов, РНК ВГА обнаруживают на протяжении многих месяцев после инфицирования. Это дало основание выделить группы лиц, имеющих наибольший риск передачи ВГА, в их числе лица, употребляющие инъекционные наркотики, и реципиенты крови. Так, среди пользователей наркотических препаратов зарегистрированы вспышки ВГА. Описаны случаи передачи ВГА в результате орального сексуальных контактов [22].

После перенесенного ВГА развивается практически пожизненный иммунитет, подтверждением тому служит обнаружение антител класса IgG к HAV.

### Иммунопатогенез ВГА

Механизм избирательного поражения печени ВГА не выяснен окончательно, также не открыт клеточный рецептор, при помощи которого вирус прикрепляется к гепатоциту. Возбудитель ВГА обычно внедряется в организм человека через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, размножается в эндотелии тонкой кишки, мезентериальных лимфоузлах, затем гематогенным путем попадает в печень, где проникает в ретикулоэндоцитозные клетки Купфера, в паренхиматозные клетки печени (гепатоциты) и поврежда-

ет их. В дальнейшем возбудитель поступает с желчью в кишечник с последующим выделением с фекалиями из организма больного человека. В начальной стадии заболевания не отмечается выраженных поврежденных гепатоцитов. Повреждения гепатоцитов возникают при дальнейшем течении ВГА, что обусловлено не репликацией и прямым воздействием вируса, а иммуноопосредованным цитолизом печеночных клеток [23]. В результате исследований последних лет установлено, что поражение инфицированных печеночных клеток осуществляется сенсibilизированными цитотоксическими Т-лимфоцитами [24]. Нарушения в В-клеточном звене иммунитета характеризуются сочетанным абсолютным и относительным повышением содержания В-лимфоцитов. Установлено, что при ВГА происходит гиперпродукция всех иммуноглобулинов, особенно IgM и IgA, а также значительно повышается содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), при этом нормализации их содержания в периоде реконвалесценции не наблюдается, за исключением IgA [25].

В последние годы более глубоко изучена и раскрыта роль провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе ВГА. Так, по данным Е.В. Волчковой (2010), высокий уровень ИЛ-1 в острый период заболевания коррелирует с тяжестью патологического процесса. При среднетяжелом течении заболевания выявлялось достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО). Сохраняющиеся повышенные показатели провоспалительных цитокинов в период реконвалесценции могут косвенно свидетельствовать о затяжном характере заболевания [26].

Зарубежные исследования последних лет свидетельствуют о том, что гепатоциты могут продуцировать цитокины и белки острой фазы воспаления. Так, стало известно, что холангиоциты вырабатывают цитокин ИЛ-8 и хемокин MCP-1, а под действием липополисахаридов (ЛПС) увеличивается секреция ИЛ-12 и TNF $\alpha$ . В ряде работ исследован ответ резидентных мононуклеарных клеток на продукты жизнедеятельности микроорганизмов, а также способность клеток-мишеней распознавать эти продукты и определять степень изменений: выраженность и длительность холестаза [27].

Сходство антигенов ВГА и поверхностных структур гепатоцитов определяет развитие аутовоспаления. У лиц с определенной генетической предрасположенностью ВГА может быть триггерным фактором хронического аутоиммунного гепатита I типа [28]. Описаны случаи развития нефротического синдрома, являющегося главным проявлением мезангиопролиферативного гломерулонефрита, а также развитие артритов, васкулитов, криоглобулинемии у пациентов, перенесших инфекцию ВГА [29].

### Особенности клинического течения ВГА

В типичном случае ВГА протекает со свойственной этому заболеванию циклическостью; гепатит начинается с преджелтушного периода, затем развивается желтушный период и период реконвалесценции. Инкубационный период при ВГА варьирует в пределах 7–50 дней. Клинические варианты ВГА представлены в классификации [29].

Периодичность, свойственная ВГА, представляет собой последовательную смену преджелтушного, желтушного периодов и периода реконвалесценции.

Продолжительность преджелтушного периода составляет 3–14 дней. Начало заболевания острое, с повышением температуры тела до 38–39 °С, сопровождающееся выраженными симптомами интоксикации и диспептическим синдромом. Иногда наблюдаются незначительно выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, небольшая боль при глотании и др.). Наличие выраженной интоксикации в сочетании с легкими катаральными явлениями нередко приводит к врачебным ошибкам и гипердиагностике гриппа или других ОРВИ. В этот период заболевания наиболее опасно назначение антибактериальных и противовирусных препаратов в силу их токсичности и гепатотропности. Уже в конце преджелтушного периода появляется желтушное окрашивание слизистых оболочек и кожи, моча становится темно-желтой, а кал осветленным. Практически одновременно с указанными проявлениями снижается температура тела и, что особенно важно, улучшается самочувствие больного, что является важным дифференциально-диагностическим признаком ВГА. В преджелтушном периоде в сыворотке крови заболевших ВГА лиц значительно (в 10 и более раз) повышается активность аминотрансфераз, АЛТ и АСТ наряду с наличием возможной гипербилирубинемии, а в моче отмечается увеличение содержания уробилина.

Желтушный период в среднем длится около 2–3 недель. В начале желтушного периода возникает иктеричность склер, а затем кожи. В типичном случае в первые 3–5 дней нарастает интенсивность синдрома желтухи, которая сохраняется в течение 5–10 дней на одном уровне с последующим ее купированием. В то же время имеют место случаи, когда у больных ВГА на фоне желтухи сохраняется синдром лихорадки и нарастает интоксикация, чаще подобное течение регистрируется у пациентов на фоне хронических заболеваний печени различной этиологии. Синдром гепатомегалии/гепатоспленомегалии наблюдается в 10–20% случаев заболевания ВГА. По мере уменьшения интенсивности желтухи нормализуется окраска кала и мочи, постепенно сокращается до нормальных размеров печень. В желтушном периоде сохраняется выраженная гиперферментемия (активность аминотрансфераз в 10–100 раз выше нормы) с преимущественным повышением активности АЛТ по сравнению с АСТ (соответственно коэффициент де Ритиса всегда менее 1); умеренная гипербилирубинемия в основном за счет прямой фракции билирубина, характерно значительное повышение показателя тимоловой пробы, который может оставаться измененным длительное время, даже в периоде реконвалесценции. В гемограмме отмечается нормоцитоз или лейкопения, относительный лимфоцитоз, как правило, при неизменном уровне СОЭ. С первых дней желтушного периода в моче присутствуют желчные пигменты.

В период реконвалесценции, который продолжается в течение 3 мес, происходит быстрое исчезновение клинических и биохимических признаков бо-

лезни. Нормализация показателей активности цитолита (АЛТ и АСТ), а также тимоловой пробы может продолжаться в течение нескольких месяцев. В этот период возможны остаточные явления в виде утомляемости после физической нагрузки, диспептические проявления, незначительное увеличение печени [30].

В некоторых случаях период реконвалесценции может затягиваться до 6–8 и более месяцев, возможны обострения (ферментативные, клинические), а также рецидивы. Последние возникают обычно у лиц старшего возраста и протекают, как правило, легче, чем первая волна заболевания. Есть сообщения о рецидивах с развитием острой печеночной недостаточности и даже с летальным исходом [11].

Тяжелая форма ВГА встречается преимущественно у лиц старше 40 лет, у пациентов с хроническими поражениями печени различной этиологии. Основным критерием тяжести ВГА является выраженность синдрома интоксикации (общая слабость, адинамия, головокружение, вегетососудистые нарушения, а в отдельных случаях нарушение сознания).

Наибольшие трудности для диагностики представляет безжелтушная форма ВГА. Клиническая симптоматика безжелтушного варианта соответствует проявлениям начального периода классического желтушного варианта. Безжелтушный вариант встречается во много раз чаще, чем желтушный, однако регистрируют его редко, обычно только при целенаправленном обследовании. Этот вариант течения преобладает у детей младшего возраста, а у подростков и взрослых встречается редко. Лабораторно выявляют гиперферментемию, показатели АЛТ и АСТ повышены практически так же значительно, как и при желтушном варианте, увеличен показатель тимоловой пробы.

Стертый вариант ВГА проявляется минимальными и быстро проходящими клиническими симптомами (в том числе желтухой) в сочетании с гиперферментемией и повышенной тимоловой пробой.

При субклиническом (инаппарантном) варианте в отличие от безжелтушного и стертого самочувствие больного не нарушено, печень не увеличена, желтухи нет, но показатели активности АЛТ и АСТ повышены, в сыворотке крови определяют специфические маркеры HAV [29].

Течение ВГА может сопровождаться развитием холестаза (холестатического гепатита), при этом желтушный период удлиняется до нескольких месяцев, нарастает интенсивность желтухи, появляется мучительный зуд, может наблюдаться лихорадка, диарея, потеря массы тела [31]. В сыворотке крови уровень аминокотрансфераз, как правило, ниже, чем щелочной фосфатазы, повышен уровень билирубина [11, 32]. При ВГА с аутоиммунным компонентом также может развиваться синдром холестаза, сочетаясь в этом случае с другими системными иммунными нарушениями в виде васкулита, нефрита, полиартралгий, пурпуры, острой гемолитической анемии, лихорадки. В сыворотке крови появляются криоглобулины и ревматоидный фактор, отмечаются повышенные показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), гамма-глобулиновой фракции белкового спектра, могут выявляться аутоантитела (в частности к гладкой мускулатуре) [29]. В этот период необходимо прове-

сти исследование крови на аутоантитела (ANA, SMA, LKM, SLA, LMA).

### Исходы и осложнения ВГА

Самым тяжелым осложнением ВГА является развитие печеночно-клеточной недостаточности и формирование печеночной энцефалопатии (ПЭ), которая сопровождается изменением белково-синтетических показателей (гипоальбуминемия), развитием коагулопатии (различные варианты нарушения свертывания крови), гепаторенального синдрома и присоединением других полиорганных расстройств. Проявления печеночной энцефалопатии включают многообразные неврологические и двигательные расстройства (изменения сознания, когнитивные нарушения, расстройства речи, а также «хлопающий тремор», «печеночный» запах изо рта и др.). Клинические проявления коагулопатии включают кровоточивость десен, кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки и возможное развитие различных вариантов кровотечений. Наряду с этим усиливается гипербилирубинемия, а также нарастает количество токсических метаболитов в крови (аммиак, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, меркаптаны, фенолы, гамма-аминомасляная кислота и др.). В результате острого вирусного гепатита развивается некроз паренхимы печени [10].

Фульминантный гепатит (ФГ) является редким осложнением инфекции ВГА, при этом он широко распространен в развивающихся странах [14, 33]. ФГ характеризуется более коротким продромальным периодом, тяжелым течением, выраженной интоксикацией с возможным развитием абдоминального болевого синдрома. Эта симптоматика отодвигает на второй план диспептические, астенические, катаральные проявления, характерные для обычного течения вирусного гепатита. В подобных случаях с клинических позиций чрезвычайно важно определить преобладающую симптоматику. Иктеричность кожи и склер отмечается практически всегда, однако в первые дни заболевания она не очень выражена. Для фульминантного гепатита характерен лейкоцитоз в периферической крови. При ФГ отмечаются выраженные нарушения функции печени; формируется печеночно-клеточная недостаточность с развитием геморрагического синдрома (геморрагии в местах инъекций, рвота кофейной гущей, носовые кровотечения). Кроме того, течение заболевания осложняется развитием синдрома печеночной энцефалопатии (ПЭ), которая характеризуется различными признаками расстройства сознания, а также интеллектуальной и двигательной функций с последующим возможным развитием печеночной комы. Происходит также быстрое уменьшение размера печени. Лечебная тактика при молниеносном гепатите включает трансплантацию печени. Данные оценки частоты встречаемости этой формы гепатита варьируют: в одном исследовании эта частота составляет порядка 1–8 случаев фульминантного гепатита А на 1000 случаев инфекции ВГА, тогда как другие авторы оценивают ее уровень как 6,9%. Установлено, что уровень смертности напрямую зависит от возраста, при этом частота выживания больных в возрасте старше 50 лет снижается. Это подтверждается данными исследования, в ходе которого было уста-

новлено, что смертность от фульминантного гепатита А среди больных старше 50 лет может достигать 50% [14, 30, 33].

N. Coppola и соавт. сообщили о случае острого ВГА, осложненного длительным холестазом и сочетанной инфекцией генотипов IA и IB, и предположили, что коинфекция двумя субгенотипами ВГА может быть причиной длительного холестаза и виремии в связи с нарушением продукции антител или нейтрализующей активностью на основе одновременного антигенного стимулирующего эффекта. Острый гепатит А с коинфекцией при наличии одновременного сочетания генотипов IA и IIIA может осложняться продолжительным холестазом и тяжелой аутоиммунной гемолитической анемией, однако эти осложнения успешно лечатся высокими дозами преднизолона [32].

Рецидив ВГА встречается с частотой 3–20% случаев, обычно он развивается между 4-й и 15-й неделями после острого ВГА. Большинство больных с рецидивирующим гепатитом А относятся к возрастной категории 20–40 лет. В период между первым острым эпизодом и рецидивом наблюдается частичное или полное разрешение клинических проявлений заболевания. Тяжесть течения рецидива бывает разной, но зачастую он протекает легче, чем первая фаза [29, 34].

Еще одним осложнением гепатита А является поражение желчных путей. Данное осложнение возникает в результате сочетанного вирусассоциированного поражения желчевыводящих путей и поражения, вызванного вторичной микробной флорой, что приводит к воспалительному процессу. Могут также вовлекаться и другие отделы желудочно-кишечного тракта с формированием гастродуоденита, панкреатита, энтероколита. Характерные жалобы при указанных синдромах: боли в правом подреберье или эпигастрии, чаще периодические или приступообразные, связанные с приемом пищи, иногда чувство тяжести или давления в правом подреберье, тошнота, рвота. Боли в животе появляются спустя 2–3 мес после перенесенного гепатита А. Боли, как правило, возникают во время и после физической нагрузки, носят приступообразный или ноющий характер. Из диспептических явлений обычно отмечаются тошнота, отрыжка, изжога, запоры. При клиническом обследовании выявляются болезненность при пальпации в эпигастриальной и пилорoduodenальной областях, в правом подреберье и в точке проекции желчного пузыря [8].

При ВГА могут также наблюдаться внепеченочные проявления и осложнения, такие как острый гломерулонефрит, IgA-нефропатия, криоглобулинемия, васкулит [34–36]. ВГА-ассоциированные заболевания почек могут приводить к летальному исходу как у детей, так и у взрослых лиц. Могут наблюдаться нефротическая протеинурия, системная артериальная гипертензия, гематурия, олигурия, почечный синдром, который в конечном счете может завершиться формированием синдрома острой почечной недостаточности. Хотя точный механизм его развития неизвестен, вероятно, он связан с иммунокомплексными реакциями. Нарушение детоксикации циркулирующих иммунных комплексов в результате дисфункции клеток печени приводит к тканевым накоплениям (комплексов) и повреждению почечных клубочков.

Также вирус самостоятельно способен инициировать гломерулярное повреждение, которое может быть идентифицировано посредством электронной микроскопии, с обнаружением тубулоретиккулярных структур вируса в клубочках. Другие возможные механизмы повреждения реализуются посредством преренальных факторов. К ним относятся циркуляторная недостаточность и нарушение ренального кровотока, нейротоксические субстанции, а также эндотоксемия и эндотоксин-индуцированное диссеминированное внутрисосудистое свертывание [37, 38]. Однако острая почечная недостаточность является редким и до сих пор до конца не ясным осложнением ВГА.

Исходом ВГА у 90% больных является полное выздоровление. В остальных случаях отмечаются остаточные явления с формированием различных осложнений со стороны желчевыводящих путей и гастродуоденальной зоны, астеновегетативного синдрома, синдрома Жильбера (генетически детерминированного пигментного гепатоза) с повышением в сыворотке крови уровня свободного билирубина. Синдром Жильбера развивается у 1–3% пациентов в течение первого года после острого периода болезни. В редких случаях могут наблюдаться синдром Ротора и синдром Дабина–Джонсона, когда в крови оказывается повышенным содержание конъюгированного билирубина.

Гепатофиброз у некоторых больных может наблюдаться длительно или пожизненно, при этом отсутствуют клинические симптомы и не наблюдаются лабораторные сдвиги. Морфологической основой гепатомегалии является остаточный фиброз печени, при этом дистрофические изменения со стороны гепатоцитов полностью отсутствуют, но возможны пролиферация купферовских клеток и огрубение стромы [8]. По литературным данным, смертность от ВГА в возрастной группе пациентов 40 лет и старше составляет 2,1% [30].

### Диагностика

При постановке диагноза ВГА необходимо учитывать эпидемиологические данные (нахождение в регионах, эндемичных по ВГА, контакт с больными ВГА, употребление сырой воды и др.) и клинические признаки (короткий преджелтушный период, сопровождающийся внезапным началом болезни, высокой температурой, интоксикацией, диспептическими расстройствами, улучшением самочувствия после появления желтухи).

«Золотым» диагностическим стандартом является выявление антител класса IgM к HAV (анти-HAV IgM) и IgG (анти-HAV IgG), определяемых с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови с первых дней болезни и далее в течение 6–7 мес от начала заболевания. Вместе с тем эти антитела могут быть выявлены в первые месяцы у 20–30% лиц, вакцинированных инактивированной вакциной против ВГА. Их образование связано с первичным иммунным ответом на введение антигена с вакциной [39, 40]. Анти-HAV IgG синтезируются в начале заболевания, на 2–3-й неделе заболевания, сохраняются в течение многих лет, обеспечивая защиту от возможного последующего заражения HAV [40]. ВГА может быть

также подтвержден обнаружением антигена HAV в фекалиях, однако необходимо учитывать, что его максимальная концентрация регистрируется в поздней стадии инкубационного периода и в продромальном периоде, после чего содержание антигена существенно уменьшается [39].

В последние годы применяют тестирование РНК ВГА с помощью молекулярно-генетических методов с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). РНК ВГА в сыворотке крови может быть выявлена за несколько дней до повышения активности АЛТ и в течение 5–59 дней заболевания при типичном течении ВГА; при затяжных случаях РНК ВГА в среднем может определяться до 95 дней.

Использование молекулярно-генетических методов на основе полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) открывает новые перспективы в изучении эпидемического процесса ВГА. РНК ВГА определяется в фекалиях в 93,3% случаев спустя 25 дней с момента госпитализации методом ОТ-ПЦР с электрофорезной детекцией, а при использовании более совершенного метода ПЦР real-time (ПЦР в реальном времени) – до 54 дней. Удлинение срока эпидемической опасности в рамках фекально-орального механизма передачи требует пересмотра временных параметров изоляции и допуска в коллективы декретированных контингентов населения [13, 33].

### Дифференциальная диагностика

Своевременная диагностика ВГА может быть затруднена в связи с наличием безжелтушного периода. Наиболее часто безжелтушный период ВГА расценивается врачами практического здравоохранения как развитие гриппа или другой острой респираторной вирусной инфекции. Диагностические трудности возникают также в связи с возможным отсутствием желтушного синдрома. Несмотря на то что при ВГА может иметь место гипертермия в течение нескольких дней, выраженная интоксикация, однако необходимо обратить внимание на наличие диспептического синдрома, плохого аппетита, других симптомов, которые наиболее часто позволяют заподозрить вовлечение в патологический процесс печени, и практические всегда наблюдающуюся гепатомегалию.

Также необходимо в начальном периоде болезни дифференцировать ВГА с острым гастритом, пищевой токсикоинфекцией, аппендицитом, другими вирусными гепатитами, токсическим и алкогольным гепатитами. В желтушный период ВГА дифференцируется с другими инфекционными заболеваниями, такими как инфекционный мононуклеоз, лептоспироз, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, псевдотуберкулез, амебиаз. Дифференциальную диагностику гепатита А с другими разновидностями вирусного гепатита (В, С, Е) проводят с помощью специфических вирусологических методов исследования, учитывая данные эпидемиологического анамнеза [41]. В случае проведения дифференциального диагноза с хроническими поражениями печени необходимо основываться на длительности течения, наличии синдрома портальной гипертензии, нарушений белкового обмена (снижение синтеза альбуминов, повышение количества гамма-глобулинов более 30%),

наличии «печеночных знаков». В сложных ситуациях и для определения степени тяжести поражения печени важное диагностическое значение имеют инструментальные методы исследования (ультразвуковое и спектроскопическое исследование печени).

### Профилактика

Стратегия иммунизации направлена на защиту населения от заражения ВГА, а также на снижение заболеваемости и осложнений, ассоциированных с вирусным гепатитом А. Цель снижения заболеваемости ВГА многие годы эффективно достигается с помощью вакцинации, которая является наиболее эффективным способом профилактики ВГА. Благодаря проводимой вакцинации в последние годы появилась реальная возможность сделать эту инфекцию управляемой, сведя до минимума заболеваемость ВГА, и таким образом уменьшить риски развития тяжелого течения, летальных исходов среди заболевших пациентов и снизить экономическое бремя, связанное с инфекцией ВГА. Имеющиеся в настоящее время вакцины против гепатита А не разрешены для использования у детей до 1-го года. Согласно приказу Минздрава РФ (зарегистрированного в Минюсте РФ 25 апреля 2014 г. № 32115), в РФ утвержден календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, куда введена вакцинация против ВГА начиная с трехлетнего возраста. Особенно желательна вакцинация лиц, составляющих группы повышенного риска по заражению ВГА:

- практически здоровые лица, выезжающие в эндемичные районы (туристы и др.) или профессия которых связана с повышенным риском заражения ВГА (работники коммунального хозяйства, обслуживающие канализационные системы, моряки и др.);
- члены семьи больного гепатитом А; приемные дети и дети из эндемичных регионов;
- больные с хроническими заболеваниями печени различной этиологии (вирусной, алкогольной, лекарственной, токсической, жировой и др.);
- лица, страдающие хроническими заболеваниями, сопровождающимися поражением печени (в том числе сахарный диабет 1-го и 2-го типа);
- ВИЧ-инфицированные;
- гомосексуалисты;
- лица, употребляющие внутривенно наркотические средства;
- лица с недостаточностью факторов свертывания;
- лица, проживающие в регионах со средним или высоким показателем заболеваемости ВГА;
- дети, проживающие в районах, где заболеваемость в 2 раза превышает общенациональный показатель.

Плановая вакцинация против ВГА в Российской Федерации продолжает развиваться, но охват прививками всех существующих групп риска недостаточен.

Важно обратить внимание врачей практического здравоохранения на те случаи, когда у пациентов, особенно с сопутствующей патологией гепатобилиарной зоны (хронические гепатиты различной этиологии, желчнокаменная болезнь, хронические панкреатиты и т. д.), отсутствуют антитела к ВГА, это диктует не-

обходимость рекомендовать проведение вакцинопрофилактики [18]. В целом вакцинации подлежат лица, не болевшие раньше ВГА, т. е. не имеющие анти-НАВ (суммарных антител к НАВ). В настоящее время разработаны живые, убитые, рекомбинантные вакцины против ВГА. В реальной практике используются инактивированные формальдегидом вакцины, которые готовятся из вирусов, выращиваемых на культуре диплоидных клеток человека. Курс вакцинации состоит из введения двух доз с интервалом 6–12 мес. После введения первой дозы препарата защитный титр нейтрализующих антител вырабатывается не ранее чем через 2 нед с регистрацией почти у 100% привитых спустя месяц. Длительность поствакцинального периода после введения бустерной дозы – более 15 лет.

Специфическая профилактика ВГА осуществляется как путем вакцинации, так и/или введением специфического гамма-глобулина. Пассивная иммунопрофилактика целесообразна у лиц, направляющихся в эндемичные регионы на короткий срок. Внутримышечное введение иммуноглобулина до заражения вирусом или в раннем инкубационном периоде может предотвратить или ослабить клиническое течение заболевания. Продолжительность пассивного иммунитета не превышает 5–6 мес.

Неспецифическая профилактика ВГА заключается в улучшении санитарно-гигиенических условий жизни.

Доступность высокоэффективных вакцин против гепатита А сделала ненужной предэкспозиционную профилактику иммуноглобулином. При применении иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики его следует вводить в течение 2 нед после предполагаемого заражения в дозе 0,02 мл/кг внутримышечно. Несмотря на то что иммунизация иммуноглобулином считается безопасной, она может вызвать гипертермию, миалгии, болезненность в месте инъекции. После введения вакцины против гепатита А при необходимости можно прибегнуть также к постпозиционной профилактике иммуноглобулином [42].

Использование комбинированной вакцины Twinrix (против гепатитов А и В) продемонстрировало очевидную эффективность и безопасность [43].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени гепатит А протекает в более тяжелой форме и чаще приводит к осложнениям и к смертельному исходу. В связи с этим указанную категорию лиц при повышенной опасности инфицирования ВГА рекомендуется вакцинировать [44]. Эта рекомендация относится и к пациентам, ожидающим трансплантацию печени или уже перенесшим ее, хотя иммуногенность вакцины против гепатита А у них снижена [45]. В настоящее время, согласно основным рекомендательным документам, все пациенты с хроническим заболеванием печени должны быть вакцинированы против гепатита А [46].

Таким образом, одним из самых основных мероприятий в борьбе с ВГА остается вакцинопрофилактика. Однако, несмотря на рост активности вакцинации среди детей и подростков, а также вакцинации по эпидемическим показаниям, обращает на себя внимание недостаточный охват прививками от ВГА населения, лиц, постоянно выезжающих в гиперэндемичные очаги, в том числе в Египет, Турцию, страны

Юго-Восточной Азии. Поскольку штаммы, циркулирующие на этих территориях, обладают структурной генетической особенностью, встреча с ними может привести к фатальному исходу. Кроме того, целый пласт населения старше 40 лет на территории Российской Федерации не имеет популяционного иммунитета, при этом страдает хронической патологией печени различной этиологии и, несомненно, нуждается в проведении вакцинопрофилактики, что будет способствовать не только сохранению жизни, но и уменьшению бремени ВГА в структуре вирусных поражений печени.

## Заключение

Заболеваемость распространенной повсеместно инфекцией ВГА коррелирует с рядом факторов, среди которых доминирующее значение принадлежит фактору активной иммунизации (вакцинации), а также напрямую зависит от качества санитарного контроля над водоснабжением и проведения других профилактических мер.

Гепатит А не имеет тенденции к хроническому течению инфекционного процесса. Однако не исключено затяжное или рецидивирующее течение заболевания, иногда сопровождающееся развитием холестаза. У взрослых и детей старшего возраста течение болезни более тяжелое. В отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний летальность невысокая.

Клиническая картина острой инфекции ВГА существенно не отличается от таковой, вызываемой другими гепатотропными вирусами. Положительное серологическое тестирование с выявлением anti-НАВ IgM позволяет подтвердить диагноз ВГА.

Вакцинация против ВГА прежде всего рекомендована всем группам населения, имеющим повышенный риск инфицирования; рекомендовано также проведение вакцинации детям старше 1-го года. Современные вакцины являются безопасными и эффективными.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2002; 77: 45–7.
2. Fact sheet N 328 July 2015 [electronic resource]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/> (reference date 10.04.15 g)
3. Wasley A., Samandari T., Bell B.P. Hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *J.A.M.A.* 2005; 294: 194–201.
4. Роспотребнадзор Инфекционные заболевания в Российской Федерации за 2014–15г. Форма [Электронный ресурс] № 1. [http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/static\\_details.php?ELEMENT\\_ID=3268](http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/static_details.php?ELEMENT_ID=3268) (дата обращения: 25.04.2015 г.)
5. Мукомолов С.Л., Алинина О.В. *Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов: Пособие для врачей.* СПб.: Фолиант; 2003.
6. Brown G.R, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med. J.* 2002; 95: 826–33.
7. Чуйкова К.И., Катаныхова Л.Л., Якимов В.Л., Коробейникова С.Б., Зотова О.С., Бекетова В.Д., Терскова С.М. Острый ге-

- патит А в Томске в 2005–2006 гг. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2008; (1): 8–10.
8. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М., Губарева Е.А. Вирусный гепатит А у взрослых на современном этапе. *Инфекционные болезни.* 2006; 4 (4): 28–31.
  9. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2014; 3 (8): 38–48.
  10. Красницкий Е. Патологическая анатомия и гематология. Печеночно-клеточная недостаточность [электронный ресурс]. <http://pathanatom.ru/patologicheskaya-anatomiya/makroskopicheskaya-diagnostika/pechenochno-kletochnaya-nedostatochnost>
  11. Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А – важная общеклиническая проблема. *Клин. мед.* 2006; 84 (5): 19–25.
  12. Vaughan G., Goncalves Rossi L.M., Forbi J.C., de Paula V.S., Purdy M.A., Xia G, Khudyakov Y.E. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21: 227–43.
  13. Заленских А.А., Быстрова Т.Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита А. *МедиАль.* 2014; 2 (12): 204–5.
  14. Miyamura T., Ishii K., Kanda T., Tawada A. [2012 год [Электронный ресурс]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Possible+widespread+presence+of+hepatitis+A+virus+subgenotype+IIIa+in+Japan%3A+Recent+trend+of+hepatitis+A+causing+acute+liver+failure> (дата обращения: 10.02.2015 г.)
  15. Sciot R., van Damme V., Desmet V.J. Cholestatic features in hepatitis A. *J. Hepatol.* 1986; 3: 172–81.
  16. Мукомолов С.Л., Железнова Н.В., Левакова И.А. и др. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор.* СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера; 2013; 9: 57–60.
  17. Карандашова И.В., Неверов А.Д., Браславская С.И., Орлов С.Г., Михайловская Г.В., Лебедева Е.Б. и др. Молекулярная эпидемиология вспышек вирусного гепатита А, имевших место на территории России в 2005–2007 годах. В кн.: *Материалы НПК «Молекулярная диагностика 2007».* 2007; 1: 300–2.
  18. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Браславская С.И. Чуланов В.П. Идентификация штаммов вируса гепатита А для эпидемиологических исследований. В кн.: *Материалы НПК «Молекулярная диагностика 2007».* 2007; 1: 313–4.
  19. Неверов А.Д., Карандашова И.В., Браславская С.И., Чуланов В.П. Филогенетическая структура популяции вируса гепатита А в России. В кн.: *Материалы НПК «Молекулярная диагностика 2007».* 2007; 1: 318–9.
  20. Чуланов В.П., Карандашова И.В., Пименов Н.Н., Молочный В.П., Томилка Г.С., Слепцова С.С. и др. Клиническое значение генетического разнообразия вируса гепатита А. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (4): 12–7.
  21. Nainan O.V., Xia G., Vaughan G., Margolis H.S. Diagnosis of hepatitis a virusinfection: a molecular approach. *Clin. Microbiol.* 2006; 19: 63–79.
  22. Балаян М.С. *Вирусные гепатиты. Информационный бюллетень «Новое в трансфузиологии».* 2000; (25): 67–74.
  23. Рахманова А.Г. Неверов В. А., Пригожина В.К. *Инфекционные болезни: Руководство.* М., Харьков, Минск; 2001: 84–125.
  24. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В. М., Гусев Д.А. *Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение.* СПб.: Фолиант; 2003.
  25. Старостина И.С., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А, Дурнева В.М. Характеристика иммунного ответа при остром вирусном гепатита А. В кн.: *Материалы II Российской научно-практической конференции по вопросам ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов. г. Суздаль, 1–3 октября 2002.* Суздаль; 2002: 36.
  26. Волчкова Е.В., Алленов М.Н., Умбетова К.Т., Патогенетическая роль цитокинов в течении вирусного гепатита А. В кн.: *Материалы Международной конференции: Избранные тезисы по гепатиту А и Е МЗ РФ. Санкт-Петербург, 29–31 мая 2000.* СПб.; 2000: 30.
  27. Костерс А., Карпен С.Дж. Роль воспаления при холестазах: клинические и фундаментальные аспекты. В *авангарде науки: Гастроэнтерология.* 2010: 49–50.
  28. Аутоиммунный гепатит [Электронный ресурс]. [http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=1533](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1533) (дата обращения 7.11.15 г.)
  29. Ющук Н.Д. *Инфекционные болезни: Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 601–9.
  30. Карпов И.А., Яговдик-Тележная Е.Н Фульминантный гепатит [электронный ресурс]. <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?type=1> (дата обращения 6.11.15)
  31. Czaja A. J., Carpenter H. A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology.* 2001; 34 (4, Pt 1): 659–65.
  32. Coppola N., Genovese D., Pisaturo M., Taffon S., Argentini C., Pasquale G., et al. Acute hepatitis with severe cholestasis and prolonged clinical course due to hepatitis A virus Ia and Ib coinfection. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: e73–7.
  33. Попкова М.И., Быстрова Т.Н. Совершенствование эпиднадзора за гепатитом А на основе использования ОТ-ПЦР. В кн.: *Эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных гепатитов. Современное состояние: Труды конференции.* СПб.; 2006: 43–4.
  34. Han S.H., Kang E.W., Kie J.H., Yoo T.H., Choi K.H., Han S. et al. Spontaneous remission of IgA nephropathy associated with resolution of Hepatitis A. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 1163–7.
  35. Garel D., Vasmant D., Mougnot B., Bensman A. Nephropathicglomerulaire avec proliferation mesangiale et hepatiteaigue A virus A. *Ann. Pediatr.* 1986; 33: 185–8.
  36. Vaboe A.L., Leh S, Forslund T. Interstitial nephritis, acute renal failure in a patient with non-fulminant hepatitis A infection. *Clin. Nephrol.* 2002; 57: 149–53.
  37. Tanigawa H., Abe H., Sada M., Beninger P.R. Clinical aspect of hepatitis A. In: *The 12th Inuyama Symposium of Hepatitis A. Fulminant Hepatitis.* Tokyo: Chugiigakusha; 1982: 43–60.
  38. Zikos D., Grewal K.S., Craig K., Cheng J.C., Peterson D.R., Fisher K.A. Nephrotic syndrome and acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 295–8.
  39. Асратян А.А. Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея РАМН, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов [Электронный ресурс]. <http://labdiagnostic.ru/docs/hepatit.shtml> (дата обращения 31.10.15)
  40. Климова Е.А. Вирусный гепатит А: Современное состояние проблемы [Электронный ресурс]. <http://www.pharmateca.ru/ruarchive/article/7717> (дата обращения 28.07.15 г.)
  41. Учайкин В.Ф. Чердиченко Т.В. Смирнов А.В. *Инфекционная гепатология: Руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 114–9, 123–4.
  42. Andre F.E., D’Hondt E., Delem A. et al. Clinical assessment of the safety and efficacy of inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine.* 1992; 10 (Suppl. 1): S160–8.
  43. FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 2001; 50 (37): 806–7.
  44. Reiss G., Keefe E.B. Review article hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 715–27.
  45. Aeslan M., Wiesner R.H., Poterucha J.J. et al. Safety and efficacy of hepatitis F vaccination in liver transplantation recipients. *Clin. Med. Res.* 2001; 72: 272–6.
  46. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 1999; 48 (RR-12): 1–37.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2002; 77: 45–7.
2. Fact sheet N 328 July 2015 [electronic resource]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/> (reference date 10.04.15 g)

3. Wasley A., Samandari T., Bell B.P. Hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *J.A.M.A.* 2005; 294: 194–201.
4. Infectious diseases Rospotrebnadzor in the Russian Federation for 2014–15g. Form j[electronic resource] № 1. [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=3268](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=3268) (reference date: 25.04.2015 g.) (in Russian)
5. Mukomolov S.L., Alinina O.V. *Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis: A Guide Doctors*. St. Petersburg: Foliant; 2003. (in Russian)
6. Brown G.R., Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med. J.* 2002; 95: 826–33.
7. Chuykova K.I., Katanakhova L.L., Yakimov V.L., Korobeynikova S.B., Zotova O.S., Beketova V.D., Terskova S.M. Acute hepatitis A in Tomsk in 2005–2006. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2008; (1): 8–10. (in Russian)
8. Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Lapitskaya N.M., Gubareva E.A. Viral hepatitis A in adults at the present stage. *Infektsionnye bolezni.* 2006; 4 (4): 28–31. (in Russian)
9. Karetkina G.N. Viral hepatitis A in the past, present and future. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014; 3 (8): 38–48. (in Russian)
10. Krasnitskiy E. Pathology and Hematology. Hepatocellular insufficiency [electronic resource]. <http://pathanatom.ru/patologicheskaya-anatomiya/makroskopicheskaya-diagnostika/pechenochno-kletochnaya-nedostatochnost> (date 6.11.15 g. treatment) (in Russian)
11. Yushchuk N.D., Karetkina G.N. Viral hepatitis A – an important general clinical problem. *Klin. med.* 2006; 84 (5): 19–25. (in Russian)
12. Vaughan G., Goncalves Rossi L.M., Forbi J.C., de Paula V.S., Purdy M.A., Xia G., Khudyakov Y.E. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21: 227–43.
13. Zalenskikh A.A., Bystrova T.N. Molecular genetic characteristics of the virus of hepatitis A. *Medial'.* 2014; 2 (12): 204–5. (in Russian)
14. Miyamura T., Ishii K., Kanda T., Tawada A. [2012 год [Электронный ресурс]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Possible+widespread+presence+of+hepatitis+A+virus+subgenotype+IIIA+in+Japan%3A+Recent+trend+of+hepatitis+A+causing+acute+liver+failure> (дата обращения: 10.02.2015 г.)
15. Sciort R., van Damme B., Desmet V.J. Cholestatic features in hepatitis A. *J. Hepatol.* 1986; 3: 172–81.
16. Mukomolov S.L., Zheleznova N.V., Levakova I.A. et al. *Viral Hepatitis in the Russian Federation: Analytical Review*. St. Petersburg: FBUN NIIEM im. Pastera; 2013; 9: 57–60. (in Russian)
17. Karandashova I.V., Neverov A.D., Braslavskaya S.I., Orlov S.G., Mikhaylovskaya G.V., Lebedeva E.B. et al. Molecular epidemiology of outbreaks of viral hepatitis A that took place in Russia in 2005–2007. In: *Materials SPC "Molecular Diagnostics 2007"*. 2007; 1: 300–2. (in Russian)
18. Neverov A.D., Karandashova I.V., Braslavskaya S.I., Chulanov V.P. Identification of hepatitis A virus strains for epidemiological studies. In: *Materials SPC "Molecular Diagnostics 2007"*. 2007; 1: 313–4. (in Russian)
19. Neverov A.D., Karandashova I.V., Braslavskaya S.I., Chulanov V.P. Phylogenetic structure of the population of hepatitis A virus in Russia. In: *Materials SPC "Molecular Diagnostics 2007"*. 2007; 1: 318–9. (in Russian)
20. Chulanov V.P., Karandashova I.V., Pimenov N.N., Molochnyy V.P., Tomilka G.S., Sleptsova S.S. et al. The clinical significance of the genetic diversity of hepatitis A virus. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2014; (4): 12–7. (in Russian)
21. Nainan O.V., Xia G., Vaughan G., Margolis H.S. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin. Microbiol.* 2006; 19: 63–79.
22. Balayan M.S. Viral hepatitis. *Informatsionnyy byulleten' "Novoe v transfuziologii"*. 2000; 25: 67–74. (in Russian)
23. Rakhmanova A.G., Neverov V.A., Prigozhina V.K. *Infectious Diseases: Management*. Moscow, Khar'kov, Minsk; 2001: 84–125. (in Russian)
24. Lobzin Yu.V., Zhdanov K.B., Volzhanin V.M., Gusev D.A. *Viral Hepatitis: Clinic, Diagnostics, Treatment*. St. Petersburg: Foliant; 2003. (in Russian)
25. Starostina I.S., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Durneva V.M. Characteristics of the immune response in acute viral hepatitis A. In: *Materials of II Russian Scientific-Practical Conference on HIV Infection and Viral Hepatitis Parenteralnyh. Suzdal', October 1–3, 2002. Suzdal'*; 2002: 36. (in Russian)
26. Voltchkova E.V., Allen M.N., Umbetova K.T. Pathogenetic role of cytokines in the course of viral hepatitis A. In: *Proceedings of the International Conference: Selected Abstracts for Hepatitis A and E. St. Petersburg, May 29–31, 2000*. St. Petersburg; 2000: 30. (in Russian)
27. Kusters A., Karpen S.D. An inflammation role at a cholestasia: clinical and fundamental aspects. In: *In the Forefront of Science: Gastroenterology*. 2010: 49–50. (in Russian)
28. Autoimmune hepatitis [An electron resource]. [http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=1533](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1533) (date of the address 7.11.15 g.)
29. Yushchuk N.D. *Tutorial: National Guidelines for Infectious Diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 601–9. (in Russian)
30. Karpov I.A., Yagovdik-Telezhnaya E.H. Fulminant hepatitis. [Electronic resource]. <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?type=1> (reference date 11/06/15) (in Russian)
31. Czaja A. J., Carpenter H. A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology*. 2001; 34 (4, Pt 1): 659–65.
32. Coppola N., Genovese D., Pisaturo M., Taffon S., Argentini C., Pasquale G., et al. Acute hepatitis with severe cholestasis and prolonged clinical course due to hepatitis A virus Ia and Ib coinfection. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: e73–7.
33. Popkova M.I., Bystrova T.N. Improvement of surveillance of hepatitis A through the use of RT-PCR. In: *Epidemiology, Diagnosis and Prevention of Viral Hepatitis. Current State: Proceedings of the Conference*. St. Petersburg; 2006: 43–4. (in Russian)
34. Han S.H., Kang E.W., Kie J.H., Yoo T.H., Choi K.H., Han S. et al. Spontaneous remission of IgA nephropathy associated with resolution of Hepatitis A. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 1163–7.
35. Garel D., Vasmant D., Mougnot B., Bensman A. Nephropathie glomerulaire avec prolifération mésangiale et hépatite aiguë A virus A. *Ann. Pédiatr.* 1986; 33: 185–8.
36. Vaboe A.L., Leh S., Forslund T. Interstitial nephritis, acute renal failure in a patient with non-fulminant hepatitis A infection. *Clin. Nephrol.* 2002; 57: 149–53.
37. Tanigawa H., Abe H., Sada M., Beninger P.R. Clinical aspect of hepatitis A. In: *The 12th Inuyama Symposium of Hepatitis A. Fulminant Hepatitis*. Tokyo: Chugai-gakusha; 1982: 43–60.
38. Zikos D., Grewal K.S., Craig K., Cheng J.C., Peterson D.R., Fisher K.A. Nephrotic syndrome and acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 295–8.
39. Asratyan A.A. Institut of epidemiology and microbiology of N.F. Gamaley of the Russian Academy of Medical Science, the Moscow medical academy of I.M. Sechenov. Laboratory diagnostics of a viral hepatitis [An electron resource] of <http://labdiagnostic.ru/docs/hepatit.shtml> (date of the address 31.10.15) (in Russian)
40. Klimova E.A. Viral hepatitis A: The current state of the problem [electronic resource]. <http://www.pharmateca.ru/ruarchive/article/7717> (reference date 28.07.15g) (in Russian)
42. Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. *Hepatology Infectious Diseases: A Guide for Physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 114–9, 123–4. (in Russian)
43. FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2001; 50 (37): 806–7.
44. Reiss G., Keefe E.B. Review article hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 715–27.
45. Aeslan M., Wiesner R.H., Poterucha J.J. et al. Safety and efficacy of hepatitis F vaccination in liver transplantation recipients. *Clin. Med. Res.* 2001; 72: 272–6.
46. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1999; 48 (RR-12): 1–37.

Поступила 29.12.16

Принята к печати 21.01.17