

УДК 616-036.22

Гепатит А: эпидемиология и профилактика

О.А. Игнатова, Г.В. Ющенко, А.Н. Каира, Т.В. Соломай*

Резюме. Представлен обзор литературы по вопросам этиологии, эпидемиологии, лабораторной диагностики и профилактики вирусного гепатита А.

Ключевые слова: гепатит А, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика, профилактика.

HEPATITIS A: EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION

O.A. Ignatova, G.V. Yushchenko, A.N. Kaira, T.V. Solomay

Summary. An overview of the literature on the etiology, epidemiology, laboratory diagnosis and prevention of hepatitis A is presented.

Key words: hepatitis A, etiology, epidemiology, laboratory diagnosis, prevention.

Поражения печени (желтушная болезнь) были известны давно. В античных книгах сохранились сведения, что гепатиты были хорошо известны еще во времена Гиппократов. Более достоверные источники указывают на периодически возникающие эпидемии желтухи в Европе, начиная со Средневековья. Желтуху именовали катаральной, полагая, что ее причиной является закупорка слизью желчных путей [3]. Уже в середине XIX столетия были накоплены многочисленные данные об эпидемическом распространении «катаральной» желтухи как в мирное время, так и особенно в связи с войнами. Отсюда еще одно ее название «лагерная» или «окопная». С.П. Боткин [3] одним из первых высказал предположение об инфекционной природе гепатита, определяющей его эпидемический характер. Многие годы, вплоть до идентификации возбудителя, болезнь носила имя великого ученого – болезнь Боткина.

В 1973 г. S. Feinstone, A. Kapikian и R. Purcell опубликовали данные об обнаружении частиц вируса гепатита А в фекалиях добровольцев – больных инфекционным гепатитом.

Этому открытию предшествовали многочисленные исследования по поиску вирусов, этиологически связанных с возникновением гепатита. Неудачные попытки заражения лабораторных жи-

вотных гепатитом определили проведение исследований, в которых пытались вызвать инфекцию у людей-добровольцев. В 40–50-е гг. XX в. такие опыты были проведены в Германии, Палестине, Великобритании.

Весьма масштабное исследование было выполнено в Нью-Йоркской школе для умственно отсталых детей (Willobrook). В этом учебном учреждении на протяжении нескольких лет регистрировали повышенную заболеваемость инфекционным гепатитом. В результате этих работ была получена принципиально важная информация о существовании двух этиологически различных гепатитов – сывороточного и инфекционного. Авторами был определен вероятный возбудитель инфекционного гепатита, обозначенный MS-1. Результаты, полученные при экспериментальном моделировании гепатита с использованием инфицирующего материала, содержащего MS-1 (фекальные экстракты и желчь), позволили охарактеризовать уровень инфекционности инокулята, установить наличие вируса в фекалиях и желчи, продолжительность инкубационного периода, а также определить вероятные физико-химические характеристики вируса.

В последнее время вирусный гепатит А (ГА) привлекает все большее внимание клиницистов,

* Российская медицинская академия последипломного образования, Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, г. Москва, 1-й Пехотный пер., д. 6; тел.: (499) 720-49-17.

и эпидемиологов, которые справедливо относят его к возвращающимся инфекциям [18, 28, 31].

Совершенствование борьбы с этой инфекцией в настоящее время, когда, по мнению P. Van Damme, имеет место «новая схватка со старой болезнью», – важная и актуальная задача (тем более что за последние годы значительно уменьшилось число лиц, имеющих в крови антитела к вирусу ГА).

В начале XXI в. эпидемический процесс вирусного гепатита А (ГА) среди населения Российской Федерации имеет четко выраженную тенденцию к снижению уровня заболеваемости этой инфекцией. Однако в силу ряда причин регистрируется неравномерность заболеваемости ГА на территориях [12, 40].

В эпидемиологии вирусного гепатита А на сегодняшний день имеются как хорошо изученные, так и недостаточно изученные вопросы.

По современной классификации вирус гепатита А относится к роду *Hepatovirus* в составе семейства *Picornaviridae* [6, 16]. Однако имеет ряд особенностей в структуре генома и биологических свойствах, которые отличают его от остальных членов этого семейства.

К этим особенностям относят:

- различия в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях ВГА и вирусов, составляющих семейство *Picornaviridae*;
- ВГА значительно труднее адаптируется к размножению в культуре клеток, чаще всего без цитопатогенного эффекта;
- имеет единственный серотип и один иммунодоминантный участок нейтрализации;
- не вступает в перекрестные реакции с моноклональными антителами, направленными против антигенных детерминант пикорнавирусов;
- при величине рН, равной единице, ВГА сохраняет свою жизнеспособность, тогда как пикорнавирусы инактивируются; ВГА более устойчив к температурному воздействию.

На территории России циркулируют по крайней мере два генотипа ВГА – 1А и 111А [26]. Однако в литературе на сегодняшний день отсутствуют однозначные данные о связи уровня заболеваемости и циркуляции тех или иных генотипов на различных территориях.

Вирус гепатита А относится к РНК содержащим вирусам. Одноцепочная РНК действует в качестве матрицы для выработки вирусных

белков внутри клетки хозяина. Матрица вирусной РНК имеет одну рамку считывания, которая трансформируется для образования массивного полипротеина, состоящего из 2227 аминокислот. Затем полипротеин расщепляется на более короткие участки, которые образуют как функциональные, так и структурные вирусные белки, включая и те, что составляют вирусный капсид. Вирус ГА трудно вырастить в клеточной культуре, и его репликация происходит медленно. Впервые он был адаптирован к выращиванию в клеточной культуре в 1979 г. Исследования показали, что вирус ГА не оказывает цитолитического воздействия на клетки печени. Наиболее вероятной причиной поражения клеток печени при заражении вирусом ГА представляется активация цитотоксических опосредованных Т-клетками клеточных иммунных реакций на инвазию и репликацию вируса.

При очевидной простоте строения вирус обладает высочайшей степенью паразитизма, поскольку использует для воспроизведения потомства материалы и энергетические ресурсы клеток. Такой процесс ведет к гибели клетки или глубокому нарушению ее функции [3].

Вирус ГА исключительно устойчив к внешним условиям. Он сохраняет жизнеспособность и инфекционность в течение нескольких недель и месяцев [3, 6] при температуре –20 °С. Вирус ГА лишен оболочки, поэтому он не инактивируется такими обычно используемыми методами, как применение растворителей и детергентов.

Источник, механизмы, пути и факторы передачи

Единственным реальным источником заражения вирусом ГА служит больной человек с острой формой этой инфекции, выделяющий возбудителя во внешнюю среду с фекалиями. Как отмечал В.Д. Беляков [10], «гепатит А – антропоноз. Отдельные находки вируса гепатита А в организме некоторых типов обезьян не нарушают это положение, когда речь идет об эпидемическом процессе, определяющем заболеваемость людей». Динамическое обследование больных гепатитом А в разные периоды болезни с помощью современных высокочувствительных методов специфической лабораторной диагностики этой инфекции позволило установить, что экскреция вируса ГА имеет место только на самых

ранних ее этапах. Так, G. Frosner с соавторами при систематическом исследовании методом РИА экстрактов фекалий больных ГА антиген вируса-возбудителя удавалось обнаружить за 11 дней до появления желтухи, а наибольшая экскреция вируса отмечалась за 6–7 дней до ее развития. J. Rakela и J. Mosley, используя для выявления вируса в фекалиях детей, заболевших ГА, метод иммунной электронной микроскопии, показали, что выделение возбудителя болезни нередко предшествует повышению активности аланин-аминотрансферазы в крови, а к моменту максимального увеличения ферментативных показателей практически прекращается. «Эти данные, – отметили авторы, – согласуются с эпидемиологическими доказательствами того, что лицо, у которого имеются симптомы или признаки гепатита А, не способно передавать инфекцию другим».

Интересно, что такие эпидемиологические доказательства появились еще до того, как были получены результаты лабораторного выявления вируса ГА, приведенные выше. Так, В.А. Башенин [7] во второй половине 60-х гг. прошлого столетия на основании своего большого опыта утверждали, что заражение вирусом ГА от больных в желтушной стадии болезни не происходит, и служить источником инфекции такие больные могут лишь в последние дни инкубации и в продромальном периоде.

Важно отметить, что результаты как эпидемиологических, так и лабораторных исследований позволяют многим авторам утверждать, что длительной, а тем более хронической экскреции вируса ГА не существует [5, 6].

В последние годы появился ряд работ, авторы которых выявили у лиц, перенесших эту инфекцию, продолжительную циркуляцию (до 500 и более дней) в крови РНК вируса ГА. Однако, как трактовать эти данные, однозначно ответить пока нельзя. Не решены вопросы о том, можно ли рассматривать лиц с наличием позитивной реакции на РНК ВГА в крови как носителей этого вируса, могут ли такие лица служить источниками инфекции, представляет ли опасность их кровь для реципиентов [30].

Гепатит А – типичная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Реализация этого механизма осуществляется при употреблении воды или продуктов питания, кон-

таминированных вирусом гепатита А, а также контактно-бытовым путем при общении с больными ГА (прежде всего на ранних этапах заболевания). Естественно, при низком уровне коммунального благоустройства, плохих санитарно-гигиенических условиях проживания населения (в частности, при существовании серьезных недостатков в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой), а также при недостаточной санитарной культуре жителей реализация этих путей передачи вируса ГА, распространение инфекции происходят наиболее интенсивно.

Ряд авторов [20, 21, 40, 43] считает основным путем передачи вируса ГА водный, а остальные пути (пищевой, контактно-бытовой) – дополнительными. По их мнению, наиболее высокие показатели заболеваемости ГА, наибольшее распространение этой инфекции закономерно имеют место на территориях с серьезными недостатками в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой и, как следствие, с высокой активностью реализации водного пути передачи вируса гепатита А. В то же время на территориях с качественной системой водоснабжения (например, в Москве) регистрируют значительно более низкие показатели заболеваемости ГА.

В работе В.В. Малышева, Л.И. Шляхтенко, С.Л. Мукомолова и др. [40], посвященной эпидемиологической характеристике гепатита А в РФ, подчеркнуто, что за период с 2000 г. по 2004 г. «наиболее активным путем передачи вируса гепатита А являлся водный (62,6%), далее, по значимости, контактно-бытовой (33,0%), менее значимым был пищевой (4,4%)». Г.Д. Айдинов (2009) приводит данные, согласно которым в 2008 г. в Ростовской области на водный путь передачи приходилось 22,6 %, а на контактно-бытовой 28,4 %.

Появление в последние годы возможности выявления в воде антигена вируса ГА подтвердило важную роль водного фактора передачи возбудителя и облегчило расследование вспышек. На отдельных территориях была установлена отчетливая корреляция между уровнем заболеваемости ГА и частотой обнаружения антигена вируса ГА в водопроводной воде.

В литературе описана одна из наиболее крупных вспышек гепатита А, имевших место в нашей стране в последние годы. Вспышка возникла в первых числах сентября 2005 г. в Нижнем Нов-

городе. Для ее купирования в городе был осуществлен комплекс мероприятий, направленных на раннее активное выявление больных, разрыв путей передачи ВГА, повышение невосприимчивости населения к нему (прежде всего лиц, составляющих группы риска), предупреждение распространения ГА в случаях заноса инфекции в детские коллективы [11, 25, 29].

Однако имеются данные об отсутствии достоверной корреляционной связи между количеством всех вспышек гепатита А и количеством вспышек с водным путем передачи, зарегистрированных в России [45, 111], при наличии достоверной сильной корреляционной связи с числом контактно-бытовых вспышек. Наибольшее число вспышек вирусного гепатита А регистрируются среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения и школьников

В настоящее время есть твердые аргументы, позволяющие рассматривать гепатит А как типичную кишечную инфекцию. Общеизвестным является фекально-оральный механизм передачи вируса – возбудителя ГА, реализуемый через инфицированную этим вирусом воду или пищевые продукты, а также посредством бытового контакта с больными как желтушной, так и безжелтушной формой гепатита А.

Многие исследователи придерживаются позиции, что на большом числе территорий эпидемический процесс ГА поддерживается активностью контактно-бытового пути передачи возбудителя. В Москве, например, при доброкачественном водоснабжении в течение длительного времени отсутствует реализация водного пути передачи этого вируса. В очагах ГА в детских коллективах, где имеет место контактно-бытовой путь передачи возбудителя, часто источниками являются дети с безжелтушной формой этого заболевания. Нередко такие очаги существуют длительное время и характеризуются волнообразной регистрацией манифестных случаев гепатита А.

Проведение эпидемиологического анализа в Эстонии показало, что основным путем передачи вируса гепатита А являлся контактно-бытовой и у более 90% заболевших всех возрастных групп заражение происходило в домашних очагах. Превалирующим путем заражения при остром вирусном гепатите А в Томске был признан контактно-бытовой путь. При расследовании случаев в Казахстане ведущая роль в реализации меха-

низма передачи инфекции была также отведена контактно-бытовому пути передачи.

Вспышки ГА, связанные с реализацией пищевого пути передачи возбудителя этой инфекции, регистрируются в последнее время нечасто.

Описана крупная вспышка гепатита А, зарегистрированная во Ржеве и трех соседних с ним районах Тверской области в мае–июне 2005 г. Вспышка была связана с употреблением безалкогольных напитков «Ржевпиво», что было подтверждено в Центральном НИИ эпидемиологии обнаружением РНК вируса гепатита А методом полимеразной цепной реакции при исследовании артезианской воды, поступающей на предприятие.

Совсем недавно некоторые авторы высказали предположение о возможности распространения ГА парентеральным путем при введении наркотиков. Такая точка зрения базируется на фактах наличия эпидемии наркомании в стране, вспышек ГА среди наркоманов, смещения заболеваемости ГА на подростков, наиболее поражаемых при гепатитах В и С в связи с широким распространением среди молодежи парентерального введения психоактивных препаратов, роста удельного веса случаев сочетания гепатита А с гепатитами В и С, а также на сообщениях отдельных авторов.

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для окончательного выяснения вопроса о возможности парентеральной передачи вируса ГА, распространения этой инфекции таким путем.

Распространенность ГА

Вирусный гепатит А является повсеместно распространенной инфекцией с крайне неравномерным территориальным распределением.

Неравномерное территориальное распределение и снижение заболеваемости вирусным гепатитом А большинство авторов связывают с различным санитарно-коммунальным благоустройством территорий и качеством воды [17, 32, 33].

В Российской Федерации гепатит А остается широко распространенной инфекцией, показатели заболеваемости которой значительно отличаются от тех, что имеют место в странах Северной и Западной Европы, США. По данным, приведенным в обзоре F. Andre et al., в Скандинавских странах, Швейцарии эти показатели в последние годы составляли менее 5 на 100 тыс. населения (в Швеции

в 2003 г. – 1,4, в Норвегии – 1,8), в США – 10. Показатели заболеваемости гепатитом А в России в 2003 г. составили 28,3 на 100 тыс. населения.

В 2005 г. показатели заболеваемости ГА, по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора, оставались высокими, имея тенденцию к росту в Тверской области (139,4 в 2004 г. и 179,1 – в 2005 г.), Вологодской области (соответственно 70,8 и 141,4), Республике Тыва (134,3 и 149,0), Эвенкийском автономном округе (231,5 и 312,9). В Нижегородской области их рост был особенно значительным (13,9 в 2004 г. и 105,2 в 2005 г.).

Отмеченные в стране в конце 1990-х гг. и в самые последние годы необычно низкие показатели заболеваемости ГА (34,0–30,8 в 1998–1999 гг. и 28,3–30,1 в 2003–2005 гг.), которых никогда не было за все предшествующие годы официального учета этой инфекции, трудно связать с кардинальным улучшением санитарно-коммунального благоустройства или значительным расширением масштабов применения вакцин против ГА. Есть веские основания считать, что такие низкие показатели заболеваемости ГА в Российской Федерации в последние годы обусловлены (помимо совпадения по времени с очередным спадом уровня заболеваемости в период естественного волнообразного цикла) рядом социально-экономических изменений в стране.

Необходимо отметить большую мозаичность уровней заболеваемости ГА на территории страны. Имеют место значительные отличия в показателях заболеваемости этой инфекцией как в федеральных округах, так и на отдельных территориях в составе этих округов.

2007 г. оказался сравнительно благополучным. На большинстве территорий страны (60 из 85) заболеваемость ГА не превысила 10,0 на 100 тыс. Это отразилось на распределении территорий по доле ГА в сумме всех острых вирусных гепатитов. В 2007 г. по сравнению с 1997 г. более чем в 3 раза увеличилось число территорий с долей ГА до 40%. Одновременно число субъектов с большей долей ГА существенно сократилось. Однако в некоторых субъектах РФ, расположенных в разных федеральных округах, заболеваемость в 2007 г. превысила общенациональный уровень в 3–4 раза (республики Карелия, Тыва, Дагестан, Чеченская; области Брянская, Кемеровская, Томская; Чукотский автономный округ). На 5 территориях доля ГА составила до 95% от всех зарегистрированных случаев острых вирусных гепатитов.

Таким образом, во всех без исключения федеральных округах наблюдалась выраженная вариабельность показателей заболеваемости.

Такие значительные различия в активности эпидемического процесса ГА, по-видимому, во многом связаны с разными уровнями санитарно-коммунального благоустройства на отдельных территориях, возможно, с отличиями в диагностике разных форм ГА, полнотой и уровнем реализации всех звеньев эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

Группы риска

Среди групп риска необходимо назвать представителей тех профессий, которые в случае заболевания ГА-манифестной или скрыто протекающей инфекцией сами представляют угрозу заражения для значительных групп населения. К ним в первую очередь относятся работники всех предприятий общественного питания, дети, а также персонал детских дошкольных учреждений и детских больниц, пациенты и работники учреждений для умственно отсталых людей, а также лица, имевшие контакт с больными ГА. Работники учреждений общественного питания относятся к группам повышенного риска не только из-за более высокой вероятности заражения вирусом ГА, но и потому, что они могут способствовать широкому распространению возбудителя. Главной причиной распространения ГА лицами, контактирующими с продуктами питания, является несоблюдение ими правил личной гигиены и антисанитарные условия на рабочем месте, например в зоне приготовления пищи, грязная посуда и привычка пробовать пищу в процессе приготовления.

Из числа медико-санитарных работников наибольшему риску заболевания ГА подвергаются медицинские сестры вследствие тесного контакта с людьми, за которыми они ухаживают. Частый переход персонала из отделения в отделение повышает общий риск заболевания, поскольку сегодня они могут работать в отделении, где риск заболевания невысок, а завтра их переведут туда, где он самый высокий, и наоборот. К группе риска относятся уборщицы, рабочие прачечных.

Зарубежные данные показывают, что наиболее частым фактором риска, связанным с заражением возбудителем ГА, является личный контакт с больным.

К группе риска относятся жители стран с низкой эндемичностью, приезжающие в страны с высокой эндемичностью, подвергающиеся риску заражения ГА. Около 40 млн чел., преимущественно из Европы и Северной Америки, совершают такие поездки каждый год. Из них 80% выезжают на отдых и каникулы, а 20% совершают деловые и служебные поездки. Среди лиц, выезжающих из этих регионов, частота выявления антител против ГА низка. Риск заражения ГА подвергаются приблизительно 90% лиц, выезжающих из Северной и Западной Европы. Таким образом, ежегодно их количество может достигать 36 млн чел. В США с зарубежными поездками связана относительно небольшая часть случаев ГА (4–6%), тогда как в других странах этот процент выше: в Швеции – 16%, в Швейцарии – 33–41%, в Австрии – 23%, в Испании – 21%, во Франции – 19%.

К группам риска относятся также военнослужащие, которые по роду своей профессиональной деятельности могут проходить службу на территории с высокой эндемичностью, подвергаясь риску заражения ГА.

Работники, обслуживающие канализационные системы, постоянно подвергаются риску заражения. Заражение может произойти в результате исследования пневматических водяных шлангов для прочистки канализационных труб, что вызывает образование инфицированных аэрозолей. Другими источниками могут быть одежда и оборудование, загрязненные инфицированными фекалиями.

Исследование, проведенное в Германии, показало, что у 66% рабочих, обслуживающих канализационный коллектор, были обнаружены антитела против вируса ГА, по сравнению с 56% у рабочих завода по очистке сточных вод и 31% представителей соответствующего возраста всего населения. Различие между рабочими, обслуживающими канализационный коллектор, и рабочими завода по обработке сточных вод было сильнее выражено среди более молодых (соответственно 36 и 6% в возрастной группе от 21 до 30 лет).

Однако существует еще один аспект проблемы, который не был учтен в отечественном календаре прививок, но является доминирующим показателем к вакцинации против ГА в европейских странах и на Американском континенте – это хронические заболевания печени (ХЗП). К ХЗП относятся такие соматические заболевания, как аутоиммунный

гепатит, болезнь Вильсона, идиопатический гемохроматоз, токсический (алкогольный) гепатит. Суперинфекция вирусом ГА у больных с ХЗП приводит к резкому утяжелению основного заболевания и обуславливает повышение риска развития фульминантного гепатита, цирроза, печеночной энцефалопатии и гепатоцеллюлярной карциномы.

Возрастно-половая характеристика заболеваемости

В середине 1990-х гг. существенные изменения произошли в возрастной структуре больных ГА. Если в 1970-х – начале 1980-х гг. среди заболевших ГА преобладали дети (до 70%), то в настоящее время их удельный вес значительно уменьшился.

В 2003 г. дети до 14 лет в РФ составили лишь 37,1% от общего числа зарегистрированных больных ГА, в 2004 г. – 32,1%, в 2005 г. 21,2%.

В Москве доля детей среди заболевших ГА в последние годы была еще меньше (2003 г. – 20,5%, 2004 г. – 19,3%, 2005 г. – 16,9%), в то время как в начале 1970-х гг. она составляла 71,9%. Доля взрослых больных ГА выросла до 79,5% в 2003 г. и до 80,7% в 2004 г.

Обращает на себя внимание факт, что в последние годы (особенно с 2000 г.) в большинстве регионов практически не диагностируют гепатит А у детей до года и крайне редко – в возрасте до 2 лет (составили лишь 0,8% от общего числа больных ГА).

Незначительно в указанный период в эпидпроцесс вовлекались дети 3–6 и 7–10 лет (в Москве в 2003 г. удельный вес детей этих возрастных групп составил соответственно 4,8 и 5,8%), хотя в 1970-х гг. дети этого возраста наиболее интенсивно вовлекались в эпидемический процесс ГА.

Характерной особенностью 1990-х гг. (и особенно последних 3–4 лет) стало смещение заболеваемости ГА на более старшие возрастные группы (прежде всего 15–19 и 20–29 лет). Интенсивное вовлечение в эти годы в эпидпроцесс ГА взрослого населения отмечено многими авторами [5, 6, 13, 15]. Так, по данным Т.Ф. Рябиковой с соавторами, в 2003–2004 гг. в Республике Башкортостан, Удмуртии, Нижегородской, Пермской и других областях Приволжского федерального округа лица 15–19 и 20–26 лет составляли более 40% заболевших ГА. Именно в этих возрастных группах показатели заболеваемости ГА были наиболее

высокими. Аналогичная ситуация имела место и в Москве, где в 2000 г. из общего числа заболевших ГА лица 15–19 и 20–29 лет составляли 44,7%, а в 2003 г. – 41,9%.

Во многом смещение заболеваемости ГА на более старшие группы («повзросление» этой инфекции) связано с сокращением в последние годы среди взрослых доли лиц с наличием антител к вирусу ГА в крови. В Санкт-Петербурге, по данным НИИЭМ им. Пастера, в возрастных группах 20–29 лет и 30–39 лет доля лиц с этими антителами сократилась с 62% в 1986–1999 гг. до 26,3% в 2003–2004 гг. [15].

При сравнении возрастной структуры в 1997–2007 гг. значительно увеличилось число больных ГА старше 20 лет в Центральном, Северо-Западном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. В Центральном и Северо-Западном ФО доля лиц 50 лет и старше увеличилась до 6–7%. Относительно неизменной осталась возрастная структура больных ГА только в Южном ФО. Несмотря на то, что наблюдается однонаправленная тенденция к увеличению числа больных старшего возраста в крупных территориальных образованиях (федеральные округа), внутри всех округов в 2007 г. существовали субъекты с различным соотношением заболеваемости у детей и взрослых, если сравнивать индикаторные возрастные группы детей дошкольников 3–6 лет и молодых взрослых 20–29 лет. В целом из 55 территорий, приславших информацию в научно-методический центр по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в 2007 г., в 9 субъектах регистрировались максимальные показатели заболеваемости ГА в возрасте 3–6 лет, а в 12 субъектах – в возрасте 20–29 лет. Наибольшее число территорий [34] зафиксировали максимальные показатели заболеваемости ГА у детей и подростков школьного возраста (7–19 лет). По-видимому, в настоящий период времени активность эпидемического процесса ГА поддерживается именно за счет школьников. В определенной степени это предположение подтверждается повозрастной заболеваемостью ГА во время подъема заболеваемости в Северо-Западном ФО в 2004–2005 гг.

Выраженная осенне-зимняя сезонность заболеваемости, присущая гепатиту А, хорошо известна. Она сохранялась до самого последнего времени, не претерпев заметных изменений. Как

правило, рост заболеваемости ГА начинался в последние годы в сентябре (реже в августе), а в октябре–ноябре чаще всего отмечалась наибольшая активизация эпидемического процесса (число заболевших в эти месяцы достигало максимума).

В мае–июне уровень заболеваемости ГА обычно был самым низким.

Осенне-зимние подъемы заболеваемости ГА четко выражены в годы как эпидемических подъемов, так и спадов.

Ю.П. Солодовников и соавторы считают, что подъем заболеваемости ГА с началом осени может быть связан с ростом в летние месяцы риска заражения вирусом ГА, увеличением в этот период активности водного и «плодово-ягодно-овощного» факторов, а также с формированием в сентябре новых организованных коллективов детского и взрослого населения, большим числом заносов туда этой инфекции лицами, прибывшими из эндемичных по ГА регионов (где они проводили летний отдых), с последующим ее распространением в этих коллективах. По мнению авторов, в период летнего отдыха заражение вирусом ГА имеет место у значительной части (до 50%) москвичей, заболевших этой инфекцией.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ

Одним из важных факторов, от которого зависят клинические проявления ГА – это возраст. У маленьких детей, как правило, ГА протекает бессимптомно или атипично, без желтухи. Желтушные формы наблюдаются у детей младшего возраста – в 40–50% случаев; у взрослых развивается клинически выраженная инфекция, часто с желтухой (в 70–80% случаев инфицирования), и в целом протекает тяжелее у больных в возрасте старше 40 лет.

Типичное клиническое течение ГА имеет 4 стадии развития [37]: инкубационный период, продромальная фаза, желтушная фаза и фаза выздоровления.

Средняя продолжительность инкубационного периода при ГА составляет 30 дней с колебаниями от 15–45 дней. Окончание инкубационного периода отмечается внезапным потемнением мочи больного и появлением биохимических признаков повреждения печени.

Продромальная фаза, или преджелтушный период ГА, длится 5–7 дней с колебанием от 1 до 14 дней и характеризуется широким спек-

тром неспецифических симптомов (слабость, утомляемость, головная боль, тошнота, рвота, зуд кожи, умеренное повышение температуры, сонливость). В этой фазе заболевания наблюдается возрастание концентрации печеночных ферментов в сыворотке, что указывает на разрушение гепатоцитов.

Желтушная фаза обычно продолжается от нескольких дней до нескольких недель и может сопровождаться анорексией и даже патологическим отвращением к пище, иногда наблюдается субфебрилитет. Признаки желтухи могут усиливаться в первые 2–3 дня, сохраняются на протяжении 1–2 нед, после чего постепенно сходят на нет и окончательная нормализация наступает еще через 1–2 нед. Очень быстрое повышение уровня билирубина может указывать на развитие фульминантного гепатита.

В большинстве случаев происходит постепенное выздоровление, и показатели возвращаются к нормальному уровню через 6–12 мес [36].

ГА является самокупирующимся заболеванием.

После перенесенного ГА остается пожизненный иммунитет.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА А

Клинические проявления всех острых гепатитов, как известно, имеют сходство. Это делает трудной этиологическую расшифровку каждого конкретного случая. Так же как и при других острых вирусных гепатитах, лабораторная диагностика гепатита А построена на обнаружении маркеров ВГА, которые могут быть выявлены в сыворотке крови или образцах фекалий больного.

Идентификация ВГА стала возможной благодаря разработке и внедрению в вирусологические исследования метода иммунной электронной микроскопии, разработанного в 1969 г. G. Almeida и A.P. Watrson. В основе метода лежит непосредственная визуализация взаимодействия антигена и антитела при электронной микроскопии. Данный метод позволил обнаруживать частицы вирусов при их концентрации не менее 10^{-10} в 1 мл, что ранее было невозможно.

Для каждого периода заболевания (инкубационный, разгара болезни и реконвалесценции) характерно определенное сочетание маркеров ВГА. Наиболее надежным маркером являются

антитела к ВГА, представленные иммуноглобулинами класса М. Они присутствуют в сыворотке с самых первых дней болезни и исчезают не ранее чем через 3–4 мес. У большинства пациентов негативная реакция при определении Ig М анти-ВГА регистрируется в эти сроки, тогда как у некоторых реконвалесцентом (13,5%) позитивный результат продолжает регистрироваться более чем через 200 дней от начала болезни.

Обнаружение Ig М анти-ВГА в образце сыворотки крови больного острым гепатитом однозначно свидетельствует о наличии текущей или недавней инфекции; напротив, их отсутствие исключает причастность ВГА к данному заболеванию. Учитывая, что случаи хронического гепатита А или бессимптомного носительства ВГА не описаны, обнаружение этих антител рассматривается в качестве «золотого стандарта» постановки диагноза «гепатит А».

Для определения Ig М анти-ВГА предложено несколько малоотличающихся друг от друга вариантов постановки теста; в основе их лежат твердофазные иммуноферментный и радиоиммунный анализы.

В качестве материала, который тестируют для обнаружения Ig М анти-ВГА, в подавляющем большинстве случаев используют сыворотку крови. Однако были предприняты попытки использования других жидкостей (слюна и моча), в которых также могут быть обнаружены Ig М анти-ВГА.

Антитела против ВГА класса Ig G также появляются в начале заболевания, сохраняясь в дальнейшем в течение многих лет. Именно эти антитела обеспечивают защиту от возможного последующего инфицирования ВГА. Ig G анти-ВГА синтезируются в организме человека после перенесенного острого гепатита А или после проведенной вакцинации.

Обнаружение анти-ВГА дает информацию о наличии и/или степени защиты организма человека от возможного заражения ВГА. При этом первостепенное значение имеет концентрация циркулирующих в крови антител к ВГА. Считается, что защитная концентрация анти-ВГА составляет 20 МЕ/л.

Для определения анти-ВГА класса Ig G использовали весь спектр методов индикации иммуноглобулинов, в том числе гемагглютинацию (гемагглютинацию иммунного прилипания),

реакцию связывания комплемента, иммунофлюорисценцию, радиоиммунный и иммуноферментный анализ.

Разработка и внедрение методов выявления РНК ВГА открыли новые возможности в лабораторной диагностике гепатита А. Особое значение имеют результаты обнаружения РНК ВГА в сыворотке крови больных.

В первых работах, посвященных обнаружению РНК ВГА в сыворотке крови больных гепатитом А, были установлены следующие факты:

- продолжительность вiremии несколько короче, чем продолжительность обнаружения ВГА в фекалиях пациента;

- при обнаружении ВГА в фекалиях практически всегда обнаруживается РНК ВГА в сыворотке крови;

- максимальная концентрация РНК ВГА регистрируется в инкубационный период заболевания и в первую неделю желтушного периода.

РНК ВГА удается определить и в период реконвалесценции. В типичных случаях время циркуляции вируса может достигать 40 дней. Особенно часто длительное обнаружение РНК ВГА в сыворотке крови регистрируется в случаях затяжного гепатита и у лиц с измененным иммунным статусом. Продолжительность обнаружения РНК ВГА может достигать 300–500 и более дней.

До настоящего времени отсутствует четкое объяснение причин, обуславливающих затяжное течение гепатита А. Предполагают, что к факторам, способствующим возникновению таких случаев, можно отнести сопутствующие хронические заболевания печени и старший возраст.

Наличие разнообразных маркеров инфицирования ВГА и методов их тестирования значительно

расширило современные диагностические возможности. В таблице представлен перечень этих маркеров с возможной интерпретацией результатов исследования.

Современные лабораторные методы определения маркеров инфицирования ВГА расширяют диагностические возможности (табл. 1). Сочетанное выявление РНК ВГА, АгВГА и антител к нему, представленных иммуноглобулинами различных классов, повышает достоверность поставленного диагноза. Количественное выявление анти-ВГА позволяет оценить результаты проведенной вакцинации. Вместе с тем необходимо помнить, что только комплексный подход, учитывающий эпидемиологический анамнез, биохимические показатели активности процесса, клинические данные и результаты лабораторных исследований, позволяет избежать многих ошибок при работе с вирусными гепатитами, в том числе и с гепатитом А.

ПРОФИЛАКТИКА

Построение эффективной профилактики гепатита А невозможно без реализации полноценной системы эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

В действующих с 2000 г. по настоящее время санитарно-эпидемиологических правилах «Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами» (СП 3.1.958-99) отмечено: «Эпидемиологический надзор за гепатитом А обеспечивает целенаправленность, содержание, объем и время проведения мер по профилактике ГА и включает в себя 3 части: информационную, диагностическую и управленческую».

Таблица 1

Специфические маркеры вирусного гепатита А и интерпретация их обнаружения

| Маркер инфицирования вирусом гепатита А | Интерпретация обнаружения маркеров инфицирования вирусом гепатита А |
|--|---|
| Ig M анти-ВГА | Острый гепатит А |
| IgG анти-ВГА (суммарные антитела против ВГА) | Перенесенный гепатит А, защита от гепатита А после вакцинации (> 20 МЕ/л) |
| IgA анти-ВГА | Перенесенный гепатит А |
| АгВГА | Репликация вируса |
| РНК ВГА | Репликация вируса |

При проведении работы по борьбе с ГА необходимо предусмотреть осуществление комплекса мер, которые должны быть направлены на:

- воздействие на источники инфекции;
- разрыв путей передачи вируса-возбудителя;
- повышение невосприимчивости населения к вирусу ГА.

Своевременное выявление источников гепатита А и их изоляция – непростая задача. Это связано с ранними сроками экскреции вируса-возбудителя, преобладанием безжелтушных вариантов болезни, отсутствием длительного носительства вируса ГА. Известно, что и сегодня у подавляющего большинства больных манифестную форму ГА диагностируют лишь с появлением желтухи – важного «оптического симптома» этой инфекции. До настоящего времени далеко не полным остается распознавание больных ГА, у которых заболевание протекает без желтухи, являющихся основными источниками инфекции. В связи с этим очевидно, что своевременное и достаточно полное выявление больных разными формами ГА может быть успешным лишь тогда, когда использован комплекс клинических, эпидемиологических и лабораторных методов диагностики (включая не только определение активности АлАт, но и выявление наличия в крови анти-ВГА IgM – «золотого стандарта» диагностики гепатита А).

В борьбе с гепатитом А проводимые в настоящее время мероприятия, направленные на раннее выявление и своевременную изоляцию источников этой инфекции, остаются недостаточно эффективными и имеют вспомогательное значение. Очевидна необходимость их сочетания с мерами по разрыву путей передачи вируса-возбудителя ГА и повышению невосприимчивости населения к этому вирусу.

Меры, направленные на разрыв путей передачи вируса ГА, убедительно доказали свою большую эффективность в борьбе с этой инфекцией (в частности, в странах Балтийского региона, отличающихся высоким уровнем коммунального благоустройства, санитарно-гигиенических условий проживания населения). Реализация этих мер в Швеции, Норвегии, ряде других стран Европы позволила добиться очень низкого уровня заболеваемости гепатитом А в последние годы (0,8–1,4 на 100 тыс. населения в Швеции, 1,7–1,8 в Норвегии), предотвращать

распространение этой инфекции в случаях заноса ее путешественниками.

Большая работа ведется в Москве для того, чтобы жители города постоянно получали питьевую воду высокого качества.

Эффективность работы по неспецифической профилактике гепатита А, успешному разрыву путей передачи возбудителя этой инфекции в незначительной степени зависит от характера применяемых в настоящее время дезсредств. Разработка в последние годы целого ряда новых дезпрепаратов, обладающих выраженным губительным действием на вирус ГА – значительное достижение медицинской науки. К сожалению, масштабы применения этих высокоэффективных препаратов недостаточно широки (что в определенной степени может быть связано со слабым знакомством с ними).

Большое значение в предупреждении гепатита А (как и других кишечных инфекций) имеет систематическая работа по совершенствованию гигиенического воспитания населения (причем эта работа особенно важна среди молодежи). Привить потребность обязательно мыть руки перед едой, использовать доброкачественную воду для чистки зубов, тщательно мыть купленные овощи и фрукты – важная, но еще не до конца решенная задача.

Высокая заболеваемость гепатитом А и его социальная значимость поставили задачу разработать надежные способы защиты от этой инфекции. Так же как и при других инфекционных заболеваниях, при гепатите А вакцинация считается наиболее эффективным профилактическим мероприятием [42].

В России заболеваемость гепатитом А в начале XXI в. повышалась и составила в 2001 г. на 100 тыс. 79,5, у детей – 183,6. В 2007 г. заболеваемость снизилась до 10,23 (у детей до 14 лет – 24,12), что связано, в т.ч., с проведением вакцинации в очагах.

Массовая вакцинация проводится в Израиле, Испании и Италии; с 2006 г. двукратная вакцинация включена в Национальный календарь США для всех детей в возрасте 12–24 мес. Применение вакцины имеет целью долговременную защиту детей, а также защиту лиц, не болевших гепатитом А. Вакцинация по эпидпоказаниям позволяет быстро прекратить вспышку гепатита А.

Прививки показаны больным с хроническими заболеваниями печени (в т.ч. носителям HBsAg и вируса гепатита С), работникам общественного питания. Вакцинируются и воинские контингенты, занятые в полевых условиях.

В России зарегистрировано несколько однотипных вакцин (табл. 2): все они вводятся в/м (предпочтительно) или п/к, полный курс состоит из 2 доз с интервалом 6–18 мес. Помимо моновакцин, зарегистрированы 2 комбинированные вакцины против гепатита А.

В настоящее время календарем предусмотрено проведение вакцинации против ГА детей, проживающих на территориях с высоким уровнем заболеваемости, медицинских работников, персонала детских дошкольных учреждений, работников, обслуживающих водопроводные и канализационные сооружения, занятых в организации общественного питания, лиц, выезжающих в регионы и страны, гиперэндемичные по гепатиту А, а также имевших контакт с больными ГА в очагах. Однако до настоящего времени масштаб проведения иммунизации против ГА этих контингентов остается незначительным.

Сегодня является оправданным обсуждение и решение вопроса о поэтапном введении в РФ плановой вакцинации против гепатита А, как было предложено М.С. Балаяном еще в 1999 г.

[4]. Это позволит, по его мнению, постепенно подойти к введению в Национальный календарь прививок иммунизации против ГА всех детей, начиная со второго года жизни. В 2004 г. необходимость обязательного включения в новый российский Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против ГА детей с 2–3-летнего возраста была обоснована в работе В.Ф. Учайкина.

В 2009 г. вакцинация против ГА включена в Свердловской области в региональный календарь профилактических прививок, ее осуществляют на всех административных территориях этой области. Первая вакцинация проводится детям в возрасте 20 мес, вторая вакцинация в 30 мес [44].

В соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 9 от 16.01.2009 «О календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям», вакцинация против ГА в Москве проводится в плановом порядке детям 3–6 лет, посещающим детские дошкольные учреждения, с последующей ревакцинацией через 6 мес [46].

За годы, прошедшие с начала использования вакцин против ГА, накоплены убедительные данные об их большой профилактической и экономической эффективности, возможности

Таблица 2

Вакцины гепатита А, зарегистрированные в России

| Вакцины | Содержание | Дозы |
|--|--|--|
| ГЕП–А–ин–ВАК , Россия | Вирионы штамм ЛБА-86, выращенные на культуре клеток 4647 | Дети 3–17 лет – 0,5 мл, взрослые – 1,0 мл |
| ГЕП–А–ин–ВАК–Пол , Россия | Та же вакцина с полиоксидонием | – |
| Аваксим «Санофи Пастер», Франция | Инактивированный вирус штамма GMB, выращенный на клетках MRC | Шприц – доза 0,5 мл вакцины – для детей с 2 лет и взрослых |
| Вакта 25 ед. и 50 ед. «Мерк, Шарп и Доум», США | Инактивированный формалином штамм вируса RC 326F, выращенный на монослое клеток MRC | Детям 2–17 лет 25 АЕ – 0,5 мл, взрослым 50 АЕ – 1,0 мл |
| Хаврикс 720 и 1440 «Глаксо-СмитКляйн», Бельгия» | Суспензия вируса, получаемая путем лизиса инфицированных клеток MRC, инактивированная формалином и адсорбированная на геле алюминия гидроксида | Шприц – доза 0,5 мл для детей 1–16 лет и 1,0 мл для лиц > 16 лет |
| Эпаксал Берна Биотех , Швейцария. Подана на регистрацию | Технология с использованием виросомальных комплексов (липосомальная мембрана из лецитина и цефалина) | – |

в короткие сроки купировать вспышки этой инфекции, высокой иммуногенной активности, безопасности, слабой реактогенности, стойкости поствакцинального иммунитета.

Эффективность различных профилактических мероприятий и иммунопрофилактики, в частности, невозможна без адекватной системы эпидемиологического надзора [1, 2, 8, 9, 14, 19, 22–24, 27, 38, 39, 41, 45–50]. В связи с этим целью нашей работы было выявить особенности эпидемиологии вирусного гепатита А в последние годы и обосновать предложения для совершенствования эпидемиологического надзора этой инфекции.

Литература

- Акимкин В. Г. Организация и направления совершенствования государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Вооруженных Силах Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии – 2008. – № 2 (22). – С. 14–18.
- Балаян М.С. Вирусный гепатит А: вакцинопрофилактика у порога // Вакцинация. – 1999. – № 3. – С. 6–7.
- Балаян М.С. Гепатит А: вчера, сегодня, завтра // Медицина для всех. – 1999. – № 2. – С. 22–25.
- Балаян М.С. Экспериментальные разработки вакцин против гепатита А // Вопросы вирусологии. – 1987. – Том 33. – № 2. – С. 5–11.
- Балаян М.С., Замятина Н.А. Вирусные гепатиты А и Е // В кн.: Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. – М.: Медицина, 2003. – С. 51–63.
- Балаян М.С., Михайлов М.И. Гепатит А // Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. – М.: Амипресс, 1999. – С. 80–89.
- Башенин В.А. Механизм передачи эпидемического гепатита // В кн.: Матер. конф. по механизму передачи инфекционного гепатита. – Ленинград, 1966. – С. 9–10.
- Беляков В. Д. Эпидемиологический надзор за вирусным гепатитом А. Специфическая профилактика ГА // Вирусные гепатиты. – М.: Медицина, 1986. – С. 69–85.
- Беляков В. Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противэпидемической работы // Ж-л микробиол. – 1985. – № 5. – С. 53–58.
- Беляков В.Д., Стаханова В.М. Эпидемиология гепатита А // В кн.: Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. – М.: Медицина, 1986. – С. 49–69.
- Блохин К.В., Быстрова Т.Н., Попкова М.И., Ефимов Е.И., Юнисова В.К., Шаргатова Г.А. // Эпидемиологические аспекты обнаружения вируса гепатита А в водных объектах Нижнего Новгорода. – Современные проблемы эпидемиологии. – Нижний Новгород, 2007 г. – С. 258–266.
- Бутаев Т.М., Сикоева Т.И., Кишинец Т.В. // О состоянии заболеваемости в Республике Северная Осетия – Алания. – Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней в России и странах ближнего зарубежья. – Самара, 2006. – С. 111–113.
- Быстрова Т.Н., Макарова П.Г., Блохин К.В., Попкова М.И. Эволюция проявлений эпидемического процесса гепатита А на территории крупного города // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 5 (18). – С. 24–27.
- Быстрова Т.Н., Макарова Т.Г., Ефимов Е.И. Оценка иммунологической эффективности вакцинопрофилактики гепатита А среди отдельных групп населения Нижнего Новгорода // Труды научной конференции с международным участием, 22–23 апреля 2004 г. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 128–129.
- Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Эпидемиологические особенности гепатита А и системы эпидемиологического надзора за этой инфекцией в России в 2002–2003 гг. // Аналитический обзор под ред. А.Б. Жебруна. – Санкт-Петербург, 2005. – Вып. 5. – С. 19–39.
- Громашевский Л.В. Общая эпидемиология – 4-е изд. – М.: Медицина, 1965. – С. 290.
- Губернаторова В. В., Мкатдисова З. Г., Ефимов А. К. Эпидемиологическая характеристика сезонного подъема заболеваемости ОКИ и вирусным гепатитом А в г. Иваново в 2005 г. // Матер. IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – С. 335–336.
- Гуменюк В. Т., Савченко П. П., Черниговцев Л. Ф. Этиологическая структура и особенности проявления эпидпроцесса вирусных гепатитов в г. Ростове-на-Дону в 2000–2005 гг. // Матер. IX съезда Всеросс. науч.-практич. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – С. 336–337.
- Зверев В.В. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А // Бюлл. Вакцинация. – 2001. – № 4 (126). – С. 17.
- Каира А.Н. Водная вспышка гепатита А на территории Московской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 4. – С. 11–13.
- Каира А.Н. Особенности эпидемиологии и вакцинопрофилактики гепатита А на территории Московской области // Бюлл. «Мир вирусных гепатитов». – 2002. – № 11. – С. 23–25.
- Каира А.Н. Эпидемиология вирусных гепатитов А, В, С в регионе, прилегающем к мегаполису: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2002. – 45 с.
- Каира А.Н., Ющенко Г.В. Вакцинация как противэпидемическое мероприятие при вирусном гепатите А // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 2 (9). – С. 24–26.
- Каира А.Н., Ющенко Г.В. Опыт вакцинопрофилактики гепатита А в Московской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 4. – С. 61–62.
- Карандашова И.В., Неверов А.Д., Браславская С.И. Молекулярная эпидемиология вспышки вирусного гепатита А (ВГА) в

г. Нижний Новгород (2005 г.) // Матер. IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – С. 344–345.

26. Карандашова И. В., Неверов А. Д., Самсонова В. К. Генотипы вируса гепатита А в Якутии: распространенность и клиническое значение // Сборник тезисов 13-го Международного конгресса по приполярной медицине (в рамках Международного Полярного Года). – Новосибирск, 2006. – С. 126.

27. Каретный Ю.В., Каганов Б.С., Добротворский И.А. Вирусный гепатит А: состояние проблемы // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 83–92.

28. Кареткина Г.Н., Климова Г.А., Чешик Д.С. Вирусный гепатит А – новый облик «старой» болезни // Матер. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – М., 2005. – С. 127–128.

29. Княгина О.Н., Окунь И.Н., Погодина Л.В. Особенности водной вспышки вирусного гепатита А (ВГА) в городе Нижний Новгород // Матер. IX съезда Всерос. науч.-практ. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – С. 346.

30. Комментарий редколлегии журнала ЖМЭИ к статье А.И. Глухова с соавт. о применении ПЦР для детекции вируса гепатита А (в связи с фактами обнаружения продолжительной циркуляции РНК вируса ГА в крови переболевших гепатитом А) // Журн. микробиол. – 2004. – № 6. – С. 91.

31. Кондратенко Т.А., Максимова Е.А., Тютюнькова Н.Г. Характеристика эпидемического процесса острого гепатита А в Таганроге // Матер. IX съезда Всерос. науч.-практ. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – С. 349.

32. Кондратенко Т.А., Ненацкая С.А., Косенко В.К. Значение водного фактора в активизации эпидемического процесса вирусного гепатита А в г. Ростов-на-Дону // Матер. 2-й Всерос. науч. конф. с международным участием «Экология 2002 – море и человек». – Таганрог, 2002. – № 6. – С. 118.

33. Корчак Г.И., Клочко В.И., Саганевич Л.В. Качество воды и заболеваемость вирусным гепатитом А // Матер. науч.-практ. конф. Международного водного форума «Аква Украина-2003». – Киев, 2003. – С. 218–219.

34. Лефтерова О.А. Вирусный гепатит А: эпидемиологические, иммунологические, клинические аспекты вакцинации: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2005. – 44 с.

35. Лефтерова О.А., Шульдяков А.А., Капкина Е.В. Активная и пассивная иммунопрофилактика при ликвидации водных вспышек гепатита А: сравнительный аспект // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 6 (19). – С. 28–32.

36. Лобзин Ю.В., Азизов В.Н., Волжанин В.М. Исходы вирусных гепатитов, реабилитация, диспансерное наблюдение и медицинское освидетельствование переболевших // Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов. – М., 2002. – С. 52–57.

37. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Горбаков В.В. Острые вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. Вирусные гепатиты: история вопроса // Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов. – М., 2002. – С. 36–39.

38. Лыткина И.Н., Зайцев Б.Е., Солодовников Ю.П. Вакцинация против гепатита А у детей и подростков // Бюлл. «Мир вирусных гепатитов». – 2002. – № 11. – С. 21–23.

39. Лыткина И.Н., Попова О.Е., Михайлов М.И. Результаты вакцинации против вирусного гепатита А в эпидемических очагах в коллективах детей и подростков // Мат.-лы VIII съезда Всерос. об-ва эпидемиологов, микробиологов, паразитологов. – М., 2002. – Т. 3. – С. 41–42.

40. Малышев В.В., Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита А в Российской Федерации. Современное состояние // Матер. VI Всерос. науч.-практ. конф. «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – М., 2005. – С. 194–196.

41. Медуницын Н.В. Вакцинология. – 2-е издание. – М.: Триада-Х, 2004. – С. 448.

42. Мельниченко П.И., Огарков П.И., Смирнов А.В. Актуальные проблемы профилактики вирусных гепатитов в Вооруженных Силах // Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов. – М., 2002. – С. 21–35.

43. Мефодьев В.В., Марченко Э.Н., Огурцов А.А. Эпидемиология вирусных гепатитов на юге Тюменской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 4. – С. 13–16.

44. Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям в Свердловской области: приказ Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 24. 11. 2008 № 2095-П № 01-01-01-01/453.

45. Огарков П.И., Демидович В.У., Шаппо В.В. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А у военнослужащих Дальневосточного региона // Журн. микробиол. – 2003. – № 1. – С. 47–50.

46. О календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Департамента здравоохранения Москвы от 16. 01. 2009 № 9.

47. Онищенко Г.Г. Иммунопрофилактика – достижения и задачи по дальнейшему совершенствованию // Журн. микробиол. – 2006. – № 3. – С. 58–62.

48. Онищенко Г.Г. Иммунопрофилактика как инструмент сохранения здоровья населения и увеличения продолжительности жизни // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 6. – С. 4–8.

49. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости населения вирусным гепатитом А и мерах по ее снижению // Инфекционные болезни. – 2005. – № 3. – С. 79–80.

50. Онищенко Г.Г. О состоянии и мерах борьбы с вирусными гепатитами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2002. – № 1. – С. 7–9.