

СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

Таджиев Б.М., Кутлымуратова Г.Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинских центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

ВИРУСЛИ А ГЕПАТИТНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ.

Тоғжиев Б.М., Кутлимуратова Г.Д.

Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази

MODERN EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF VIRAL HEPATITIS A.

Tadjiyev B.M., Kutlymuratova G.D.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19984363>

Аннотация. В статье рассматриваются биологические и эпидемиологические особенности вируса гепатита А (HAV), его распространенность, механизмы передачи и трансформация эпидемиологического профиля в условиях глобальных изменений санитарно-гигиенических условий. Анализируются факторы, влияющие на динамику заболеваемости, а также последствия снижения детской заболеваемости для возрастной структуры инфекционного процесса.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит А, эпидемиология, диагностика, клиника, вакцинопрофилактика

Abstract. The article examines the biological and epidemiological characteristics of the hepatitis A virus (HAV), its prevalence, transmission mechanisms, and transformation of the epidemiological profile in the context of global changes in sanitary and hygienic conditions. Factors influencing the dynamics of morbidity, as well as the consequences of reducing childhood morbidity for the age structure of the infectious process, were analyzed.

Keywords: acute viral hepatitis A, epidemiology, diagnostics, clinical presentation, vaccine prevention

Аннотация. Мақолада гепатит А (ҲАВ) вирусининг биологик ва эпидемиологик хусусиятлари, унинг тарқалиши, юқиш механизмлари ва санитария-гигиена шароитларининг глобал ўзгариши шароитида эпидемиологик профилнинг ўзгариши кўриб чиқилган. Касалланиш динамикасига таъсир қилувчи омиллар, шунингдек, болалар касалланишини камайтиришнинг инфекция жараёнининг ёш тузилишига таъсири таҳлил қилинган.

Калим сўзлар: ўткир вирусли гепатит А, эпидемиология, диагностика, клиника, вакцинопрофилактика

Введение. Гепатит А (ВГА) глобального здравоохранения, несмотря остается актуальной проблемой на технологические и санитарные

достижения. Особенно важными являются особенности вируса, обуславливающие его устойчивость и пути распространения, а также динамика эпидемиологических процессов, связанных с социально-экономическим развитием различных регионов мира.

Биологические и эпидемиологические особенности вируса гепатита А. Вирус, вызывающий гепатит А (вирус гепатита А [HAV]), представляет собой 27-нм нераскрытый сферический вирус с одноцепочечным РНК-геном, представитель семейства *Picornaviridae*. Человек является единственным естественным хозяином, хотя некоторые приматы могут быть инфицированы в эксперименте. Гепатит является результатом прямого цитолитического и иммуноопосредованного воздействия вируса гепатита А. Отсутствие липидной оболочки определяет его высокую устойчивость к воздействию факторов внешней среды и дезинфицирующих средств, особенно при недостаточной концентрации активных веществ (13).

Вирус эпидемиологически характеризуется устойчивостью к кислотной среде (рН 1,0–3,0), сохранением жизнеспособности при температуре +4 °С в течение нескольких месяцев, устойчивостью к замораживанию, частичной резистентностью к хлорированию воды при стандартных концентрациях, сохранением инфекционности на объектах внешней среды (пищевые продукты, вода, бытовые поверхности), которые являются довольно значимыми свойствами и необходимо отметить, что именно устойчивость HAV во внешней среде формирует ведущую роль водного и контактно-бытового путей передачи.

Гепатит А широко распространен и его можно обнаружить по всему миру. Для вирусного гепатита А характерен высокий индекс контагиозности (до 0,7–0,9 в закрытых коллективах), сезонность в странах умеренного климата — осенне-зимний подъём и формирование как спорадических случаев, так и водных вспышек. Он широко распространен в обширных географических районах мира, где большая часть населения подвергается воздействию вируса в детстве. Большинство вирусных инфекций в этом возрасте вызывают бессимптомное течение заболевания, что обеспечивает пожизненную защиту от ВГА. Поскольку большинство маленьких детей страдают бессимптомными или нераспознанными инфекциями, они играют важную роль в эпидемиологии гепатита А, часто служа источниками инфекции для других. В нескольких исследованиях, в которых проводилось серологическое тестирование домашних контактов, от 25 до 40% контактировавших в возрасте до 6 лет имели серологические признаки острой HAV-инфекции. В районах, где распространённость анти-HAV в сыворотке крови высока даже среди маленьких детей (например, в некоторых частях Азии, Африки, Центральной и Южной Америки), пожизненный риск заражения превышает 90% и возникает в основном в раннем детстве.²⁰ Преобладает бессимптомное течение инфекции, и почти все население заражается до достижения подросткового возраста. Высокий уровень передачи вируса гепатита А в детском возрасте может быть незамечен, поскольку типичные клинические проявления гепатита А у детей встречаются редко. Исследования



последних лет показали рост заболеваемости HAV-инфекцией среди взрослого населения. Заболеваемость клиническим гепатитом А, как правило, низкая, а вспышки редки, поскольку большинство взрослых обладают иммунитетом. Однако взрослые, которые остаются восприимчивыми к инфекции в этих районах, подвергаются высокому риску инфицирования ВГА.

Это свидетельствует об изменении возрастной структуры серологической распространенности антител к гепатиту А и об огромном количестве лиц, не обладающих иммунитетом. Молекулярно-эпидемиологические исследования выявили различные аспекты вирусной инфекции и ее передачи.

Высокий уровень инфицирования ВГА связан с низким социально-экономическим статусом в странах. В развивающихся странах, где условия жизни плохие, ВГА, как и другие энтеровирусные инфекции, является детским заболеванием. В этих странах от 92% до 100% 18-летних подростков имеют серологические признаки перенесенной инфекции. В развитых странах заболевание приобретается в более позднем возрасте (20% - к 20 годам, 50% - к 50 годам). Поскольку это заболевание протекает более тяжело у пожилых пациентов, оно создает большую проблему для здравоохранения в развитых странах.

ВГА в основном распространяется фекально-оральным путем. Заболевание может быть передано при прямом контакте с фекалиями (например, в детских садах) или опосредованно через употребление загрязненной воды или пищи. Нет состояния носительства или хронической инфекции.

Благоприятными условиями для эндемических инфекций являются скученность, плохие санитарные условия и несоблюдение правил личной гигиены. Для территорий с нестабильным водоснабжением и миграционными потоками сохраняется риск формирования очагов и вспышек, что обосновывает необходимость комплексного эпидемиологического анализа на региональном уровне.

Глобальная эпидемиология вирусного гепатита А и трансформация эндемичности. В районах с умеренной эндемичностью (например, в Восточной Европе) ВГА передается не так легко из-за лучших санитарных условий и быта, а средний возраст инфицированных выше, чем в районах с высокой эндемичностью. Однако передача инфекции среди маленьких детей остается относительно распространенным явлением. Парадоксально, но вероятность крупных вспышек может быть увеличена (по сравнению с районами с высокой эндемичностью) из-за относительно большого числа восприимчивых детей старшего возраста и взрослых, которые подвергаются высокому риску инфицирования и у которых при заражении ВГА могут развиваться симптоматические заболевания.

В большинстве развитых стран заболеваемость как HAV-инфекцией, так и клиническим заболеванием гепатитом А находится на низком уровне. Распространенность анти-HAV постепенно увеличивается с возрастом, что в первую очередь отражает снижение заболеваемости, изменение эндемичности и, как следствие, снижение показателей инфицирования детей с течением времени. Большинство случаев происходит в контексте



циклических вспышек в масштабах всего сообщества, которые характеризуются передачей инфекции среди детей дошкольного и школьного возраста и контактировавших с ними взрослых (15).

В некоторых случаях в странах, находящихся в процессе быстрого развития, сопровождающегося улучшением санитарных стандартов и снабжения чистой водой, произошли изменения в эпидемиологической картине ВГА. В этих странах ВГА, вероятно, станет более серьезной проблемой. Связанное с этим снижение распространенности HAV в детском и подростковом возрасте приводит к повышению восприимчивости в более позднем возрасте, с которым связаны более высокие заболеваемость и смертность. Наши недавние данные, полученные в северной части Индии за более чем 5-летний период, показали увеличение доли взрослых с острой HAV-инфекцией в городах (4,7). Об этом изменении эпидемиологической картины ВГА сообщалось из многих регионов мира (1,9,10,19). Основываясь на этих результатах, можно предположить возможность распространения ВГА в новой группе (взрослые). Помимо гиперэндемичности ВГА, мы наблюдаем изменения в эпидемиологической картине в городах.

Поскольку эндемичность продолжает снижаться в некоторых частях развитого мира (например, в Скандинавии), большинство случаев выявляется в определенных группах риска, таких как путешественники, возвращающиеся из эндемичных районов, и потребители инъекционных наркотиков.

Республика Каракалпакстан обладает рядом особенностей,

потенциально влияющих на эпидемический процесс ВГА. Одним из таких особенностей является географические и климатические условия (засушливость, влияние Аральского региона), ограниченность водных ресурсов и зависимость от каналов и подземных источников, территориальная удалённость отдельных районов, миграционные процессы (внутрирегиональные и межрегиональные) и социально-экономические диспропорции.

Наличие экологических и водных проблем исторически рассматривается как фактор риска распространения кишечных инфекций.

В то же время в литературе отсутствуют комплексные пространственно-временные исследования ВГА, посвящённые именно Каракалпакстану с использованием современных методов эпидемиологического анализа.

Анализ доступных публикаций показывает ряд нерешённых вопросов, которые включают недостаточную детализацию территориальных данных, ограниченность аналитических исследований факторов риска, отсутствие моделей прогнозирования, недостаточную оценку связи между вакцинацией и динамикой заболеваемости.

Это формирует научный пробел и обосновывает необходимость комплексного эпидемиологического исследования на уровне региона.

Патогенез и формирование иммунитета. После пероральной передачи вирус попадает в кровоток из желудочно-кишечного тракта и переносится на базолатеральную мембрану гепатоцитов через портовый



кровоток (6). ВГА проявляет 2 инфекционные формы: голые, нераскрытые вирионы (nHAV) и квазиоболочечные вирионы (eHAV). Голые вирионы, характеризующиеся высокой степенью консервативности антигенной структуры, выделяются с калом, в то время как eHAV, отличительный признак HAV, выделяется из инфицированных клеток и обнаруживается в крови. Двойственная природа вирионов HAV играет решающую роль в его патогенезе и передаче, подчеркивая способность вируса адаптироваться к различным условиям обитания.

Инфицирование гепатоцитов HAV происходит через клеточный рецептор-1 HAV, также известный как рецептор домена-1 муцина Т-клеточного иммуноглобулина. Результаты недавних исследований указывают на альтернативные пути проникновения вируса (15). Сложное взаимодействие врожденных и адаптивных иммунных механизмов характеризует реакцию организма на ВГА-инфекцию. ВГА использует стратегии, позволяющие обойти врожденный иммунитет, при которых вирусные протеазы воздействуют на ключевые сигнальные молекулы и тем самым подавляют реакцию интерферона I типа. Однако врожденный иммунитет не исчезает полностью, поскольку плазматитоидные дендритные клетки вырабатывают значительное количество интерферонов I типа в ответ на ВГА-инфицированные клетки или eHAV (4).

Адаптивный иммунный ответ, особенно иммунитет, опосредованный Т-клетками, играет решающую роль в обезвреживании вируса, потенциально вызывая повреждение гепатоцеллюлярной системы. В то время

как исследования на людях выявили вирусоспецифичные цитотоксические CD8-Т-клетки, результаты недавних исследований на моделях шимпанзе свидетельствуют о более важной роли CD4-хелперных Т-клеток в разрешении инфекции (8,20).

Динамика регуляторных Т-клеток во время острой инфекции также была вовлечена в модуляцию повреждения печени. Диагностика острого гепатита А в первую очередь основывается на выявлении антител IgM к HAV в сыворотке крови или наблюдении сероконверсии у лиц с симптомами. У людей и приматов наблюдается замедленный В-клеточный ответ из-за связывания вирусных антигенов. Быстрый, доминантный, нейтрализующий IgG-ответ нацелен на сохранные эпитопы вирусного капсид-белка, обеспечивая пожизненную защиту после заражения. Пассивная иммунизация или постконтактная вакцинация в течение 2 недель может предотвратить заболевание печени, вероятно, за счет постэндоцитарной нейтрализации eHAV. Многофункциональные вирусспецифичные CD4-Т-клетки коррелируют со снижением уровня внутрипеченочной вирусной рибонуклеиновой кислоты, что указывает на их основную роль в контроле инфекции и генов, стимулируемых интерфероном (8).

После репликации в печени вирус гепатита А выводится с желчью и выделяется с калом. Концентрация вируса в кале наиболее высока в течение 2 недель до появления желтухи, и в этот момент человек наиболее заразен (2,5,11,16,17,18,22).

Вирусная инфекция HAV имеет три фазы. Первая фаза включает

задержку репликации вируса на 1-2 дня. Вторая фаза приводит к синтезу вирусной РНК как с отрицательной, так и с положительной цепью, а также вирусных белков. При этом только выработка вируса-потомства протекает экспоненциально и достигает наивысших показателей в течение 3-6 дней. Персистирующая инфекция стабильно развивается в течение 10-14 дней после заражения на заключительной стадии (5,12,21). После завершения репликации вируса в печени он выводится с желчью и, наконец, с калом (15).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире происходит около 1,5 миллионов клинических случаев ВГА [23]. Распространение во всем мире неравномерно и основано на таких детерминантах, как социально-экономические условия и географические факторы.

За последние десятилетия во многих странах наблюдается так называемая «эпидемиологическая трансформация» ВГА, обусловленная улучшением санитарно-гигиенических условий. Ключевыми изменениями являются снижение общей интенсивности циркуляции вируса, смещение возраста инфицирования, рост удельного веса клинически выраженных форм и повышение риска крупных вспышек среди подростков и взрослых. Этот процесс известен как «сдвиг восприимчивости» (shift of susceptibility). Он возникает в условиях, когда детская экспозиция к вирусу уменьшается, но уровень коллективного иммунитета среди взрослого населения остаётся недостаточным.

Таким образом, глобальная эпидемиология ВГА характеризуется переходом многих стран от высокой к промежуточной эндемичности, что сопровождается сдвигом возраста инфицирования и увеличением клинической значимости инфекции. Для регионов с нестабильными системами водоснабжения и выраженными социально-экономическими диспропорциями сохраняется риск циклических подъёмов заболеваемости. Это делает актуальным проведение региональных исследований, направленных на выявление пространственно-временных закономерностей эпидпроцесса.

Наспространение вирусного гепатита А определяется совокупностью водных, санитарных, социальных и демографических факторов. В условиях территориальной неоднородности формируются зоны повышенного риска, где даже незначительное нарушение санитарного режима может инициировать эпидемический подъём.

Комплексная оценка факторов риска в Республике Каракалпакстан позволит определить приоритетные направления профилактики и оптимизировать систему эпидемиологического надзора.

Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А: эффективность и современные стратегии контроля. В настоящее время доступны два препарата, оба изготовлены из инактивированного формалином вируса, выращенного в культуре. Для педиатрических и взрослых препаратов предписано 28 доз в фирменных единицах измерения. Рекомендуемый график - две инъекции с интервалом от 6 до 12 месяцев, и у 99% детей

вырабатываются защитные уровни антител. Вакцина безопасна, о серьезных осложнениях не сообщалось. Наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось у детей, являются боль и болезненность в месте инъекции. В настоящее время всем детям в возрасте от 1 года и старше рекомендуется плановая иммунизация против гепатита А (14,23).

Лица, выезжающие в регионы с эндемичной инфекцией, и те, кто относится к группам высокого риска заражения гепатитом А, также должны быть иммунизированы. Вакцины должны заменять сывороточный иммуноглобулин для использования в случаях, предшествующих заражению, и могут быть эффективны для предотвращения эпидемий. В таких ситуациях может быть целесообразно использовать как активную, так и пассивную иммунизацию. Эффективность этой стратегии вакцинации была впечатляющей. С 1998 года заболеваемость ВГА снижается, что соизмеримо с расширением масштабов вакцинации. С момента лицензирования первых вакцин против гепатита А в 1995 году показатели заболеваемости резко снизились. Снижение было особенно заметным после выполнения рекомендаций, принятых в 1999 году, по плановой вакцинации в масштабах штата в детском возрасте в западных и юго-западных штатах США, где уровень заболеваемости гепатитом А постоянно повышался по сравнению со средним показателем в период до вакцинации.^{27,32} Начиная с 2000 года ежегодно регистрировались исторические минимумы заболеваемости, при этом показатели снижались более чем на 75% по сравнению с показателями начала-

середины 1990-х годов. Снижение заболеваемости среди детей превысило 85%, достигнув в последние годы показателей среди взрослых или снизившись ниже них. За последнее десятилетие возрастные, региональные, этнические и расовые различия в показателях заболеваемости гепатитом А практически были устранены, что указывает на фундаментальные сдвиги в эпидемиологии гепатита А. Совсем недавно данные национального эпиднадзора продемонстрировали резкое снижение заболеваемости гепатитом А в этих группах населения. К 2000 году заболеваемость гепатитом А среди коренных американцев и аборигенов Аляски снизилась на 97% по сравнению с началом десятилетия и оставалась ниже, чем в целом по США.

Накопленный на сегодняшний день опыт использования вакцины против гепатита А для вакцинации детей в странах с более низкой эндемичностью и неоднородной эпидемиологией показывает, что при довольно скромном охвате вакцинацией можно добиться значительного снижения заболеваемости. В Соединенных Штатах показатели заболеваемости гепатитом А в стране резко снизились с 1999 года, когда были даны рекомендации по плановой вакцинации детей в штатах с более низкой распространенностью гепатита А. С 2001 года показатели заболеваемости в каждом последующем году были исторически низкими, а в 2005 году общий показатель составлял 1,5 на 100 человек, что примерно на 80% меньше предыдущих минимумов начала 1990-х годов. Показатели заболеваемости наиболее резко снизились среди детей в возрасте от 2 до 18 лет. Модельные исследования показали, что в 2001 году было



предотвращено 39% потенциальных случаев заболевания из-за прямого воздействия иммунизации и коллективного иммунитета. Аналогичные наблюдения были сделаны в Израиле и Испании, где проведение плановой вакцинации детей одной или нескольких возрастных групп привело к значительному общему снижению заболеваемости. Данные об охвате вакцинацией ограничены, но указывают на то, что снижение заболеваемости происходило при скромных уровнях охвата, что свидетельствует о сильном влиянии коллективного иммунитета. Заболеваемость гепатитом А носит циклический характер, и необходимы дополнительные данные за несколько лет, чтобы подтвердить, что низкие показатели являются устойчивыми и связаны с вакцинацией, а также для окончательного определения общего воздействия этой стратегии плановой вакцинации детей. Однако последовательность и достоверность этих данных делают маловероятными альтернативные объяснения. Продемонстрированная эффективность ограниченной вакцинации против гепатита А в предотвращении вспышек и снижении общей заболеваемости свидетельствует о том, что коллективный иммунитет является важным фактором. В Израиле заболеваемость гепатитом А снизилась на 95% в течение 3 лет после начала программы иммунизации среди детей в возрасте 18-24 месяцев, несмотря на то, что не было предпринято никаких попыток провести повторную вакцинацию других возрастных групп. Плановая вакцинация 12 детей в возрасте у годовалых детей в Каталонии,

Испания, общая заболеваемость снизилась на 58%.

Для Республики Каракалпакстан актуальной задачей является оценка охвата вакцинацией и разработка оптимальной стратегии иммунизации с учётом территориальных и возрастных особенностей.

Современные подходы к эпидемиологическому надзору, прогнозированию и управлению вспышками вирусного гепатита А.

Эффективное управление эпидемическим процессом вирусного гепатита А невозможно без функционирования системного эпидемиологического надзора, основанного на своевременной регистрации случаев, анализе пространственно-временных закономерностей и прогнозировании риска вспышек. В условиях трансформации эндемичности и миграционной мобильности населения возрастает необходимость перехода от реактивной модели реагирования к проактивному управлению рисками.

Современный эпиднадзор состоит из таких взаимосвязанных компонентов, как рутинная регистрация клинических случаев, лабораторного подтверждения (anti-HAV IgM), мониторинга возрастной структуры, анализа сезонности, пространственной детализации по административным территориям, контроля водных объектов и санитарных показателей и мониторинга охвата вакцинацией.

В регионах с переходным уровнем эндемичности особое значение приобретает выявление скрытой циркуляции вируса и ранних признаков эпидемического подъёма.

Для раннего предупреждения подъема ВГА в современной эпидемиологии используют пространственно-временной анализ, который включает пространственные методы - картографирование интенсивных показателей; выявление территориальных кластеров; анализ «горячих точек»; сравнительный анализ районов по уровню риска.

Пространственная неоднородность характерна для ВГА и часто отражает различия в водоснабжении, плотности населения и санитарных условиях. Временной анализ включает расчёт темпов прироста; выявление цикличности; построение трендов; сезонную декомпозицию.

Сочетание пространственного и временного анализа позволяет формировать модели краткосрочного прогноза.

В эпидемиологическом исследовании ВГА необходимо также изучение индикаторов риска формирования вспышек, к предикторам эпидемических подъёмов относят рост доли подростков и взрослых среди заболевших; увеличение числа случаев в организованных коллективах; снижение охвата вакцинацией; ухудшение качества водоснабжения; появление локальных кластеров.

Систематический мониторинг этих индикаторов позволяет переходить от постфактум-реагирования к превентивным мерам.

В эпидемиологии ВГА применяются следующие модели прогнозирования: регрессионные модели оценки факторов риска; анализ временных рядов; корреляционный анализ между санитарными показателями и заболеваемостью; оценка

взаимосвязи охвата вакцинацией и динамики случаев.

Прогностические модели особенно актуальны для территорий с циклическими подъёмами заболеваемости.

При выявлении очага ВГА проводится комплекс мер, состоящих из эпидемиологического расследования, изоляция заболевших, медицинского наблюдения за контактными, экстренной вакцинации, контроля водоснабжения и санитарного просвещения.

Эффективность реагирования зависит от своевременности выявления очага и готовности санитарно-эпидемиологической службы.

С учётом территориальных и экологических особенностей в Республике Каракалпакстан, система эпидемиологического надзора должна учитывать пространственную неоднородность, сезонные колебания, миграционные процессы, динамику охвата вакцинацией. Разработка регионально адаптированного алгоритма раннего предупреждения вспышек может повысить управляемость эпидемического процесса.

Таким образом, глобальные изменения санитарно-гигиенической ситуации и уровень развития стран существенно влияют на динамику распространения вируса гепатита А. Необходима системная эпидемиологическая диагностика и профилактические меры, включая вакцинацию, для контроля и снижения заболеваемости. Важной задачей остается мониторинг трансформации эндемичности и профилактика вспышек в условиях изменения социально-экономических факторов.

Список использованной литературы:

1. Arankalle VA, Chadha MS, Chitambar SD, Walimbe AM, Chobe LP, Gandhe SS. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982–98). *J Viral Hepat.* 2001; 8:293–303. [DOI] [PubMed].
2. Chen YJ, Cao NX, Xie RH, Ding CX, Chen EF, Zhu HP et al. Epidemiological investigation of a tap water-mediated hepatitis E virus genotype 4 outbreak in Zhejiang Province, China. (1469–4409 (Electronic)
3. Das A, Rivera-Serrano EE, Yin X, Walker CM, Feng Z, Lemon SM. Cell entry and release of quasi-enveloped human hepatitis viruses. *Nat RevMicrobiol.* 2023 Sep;21(9):573-589. [PMCFree article] [PubMed]
4. Das K, Jain A, Gupta S, Kapoor S, Gupta RK, Chakravorty A, et al. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in an urban population of India: emergence of a trend similar to th European countries. *Eur J Epidemiol.* 2000; 16:507–10. [DOI] [PubMed]
5. Duan BF, Feng Y. Current knowledge on the epidemiology and detection methods of hepatitis E virus in China. (1743-422X (Electronic)].
6. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science.* 1973 Dec 07;182(4116):1026-8. [PubMed]
7. Hussain Z, Das BC, Husain SA, Murthy NS, Kar P. Increasing trend of acute hepatitis A in north India: need for identification of high-risk population for vaccination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21:689–93. [DOI] [PubMed].
8. Lanford RE, Walker CM, Lemon SM. The Chimpanzee Model of Viral Hepatitis: Advances in Understanding the Immune Response and Treatment of Viral Hepatitis. *ILAR J.* 2017 Dec 01;58(2):172-189. [PMC free article] [PubMed]
9. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem.* 1997; 43:1494–9. [PubMed]
10. Maguire H, Heptonstall J, Begg NT. The epidemiology and control of hepatitis A. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 1992;2: R114–7. [PubMed]
11. Misumi I, Mitchell JE, Lund MM, Cullen JM, Lemon SM, Whitmire JK. T cells protect against hepatitis A virus infection and limit infection-induced liver injury. *J Hepatol.* 2021 Dec;75(6):1323-1334. [PMC free article] [PubMed]
12. Narladkar V, Agrawal A, Bakshi SS, Chakole S, Pathade AG, Yelne S. Unravelling the interplay: exploring the influence of previous hepatitis B virus, hepatitis A virus, and hepatitis E virus infections on Non-alcoholic fatty liver disease. (2168–8184 (Print)
13. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol.* 2022 Apr 14;28(14):1405-1429. [PMC free article] [PubMed]
14. O'Leary ST, Kimberlin DW. Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Aug 17;7(3):181-187. [PubMed]
15. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Sep 4;8(9) [PMC free article] [PubMed].

16. Sun N, He F, Sun J, Zhu G. Viral hepatitis in China during 2002–2021: epidemiology and influence factors through a country-level modeling study. (1471–2458 (Electronic))
17. Tan J, Chen Y, Wang L, Chan TC, Amer S, Xu X, et al. Acute sporadic hepatitis E in the Zhejiang coastal area of China: a 14-year hospital-based surveillance study. (1743-422X,].
18. Zhou L, Chen Y, Wang F, Chen Z, Lu Y, Miao Z. Epidemiological characteristics and Spatiotemporal clustering of symptomatic hepatitis E virus reinfection in Zhejiang Province, 005–2023. *Viruses*. 2024;16(11)
19. Thapa BR, Singh K, Singh V, Broor S, Singh V, Nain CK. Pattern of hepatitis A and hepatitis B virus markers in cases of acute sporadic hepatitis and in healthy school children from north west India. *J Trop Pediatr*. 1995; 41:328–9. [DOI] [PubMed]
20. Vallbracht A, Fleischer B, Busch FW. Hepatitis A: hepatotropism and influence on myelopoiesis. *Intervirology*. 1993;35(1-4):133-9. [PubMed]
21. Vassilopoulos S, Kalligeros M, Vassilopoulos A, Shehadeh F, Benitez G, Kaczynski M, et al. Impact of prior HBV, HAV, and HEV infection on non-alcoholic fatty liver disease. (1365–2893 (Electronic)).
22. Wang Z, Chen Y, Xie S, Lv H. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in hejiang Province, China: increased susceptibility in adults. (1932–6203 (Electronic))
23. Waszczuk K, Waszczuk E, Szenborn L. Can we better protect patients with inflammatory bowel disease against infections - patient attitude and personal immunization knowledge. *Acta stroenterol Belg*. 2018 Apr-Jun;81(2):257-261. [PubMed]