

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА А У ПАЦИЕНТОВ С МАРКЕРАМИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко^{1,2}, А.Д. Бушманова^{1,2}, А.А. Сухорук^{1,2}

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

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Clinico-laboratory characteristics of hepatitis A in patients with markers of hepatitis B virus

E.V. Esaulenko^{1,2}, A.D. Bushmanova^{1,2}, A.A. Sukhoruk^{1,2}

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

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: охарактеризовать современные тенденции клиники гепатита А у взрослых пациентов с маркерами вируса гепатита В.

Материалы и методы: обследовано 124 пациента с диагнозом гепатит А, госпитализированных в 2012–2015 гг. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина. Диагноз гепатита А и хронического гепатита В устанавливали на основании клинико-эпидемиологических критериев, подтвержденных результатами лабораторного исследования. Были выделены две группы пациентов: 1 группа – пациенты с гепатитом А в виде моноинфекции ($n=85$), 2 группа – пациенты, у которых гепатит А протекал на фоне хронического гепатита В ($n=39$).

Результаты: анализ возрастной структуры выявил, что во второй группе пациенты были старше, чем в первой. Анализ гендерной структуры установил одинаковое соотношение женщин и мужчин (51,0 % и 49,0 % соответственно; $p > 0,05$) в 1 группе, тогда как во 2 группе выявлено преобладание женщин (64,0 % и 36,0 % соответственно; $p=0,001$). Для пациентов 2 группы были более характерны общая слабость, снижение аппетита и лихорадка. Кожный зуд чаще отмечался в первой группе. Сравнительный анализ двух вариантов гепатита А показал, что для моноинфекции более характерно легкое течение заболевания (47,0 % и 18,0 % соответственно; $p=0,001$). Тяжелая форма заболевания чаще развивалась у пациентов второй группы (28,0 % и 13,0 % соответственно; $p=0,02$). Длительность госпитализации пациентов и продолжительность желтушного периода были больше при гепатите А на фоне хронического гепатита В вне зависимости от степени тяжести.

Заключение: современный гепатит А в трети случаев сочетается с хроническим гепатитом В у лиц старше 40 лет, характеризуется большей частотой встречаемости тяжелых желтушных форм с выраженным цитолитическим синдромом и требует длительной госпитализации, что сопровождается значительным экономическим ущербом.

Ключевые слова: гепатит А, хронический гепатит В, суперинфицирование, клиническая картина.

Abstract

Aim: To characterize the modern trends of the hepatitis A clinic in adults with markers of the hepatitis B virus.

Materials and methods: The study included 124 patients with hepatitis A, were hospitalized in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin in the period from 2012 to 2015. Diagnosis of hepatitis A and chronic hepatitis B was established on the basis of clinical and epidemiological criteria, confirmed by the results of a laboratory study. Two groups of patients were identified: 1 group – patients with hepatitis A as a mono-infection ($n=85$), 2 group – patients who had hepatitis A on a background of chronic hepatitis B ($n=39$).

Results: An analysis of the age structure revealed that patients of the second group were older than the first. The analysis of gender structure established the same ratio of women and men (51,0 % and 49,0 %, respectively, $p > 0,05$) in the first group, in the second group the prevalence of women was found (64,0 % and 36,0 % respectively; $p=0,001$). General weakness, decreased appetite, and fever were more common for patients in the second group. Skin pruritus was more often in the first group. A comparative analysis of the two variants of hepatitis A showed that mono-infection of hepatitis A often occurs in mild form (47,0 % and 18,0 %, respectively, $p=0,001$). The severe form of the disease developed more often in patients of the second group (28,0 % and 13,0 %, respectively, $p=0,02$). Duration of hospitalization of patients and duration of icteric period was longer for hepatitis A on a background of chronic hepatitis B, regardless of the degree of severity.

Conclusion: Modern hepatitis A in a third of cases is combined with chronic hepatitis B in people older than 40 years, and characterized by a higher frequency of severe icteric forms with severe cytolytic syndrome and requires a long hospitalization, which is accompanied by significant economic damage.

Key words: hepatitis A, chronic hepatitis B, superinfection, clinical picture.

Введение

Начиная с 2000–2001 гг., сформировалась стойкая тенденция к снижению количества регистрируемых случаев гепатита А (ГА) на территории Российской Федерации (РФ), сохранившаяся по настоящее время. Показатель заболеваемости в последние 3 года составил 4,4–5,7 на 100 тыс. населения [1]. Однако в общей структуре острых вирусных гепатитов ГА по-прежнему занимает более 60% [1].

У взрослых заболевание обычно протекает в легкой или средней степени тяжести, редко приводя к летальным исходам, и составляет 0,39% в структуре смертности от острых вирусных гепатитов [2]. Фульминантное течение заболевания возможно, но наблюдается редко и требует безотлагательного проведения трансплантации печени [3–5].

Тяжелая форма заболевания при ГА, по данным литературы, встречается в 5–11% случаев [6, 7]. К факторам риска развития тяжелых форм заболевания относят как факторы, относящиеся к макроорганизму (пациенту), так и к вирусу гепатита А (ВГА, HAV). В литературе обсуждается влияние возраста, пола пациентов, а также наличия у них сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические заболевания печени, иммуносупрессия, беременность, злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами [8]. Среди характеристик, связанных с этиологическим агентом, широко обсуждается влияние генотипа/субгенотипа вируса на клиническое течение заболевания [9].

В литературе также опубликованы данные о влиянии интенсивности эпидемического процесса при ГА на частоту развития тяжелой формы заболевания. Доказано, что в период подъема заболеваемости число пациентов с тяжелым течением возрастает в 3 раза по сравнению с периодом спада заболеваемости [7, 10].

В свою очередь, суперинфекция ГА у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и хроническим гепатитом С (ХГС) может спровоцировать более тяжелое течение заболевания — вплоть до развития фульминантного гепатита (27,5–41,0%), возникновения холестатического и аутоиммунного компонентов в процессе развития заболевания [1, 5].

Сохраняющаяся заболеваемость ГА, увеличение кумулятивного числа больных ХГВ и ХГС создают предпосылки для учащения случаев гепатитов смешанной этиологии, отличающихся по течению и исходу от моноинфекции, вызванной ВГА. ГА на фоне ХГВ (ГА + ХГВ) характеризуется пролонгированным течением с частым формированием стойких остаточных явлений, возможностью развития обострений и рецидивов [11, 12].

Современный уровень распространенности ГА и ХГВ, активное вовлечение в эпидемический процесс взрослых, отсутствие перекрестного иммунитета между ВГА и вирусом гепатита В (ВГВ, HBV) создают реальные предпосылки для развития смешанной инфекции ГА и ХГВ.

Цель исследования — охарактеризовать современные тенденции клиники гепатита А у взрослых пациентов с маркерами вируса гепатита В.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 124 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с диагнозом ГА, госпитализированных в 2012–2015 гг. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина. Включение пациентов в исследование проводили методом случайного отбора по мере их поступления в стационар.

Предварительный диагноз ГА устанавливали в соответствии с клинико-эпидемиологическими критериями и подтверждали результатами серологического исследования (наличие HAVIgM). Для выявления вирусных гепатитов иной этиологии всех пациентов обследовали на наличие маркеров других вирусов гепатита (HBsAg, HBsAb, HBeAb и HCVAb). У 18 пациентов проведено выделение ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва).

Всем пациентам выполнено биохимическое исследование крови с оценкой уровня общего билирубина, активностей аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); определен протромбиновый индекс (ПТИ).

Форму тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учётом степени выраженности интоксикации и синдрома желтухи с оценкой интенсивности желтушности кожных покровов и уровня билирубина [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионных пакетов программ MS EXCEL 2016 и SPSS Statistica 20.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна — Уитни и критерий χ^2 . Статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате серологического обследования в сыворотке крови 39 пациентов были выявляе-

ны маркеры ВГВ (НВсАб и НВsАб < 10 МЕ/мл), что позволило подтвердить диагноз ХГВ, НВsАg-отрицательный [14 – 16]. У всех пациентов, обследованных методом ПЦР (n = 18), в плазме крови была обнаружена ДНК ВГВ в низких концентрациях. Таким образом, в 32,0% случаев был выявлен ГА на фоне ХГВ. Полученные результаты значительно отличаются от данных зарубежных исследователей. Так, из 143 итальянских пациентов с ГА только у 13 (9,0%) были выявлены маркеры ВГВ [17]. В результате проведения большого ретроспективного исследования в Южной Корее, включавшего 713 пациентов с ГА, установлено, что частота встречаемости ХГВ среди них еще ниже – 4,6% [18].

В соответствии с целью исследования нами были выделены две группы пациентов:

- 1 группа – пациенты с ГА в виде моноинфекции (n = 85);
- 2 группа – пациенты, у которых ГА протекал на фоне ХГВ (ГА + ХГВ) (n = 39).

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ГА и ГА + ХГВ представлена в таблице 1.

Анализ возрастной структуры выявил, что во 2 группе пациенты были старше, чем в 1 группе (p = 0,0001), что сопоставимо с данными отечественной и зарубежной литературы [17 – 19].

Анализ гендерной структуры пациентов с ГА установил одинаковое соотношение женщин и мужчин (51,0% и 49,0% соответственно; p > 0,05), тогда как в группе пациентов с ГА + ХГВ выявля-

но преобладание женщин (64,0% и 36,0% соответственно; p = 0,001).

По данным литературы известно, что для клинического течения ГА + ХГВ характерным является доминирование типичных форм болезни, часто среднетяжелое, реже легкое течение, выраженные биохимические изменения в виде значительного цитолиза и в меньшей степени – интенсивного внутрипеченочного холестаза или их комбинации [12, 17, 18, 20].

Клиническая картина ГА и ГА + ХГВ характеризовалась типичной симптоматикой (табл. 2). Частота встречаемости тошноты, рвоты, жидкого стула, изжоги и артралгии существенно не отличалась в обеих группах. Для пациентов с ГА + ХГВ были более характерны общая слабость, снижение аппетита и лихорадка, а кожный зуд чаще отмечался при ГА.

В результате проведенного исследования установлено, что ГА вне зависимости от наличия сопутствующего хронического вирусного заболевания печени чаще протекает в форме средней тяжести (40,0% и 54,0% соответственно), что описывается в отечественной и зарубежной литературе [10, 11, 19, 20, 21]. Однако сравнительный анализ двух вариантов ГА показал, что для моноинфекции более характерно легкое течение заболевания, чем для ГА + ХГВ (47,0% и 18,0% соответственно; p = 0,001). Тяжелая форма заболевания чаще развивалась у пациентов с ГА + ХГВ (28,0% и 13,0% соответственно; p = 0,02). Это подтверждают и результаты

Таблица 1

Сравнение клинических и эпидемиологических характеристик пациентов с ГА и ГА + ХГВ

Показатели	ГА (n = 85)	ГА + ХГВ (n = 39)	p
Средний возраст, лет	31,5±9,9	40,7±13,7	0,0001
Злоупотребление алкоголем	Нет	Нет	–
Употребление наркотиков	Нет	Нет	–
Общий билирубин при поступлении, мкмоль/л	122,1±65,3	151,2±80,5	0,03
Активность АлАТ при поступлении, Ед/л	2419,8±1976,7	2074,1±1198,4	> 0,05
Активность АсАт при поступлении, Ед/л	1311,9±1303,1	1266,7±994,0	> 0,05
ПТИ, %	82,1±13,2	77,3±15,5	> 0,05
Частота выявления НАV Ig M, %	100	100	–
Частота выявления НВsАg, %	0	0	–
Частота выявления НВsАб < 10 МЕ/мл, %	Не выполнялось	100	–
Частота выявления НВсАб, %	0	100	–
Степень тяжести			
Легкая, %	47	18	0,001
Средне-тяжелая, %	40	54	> 0,05
Тяжелая, %	13	28	0,02
Длительность желтухи, сутки	10,0±4,9	15,0±11,0	0,004
Длительность госпитализации, койко-дни	14,7±4,5	20,0±8,2	0,001

Таблица 2

Частота встречаемости клинических симптомов у пациентов с ГА и ГА + ХГВ

Симптомы	ГА, % (n=85)	ГА + ХГВ, % (n=39)	p
Общая слабость	66,4	100	0,001
Снижение аппетита	29,5	64,1	0,001
Лихорадка	59,8	82,1	0,002
Тошнота, рвота	46,7	56,4	> 0,05
Жидкий стул	4,9	10,3	> 0,05
Изжога	1,6	2,6	> 0,05
Артралгии	8,2	5,1	> 0,05
Кожный зуд	6,6	0	0,021

южнокорейского исследования, показавшие, что риск развития тяжелых форм при ГА + ХГВ в 2,3 раза выше, чем при моноинфицировании ВГА [18].

У всех пациентов 2 группы наблюдалась желтушная форма заболевания, тогда как в 1 группе у 3,5% пациентов ГА протекал в безжелтушной форме. При поступлении уровень общего билирубина у пациентов с ГА + ХГВ был достоверно выше ($151,2 \pm 80,5$ мкмоль/л и $122,1 \pm 65,3$ мкмоль/л; $p=0,03$), а средняя продолжительность желтушного периода была длиннее ($15,0 \pm 11,0$ дней и $10,0 \pm 4,9$ дней соответственно; $p=0,004$).

Известно, что суперинфицирование больных ХГВ другими гепатотропными вирусами, в частности ВГА, сопровождается высокой и длительной цитолитической активностью [17, 18, 20, 22]. При поступлении у пациентов обеих групп отмечалась выраженная цитолитическая активность с превышением нормальных значений в 36–57 раз (табл. 3). При анализе активности АЛАТ в зависимости от степени тяжести заболевания установлено, что у пациентов только с тяжелой формой ГА + ХГВ она была выше, чем при ГА ($2299,5 \pm 399,1$ Ед/л и $1447,5 \pm 257,0$ Ед/л соответственно; $p=0,04$); при легкой и средне-тяжелой формах заболевания показатели не различались.

При динамическом контроле через 14 дней цитолитическая активность в обеих группах значительно снизилась, однако вне зависимости от сте-

пени тяжести заболевания активность АЛАТ у пациентов с ГА + ХГВ была достоверно выше.

Закономерно, что длительность госпитализации пациентов второй группы была больше, чем первой ($20,0 \pm 8,2$ и $14,7 \pm 4,5$ дня соответственно; $p=0,001$). Анализ продолжительности пребывания в стационаре пациентов обеих групп зависимости от степени тяжести показал, что госпитализация пациентов с диагнозом ГА на фоне ХГВ дольше вне зависимости от степени тяжести.

Заключение

Несмотря на то, что ГА традиционно расценивался как легкое заболевание, поражающее преимущественно детей, современный ГА в трети случаев сочетается с ХГВ у лиц старше 40 лет, характеризуется большей частотой встречаемости тяжелых желтушных форм с выраженным цитолитическим синдромом и требует длительной госпитализации. Проведение профилактических мероприятий в отношении ГА, особенно среди лиц с хроническими вирусными заболеваниями печени, позволит снизить заболеваемость и частоту развития тяжелых форм.

Литература

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор. 10-й выпуск / Е.В. Эсауленко [и др.]. — СПб: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2016. — 152 с.

Таблица 3

Активность АЛАТ при поступлении и на 14-й день болезни в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	Активность АЛАТ					p
	При поступлении			На 14-й день болезни		
	ГА	ГА + ХГВ	p	ГА	ГА + ХГВ	
Легкая	2267,8±348,0	2222,0±341,0	0,31	164,1±17,0	610,0±103,5	0,0001
Средняя	2903,5±331,7	1943,8±288,7	0,06	193,7±19,4	772,1±197,1	0,0001
Тяжелая	1447,5±257,0	2299,5±399,1	0,04	162,3±20,2	726,1±291,1	0,035

2. ВОЗ: Гепатит А. Информационный бюллетень № 328. 2016. [дата обращения 03.07.2017]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/>.
3. Эсауленко, Е.В. Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук // Педиатр. — 2015. — Т. 3, № 6. — С. 98 — 103.
4. Максимов, С.Л. Особенности течения и исходы гепатита А у инфицированных HCV и ВИЧ / С.Л. Максимов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 6. — С. 21 — 24.
5. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ. Fulminant Hepatitis A Virus Infection in the United States: Incidence, Prognosis, and Outcomes. *J. Hepatology*. 2006 Dec;44(6): 1589 — 1597.
6. Зыкова, О.А. Характеристика гепатита А при водных вспышках и спорадических случаях заболевания / О.А. Зыкова, И.П. Баранова, О.А. Коннова // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 90 — 91.
7. Горчакова, О.В. Клинико-эпидемиологическое значение длительности вирусемии при гепатите А : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Горчакова. — СПб.: ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 2007. — 15 с.
8. Цыкин, Д.Б. Изменение внутренних органов при нарко- и токсикоманиях / Д.Б. Цыкин [и др.] // Российский медицинский журнал. — 1991. — № 3. — С. 78 — 80.
9. Эсауленко, Е.В. 1А субгенотип вируса гепатита А и варианты клинического течения заболевания у взрослых / Е.В. Эсауленко [и др.] // Medline.ru. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 541 — 549.
10. Эсауленко, Е.В. Клиническое течение гепатита А в периоды различной интенсивности эпидемического процесса / Е.В. Эсауленко, О.В. Горчакова, М.Ю. Чернов // Медлайн-экспресс. — 2004. — № 10. — С. 42 — 44.
11. Кареткина, Г.Н. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики / Г.Н. Кареткина // Лечащий врач. — 2010. — № 10. — С. 21 — 24.
12. Бондаренко, А.Л. Клинико-эпидемиологическая и иммунологическая характеристика гепатита А на фоне хронической инфекции гепатита В / А.Л. Бондаренко, В.Н. Устюжанинов, С.Л. Казаковцев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 6. — С. 15 — 18.
13. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н.Д. Ющук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с.
14. 8,515. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67: 370 — 398.
15. Сологуб, Т.В. Носительство HBSAG: состояние или болезнь? / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 5 — 10.
16. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Pisapia R, Onofrio M, Sagnelli C, Catuogno A, Scolastico C, Piccinino F, Filippini P. Clinical and virological improvement of hepatitis B virus-related or hepatitis C virus-related chronic hepatitis with concomitant hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 2006;42:1536 — 1543.
17. Joo Il Kim, Yun Soo Kim, Young Kul Jung, Oh Sang Kwon, Yeon Suk Kim, Yang Suh Ku, Duck Joo Choi, Ju Hyun Kim. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. *Korean J Hepatol* 2010;16:295 — 300.
18. Устюжанинов, В.Н. Клинико-иммуногенетическая характеристика микст-гепатита А+В : автореф. дисс. канд. мед. наук / В.Н. Устюжанинов. — Киров: Кировская ГМА, 2006. — 23 с.
19. Новак, К.Е. Клинико-лабораторные особенности течения завозного гепатита А / К.Е. Новак, А.Д. Бушманова // Материалы межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «Инфекционные болезни» Министерства здравоохранения РФ «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России». — Краснодар: КТ «Буки-Веди», 2016. — С. 152 — 153.
20. Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. *J Med Virol*. 2016 Jun;88(6):1003 — 1009.
21. Ahmadi A, Vasmehjani D, Javeshghani R. Hepatitis A infection in patients with chronic viral liver disease: a cross-sectional study in Jahrom, Iran. *Epidemiology and Infection*. 2015 Feb; 143(3): 534 — 539.

References

1. Viral hepatitis in the Russian Federation: an analytical review. 10th issue/ E.V. Esaulenko [i dr.]. — Spb: FBUN NIIEM them. Pasteur, 2016. — 152 p.
2. WHO: Hepatitis A. Information Bulletin No. 328. 2016. [cited 03.07.2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>.
3. Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. *Pediatr*. 2015; 6: 98-103 (in Russian).
4. Maksimov S.L. Kravchenko A.V., Kozhevnikova G.M., Maksimova R.F. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2003; 6: 21-4 (in Russian).
5. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ. Fulminant Hepatitis A Virus Infection in the United States: Incidence, Prognosis, and Outcomes. *J. Hepatology*. 2006 Dec; 44(6): 1589-1597.
6. Zykova O.A., Baranova I.P., Zykova O.A., Konnova O.A. *Infekcionnye bolezni*. 2004; 1: 90-1 (in Russian).
7. Gorchakova O.V. *Kliniko-jepidemiologicheskoe znachenie dlitel'nosti virusemii pri gepatite A* [Clinical and epidemiological significance of the duration of viremia in hepatitis A] [Abstract]. SPb (Russia): PSPbGMU im. I. P. Pavlova; 2007. 15 p. (in Russian).
8. Cykin D.B., Lancova N.A., Shherba Ju. V., Velichko A.G., Esaulenko E.V., Cykina G.A., Tihomirov S.M. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 1991; 3: 78-80 (in Russian).
9. Esaulenko E.V., Gorchakova O.V., Mukomolov S.L., Zheleznova N.V., Sabadash N.V. *Medline.ru*. 2006; 1: 541-9 (in Russian).
10. Esaulenko E.V., Gorchakova O.V., Chernov M.Ju. *Medlajn-jekspress*. 2004; 10: 42-4 (in Russian).
11. Karetkina G.N. *Lechashhij vrach*. 2010; 10: 21-24 (in Russian).
12. Bondarenko A.L., Ustjuzhaninov V.N., Kazakovcev S.L. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2003; 6: 15-8 (in Russian).
13. N.D. Yuschuk [and others]. *Infectious Diseases: National Leadership: GEOTAR-Media*. Moscow; 2009 (in Russian).
14. Sanitarno-jepidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2341-08 «Profilaktika virusnogo gepatita V» (Utverzhdeny Postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28 fevralja 2008 g. №14) [Jelektronnyj resurs]// Konsul'tantPljus. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (data obrashhenija 12.07.2017)
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67: 370-398.
16. Sologub T.V., Esaulenko E.V., Romancov M.G., Folitar I.V., Maleev V.V. *Infekcionnye bolezni*. 2008; 6(3):5-10 (in Russian).
17. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Pisapia R, Onofrio M, Sagnelli C, Catuogno A, Scolastico C, Piccinino F, Filippini P. Clinical and virological improvement of hepatitis B virus-related or hepatitis C virus-related chronic hepatitis

with concomitant hepatitis A virus infection. Clin Infect Dis 2006;42:1536-43.

18. Joo Il Kim, Yun Soo Kim, Young Kul Jung, Oh Sang Kwon, Yeon Suk Kim, Yang Suh Ku, Duck Joo Choi, Ju Hyun Kim. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. Korean J Hepatol 2010;16:295-300.

19. Ustjuzhaninov V.N. Kliniko-immunogeneticheskaja harakteristika mikst-gepatita A+V [Clinico-immunogenetic characteristics of mixed-hepatitis A + B] [thesis abstract]. Kirov (Russia): Kirovskaja GMA; 2006. 23p. (in Russian).

20. Novak K.E., Bushmanova A.D. Kliniko-laboratornye osobennosti techenija zavoznogo gepatita A [Clinical and laboratory features of the course of imported hepatitis A] Materialy mezhtsebnogo foruma specialistov s zasedaniem profil'noj

komissii po special'nosti "Infekcionnye bolezni" Ministerstva zdavoohranenija RF «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii juga Rossii» [Materials of the interregional forum of specialists with the meeting of the profile commission on the specialty "Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation "Actual issues of infectious pathology in the south of Russia"]. Krasnodar; 2016. p. 152-153 (in Russian).

21. Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. Med Virol. 2016 Jun; 88(6): 1003-1009.

22. Ahmadi A, Vasmehjani D, Javeshghani R. Hepatitis A infection in patients with chronic viral liver disease: a cross-sectional study in Jahrom, Iran. Epidemiology and Infection. 2015 Feb; 143(3): 534-539.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующая лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)295-06-46, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Бушманова Анастасия Дмитриевна — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-инфекционист отделения диагностики и профилактики вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)295-06-46, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, e-mail: infection-gpmu@mail.ru