

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТИТА А

***А.Д.Бушманова, *К.Е.Новак, ***Е.В. Эсауленко, **Ю.В.Останкова, **Е.М.Данилова

MOLECULAR-BIOLOGICAL METHODS FOR DIAGNOSIS OF HEPATITIS A

***A.D.Bushmanova, *K.E.Novak, ***E.V.Esaulenko, **Yu.V.Ostankova, **E.M.Danilova

**Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, **Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, nastya1089@mail.ru*

Современные серологические тесты служат основой для диагностики гепатита А и вируса гепатита А. Последние достижения в области методов идентификации вирусных инфекций заложили основу для развития молекулярной эпидемиологии и расширили наши знания в области молекулярной биологии и эпидемиологии вируса гепатита А. Молекулярно-эпидемиологические исследования позволили получить новую информацию о типах и масштабах инфицирования, расшифровке путей передачи вируса гепатита А. Обосновано использование молекулярно-биологических / генетических методов для расследования вспышек с пищевым путем передачи для выявления потенциального источника загрязнения пищевых продуктов и возможное применение в практическом здравоохранении для прогноза характера течения заболевания с целью дальнейшей индивидуализации и оптимизации терапии.

Ключевые слова: вирус гепатита А, молекулярно-биологические методы, гепатит А, диагностика

Current serologic tests provide the foundation for diagnosis of hepatitis A and hepatitis A virus infection. Recent advances in methods to identify of viral infections have provided the foundation for the field of molecular epidemiology and increased our knowledge of the molecular biology and epidemiology of hepatitis A virus. Molecular epidemiologic studies have provided new information on the types and extent of hepatitis A virus infection and modes of its transmission. In addition, these new diagnostic methods have provided tools for the rapid detection of food-borne hepatitis A virus transmission and identification of the potential source of the food contamination and will also allow doctors to predict the nature of the disease in order to further individualize and optimize therapy.

Keywords: hepatitis A virus, molecular and biological methods, hepatitis A, diagnostics

Гепатит А (ГА) представляет значимую проблему для здравоохранения. По результатам серологических анализов диагностируются десятки миллионов новых случаев заболевания в год. Согласно оценочным данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 1,4 млн. клинических случаев гепатита А (ВГА) [1]. Заболеваемость в разных странах в значительной степени варьируется и связана с социально-экономическими факторами, влияющими на качество санитарного контроля и доступ к питьевой воде [2-4].

За годы, прошедшие с момента открытия ВГА и обнаружения его серологических маркеров, произошла эволюция диагностических возможностей заболевания. Сегодня основным методом является иммуноферментный анализ (ИФА), который используется для решения практических вопросов [5, 6]. Молекулярные методы, в первую очередь полимеразно-цепная реакция (ПЦР), совмещенная с обратной транскрипцией, позволяют выявлять РНК ВГА в клинических образцах (сыворотке крови, фекалиях, слюне), определить длительность репликации вируса и подтвердить диагноз в сложных диагностических случаях.

В последнее время все чаще стали использовать молекулярно-генетические методы, что позволило применять их в практике эпидемиологических исследований, в том числе вспышек. Молекулярно-генетические методы и данные эпидемиологического расследования позволяют более точно идентифици-

ровать этиологический агент, источники инфекции или опровергнуть факт связи отдельных случаев инфекции между собой, и выявить завозные случаи инфекции.

Кроме того, в связи с возможностью использования диагностических методов по определению генотипа / субтипа ВГА, некоторые исследователи пытаются соотнести степень тяжести заболевания с генетическими характеристиками вируса [7-9]¹, но полученные корреляции не всегда достоверны.

В связи с этим необходимо использование дополнительных лабораторных диагностических методов, относящихся к молекулярно-биологическим и молекулярно-генетическим с внедрением их в практическое здравоохранение.

Цель исследования — обосновать необходимость расширения лабораторной панели при диагностике ГА с включением молекулярно-биологических/генетических методов и определить их клинико-эпидемиологическую значимость.

Материалы и методы. В статье проанализированы данные по лабораторной диагностике ГА в Российской Федерации (РФ) и субъектах в 2016—2018 гг. по информационно-аналитическим таблицам, разработанным специалистами Научно-методического центра по эпидемиологическому над-

¹ Чуланов В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В: автореф.... дис. док. мед. наук: 14.01.09, 14.02.02. М., 2013. 47 с.

Распределение субъектов РФ по доле диагнозов ГА, подтвержденных обнаружением HAVAbIgM и РНК ВГА в 2017—2018 гг.

№	Доля подтвержденных диагнозов, %	HAVAb IgM (ИФА)				РНК ВГА (ПЦР)			
		число субъектов				число субъектов			
		2017 г.		2018 г.		2017 г.		2018 г.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	100,0—90,0	70	82,4	70	82,4	1	1,2	2	2,3
2	89,9—80,0	3	3,5	4	4,7	1	1,2	0	0
3	79,9—70,0	4	4,7	1	1,2	0	0	0	0
4	69,9—60,0	2	2,3	0	0	0	0	0	0
5	59,9—50,0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	49,9—30,0	1	1,2	1	1,2	1	1,2	0	0
7	29,9—20,0	0	0	0	0	3	3,5	0	0
8	19,9—10,0	1	1,2	0	0	2	2,3	2	2,3
9	9,9—1	0	0	1	1,2	7	8,2	8	9,4
10	< 1	0	0	0	0	1	1,2	0	0
11	не проводили	4	4,7	8	9,3	69	81,2	73	86,0
Всего субъектов		85	100	85	100	85	100	85	100

зору за вирусными гепатитами ФБУННИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Проведен ретроспективный анализ 275 медицинских карт стационарного больного с диагнозом ГА, госпитализированных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина». Клинически установленный диагноз ГА был подтвержден традиционным серологическим методом (ИФА), в образцах сыворотки крови пациентов определяли наличие антител к ВГА иммуноглобулина класса М (HAVAb IgM) с использованием тест системы Вектогеп А-IgM (Россия).

Всем пациентам проведено дополнительное серологическое исследование сыворотки крови методом ИФА с определением серологических маркеров ВГВ: HBsAg, HBsAb, HBcAb (тест-системы: «ДС-ИФА-HBsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg», «ВектоHBcAg-антитела», Россия) и ВГС: HCVAb (тест-система «МилаЛаб-ИФА-АНТИ-HCV», Россия) с целью исключения инфицирования другими гепатотропными вирусами.

Молекулярно-биологическое исследование ВГА было выполнено для выделения РНК возбудителя из плазмы крови пациентов методом ПЦР с использованием набора реагентов АмплиСенс® HAV-FL (Россия). Материалом исследования была плазма крови 39 пациентов с ГА. Исследуемая группа включала 18 мужчин и 21 женщину в возрасте 18—60 лет.

Для последующего филогенетического анализа проводилось секвенирование двух вариабельных фрагментов генома ВГА VP1/2A в регионе 2799—3397 нт. При низкой вирусной нагрузке применяли гнездовой метод ПЦР, с использованием различных пар внутренних праймеров, фланкирующих участки протяженностью 393—455 нт., включая рекомендованный для генотипирования участок протяженностью 315 нт.

Исследование было одобрено комитетом по этике ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ: Office Excel 2016 и SPSSStatistica 20.0. Рассчитывали среднее значение и стандартные ошибки среднего значения ($M \pm m$). Оценку достоверности сравниваемых величин в независимых выборках определяли при помощи непараметрического критерия Манна—Уитни. При достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение. Лабораторная диагностика ГА, начиная с начала 90-х годов, основывается на определении специфических маркеров инфекции, к которым относятся специфические антитела к вирусу, принадлежащие к иммуноглобулинам класса М (HAVAb IgM). В настоящее время ИФА не теряет своей актуальности и используется в странах вне зависимости от экономического развития. По результатам проведенного мониторинга подтвер-

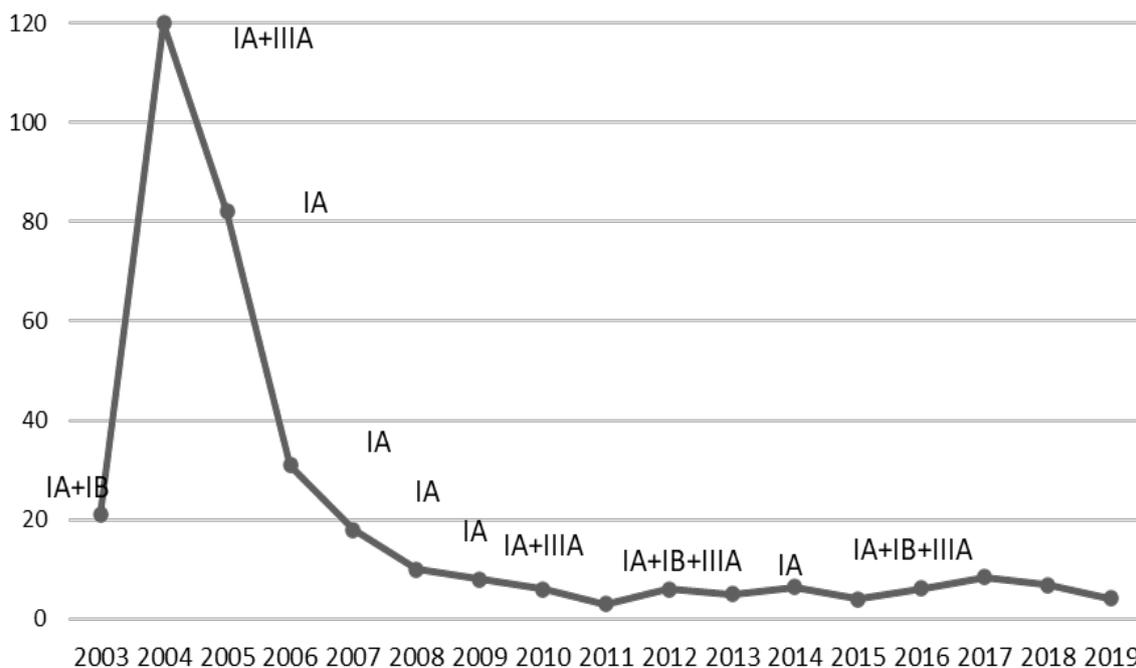


Рис. 1. Заболеваемость ГА (на 100 тыс. населения) и генотипы ВГА, выделенные в Санкт-Петербурге, в 2003—2019 гг.

ждения случаев ГА в РФ в период 2016—2018 гг. установлено, что метод ИФА используется в 90,6% субъектах при охвате тестированием 90—100% случаев. Следует отметить возможность отдельных территорий использовать в диагностических целях метод ПЦР. В 2016 г. Псковская область использовала для подтверждения диагноза в 100% случаев ПЦР, а в 2017 г. Забайкальский край и Республика Алтай в — 89,5-100% случаев. Сравнительные показатели по частоте использования диагностических методов приведены в табл.

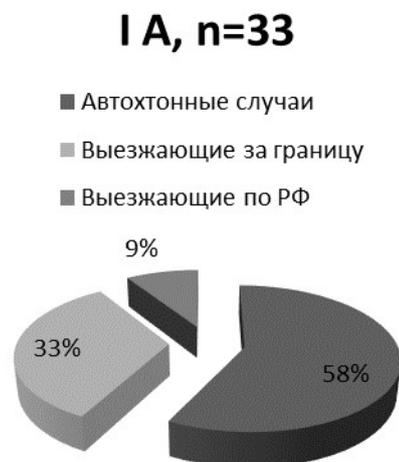
В Санкт-Петербурге в ходе анализа 275 медицинских карт стационарных больных выявлено, что диагноз ГА был подтвержден в 100% случаев методом ИФА при наличии НАVAb IgM. ПЦР диагностика использована в 14,2% случаев (n=39), во всех образцах была выявлена РНК ВГА и получена нуклеотидная последовательность удовлетворительного качества, пригодная для дальнейшего анализа. В исследуемых образцах были определены генотип / субтип ВГА. На основании филогенетического анализа 39 изолятов показано, что среди обследованных пациентов выявлен вирус только I генотипа, который и по литературным данным является наиболее распространенным генотипом ВГА в Санкт-Петербурге [10, 11]. Мониторинг циркулирующих штаммов ВГА начался в Санкт-Петербурге в 1997 г. Первые результаты за период 1997—2003 гг. были опубликованы в 2007 г. [12]. В указанный период были изолированы три субтипа ВГА: IA, IB, IIIA, с доминированием ВГА субтипа IA.

Дальнейшие публикации о циркулирующих в Санкт-Петербурге ВГА были основаны на результатах исследований 2004—2009 гг. [13]. И снова в указанный период были выявлены три субтипа вируса: IA (89,9%), IB (2,5%), IIIA (7,6%).

В период 2014-2016 гг. также выявлено преобладание ВГА субтипа IA (84,6%) по сравнению с ВГА субтипа IB (15,4%).

Результаты многолетнего мониторинга циркуляции генотипов ВГА суммированы на рис. 1, который также отображает и заболеваемость ГА в Санкт-Петербурге. Необходимо обратить внимание на то, что вне зависимости от активности эпидемического процесса, согласно филогенетическому анализу, почти 90% изолятов принадлежали к субтипу IA.

Данные эпидемиологического анамнеза позволили установить, что 33,3% пациентов, инфицированных ВГА субтипа IA, выезжали за пределы РФ (Финляндия, Кипр, Египет, Индия, Узбекистан, Индонезия, Камбоджа) в сроки, соответствующие инкубационному периоду ГА. 9,1% выезжали за пределы Ленинградской области, не покидая Российской Федерации. Автохтонные случаи составили 57,6%. Из 6 больных, инфицированных ВГА IB субтипа — 66,7% завозных случаев и 33,3% — автохтонных (рис. 2).



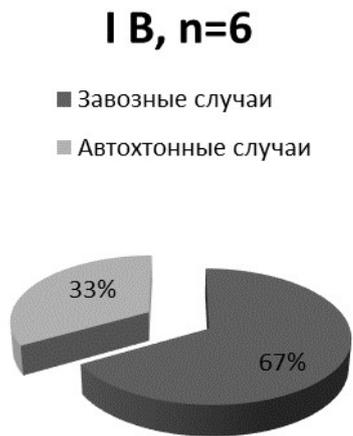


Рис. 2. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ГА в зависимости от субтипа вируса

По литературным данным, нехарактерные для Санкт-Петербурга изоляты субтипа ВГА IB, выделенные в 2003 и 2009 гг., возможно, были импортированы из Египта, поскольку обладали

большой степенью сходства со штаммами субтипа IB из этой страны. В настоящее время не менее 10 тысяч жителей Санкт-Петербурга [11] ежегодно посещают Египет, Турцию, Кипр, Тунис, Таиланд, Индию и другие страны Азии как туристы и вполне могут инфицироваться там ГА с последующим распространением данного вируса среди местного населения.

Для проведения филогенетического анализа изолятов ВГА, выделенных из образцов больных ГА Санкт-Петербурга были включены и изоляты ВГА IA субтипа из базы данных GenBank для установления происхождения выявленных вирусов (рис. 3).

Каждый изолят кодировался, код состоял из 6 латинских букв — HAV + ФИО пациента. Изоляты, выделенные из образцов крови пациентов HAVFZA, HAVOKO, HAVHMA и HAVRNN, группировались в единый подкластер. Пациенты HAVHMA и HAVFZA являются гражданами Республики Узбекистан и въехали в РФ (Санкт-Петербург) в течение инкубационного периода заболевания. Другие два пациента (HAVRNN и HAVOKO) не выезжали за пределы РФ и постоянно проживают в Санкт-Петербурге.

Наименьшее количество случаев (n=6) составили изоляты ВГА, принадлежащие к субтипу IB. В четырех из шести — ВГА IB субтипа пациенты со-

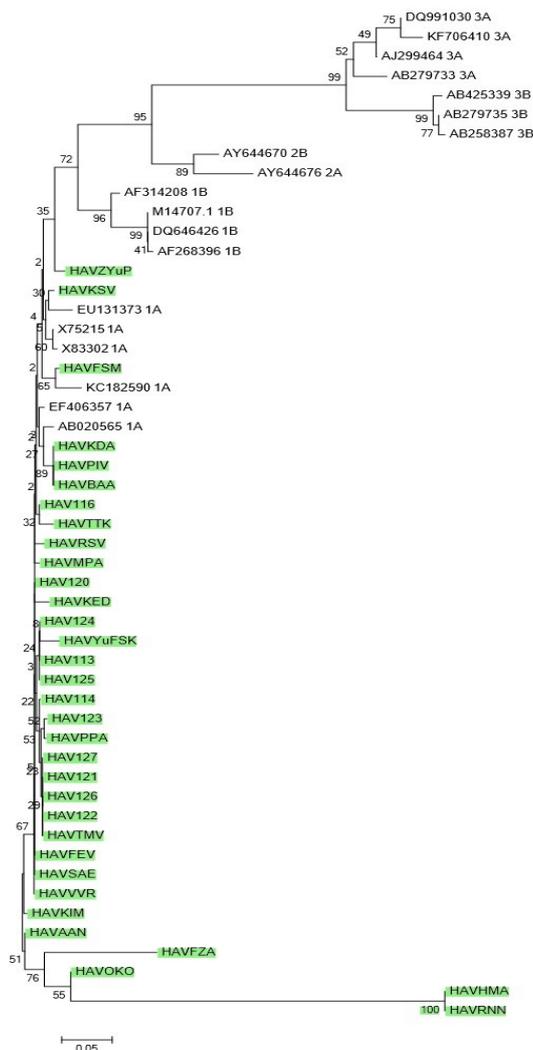


Рис. 3. Дендрограмма, построенная на основе изолятов РНК ВГА, секвенированных от пациентов с ГА в Санкт-Петербурге и референтных изолятов субтипа IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB из базы данных GenBank

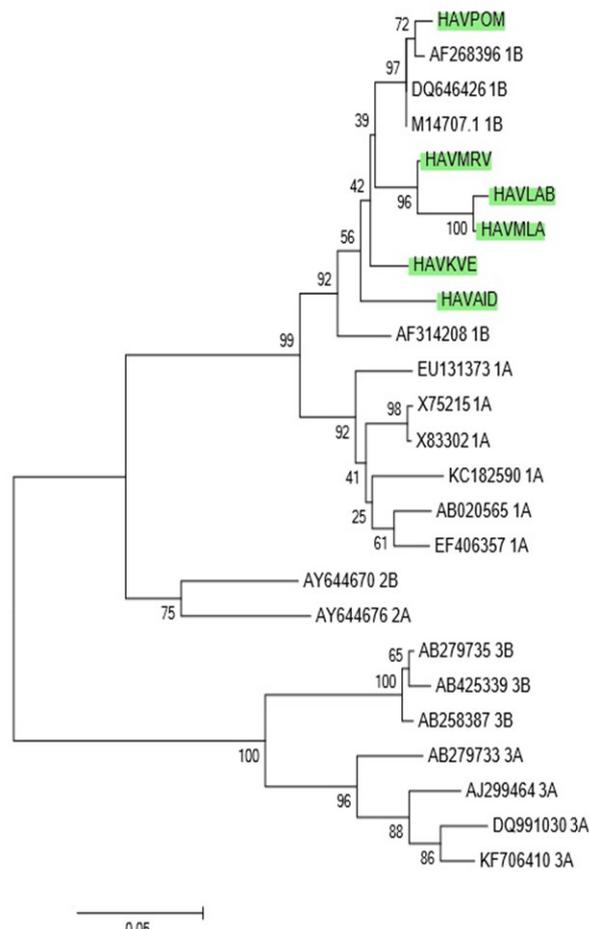


Рис. 4. Дендрограмма, полученная на основе секвенирования изолятов РНК ВГА от пациентов с ГА в Санкт-Петербурге и референтных изолятов субтипа IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB из базы данных GenBank

общали, что выезжали за пределы РФ (Египет, Таджикистан, Сирия, Крым) в период, предшествовавший заболеванию.

На рис. 4 представлено филогенетическое дерево, построенное с привлечением данных об изолятах ВГА субтипа IB, выявленных в Санкт-Петербурге, совместно с референтными изолятами субтипов IA, IB, IIA, IIB, IIIA из других стран, доступными в GenBank. Важно отметить, что изоляты, выделенные от пациентов HAVMRV, HAVLAB и HAVMLA группировались в общий кластер и, следовательно, являлись генетически близкородственными. В ходе анализа данных эпидемиологического анамнеза пациентов установлено, что двое из них выезжали за пределы Российской Федерации в эндемичные страны с распространением ВГА IB субтипа (Египет, Таджикистан), где и произошло их инфицирование (HAVMRV, HAVLAB) с последующим завозом на территорию Санкт-Петербурга. Пациент (HAVMLA) не выезжал за пределы города. Однако изолят HAVMLA локализовался на одной ветви с изолятом HAVLAB, что позволило предположить инфицирование от одного источника.

В настоящее время одним из наиболее часто обсуждаемых вопросов в литературе является сопряженность степени тяжести заболевания с генотипом / субтипом вируса. Мнения авторов по данному вопросу противоречивы и до сих пор остаются дискус-

сильными. Вследствие этого, лабораторное выявление генотипа / субтипа ВГА остается актуальным и необходимым для определения рисков развития тяжелых форм заболевания.

Циркуляция на территории Санкт-Петербурга ВГА двух субтипов позволила провести сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с ГА.

При клинико-лабораторном исследовании пациентов с ГА, инфицированных ВГА субтипов IA и IB, установлено, что легкая степень тяжести встречалась только у пациентов, инфицированных ВГА субтипа IA (40%), а среднетяжелая — чаще у пациентов, инфицированных ВГА IB субтипа ($p = 0,0006$). Биохимический анализ крови пациентам проводили неоднократно (2—5 раз), кратность исследования определяли в соответствии с тяжестью заболевания и длительностью госпитализации, что позволило определить продолжительность цитолитического синдрома и желтушного периода. Средняя длительность желтушного периода у пациентов, инфицированных ВГА субтипом IB, была больше, чем у пациентов, инфицированных ВГА субтипом IA и составила в среднем $22,6 \pm 1,9$ и $15,8 \pm 1,0$ дней соответственно ($p = 0,006$). На 20 день болезни активность АлАТ значительно различалась у пациентов, инфицированных ВГА разных субтипов: при ВГА IB — $406,5 \pm 111,3$ МЕ/л и при ВГА IA — $134,5 \pm 29,1$ МЕ/л ($p = 0,04$).

В ранее проводимых исследованиях определялась длительность циркуляции РНК ВГА в крови больных с сопоставлением этого показателя с активностью цитолитического синдрома. Было выявлено, что РНК ВГА присутствовала в крови больных с активностью АлАТ более 500 МЕ/л независимо от сроков заболевания [14]. Проведя детальное обследование наблюдаемых нами пациентов, мы установили, что активность АлАТ, близкая к 500 МЕ/л ($528,3 \pm 134,2$ МЕ/л), у больных, инфицированных субтипом IB, сохранялась в среднем до 15 дня болезни, что косвенно может подтверждать и более длительную вирусемию, а у пациентов с субтипом IA снижение активности АлАТ до этих же цифр было уже на 7—8 день болезни ($543,8 \pm 122,4$ МЕ/л).

В настоящее время в Санкт-Петербурге циркулирует три субтипа ВГА: IA, IB и IIIA [15]. Исследования по изучению генетического разнообразия ВГА на территории Санкт-Петербурга показали доминирование субтипа ВГА IA как при вспышечной заболеваемости [4, 14], так и спорадической [9, 16-18].

Клинико-лабораторных исследований пациентов с ГА, инфицированных ВГА субтипов IA и IB недостаточно, однако другими авторами были изучены сравнительные клинико-лабораторные данные у пациентов, инфицированных ВГА субтипов IA и IIIA, где не было обнаружено значимой разницы в характере и течении болезни. Однако, у нескольких пациентов, инфицированных ВГА IIIA, наблюдалась холестатическая форма заболевания со средней длительностью синдрома желтухи (38 дней), что может свидетельствовать о наличии тенденции к развитию холестатической формы ГА у больных с генотипом ВГА IIIA [7, 8, 19].

Заключение. ИФА является в настоящее время основным диагностическим методом ГА, используется в большинстве субъектов РФ. Ежегодно 90-100% всех случаев подтверждается при выявлении HAVAb IgM. Расширение лабораторной панели при диагностике ГА с включением молекулярно-биологических/генетических методов позволит врачам прогнозировать характер течения заболевания с целью дальнейшей индивидуализации и оптимизации терапии. Мониторинг циркулирующих в регионе штаммов вируса ГА необходим для выявления распространения автохтонных и завозных случаев. Важность генотипирования вируса определяется необходимостью регистрации и расшифровки возникающих вспышек заболевания и проведением наблюдений в ходе программ ликвидации ГА. Применение молекулярно-генетических методов исследования должно рассматриваться не как альтернатива, а как обязательное дополнение к регламентированным схемам диагностики, что позволит эффективно выявлять возбудителя ГА, проводить оценку идентичности вирусных изолятов и на этой основе совершенствовать эпидемиологический надзор и контроль этой инфекции.

1. World Health Organization. Hepatitis A. URL: <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisA/ru/> (дата обращения: 01.06.2020).

2. World Health Organization. Further information hepatitis A fact sheet. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (дата обращения: 01.06.2020).
3. Николенко О.Ю. [и др.]. Современные методы лабораторной диагностики вирусных гепатитов // Актуальные проблемы диагностики инфекционных заболеваний (микробиология, биотехнология, эпидемиология, паразитология): Сборник научно-практических работ Межрегиональной науч.-практич. конф. / Под общей редакцией Г.Г.Харсеевой. Донецк, 2015. С. 113-117.
4. Онищенко Г.Г. [и др.]. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // Эпидемиология и инфекционные заболевания. 2007. № 3. С. 4-9.
5. Василенко Н.Ф. Проблема вирусного гепатита А и его лабораторная диагностика. Депонированная рукопись. № 624-B2004 14.04.2004.
6. Кюрегян К.К., Дьяррассуба А., Михайлов М.И. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 2(11). С. 26-36.
7. Yoon Y.K. [et al]. Comparative analysis of disease severity between genotypes IA and IIIA of hepatitis A virus // J Med Virol. 2011. Vol. 83. № 8. P. 1308-1314.
8. Yilmaz H. [et al]. Genotypes of hepatitis a virus in Turkey: first report and clinical profile of children infected with subgenotypes IA and IIIA // BMC Infect Dis. 2017. Vol. 17. P. 561.
9. Залесских А.А., Быстрова Т.Н. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита А // Медиаль. 2014. № 2(12). С. 198-211.
10. Эсауленко Е.В. [и др.]. IA субгенотип вируса гепатита А и варианты клинического течения заболевания у взрослых // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2006. Т. 7. С. 541-549.
11. Мукомолов С.Л. [и др.]. Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов. Пособие для врачей / Под ред. А.Б.Жебруна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2014. 28 с.
12. Davidkin I. [et al]. Molecular epidemiology of hepatitis A in St. Petersburg, in Russia, 1997—2003 // Journal of Medical Virology. 2007. Vol. 79. № 6. P. 657-662.
13. Мукомолов С.Л. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика гепатита А среди работников сети продовольственных магазинов // Журнал микробиологии. 2008. № 4. С. 42-45.
14. Горчакова О.В. [и др.]. Длительность вирусемии при гепатите А // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. 2006. Т. 7. № 4. С. 249-250.
15. Эсауленко Е.В. [и др.]. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 50-58.
16. Жебрун А.Б., Мукомолов С.Л., Нарвская О.В. Генотипирование и молекулярное маркирование бактерий и вирусов в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями // Журнал Микробиологии. 2011. № 4. С. 28-36.
17. Кочнева Г.В. [и др.]. Этиология острых гепатитов и генотипическое разнообразие вирусов А, В, С и Е в трех регионах Сибири // Инфекционные болезни. 2005. Т. 3. № 5. С. 26-31.
18. Попова О.Е. [и др.]. Эпидемиологический и молекулярно-биологический анализ причин подъема заболеваемости гепатитом А в Республике Тыва в 2008 году // Журнал микробиологии. 2010. № 3. С. 23-26.
19. Dahanayaka N.J. [et al]. Clinical Features and Transmission Pattern of Hepatitis A: An Experience from a Hepatitis A Outbreak Caused by Two Circulating Genotypes in Sri Lanka // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016. Vol. 95. № 4. P. 908-914.

References

1. World Health Organization. Hepatitis A. Available at: <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisA/ru/> (accessed: 01.06.2020).
2. World Health Organization. Further information hepatitis A fact sheet. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (accessed: 01.06.2020).

3. Nikolenko O.Yu. [et al]. Sovremennyye metody laboratornoy diagnostiki virusnykh gepatitov [Modern laboratory diagnostic tools for viral hepatitis]. In: Kharseeva G.G., ed. Proc. of "Aktual'nye problemy diagnostiki infektsionnykh zabolevaniy (mikrobiologiya, biotekhnologiya, epidemiologiya, parazitologiya)". Donetsk, 2015, pp. 113-117.
4. Onishchenko G.G. [et al]. Vodnaya vspyshka gepatita A v Nizhnem Novgorode [Outbreak of hepatitis A outbreak associated with water in Nizhny Novgorod]. Epidemiologiya i infektsionnye zabolevaniya, 2007, no. 3, pp. 4-9.
5. Vasilenko N.F. Problema virusnogo gepatita A i ego laboratornaya diagnostika [The problem of viral hepatitis A and its laboratory diagnostics]. Deponirovannaya rukopis', no. 624-V2004 14.04.2004.
6. Kyuregyan K.K., D'yarrassuba A., Mikhaylov M.I. Laboratornaya diagnostika virusnykh gepatitov [Laboratory diagnostics of viral hepatitis]. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie, 2015, no. 2(11), pp. 26-36.
7. Yoon Y.K. [et al]. Comparative analysis of disease severity between genotypes IA and IIIA of hepatitis A virus. J Med Virol., 2011, vol. 83, no. 8, pp. 1308-1314.
8. Yilmaz H. [et al]. Genotypes of hepatitis a virus in Turkey: first report and clinical profile of children infected with subgenotypes IA and IIIA. BMCInfectDis., 2017, vol. 17, p. 561.
9. Zalesskikh A.A., Bystrova T.N. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika virusa gepatita A [Molecular and genetic characteristics of a virus of hepatitis A]. Medial', 2014, no. 2(12), pp. 198-211.
10. Esaulenko E.V. [et al]. IA subgenotip virusa gepatita A i varianty klinicheskogo techeniya zabolevaniya u vzroslykh [IA subgenotype of hepatitis A virus and variants of clinical course of disease in adults]. Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal, 2006, vol. 7, pp. 541-549.
11. Mukomolov S.L., Zhebrun A.B. (ed.) [et al]. Molekulyarnaya epidemiologiya virusnykh gepatitov. Posobie dlya vrachey [Molecular epidemiology of viral hepatitis. Manual for physicians]. St. Petersburg, 2014. 28 p.
12. Davidkin I. [et al]. Molecular epidemiology of hepatitis A in St. Petersburg, in Russia, 1997—2003. Journal of Medical Virology, 2007, vol. 79, no. 6, pp. 657-662.
13. Mukomolov S.L. [et al]. Molekulyarno-epidemiologicheskaya kharakteristika gepatita A sredi rabotnikov seti prodovol'stvennykh magazinov [Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis A among workers of a food stores chain]. Zhurnal mikrobiologii, 2008, no. 4, pp. 42-45.
14. Gorchakova O.V. [et al]. Dlitel'nost' virusemii pri gepatite A [Duration of viremia in hepatitis A]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I.Mechnikova, 2006, vol. 7, no. 4, pp. 249-250.
15. Esaulenko E.V. [et al]. Epidemiologicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti enteral'nykh virusnykh gepatitov v Rossii na sovremennom etape [Current epidemiological, molecular and genetic characteristics of enteric viral hepatitis in Russia]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny, 2018, vol. 46, no. 1, pp. 50-58.
16. Zhebrun A.B., Mukomolov S.L., Narvskaya O.V. Genotipirovanie i molekulyarnoe markirovanie bakteriy i virusov v epidemicheskoy nadzore za aktual'nymi infektsiyami [Genotyping and molecular marking of bacteria and viruses in epidemiological surveillance of actual infections]. Zhurnal Mikrobiologii, 2011, no. 4, pp. 28-36.
17. Kochneva G.V. [et al]. Etiologiya ostrykh gepatitov i genotipicheskoe raznoobrazie virusov A, V, S i E v trekh regionakh Sibiri [Etiology of acute hepatitis and genotypic diversity of A, B, C and E viruses in three regions of Siberia]. Infektsionnye bolezni, 2005, vol. 3, no. 5, pp. 26-31.
18. Popova O.E. [et al]. Epidemiologicheskiy i molekulyarno-biologicheskii analiz prichin pod"ema zabolevaemosti gepatitom A v Respublike Tyva v 2008 godu [Epidemiological and molecular-biological analysis of the causes of hepatitis A rise in the Republic of Tyva in 2008]. Zhurnal mikrobiologii, 2010, no. 3, pp. 23-26.
19. Dahanayaka N.J. [et al]. Clinical Features and Transmission Pattern of Hepatitis A: An Experience from a Hepatitis A Outbreak Caused by Two Cocirculating Genotypes in Sri Lanka. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2016, vol. 95, no. 4, pp. 908-914.