

Oksana Savicka

ORCID 0000-0003-0047-3644

Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa  
raksturojums Latvijā

Promocijas darbs zinātnes doktora grāda  
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – veselības un sporta zinātnes

Apakšnozare – infekcijas slimības

Promocijas darba vadītāja:

*Dr. med.* asociētā profesore **Jelena Storoženko**, SIA “Centrālā laboratorija”,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskais konsultants:

**MD Jurijs Perevoščikovs**, Slimību profilakses un kontroles centrs,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2024

## Anotācija

Promocijas darba “Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa raksturojums Latvijā” ir veltīts A vīrushepatīta slimībai, diagnostikas un epidemioloģiskās uzraudzības principiem Latvijā.

Saslimstība ar A vīrushepatītu Eiropas valstīs un visā pasaulē ir variabla. Līdz 20. gadsimta 90. gadu vidum A vīrushepatīts bija ļoti izplatīta infekcijas slimība Latvijā. Jau 2000. gadā saslimušo skaits samazinājās, un arī turpmāk saslimstība turpināja samazināties līdz 2007. gadam, kad apstiprināto gadījumu skaits bija viszemākais (0,66 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju). Laikā no 2008. līdz 2010. gada sākumam un pēc tam, 2017.–2018. gadā, tika novēroti A hepatīta uzliesmojumi. Tāpēc infekcijas ieviešanās un izplatīšanās risks joprojām pastāv.

Darba mērķis bija noteikt A hepatīta vīrusa subģenotipu izplatību Latvijas teritorijā. Pēc iegūtām sekvencēm un filoģenētiskā koka uzbūves analizēt homoloģiju un piederību pie dažādiem izdalītiem A hepatīta vīrusa klasteriem no citām valstīm, apzināt infekcijas avotus, pilnveidot laboratoriski epidemioloģisko uzraudzības taktiku.

Pētījumā tika veikta molekulāri bioloģiskā izmeklēšana un molekulāri epidemioloģiskā izmeklēšana 259 pacientiem, kuru dati analizēti retrospektīvi. Tika apkopoti demogrāfiskie dati (dzimums, vecums; dzimtā valsts, uzturēšanās valsts), dati par slimības klīnisko norisi (saslimšanas datums, laboratoriski apstiprināts gadījums, hepatīta simptomi, hospitalizācija, vakcinācija) un epidemioloģiskie dati (daļa no uzliesmojuma, iespējamais inficēšanas avots).

Darba rezultātā tika noskaidrots, ka Latvijā cirkulē A hepatīta vīrusa subģenotipi IA, IB un IIIA, kuri arī ir visizplatītākie pasaulē.

No iegūtajiem datiem secināts, ka A hepatīta vīrusa subģenotipam IA ir 13 klasteri un 12 sporādiskie gadījumi, A hepatīta vīrusa subģenotipam IB ir astoņi klasteri un 11 sporādiskie gadījumi, A hepatīta vīrusa subģenotipam IIIA ir viens klasteris un deviņi sporādiskie gadījumi. Sekvencēšanas dati palīdz izsekot infekcijas izplatību, un visi jaunie A hepatīta gadījumi varētu būt ātri atšifrējami pēc filoģenētiskā koka un jau zināmiem klasteriem.

No izmeklētajiem gadījumiem konstatēts, ka inficēšanas avoti ir dažādi, pārsvarā kontakts ar A vīrushepatīta pacientu, ceļošana, iespējama izplatība starp injicējamo narkotiku lietotājiem un vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem. Latvijā A hepatīta vīrusa izplatība ir novērota regulāri, bet ar dažādu intensitāti, kas var liecināt par vīrusa vietējo cirkulāciju.

Analizējot pacientu dzimumu, lielākā daļa pacientu – 54 % – bija vīrieši un 46 % – sievietes, kas neatšķiras no mums pieejamiem literatūras datiem. Bet, salīdzinot pacientu vecumu diagnozes noteikšanas brīdī, lielākā pacientu daļa bija vecumgrupā no 20 līdz 29 gadiem, kas atšķiras no kopējiem Eiropas Savienības un Eiropas Ekonomikas zonas valstu

datiem. Pēc šiem datiem, no 2008. līdz 2021. gadam lielākā daļa pacientu bija vecumgrupā no 5 līdz 14 gadiem un no 0 līdz 4 gadiem.

Darbā gaitā tika konstatēts, ka visiem pacientiem bija novēroti hepatīta simptomi. Vidējie pacienti tika hospitalizēti 6,9. slimības dienā pēc saslimšanas datuma ar vidējo hospitalizācijas dienu skaitu 8,7 dienas. Secināts, ka pacientiem ar A hepatīta vīrusa subgenotipu IA bija ilgākais hospitalizācijas dienu skaits – vidēji 9,3 dienas, bet pacientiem ar A hepatīta vīrusa subgenotipu IB – 7,3 dienas, A hepatīta vīrusa subgenotipu IIIA – 7,7 dienas. Analizējot mūsu datus, tika secināts, ka vidējais laiks no simptomu parādīšanās līdz laboratoriski apstiprinātam A vīrushepatīta gadījumam bija 7,9 dienas.

Veicot datu analīzi par vakcināciju, tika noskaidrots, ka 89,6 % no pētījumā iekļautiem pacientiem nebija vakcinēti, 10,0 % bija nezināms vakcinācijas statuss un 0,4 % pacientu bija saņemta viena potes deva pēc kontakta ar A hepatīta vīrusa pacientu.

Minētie dati ļāva secināt, ka A hepatīta vīrusa molekulāri bioloģisko metožu lietošana un rūpīga epidemioloģisko datu analīze var palīdzēt labāk izprast infekcijas izplatīšanās ceļus, izmeklēt lokālus uzliesmojumus, atklāt ievestās infekcijas gadījumus un izsekot vīrusa cirkulāciju. Tas dod iespēju nodrošināt savlaicīgas un adekvātas infekcijas izplatības preventīvās darbības.

**Atslēgvārdi:** A hepatīta vīruss, A vīrushepatīts, genotips, filoģenētiskais koks, uzliesmojums, sporādiskais gadījums.

## **Annotation**

### **Molecular Epidemiological Characterization of Hepatitis A Virus in Latvia**

The doctoral thesis “Molecular Epidemiological Characterization of Hepatitis A Virus in Latvia” is devoted to the viral hepatitis A disease in Latvia, principles of diagnosis and epidemiological monitoring.

The incidence of viral hepatitis A in European countries, as well as in the world, is variable. Until the mid-1990s, viral hepatitis A was a very common infectious disease in Latvia. Already in 2000, the number of sick people decreased and the incidence continued to decrease until 2007, when the number of confirmed cases was the lowest (0.66 cases per 100 000 inhabitants). Outbreaks of the hepatitis A were observed between 2008 and early 2010 and again in 2017–2018. Therefore, the risk of infection introducing and spreading remains.

The aim of the thesis was to determine the distribution of hepatitis A virus subgenotypes in the territory of Latvia. Based on the obtained sequences and the structure of the phylogenetic tree, to analyze the homology and belonging to different isolated hepatitis A virus clusters from other countries, to identify the sources of infection, to improve laboratory – epidemiological monitoring tactics.

In the study, molecular biological investigation and molecular epidemiological investigation were performed in 259 patients whose data were analyzed retrospectively. Demographic data (gender, age; country of birth, country of residence), clinical data of the disease (date of illness, laboratory – confirmed case, hepatitis symptoms, hospitalization, vaccination) and epidemiological data (part of the outbreak, possible source of infection) were collected.

As a result of the analysis, it was established that hepatitis A virus subgenotypes IA, IB and IIIA circulate in Latvia, which are also the most common in the world.

From the obtained data, it was concluded that hepatitis A virus subgenotype IA has 13 clusters and 12 sporadic cases, hepatitis A virus subgenotype IB has eight clusters and 11 sporadic cases, hepatitis A virus subgenotype IIIA has one cluster and nine sporadic cases. Sequencing data helps to track the spread of infection and any new cases of hepatitis A could be quickly decipherable by phylogenetic tree and already known clusters.

It was found that the sources of infection among the investigated cases are different, they were mostly associated with contact with a hepatitis A patient, travel, also occur among people who inject drugs and men who have sex with men. In Latvia, the spread of hepatitis A virus has been observed regularly, but with different intensity, which may indicate the local circulation of the virus.

Analyzing the gender of the patients, the majority of patients 54 % were men and 46 % were women, which does not differ from the literature data available to us. But when comparing the age of the patients at the time of diagnosis, the majority of patients were in the age group from 20 to 29 years old, which differs from the general data from the countries of the European Union and the European Economic Area, where from 2008 to 2021, the majority of patients were in the age group from 5 years to 14 years and from 0 years to 4 years.

In the analysis, it was established that all patients had symptoms of hepatitis. Average patients were hospitalized 6.9 sick days after the date of illness, with a mean hospitalization of 8.7 days. It was concluded that patients with hepatitis A virus subgenotype IA had the longest number of days of hospitalization with an average of 9.3 days, while patients with hepatitis A virus subgenotype IB 7.3 days, hepatitis A virus subgenotype IIIA 7.7 days. Analysis of our data showed that the median time from the symptom onset to laboratory – confirmed hepatitis A case was 7.9 days.

Analysis of vaccination data revealed that 89.6 % of patients included in the study were not vaccinated, 10.0 % had unknown vaccination status, and 0.4 % of patients had received one vaccine dose after contact with a hepatitis A virus patient.

All of this has led to the conclusion that the application of molecular biological methods of the hepatitis A virus and the careful analysis of epidemiological data can help to better understand the ways of spread of the infection, investigate local outbreaks, detect cases of imported infection and track the circulation of the virus. This makes it possible to ensure timely and adequate preventive measures against the spread of infection.

**Keywords:** hepatitis A virus, A hepatitis, genotype, phylogenetic tree, outbreak, sporadic case.

## Satura rādītājs

Anotācija .....	2
Annotation .....	4
Darbā izmantotie saīsinājumi .....	8
Ievads .....	10
Darba aktualitāte .....	10
Darba mērķis .....	11
Darba uzdevumi .....	11
Darba hipotēze .....	12
Darba novitāte .....	12
Personīgais ieguldījums .....	12
Ētiskie aspekti .....	12
Promocijas darba struktūra .....	12
1. Literatūras apskats .....	13
1.1. Virusoloģija .....	13
1.1.1. A hepatīta vīrusa morfoloģija .....	13
1.1.2. Nukleīnskābe un genoma organizācija .....	14
1.1.3. A hepatīta vīrusa klasifikācija .....	15
1.1.4. Fizikāli ķīmiskās īpašības un izturība apkārtējā vidē .....	18
1.2. Akūta A hepatīta gadījumu definīcija .....	19
1.3. A vīrushepatīta klīniskie aspekti .....	20
1.3.1. Patogēnēze .....	20
1.3.2. Klīniskās izpausmes .....	21
1.3.3. Simptomātiskais ikteriskais un neikteriskais A vīrushepatīts .....	21
1.3.4. Imūna atbilde .....	23
1.3.5. A vīrushepatīta komplikācijas .....	23
1.4. Laboratoriskā diagnostika .....	24
1.5. Epidemioloģija .....	25
1.5.1. Globālā epidemioloģija .....	25
1.5.2. Pārtikas un ūdens nozīme A hepatīta vīrusa pārnēsāšanā .....	26
1.5.3. Molekulārā epidemioloģija .....	28
1.6. A vīrushepatīta profilakse un kontrole .....	29
2. Materiāli un metodes .....	32
2.1. Pētījumā iesaistītie pacienti .....	32
2.2. Pētījuma dizains .....	32
2.3. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji .....	33
2.4. Literatūras atlase un pētījuma metodes .....	33
2.5. A hepatīta reģistrēti gadījumi Latvijā .....	34
2.6. A hepatīta vīrusa diagnostika .....	34
2.6.1. Seroloģiskā diagnostika .....	34
2.6.2. Molekulāri bioloģiskā noteikšana .....	35
2.6.3. Molekulāri epidemioloģiskā un filoģenētiskā analīze .....	39
2.7. Datu statistiskās apstrādes metodes .....	40
3. Rezultāti .....	41
3.1. Molekulāri epidemioloģiskie dati .....	41
3.2. HAV subģenotipu filoģenētiskā analīze .....	46
3.2.1. HAV subģenotipa IA rezultāti .....	46
3.2.2. HAV subģenotipa IB rezultāti .....	51
3.2.3. HAV subģenotipa IIIA rezultāti .....	54

3.3. Demogrāfiskie dati .....	57
3.4. Laboratoriski apstiprinātu gadījumu dati .....	58
3.5. Dati par hepatīta simptomiem, hospitalizāciju un vakcināciju .....	59
4. Diskusija.....	63
Secinājumi.....	71
Priekšlikumi .....	72
Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu .....	73
Literatūras saraksts.....	74
Pateicības.....	84
Pielikumi .....	85
1. pielikums .....	86
2. pielikums .....	87
3. pielikums .....	90

## Darbā izmantotie saīsinājumi

AIDS	iegūtais imūndeficīta sindroms (angļu val. – <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
ALAT	alanīnaminotransferāze
ASAT	aspartāminotransferāze
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
bp	bāžu pāri (angļu val. – <i>bp: base pair</i> )
CDC	Slimību profilakses un kontroles centri (angļu val. – <i>Centres for Disease Control and Prevention</i> )
cDNS	komplementārā dezoksiribonukleīnskābe (angļu val. – <i>c- complementary</i> )
dNTP	dezoksiribonukleotīdu trifosfāti (angļu val. – <i>deoxyribonucleotide triphosphate</i> )
DTT	ditiotreitols (angļu val. – <i>dithiothreitol</i> )
ECDC	Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (angļu val. – <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> )
ES/EEZ	Eiropas Savienība/Eiropas Ekonomikas zona
F praimeris	tiešais praimeris (angļu val. – <i>forward</i> )
HAV	A hepatīta vīruss
HEV	E hepatīta vīruss
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. – <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
INL	injicējamo narkotiku lietotāji
M	molārs
min.	minūte
ml	mililitrs
µl	mikrolitrs
MSM	vīrieši, kuriem ir sekss ar vīriešiem (angļu val. – <i>MSM: men who have sex with men</i> )
5` NCR	nekodējošais reģions (angļu val. – <i>5` noncoding region</i> )
nested-PĶR	ligzdojoša polimerāzes ķēdes reakcija (angļu val. – <i>nested polymerase chain reaction</i> )
ORF	atvērtais lasīšanas rāmis (angļu val. – <i>open reading frame</i> )
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija (angļu val. – <i>polymerase chain reaction</i> )
PVO	Pasaules Veselības organizācija
R praimeris	atgriezeniskais praimeris (angļu val. – <i>reverse</i> )
RAKUS LIC NMRL	Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas dienesta Latvijas Infektoloģijas centra laboratorija, Nacionālā mikrobioloģijas references laboratorija



RCF	relatīvais centrifugēšanas spēks (angļu val. – <i>relative centrifugal force</i> )
RNS	ribonukleīnskābe
RT-PĶR	reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcija
sek	sekunde
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
TBE buferis	trīs-Borate EDTA buferis
U	vienība (angļu val. – <i>unit</i> )
VHA	A vīrushepatīts

## Ievads

### Darba aktualitāte

Vīrushepatīti jeb, kā agrāk sauca, dzeltes epidēmijas ir vajājušas cilvēci kopš seniem grieķu, romiešu un ķīniešu laikiem (Beard & Lemon, 1999; Nainan et al., 2006; Pinto & Saiz, 2007). Tolaik šo epidēmiju izraisīšie patogēni bija nenotverami. Tikai 20. gadsimta sākumā hepatīta forma bija saistīta ar noteiktām infekciozās dzeltes epidēmijas formām (Dotzauer, 2008; Pinto et al., 2010). Vēlāk, pamatojoties uz pārnesanas ceļu, tika identificētas divas atsevišķas hepatīta vienības – “infekciozais” un “seruma” hepatīts (Pinto et al., 2010). Pagājušā gadsimta otrajā pusē noteikto vīrusu grupu identificēja kā etioloģiskos aģentus, kas ir atbildīgi par abām hepatīta vienībām (Beard & Lemon, 1999; Nainan et al., 2006; Pinto et al., 2010). Tika pierādīts, ka vīrusi galvenokārt inficē hepatocītus, izraisot akūtu vai hronisku aknu iekaisumu, un rezultātā tiem tika piešķirts nosaukums “hepatīta vīrusi” (Nainan et al., 2006; Tang, Shetty, Andrews, 2009).

Pašlaik ir pieci galvenie hepatīta vīrusi, kas izraisa līdzīgas klīniskas izpausmes, taču tie atšķiras pēc morfoloģijas, genoma organizācijas, taksonomijas un replikācijas veida (Tang, Shetty, Andrews, 2009; Kumar, Das, Jameel, 2010; Pinto et al., 2010). Šos vīrusus var grupēt pēc to dominējošā pārnesanas veida, proti, enterālais (“infekciozais” hepatīts) vai parenterālais (“seruma” hepatīts) (Collier & Oxford, 2006). Parenterāli transmisīvie hepatīta vīrusi ir B hepatīta vīruss, C hepatīta vīruss un D hepatīta vīruss. Tie izraisa akūtu hepatītu ar lielu hroniskas infekcijas attīstības iespējamību (Kumar, Das, Jameel, 2010) un var izplatīties ar asinīm un asins produktiem, seksuālu kontaktu ceļā vai vertikāli (no mātes bērnam) (Collier & Oxford, 2006; Tang, Shetty, Andrews, 2009). Enterāli transmisīvie hepatīta vīrusi ir A hepatīta vīruss (HAV) un E hepatīta vīruss (HEV), kuriem pārsvarā ir fekāli orālais izplatīšanas veids (Collier & Oxford, 2006; Pinto & Saiz, 2007; Tang, Shetty, Andrews, 2009; Pinto et al., 2010) vai nu tieši no cilvēka uz cilvēku, vai netieši no piesārņotas pārtikas un ūdens avotiem (Nainan et al., 2006; Pinto et al., 2010). Par infekcijām ar HAV un HEV tiek ziņots kā par epidēmiskiem vai sporādiskiem gadījumiem (Kumar, Das, Jameel, 2010).

A vīrushepatīts (VHA) ir vīrusu aknu slimība, kas var izraisīt akūtu hepatītu ar vieglu vai smagu slimības gaitu, kā arī var attīstīties akūta aknu mazspēja, kas var kļūt par nāves iemeslu. HAV izplatās galvenokārt ar inficētu pārtiku vai ūdeni un sadzīves kontakta ceļā, kā arī ir iespējams transmisīvais ceļš virēmijas laikā. Ir pierādījumi par infekcijas izplatību starp vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem (MSM) (ECDC, 2017). HAV var ilgstoši dzīvot ūdenī (pat līdz 92 dienām), ir diezgan izturīgs apkārtējā vidē, saglabājoties istabas temperatūrā dažu nedēļu laikā, bet temperatūrā +4 °C dažus mēnešus vai pat gadus.

HAV infekcijas izplatības risks ir saistīts ar ūdens trūkumu, sliktiem sanitāriem vai higiēnas apstākļiem. Nonākot labvēlīgā vidē, vīruss var izraisīt plašas epidēmijas, kas var radīt ievērojamus ekonomiskos zaudējumus. HAV infekcijas vienīgais efektīvais aizsardzības veids ir vakcinācija.

Periods no inficēšanās brīža līdz pirmajiem slimības simptomiem ir vidēji 15 līdz 50 dienas (vidēji 4 nedēļas). Pirmsdzeltes periods ilgst no 3 līdz 7 dienām, kad pacientam ir slikta dūša, nogurums, apetītes zudums, drudzis, sāpes labajā paribē. Bieži vien VHA atgādina gripai līdzīgu saslimšanu vai kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus. Aizdomas par hepatītu rodas, kad pacientam parādās tumšs urīns un gaiši izkārnījumi. Pēc dažām dienām acu āboli un āda kļūst dzeltena. Dzeltes periods ilgst līdz divām nedēļām. Maziem bērniem dzelte var neveidoties. Nereti arī pieaugušajiem infekcija norit bez simptomiem. Svarīgi, ka divas nedēļas pirms slimības simptomu parādīšanās HAV izdalās ar slimnieka fekālijām. Tas nozīmē, ka cilvēks, pats jūtoties vesels, var izplatīt infekciju, ja netiek ievērota personīgā higiēna.

HAV ģeogrāfisko izplatību var sadalīt trijos līmeņos – augsts, vidējs un zems izplatības līmenis. Vietas ar augstu izplatības līmeni – jaunattīstības valstīs ar sliktiem sanitāriem apstākļiem; ar vidēju izplatības līmeni – jaunattīstības valstīs ar pārejas ekonomiku, kur sanitārie apstākļi ir mainīgi; ar zemu izplatības līmeni – attīstītajās valstīs ar labiem sanitāriem un higiēnas apstākļiem (WHO, 2017). Latvija pieder pie valstīm, kur izplatības līmenis ir zems. Tomēr HAV izplatības intensitāti ietekmē arī citi faktori. Mainoties ģeopolitiskajai situācijai, kļūst arvien aktuālāks bēgļu jautājums, līdz ar to HAV infekcija var tikt ieviesta no valstīm ar augstu infekcijas izplatības līmeni. Augstākajam riskam inficēties ar HAV ir pakļauti injicējamo narkotiku lietotāji (INL), starp kuriem daudzi ir inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) un C hepatīta vīrusu, MSM personas un cilvēki, kas dodas ceļojumos uz HAV endēmiskiem rajoniem. Tāpēc minētie faktori var ietekmēt HAV izplatību arī Latvijā.

Līdz šim Latvijā nebija precīzu izpētīto datu par HAV subģenotipu izplatību, kā arī netika pētīts, vai var vienlaikus cirkulēt vairāki ģenotipi, kas rada papildu riskus uzliesmojumu izplatībai. Līdz ar to pētnieciskā darba tēma uzskatāma par aktuālu.

### **Darba mērķis**

Noteikt HAV subģenotipu izplatību Latvijas teritorijā un analizēt HAV sekvenču homologiju un piederību pie dažādiem izdalītiem HAV klasteriem no citām valstīm.

### **Darba uzdevumi**

1. Noteikt HAV subģenotipus ar sekvenču noteikšanas metodi laikā periodā no 2008. gada līdz 2021. gadam, izmantojot sasaldētos un arhivētos asins paraugus.

2. Uzbūvēt filoģenētisko koku un izanalizēt HAV sekvenču savā starpā, izmantojot *National Institute for Public Health and the Environment* (RIVM, Nīderlande) HAVNET datu bāzi.
3. Izpētīt HAV cirkulāciju dažādos gados (laika intervāls vairāk par diviem gadiem) paraugiem no viena klastera.
4. Izvērtēt iespējamās inficēšanas avotus ar HAV.
5. Analizēt laboratoriski apstiprināto diagnozes noteikšanas laiku un noteikt hospitalizācijas dienu skaitu pacientiem ar dažādiem HAV subgenotipiem.

### **Darba hipotēze**

Latvijā cirkulējošie HAV subgenotipu klasteri, kas izraisīja lokālos uzliesmojumus, ieskaitot MSM grupā (vai citās populāciju grupās), ir saistīti ar uzliesmojumiem ES/EEZ valstīs.

### **Darba novitāte**

Latvijā pirmo reizi veikts pētījums par HAV molekulāro epidemioloģiju ar vīrusa sekvenču filoģenētisko analīzi, kura dot iespēju identificēt cirkulējošos HAV subgenotipus, izprast izplatīšanās ceļus un izmeklēt uzliesmojumus.

### **Personīgais ieguldījums**

Darba autore 2017. gada sākumā ieviesa HAV subgenotipēšanas noteikšanu ar sekvenču noteikšanas metodi pēc *Sanger*, kura tiek izmantota HAV subgenotipu noteikšanai sporādiskiem gadījumiem un uzliesmojumu atšifrēšanai, kā arī ir veikusi zinātnisko plānošanu, apkopojusi, analizējusi un apstrādājusi iegūtos datus, tostarp izmantojot statistiskās datu analīzes metodes. Ir sagatavojusi zinātniskās publikācijas. Darba autore ir sarakstījusi šo darbu.

### **Ētiskie aspekti**

Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarācijas ētiskajiem aspektiem, kā arī pētījumam tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja Nr. 4/08.09.2018, Slimību profilakses un kontroles centra Ētikas komitejas atļauja Nr. 6.1.-3/13 20.12.2018, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ētikas komitejas atļauja Nr. ZD/08-06/01-19/210 17.07.2019.

### **Promocijas darba struktūra**

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā un izklāstīts piecās nodaļās: “Literatūras apskats”, “Materiāli un metodes”, “Rezultāti”, “Diskusija” un “Secinājumi”. Darba apjoms ir 90 lappuses, darbā ir 18 tabulas un 24 attēli. Literatūras saraksts sastāv no 144 avotiem.

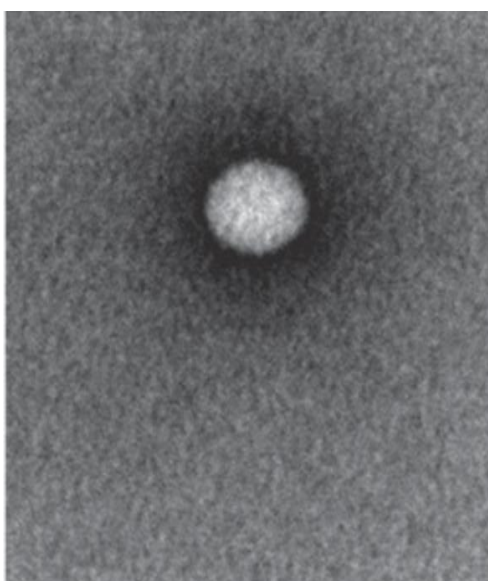
# 1. Literatūras apskats

## 1.1. Virusoloģija

### 1.1.1. A hepatīta vīrusa morfoloģija

HAV ir VHA etioloģiskais izraisītājs (Lemon et al., 2017; Dotzauer, 2008; Vaughan et al., 2014). Vīruss pirmo reizi tika vizualizēts 1973. gadā ar imūno elektronu mikroskopiju (Feinstone et al., 1973; Beard & Lemon, 1999). Pēc desmit gadiem HAV RNS genomam tika veikta atgriezeniskā transkripcija un vīruss molekulāri klonēts (Ticehurst et al., 1983), un 1987. gadā tika publicēts pirmais pilna garuma HAV genoms (Beard & Lemon, 1999). Pirmā HAV genoma secības analīze atklāja, ka vīrusa genoma organizācija bija līdzīga pikornavīrusiem. Pēc tam progress šūnu kultūrā un drošu metožu attīstība, lai inaktivētu vīrusu, ietekmēja drošas un ļoti efektīvas vakcīnas izgatavošanu HAV infekcijas profilaksei (Martin & Lemon, 2006; Dotzauer, 2008).

HAV ir mazs bezapvalka RNS saturošs vīruss, kapsīda diametrs ir aptuveni 27 nm (skatīt 1.1. attēlu) (Costa-Mattioli et al., 2003; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009; Knowles et al., 2012). Kapsīds sastāv no 60 protomēriem (katrs no 80 līdz 97 kDa), kas savienojas, izmantojot pentametriskos starpproduktus. Viens protomērs sastāv no trim virsmas proteīniem 1B, 1C un 1D, kas parasti pazīstami kā vīrusa proteīns 2, 3 un 1 (VP2, VP3 un VP1) (Knowles et al., 2012). Trīs galveno kapsīdu proteīnu (VP1 līdz VP3) N-gala un  $\beta$ -stobra domēns ir būtisks pareizai vīrusa kapsīda konformācijai un stabilitātei (Racaniello, 2007; Knowles et al., 2012).

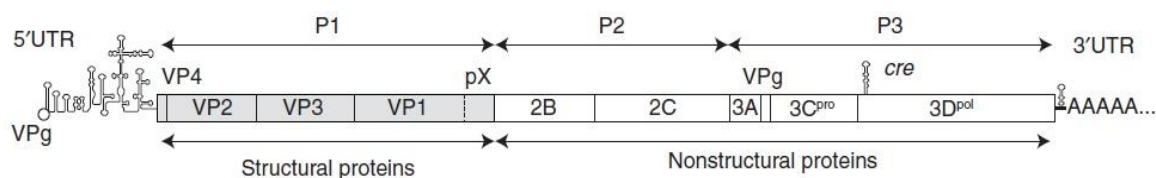


1.1. attēls. **HAV virions** (McKnight & Lemon, 2018)

HAV infekciozām daļiņām ir četri proteīni: VP1, VP2, VP3 un VPg (viriona proteīns, saistīts ar genomu) (Cuthbert, 2001; Dotzauer, 2008; Knowles et al., 2012). Pirmie trīs ir iesaistīti kapsīda sintēzē, bet pēdējais ir neliels proteīns (2,5 kDa), kura funkcija ir RNS sintēzes ierosināšanā (Cuthbert, 2001).

### 1.1.2. Nukleīnskābe un genoma organizācija

HAV ir vienpavediena, pozitīvas polaritātes RNS genoms (ssRNS). Izmērs ir aptuveni 7,5 Kb (Costa-Mattioli et al., 2003; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009; Knowles et al., 2012). RNS molekula sastāv no 5' nekodējoša reģiona (5' NCR), kas ir kovalenti saistīts ar VPg, viena atvērta lasīšanas rāmja (ORF) un 3' nekodējoša reģiona (3' NCR), kas beidzas ar poly (A) asti (skatīt 1.2. attēlu) (Harmon et al., 1992; Costafreda, Bosch, Pinto, 2006; Nainan et al., 2006; Kumar, Das, Jameel, 2010; Knowles et al., 2012).



1.2. attēls. **HAV genoma organizācija** (McKnight & Lemon, 2018)

Nekodējošais reģions 5' NCR ir 5' gala domēns un tiek iesaistīts replikācijā (Nainan et al., 2006; Knowles et al., 2012; Pan et al., 2012). Sakarā ar svarīgām funkcijām, kuras veic reģions, 5' NCR ir visvairāk konservēts HAV genoma reģions. Lai noteiktu HAV klīniskajos un vides paraugos, tika izstrādāts reāla laika atgriezeniskās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcijas (RT PĶR) tests ar praimeriem un zondēm, kas vērstas uz 5' NCR (Costafreda, Bosch, Pinto, 2006). Un otrādi, 3' NCR ir ļoti mainīgs, ar līdz pat 20 % nukleotīdu atšķirību. Neskatoties uz lielo atšķirības pakāpi, 3' NCR var pazemināt HAV RNS sintēzi (Hollinger & Emerson, 2007).

HAV genoma ORF gēnam ir trīs atšķirīgi reģioni: P1, P2 un P3 (McKnight & Lemon, 2018). ORF translācija dod vienu poliproteīnu, kas pēc tam tiek sadalīts strukturālos un nestrukturālos proteīnos ar unikālu proteāzi, ko sauc par 3C<sup>pro</sup>. Nestrukturālie proteīni ir kodēti reģionos P2 un P3, kā arī iesaistīti vīrusa replikācijas ciklā (skatīt 1.2. attēlu) (Nainan et al., 2006; Kumar, Das, Jameel, 2010; Knowles et al., 2012). Strukturālie proteīni no reģiona P1 ir VP1 (33 kDa), VP2 (27 kDa), VP3 (29 kDa) un VP4 (17 aminoskābes) (Kumar, Das, Jameel, 2010). Lai gan VP4 nav nobriedušajā virionā, tam varētu būt svarīga loma HAV morfoģenēzes laikā (Cristina & Costa-Mattioli, 2007; Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Knowles et al., 2012).

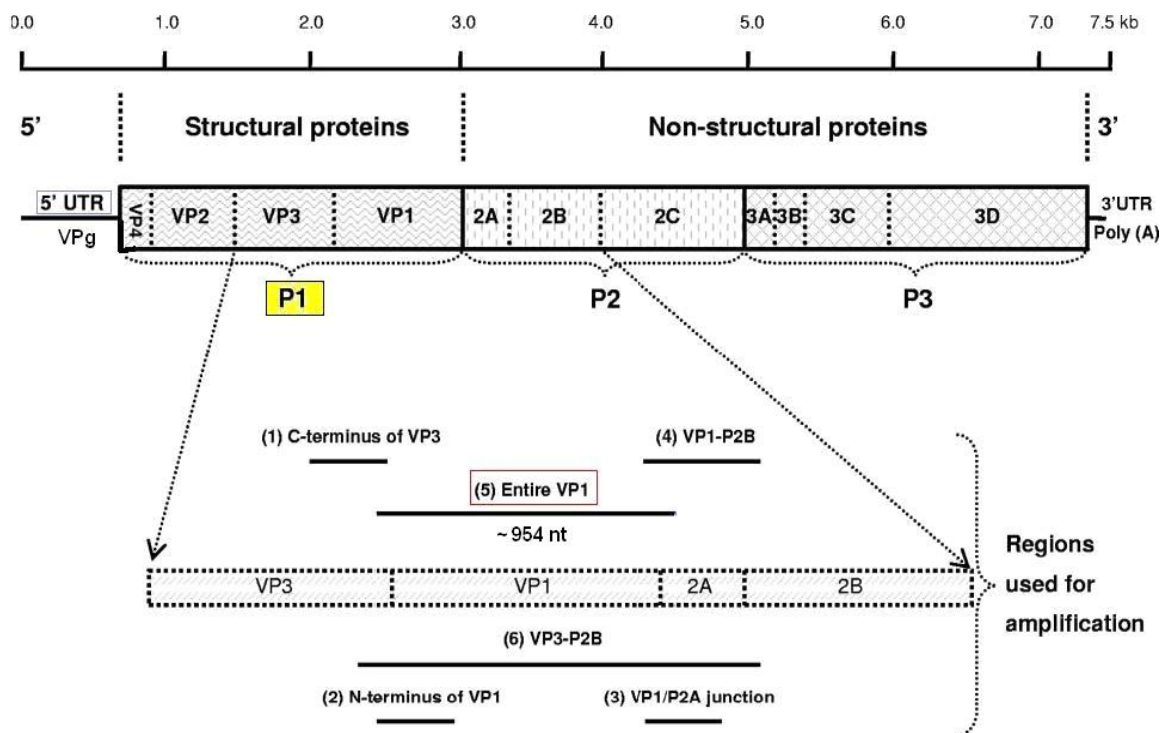
### 1.1.3. A hepatīta vīrusa klasifikācija

HAV ir vienīgais *Picornaviridae* dzimtas *Hepatovirus* ģints pārstāvis (Lemon & Robertson, 1993, Costa-Mattioli et al., 2002; Racaniello, 2007; Spradling, Martin, Feinstone, 2009; Knowles et al., 2012). Termins “pikornavīruss” attiecas uz vīrusiem, kuru izmērs ir mazs (pikometru [ $10^{-12}$  m] diapazonā) un kuriem ir RNS vīrusa genoms (Racaniello, 2007; Knowles et al., 2012).

Vīrusi, kas pieder *Picornaviridae* ģimenei, inficē mugurkaulniekus un ietver svarīgus cilvēku un dzīvnieku patogēnus, piemēram, poliovīrusu (Racaniello, 2007; Tapparel et al., 2013; Knowles et al., 2012). Papildus *Hepatovirus* ģintij ir vēl vienpadsmit ģintis *Picornaviridae* dzimtā: *Enterovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, *Teschovirus*, *Sapelovirus*, *Senekavirus*, *Tremovirus*, *Avihepatovirus* (Racaniello, 2007; Knowles et al., 2012). *Avihepatovirus* ģints ir pēdējā ģints, kas tika pievienota ģimenei, un tā grupē vīrusus, kuri izraisa hepatītu jauniem pīlēniem (Knowles et al., 2012; Li et al., 2013). *Hepatovirus* ģintij ir līdzīgi genoma organizācijas un olbaltumvielu ekspresijas modeļi ar citām *Picornaviridae* dzimtas ģintīm. Tomēr vairākas unikālas īpašības atšķir HAV no citiem pikornavīrusiem:

- 1) ceturtais HAV strukturālais proteīns 1A (VP4) ir ļoti mazs (Knowles et al., 2012);
- 2) HAV ir viens serotips un viena imūndominējoša antigēna vieta (Hollinger & Emerson, 2007);
- 3) nobriedušam HAV virionam var nebūt struktūras, ko citi pikornavīrusi izmanto, lai pievienotos pie šūnu receptoriem (Dotzauer, 2008).

Klasifikācija balstās uz specifiska genoma reģiona nukleotīdu secības analīzi (skatīt 1.3. attēlu) (Nainan et al., 2006; Hollinger & Emerson, 2007). HAV celmu grupa ar  $\geq 85$  % vai  $> 92,5$  % nukleotīdu sekvences identitāti VP1/P2A reģionā tiek klasificēta attiecīgi vienā genotipā vai subgenotipa ietvaros (Lee et al., 2012; Vaughan et al., 2013a).



1.3. attēls. HAV genoma organizācija, kuru izmanto tipēšanai (Nainan et al., 2006)

Dabiski sastopams HAV var inficēt cilvēkus vai primātus. Pamatojoties uz VP1 reģiona (900 nukleotīdi) nukleīnskābju sekvences analīzi, ir definēti seši genotipi ar to subgenotipiem (A un B): I, II un III grupa tiek saistīta ar cilvēkiem; IV, V un VI grupa – ar primātiem (Costa-Mattioli et al., 2002). VP1 reģions tika izvēlēts HAV celmu genotipa noteikšanai, jo tas veicina imūndominējošo antigēnu vietu un ir vairāk diskriminējošs, salīdzinot ar VP1/P2A savienojumu, kas iepriekš tika izmantots genotipēšanai (Costa-Mattioli et al., 2002). Genotipa noteikšanai var izmantot arī reģionus VP1/P2B vai VP1 N-galu. Vienīgā atšķirība starp jauno HAV celmu klasifikāciju un iepriekšējo, pamatojoties uz VP1/P2A savienojumu, ir VII genotipa celms, kas tagad tiek klasificēts kā IIB subgenotips (Costa-Mattioli et al., 2002, 2003; Lu et al., 2004; Ching et al., 2002). Turklāt secību daudzveidība VP1 reģionā nedaudz atšķiras, salīdzinot ar VP1/P2A savienojumu. Līdz ar to, lai raksturotu visu VP1 reģionu, celmiem, kas pieder vienam subgenotipam, jābūt > 88,9 % nukleotīdu sekvences identitātei un > 94,4 % aminoskābju identitātei (Costa-Mattioli et al., 2002). Ģenētiskajai līdzībai starp genotipiem jābūt robežās no 76,5 % līdz 89,4 % nukleotīdu līmenī un 89,5 % līdz 99,3 % aminoskābju līmenī.

HAV celmiem ir atšķirīga ģeogrāfiskā izplatība, kas lielā mērā ietekmē vīrusa epidemioloģiju visā pasaulē (Robertson et al., 1992; Nainan et al., 2006; Vaughan et al., 2013a). Vienā un tajā pašā ģeogrāfiskajā vietā var būt viens vai vairāki genotipi vai subgenotipi. Gadījumā, ja noteiktā reģionā dominē vairāk nekā viens subgenotips, var novērot nevienlīdzīgu dažādu HAV tipu sadalījumu (Vaughan et al., 2013a). Izmeklējot HAV uzliesmojumu



Riodežaneiro, Brazīlijā, tika identificēts gan IA, gan IB subgenotips un IA tika konstatēts tikai seruma paraugos, bet IB bija dažu pacientu siekalu paraugos un ūdens paraugos (Amado et al., 2011). Tas kopā ar citiem ziņojumiem (Villar et al., 2007; Prado et al., 2012; Vaughan et al., 2013a) norāda uz nepieciešamību ņemt paraugus no dažādām vidēm, novērtējot HAV celmu pārsvaru noteiktā reģionā.

Genotips I ir sastopams visā pasaulē, un IA subgenotips ir vairāk izplatīts nekā IB (Robertson et al., 1992; Nainan et al., 2006). IA subgenotips dominē Eiropā, Āzijā, Ziemeļamerikā un Dienvidamerikā (Costa-Mattioli et al., 2003; Nainan et al., 2006; Sulbaran et al., 2010; Vaughan et al., 2013a). Datu par HAV genotipiem, kas cirkulē Āfrikā, ir maz. Pieejamie ziņojumi liecina par I genotipa apriti Āfrikas kontinentā, IA subgenotips konstatēts Nigērijā (Forbi, Esona, Agwale, 2013), Kamerūnā (Forbi et al., 2012) un Tunisijā (Gharbi-Khelifi et al., 2012), un IB subgenotips dominē Dienvidāfrikā (Robertson et al., 1992; Kedda et al., 1995). Izņemot Tunisiju, IB subgenotips dominē Vidusjūras reģionā (Gharbi-Khelifi et al., 2006, 2012) un Tuvajos Austrumos (Normann et al., 2008; Nejati et al., 2012). Ir ierosināts IC subgenotips, bet tas nav apstiprināts. IC subgenotipa celmi konstatēti laika posmā no 2005. līdz 2009. gadam Katalonijā, Spānijā (Perez-Sautu et al., 2011b).

No trim genotipiem, kas izraisa VHA cilvēkiem, II genotips ir vismazāk pārstāvēts pasaulē (Robertson et al., 1992; Nainan et al., 2006; Endo et al., 2007; Vaughan et al., 2013a). HAV celmi, kas pieder II genotipam, ir izolēti Nīderlandē, Francijā un Sjerraleonē (Robertson et al., 1992; Nainan et al., 2006). IIA subgenotips ir endēmisks Beninā (Desbois et al., 2010). Tomēr Benina var būt vienīgā Rietumāfrikas valsts, kurā ir HAV IIA subgenotips, jo Nigērijā un Kamerūnā ir konstatēts tikai IA subgenotips (Forbi et al., 2012; Forbi, Esona, Agwale, 2013; Vaughan et al., 2013a).

Trešais HAV genotips, kas ietver cilvēkus inficējošus celmus, ir III genotips. Šis genotips var ietvert arī pērtiķu HAV celmus, jo IIIA subgenotipa celms tika iegūts no savvaļas pūces pērtiķa Panamā (Robertson et al., 1992; Nainan et al., 2006; Endo et al., 2007). Kopš tā laika visi turpmākie IIIA izolāti bija cilvēku izcelsmes un ir konstatēti daudzās Āzijas un Eiropas valstīs, Madagaskarā un Amerikas Savienotajās Valstīs (Robertson et al., 1992; Nainan et al., 2006; Endo et al., 2007). IIIB subgenotipa celmi ir arī cilvēku izcelsmes, un tie ir saistīti ar A vīrushepatīta gadījumiem Japānā un Dānijā (Endo et al., 2007). Trīs genotipi, kas grupē pērtiķu celmus, ir izolēti tikai no primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, kuri atrasti Filipīnās (IV genotips), Kenijā (V genotips) un Indonēzijā (VI genotips) (Nainan et al., 2006; Cristina & Costa-Mattioli, 2007).

HAV ir antigēniski stabils ar vienu serotipu un diviem biotipiem (Nainan et al., 2006; Knowles et al., 2012; Pinto et al., 2012). Šī iemesla dēļ infekcija ar HAV nodrošina mūža

imunitāti. Attiecībā uz cilvēkiem, kuri iepriekš nav bijuši pakļauti vīrusa iedarbībai, ir vairākas efektīvas vakcīnas, kas ir izstrādātas pēc veiksmīgas HAV pavairošanas šūnu kultūrā (Provost & Hilleman, 1979; Shauval, 2019). Viena serotipa klātbūtne ir viens no svarīgākajiem iemesliem, kāpēc HAV tika izņemts no *Enterovirus* ģints un klasificēts atsevišķā ģintī (Hollinger & Emerson, 2007). Iepriekšējie ziņojumi liecina, ka kopumā 15 % no HAV kapsīdu virsmas atliekām ir kodēti ar retiem kodoniem (Pinto et al., 2012; Vaughan et al., 2013a). Šie retie kodoni ir pakļauti kapsīda virsmai un stratēģiski atrodas netālu no epitopa apgabaliem vai pie tiem. Imūndominējošā vieta un glikoforīna A saistīšanās vieta ir divi no trim galvenajiem epitopiem, kas nosaka HAV kapsīda antigēno struktūru (Pinto et al., 2012; Vaughan et al., 2013a).

Hipotēze par trešā epitopa klātbūtni tika izvirzīta, bet vēl nav apstiprināta (Pinto et al., 2012). Reto kodonu aizstāšana ir negatīvi atlasīta, jo tie atrodas uz kapsīda, kā arī stingri saglabājas struktūras integritātē (Aragones, Bosch, Pinto, 2008; Aragones et al., 2010; Pinto et al., 2012; Vaughan et al., 2013a). Negatīva atlase tiek novērota arī zem specifiska imūna spiediena (Perez-Sautu et al., 2011a), kas varētu izskaidrot viena serotipa klātbūtni un ierobežoto skaitu dabiski sastopamo antigēnu variantu. Antigēni mutanti ir izolēti no daļēji imunizētiem pacientiem. Mutantu genoma reģionu sekvenču analīze uzrādīja aminoskābju aizvietošanu: V72I VP3 un V166G, V171A, Y181S, R189T, A280V un A280E VP1 (Perez-Sautu et al., 2011a; Pinto et al., 2012). Šīs atliekas atrodas imūndominantajā vietā. HAV antigēnu varianti, kuriem ir mutācija imūndominantajā vietā vai glikoforīna A saistīšanās vietā (G217D vai K221E vai K221M VP1), ir mazāk piemēroti nekā savvaļas tipa vīrusiem (Costafreda et al., 2012; Pinto et al., 2012). Iespējams, tāpēc ka konformācijas izmaiņas glikoforīna A saistīšanās vietā var padarīt vīrusu jutīgāku pret asins attīrīšanas mehānismiem (Pinto et al., 2012).

#### **1.1.4. Fizikāli ķīmiskās īpašības un izturība apkārtējā vidē**

HAV blīvums ir  $\sim 1,33 \text{ g cm}^{-3}$  un sedimentācijas koeficients  $\sim 70 \text{ S}$  (tukšs kapsīds) vai  $160 \text{ S}$  (Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009). Kapsīda struktūra un konformācija ļauj vīrusam izdzīvot tādos apstākļos kā skābā pH un paaugstinātā temperatūrā (Hollinger & Emerson, 2007; Knowles et al., 2012). Infekciozitāte tiek saglabāta pH 1,0 divas stundas istabas temperatūrā un tikai daļēji samazinās pēc 10–12 stundu inkubācijas  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā (Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer et al., 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009).

HAV daļiņas var palikt infekciozas dažu dienu laikā un pat mēnešiem dzeramūdenī, jūras ūdenī, notekūdeņos, augsnēs, jūras nogulsnēs, ar krējumu pildītos cepumos un dzīvās austerēs (Hollinger & Emerson, 2007). Tā kā vīrusam nav apvalka, tas ļauj vīrusam izturēt organiskos šķīdinātājus, piemēram, ēteri un hlороformu, kā arī žāvēšanu, mazgāšanas līdzekļus un uzglabāšanu  $+25 \text{ }^\circ\text{C}$  vai  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā. HAV ir vīruss, kas ir stabils zemā pH (pH 1,0)

un augstā temperatūrā līdz 80 °C, kas nodrošina vīrusa cirkulāciju vides avotos gadiem ilgi (Kuodi et al., 2020; Castro et al., 2023).

Tomēr infekciozo HAV daļiņu inaktivācija ir iespējama ar hloru (hlorā koncentrācija no 2,0 līdz 2,5 mg/l 15 minūtes) vai hloru saturošiem savienojumiem, piemēram, nātrija hipohlorītu (3 līdz 10 mg/l +20 °C temperatūrā 5–15 minūtes), autoklāvējot (121 °C 20 minūtes), ar ultravioleto starojumu (1,1 W 0,9 cm dziļumā 1 minūti vai 197 μW/cm<sup>2</sup> 4 minūtes), ar formalīnu (3 % 5 minūtes 25 °C temperatūrā vai 8 % 1 minūti 25 °C temperatūrā) un jodu (3 mg/l 5 minūtes) (Hollinger & Emerson, 2007; Spradling, Martin, Feinstone, 2009).

## **1.2. Akūta A hepatīta gadījumu definīcija**

### **Klīniskie kritēriji**

Jebkura persona, kam pakāpeniski parādās simptomi (piemēram, nogurums, vēdersāpes, apetītes zudums, intermitējošs nelabums un vemšana) UN vismaz viens no šiem simptomiem:

- drudzis,
- dzelte,
- paaugstināti seruma aminotransferāžu līmeņi.

### **Laboratoriskie kritēriji**

Vismaz viens no šādiem trim testiem:

- A hepatīta vīrusa nukleīnskābes noteikšana serumā vai izkārnījumos,
- A hepatīta vīrusa specifisko antivielu veidošanās,
- A hepatīta vīrusa antigēna noteikšana izkārnījumos.

### **Epidemioloģiskie kritēriji**

Vismaz viens no šādiem četriem testiem:

- pārnese no cilvēka uz cilvēku,
- kopīga avota atklāšana,
- kontaminētas pārtikas / dzeramā ūdens atklāšana,
- vides ietekme.

### **Gadījumu klasifikācija**

A. Iespējams, gadījums nav piemērojams.

B. Varbūtīgs gadījums.

Jebkura persona, kas atbilst klīniskajiem kritērijiem un kam ir epidemioloģiska saikne.

C. Apstiprināts gadījums.

Jebkura persona, kas atbilst klīniskajiem un laboratoriskajiem kritērijiem.

*Piezīme.* Ja valsts uzraudzības sistēma klīniskos simptomus neietver, par visiem indivīdiem, kam ir laboratorijas apstiprinājums, jāziņo kā par apstiprinātiem gadījumiem (European Commission, 2018).

### **1.3. A vīrushepatīta klīniskie aspekti**

#### **1.3.1. Patoģenēze**

HAV genoma variācijām un izcelsmei kopā ar faktoriem, piemēram, vecumu, dzimumu, rasi un gēnu histokompatibilitātes lokusu, var būt nozīmīga loma VHA klīniskajā izpausmē (Vaughan et al., 2013a). Pētījumi ar pērtiķiem liecina, ka vīruss ievēro enterohepatiskā cikla replikācijas modeli saimniekorganismā (Cuthbert, 2001; Pinto et al., 2012). Pēc piesārņotu materiālu uzņemšanas HAV nonāk asinsritē caur kuņģi vai zarnām, lai iekļūtu aknās. Vīruss replicējas hepatocītos un izdalās zarnās caur žults ceļiem. Nokļūstot zarnās, vīruss tiek izdalīts ar izkārnījumiem vai arī iekļūst asinsritē un atkārtoto ciklu. Eksperimentālo pētījumu laikā HAV tika konstatēts ne tikai asinīs un izkārnījumos, bet arī siekalās, kas liecina par iespējamu agrīnu replikāciju siekalu dziedzeros (Hollinger & Emerson, 2007). Šis replikācijas modelis šķiet ticams, jo HAV kapsīds var izturēt kuņģa skābo pH līmeni, zarnu proteāžu darbību un mazgāšanas līdzekļu mehānismus (Pinto et al., 2012). Joprojām paliek daudz jautājumu par HAV infekcijas ciklu. Precīzs mehānisms, ar kuru vīruss nonāk asinsritē, kā arī faktori, kas nosaka audu tropismu, joprojām nav zināmi (Hollinger & Emerson, 2007; Pinto et al., 2012).

HAV galvenokārt ir vērsts pret hepatocītiem, bet var inficēt arī tievās zarnas kriptas šūnas un aknu Kupfera šūnas (Hollinger & Emerson, 2007; Knowles et al., 2012; Pinto et al., 2012). HAV replikācijas cikls hepatocītos ir līdzīgs citiem pikornavīrusiem (Racaniello, 2007; Pinto et al., 2012). Infekciozā vīrusa daļiņa mijiedarbojas ar receptoru aknu šūnas virsmā, iespējams, ar HAV šūnu receptoru 1 (HAVCR1) pirms internalizācijas un vīrusa genoma atsegšanas (Spradling, Martin, Feinstone, 2009; Pinto et al., 2012).

Diviem papildu receptoriem, HAVCR2 un asialoglikoproteīna receptoriem, var būt arī nozīme HAV iekļūšanai šūnā (Vaughan et al., 2013a). Citoplazmā mijiedarbība starp ribosomu un iekšējo ribosomu ievades vietas elementu vīrusa RNS 5' NCR ietvaros ierosina RNS genoma translāciju. Sintezēto poliproteīnu apstrādā vīrusa proteāze, lai iegūtu no RNS atkarīgo polimerāzi un citus proteīnus, kas nepieciešami HAV genoma negatīva pavediena kopijas sintēzei.

Genoma negatīvā pavediena kopija tiks izmantota kā veidne pozitīvā pavediena RNS molekulu sintēzei, kuras vai nu tiks pārveidotas vairākos proteīnos, vai izmantotas lielākai RNS sintēzei. Virioni veidojas, kad kapsīdu daļiņas veidojas, saliekot strukturālās olbaltumvielas, kas aptver RNS molekulas kopiju. Vīrusu pēcnācēji tiek izdalīti žultī un pēc tam transportēti uz

tievo zarnu. HAV nav citopātisks, un visi novērotie aknu bojājumi ir saistīti ar saimnieka imūnreakciju, nevis ar vīrusa replikāciju (Dotzauer, 2008; Kumar, Das, Jemeel, 2010). Jaunas šūnas atbrīvošanas mehānisms, zināms kā “membrānas nolaupīšana”, ierosina HAV (Feng et al., 2013; Vaughan et al., 2013a). Vīrusu pēcnācēji var tikt atbrīvoti no saimnieka šūnas apvalka formā. Tādējādi inficētā indivīdā var būt divas HAV populācijas – virioni ar apvalku un bez apvalka. Pirmo populāciju varētu skaidrot ar HAV spēju izbēgt no imūnsistēmas un vairoties līdz augstiem titriem pirms VHA klīniskās fāzes.

### **1.3.2. Klīniskās izpausmes**

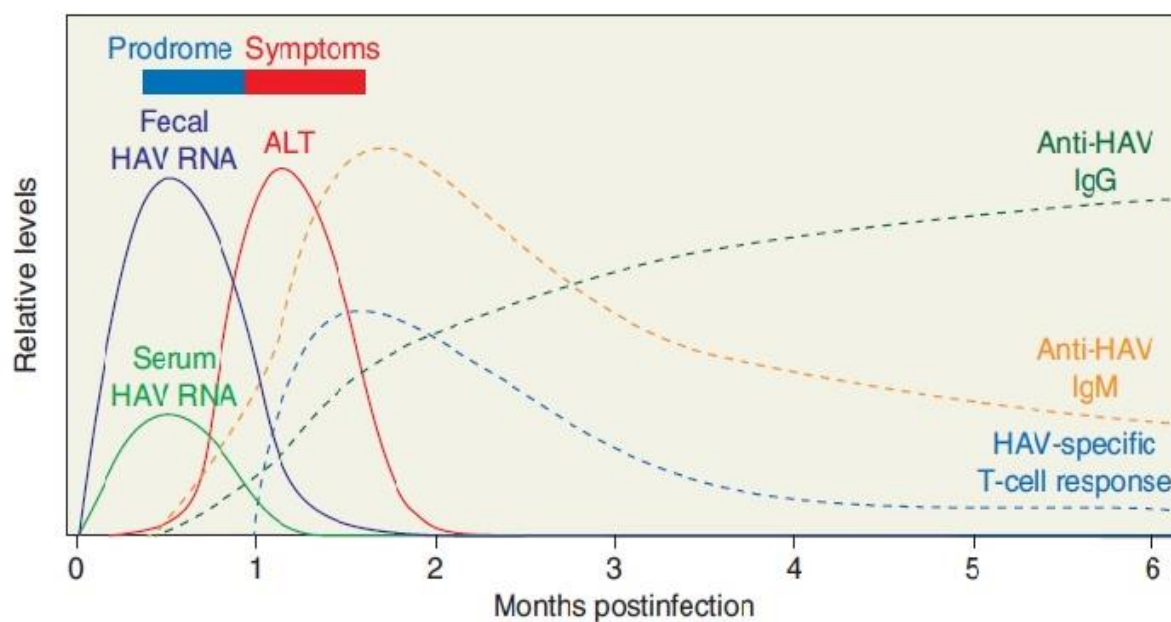
Klīniski VHA tiek definēts kā akūta, pašlimitējoša aknu infekcija (Spradling et al., 2009; Pintó et al., 2010). Infekcijas klīnisko ainu var klasificēt vienā no trim šādām formām: asimptomātiskā vai subklīniskā infekcija, simptomātiskā neikteriskā vai ikteriskā infekcija (Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009). Asimptomātiskā un subklīniskā VHA gadījumā infekciju var diferencēt tikai bioķīmiskajā līmenī. Simptomātiskā VHA gadījumā ikteriskā un neikteriskā infekcija var arī atšķirties atkarībā no tā, vai ir dzelte vai tās nav (Spradling, Martin, Feinstone, 2009). Simptomu smagums ir atkarīgs no indivīda vecuma iedarbības brīdī un no tā, vai ir vai nav hroniskas aknu slimības (Collier & Oxford, 2006; Nainan et al., 2006; Pinto et al., 2010). Bērniem, kas jaunāki par pieciem gadiem, infekcija 70 % gadījumu ir asimptomātiska (Spradling, Martin, Feinstone, 2009), lai gan aptuveni 70 % vecāku bērnu un pieaugušajiem, kas inficēti ar HAV, attīstās simptomātiska ikteriska infekcija (Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009).

### **1.3.3. Simptomātiskais ikteriskais un neikteriskais A vīrushepatīts**

Ir četras simptomātiskā ikteriskā VHA fāzes: inkubācijas periods, prodromālā jeb preikteriskā fāze, ikteriskā fāze un atveseļošanās periods (Castaneda et al., 2021). VHA inkubācijas periods ir no 15 līdz 50 dienām, vidēji apmēram 30 dienas (Beard & Lemon, 1999; Cuthbert, 2001; Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Tang, Shetty, Andrews, 2009; Pinto et al., 2012). Inkubācijas periodā inficētais cilvēks ir asimptomātisks, neskatoties uz aktīvo vīrusa replikāciju aknās (Hollinger & Emerson, 2007). Vīrusi ir atrodami izkārnījumos, serumā un mazākā mērā siekalās (Hollinger & Emerson, 2007; Pinto et al., 2012). HAV izdalīšanās ar izkārnījumiem sasniedz maksimumu aptuveni  $10^{11}$  genoma kopijas/g, tieši pirms simptomu parādīšanās, kad inficētais cilvēks ir ļoti infekciozs (Pinto et al., 2010, 2012) (skatīt 1.4. attēlu).

Vīruss tiek izdalīts ar izkārnījumiem aptuveni trīs nedēļas pēc simptomu parādīšanās (Martin & Lemon, 2006; Pinto et al., 2012). Ir dokumentēta arī ilgstoša HAV izdalīšanās ar

izkārņījumiem līdz 10 nedēļām vai sešiem mēnešiem pēc simptomu parādīšanās, bet galvenokārt inficētiem priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (Beard & Lemon, 1999; Martin & Lemon, 2006; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009). Turklāt inkubācijas periodā rodas augsta virēmija, sasniedzot maksimumu līdz  $10^7$  genoma kopijas/ml serumā, tieši pirms simptomu parādīšanās (skatīt 1.4. attēlu) (Pinto et al., 2012). Atšķirībā no izdalīšanās ar izkārņījumiem virēmija var ilgt vidēji sešas nedēļas pēc simptomu parādīšanās (Bower et al., 2000; Costafreda, Bosch, Pinto, 2006; Pinto et al., 2012). Gadījumiem, kad izdalīšanās ar izkārņījumiem un virēmija sasniedz maksimumu, ir liela epidemioloģiska nozīme.



1.4. attēls. Vīrusa titrs, imunoloģiskās reakcijas atbilde un bioķīmiskās pazīmes HAV infekcijas laikā (Shin & Jeong, 2018)

Prodromālais periods sākas pēkšņi, un to raksturo sāpes vēderā, anoreksija, caureja, nogurums, savārgums, mialģija, slikta dūša un vemšana (Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009; Tang, Shetty, Andrews, 2009; Pinto et al., 2012). Prodromālā fāze ir īsa un var svārstīties no vienas dienas līdz vairāk nekā nedēļai (Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008). Prodromālie simptomi izzūd ikteriskās fāzes sākumā.

Ikterisko fāzi raksturo dzelte, kas ilgst no divām līdz 22 dienām, un tās vidējais ilgums ir trīs nedēļas. Šajā periodā inficēto cilvēku urīns ir tumšā krāsā bilirubinūrijas dēļ, izkārņījumi ir māla krāsā, kā arī ir dzeltenīga āda un sklēras (Beard & Lemon, 1999; Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Tang, Shetty, Andrews, 2009). Kad klīniskie simptomi pazūd, inficētam cilvēkam vēl ir nepieciešamas trīs līdz sešas nedēļas līdz pilnīgai atveseļošanās stadijai. Tomēr nogurums joprojām var saglabāties divus līdz četrus mēnešus (Dotzauer, 2008).

Neikteriskais hepatīts ir viegla hepatīta forma, kurai nav dzeltes. Simptomi ir anoreksija, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un neliels drudzis. Alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartāminotransferāzes (ASAT) līmeņi asins serumā ir paaugstināti. Neikteriskā VHA gadījumā diagnoze tiek veikta daudz retāk, tādējādi veicinot slimības izplatīšanos. Neskaidru simptomu un dzeltes trūkuma dēļ infekcija bieži vien paliek nepamanīta (Yassin et al., 2022).

#### **1.3.4. Imūna atbilde**

HAV infekcijas laikā veidojas trīs antivielu klases – imūnglobulīni A, M un G (IgA, IgM un IgG). Anti-HAV IgM un anti-HAV IgG neitralizēHAV daļiņas (Pinto et al., 2012). Neitralizējošās anti-HAV IgM, kas tika nosakāmas serumā simptomu sākumā, saglabājas no 6 līdz 12 mēnešiem un samazinās, palielinoties anti-HAV IgG līmenim (skatīt 1.4. attēlu). Anti-HAV IgA veidojas simptomu sākumā, un tās ir nosakāmas serumos, izkārnījumos un siekalās, taču precīza to funkcija vēl nav noteikta (Nainan et al., 2006). Neitralizējošā anti-HAV IgG antivielu reakcija notiek pēdējā, un tās nodrošina mūža imunitāti pret turpmāku atkārtotu inficēšanos arHAV, lai gan pēc desmitiem gadu titri var kļūt nenosakāmi (Beard & Lemon, 1999; Pinto et al., 2012).

#### **1.3.5. A vīrushepatīta komplikācijas**

Cilvēkiem, kas inficēti arHAV, var būt ilgstoša infekcijas gaita vai recidīvs vismaz vienu reizi pēc pilnīgas simptomu izzušanas. Dzelte un paaugstināts bilirubīna līmenis serumā var saglabāties līdz 17 nedēļām, izraisot hepatīta formu, kas pazīstama kā holestātiskais VHA, kam raksturīga plaša nieze (Dotzauer, 2008). Recidivējoša vīrushepatīta gadījumā serumā atkal parādās anti-HAV IgM antivielas, infekcija parasti ir vieglāka, salīdzinot ar pirmo epizodi, un vīrusi atkal tiek atklāti izkārnījumos un serumā (Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008). Pacienti ar ilgstošiem vai recidivējošiem infekcijas kursiem jāuzskata par infekcioziem (Cuthbert, 2001).

Reizēm pacientiem ar hronisku aknu slimību akūts VHA var izraisīt fulminantu hepatītu. Fulminantajam VHA ir raksturīgs straujš aknu mazspējas sākums un, iespējams, koma. Šis hepatīta veids galvenokārt rodas pacientiem, kas vecāki par 50 gadiem, un pastāv 30–60 % pilnīgas atveseļošanās iespēja, lai gan dažos gadījumos var būt nepieciešama aknu transplantācija (Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009).

#### 1.4. Laboratoriskā diagnostika

Kopā ar klīnisko simptomu parādīšanos var novērot dažādu bioķīmisko rādītāju izmaiņas. Slimības sākumā vislielākā mērā pieaug ALAT aktivitāte (skatīt 1.4. attēlu), kas korelē arī ar slimības smagumu. Vēlāk un ne tik lielā mērā pieaug ASAT aktivitāte. Ir raksturīgs kopējā bilirubīna koncentrācijas un sārmainās fosfatāzes aktivitātes pieaugums, kas arī korelē ar slimības klīniskajām izpausmēm (Beard & Lemon, 1999; Hollinger & Emerson, 2007; Dotzauer, 2008; Spradling, Martin, Feinstone, 2009).

Tomēr, ņemot vērā bioķīmisko rādītāju nozīmes nespecifiskumu, VHA diagnostika balstās uz specifiskām diagnostikas metodēm. Tas palīdz VHA atšķirt no citiem vīrusu hepatīta veidiem.

HAV infekcijas diagnostikas “zelta standarts” ir IgM klases antivielas pret HAV (anti-HAV IgM) noteikšana serumā (Costa dos Santos et al., 2021) ar imūnķīmiskiem testiem, kā arī diagnostikai var izmantot HAV Ag noteikšanu izkārņījumos. Radioimūnas analīzes, enzīmu imūntesti, imūnblotēšana un punktveida imūnzelta filtrēšana ir dažas no metodēm, ko izmanto, lai noteiktu anti-HAV IgM (Nainan et al., 2006).

HAV var izolēt no klīniskiem paraugiem, izmantojot šūnu kultūru. Tomēr HAV pavairošana *in vitro* ir darbietilpīgs process, kas ne vienmēr dod pozitīvu rezultātu, jo savvaļas tipa HAV slikti aug šūnu kultūrā un reti rada citopatoloģisko efektu. Pēc četrām līdz astoņām nedēļām kultivēšanas HAV antigēnu var noteikt ar imunoloģiskām pārbaudēm, piemēram, fluorescējošā fokusa testiem vai *in situ* hibridizāciju, radioimūnām analīzēm, enzīmu imūntestiem, radio imūnfokusa testiem vai ar molekulārām metodēm, piemēram, RT-PĶR (Nainan et al., 2006). Šo iemeslu dēļ HAV izolēšana ar šūnu kultūru reti tiek izmantota diagnostikas nolūkos.

HAV RNS noteikšana serumos un izkārņījumos ir alternatīva metode VHA diagnostikai (Hollinger & Emerson, 2007). HAV infekcijas diagnostikai ir ierosināti alternatīvi paraugi, piemēram, siekalas (Oba et al., 2000; Amado et al., 2008, 2011).

HAV var noteikt, izmantojot serotipēšanu vai nukleotīdu sekvences analīzi specifiskam genomam (Costa-Mattioli et al., 2002; Nainan et al., 2006; Vaughan et al., 2013b), lai noteiktu ģenētisko radniecību starp atklātajiem celmiem (Hollinger & Emerson, 2007) un, iespējams, izsekotu uzliesmojuma izcelsmi (Pinto et al., 2010). Vīrusu ģenētiskās analīzes tika izmantotas, lai izmeklētu HAV uzliesmojumus, kas tika saistīti ar zaļajiem sīpoliem (Wheeler et al., 2005), salātiem, daļēji kaltētiem tomātiem (Gallot et al., 2011; Donnan et al., 2012), saldētām ogām (Lassen et al., 2013) un neapstrādātām austerēm (Bialek et al., 2007; Shieh et al., 2007), kā arī starp MSM un INL personām (Ndumbi et al., 2018; ECDC, 2018).



## 1.5. Epidemioloģija

### 1.5.1. Globālā epidemioloģija

VHA pārsvarā tiek iegūts tiešā kontaktā ar inficētu personu (Nainan et al., 2006; Rodriguez-Lazaro et al., 2012; Pinto, et al., 2010, 2012). Epidemioloģiskie pētījumi ir identificējuši un definējuši atšķirīgus slimības modeļus visā pasaulē, kas saistīti ar ciešo saikni starp HAV infekcijas risku un sociālekonomiskajiem rādītājiem, no vecuma atkarīgo slimības klīnisko izpausmi un mūža imunitāti. HAV infekcija plašāk izplatās zemākās sociālekonomiskajās kopienās, piemēram, mazāk attīstītās valstīs un dažos jaunattīstības valstu reģionos. Šajos apgabalos dominē tādi apstākļi kā slikts sanitārais līmenis, māsaimniecību drūzmēšanās un nepietiekama ūdens apgāde. Šie dzīves apstākļi veicina HAV infekcijas izplatīšanos maziem bērniem, kas dzīvo šajās teritorijās, un gandrīz visi pieaugušie ir imūni pret šo slimību (Jacobsen & Wiersma, 2010; Franco et al., 2012).

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem augsti endēmiskās teritorijas ietver lielāko daļu no Āfrikas, Āzijas un Centrālamerikas un Dienvidamerikas. Turpretim HAV ir zems vai mērens endēmisks rūpnieciski attīstītajās valstīs, kur sanitārie apstākļi ir salīdzinoši labi. Tā rezultātā lielākā daļa pieaugušo, kuri bērnībā nav inficējušies, ir uzņēmīgi pret infekciju, izraisot HAV uzliesmojumus (Pinto et al., 2010). VHA zemas endemitātes apgabali ir Ziemeļamerika, Rietumeiropa, Austrālija un Japāna (Jacobsen & Wiersma, 2010; Franco et al., 2012). Tomēr arī šajos apgabalos joprojām var reģistrēt HAV gadījumus, īpaši noteiktām pieaugušo riska grupām, proti, starptautiskiem ceļotājiem uz endēmiskiem reģioniem, intravenozo narkotiku lietotājiem un vīriešiem ar homoseksuālu uzvedību (Nainan et al., 2006; Stene-Johansen et al., 2007; Tortajada et al., 2009, 2012). Reģistrēto gadījumu skaitu palielina sporādiski pārtikas vai ūdens izraisīti uzliesmojumi (Dotzauer, 2008; Franco et al., 2012). Augsta riska grupās ietilpst arī vecāka gadagājuma cilvēki, cilvēki ar novājinātu imunitāti, piemēram, HIV inficētās personas, medicīnas personāls, it īpaši, kas strādā jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļās, bērni, kas apmeklē dienas aprūpes centrus, viņu ģimenes un šajos centros strādājošie darbinieki (Beard & Lemon, 1999; Cuthbert, 2001; Dotzauer, 2008).

Teritorijās ar uzlabotu sanitārijas līmeni un piekļuvi tīram ūdenim tiek novērota epidemioloģiskā pāreja no vidējas uz zemu izplatību, kā rezultātā samazinās vecāku bērnu un pieaugušo uzņēmība pret infekcijām (Jacobsen & Wiersma, 2010). Reģionos, piemēram, Vidusjūras baseinā, kur ir reģistrētas epidemioloģiskās izmaiņas, var būt pieaugošs slogs no inficēšanās ar HAV. Pieaugošais simptomātisko gadījumu skaits var ietekmēt skartās vietas attīstību. Simptomātiskās fāzes laikā inficētā persona nevar strādāt, doties uz izglītības iestādēm vai piedalīties sabiedriskās aktivitātēs, lai novērstu iespējamu infekcijas pārnesanu no cilvēka uz cilvēku. Personiskā līmenī tas varētu dārgi izmaksāt inficētajiem cilvēkiem un viņu

ģimenēm. Valsts līmenī simptomātisko VHA gadījumu skaita pieaugums varētu nopietni ietekmēt ekonomiku, īpaši tirdzniecības un tūrisma nozarēs, vai produktivitātes samazināšanos kopumā (Jacobsen & Wiersma, 2010). VHA ir hiperendēmisks Dienvidāfrikā ar raksturīgām iezīmēm gan jaunattīstības, gan rūpnieciski attīstītajām valstīm. Tomēr, ņemot vērā pašreizējās urbanizācijas tendences, var sagaidīt izmaiņas Dienvidāfrikas iedzīvotāju epidēmiskajā ievainojamībā (Venter, 2004).

HAV kapsīda fizikālās īpašības ļauj pietiekami ilgi izdzīvot ārpus saimnieka, lai nodrošinātu kopīgu transmisijas avotu. HAV uzliesmojumi piesārņotas pārtikas un ūdens avotu dēļ ir labi dokumentēti (Nainan et al., 2006; Rodriguez-Lazaro et al., 2012; Pinto, et al., 2010, 2012). HAV pārnešana ar asinīm ir iespējams, bet retāk sastopams infekcijas cēlonis (Kedda et al., 1995; Bower et al., 2000; Pinto & Saiz, 2007; Vaughan et al., 2013a). Tika ziņots par VHA gadījumiem jaundzimušajiem un pieaugušajiem pēc asins pārļiešanas, kā arī pacientiem ar hemofiliju, kuri saņēma inficētu VIII faktora koncentrātu (Beard & Lemon, 1999; Bower et al., 2000; Cuthbert, 2001). Tā kā HAV trūkst apvalka, HAV var izdzīvot pēc šķīdinātāja-deterģenta metodes, ko izmanto vīrusu inaktivēšanai VIII faktora koncentrātu sagatavošanas laikā (Cuthbert, 2001; Spradling, Martin, Feinstone, 2009).

## **1.5.2. Pārtikas un ūdens nozīme A hepatīta vīrusa pārnēsāšanā**

### **Ūdens avoti**

HAV uzliesmojumu, kas tiek pārnēsāti ar ūdeni, ir maz, taču ūdens var būt galvenais vīrusa pārnešanas veids (Nainan et al., 2006; Bosch et al., 2011; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Indijas Pendžabas Malvas reģionā hepatīta uzliesmojuma epidemioloģiskā izmeklēšana atklāja, ka uzliesmojumu izraisīja HAV un HEV dzeramā ūdens fekāliju piesārņojuma rezultātā (Arora et al., 2013). Inficēts cilvēks izdala aptuveni  $10^{11}$  HAV daļiņu uz vienu fekāliju gramu (Pinto et al., 2010). Šis vīrusu daļiņas ne vienmēr tiek efektīvi inaktivētas ar pašreizējām notekūdeņu attīrīšanas metodēm (Vantarakis & Papapetropoulou, 1999; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Līdz ar to ļoti izturīgais vīruss varētu nonākt vidē no attīrītiem un neattīrītiem notekūdeņiem un piesārņot dažādas ūdenstilpes, piemēram, virszemes ūdeņus un gruntsūdeņus. Vīruss var izdzīvot ilgu laiku ūdens vidē. Tas var radīt nopietnus draudus veselībai, jo vismaz 10 infekciozu HAV daļiņu uzņemšana var izraisīt slimību (Rodriguez-Lazaro et al., 2012). HAV var saglabāties līdz 60 dienām krāna ūdenī, vismaz 42 dienas upes ūdenī, vairāk nekā 56 dienas gruntsūdeņos un, maksimāli, 92 dienas jūras ūdenī (La Rosa et al., 2012; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Turklāt HAV var būt dūņās un radīt piesārņojuma risku, īpaši, ja tos izmanto kā kūtsmēslus (Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Ir ziņots par HAV piesārņojumu notekūdeņos (attīrītos vai neapstrādātos), virszemes ūdeņos un dzeramajos ūdeņos (La Rosa et al., 2012), kā arī par uzliesmojumiem, kas

saistīti ar akām (La Rosa et al., 2012), ar atpūtu (ezeri, baseins, termālais baseins/spa) (Sinclair et al., 2009) un ar dzeramo ūdeni (Craun et al., 2010).

Daudzu valstu pašvaldības virszemes ūdeņus izmanto kā avota ūdeņus ūdens attīrīšanas iekārtām (Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Cilvēku patēriņam paredzēto virszemes ūdeņu attīrīšanas vispārējā shēma sastāv no sedimentācijas, filtrēšanas un/vai dezinfekcijas. Dezinfekcija, izmantojot brīvā atlikuma hlora koncentrāciju no 2,0 līdz 2,5 mg/l 15 minūtes, var inaktivēt HAV daļiņas ūdenī (Hollinger & Emerson, 2007). Tomēr avota ūdens kvalitātei ir liela ietekme uz saražotā dzeramā ūdens drošību (Lodder et al., 2010; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Vīrusu daudzums avota ūdenī var ietekmēt dzeramā ūdens procesu efektivitāti.

### **Pārtikas avoti**

Visā pasaulē tiek ziņots par vīrusu slimībām, kas saistītas ar pārtiku, un HAV ir viens no galvenajiem vīrusu infekciju izraisītājiem (Koopmans & Duizer, 2004; Bosch et al., 2001; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Piemēram, laika posmā no 2000. līdz 2008. gadam ASV tika ziņots par 3576 A hepatīta gadījumiem, kas saistīti ar pārtiku (Scallan et al., 2011). Pārtikas tirgus globalizācija un izmaiņas pārtikas patēriņa paradumos ir izraisījušas pārtikas izraisītu vīrusu slimību, īpaši A vīrushepatīta, sastopamības pieaugumu (Berger et al., 2010; Rodriguez-Lazaro et al., 2012).

Svaigi produkti var būt piesārņoti dažādos punktos visā ražošanas ķēdē (Fiore, 2004; Berger et al., 2010; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Pirms ražas novākšanas produkciju var piesārņot tieši, apūdeņojot ar ūdeni, kas piesārņots ar izkārnījumiem, kuri satur HAV. Pārtikas produkti var tikt pakļauti arī pēc ražas novākšanas, ja mazgāšanai tiek izmantots piesārņots ūdens. Piesārņota ūdens izmantošana, lai sajauktu lauksaimniecības ķimikālijas, vai neatbilstošas sanitārās telpas pārtikas apstrādātājiem ražas novākšanas vietā, tirdzniecības vietās vai sagatavošanas iekārtās arī rada vīrusa izplatīšanās risku (Fiore, 2004; Sun, Laird, Shieh, 2012). Arvien vairāk tiek atzīta inficētas pārtikas apstrādātāju un piesārņotas pārtikas virsmas sagatavošanas nozīme HAV pārnēsāšanā (Deboosere et al., 2012). HAV var izdzīvot uz cilvēka rokām vismaz četras stundas.

Pārtikas produkti, kas ir minimāli apstrādāti, piemēram, vēžveidīgie, svaigi produkti un mīkstie augļi, ir svarīgi HAV pārnesanas līdzekļi (Cuthbert, 2001; Wheeler et al., 2005; Croci et al., 2008; Pinto et al., 2010). Piesārņotā ūdenī audzēti vēžveidīgie var koncentrēt vīrusu un nodot to patērētājam. Līdz šim lielākais reģistrētais A hepatīta uzliesmojums bija saistīts ar notekūdeņiem piesārņotu gliemeņu patēriņu, un aptuveni 300 000 cilvēku saslima (Halliday et al., 1991; Nainan et al., 2006; Pinto, Costafreda, Bosch, 2009). HAV var izdzīvot uz svaigu produktu virsmas ilgu laiku un palikt infekciozs normālos komerciālās

un mājstaimniecības uzglabāšanas apstākļos (Crocì et al., 2002; Rodriguez-Lazaro et al., 2012). Vīruss var izdzīvot vismaz piecas dienas uz salātu lapu virsmas (Bidawid, Farber, Sattar, 2001; Crocì et al., 2002) un uz zaļajiem sīpoliem (Sun, Laird, Shieh, 2012) un ne ilgāk kā četras dienas burkānos (Crocì et al., 2002). Tika konstatēts, ka piesārņotu salātu lapu un burkānu mazgāšana nav efektīva visu HAV daļiņu noņemšanā (Crocì et al., 2008). Pārtikas izraisīti VHA uzliesmojumi ir saistīti ar inficētiem salātiem un zaļajiem sīpoliem (Dentinger et al., 2001; Wheeler et al., 2005). Piesārņoti daļēji kaltēti tomāti (Gallot et al., 2011; Donnan et al., 2012), saldētas ogas (Lassen et al., 2013) un neapstrādātas austeres (Bialek et al., 2007) izraisīja daudzvalstu VHA uzliesmojumu, kur viena piesārņota partija tika izplatīta ģeogrāfiski atšķirīgos reģionos un patērētāji inficējās. Pārtikas produktu dezinfekcijai ir dažādi biocīdi, taču HAV kapsīda īpašību dēļ bieži vien ir jāizmanto devas, kas ir lielākas par ražotāja ieteiktajām, un tas var ietekmēt patērētāju veselību (Deboosere et al., 2012). Tādējādi pārtikas produktu inficēšanās ar HAV novēršanu varētu būt laba pieeja, lai samazinātu VHA uzliesmojumus, kas saistīti ar pārtiku.

### **1.5.3. Molekulārā epidemioloģija**

Molekulārā epidemioloģija ir epidemioloģijas nozare, kas koncentrējas uz molekulārās bioloģijas metožu izmantošanu, lai pētītu slimību izplatību un noteicētu faktoros populācijās. Tas apvieno tradicionālās epidemioloģiskās metodes ar molekulārās bioloģijas instrumentiem, lai izpētītu ģenētiskos un vides faktoros, kas veicina slimību rašanos un izplatīšanos.

Molekulārās epidemioloģijas jomā pētnieki analizē ģenētisko materiālu, piemēram, DNS vai RNS, lai izprastu slimību molekulāro pamatu. Pētot ģenētiskās variācijas un mutācijas, pētnieki var identificēt riska faktoros, izsekot infekcijas izraisītāju pārnesanu un izstrādāt mērķtiecīgos pasākumus slimību profilaksei un kontrolei.

Molekulārā epidemioloģija ir patogēnu ģenētisko variāciju un evolūcijas izpēte, lai izprastu to pārnesanas dinamiku un izplatību (Honardoost, Rajabpour, Vakili, 2018).

HAV molekulārā epidemioloģija galvenokārt koncentrējas uz diviem aspektiem – genotipēšanu un filoģenētisko analīzi:

1. Genotipēšana – HAV var iedalīt septiņos genotipos (genotips I līdz VII), pamatojoties uz ģenētiskajām atšķirībām vīrusa genomā, katrs genotips ir sadalīts subgenotipos; genotipēšanu parasti veic, sekvencējot vīrusa genoma reģionu, tas ļauj pētniekiem noteikt vīrusa genotipu un subgenotipu noteiktā populācijā vai uzliesmojumā (Lee et al., 2022).
2. Filoģenētiskā analīze – salīdzinot dažādu HAV celmu ģenētiskās sekvenses, zinātnieki var izveidot filoģenētiskos kokos, lai izprastu vīrusa evolūcijas attiecības

un ģeogrāfisko izplatību; filoģenētiskā analīze palīdz izsekot avotus uzliesmojumos, identificēt transmisijas un uzraudzīt dažādu HAV genotipu globālo izplatību (Pellegrinelli et al., 2019).

Pētījumi par HAV molekulāro epidemioloģiju ir atklājuši vairākus svarīgus aspektus:

1. Globālā izplatība – dažādos pasaules reģionos dominē dažādi HAV genotipi, piemēram, I genotips ir visizplatītākais visā pasaulē un subgenotips IA ir biežāk sastopams nekā IB; subgenotipi IA un IB visbiežāk sastopami Ziemeļamerikā un Dienvidamerikā, Eiropā, Ķīnā un Japānā; II genotips parasti sastopams Āfrikā; III genotips Āzijā un Eiropā. Tomēr pieaugošās ceļošanas un globalizācijas dēļ jebkurā reģionā var atrast vairākus genotipus (Holmberg, 2012).
2. Uzliesmojumu izmeklēšana – molekulārā epidemioloģija ir bijusi izšķiroša HAV uzliesmojumu izmeklēšanā; salīdzinot HAV celmu ģenētiskās sekvences no uzliesmojuma gadījumiem, pētnieki var identificēt saistītos celmus un izsekot uzliesmojuma avotu, piemēram, piesārņotu pārtiku vai ūdeni.
3. Ilgtermiņa tendences – molekulārie pētījumi ir parādījuši, ka laika gaitā mainās HAV epidemioloģija, piemēram, daudzās attīstītajās valstīs ir notikusi pāreja no pārsvarā I genotipa celmiem uz subgenotipa IA celmiem, iespējams, uzlabotas sanitārijas un higiēnas prakses dēļ (Franco et al., 2012).
4. Vakcīnas ietekme – uzraugot izmaiņas cirkulējošajos celmos, pētnieki var novērtēt vakcīnas efektivitāti un identificēt potenciālās mutācijas (Nelson et al., 2020).

Kopumā molekulārā epidemioloģija ir sniegusi vērtīgu ieskatu HAV ģenētiskajā daudzveidībā, pārnesšanas modeļos un globālajā izplatībā. Šie atklājumi veicina sabiedrības veselības centienus slimību uzraudzībā, uzliesmojumu kontrolē un profilakses pasākumu izstrādē.

## **1.6. A vīrushepatīta profilakse un kontrole**

2010. gadā PVO pieņēma rezolūcijas, kas palīdzētu kontrolēt un novērst vīrusu hepatītu pasaulē kopumā un īpaši Āfrikā. Viens no pirmajiem soļiem bija palielināt informētību, atzīmējot Pasaules hepatīta dienu 28. jūlijā. Tāpat tika saprasts, ka inficēšanos ar HAV var novērst, izmantojot pieejamās vakcīnas atbilstoši atrašanās vietai epidemioloģijā vai vienkārši izglītojot sabiedrību un uzlabojot dzīves apstākļus (Lavanchy, 2012; Mihigo et al., 2013).

Pieklūve drošam dzeramajam ūdenim un pareiza notekūdeņu novadīšana, kā arī sabiedrības izglītošana par labu higiēnas praksei, piemēram, rūpīga un regulāra roku mazgāšana, var samazināt HAV izplatību, ja nav vakcinācijas programmas (Lavanchy,

2012). Dzīves līmeņa uzlabošanai bija liela ietekme uz inficēšanās līmeņa samazināšanos attīstītajās valstīs, kā arī reģionos, kur tika fiksētas epidemioloģiskās pārmaiņas (Franco et al., 2012).

VHA ir ar vakcīnu novēršama slimība (Mazjānis un Tirāns, 2006; Fitzsimons et al., 2010; Jacobsen & Wiersma, 2010). Visā pasaulē tiek izmantotas divu veidu monovalentās HAV vakcīnas, proti, inaktivētās HAV vakcīnas un dzīvās novājinātās vakcīnas. Pirmo veidu lieto lielākajā daļā valstu un ievada divās devās ar 6–36 mēnešu intervālu. Otrā veida vakcīna (viena deva) tiek ražota un galvenokārt izmantota Ķīnā un dažkārt arī Indijā (Shauval, 2019; Lavanchy, 2012; Xu & Wang, 2014). Licencētās vakcīnas ir ļoti imunogēnas un drošas lietošanā. Šīs vakcīnas novērš inficēšanos ar HAV vismaz 15–30 gadus ar lielu mūža imunitātes iespējamību, ja ir pabeigta divu devu vakcinācijas shēma. Tomēr līdz šim nav veikti ilgtermiņa pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumi, lai noteiktu, vai tas tā ir, vai ir nepieciešams imūnsistēmas pastiprinātājs un pēc kāda laika perioda (Vandamme et al., 2003; Bovier et al., 2010; Lavanchy, 2012). Vakcīnas pret HAV var ievadīt arī kombinācijā ar citām vakcīnām, piemēram, B hepatīta vai vēdertīfa vakcīnām (Jong, 2007; Shauval, 2019; Lavanchy, 2012).

Imunizācijas programmas pret HAV infekciju nav universālas. Pēc PVO domām, epidemioloģiskie dati par reģionu, kurā tiek apsvērta vakcinācija, ir nepieciešami, lai novērtētu dažādu profilakses stratēģiju izmaksu – ieguvumu un ilgtspējību (WHO, 2011; Lavanchy, 2012). Augsti endēmiskajos reģionos lielākā daļa iedzīvotāju ir imūna pret HAV pēc asimptomātiskas infekcijas, tāpēc vakcinācija nav ieteicama (Jong, 2007; Fitzsimons et al., 2010; Jacobsen & Wiersma, 2010; Franco et al., 2012). Reģioniem ar zemu endēmisku imunizācijas programmu jābūt vēršamiem uz augsta riska iedzīvotāju grupām, piemēram, ceļotājiem uz augsti endēmisku reģionu, injicējamo narkotiku lietotājiem, pacientiem ar hronisku aknu slimību vai asinsreces traucējumiem, kuri saņem no asinīm iegūtus produktus, personām ar novājinātu imūnsistēmu (HIV/AIDS pacientiem), vīriešiem ar homoseksuālu uzvedību, neapstrādātu notekūdeņu darbiniekiem un personām, kas strādā dienas aprūpes centros vai ar primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, aprūpētājiem (Jong, 2007; Fitzsimons et al., 2010; Jacobsen & Wiersma, 2010; Shauval, 2019). Vakcinācijas shēmas jāpabeidz augsta riska iedzīvotāju grupām, jo īpaši cilvēkiem ar novājinātu imunitāti. Tā kā viņiem ir pavājināta imūnsistēma, viņiem nav pietiekami daudz imunitātes pret HAV (Perez-Sautu, 2011a; Pinto et al., 2012). Valstīs ar vidēju HAV endemitāti ir jāapsver vispārēja bērnu vakcinācija pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem, kuriem ir liela varbūtība saslimt ar smagu A vīrushepatīta formu (Fitzsimons et al., 2010; Jacobsen & Wiersma, 2010).

Vakcīnas ir izstrādātas un ieteicamas pirmsekspozīcijas profilaksei (Jong, 2007). Vakcīnas var ievadīt arī pēcekspozīcijas profilaksei, taču tās jālieto kopā ar apvienotu intramuskulāru imūnglobulīnu ilgstošai aizsardzībai (Jong, 2007; Lavanchy, 2012). Apvienotais imūnglobulīns nodrošina pasīvu imunitāti, un to var izmantot profilaksei pirms vai pēc iedarbības. Pēcekspozīcijas profilakses gadījumā imūnglobulīns jāievada 14 dienu laikā pēc iedarbības. Imūnglobulīns šajā gadījumā nevar novērst HAV infekciju iedarbības ilgumu līdz četrām nedēļām, bet var samazināt slimības smagumu augsta riska kontaktos (Jong, 2007).

## **2. Materiāli un metodes**

### **2.1. Pētījumā iesaistītie pacienti**

Pētījums “Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa raksturojums Latvijā” tika uzsākts 2018. gadā Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas dienesta Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijā, Nacionālajā mikrobioloģijas references laboratorijā (RAKUS LIC NMRL). Tika analizēti 295 pozitīvi IgM klases antivielas pret HAV pacientu paraugi laika periodā no 2008. līdz 2021. gadam.

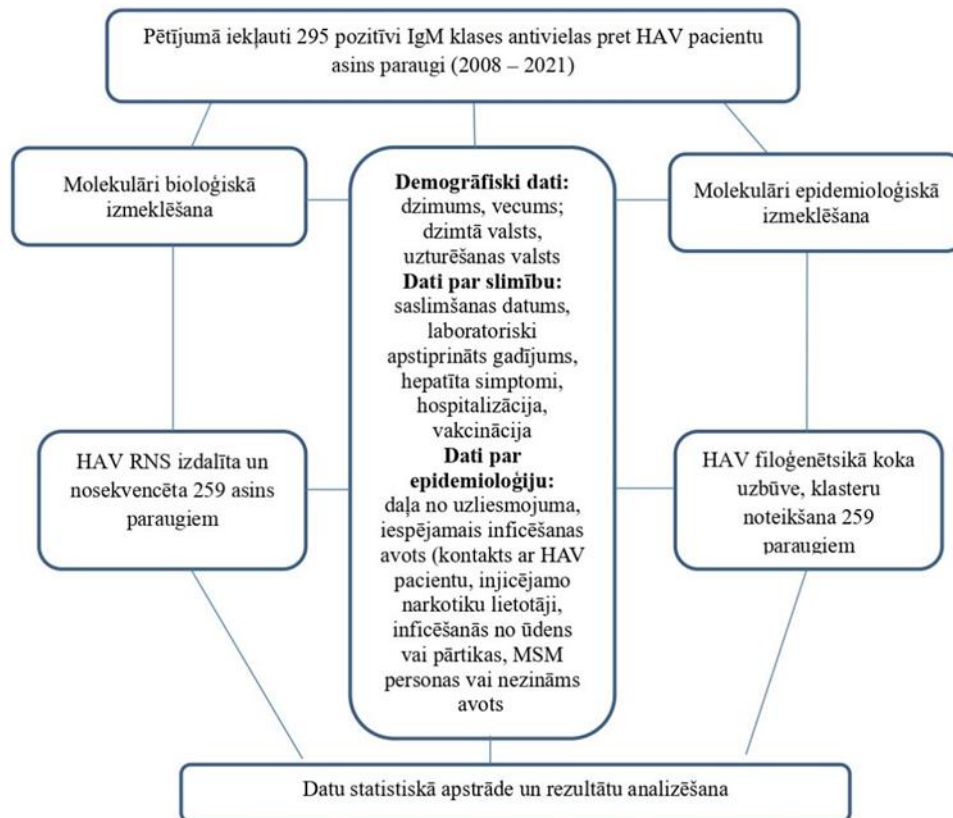
Pētījumā tika veikta HAV molekulāri bioloģiskā izmeklēšana no 295 asins paraugiem, kuri iepriekš bija pozitīvi uz IgM klases antivielām pret HAV, izmantojot imūnķīmiskās metodes. Asins paraugi tika ņemti no pacientiem ar aizdomām par VHA diagnozes noteikšanai. Pozitīvie asins paraugi testēti un uzglabāti temperatūrā  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  RAKUS LIC NMRL. 259 asins paraugu izdalītajās nukleīnskābēs tika noteiktas HAV nukleotīdu secības tālākai vīrusa subgenotipa noteikšanai un nukleotīdu secības salīdzināšanai savā starpā.

Pētījumā tika veikta 259 HAV paraugu sekvenču molekulāri epidemioloģiskā izmeklēšana. Pēc iegūtām sekvencēm un filoģenētiskā koka uzbūves tika analizēta homoloģija un piederība dažādiem izdalītiem HAV klasteriem no citām valstīm vai/un no vietējiem gadījumiem. Pētījuma uzbūvi skatīt 2.1. attēlā.

### **2.2. Pētījuma dizains**

Pētījums “Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa raksturojums Latvijā” ir kvalitatīvs pētījums. Tas tika veikts RAKUS LIC NMRL sadarbībā ar Slimību profilakses un kontroles centru (SPKC) laikā posmā no 2018. līdz 2021. gadam. Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes, RAKUS un SPKC Ētikas komitejas atļauja.





2.1. attēls. Pētījuma uzbūve

### 2.3. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

**Iekļaušanas kritērijs** – pētījumā iekļauti 295 pozitīvi IgM klases antivielas pret HAV pacientu paraugi. Molekulāri bioloģiskai un molekulāri epidemioloģiskai analizēšanai par derīgiem atzīti 259 paraugi, kuriem izdalīta HAV RNS, kas kalpoja kā iekļaušanas kritērijs.

**Izslēgšanas kritērijs** – 36 paraugi, kuriem nav izdalīta HAV RNS, kalpoja kā izslēgšanas kritērijs, jo tālākā subgenotipēšana un analizēšana pēc filoģenētiskā koka uzbūves nebija iespējama.

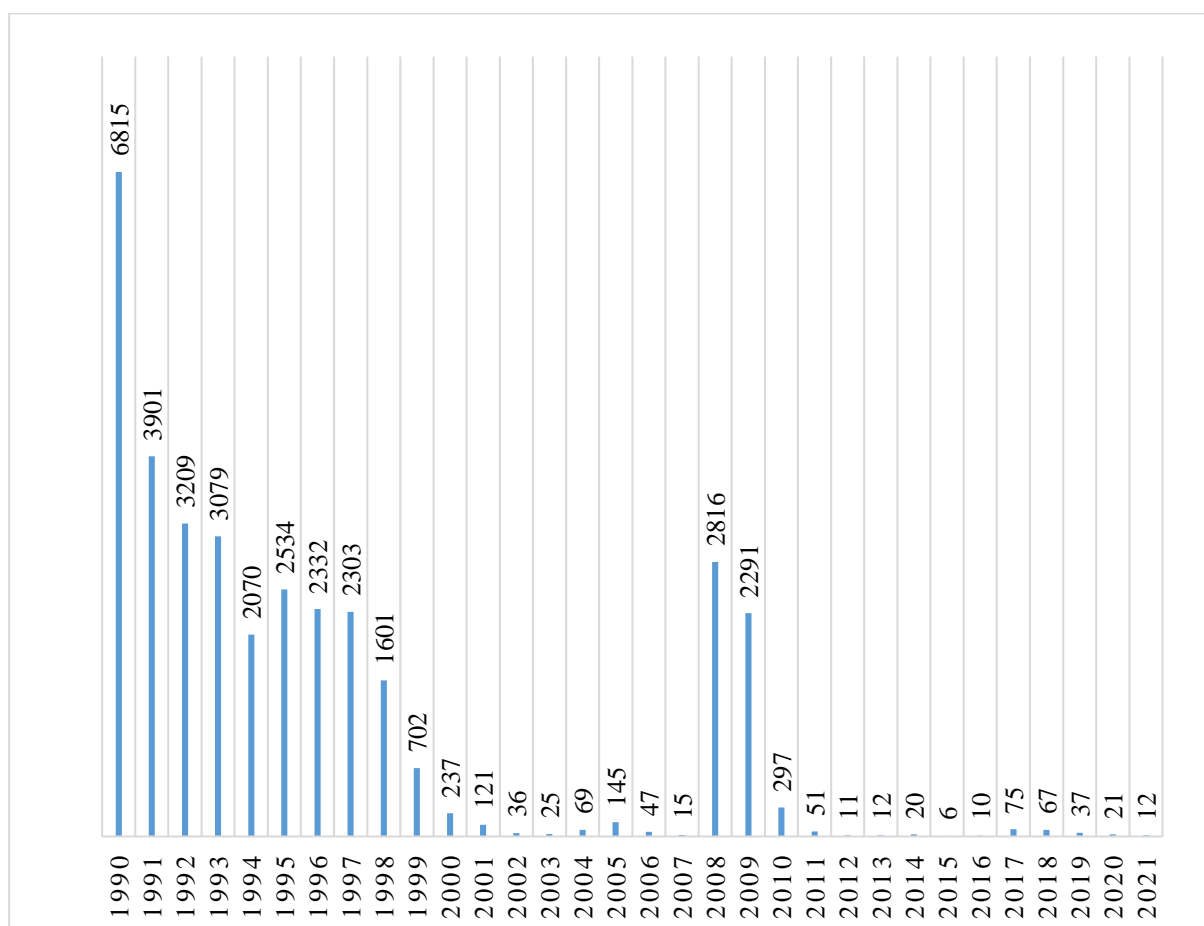
### 2.4. Literatūras atlase un pētījuma metodes

Literatūras apskatam tika izmantota informācija un statistiskie dati, kas iegūti no starptautisko organizāciju mājaslapām (PVO, ECDC, CDC, SPKC), medicīniskās datubāzes (*Web of Science*, *SCOPUS*, *PubMed*, *ScienceDirect*), un grāmatas attiecināmas uz pētāmo jautājumu. Publikācijām tika noteikti atlases atslēgvārdi: “Hepatitis A virus”, “Hepatitis A”, “Genotype”, “Outbreak”, “Phylogenetic analysis”, “MSM”.

Darba gaitā izmantotie specifiskie laboratoriskie izmeklējumi tika veikti RAKUS LIC NMRL. Iegūto rezultātu novērtējums veikts atbilstoši testsistēmu ražotāju anotācijām.

## 2.5. A hepatīta reģistrēti gadījumi Latvijā

Laika periodā no 1990. līdz 2021. gadam tika reģistrēti 34 967 VHA gadījumi Latvijā. Izvērtējot diagnosticēto gadījumu sadalījumu pēc gadiem, var konstatēt, ka kopumā jauno gadījumu skaits ir svārstīgs un kopš 2000. gada ievērojami samazinājās, tomēr ir vērojama tendence pieaugt gadījumu skaitam uzliesmojumu laikos no 2008. līdz 2009. gadam un no 2017. līdz 2018. gadam (skatīt 2.2. attēlu) (Epidemioloģijas biļeteni, SPKC).



2.2. attēls. A hepatīta reģistrēti gadījumi no 1990. līdz 2021. gadam

## 2.6. A hepatīta vīrusa diagnostika

### 2.6.1. Seroloģiskā diagnostika

HAV infekcijas apstiprināšanai tika izmantota IgM klases antivielu noteikšana ar imūnķīmisko metodi. Analīze ir kvalitatīvai anti-HAV IgM noteikšanai cilvēka serumā vai plazmā. Imūnķīmiskās reakcijas posmi:

- 1) plāksnes virsmas pārklāšana ar paraugu;
- 2) inkubācija ar primāro antivielu;
- 3) mazgāšana, lai noņemtu nesaistītās antivielas;
- 4) inkubēšana ar sekundāro antivielu, kas konjugēta ar noteikšanas enzīmu;
- 5) mazgāšana, lai noņemtu nesaistītās antivielas;

- 6) substrāta pievienošana, kas nepieciešama enzīmu reakcijai;
- 7) reakcijas apstādināšana;
- 8) optisko blīvumu noteikšana.

Anti-HAV IgM klātbūtne paraugā tiek noteikta, salīdzinot nolasīto optisko blīvumu ar izrēķināto *cut-off* vērtību. Rezultātu interpretācija notiek saskaņā ar ražotāju validāciju.

Asins paraugi tika ņemti stobriņos bez antikoagulantiem ar recēšanas aktivatoru. Pēc asins paraugu saņemšanas laboratorijā tika veikta centrifugēšana 10 min. 10 000 RCF. Atdalīto serumu pēc centrifugēšanas etapa pārnes sterilajā endorfā un glabā  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā.

Seruma paraugi tika testēti ar imūnķīmiskiem diagnostiskiem komplektiem: AxSYM HAVA-M 2.0 (*Abbott Diagnostics*, Vācija) (n = 100, 2008. gads), ETI-HA-IgMK-PLUS (*DiaSorin*, Itālija) (n = 1, 2012. gads), Architect HAVAb-IgM, (*Abbott Diagnostics*, Vācija) (n = 99; n = 2, 2013. gads; n = 5, 2014. gads; n = 2, 2015. gads; n = 5, 2016. gads; n = 27, 2017. gads; n = 45, 2018. gads; n = 5, 2019. gads; n = 8, 2020. gads), Cobas Anti-HAV IgM (*Roche Diagnostic*, Vācija) (n = 59; n = 2, 2015. gads; n = 1, 2016. gads; n = 32, 2017. gads; n = 7, 2018. gads; n = 13, 2019. gads, n = 3, 2020. gads, n = 1, 2021. gads).

## **2.6.2. Molekulāri bioloģiskā noteikšana**

### **HAV RNS izdalīšana no bioloģiskā materiāla**

HAV RNS tika izdalīta 259 paraugiem (n = 259) no asins seruma. Nukleīnskābju izdalīšana tika veikta ar automātisko izdalīšanas sistēmu *NucliSens easyMAG* (*Biomerieux*, ASV), balstoties uz ražotāja izstrādāto protokolu. HAV RNS izdalīšanai tika ņemti 200  $\mu\text{l}$  seruma. Iegūtā RNS tika eluēta 60  $\mu\text{l}$  ražotāja izstrādātā buferī un uzglabāta  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā.

### **HAV VP1 reģiona molekulārā noteikšana un tipēšana**

HAV genotipu noteikšanai tika izmantots protokols *Molecular detection and typing of VP1 region of Hepatitis A virus (HAV)*, *National Institute for Public Health and Environment*. Protokolā ir sniegta informācija par HAV molekulāro tipēšanu, kas ir balstīta uz protokoliem, ko izveidojusi Nīderlandes Nacionālās sabiedrības veselības un vides institūta HAV references laboratorija.

HAV subgenotipu noteikšana tika veikta, izmantojot RT-PĶR un sekvencēšanu pēc *Sangera*. RT-PĶR tika veikts uz amplifikatora *Veriti* (*Applied Biosystems*, ASV), produkta garumi tika pārbaudīti uz gela elektroforēzes vannas PS250 (*Hybaid*, ASV) un sekvencēšana uz 3130 xl *Genetic Analyer* (*Applied Biosystems*, ASV). HAV VP1/2A reģiona garums ir no 2873 līdz 3376 nukleotīdiem. Amplifikācija tika veikta VP1/2A reģiona 503 nukleotīdiem, un rezultātā iegūtā nukleotīdu secība ir 460 bp. RT-PĶR veikšanai tika izmantoti reaģenti:

praimeris, 5 × RT *buffer Superscript III*, *Invitrogen*; *PCR Nucleotide Mix* 10 mM, *Roche*; *Superscript III RT* 10 000 U (200 U/μl), *Invitrogen*; *RNaseOUT* 5000 U (40 U/μl), *Invitrogen*; 0,1 M *DTT*, *Invitrogen*; *Taq polymerase buffer*, *Roche*; 10 × *Faststart Taq polymerase buffer*, *Roche*; *Taq Polymerase* 5 U/ml; *Faststart Taq Polymerase* 5 u/μl. Gēla elektroforēzei tika izmantoti: agarozes, *GelRed dye*, 5 × *TBE* buferis. Sekvencēšanai tika izmantoti: *BigDye Terminator v3.1*, *Applied Biosystems*; *Sequence buffer (Big Dye buffer)*, *Applied Biosystems*; 70 % etanols, 3.0 M nātrija acetāts, *HiDi Formamide*, *Applied Biosystems* (skatīt 2.1., 2.2., 2.3., 2.4., 2.5., 2.6., 2.7., 2.8., 2.9., 2.10., 2.11. tabulu).

2.1. tabula

**Darbā izmantoti praimeris (pirmais PĶR un *nested*-PĶR)**

Nosaukums	Secība (5' > 3')	Virziens	Reģions	PĶR
HAV 6.1	TATGCGYGT5TCWGG5GC5YTRGAYGG	F	VP1-2a	Pirmais PĶR
HAV 10	TCYTTCATYTCWGTCCAYTTYTCATCATT	R	VP1-2a	Pirmais PĶR
HAV 8.2	GGATTGGTTTCCATTCARATTGCNAAAYTA	F	VP1-2a	<i>Nested</i> -PĶR
HAV 11	CTGCCAGTCAGAACTCCRGCWTCCATYTC	R	VP1-2a	<i>Nested</i> -PĶR

2.2. tabula

**cDNS sintēze (reakcijas maisījums reversajai transkripcijai)**

Reāģents	Sākuma koncentrācija	Gala koncentrācija	Reakcijas apjoms uz vienu paraugu, μl
5 × RT <i>buffer</i>	5 ×	1 ×	2
dNTps	10 mM	1 mM	1
HAV 10 praimeris	100 μM	5 μM	0,5
DTT	0,1 M	5 mM	0,5
RNaseOUT	40 U/μl	U/μl	0,5
<i>Superscript III RT</i>	200 U/μl	10 U/μ	0,5
Gala maisījuma apjoms			5

Pievienot 5 μl RNS pie 5 μl cDNS reakcijas maisījumā, gala apjoms 10 μl.

2.3. tabula

**Izmantotā programma reversajai transkripcijai**

Temperatūra (°C)	Laiks, min.
Istabas temperatūra = 22	10
42	60
95	5

**Pirmais PĶR (reakcijas maisījums)**

Reaģents	Sākuma koncentrācija	Gala koncentrācija	Reakcijas apjoms uz vienu paraugu, $\mu\text{l}$
10 $\times$ PCR <i>Buffer (Taq pol)</i>	10 $\times$	1 $\times$	5
dNTps	10 mM	1 mM	1
HAV 6.1 praimeris	10 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	5
<i>Taq polymerase</i>	5 U/ $\mu\text{l}$	5 U/ $\mu\text{l}$	0,5
H <sub>2</sub> O (Rnase un DNase brīvs)	–	10 U/ $\mu\text{l}$	28,5
Gala maisījuma apjoms			40

Pievienot 40  $\mu\text{l}$  reakcijas maisījuma cDNA paraugos.

**Izmantotā programma pirmajām PĶR**

Solis	Temperatūra ( $^{\circ}\text{C}$ )	Laiks, sek.
Turēšana "hold"	95	6 min.
PĶR (35 cikli)	95	30
	42	30
	60	45
Atdzesēšana	4	$\infty$

**Otrais PĶR – Nested-PĶR (reakcijas maisījums)**

Reaģents	Sākuma koncentrācija	Gala koncentrācija	Reakcijas apjoms uz vienu paraugu, $\mu\text{l}$
10 $\times$ PCR <i>Buffer Taq</i>	10 $\times$	1 $\times$	5
dNTps	10 mM	0,2 mM	1
HAV 8.2 praimeris	10 $\mu\text{M}$	0,8 $\mu\text{M}$	4
HAV 11 praimeris	10 $\mu\text{M}$	0,8 $\mu\text{M}$	4
FS <i>Taq polymerase</i>	5 U/ $\mu\text{l}$	0,05 U/ $\mu\text{l}$	0,5
H <sub>2</sub> O (Rnase un DNase brīvs)	–	–	34,5
Gala maisījuma apjoms			49

Pievienot 1  $\mu\text{l}$  PĶR produkta no pirmās PĶR uz otro PĶR sagatavotas reakcijas maisījumu.

**Izmantotā programma Nested-PĶR**

Solis	Temperatūra ( $^{\circ}\text{C}$ )	Laiks, sek.
Turēšana "hold"	95	6 min.
PĶR (40 cikli)	95	30
	60	20
	72	15
Atdzesēšana	4	$\infty$

## Produkta garuma pārbaude uz gela elektroforēzes

Elektroforēzei 1,5 % agarozes gelā ar etidija bromīdu 2 µl uz 100 µl agarozes, izmantot 10 µl PĶR produkta, samaisītu ar 1 µl *Loading Dye* 6 × un 5 µl marķiera, samaisītu ar 1 µl *Loading Dye* 6 ×, pozitīvā kontrole 2 µl. Produkta garums ir 520 bp (VP1/2a).

## Produkta attīrīšana ar *ExoSap*

Pievienot 2 µl *ExoSap* reaģenta pie 5 µl parauga.

2.8. tabula

### Izmantota programma

Temperatūra (°C)	Laiks, min.
80	15
37	15

## Sekvencēšana

Sekvencēšanas reakcija tika veikta, izmantojot *BigDye Terminator* v 3.1 reaģentu komplektu (*Applied Biosystems*, ASV). Sekvencēšanas reakcijas rezultātā tika iegūti fluorescenti iezīmēti produkti.

2.9. tabula

### Darbā izmantoti praimeris sekvencēšanai

Nosaukums	Secība (5' > 3')	Virziens	Reģions	PĶR
HAV 8.2	GGATTGGTTTCCATTCA	F	VP1-2a	sekvence
HAV 11	CTGCCAGTCAGAACTCC	R	VP1-2a	sekvence

2.10. tabula

### Reakcijas maisījums

Reaģents	Gala koncentrācija	Reakcijas apjoms uz vienu paraugu, µl
H <sub>2</sub> O (Rnase un DNase brīvs)	–	8,75
<i>Big Dye Buffer</i>	–	7
<i>Big Dye</i>	–	1,25
HAV 8.2 vai HAV 11 praimeris	3 µM	1
Gala maisījuma apjoms		18

Pievienot 2 µl attīrīta PĶR produkta pie 18 µl reakcijas maisījuma.

2.11. tabula

### Izmantota programma *BigDye* reakcijai

Solis	Temperatūra (°C)	Laiks, sek.
Turēšana "hold"	95	10
PĶR (25 cikli)	95	10
	50	5
	60	240
Atdzesēšana	4	∞

## Attīrīšana ar etanolu un nātrija acetātu

Iegūtie fragmenti tika attīrīti, tos izgulsnējot ar etanolu un nātrija acetātu pēc protokola:

- 1) sagatavot etanola un nātrija acetāta šķīdumu (2 µl 3,0 M nātrija acetāts, pH 5.2 un 50 µl 100 % etanola);
- 2) pievienot 52 µl sagatavota šķīduma pie *BigDye* reakcijas paraugiem;
- 3) aiztaisīt ciet plati ar plēvi, vorteksēt;
- 4) centrifugēt 2000 g 20 min.;
- 5) noņemt plēvi, uzlikt plati, apgriežot uz absorbējošā papīra, un centrifugēt 150 g 1 min.;
- 6) pievienot 150 µl 70 % etanola, aiztaisīt ciet plati ar plēvi;
- 7) centrifugēt 2000 g 5 min.;
- 8) noņemt plēvi, uzlikt plati, apgriežot uz absorbējošā papīra, un centrifugēt 150 g 1 min.;
- 9) žāvēt plati 15 min. istabas temperatūrā tumsā;
- 10) pievienot 20 µl *HiDi-Formamide* un vorteksēt 10–15 sek.;
- 11) centrifugēt plati 30–40 sek. 2000 g;
- 12) aiztaisīt plati ar septu, uzlikt sekvencēšanas statīvā un ielikt sekvenatorā.

## Sekvencēšanas reakcija

Sagatavotie paraugi tika analizēti ģenētiskajā analizatorā 3130 xl *Genetic Analyser*, *Applied Biosystems* pēc kapilārās elektroforēzes principa, kas ļauj, tiem pārvietojoties gar detekcijas kameru, nolasīt fluorescentās krāsas emisiju.

## Sekvences analīze un HAV subģenotipu rezultātu iegūšana

Visas iegūtās HAV sekvences tika ielādētas FASTA formātā HAVNET datubāzē un salīdzinātas ar references sekvencēm: subģenotipa HAV IA reference – X75215, subģenotipa IB reference – N14707, subģenotipa IIIA reference – FJ227135, kā arī ietvēra trīs MSM uzliesmojuma klasteru references – VRD\_521\_2016, RIVM-HAV16-090, V16-25801.

### 2.6.3. Molekulāri epidemioloģiskā un filoģenētiskā analīze

Filoģenētiskais koks tika uzbūvēts, izmantojot maksimālās iespējamības metodi, kuras pamatā ir Tamura-Nei modelis ar *bootstrap* analīzi (1000 atkārtojumi). Visas pozīcijas, kurās bija nepilnības un trūkstošie dati, tika novērstas. Filoģenētiskais koks tika ģenerēts ar MEGA (6.0) programmatūru (Tamura et al., 2013).

Demogrāfiskie dati (dzimums, vecums; dzimtā valsts, uzturēšanās valsts), dati par slimību (saslimšanas datums, laboratoriski apstiprināts gadījums, hepatīta simptomi,

hospitalizācija, vakcinācija), dati par epidemioloģiju (daļa no uzliesmojuma, iespējamais inficēšanās avots (piemēram, kontakts ar HAV pacientu, injicējamo narkotiku lietotāji, inficēšanās no ūdens vai pārtikas, MSM personas vai nezināms avots)) tika savākti no SPKC.

## **2.7. Datu statistiskās apstrādes metodes**

Pacientu raksturošanai izmantotas aprakstošās statistikas metodes. Kvantitatīvajiem datiem tika izvērtēts vidējais aritmētiskais (*Mean, M*) ar izkliedes rādītāju standartnovirzi (*Standard Deviation, SD*), bet, ja dati neatbilda normālajam sadalījumam, – mediāna (*Median, Me*).

Rezultāti tika izvērtēti ar 5 %  $\alpha$ -kļūdu, tādējādi, ja rezultātos iegūtā p vērtība bija mazāka par 0,05, tika noraidīta nulles hipotēze un testa rezultāts atzīts par statistiski nozīmīgu.

Ja statistiski dati neatbilda normālajam sadalījumam, tika lietoti neparametriski testi, kā *Mann-Whitney U Test* un *Kruskal-Wallis Test*.

Saistības noteikšanai starp mainīgajiem tika lietota korelācijas analīze, Spīrmena rangu korelācijas koeficients (*Spearman's rank correlation coefficient, rs*).

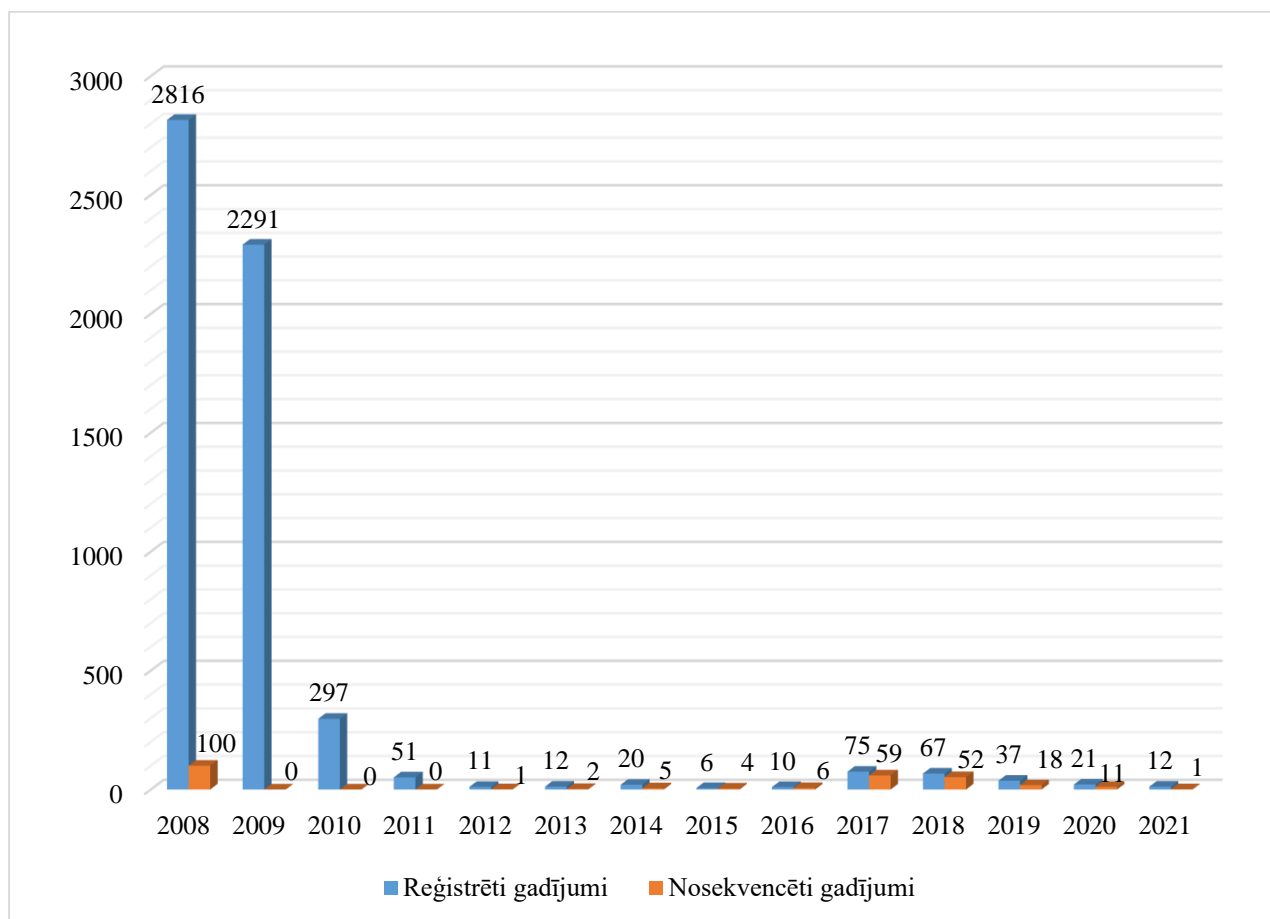
Datu apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammu *IBM SPSS Statistics, Version 27.0*.



### 3. Rezultāti

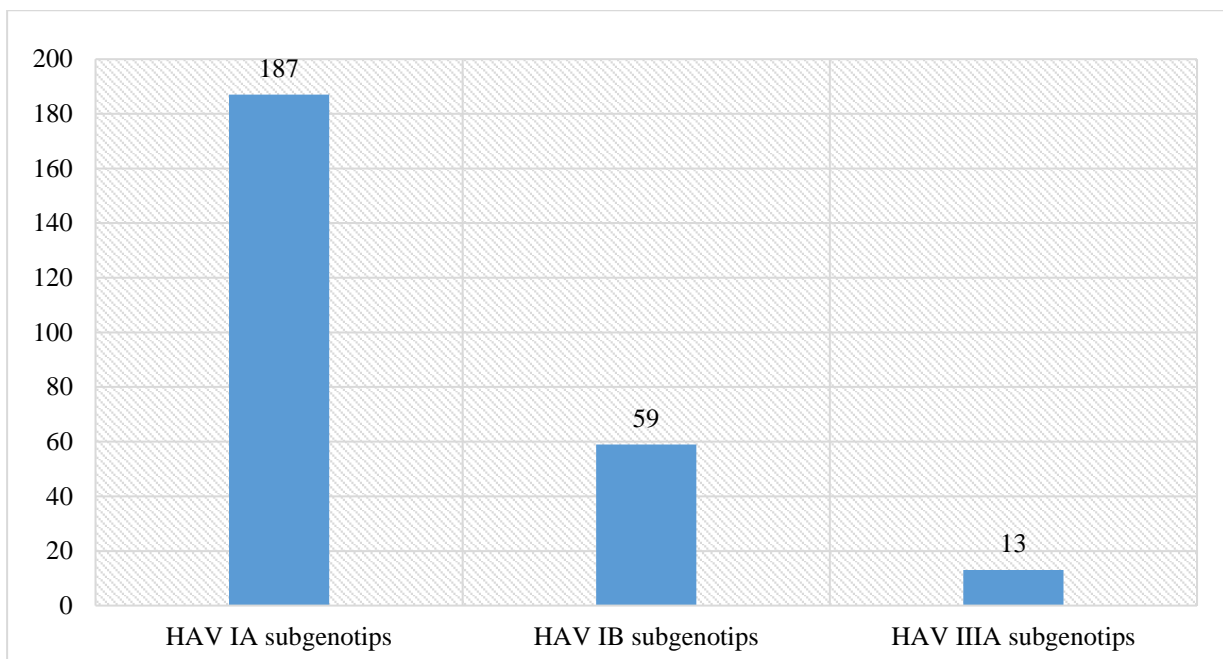
#### 3.1. Molekulāri epidemioloģiskie dati

Molekulāri epidemioloģiskie dati tika analizēti 259 nosekvencētiem HAV paraugiem laika periodā no 2008. līdz 2021. gadam. No lielā HAV uzliesmojuma 2008.–2009. gadā 100 paraugi tika sekvecēti sadarbībā ar Nīderlandes Nacionālo sabiedrības veselības un vides institūtu un 159 paraugi RAKUS LIC NMRL (skatīt 3.1. attēlu).



3.1. attēls. HAV nosekvencēto paraugu skaits no 2008. līdz 2021. gadam

No 259 nosekvencētiem HAV paraugiem lielākā daļa bija HAV subgenotips IA – 72,0 % (n = 187), subgenotips IB – 23,0 % (n = 59), subgenotips IIIA – 5,0 % (n = 13) (skatīt 3.2. attēlu, 3.1. tabulu).



3.2. attēls. HAV subgenotipi no 2008. gada līdz 2021. gadam

3.1. tabula

#### HAV subgenotipu sadalījums pēc gadiem

	Gads											Kopā	
	2008	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Skaitis	%
Nosekvencēti paraugi	100	1	2	5	4	6	59	52	18	11	1	259	100
IA	95	1	2	4	2	2	55	20	4	2	0	187	72
IB	1	0	0	1	0	1	3	29	14	9	1	59	23
IIIA	4	0	0	0	2	3	1	3	0	0	0	13	5

Starp Latvijas HAV pacientu paraugiem tika atrasti HAV subgenotipa IA celmi, asociēti ar VHA uzliesmojumu ES/EEZ valstīs starp MSM personām, kuri pieder vienam no trim izdalītiem klasteriem 2016.–2017. gadā: VRD\_521\_2016, n = 30; RIVM-HAV16-090, n = 7; V16-25801, n = 2 (skatīt 3.2. tabulu).

3.2. tabula

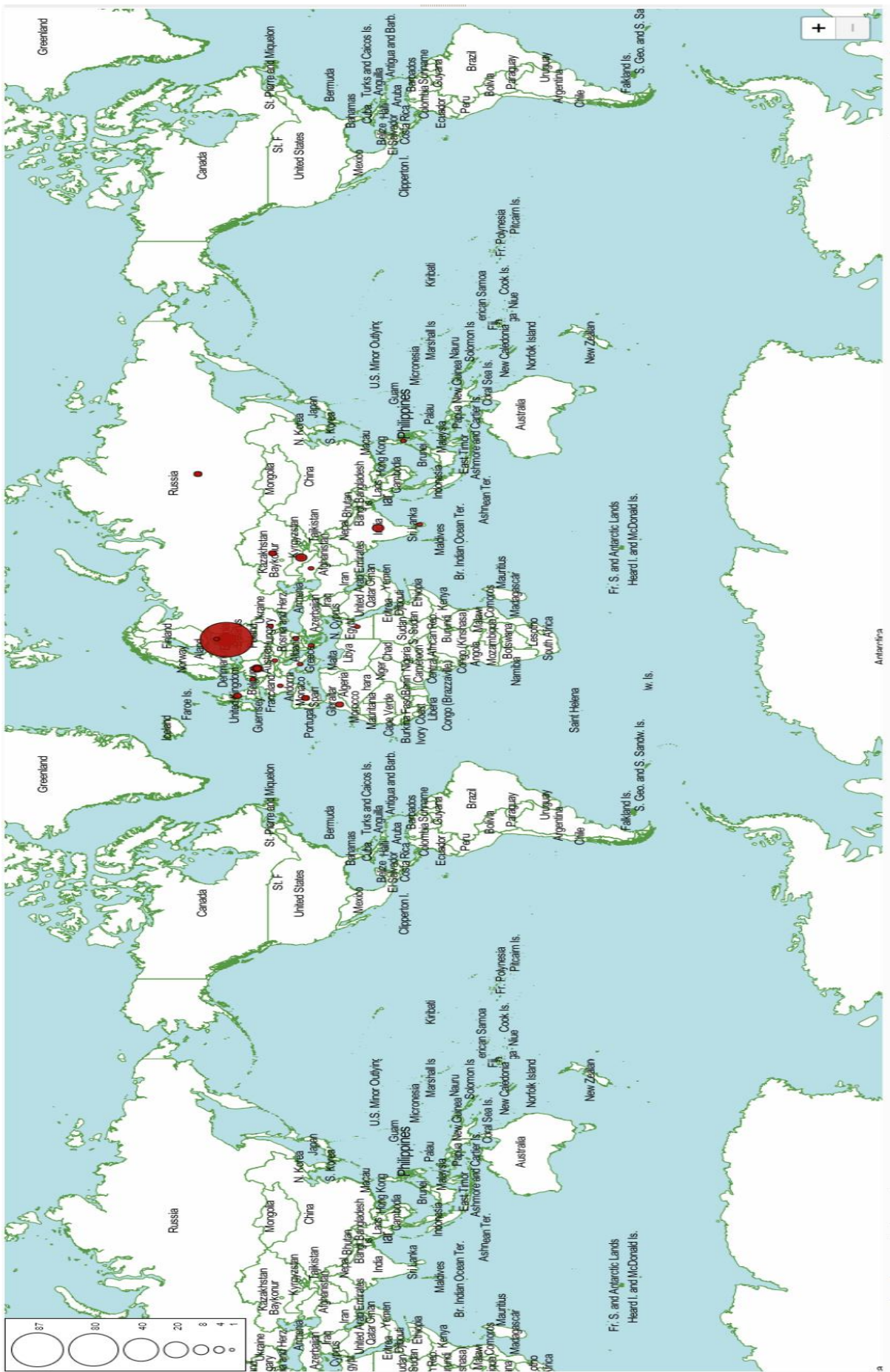
#### HAV celmi, asociēti ar uzliesmojumiem starp MSM

HAV subgenotipa celmi	Nosekvencētu gadījumu skaits, gadi		Kopā	
	2017	2018	Skaitis	%
IA (VRD_521_2016)	27	3	30	17,1
IA (RIVM-HAV16-090)	5	2	7	3,7
IA (V16-25801)	2	0	2	1,2

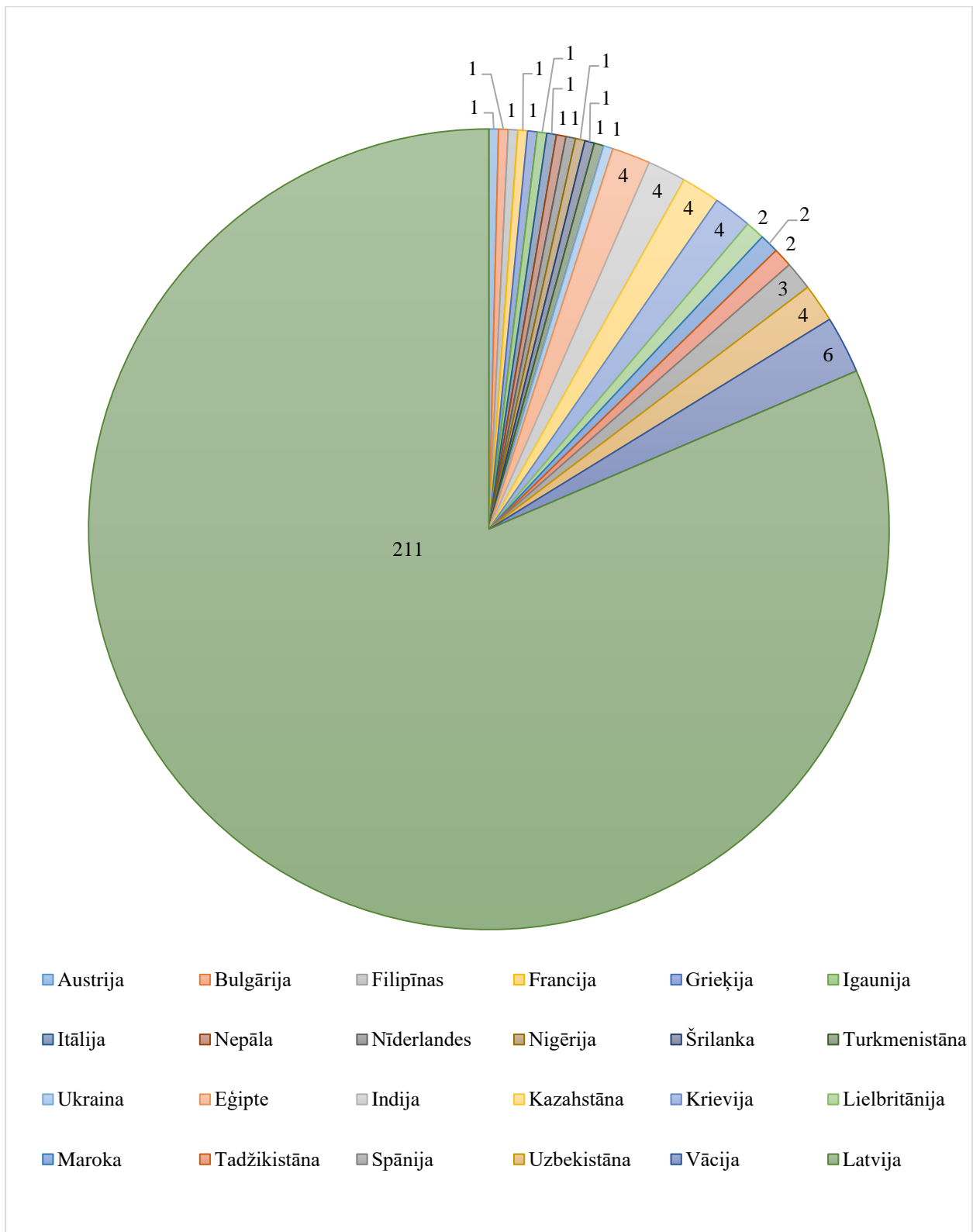
Lielākajai daļai pacientu dzimšanas valsts un dzīvesvieta bija Latvija (97,7 %, n = 253). Pārējie gadījumi (2,3 %, n = 6): divos gadījumos dzimšanas valsts bija Indija un dzīvesvieta Latvija, no izdalīta HAV RNS tika noteikts HAV subgenotips IIIA, kā arī iespējamā vīrusa izcelsmes valsts bija Indija; divos gadījumos dzimšanas valsts bija Uzbekistāna un dzīvesvieta Latvija, tika noteikts HAV subgenotips IA un iespējamā vīrusa izcelsmes valsts bija Uzbekistāna; vienā gadījumā dzimšanas valsts bija Latvija, bet dzīvesvieta Vācija, tika noteikts HAV subgenotips IA un iespējamā vīrusa izcelsmes valsts bija Vācija; vienā gadījumā dzimšanas valsts bija Bulgārija un dzīvesvietas valsts bija Latvija, tika noteikts HAV subgenotips IA un iespējamā vīrusa izcelsmes valsts bija Bulgārija, kā arī šis gadījums un atrasta HAV sekvenca ir līdzīga un saistīta ar 31 reģistrēto HAV gadījumu ES/EEZ valstīs (Dānija, Vācija, Nīderlandes, Zviedrija, Norvēģija un Latvija), kā arī ar diviem reģistrētiem gadījumiem Jaunzēlandē. Gadījumi ir saistīti ar ceļošanu uz Bulgāriju un ar svaigu melleņu un citu svaigu ogu lietošanu uzturā. Bija aizdomas par saldētām ogām kā infekcijas avotu.

Dati par iespējamo infekcijas avotu parādīja, ka tikai 27,4 % (n = 71) bija noteikts infekcijas avots un 72,6 % (n = 188) infekcijas avots nav zināms. No noteiktiem infekcijas avotiem viens gadījums tika saistīts ar augļiem no Azerbaidžānas, viens gadījums ar augļiem no Uzbekistānas, četri gadījumi bija starp personām, kuri identificēja sevi kā MSM personas, izdalītas HAV RNS nukleotīdu secības pieder pie klastera RIVM-016-90, septiņi gadījumi tika saistīti savā starpā no uzliesmojuma 2008. gadā, 23 gadījumi bija INL, 35 gadījumos tika noteikts kontakts ar HAV pacientu.

Dati par ceļojuma vēsturi HAV inkubācijas laikā un iespējamu vīrusa izcelsmes valsti parādīja, ka 81,5 % (n = 211) bija vietēji gadījumi un 18,5 % (n = 48) tika saistīti ar citām valstīm: Austrija (n = 1), Bulgārija (n = 1), Filipīnas (n = 1), Francija (n = 1), Grieķija (n = 1), Igaunija (n = 1), Itālija (n = 1), Nepāla (n = 1), Nīderlande (n = 1), Nigērija (n = 1), Šrilanka (n = 1), Turkmēnistāna (n = 1), Ukraina (n = 1), Lielbritānija (n = 2), Maroka (n = 2), Tadžikistāna (n = 2), Spānija (n = 3), Ēģipte (n = 4), Indija (n = 4), Kazahstāna (n = 4), Krievija (n = 4), Uzbekistāna (n = 4), Vācija (n = 6) (skatīt 3.3., 3.4. attēlu).



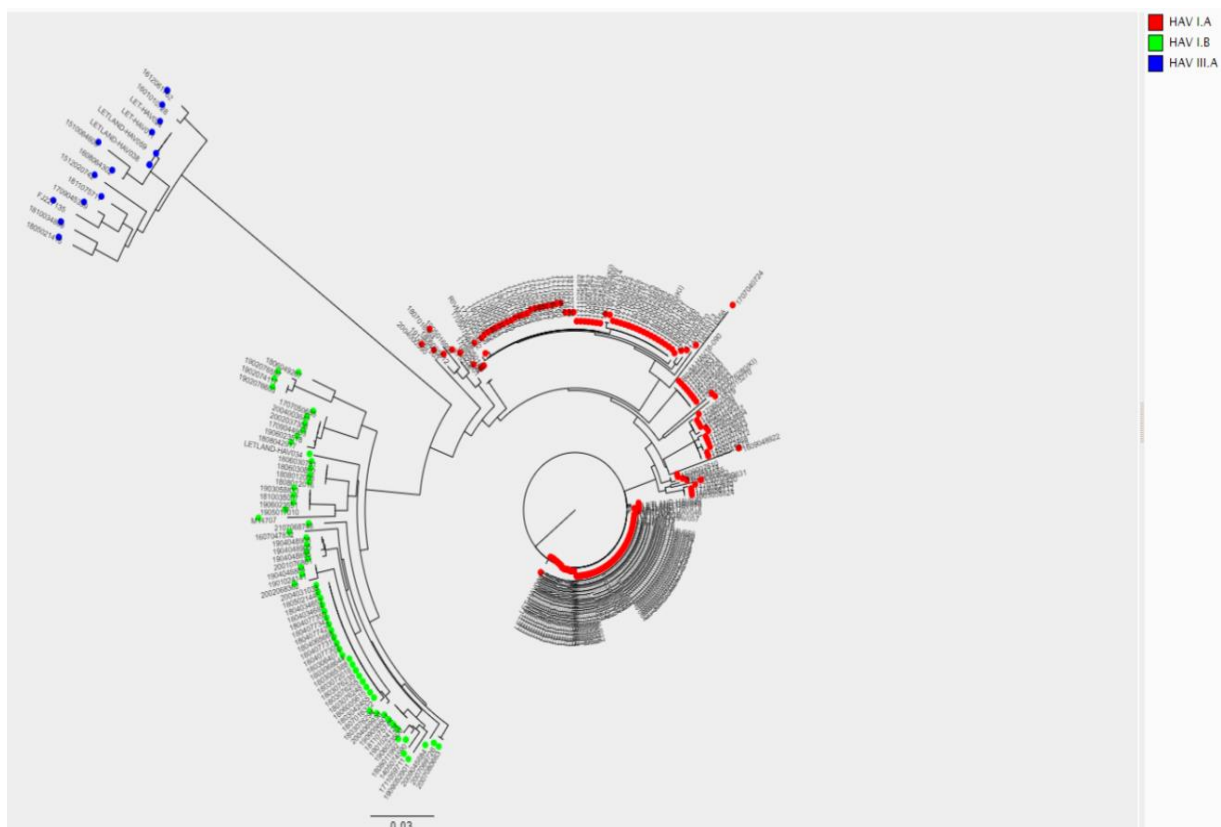
3.3. attēls. HAV ģeogrāfiskā izplatība



3.4. attēls. Iespējamā vīrusa izcelsmes valsts

### 3.2. HAV subgenotipu filogēnētiskā analīze

Filogēnētiskajā kokā tika iekļauti 259 Latvijas HAV sekvences ar HAV subgenotipiem IA, IB, IIIA. Kokā ir trīs klasteri, kuri tika asociēti ar VHA uzliesmojumu starp MSM personām ES/EEZ valstīs 2016./2017.gadā (VRD\_521\_2016, RIVM-HAV16-090, V16-25801 klasteri), kā arī tika noteikti citi klasteri un sporādiskie gadījumi ar identificēto epidemioloģisko saistību un bez tās (skatīt 3.5. attēlu).



3.5. attēls. Latvijas HAV VP1/2A sekvenču filogēnētiskais koks

Filogēnēze tika noteikta, izmantojot *Neighbour-Joining* klasterizācijas metodi ar 2-parametru Kimura nukleotīdu aizvietošanas modeli. References sekvences no HAVNET un Genbank datubāzēm tika iekļautas (HAV subgenotipa IA reference – X75215, subgenotipa IB reference – N14707, subgenotipa IIIA reference – FJ227135; klasteru references: RIVM-HAV16-090, VRD\_521\_2016, V1625801).

#### 3.2.1. HAV subgenotipa IA rezultāti

Subgenotipa HAV IA rezultāti parādīja, ka 187 HAV sekvences iedala 13 klasteros un 12 sporādiskos gadījumos bez identificētas epidemioloģiskās saistības. Vidējais pacientu vecums ar HAV subgenotipu IA bija 35,5 gadi, vīrieši bija 103, sievietes – 84, pieaugušie – 165, bērni – 22.

Pirmais klasteris sastāv no 96/187 (51,3 %) identiskām sekvencēm, 95 gadījumi tika reģistrēti 2008. gadā un viens 2012. gadā. 23/96 gadījumi tika saistīti ar INL no HAV uzliesmojumu 2008. gadā, 6/96 tika saistīti ar uzliesmojumu 2008. gadā, 67/96 gadījumi bija ar

nezināmo infekcijas avotu. Gadījums no 2012. gada tika saistīts ar ceļošanu Lielbritānijā, pārējie gadījumi bija vietējie.

Klasteris ar nosaukumu VRD\_521\_2016, kurš tika saistīts ar HAV uzliesmojumu ES/EEZ valstīs, sastāv no 30/187 (16 %) identiskām sekvencēm, 27 gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā, 3 – 2018. gadā. 11/30 gadījumiem tika noteikts infekcijas avots – kontakts ar HAV pacientu, 19/30 – infekcijas avots nav zināms, bet divi gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Vāciju, viens uz Spāniju un Austriju, pārējie gadījumi bija vietējie.

Klasteris ar nosaukumu RIVM-HAV16-090, kurš tika saistīts ar HAV uzliesmojumu ES/EEZ valstīs, sastāv no 7/187 (3,7 %) identiskām sekvencēm, pieci gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā, divi gadījumi 2018. gadā. 1/7 gadījumiem tika noteikts infekcijas avots – kontakts ar HAV pacientu, 4/7 bija identificējuši sevi kā MSM personas, 2/7 infekcijas avots nav zināms, un divi gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Vāciju, viens uz Spāniju, Franciju un Krieviju, pārējie gadījumi bija vietējie.

Klasteris ar nosaukumu V16-25801, kurš tika saistīts ar HAV uzliesmojumu ES/EEZ valstīs, sastāv no 2/187 (1,1 %) identiskām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā. Infekcijas avots nav zināms, bet gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Vāciju un Igauniju.

Otrais klasteris sastāv no 16/187 (8,5 %) identiskām sekvencēm, seši gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā un desmit gadījumi 2018. gadā. 3/16 gadījumiem tika noteikts infekcijas avots – kontakts ar HAV pacientu, pārējiem infekcijas avots nav zināms. Viens gadījums tika saistīts ar ceļošanu uz Ukrainu un viens Nīderlandē, pārējie gadījumi bija vietējie.

Trešais klasteris sastāv no 3/187 (1,6 %) identiskām sekvencēm, viens gadījums tika reģistrēts 2015. gadā, viens 2016. gadā un viens 2018. gadā. Infekcijas avots nav zināms, bet viens gadījums tika saistīts ar ceļošanu uz Bulgāriju un viens uz Grieķiju.

Ceturtais klasteris sastāv no 4/187 (2,1 %) identiskām sekvencēm, viens gadījums tika reģistrēts 2014. gadā, divi 2017. gadā, viens 2019. gadā. Infekcijas avots nav zināms, bet divi gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Krieviju un Uzbekistānu.

Piektais klasteris sastāv no 5/187 (2,7 %) identiskām sekvencēm, viens gadījums tika reģistrēts 2013. gadā, viens 2015. gadā, trīs 2017. gadā. Infekcijas avots nav zināms, bet viens gadījums tika saistīts ar ceļošanu uz Krieviju, viens uz Itāliju, pārējie gadījumi bija vietējie.

Sestais klasteris sastāv no 3/187 (1,6 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā, viens 2020. gadā. Infekcijas avots nav zināms, bet viens gadījums tika saistīts ar ceļošanu uz Spāniju, pārējie bija vietējie.

Ir novērota atkārtotā HAV subgenotipa IA vīrusu cirkulācija dažādos (vairāk par diviem) gados pirmajā, trešajā, ceturtajā, piektajā un sestajā klasterī (skatīt 3.3. tabulu).

**Atkārtotā HAV subgenotipa IA vīrusu cirkulācija (laika intervāls vairāk par diviem gadiem)**

<b>HAV subgenotipa IA klasteris</b>	<b>Vīrusa cirkulācija pēc gadiem</b>	<b>Skaitis</b>
Pirmais	2008	95
	2012	1
Trešais	2015	1
	2016	1
	2018	1
Ceturtais	2014	1
	2017	2
	2019	1
Piektais	2013	1
	2015	1
	2017	3
Sestais	2017	2
	2020	1

Septītais klasteris sastāv no 2/187 (1,1 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2014. gadā. Vienam gadījumam infekcijas avots bija augļi, kuri tika atvesti no Uzbekistānas, otrajam gadījumam infekcijas avots nav zināms. Gadījumi bija vietējie.

Astotais klasteris sastāv no 2/187 (1,1 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā. Infekcijas avots nav zināms, gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Uzbekistānu un Kazahstānu.

Devītais klasteris sastāv no 3/187 (1,6 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2018. gadā, viens 2019. gadā. Infekcijas avots nav zināms, bet viens gadījums tika saistīts ar ceļošanu uz Maroku, pārējie bija vietējie.

Desmitais klasteris sastāv no 2/187 (1,1 %) identiskām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā, infekcijas avots nav zināms, un gadījumi bija vietējie.

Sporādiski gadījumi veidoja 12/187 (6,4 %) sekvenču. Gadījumi tika reģistrēti: viens 2013. gadā, viens 2014. gadā, viens 2016. gadā, četri 2017. gadā, divi 2018. gadā, divi 2019. gadā, viens 2020. gadā. 11 gadījumos infekcijas avots nav zināms un vienam bija kontakts ar HAV pacientu. Divi gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Kazahstānu, viens uz Vāciju, Uzbekistānu, Maroku, Filipīnām. Pārējie bija vietējie (skatīt 3.4. tabulu un 3.6. attēlu).

HAV subgenotipa IA gadījumiem bija tieša saite ar to ģeogrāfisko izplatību (skatīt 3.3. attēlu).

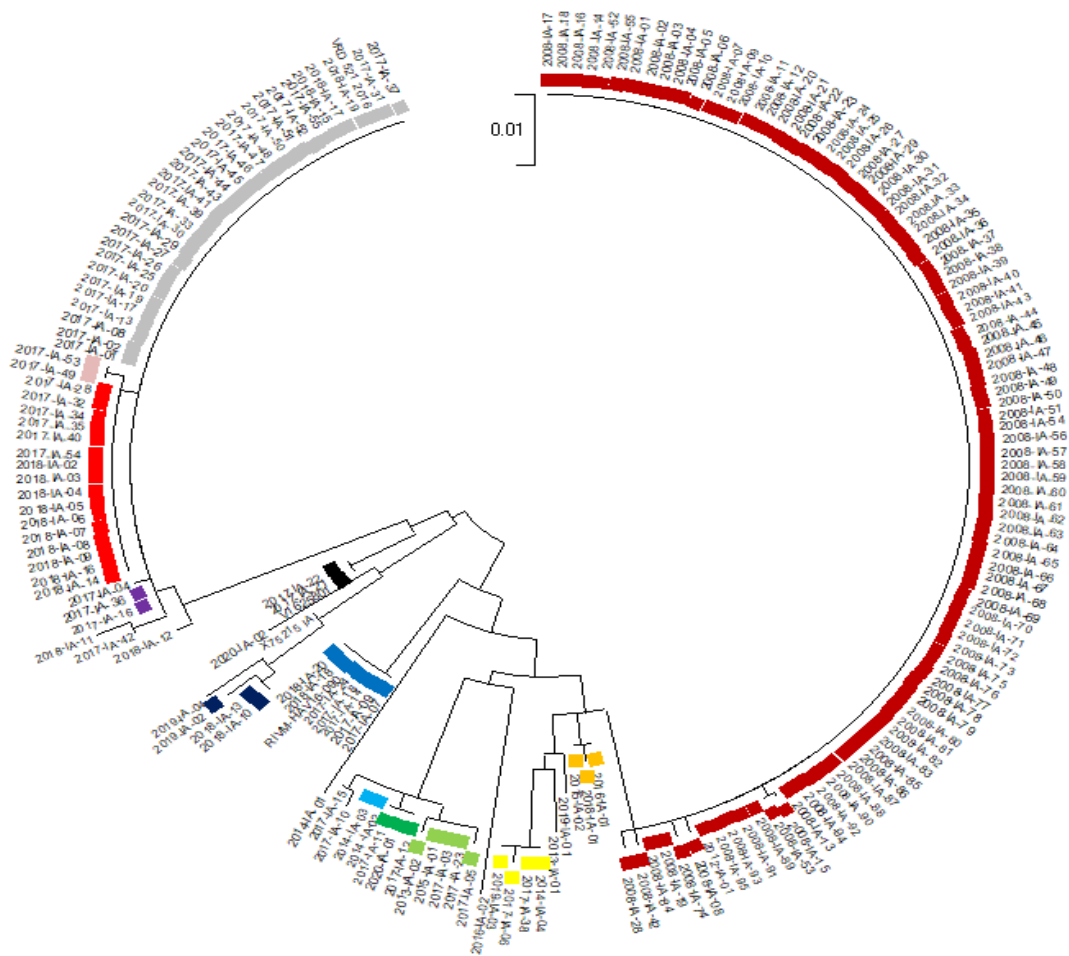


## HAV subgenotipa IA dati

HAV subgenotipa IA klasteri		1. klasteris	VRD_521_2016	RIVM-HAV16-090	V16-25801	2. klasteris	3. klasteris	4. klasteris	5. klasteris	6. klasteris	7. klasteris	8. klasteris	9. klasteris	10. klasteris	Sporādiskie gadījumi
n =		96	30	7	2	16	3	4	5	3	2	2	3	2	12
Dzimums	vīrietis	56	16	5	2	8	1	1	2	1	1	0	1	1	8
	sieviete	40	14	2	0	8	2	3	3	2	1	2	2	1	4
Vecums	0–9	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	10–19	8	3	0	0	4	0	1	0	1	0	0	0	1	1
	20–29	40	6	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	4
	30–39	22	8	5	1	0	0	1	1	0	0	1	2	1	3
	40–49	12	4	1	0	8	0	2	1	1	2	0	1	0	2
	50–59	9	7	1	0	3	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	60–69	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	70–79	3	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Dzimšanas valsts	Latvija	96	30	7	2	16	2	3	5	3	2	2	2	2	11
	cita	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
							Bulgārija	Uzbekistāna							Uzbekistāna
Rezidences valsts	Latvija	96	30	7	2	16	3	4	5	3	2	2	2	2	11
	cita	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
															Vācija
Iespējamais infekcijas avots	nav zināms	67	19	2	2	13	3	4	5	3	1	2	3	2	11
	INL	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	uzliesmojums	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kontakts ar HAV pacientu	0	11	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MSM	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	augļi no Uzbekistānas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

3.4. tabulas turpinājums

HAV subgenotipa IA klasteri		1. klasteris	VRD_521_2016	RIVM-HA V16-090	V16-25801	2. klasteris	3. klasteris	4. klasteris	5. klasteris	6. klasteris	7. klasteris	8. klasteris	9. klasteris	10. klasteris	Sporādiskie gadījumi
Iespējamā vīrusa izcelsmes valsts	Latvija (vietējie gadījumi)	95	26	2	0	14	1	0	3	2	2	0	2	2	6
	Vācija	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Spānija	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Lielbritānija	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Austrija	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Francija	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Igaunija	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ukraina	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nīderlande	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Krievija	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	Uzbekistāna	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1
	Maroka	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	Bulgārija	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kazahstāna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
	Filipīnas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Itālija	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Grieķija	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	



3.6. attēls. HAV subgenotipa IA filoģenētiskais koks (n = 187), uzbūvēts pēc *Maximum Likelihood* metodes

HAV IA reference X75215 ir iekļauta salīdzināšanai no *GeneBank* datubāzes; VRD\_521\_2016, RIVM-HAV16-090, V16-25801 references no HAVNET datubāzes. Eiropas HAV celmi, kas cirkulēja starp MSM, ir atzīmēti ar krāsas stabiņiem: VRD\_521\_2016 (pelēks stabiņš), RIVM-HAV16-090 (zils stabiņš), V16-25801 (melns stabiņš). Subgenotipa HAV IA klasteri ir atzīmēti: HAV IA 1. klasteris (tumši sarkans stabiņš), HAV IA 2. klasteris (sarkans stabiņš), HAV IA 3. klasteris (oranžs stabiņš), HAV IA 4. klasteris (dzeltens stabiņš), HAV IA 5. klasteris (gaiši zaļš stabiņš), HAV IA 6. klasteris (zaļš stabiņš), HAV IA 7. klasteris (gaiši zils stabiņš), HAV IA 8. klasteris (purpursarkans stabiņš), HAV IA 9. klasteris (tumši zils stabiņš), HAV IA 10. klasteris (rozā stabiņš).

### 3.2.2. HAV subgenotipa IB rezultāti

HAV subgenotipa IB rezultāti parādīja, ka 59 HAV sekvences iedala astoņos klasteros un vienpadsmit sporādiskos gadījumos bez identificētas epidemioloģiskās saistības. Vidējais pacientu vecums ar HAV subgenotipu IB bija 27,8 gadi, vīrieši bija 30, sievietes – 29, pieaugušie – 38, bērni – 21.

Pirmais klasteris sastāv no 4/59 (6,8 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2018. gadā un divi 2019. gadā, infekcijas avots nav zināms, un gadījumi bija vietējie.

Otrais klasteris sastāv no 2/59 (3,4 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2020. gadā, infekcijas avots nav zināms, un gadījumi bija vietējie.

Trešais klasteris sastāv no 4/59 (6,8 %) identiskām sekvencēm, trīs gadījumi tika reģistrēti 2019. gadā, viens gadījums 2020. gadā, infekcijas avots nav zināms, un gadījumi bija vietējie.

Ceturtais klasteris sastāv no 3/59 (5,1 %) identiskām sekvencēm, viens gadījums tika reģistrēts 2018. gadā, viens 2019. gadā, viens 2020. gadā, infekcijas avots nav zināms, bet divi gadījumi ir vietēji, un viens gadījums tika saistīts ar ceļošanu uz Ēģipti.

Piektais klasteris sastāv no 20/59 (33,9 %) identiskām sekvencēm, 18 gadījumi tika reģistrēti 2018. gadā un divi 2020. gadā. 2018. gadā 16/18 gadījumi tika saistīti ar HAV inficēšanos starp radniekiem vienā ģimenē, kur pirmais reģistrētais gadījums bija divgadīgam bērnam un aizdomīgs infekcijas avots bija pārtika no Ēģiptes. No 2020. gada diviem reģistrētiem gadījumiem viens tika saistīts ar ceļošanu uz Ēģipti. 16/20 gadījumiem tika noteikts infekcijas avots – kontakts ar HAV pacientu, 4/16 infekcijas avots nav zināms.

Sestais klasteris sastāv no 4/59 (6,8 %) identiskām sekvencēm, viens gadījums tika reģistrēts 2018. gadā, trīs 2019. gadā, infekcijas avots nav zināms, un gadījumi bija vietējie.

Septītais klasteris sastāv no 6/59 (10,2 %) identiskām sekvencēm, divi gadījumi tika reģistrēti 2017. gadā, viens 2018. gadā, viens 2019. gadā, divi 2020. gadā.

Ir novērota atkārtotā HAV subģenotipa IB vīrusu cirkulācija dažādos (vairāk par diviem) gados ceturtajā, piektajā un septītajā klasterī (skatīt 3.5. tabulu).

3.5. tabula

**Atkārtotā HAV subģenotipa IB vīrusu cirkulācija (laika intervāls vairāk par diviem gadiem)**

<b>HAV subģenotipa IB klasteris</b>	<b>Vīrusa cirkulācija pēc gadiem</b>	<b>Skaitis</b>
Ceturtais	2018	1
	2019	1
	2020	1
Piektais	2018	18
	2020	2
Septītais	2017	2
	2018	1
	2019	1
	2020	2

Astotais klasteris sastāv no 5/59 (8,5 %) identiskām sekvencēm, visi tika reģistrēti 2018. gadā. Iespējamais infekcijas avots četros gadījumos tika saistīts ar kontaktu ar HAV pacientu, visi gadījumi bija vietējie.

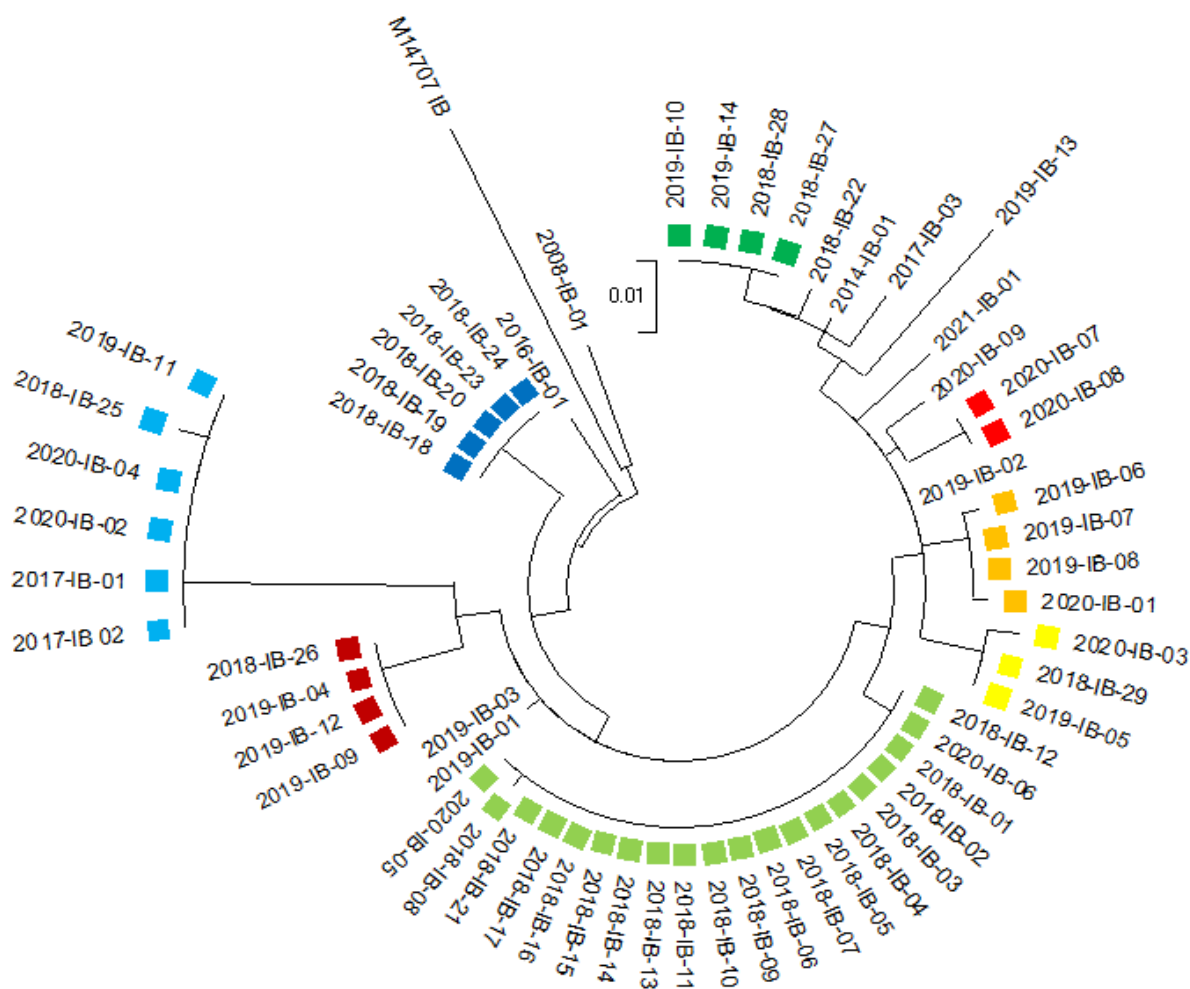
Sporādiski gadījumi veidoja 11/59 (18,6 %) sekvenču. Viens gadījums tika reģistrēts 2008., 2014., 2016., 2017., 2018., 2020., 2021. gadā, četri 2019. gadā. Iespējamie infekcijas avoti nav zināmi. Divi gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Ēģipti, viens uz Nigēriju, viens uz Šrilanku (skatīt 3.6. tabulu un 3.7. attēlu).

Astoņiem subgenotipa HAV IB gadījumiem, kuri tika saistīti ar ceļošanu, bija tieša saite ar HAV subgenotipa IB ģeogrāfisko izplatību (skatīt 3.3. attēlu).

3.6. tabula

**HAV subgenotipa IB dati**

HAV subgenotipa IB klasteri		1. klasteris	2. klasteris	3. klasteris	4. klasteris	5. klasteris	6. klasteris	7. klasteris	8. klasteris	Sporādiskie gadījumi
n =		4	2	4	3	20	4	6	5	11
Dzimums	vīrietis	4	1	2	1	10	1	5	1	5
	sieviete	0	1	2	2	10	3	1	4	6
Vecums	0–9	0	0	0	0	6	0	0	3	2
	10–19	1	0	0	0	6	1	1	0	0
	20–29	0	1	0	2	1	2	0	1	3
	30–39	1	1	2	0	2	1	1	0	2
	40–49	1	0	1	1	2	0	2	1	2
	50–59	1	0	1	0	2	0	2	0	2
	60–69	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	70–79	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dzimšanas valsts	Latvija	4	2	4	3	20	4	6	5	11
	cita	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rezidences valsts	Latvija	4	2	4	3	20	4	6	5	11
	cita	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iespējamais infekcijas avots	nav zināms	4	2	4	3	4	4	6	1	11
	kontakts ar HAV pacientu	0	0	0	0	16	0	0	4	0
Iespējamā vīrusa izcelsmes valsts	Latvija (vietējie gadījumi)	4	2	4	2	19	4	4	5	7
	Ēģipte	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	Nepāla	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Lielbritānija	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Nigērija	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Šrilanka	0	0	0	0	0	0	0	0	1



3.7. attēls. HAV subgenotipa IB filoģenētiskais koks (n = 59),  
uzbūvēts pēc *Maximum Likelihood* metodes

HAV IB reference M14707 ir iekļauta salīdzināšanai no *GeneBank* datubāzes. Subgenotipa HAV IB klasteri ir atzīmēti ar krāsas stabiņiem: HAV IB 1. klasteris (tumši sarkans stabiņš), HAV IB 2. klasteris (sarkans stabiņš), HAV IB 3. klasteris (oranžs stabiņš), HAV IB 4. klasteris (dzeltens stabiņš), HAV IB 5. klasteris (gaiši zaļš stabiņš), HAV IB 6. klasteris (zaļš stabiņš), HAV IB 7. klasteris (gaiši zils stabiņš), HAV IB 8. klasteris (zils stabiņš).

### 3.2.3. HAV subgenotipa IIIA rezultāti

HAV subgenotipa IIIA rezultāti parādīja, ka 13 HAV sekvences iedala vienā klasterī un deviņos sporādiskos gadījumos bez identificētas epidemioloģiskās saistības. Vidējais pacientu vecums ar HAV subgenotipu IIIA bija 34,5 gadi, vīrieši bija 7, sievietes – 6, pieaugušie – 12, bērns – 1.

Pirmais klasteris sastāv no 4/13 (30,7 %) identiskām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2008. gadā, infekcijas avots nav zināms, un gadījumi bija vietējie. Iespējams, ka šis HAV subgenotips bija importēts Latvijā, jo ir atrasta homologija ar HAV sekvencēm ar izcelsmes valsti Pakistānu.

Pirmais zars sastāv no 2/13 (15,4 %) līdzīgām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2017.–2018. gadā un saistīti ar ceļošanu Indijā. Viens gadījums tika saistīts ar Indijas pilsoni, kura rezidences valsts bija Latvija, abos gadījumos infekcijas avots nav zināms.

Otrais zars sastāv no 2/13 (15,4 %) līdzīgām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2016. gadā un vienā gadījumā saistīti ar ceļošanu Turkmenistānā, infekcijas avots nav zināms, bet otrajā gadījumā ar nemazgāto augļu, kuri tika atvesti no Uzbekistānas, lietošanu uzturā.

Trešais zars sastāv no 2/13 (15,4 %) līdzīgām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2018. gadā un saistīti ar ceļošanu Indijā, kā arī viens gadījums tika saistīts ar Indijas pilsoni, kura rezidences valsts bija Latvija, abos gadījumos infekcijas avots nav zināms.

Ceturtais zars sastāv no 2/13 (15,4 %) līdzīgām sekvencēm, gadījumi tika reģistrēti 2015.–2016. gadā un saistīti ar ceļošanu Tadžikistānā, abi gadījumi ar nezināmo infekcijas avotu.

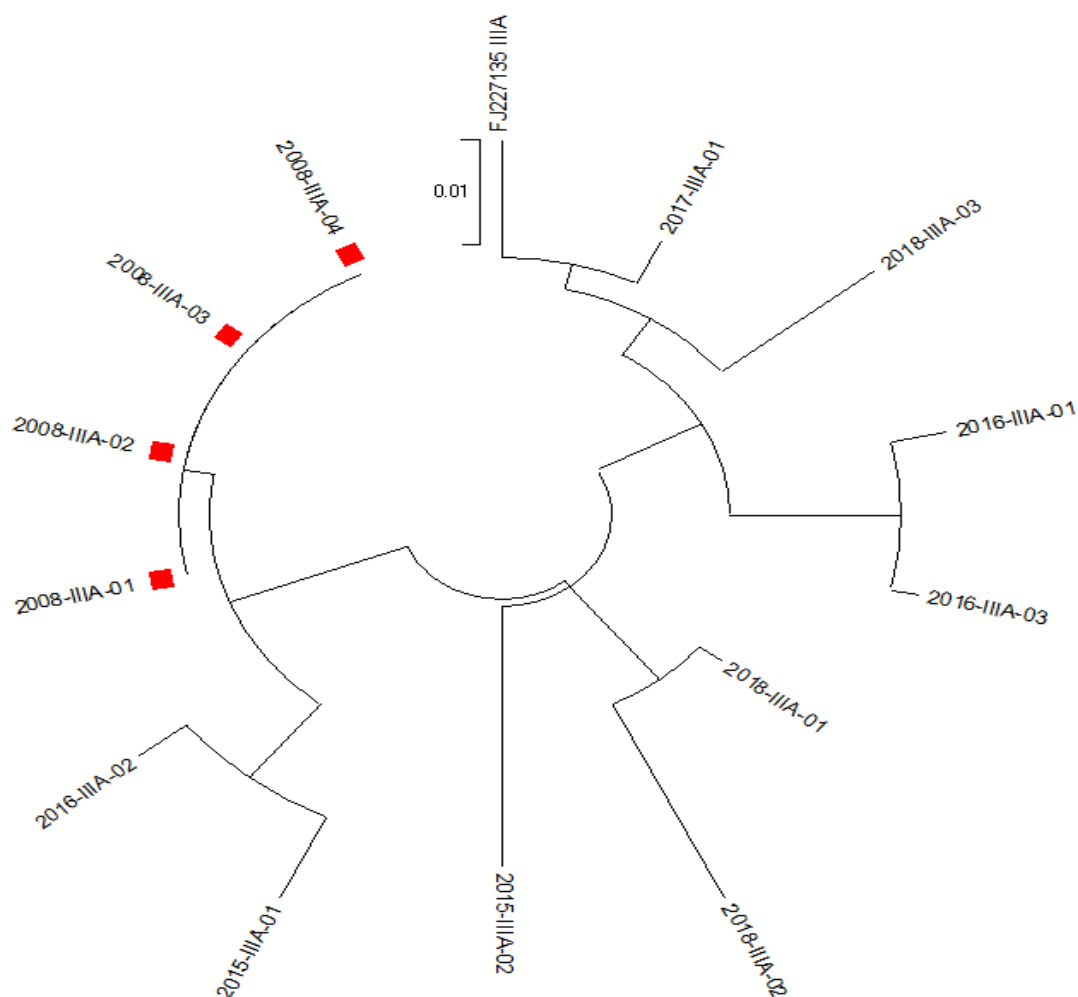
Piektais zars sastāv no 1/13 (7,7 %) sekvences, gadījums tika reģistrēts 2015. gadā un saistīts ar ceļošanu Kazahstānā, infekcijas avots nav zināms (skatīt 3.7. tabulu un 3.8. attēlu).

3.7. tabula

#### HAV subgenotipa IIIA dati

HAV subgenotipa IIIA klasteris un līdzīgas sekvences		Klasteris	Sporādiskie gadījumi, HAV sekvences no viena filoģenētiskā koka zara				
			1. klasteris	1. zars	2. zars	3. zars	4. zars
n =		4	2	2	2	2	1
Dzimums	vīrietis	2	1	1	1	2	0
	sieviete	2	1	1	1	0	1
Vecums	0–9	0	0	0	0	0	0
	10–19	1	0	0	0	0	0
	20–29	1	0	1	1	0	0
	30–39	0	2	0	1	1	1
	40–49	2	0	0	0	1	0
	50–59	0	0	1	0	0	0
	60–69	0	0	0	0	0	0
	70–79	0	0	0	0	0	0
Dzimšanas valsts	Latvija	4	1	2	1	2	1
	cita	0	1 Indija	0	1 Indija	0	0
Rezidences valsts	Latvija	0	2	2	2	2	1
	cita	0	0	0	0	0	0
Iespējamais infekcijas avots	Nav zināms	4	2	1	2	2	1
	augļi	0	0	1 Uzbeki- stāna	0	0	0

HAV subgenotipa IIIA klasteris un līdzīgas sekvences		Klasteris	Sporādiskie gadījumi, HAV sekvences no viena filoģenētiskā koka zara				
			1. klasteris	1. zars	2. zars	3. zars	4. zars
Iespējamā vīrusa izcelsmes valsts	Latvija (vietējie gadījumi)	4	0	0	0	0	0
	Indija	0	2	0	2	0	0
	Tadžikistāna	0	0	0	0	2	0
	Uzbekistāna	0	0	1	0	0	0
	Turkmenistāna	0	0	1	0	0	0
	Kazahstāna	0	0	0	0	0	1



3.8. attēls. HAV subgenotipa IIIA filoģenētiskais koks (n = 13), uzbūvēts pēc *Maximum Likelihood* metodes

HAV IIIA reference FJ227135 no *GeneBank* FJ227135 ir iekļauta salīdzināšanai no *GeneBank* datubāzes. Subgenotipa HAV IIIA 1. klasteris ir atzīmēts ar krāsas stabiņu (sarkans stabiņš).

Visiem 13 gadījumiem ir tieša saite ar subgenotipa HAV IIIA izplatību Āzijas reģionā (skatīt 3.3. attēlu).

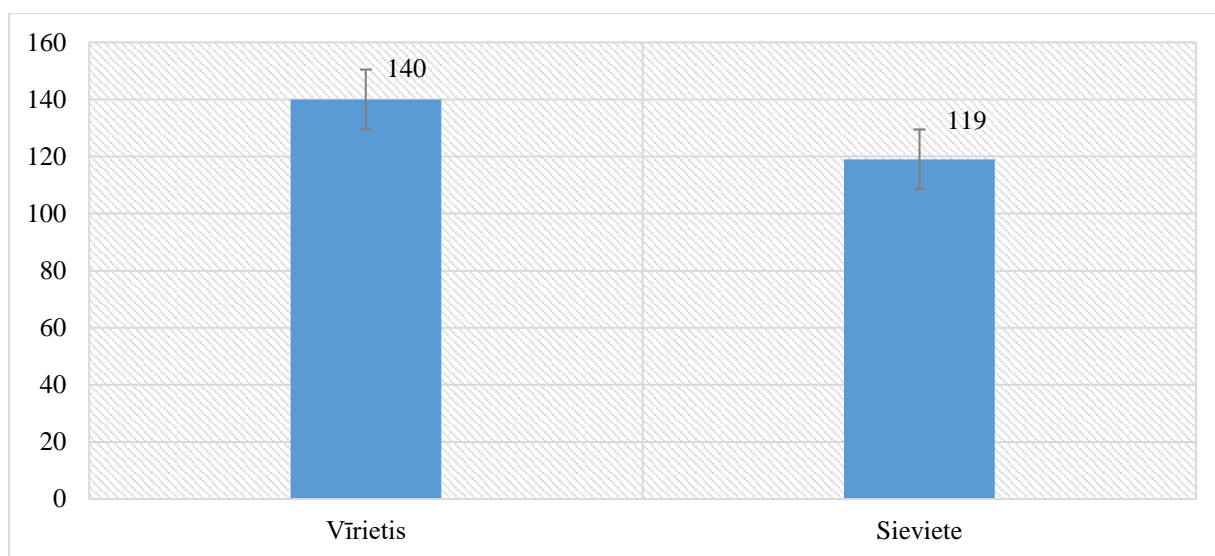


### 3.3. Demogrāfiskie dati

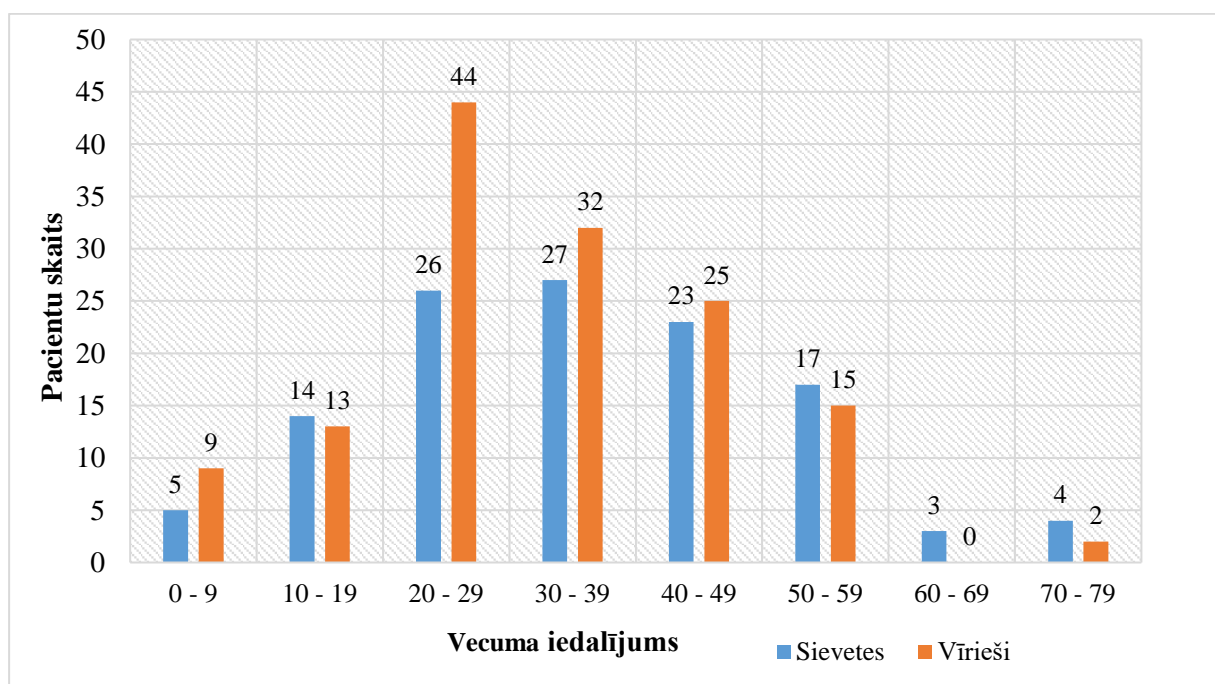
Pētījuma grupā, kurā tika analizēti demogrāfiskie dati saistībā ar HAV molekulāro epidemioloģiju, tika iekļauti 259 pacientu dati, no kuriem 140 (54 %) bija vīrieši un 119 (46 %) bija sievietes (skatīt 3.9. attēlu).

Diagnozes noteikšanas laikā pacientu vidējais vecums bija 33,7 gadi (SD ± 14,9 gadi). Jaunākajam pacientam bija trīs gadi, savukārt vecākajam pacientam 77 gadi. Vecuma mediāna bija 32 gadi. Bērni bija 41 (16 %), un pārliecinoši vairāk – 218 (84 %) – bija pieaugušie (skatīt 3.10. attēlu).

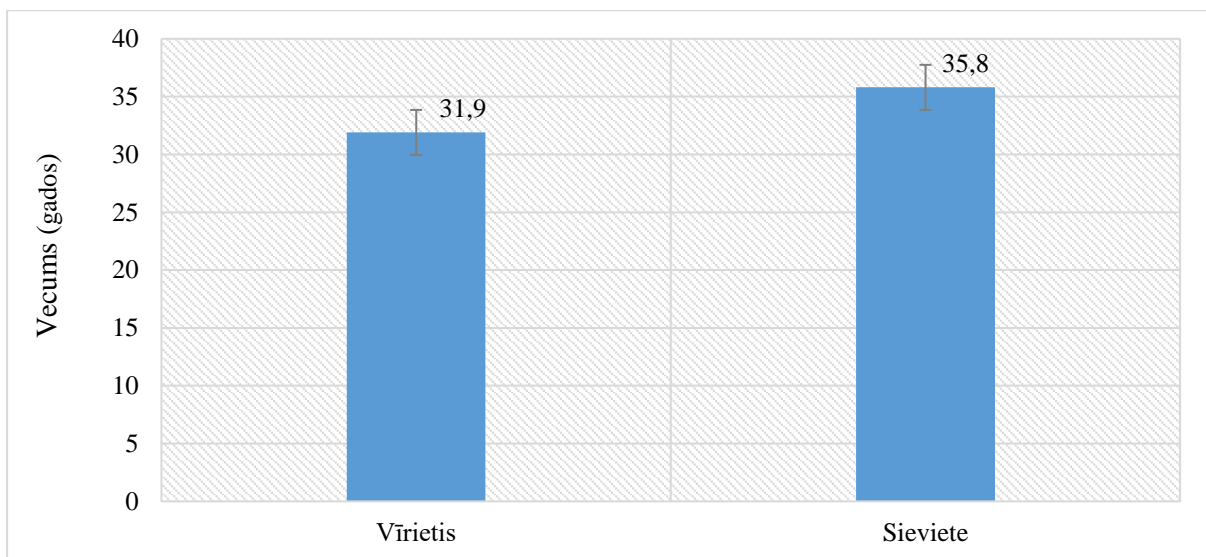
Salīdzinot pacientu vecumu diagnozes noteikšanas brīdī, vīriešu un sieviešu vecums statistiski nozīmīgi atšķīrās ( $p = 0,049$ ) (skatīt 3.11. attēlu).



3.9. attēls. A vīrushepatīta pacientu sadalījums pēc dzimuma



3.10. attēls. Pētījuma pacientu iedalījums dzimuma un vecuma grupās

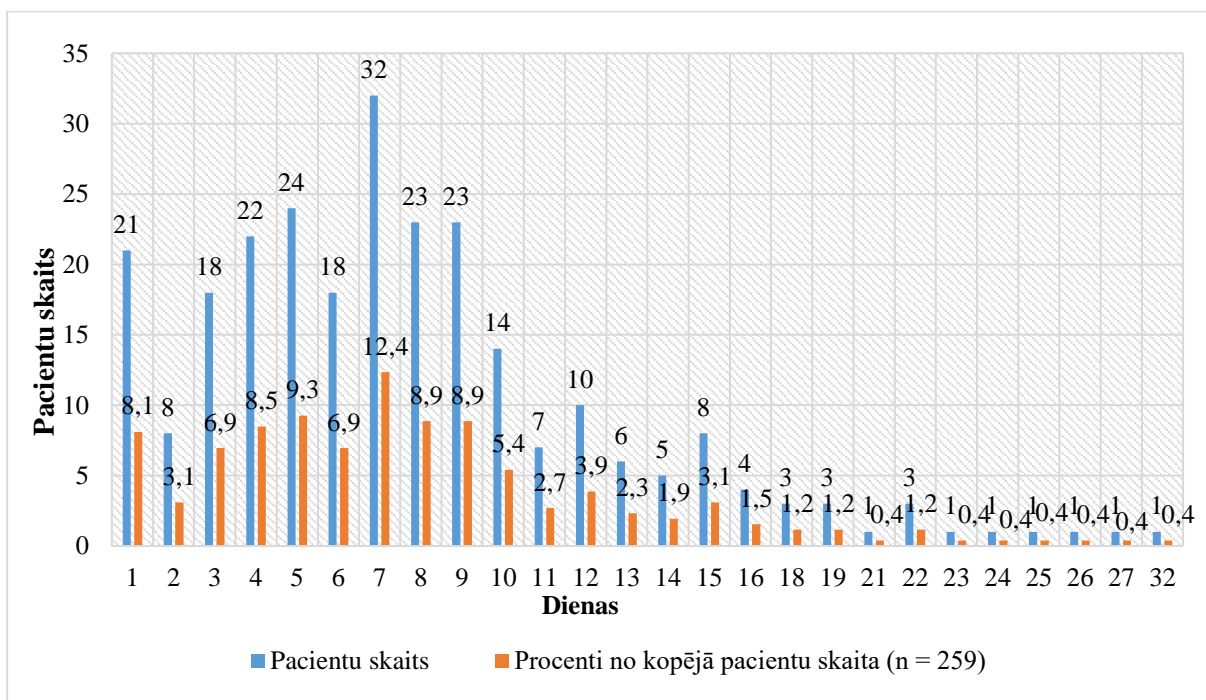


3.11. attēls. A vīrushepatīta pacientu sadalījums pēc vecuma un dzimuma

### 3.4. Laboratoriski apstiprinātu gadījumu dati

Analizējot 259 pacientu datus pēc gadījuma definīcijas par akūto A hepatītu, vidējais laiks no saslimšanas datuma līdz laboratoriski apstiprinātam gadījumam bija 7,9 dienas (SD ± 5,3 dienas) ar mediānu 7,0 dienas. Minimālais dienu skaits bija viena diena, kad laboratoriski apstiprināta diagnoze tika noteikta pēc pacientu hospitalizācijas, bet maksimālais dienu skaits bija 32 dienas (skatīt 3.12. attēlu).

Salīdzinot dienas ilgumu no saslimšanas datuma līdz laboratoriski apstiprinātajam gadījumam starp HAV subgenotipiem, dienas ilgums statistiski identisks bija HAV subgenotipu vidū ( $p = 0,584$ ).



3.12. attēls. Laboratoriski apstiprināta A vīrushepatīta diagnoze no saslimšanas datuma

### 3.5. Dati par hepatīta simptomiem, hospitalizāciju un vakcināciju

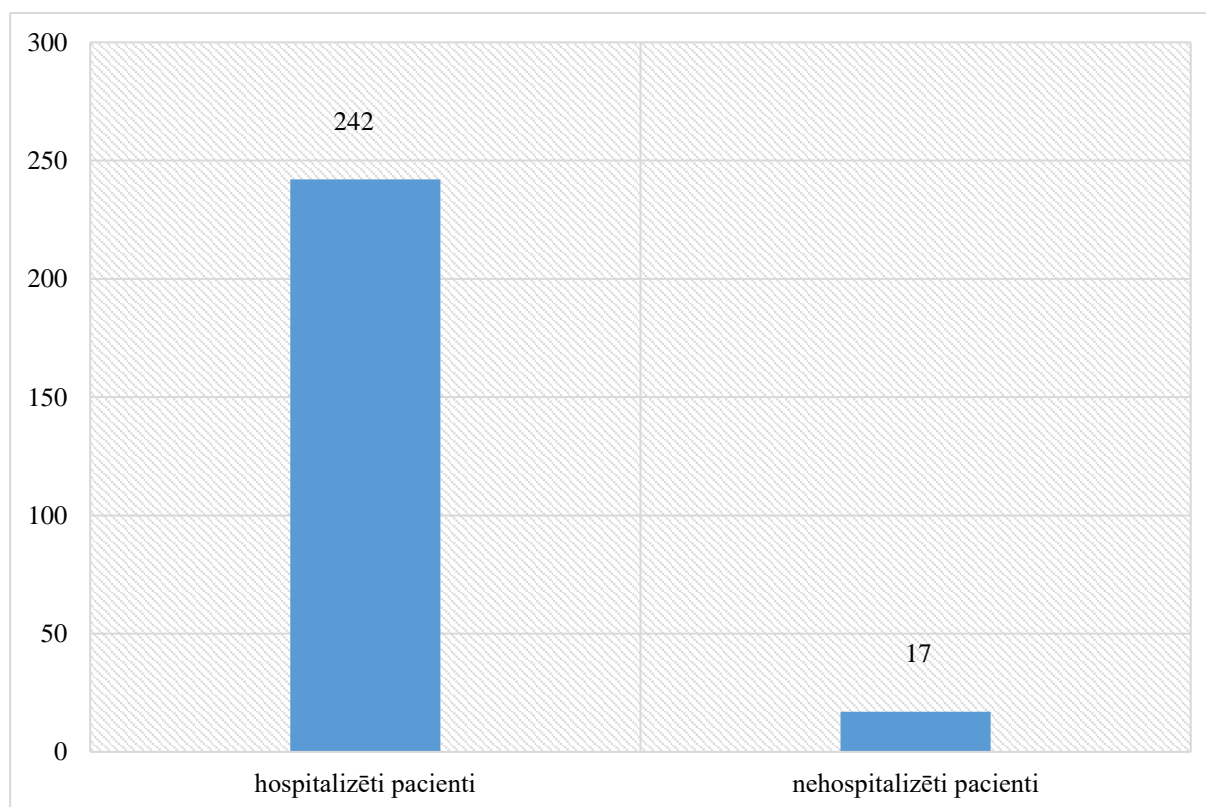
Hepatīta simptomi bija visiem 259 pacientiem. Kopējais hospitalizēto pacientu skaits bija 242/259 (93,4 %), nehospitalizēto pacientu skaits – 17/259 (6,6 %) (skatīt 3.13. attēlu).

Starp hospitalizētiem pacientiem pieaugušie bija 205/242 (84,7 %) un bērni 37/242 (15,3 %). Vidējais vecums starp hospitalizētiem pacientiem bija 33,7 gadi (SD ± 14,9 gadi) ar mediānu 32 gadi, sadalījums starp dzimumiem bija nevienmērīgs: vīrieši – 54,1 % (n = 131), sievietes – 45,9 % (n = 111). Starp hospitalizētiem pacientiem HAV subgenotips IA bija 178, subgenotips IB – 52, subgenotips IIIA – 12.

Salīdzinot hospitalizēto pacientu dzimumu un HAV subgenotipu, nav statistiski nozīmīgas asociācijas ( $p = 0,790$ ), bet, salīdzinot hospitalizēto pacientu vecuma sadalījumu ar HAV subgenotipiem, tas statistiski nozīmīgi atšķiras ( $p = 0,08$ ).

Starp nehospitalizētiem pacientiem pieaugušie bija 14/17 (82,4 %) un bērni 3/17 (17,6 %). Vidējais vecums starp nehospitalizētiem pacientiem bija 33,4 gadi (SD ± 16,0) ar mediānu 34 gadi, sadalījums starp dzimumiem bija vienmērīgs: vīrieši – 52,9 % (n = 9), sievietes – 47,1 % (n = 8). Starp nehospitalizētiem pacientiem HAV subgenotips IA bija 9, subgenotips IB – 7, subgenotips IIIA – 1.

Salīdzinot nehospitalizēto pacientu dzimumu un HAV subgenotipu, tas statistiski nozīmīgi neatšķiras ( $p = 0,758$ ), kā arī vecuma sadalījums pēc HAV subgenotipiem statistiski nozīmīgi neatšķiras ( $p = 0,837$ ).



3.13. attēls. Hospitalizēto un nehospitalizēto pacientu skaits

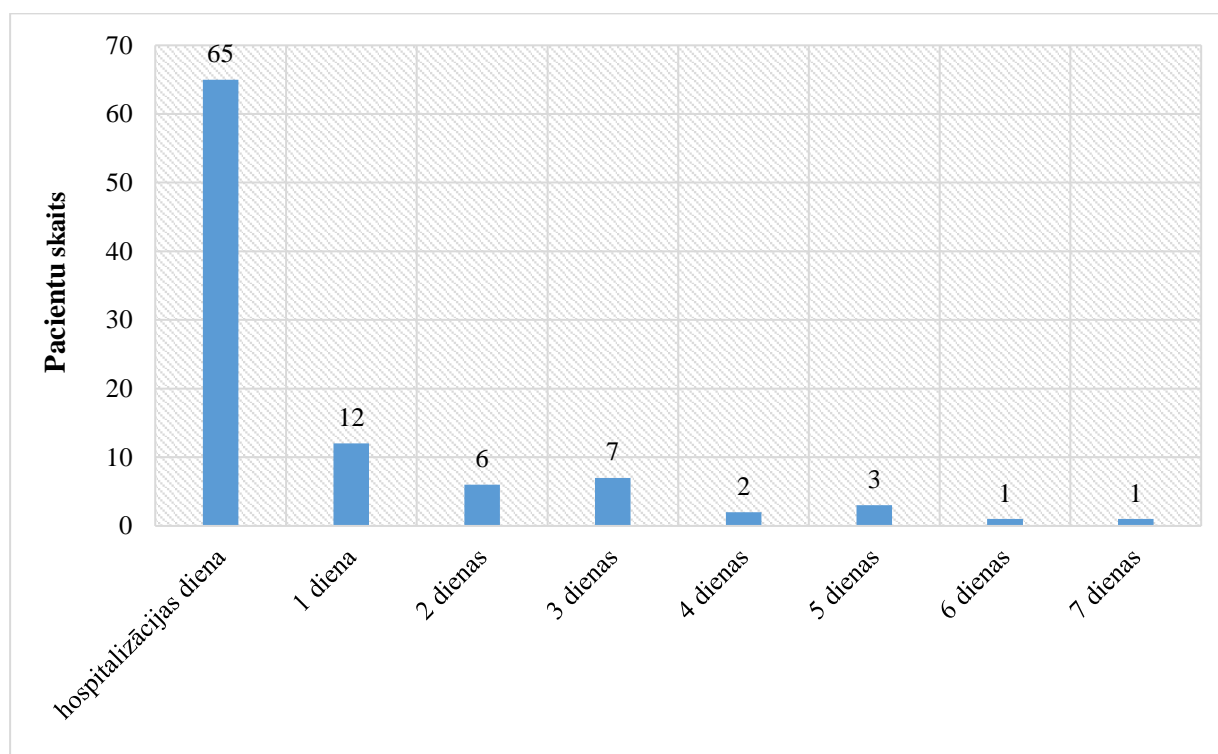
Analizēto pacientu skaits, kuri tika hospitalizēti RAKUS stacionārā LIC no 2012. līdz 2021. gadam, sastādīja 97/259 (37,5 %).

65 gadījumos laboratoriski apstiprināta VHA diagnoze tika noteikta hospitalizācijas dienā, pārējiem 32 gadījumiem vidējais laiks no hospitalizācijas datuma līdz laboratoriski apstiprinātam gadījumam bija 2,5 dienas (SD ± 1,7 dienas) ar mediānu 2 dienas (skatīt 3.14. attēlu).

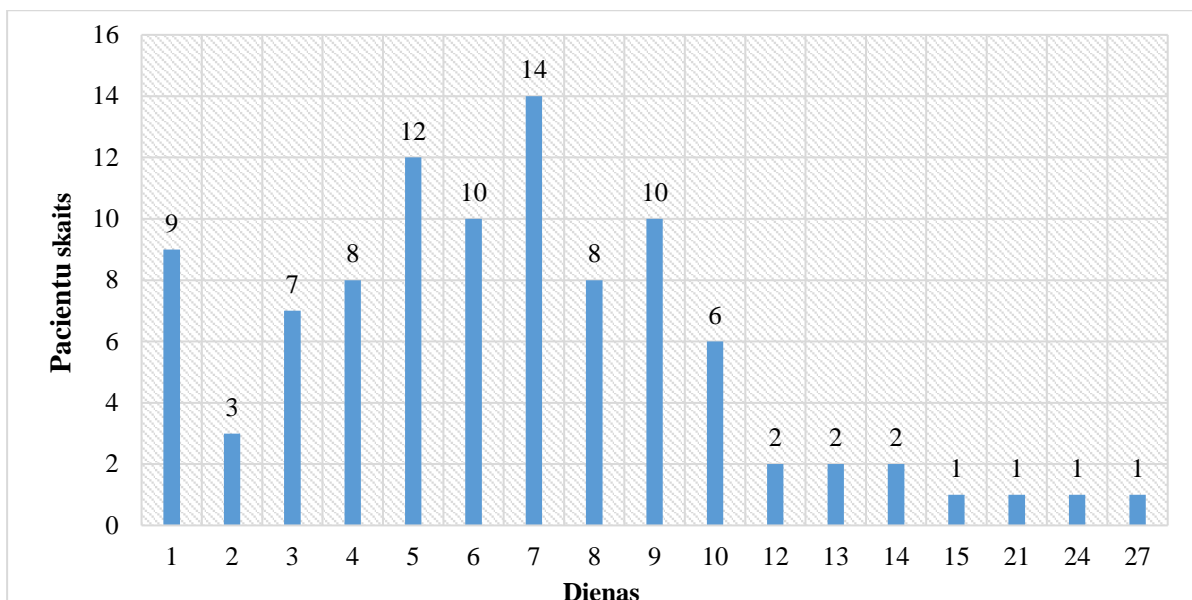
Pacienti tika hospitalizēti no saslimšanas datuma vidēji 6,9. dienā (SD ± 4,5 dienas) ar mediānu 6 dienas. Minimālais dienu skaits bija viena diena, kad arī tika laboratoriski apstiprināta un noteikta akūta A hepatīta diagnoze, bet maksimālais dienu skaits bija 27 dienas pēc saslimšanas (skatīt 3.15. attēlu).

Hospitalizācijas dienu skaits izmeklētai grupai vidēji bija 8,7 dienas (SD ± 7,8 dienas) ar mediānu 7,0. Minimālais dienu skaits bija viena diena, maksimāli hospitalizētas dienas bija 73 (skatīt 3.16. attēlu).

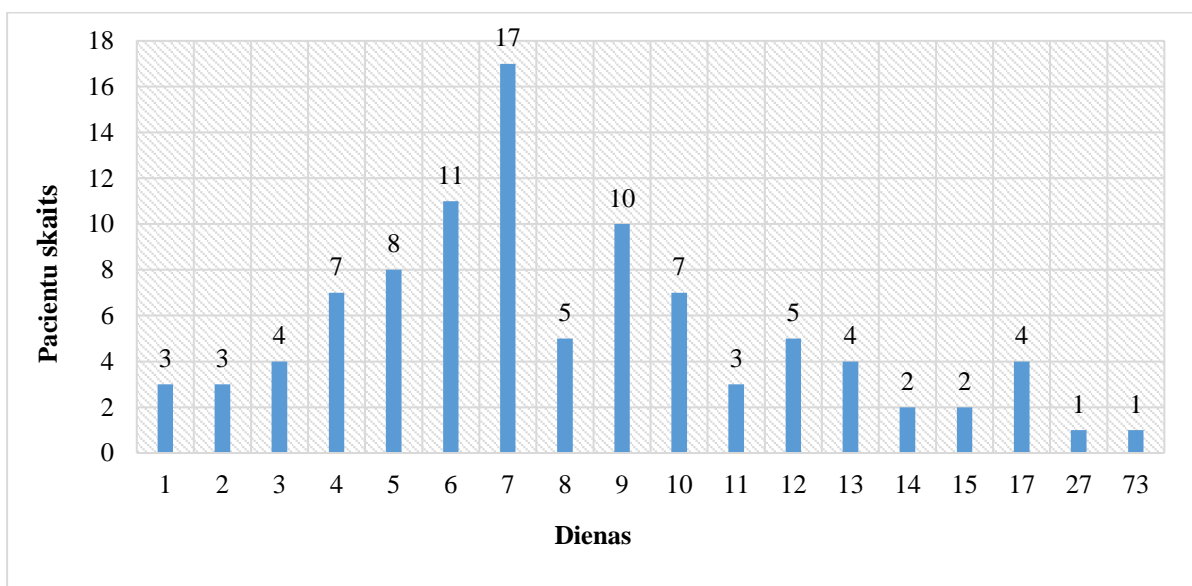
No 97 hospitalizētiem pacientiem sadalījums starp dzimumiem bija vienmērīgs: vīrieši – 51,5 % (n = 50), sievietes – 48,5 % (n = 47). Vidējais vecums bija 38,8 gadi (SD ± 12,6 gadi) ar mediānu 38. Visjaunākajam pacientam bija 19 gadu, visvecākajam – 74 gadi. Statistiski nav nozīmīga korelācija starp vecumu un hospitalizācijas dienām (k = 0,037; p = 0,717).



3.14. attēls. Laboratoriski apstiprināta A vīrushepatīta diagnoze pēc hospitalizācijas dienas



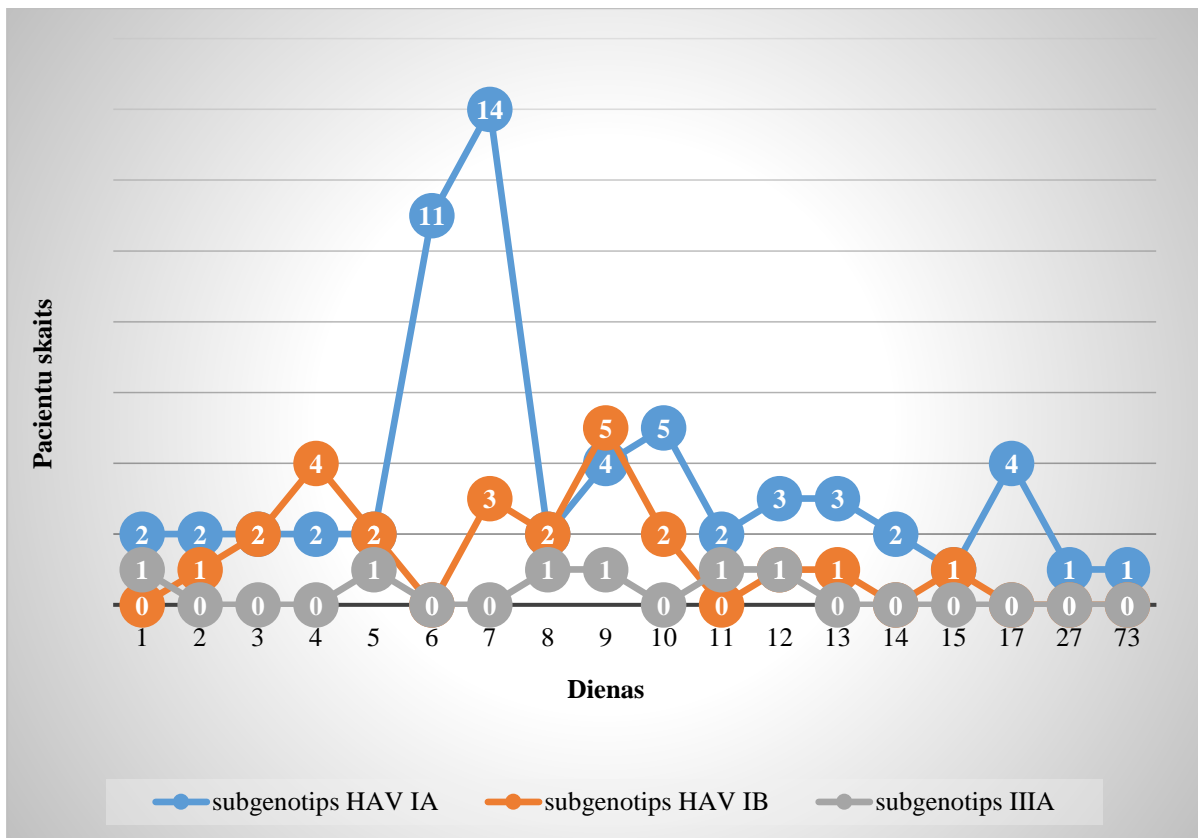
3.15. attēls. Slimības diena pēc hospitalizācijas



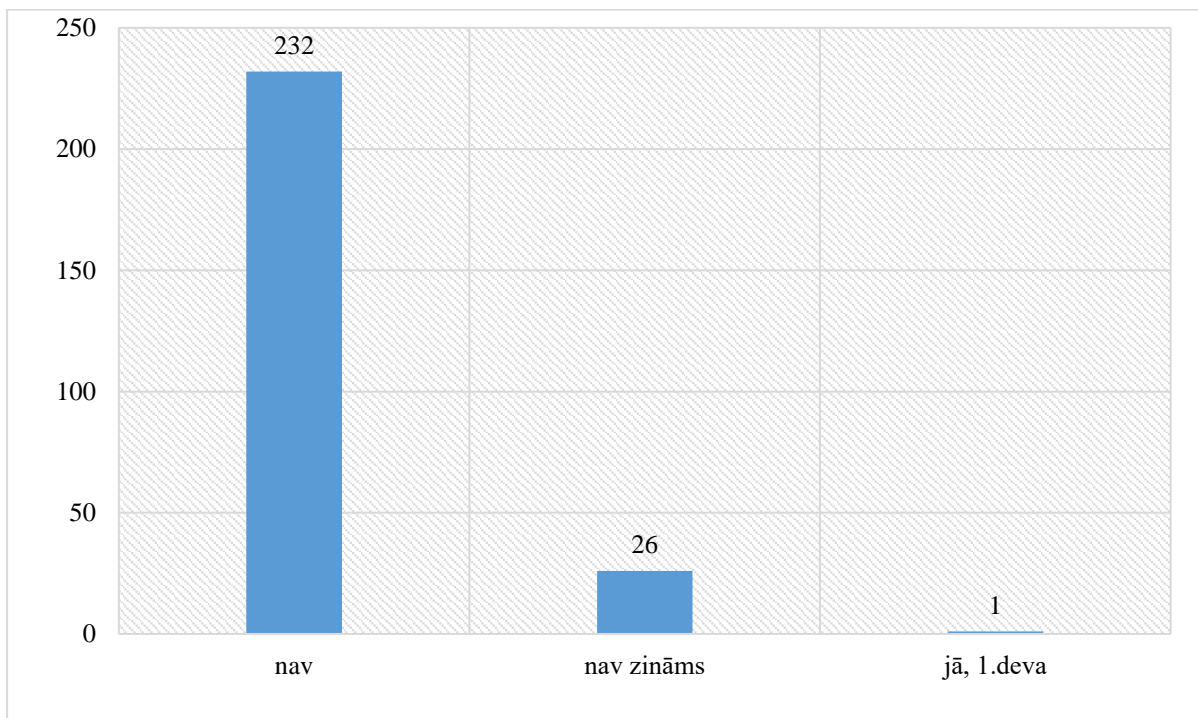
3.16. attēls. Hospitalizācijas dienu skaits

Pacientu skaits ar subgenotipu HAV IA bija 69,1 % (n = 67), ar subgenotipu HAV IB 24,7 % (n = 24), ar subgenotipu HAV IIIA 6,2 % (n = 6). Vidējais hospitalizācijas dienu skaits ar HAV subgenotipu IA bija 9,3 dienas (minimālais dienu skaits bija viena diena, maksimālais – 73 dienas), ar subgenotipu IB bija 7,3 dienas (minimālais dienu skaits bija divas dienas, maksimālais – 15 dienas), ar subgenotipu IIIA 7,7 dienas (minimālais dienu skaits bija viena diena, maksimālais – 12 dienas) (skatīt 3.17. attēlu).

Dati par izmeklējamās grupas vakcināciju parādīja, ka pārsvarā pacienti netika vakcinēti pret HAV – 89,6 % (n = 232), 10,0 % (n = 26) nezināja par savu vakcinācijas statusu, un vienā gadījumā – 0,4% (n = 1), kad pacients bija kontaktā ar HAV pacientu un tika vakcinēts ar vienu HAV vakcīnas devu, tomēr saslima (skatīt 3.18. attēlu).



3.17. attēls. Hospitalizācijas dienu skaits ar HAV subgenotipiem IA, IB, IIIA



3.18. attēls. Vakcinācija pret HAV

## 4. Diskusija

A vīrushepatīts joprojām ir aktuāla veselības nozares problēma visās valstīs. Saskaņā ar oficiālo statistiku HAV katru gadu skar 1,5 miljonus cilvēku visā pasaulē (WHO, 2009). Pēc PVO ekspertu ziņojuma, patiesā saslimstība ar šo infekciju varētu būt desmit reizu lielāka. PVO informēja, ka 2016. gadā VHA izraisīja aptuveni 7134 nāves gadījumus (kas veido 0,5 % no vīrusu hepatīta izraisītās mirstības) (WHO, 2020).

Ziņošana par HAV ir obligāta, un uzraudzības sistēma ir valsts līmenī visās ES dalībvalstīs, Islandē un Norvēģijā, izņemot Apvienoto Karalisti, kas uzraudzību organizējusi atšķirīgi (ECDC, 2020).

Balstoties uz ECDC publicētajiem datiem par HAV situāciju ES/EEZ valstīs no 2008. līdz 2020. gadam, var secināt, ka HAV sastopamība Latvijā ir reta, izņemot uzliesmojumu gadījumus, kuri notika 2008.–2009. gadā un 2017. gadā. No 2008. līdz 2020. gadam ES/EEZ tika reģistrēts 183 191 laboratoriski apstiprināts HAV gadījums (*ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases, 2008.–2020. gads*):

- 2008. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēts 16 791 gadījums – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 2816 (16,8 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (3161), Spānijā (1877), Čehijā (1649). Vismazākais skaits reģistrēts Islandē – 1. Baltijas valstīs – Igaunijā (13), Lietuvā (20);
- 2009. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 17 453 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 2291 (13,1 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (3734), Spānijā (1808), Itālijā (1580). Vismazākais skaits tika reģistrēts Austrijā – 1. Baltijas valstīs – Igaunijā (19), Lietuvā (16);
- 2010. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēts 13 471 gadījums – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 297 (2,2 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits reģistrēts Rumānijā (3493), Bulgārijā (2350), Slovākijā (1449). Vismazākais skaits tika reģistrēts Kiprā – 2. Baltijas valstīs – Igaunijā (6), Lietuvā (10);
- 2011. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 12 785 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 51 (0,4 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Bulgārijā (5587), Rumānijā (2581), Francijā (1115). Vismazākais skaits tika reģistrēts Islandē – 1. Baltijas valstīs – Igaunijā (153), Lietuvā (17);
- 2012. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 13 369 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 11 (0,08 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits reģistrēts Bulgārijā (4896), Rumānijā (3603), Francijā (1096). Vismazākais skaits tika reģistrēts Luksemburgā – 2. Baltijas valstīs – Igaunijā (63), Lietuvā (113);

- 2013. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 12 659 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 12 (0,09 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (4173), Bulgārijā (1819), Itālijā (1388). Vismazākais skaits reģistrēts Kiprā – 2. Baltijas valstīs – Igaunijā (6), Lietuvā (64);
- 2014. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 14 113 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 20 (0,14 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (6646), Ungārijā (1548), Francijā (933). Vismazākais skaits reģistrēts Maltā – 2. Baltijas valstīs – Igaunijā (12), Lietuvā (17);
- 2015. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 12 528 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 6 (0,05 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (5176), Bulgārijā (1061), Ungārijā (963). Vismazākais skaits reģistrēts Horvātijā – 4. Baltijas valstīs – Igaunijā (6), Lietuvā (7);
- 2016. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 12 430 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 10 (0,08 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (3190), Bulgārijā (1625), Slovākijā (1358). Vismazākais skaits reģistrēts Kiprā – 3. Baltijas valstīs – Igaunijā (7), Lietuvā (17);
- 2017. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 26 145 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 75 (0,3 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Spānijā (4528), Itālijā (3766), Francijā (3387). Vismazākais skaits reģistrēts Islandē – 5. Baltijas valstīs – Igaunijā (45), Lietuvā (38);
- 2018. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 15 680 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 67 (0,4 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (4527), Spānijā (2294), Francijā (1525). Vismazākais skaits tika reģistrēts Islandē – 1. Baltijas valstīs – Igaunijā (15), Lietuvā (13);
- 2019. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 11 370 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 37 (0,3 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Rumānijā (3351), Bulgārijā (1512), Francijā (1375). Vismazākais skaits reģistrēts Islandē – 2. Baltijas valstīs – Igaunijā (20), Lietuvā (8);
- 2020. gadā ES/EEZ valstīs tika konstatēti 4397 gadījumi – Latvijā reģistrēto gadījumu skaits bija 21 (0,5 %), kā arī vislielākais HAV gadījumu skaits tika reģistrēts Bulgārijā (1297), Rumānijā (1010), Vācijā (550). Vismazākais skaits reģistrēts Islandē – 1. Baltijas valstīs – Igaunijā (30), Lietuvā (9).

No 1990. līdz 1999. gadam VHA bija ļoti izplatīta infekcijas slimība Latvijā un tika reģistrēti 28 546 gadījumi (Epidemioloģijas biļeteni, SPKC). HAV izplatīšanās notika galvenokārt fekāli orālā ceļā vai kontaktā ar HAV pacientu. No 2000. līdz 2007. gadam HAV



gadījumi (695) krietni samazinājās un tika reģistrēti galvenokārt sporādiski gadījumi. Lai gan 2007. gadā saslimstība ar VHA bija viszemākā, tomēr infekcijas ievēšanas un izplatīšanās risks joprojām pastāvēja, jo vīruss viegli izplatās, kad netiek ievērota personīgā higiēna. Gadījumos, ja tiek piesārņots ūdens vai pārtikas produkti, var izcelties slimības uzliesmojumi.

No 1990. līdz 2008. gadam HAV laboratoriskā diagnostika Latvijā balstījās uz anti-HAV IgM noteikšanu asins serumā un HAV Ag noteikšanu izkārņījumos ar imūnķīmiskām metodēm. Attīstoties tehnoloģijām, kopš 2008. gada tika lietota sekvencēšanas metode pēc *Sanger*, ar kuras palīdzību tika uzsākta molekulārā epidemioloģija, kā arī tā deva iespēju noteikt ne tikai HAV cirkulējošos subgenotipus, bet arī pēc nukleotīdu sekvences uzbūvēt filoģenētisko koku, lai izsekotu HAV klasterus (Nainan et al., 2006).

2008.–2009. gadā Latvijā tika reģistrēts HAV uzliesmojums (5107 gadījumi) un sākotnēji infekcijas izplatība bija saistīta ar INL un pēc tam plaši izplatījās pārējā populācijā, ko turpināja reģistrēt 2009. gadā (Perevoscikovs et al., 2009). 2008. gada uzliesmojumu var saistīt ar lielo uzņēmīgo personu skaitu, ko izraisīja strauji sarūkoša iedzīvotāju imunitāte pret VHA. Veiktie kontroles pasākumi ietvēra: gadījumu kontaktu izsekošanu; vakcinācijas rekomendācijas saslimšanas gadījumu kontaktpersonām; karantīnu un gadījumu medicīnisko novērošanu; sabiedrības veselības izglītošanu ar plašsaziņas līdzekļu starpniecību un īpašus ieteikumus profilaksei pārtikas apstrādātājiem, skolām un plašai sabiedrībai. Kopš 2008. gada septembra ir novērota iedzīvotāju HAV vakcinācijas uzņemšana (ECDC, 2008). Rezultātā līdz 2017. gadam Latvijā katru gadu tika ziņots par sporādiskiem akūta A hepatīta gadījumiem un lielākā daļa gadījumu tika saistīta ar ceļošanu uz endēmiskajiem reģioniem.

2016. gada beigās un 2017. gada sākumā tika reģistrēti HAV uzliesmojumi ES/EEZ valstīs, kur bija kopīgs inficēšanās avots, pārsvarā starp MSM personām (ECDC, 2018; Ndumbi et al., 2018), arī novērota HAV gadījumu palielināšanās tendence 2017. gadā Latvijā ar līdzīgām HAV sekvencēm no ES/EEZ uzliesmojumiem, kā arī sporādiskie gadījumi, kuri tika saistīti ar ceļojumiem vai kontaktu ar HAV pacientu (Savicka, Zeltmatis, Storozenko, 2021).

Analizējot molekulāri epidemioloģiskos datus par HAV izplatību Latvijā no 2008. līdz 2021. gadam, var konstatēt, ka Latvijā atrasti trīs HAV subgenotipi – IA, IB, IIIA. Lielākā daļa HAV gadījumu bija ar HAV subgenotipu IA (72 %), kas arī ir visizplatītākais genotips visā pasaulē (Holmberg, 2012). Pārējo gadījumu skaits bija ar HAV subgenotipu IB (23 %) un HAV subgenotipu IIIA (5 %). HAV subgenotipu izplatība nav atšķirīga, salīdzinot ar citām ES/EEZ valstīm (Foster et al., 2019). Mūsu pētījumā identificēti HAV subgenotipa IA 13 klasteri un 12 sporādiskie gadījumi, HAV subgenotipa IB astoņi klasteri un 11 sporādiskie gadījumi, HAV subgenotipa IIIA viens klasteris un deviņi sporādiskie gadījumi.

Analizējot pacientu dzimumu, lielākā daļa pacientu – 54 % (140) – bija vīrieši un 46 % (119) bija sievietes, līdzīgi dati ir arī no Infekciju slimību eirouzraudzības atlasa, kur dzimuma specifiskā likme (N/100 000) pēc gadiem ir šāda: 2008. gads V = 3,45, S = 2,26; 2009. gads V = 4,22, S = 2,77; 2010. gads V = 2,75, S = 2,07; 2011. gads V = 1,62, S = 1,77; 2012. gads V = 1,86, S = 1,54; 2013. gads V = 2,40, S = 1,96; 2014. gads V = 3,11, S = 2,49; 2015. gads V = 2,63, S = 2,25; 2016. gads V = 2,85, S = 1,98; 2017. gads V = 7,43, S = 2,75; 2018. gads V = 3,54, S = 2,53; 2019. gads V = 2,39, S = 2,0; 2020. gads V = 1,08, S = 0,99. Kā redzams datos, dzimuma atšķirības pārsvarā nav, bet tā tika novērota 2008.–2009. gadā un 2016.–2018. gadā, kad lielākā daļa pacientu bija vīrieši. Šīs dzimumu atšķirības varētu būt saistītas ar HAV uzliesmojumiem noteiktās riska grupās, kā, piemēram, mūsu dati norāda, ka 2008. gadā pārsvarā riska grupa bija injicējamo narkotiku lietotāji vīrieši. Laika periodā no 2016. līdz 2018. gadam dzimumu atšķirība tika saistīta ar HAV uzliesmojumiem starp MSM personām ES/EEZ valstīs (ECDC, 2018).

Diagnozes noteikšanas brīdī pētījumā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 32 gadi, lielākā pacientu daļa bija vecumgrupā no 20 līdz 29 gadiem, kas varētu būt skaidrojams ar aktīvo laika pavadīšanu, ieskaitot ceļošanu. Analizējot, vai kādam no dzimumiem vecumgrupas diagnozes noteikšanas brīdī atšķīrās, statistiski nozīmīga atšķirība tika konstatēta. Salīdzinot vecuma datus no Infekciju slimību eirouzraudzības atlasa ar ES/EEZ valstīm, kur vecums ir atspoguļots vecuma standartizētā likmē (N/100 000), konstatēts, ka no 2008. līdz 2021. gadam lielākā daļa pacientu ir vecumgrupā no 5 līdz 14 gadiem un 0–4 gadi, bet vecumgrupa 65+ gadi ir vienāda visās valstīs: 0–4 vecumgrupa = 4,67; 5–14 vecumgrupa = 6,95; 15–24 vecumgrupa = 3,52; 25–44 vecumgrupa = 2,65; 45–64 vecumgrupa = 1,31; 65+ vecumgrupa = 0,59. Salīdzinot vecumgrupas starp Baltijas valstīm, dati ir līdzīgi mūsu iegūtajiem. Kā arī mūsu dati sakrīt ar Skandināvijas valstu un Vācijas, Spānijas, Francijas datiem. Tomēr ziņoti laboratoriski apstiprināti HAV gadījumi no tādām valstīm kā Rumānija un Bulgārija, valstis, kur tika reģistrēts vislielākais HAV skaits, ir pretrunā mūsu rezultātiem, bet ir līdzīgi ar ES/EEZ datiem kopā, kad prevalē HAV gadījumi starp bērniem vecumgrupās 0–4 gadi un 5–14 gadi. Ņemot vērā analizētos datus, var secināt, ka daudzās Eiropas valstīs pacientu vecumam nozīmīgu atšķirību nav. Pacienti lielākoties ir vidēja vecuma, protams, reģionos, kur slimība ir ļoti izplatīta, pacienti ir jaunāki (ECDC, *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*, 2008.–2020. gads).

Iespējamība, kura tika saistīta ar HAV infekcijas klīnisko slimības gaitu, palielinās ar vecumu. Lielākajai daļai bērnu, jaunākiem par sešiem gadiem, HAV infekcija (70 %) ir asimptomātiska (Morais et al., 2006; Quiros-Tejera, 2022) un, ja slimība tomēr attīstās, tā parasti ir neikteriska. Vecākiem bērniem un pieaugušajiem infekcija parasti ir simptomātiska,

ar dzelti, kas rodas 70 % pacientu (Shin & Jeong, 2018). Mūsu pētījumā iekļautie dati norāda, ka visiem pacientiem bija hepatīta simptomi, ņemot vērā klīniskos kritērijus no gadījumu definīcijas par A hepatītu: jebkura persona, kam pakāpeniski parādās simptomi (piemēram, nogurums, vēdersāpes, apetītes zudums, intermitējošs nelabums un vemšana) un vismaz viens no šādiem trim: drudzis, dzelte, paaugstināti seruma aminotransferāžu līmeņi (*European Commission*, 2018).

Svarīgi ir atzīmēt laboratorisko specifisko akūtu vīrushepatītu diferenciālo diagnostiku. Analizējot mūsu datus, tika secināts, ka vidējais laiks no saslimšanas datuma līdz laboratoriski apstiprinātam VHA gadījumam bija 7,9 dienas pēc saslimšanas datuma. Pētījumā no Dienvidkorejas tika norādītas 6,3 dienas (Hyun et al., 2012). Savlaicīga VHA diagnostika ļauj identificēt kontaktpersonas un veikt preventīvas darbības, jo lipīgs periods sākas vienu līdz divas nedēļas pirms simptomu parādīšanās un ir minimāls apmēram nedēļu pēc dzeltes parādīšanās. Piemēram, pārtikas darbinieki ir jāizslēdz no darba vismaz divas nedēļas pēc VHA klīnisko simptomu parādīšanās. Gadījumos, kad pārtikas darbiniekiem ir dzelte, darbā nedrīkst atgriezties vismaz vienu nedēļu pēc dzeltes parādīšanās (Department of health, 2019).

Mūsu pētījumā iekļautie pacienti tika hospitalizēti vidēji 6,9. slimības dienā. Pētījumā no Šrilankas tika norādīts, ka hospitalizācija notika vidēji 7,8 dienas (Niroshama et al., 2016), bet pētījumā, kurš tika veikts Dienvidkorejā, hospitalizācija notika vidēji 5,3. slimības dienā (Hyun et al., 2012).

Pētījumā iekļautie dati norāda, ka pacientiem hospitalizācijas ilguma mediāna bija septiņas dienas, kas ir mazāk nekā Norvēģijā un Zviedrijā, kur hospitalizācijas ilguma mediāna bija trīs dienas, Nīderlandē – četras dienas, Spānijā – piecas dienas, vairāk nekā Itālijā, kur hospitalizācijas mediāna bija astoņas dienas (Severi et al., 2022). Mūsu pētījuma dati norāda, ka vidējais hospitalizācijas ilgums ar subgenotipu HAV IA bija 9,3 dienas, ar subgenotipu IB – 7,3 dienas un ar HAV IIIA – 7,7 dienas. Pētījumā no Šrilankas tika norādīti dati, ka hospitalizācijas ilgums ar subgenotipu IA veidoja 7,4 dienas un ar subgenotipu IIIA – 7,8 dienas (Niroshama et al., 2016). Gan mūsu, gan Šrilankas pētījuma dati norāda, ka netika konstatēta būtiska atšķirība starp hospitalizācijas dienām ar dažādiem HAV subgenotipiem.

Analizējot hospitalizēto pacientu sadalījumu starp vecumu un hospitalizācijas ilgumu, tika konstatēts, ka dati statistiski nozīmīgi neatšķiras. Līdzīgi ziņojumi ir no Infekciju slimību eirouzraudzības atlasa laikā periodā no 2008. līdz 2021. gadam ES/EEZ valstīs.

Pētījuma galvenais izaicinājums bija izprast iespējamo infekcijas avotu HAV infekcijas ilgā inkubācijas perioda dēļ. Mūsu dati liecina, ka tikai 27,4 % tika noteikts infekcijas avots un 72,6 % infekcijas avots nav zināms. Salīdzinot mūsu pētījumā iegūtos datus par infekcijas avotiem, var secināt, ka līdzīgi dati ir arī citos pētījumos dažādās pasaules vietās. Starp mūsu

datiem visbiežāk ziņotais infekcijas avots tika saistīts ar ciešo kontaktu ar inficētu personu, līdzīgi ir minēts arī pētījumā no ASV (Nelson et al., 2020).

Citi iespējami avoti ir starp INL, par šiem gadījumiem tika veikti pētījumi Skandināvijā un Ziemeļamerikā (Sunthornchart et al., 2008; Luquero et al., 2009; Removille et al., 2011), un ceļošana uz valstīm, kur HAV ir endēmiska (Beaute et al., 2018). Iepriekšējie pētījumi parādīja, ka ceļošana uz valstīm ar augstu vai vidēju HAV endēmiju ir riska faktors to valstu iedzīvotājiem, kurās ir zema HAV endemitāte. Ceļošana joprojām ir galvenais HAV infekcijas riska faktors ES/EEZ. Iesaistītajās Eiropas valstīs 27,8 % no ziņotajiem A vīrushepatīta gadījumiem bija saistīti ar ceļošanu (Beaute et al., 2018). Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka 18,5 % HAV gadījumu inkubācijas periodā bija saistīti arī ar ceļošanu un 81,5 % bija vietējie gadījumi.

Daži mūsu gadījumi tika saistīti ar personām, kuras identificēja sevi kā MSM personas, kas arī minēts kā HAV infekcijas avots pētījumos no Nīderlandes un Anglijas (Bruisten et al., 2001; Regan et al., 2016). Mūsu pētījumā MSM gadījumi pieder pie izdalītas HAV RNS nukleotīdu secības klastera RIVM-016-90 un trūkst informācijas par seksuālo uzvedību, jo tikai četri pacienti sevi identificēja kā MSM, taču arī šie gadījumi bija saistīti ar ceļošanu. ECDC epidemioloģiskais atjauninājums no 2018. gada 12. septembra informēja, ka kopš 2017. gada janvāra 24 ES/EEZ valstis ir ziņojušas par 25 032 laboratoriski apstiprinātiem A hepatīta gadījumiem. No 2017. gada janvāra līdz 2018. gada augustam tika sekvencēti 5537 (22 %) HAV paraugi no 25 032 laboratoriski apstiprinātajiem A vīrushepatīta gadījumiem 24 ES/EEZ valstīs. No tiem 5537 sekvencētie gadījumi, 4217 (76 %) bija inficēti ar vienu no trim uzliesmojuma celmiem: laboratoriski apstiprinātu HAV subgenotipu IA un secības līdzību  $\geq 99,3$  % apmērā, kuru pamatā ir fragmenti, kas pārklājas VP1/2A genoma reģionā: VRD\_521\_2016, RIVM-HAV16-090, V16-25801 (ECDC, 2018; Gozlan et al., 2017; Ndumbi et al., 2018). No mūsu sekvencētajiem paraugiem 21,9 % sekvences pieder pie HAV subgenotipa IA, kas tika saistīti ar MSM klasteriem. Starp mūsu iegūtām sekvencēm, kuras pieder vienam no trim MSM klasteriem, dominēja HAV subgenotips IA ar 17,1 % identitāti ar VRD\_521\_2016 klasteru, 3,7 % ar RIVM-HAV16-090 klasteru, 1,2 % ar V16-25801 klasteru. Šie HAV subgenotipi IA, iespējams, tika importēti no ES/EEZ valstīm un izplatīti, saskaroties ar HAV pacientu vai ceļojot. No HAV sekvencēm un filoģenētiskā koka analīzes mēs pieļaujam, ka A vīrushepatīta gadījumu skaita palielināšanās iemesls Latvijā 2017. gadā ir saistīts ar A vīrushepatīta uzliesmojumu starp MSM ES/EEZ valstīs. Līdzīgi dati par piederību vienam no trim klasteriem ir aprakstīti citos pētījumos Anglijā (Bradley-Stewart et al., 2019), Nīderlandē (Freidl et al., 2017), par ES/EEZ valstīm (Ndumbi et al., 2018), kā arī šie klasteri tika identificēti starp MSM personām Brazīlijā (Mello et al., 2019).

Mūsu pētījumā divos gadījumos HAV infekcijas avots tika saistīts ar uzturā nemazgāto augļu, kuri tika atvesti no Azerbaidžānas un Uzbekistānas, lietošanu, kā arī, analizējot sekvences no filoģenētiskā koka, tika konstatēts, ka šī HAV subgenotipa IA sekvences arī ir konstatētas tajās valstīs. Kā minēts citos pētījumos, piesārņota pārtika un ūdens ir reti sastopams infekcijas avots, lai gan ir saistīts ar uzliesmojumiem (Nainan et al., 2006).

Kaut gan lielākais gadījumu skaits bija vietējais un ar nezināmo infekcijas avotu, bija novērojama tendence noteikto HAV sekvenču izplatībai dažādos gados, kas var liecināt par vīrusa vietējo cirkulāciju.

Visefektīvākais specifiskā A vīrushepatīta profilakses līdzeklis ir vakcinācija. Lai izstrādātos ilgstoša imunitāte pret A vīrushepatītu, nepieciešams saņemt divas vakcīnas devas ar intervālu 6 līdz 12 mēneši. Veicot vakcināciju, jāņem vērā, ka imunitāte izveidosies 2–4 nedēļu laikā pēc pirmās potes saņemšanas (SPKC mājaslapa). Lai gan pēdējo gadu laikā saslimstība ar A vīrushepatītu ir samazinājusies galvenokārt imunizācijas dēļ, tomēr mūsu dati liecina, ka 89,6 % gadījumu cilvēki nebija vakcināti, 10,0 % gadījumu bija ar nezināmu vakcinācijas statusu un 0,4 % bija saņemta viena potes deva. Vakcīna pret A vīrushepatītu Latvijā nav iekļauta nacionālajā imunizācijas kalendārā un netiek apmaksāta no valsts budžeta līdzekļiem. Vakcinācija ir ieteicama nepārslimojušām personām, kuras plāno ceļot uz vidēji vai izteikti endēmiskām valstīm (ieskaitot Āfriku, Vidusāziju, Dienvidameriku un Centrālameriku), it īpaši, ja tajās plānots uzturēties ilgu laiku vai arī doties turp atkārtoti; personām, kas plāno ceļot uz valstīm, kurās ir reģistrēts A hepatīta uzliesmojums (saslimstības pieaugums); personām, kas praktizē riskantas seksuālas aktivitātes, tai skaitā, kad ir iespējama inficēšanās fekāli orālā ceļā; lieto narkotiskās vielas; pēc kontakta ar HAV slimnieku. Saslimšanas novēršanas nolūkā vakcinācija pret A hepatītu ir ieteicama personām, kuras bija pakļautas inficēšanās riskam, ja ir iespējams to veikt divu nedēļu laikā pēc kontakta. Citu valstu pieredze liecina, ka vakcinācija ļauj veiksmīgi kontrolēt A hepatīta uzliesmojumus, tai skaitā infekcijas skartajās iestādēs, un apturēt infekcijas izplatīšanos (SPKC mājaslapa).

Pēdējo gadu pētījumi gan apliecina, ka vakcinācija pret A hepatītu ar jaunākās paaudzes vakcīnām nodrošina imunitāti uz visu mūžu jau pēc pirmās potes un atkārtoti vakcinēties nav nepieciešams (Shauval, 2019; Herzog, Herck, Damme, 2021).

Līdzīgs retrospektīvs pētījums par A hepatīta molekulāro uzraudzību tika veikts Zviedrijā, kur apkopoti HAV dati no 2009. līdz 2018. gadam. Šis pētījums bija pirmais visaptverošais novērtējums par tipēšanas datu, balstītu uz sekvenču secībām, izmantošanu A hepatīta uzliesmojumu noteikšanai Zviedrijā. Kaut arī A hepatīta uzraudzība Zviedrijā ietver tipēšanu, tomēr HAV uzliesmojumu noteikšana kopā ar epidemioloģisko izmeklēšanu nebija pilnībā izvērtēta (Ries et al., 2021).

Latvijā tas ir pirmais detalizētais A hepatīta vīrusa molekulāri epidemioloģiskais pētījums. Šis pētījums izceļ valstī cirkulējošo HAV ģenētisko daudzveidību. Diagnostikas metožu, molekulārās bioloģijas metožu un epidemioloģisko datu kombinācija ļauj sabiedrības veselībai identificēt klasterus, izveidot saiknes ar citiem uzliesmojumiem un salīdzināt Latvijas celmus ar citiem celmiem. Šī pieeja palīdz izprast VHA epidemioloģisko procesu. Kopumā molekulārā epidemioloģija ir sniegusi vērtīgu ieskatu HAV ģenētiskajā daudzveidībā, pārnesšanas modeļos un globālajā izplatībā.

## Secinājumi

1. Latvijas teritorijā cirkulē HAV subgenotipi IA, IB un IIIA, kuri arī ir visizplatītākie pasaulē.
2. HAV subgenotipam IA tika identificēti 13 klasteri un 12 sporādiskie gadījumi, tai skaitā trīs klasteri (VRD\_521\_2016, RIVM-HAV16-090, V16-25801), kuri saistīti ar HAV uzliesmojumiem ES/EEZ valstīs starp MSM 2016.–2017. gadā. HAV subgenotipam IB identificēti 8 klasteri un 11 sporādiskie gadījumi, HAV subgenotipam IIIA – viens klasteris un deviņi sporādiskie gadījumi. HAV klasteru identifikācija ļauj izsekot infekcijas izplatību, kā arī visi jaunie A hepatīta vīrusa gadījumi varētu būt ātri atšifrējami pēc filoģenētiskā koka un ar jau zināmo klasteru.
3. Ir novērota atkārtotā HAV subgenotipu IA un IB dažu klasteru vīrusu cirkulācija:
  - HAV subgenotips IA: pirmais klasteris – 95/96 2008. gadā, 1/96 2012. gadā; trešais – 1/3 2015. gadā, 1/3 2016. gadā, 1/3 2018. gadā; ceturtais – 1/4 2014. gadā, 2/4 2017. gadā, 1/4 2019. gadā; piektais – 1/5 2013. gadā, 1/5 2015. gadā, 3/5 2017. gadā; sestais – 2/3 2017. gadā, 1/3 2020. gadā.
  - HAV subgenotips IB: ceturtais klasteris – 1/3 2018. gadā, 1/3 2019. gadā, 1/3 2020. gadā; piektais – 18/20 2018. gadā, 2/20 2020. gadā; septītais – 2/6 2017. gadā, 1/6 2018. gadā, 1/6 2019. gadā, 2/6 2020. gadā.
4. Tika konstatēts, ka inficēšanās avots bija kontakts ar HAV pacientu (35 gadījumi), ceļošana (48 gadījumi), injicējamo narkotiku lietotāji (23 gadījumi) un vīrieši, kuriem ir sekss ar vīriešiem (4 gadījumi), augļu lietošana uzturā (2 gadījumi), pārējiem gadījumiem inficēšanās avots nav zināms.
5. Vidējais laiks no saslimšanas datuma līdz laboratoriski apstiprinātam gadījumam bija 7,9 dienas. Pacienti tika hospitalizēti vidēji 6,9. slimības dienā ar hospitalizācijas vidējo dienu skaitu 8,7 dienas. Pacientiem ar HAV subgenotipu IA hospitalizācijas dienu skaits bija visilgākais – vidēji 9,3 dienas, bet pacientiem ar subgenotipu IB – 7,3 dienas, subgenotipu IIIA – 7,7 dienas.

**Izvirzītā darba hipotēze** – Latvijā cirkulējošie HAV subgenotipu klasteri, kas izraisīja lokālos uzliesmojumus, ieskaitot MSM grupā (vai citās populāciju grupās), ir saistīti ar uzliesmojumiem ES/EEZ valstīs – **apstiprinājās**.

## **Priekšlikumi**

Rekomendācijas par HAV tipēšanu:

- 1) veikt molekulāri bioloģisko tipēšanu visiem HAV gadījumiem un pēc pašreizējās HAV datubāzes identificēt HAV sekvenču subģenotipu un piederību pie klasteriem vai sporādiskiem gadījumiem filoģenētiskajā kokā;
- 2) turpmāk papildināt HAVNET datubāzi ar HAV sekvencēm no Latvijas, ievadot visu pieprasīto informāciju.



## Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu

### Publikācijas:

1. **Savicka, O.**, Zeltmatis, R., Storozhenko, J. Molecular epidemiology of hepatitis A outbreak and sporadic cases, Latvia, 2017 to 2019. *Eurosurveillance*. 27, 11, 17.03.2022. DOI link: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.11.2100415> PMID: 35301978  
PMCID: PMC8971918
2. **Savicka, O.**, Dusacka, D., Zeltmatis, R., Nikisins, S., Azina, I., Ivancenکو, L., Tolmane, I., Rozentale, B. Hepatitis A virus subgenotypes in Latvia, 2008 to 2021. *Journal of Infection and Public Health*. 16, 9, September 2023, 1462–1470. DOI link <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.07.012>. PMID: 37531706

### Tēzes un prezentācijas starptautiskajās konferencēs:

1. **Savicka, O.** Результаты молекулярного типирования гепатита А в Латвии 2008–2018. Starptautiskā zinātniski praktiskā konference “Molekulārā diagnostika 2018” Minskā 2018. gada 27. un 28. septembrī (mutisks referāts).
2. **Savicka, O.**, Zeltmatis, R., Aniscenko, A., Storozhenko, J., Rozentale, B., Korotinska, R., Perevoscikovs, J. Hepatitis A virus genotypes detection by sequencing for outbreaks and sporadic cases investigations in Latvia from 2008 till 2018. RSU zinātniskā konference Rīgā 2019. gada 1. un 3. aprīlī (stenda referāts).
3. **Savicka, O.**, Zeltmatis, R., Aniscenko, A., Storozhenko, J., Rozentale, B., Korotinska, R., Perevoscikovs, J. Molecular epidemiology of hepatitis A outbreak in Latvia 2017–2018. Kongress *29th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* Amsterdamā 2019. gada 13. un 16. aprīlī (stenda referāts).
4. **Savicka, O.** Molecular characterisation of hepatitis A virus in Latvia from 2017 till 2019. Kongress *15th Baltic Congress of Laboratory Medicine* Rīgā 2020. gada 5. un 7. novembrī (mutisks referāts).

## Literatūras saraksts

1. Amado, L. A., Villar, L. M., Paula, V. S., Gaspar, A. M. 2008. Comparison between serum and saliva for the detection of hepatitis A virus RNA. *Journal of Virological Methods*. Mar; 148(1–2):74–80. doi: 10.1016/j.jviromet.2007.10.020. PubMed PMID: 18160140.
2. Amado, L. A., Villar, L. M., Paula, V. S., Pinto, M. A. et al. 2011. Exposure to multiple subgenotypes of hepatitis A virus during an outbreak using matched serum and saliva specimens. *Journal of Medical Virology*. May; 83(5):768–775. doi: 10.1002/jmv.22045. PubMed PMID: 21412786.
3. Aragonés, L., Bosch, A., Pinto, R. M. 2008. Hepatitis A virus mutant spectra under the selective pressure of monoclonal antibodies: codon usage constraints limit capsid variability. *Journal of Virology*. Feb; 82(4):1688–1700. doi: 10.1128/JVI.01842-07. PubMed PMID: 18057242; PubMed Central PMCID: PMC2258700.
4. Aragonés, L., Guix, S., Ribes, E., Bosch, A. et al. 2010. Fine-Tuning Translation Kinetics Selection as the Driving Force of Codon Usage Bias in the Hepatitis A Virus Capsid. *PLoS Pathogens*. Mar 5. doi: 0.1371/journal.ppat.1000797.
5. Arora, D., Jindal, D., Shukla, R. K., Bansal, R. 2013. Water borne hepatitis A and hepatitis E in Malwa region of Punjab, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Oct 5;7(10): 2163–2166. doi: 10.7860/JCDR/2013/5966.3459. PubMed PMID: 24298465; PubMed Central PMCID: PMC3843409.
6. Beard, M. R., Lemon, S. M. 1999. Hepatitis A Virus (*Picornaviridae*). *Encyclopedia of Virology*. 2nd edition, volume 1, 631-639. Norwich: AcademicPress.
7. Beaute, J., Westrell, T., Schmid, D., Muller, L. et al. 2018. Travel associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. *Eurosurveillance*. May 31;23(22) doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1700583. PubMed PMID: 29871720; PubMed Central PMCID: PMC6152172.
8. Berger, C. N., Sodha, S., Shaw, R., Griffin, P. M. et al. 2010. Fresh fruit and vegetables as vehicles for the transmission of human pathogens. *Environmental Microbiology*. Sep ;12(9):2385–2397. doi: 10.1111/j.1462-2920.2010.02297.x. PubMed PMID: 20636374.
9. Bialek, S. R., George, P. A., Xia, G-L., Glatzer, M. et al. 2007. Use of molecular epidemiology to confirm a multistate outbreak of hepatitis A caused by consumption of oysters. *Clinical Infectious Diseases*. Mar 15;44(6):838–40. doi: 10.1086/511874. PubMed PMID: 17304457.
10. Bidawid, S., Farber, J. M., Sattar, S. A. 2001. Survival of hepatitis A virus on modified atmosphere-packaged (MAP) lettuce. *Food Microbiology*. Feb; 18:95–102. doi: 10.1006/fmic.2000.0380.
11. Bosch, A., Sanchez, G., Guyader, F., Vanaeloch, H. et al. 2001. Human enteric viruses in Coquina clams associated with a large hepatitis A outbreak. *Water Science and Technology*. 43(12):61–65. doi: 10.2166/wst.2001.0712. PubMed PMID: 11464770.
12. Bovier, P. A., Bock, J., Ebengo, T. F., Frösner, G. et al. 2010. Predicted 30-year protection after vaccination with aluminium-free virosomal hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology*. Oct;82(10):1629-1634. doi: 10.1002/jmv.21883. PubMed PMID: 20827757.
13. Bower, W. A., Nainan, O. V., Han, X., Margolis, H. S. 2000. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *Journal of the Infectious Diseases*. Jul;182(1):12-17. doi: 10.1086/315701. PubMed PMID: 10882576.
14. Bradley-Stewart, A., Smith-Palmer, A., Hawkins, G., Gunson, R. 2019. Hepatitis A-2017 an unusual year in Scotland. *Journal of Clinical Virology*. June, vol. 115, 1–4. doi: 10.1016/j.jcv.2019.03.011.
15. Bruisten, S. M., Steenbergen, J. E., Pijl, A. S., Niesters, H. G. et al. 2001. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, The Netherlands. *Journal of Medical Virology*. Feb;63(2):88–95. PubMed PMID: 11170043.

16. Castaneda, D., Gonzalez, A. J., Alomari, M., Tandon, K. et al. 2021. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. Apr 28; 27(16): 1691–1715. doi.org/10.3748/wjg.v27.i16.1691.
17. Castro, I. L., Espuls, C., Paula, V. S., Altabert, N. R et al. High prevalence of hepatitis A and E viruses in environmental and clinical samples from West Argentina. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 27(2): 102738. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102738. PubMed PMID: 36603828; PubMed Central PMCID: PMC9926214.
18. Ching, K. Z., Nakano, T., Chapman, L. E., Demby, A. et al. 2002. Genetic characterization of wild-type genotype VII hepatitis A virus. *Journal of General Virology*. Jan;83(Pt 1):53–60. doi: 10.1099/0022-1317-83-1-53. PubMed PMID: 11752700.
19. Collier, L., Oxford, J. 2006. *Human Virology: A Text for Students of Medicine, Dentistry and Microbiology*, 2nd ed. Introduction to the hepatitis viruses. Chapter 21, 159–160. New York: Oxford University Press.
20. Costa dos Santos, G. M., Alves, C. R., Pinto, M. A, Amado Leon, L. A. et al. 2021. Detection of Antibodies against Hepatitis A Virus (HAV) by a Surface Plasmon Resonance (SPR) Biosensor: A New Diagnosis Tool Based on the Major HAV Capsid Protein VP1 (SPR-HAVP1). *Sensors (Basel)*. May; 21(9): 3167. doi: 10.3390/s21093167. PubMed PMID: 34063564; PubMed Central PMCID: PMC8125114.
21. Costafreda, M. I., Bosch, A., Pinto, R. M. 2006. Development, evaluation, and standardization of a real-time Taqman reverse transcription-PCR assay for the quantification of hepatitis A virus in clinical and shellfish samples. *Applied and Environmental Microbiology Journal*. Jun;72(6):3846–3855. doi: 10.1128/AEM.02660-05. PubMed: PMID 16751488; PubMed Central PMCID: PMC1489592.
22. Costafreda, M. I., Ribes, E., Franch, A., Bosch, A. et al. 2012. A single mutation in the glycoprotein A binding site of hepatitis A virus enhances virus clearance from the blood and results in a lower fitness variant. *Journal of Virology*. Aug;86(15):7887–95. doi: 10.1128/JVI.00707-12. PubMed PMID: 22593170; PubMed Central PMCID: PMC3421636.
23. Costa-Mattioli, M., Cristina, J., Romero, H., Perez-Bercof, R. et al. 2002. Molecular evolution of hepatitis A virus: a new classification based on the complete VP1 protein. *Journal of Virology* Sep; 76(18): 9516–9525. doi: 10.1128/JVI.76.18.9516-9525.2002. PubMed PMID: 12186933; PubMed Central PMCID: PMC136434.
24. Costa-Mattioli, M., Di Napoli, A., Ferre, V., Billaudel, S. et al. 2003. Genetic variability of hepatitis A virus. *Journal of General Virology*. Dec;84(Pt 12):3191–3201. doi: 10.1099/vir.0.19532-0. PubMed PMID:14645901.
25. Craun, G. F., Brunkard, J. M., Yoder, J. S., Roberts, V. A. et al. 2010. Causes of outbreaks associated with drinking water in the United States from 1971 to 2006. *Review journal Clinical Microbiology*. Jul;23(3): 507–28. doi: 10.1128/CMR.00077-09. PubMed PMID: 20610821; PubMed Central PMCID: PMC2901654.
26. Cristina, J., Costa-Mattioli, M. 2007. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Research*. Aug;127(2):151–7. doi:10.1016/j.virusres.2007.01.005. PubMed PMID: 17328982.
27. Croci, L., Dubois, E., Cook, N., de Medici, D. et al. 2008. Current methods for extraction and concentration of enteric viruses from fresh fruit and vegetables; Towards international standard. *Food Analytical Methods*. Apr 5; 1; 73–84.
28. Cuthbert, J. A. 2001. Hepatitis A: old and new. *Review journal Clinical Microbiology*. Jan;14(1):38–58. doi: 10.1128/CMR.14.1.38-58. PubMed PMID: 11148002; PubMed Central PMCID: PMC88961.
29. Deboosere, N., Pinon, A., Caudrelier, Y., Delobel, A. et al. 2012. Adhesion of human pathogenic enteric viruses and surrogate viruses to inert and vegetal food surfaces. *Food Microbiology*. Oct;32(1):48–56. doi: 10.1016/j.fm.2012.04.007. PubMed PMID: 22850373.

30. Dentinger, C. M., Bower, W. A., Nainan, O. V., Cotter, S. M. et al. 2001. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *Journal of Infectious Diseases*. Apr 15;183(8):1273–6. doi: 10.1086/319688. PubMed PMID: 11262211.
31. Department of health, New York state. Rev: Jan 2023. Iegūsts no: [https://www.health.ny.gov/diseases/communicable/hepatitis/hepatitis\\_a/fact\\_sheet.htm](https://www.health.ny.gov/diseases/communicable/hepatitis/hepatitis_a/fact_sheet.htm) [skatīts 20.02. 2023.].
32. Desbois, D., Couturier, E., Mackiewicz, V., Graube, A. et al. 2010. Epidemiology and genetic characterization of hepatitis A virus genotype IIA. *Journal of Clinical Microbiology*. Sep;48(9):3306–15. doi: 10.1128/JCM.00667-10. PubMed PMID: 20592136; PubMed Central PMCID: PMC2937740.
33. Donnan, E.J., Fielding, J.E., Gregory, J.E., Lalor, K. et al. 2012. A multistate outbreak of hepatitis A associated with semidried tomatoes in Australia, 2009. *Clinical Infectious Diseases*. 54:775-781. doi: 10.1093/cid/cir949.
34. Dotzauer, A. 2008. *Encyclopedia of Virology*. Hepatitis A Virus. 3rd ed. 343–350. Slovenia: Academic Press.
35. Endo, K., Takahashi, M., Masuko, K., Inoue, K. et al. 2007. Full-length sequences of subgenotype IIIA and IIIB hepatitis A virus isolates: characterization of genotype III HAV genomes. *Virus Research*. Jun;126(1-2):116-27. doi: 10.1016/j.virusres.2007.02.005. PubMed PMID: 17376556.
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2018. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Iegūsts no: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2> [skatīts 02.06.2022.].
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2017. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – first update, p.2.
38. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2020. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2008-2020. Hepatitis A. Iegūsts no: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-a/surveillance/atlas> [skatīts 29.06.2022.].
39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2008. Technical meeting on hepatitis A outbreak response. Iegūsts no: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/technical-meeting-hepatitis-outbreak-response> [skatīts 04.07.2022.].
40. European Commission (EC). Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions C/2018/3868. *Official Journal of the European Union*. 6.7.2018. L 170/1. Iegūsts no: [http://data.europa.eu/eli/dec\\_impl/2018/945/oj](http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj). [skatīts 03.03.2022.].
41. Feinstone, S. M., Kapikian, A. Z., Purceli, R. H. 1973. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. Dec 7;182(4116):1026–1028. doi:10.1126/science.182.4116.1026. PubMed PMID: 4356028.
42. Feng, Z., Hensley, L., McKnight, K. L, Hu, F. et al. 2013. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature*. Apr 18;496(7445):367–71. doi: 10.1038/nature12029. PubMed PMID: 23542590; PubMed Central PMCID: PMC3631468.
43. Fiore, A. E. 2004. Hepatitis A transmitted by food. *Clinical Infectious Diseases*. Mar 1;38(5):705–715. doi: 10.1086/381671. Pubmed PMID: 14986256.
44. Fitzsimons, D., Hendrickx, G., Vorsters, A., van Damme, P. 2010. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine*. Jan 8;28(3):583–8. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.136. PubMed PMID: 19925903.
45. Forbi, J. C., Agwale, S. M., Ndip, L. M., Esona, M. D. 2012. Genetic analysis of hepatitis A virus variants circulating among children presenting with acute diarrhea in Cameroon. *Journal of Medical Virology*. May;84(5):728–32. doi: 10.1002/jmv.23266. PubMed PMID 22431020.

46. Forbi, J.C., Esona, M.D., Agwale, S.M. 2013. Molecular characterization of hepatitis A virus isolates from Nigeria. *Intervirolgy*. 56(1):22-6. doi: 10.1159/000341612. Pubmed PMID: 23052106.
47. Foster, M. A., Hofmeister, M. G., Kupronis, B. A., Lin, Y. et al. 2019. Increase in Hepatitis A Virus Infections – United States, 2013–2018. *The Morbidity and Mortality Weekly Report*. May 10; 68(18): 413–415. doi: 10.15585/mmwr.mm6818a2. PubMed PMID: 31071072; PubMed Central PMCID: PMC6542191.
48. Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D. et al. 2012. Hepatitis A: epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*. Mar 27;4(3):68–73. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68. PubMed: PMID: 22489258; PubMed Central PMCD: PMC3321492.
49. Freidl, G. S., Sonder, G. J., Bovee L. P., Friesema, I. H. et al. 2017. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Eurosurveillance*. Feb 23; 22(8): 30468. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468. PubMed PMID: 28251892; PubMed central PMCID: PMC5356436.
50. Gallot, C., Grout, L., Roque-Afonso, A. M., Couturier, E. et al. 2011. Hepatitis A associated with semidried tomatoes, France, 2010. *Emerging Infectious Diseases*. Mar; 17(3): 566–567. doi: 10.3201/eid1703.101479. PubMed PMID: 21392466; Pubmed central PMCID: PMC3166027.
51. Gharbi-Khelifi, H., Abid, N. B. S., Beji, A., Bhiri, L. et al. 2012. Seroprevalence and molecular characterisation of human hepatitis A virus in serum samples of Tunisian patients with clinical symptoms of viral hepatitis. *Indian Journal of Virology*. Jun;23(1):29–35. doi: 10.1007/s13337-012-0063-6. PubMed: PMID 23729999; PubMed central PMCID: PMC3550819.
52. Gharbi-Khelifi, H., Ferre, V., Sdiri, K., Berthome, M. et al. 2006. Hepatitis A in Tunisia: phylogenetic analysis of hepatitis A virus from 2001 to 2004. *Journal of Virological Methods*. Dec;138(1–2):109–116. doi: 10.1016/j.jviromet.2006.08.001. Pubmed PMID: 17005259.
53. Gozlan, Y., Bar-Or, I., Rakovsky, A., Savion, M. et al. 2017. Ongoing Hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016–June 2017. *Eurosurveillance*. Jul 20;22(29):30575. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.29.30575. PubMed PMID: 28749336; PubMed Central PMCID: PMC5532962.
54. Halliday, M. L., Kang, L. Y., Zhou, T. K., Hu, M. D. et al. 1991. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *Journal of the Infectious Diseases*. Nov;164(5):852–859. doi: 10.1093/infdis/164.5.852. PubMed PMID: 1658157.
55. Harmon, S. A., Updike, W., Jia, X. Y., Summers, D. F. et al. 1992. Polyprotein processing in cis and in trans by hepatitis A virus 3C protease cloned and expresses in Escherichia coli. *Journal of Virology*. Sep;66(9):5242–7. doi: 10.1128/JVI.66.9.5242-5247.1992. PubMed PMID: 1323691; Pubmed central PMCID: PMC289077.
56. Herzog, C., Herck, K., Damme, P. 2021. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects – a review of the evidence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. May 4;17(5):1496–1519. doi: 10.1080/21645515.2020.1819742. Pubmed PMID: 33325760; Pubmed Central PMCID: PMC8078665.
57. Hyun, J., Seo Y., An, H., Yim, S. et al. 2012. Optimal time for repeating the IgM anti-hepatitis A virus antibody test in acute hepatitis A patients with a negative initial test. *Korean Journal of Hepatology*. Mar; 18(1): 56–62. doi: 10.3350/kjhep.2012.18.1.56. PubMed PMID: 22511904; PubMed Central PMCID: PMC3326997.
58. Hollinger, F. B., Emerson, S. U. 2007. *Fields Virology*. Hepatitis A virus. 5 th ed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins. 913–947.
59. Holmberg, S. D. 2012. Hepatitis A epidemiology goes global. *Clinical Infectious Diseases*. Mar; 54(6):782–783. doi: 10.1093/cid/cir945. PubMed PMID: 22238164; PubMed Central PMCID: PMC5674778.

60. Honardoost, M., Rajabpour, A., Vakili, L. 2018. Molecular epidemiology; New but impressive. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. Jun 28; 32: 53. doi: 10.14196/mjiri.32.53. PubMed PMID: 30175079; PubMed Central PMCID: PMC6113584.
61. Yassin, N. A., El-Houchi, S. Z., Abd El-Shafy, S. F., Soliman, N. S. et al. 2022. Frequency of Hepatitis A virus as a cause of anicteric hepatitis in children under 5 years: a common yet under-recognized cause. *Egyptian Pediatric Association Gazette volume*. Oct 18; 70:41.
62. Jacobsen, K. H., Wiersma, S. T. 2010. Hepatitis A virus seroprevalence by age and worldregion, 1990 and 2005. *Vaccine*. Sep 24;28(41):6653–6657. doi:10.1016/j.vaccine.2010.08.037. PubMed PMID: 20723630.
63. Jong, G. 2007. Guidelines for the control of hepatitis A in South Africa. 1–15.
64. Kedda, M. A., Kew, M. C., Cohn, M. J., Field, S. P. et al. 1995. An outbreak of hepatitis A among South African patients with hemophilia: evidence implicating contaminated factor VIII concentrate as the source. *Hepatology*. Nov;22(5):1363–7. Pubmed PMID: 7590648.
65. Knowles, N. J., Hovi, T., Hyypia, T., King, A. M. Q. et al. 2012. *Virus Taxonomy*. Family Picornaviridae. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Academic Press.
66. Koopmans, M., Duizer, E. 2004. Foodborne viruses: an emerging problem. *International Journal of Food Microbiology*. Jan 1;90(1):23–41. doi: 10.1016/s0168-1605(03)00169-7. Pubmed PMID: 14672828; PubMed central PMCID: PMC7127053.
67. Kumar, V., Das, S., Jameel, S. 2010. The biology and pathogenesis of hepatitis viruses. *Current Science*. 98:312–325.
68. Kuodi, P., Patterson, J., Silal, S., Hussey, G. D. et al. 2020. Characterisation of the environmental presence of hepatitis A virus in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 10(9): e036407. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036407. PubMed PMID: 32988941; PubMed Central PMCID: PMC7523219.
69. La Rosa, G., Fratini, M., della Libera, S., Iaconelli, M. et al. 2012. Emerging and potentially emerging viruses in water environments. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. 48:397–406. doi: 10.4415/ANN\_12\_04\_07.
70. Lassen, S. G., Soborg, B., Midgley, S. E., Steens, A. et al. 2013. Ongoing multi-strain food-borne hepatitis A outbreak with frozen berries as suspected vehicle: four Nordic countries affected, October 2012 to April 2013. *Eurosurveillance*. Apr 25; 18(17).
71. Lavanchy, D. 2012. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *Journal of Clinical Virology*. Dec;55(4):296–302. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.022. PMID: 22999800.
72. Lee, H., Jeong, H., Yun, H., Kim, K. et al. 2012. Genetic Analysis of Hepatitis A Virus Strains That Induced Epidemics in Korea during 2007–2009. *Journal of Clinical Microbiology*. Apr 12; Vol 50, No.4. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.01114-11>. PubMed PMID: 2223844; PubMed Central PMCID: PMC3318560.
73. Lee, G.-Y., Kim, W.-K., Cho, S., Park, K. et al. 2022. Genotyping and Molecular Diagnosis of Hepatitis A Virus in Human Clinical Samples Using Multiplex PCR-Based Next-Generation Sequencing. *Microorganisms*. Jan; 10(1): 100. doi: 10.3390/microorganisms10010100. PubMed PMID: 35056549; PubMed Central PMCID: PMC8779169.
74. Lemon, S. M., Ott, J. J., Damme, P. V., Shauval, D. 2017. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology*. Sep 5;S0168–8278(17)32278-X. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.034. PubMed PMID: 28887164.
75. Lemon, S. M., Robertson, B. H. 1993. Current perspectives in the virology and molecular biology of hepatitis A virus. *Seminars in Virology*. 4: 285–295. doi: 10.1006/smvy.1993.1025.
76. Li, J., Bi, Y., Chen, C., Yang, L., Ding, C. et al. 2013. Genetic characterization of duck hepatitis A viruses isolated in China. *Virus Research*. Dec 26;178:211–216. doi: 10.1016/j.virusres.2013.10.007.

77. Lodder, W. J., van den Berg, H. H. J. L., Rutjes, S. A., de Roda Husman, A. M. 2010. Presence of enteric viruses in source waters for drinking water production in the Netherlands. *Applied and Environmental Microbiology Journal*. Sep; 76(17): 5965–5971. doi: 10.1128/AEM.00245-10. PubMed PMID: 20622124; PubMed Central PMCID: PMC2935033.
78. Lu, L., Ching, K. Z., de Paula, V. S., Nakano, T. et al. 2004. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *Journal of General Virology*. Oct;85(Pt 10):2943–2952. doi: 10.1099/vir.0.80304-0. PubMed PMID: 15448357.
79. Luquero, F. J., Vallejo, F., Fuente, L. de L., Toro, C. et al. 2009. The role of injection versus socioeconomic factors in hepatitis A virus infection among young heroin users: implications for vaccination policies. *Vaccine*. May 5;27(20):2674–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.056. PubMed PMID: 19428878.
80. Martin, A., Lemon, S. M. 2006. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. Feb;43(2 Suppl 1):S164–172. doi: 10.1002/hep.21052. PubMed PMID: 16447259.
81. Mazjānis, I., Tirāns, E. 2006. *Infekcijas slimības. 2. izdevums*. 401–407.
82. McKnight, K., Lemon, S. M. 2018. Hepatitis A Virus Genome Organization and Replication Strategy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Dec 3;8(12):a033480. doi: 10.1101/cshperspect.a033480. PubMed PMID: 29610147; PubMed Central PMCID: PMC6280712.
83. Mello, V., Lago, B. V., Sousa, P. S. F., Mello, F. C. A. et al. 2019. Hepatitis A Strain Linked to the European Outbreaks During Gay Events between 2016 and 2017, Identified in a Brazilian Homosexual Couple in 2017. *Viruses*. Mar 20;11(3):281. doi: 10.3390/v11030281. Pubmed PMID: 30897727; PubMed Central PMCID: PMC6466027.
84. Mihigo, R., Nshimirimana, D., Hall, A., Kew, M. et al. 2013. Control of viral hepatitis infection in Africa: are we dreaming? *Vaccine*. 31:341–346. Jan 2;31(2):341–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.001. PMID: 23149269.
85. Morais, L. M., de Paula, V., Arantes, M., L A Oliveira, M. et al. 2006. Early infection and asymptomatic spread of hepatitis A virus in a public child care center in Rio de Janeiro, Brazil: should attending children under two years of age be vaccinated? *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Jun;101(4):401–5. doi: 10.1590/s0074-02762006000400010. PubMed PMID: 16951811.
86. Nainan, O. V., Xia, G., Vaughan, G., Margolis, H. S. 2006. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Journal of Clinical Microbiology*. Jan;19(1):63–79. doi: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006. PubMed PMID: 16418523; PubMed Central PMCID: PMC1360271.
87. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). HAVNET. Bilthoven: RIVM. 16 Dec 2019. Iegūts no: <https://www.rivm.nl/en/havnet> [skatīts 09.01.2022.].
88. Ndumb, P., Freidl, G., Williams, C., Mardh, O. et al. 2018. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Eurosurveillance*. Aug;23(33):1700641. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641. PubMed PMID: 30131095; PubMed Central PMCID: PMC6205254.
89. Nejati, A., Makvandi, M., Samarbafzadeh, A., Neisi, N. et al. 2012. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in patients in the Ahwaz region of Iran. *Journal of Medical Virology*. Apr;84(4):582–586. doi: 10.1002/jmv.23238. PubMed PMID: 22337296.
90. Nelson, N. P., Weng, M. K., Hofmeister, M. G., Moore, K. L. et al. 2020. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports*. Jul 3; 69(5): 1–38. doi: 10.15585/mmwr.rr6905a1. PubMed PMID: 32614811; PubMed Central PMCID: PMC8631741.

91. Niroshana, J., Kiyohara, T., Agampodi, S. B., Samaraweera, P. K. et al. 2016. Clinical Features and Transmission Pattern of Hepatitis A: An Experience from a Hepatitis A Outbreak Caused by Two Cocirculating Genotypes in Sri Lanka. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Oct 5; 95(4): 908–914. doi: 10.4269/ajtmh.16-0221. PubMed PMID: 27382079; PubMed Central PMCID: PMC5062799.
92. Normann, A., Badur, S., Onel, D., Kilic, A. et al. 2008. Acute hepatitis A virus infection in Turkey. *Journal of Medical Virology*. May;80(5):785–790. doi: 10.1002/jmv.21137. PubMed PMID: 18360891.
93. Oba, I. T., Spina, A. M., Saraceni, C. P., Lemos, M. F. et al. 2000. Detection of hepatitis A antibodies by ELISA using saliva as clinical samples. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 42:1–9. Jul–Aug;42(4):197–200. doi: 10.1590/s0036-46652000000400004. PubMed PMID: 10968882.
94. Pan, M., Yang, X., Zhou, L., Ge, X. et al. 2012. Duck hepatitis A virus possesses a distinct type IV internal ribosome entry site element of picornavirus. *Journal of Virology*. Jan;86(2):1129–44. doi: 10.1128/JVI.00306-11. PubMed PMID: 22090106; PubMed Central PMCID: PMC3255860.
95. Pellegrinelli, L., Galli, C., Binda, S., Primache, V. et al. 2019. Molecular Characterization and Phylogenetic Analysis of Enteroviruses and Hepatitis A Viruses in Sewage Samples, Northern Italy, 2016. *Food and Environmental Virology*. Aug 16:11;393–399. doi: 10.1007/s12560-019-09401-4. PubMed PMID: 31420848.
96. Perevoscikovs, J., Lucenko, I., Magone, S., Brila, A. et al. 2009. Community-wide outbreak of hepatitis A in Latvia in 2008 – an update. *Eurosurveillance*. Jan 22;14(3):19092. PubMed PMID: 19161728.
97. Perez-Sautu, U., Costafreda, M. I., Cayla, J., Tortajada, C. et al. 2011a. Hepatitis A virus vaccine escape variants and potential new serotype emergence. *Emerging Infectious Diseases*. Apr; 17:734–737. doi: 10.3201/eid1704.101169. PubMed PMID: 21470474; PubMed Central PMCID: PMC3377408.
98. Perez-Sautu, U., Costafreda, M. I., Lite, J., Sala, R. et al. 2011b. Molecular epidemiology of hepatitis A virus infections in Catalonia, Spain, 2005–2009: circulation of newly emerging strains. *Journal of Clinical Virology*. Oct;52(2):98–102. doi: 10.1016/j.jcv.2011.06.011. PubMed PMID: 21798796.
99. Pinto, R. M., Costafreda, I., Bosch, A. 2009. Risk assessment in shellfish-borne outbreaks of hepatitis A. *Applied and Environmental Microbiology Journal*. Dec; 75(23):7350–7355. doi: 10.1128/AEM.01177-09. PubMed PMID: 19820160; PubMed Central PMCID: PMC2786421.
100. Pinto, R. M., Costafreda, I., Perez-Rodriguez, F. J., D’Andrea, L. et al. 2010. Hepatitis A virus: State of the art. *Food and Environmental Virology*. Jun 18; 2:127–135.
101. Pinto, R. M., D’Andrea, L., Perez-Rodriguez, F. J., Costafreda, M. I. et al. 2012. Hepatitis A virus evolution and the potential emergence of new variants escaping the presently available vaccines. *Future Microbiology*. Mar; 7(3):331–46. doi: 10.2217/fmb.12.5. PubMed PMID: 22393888.
102. Pinto, R. M., Saiz, J. C. 2007. Enteric hepatitis viruses. *Human Viruses in Water*. 39–57. Oxford, UK: Elsevier.
103. Prado, T., Fumian, T. M., Miagostovich, M. P., Gaspar, A. M. 2012. Monitoring the hepatitis A virus in urban wastewater from Rio de Janeiro, Brazil. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Feb;106(2):104–109. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.10.005. PubMed PMID: 22100367.
104. Provost, P. J., Hilleman, M. R. 1979. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Feb;160(2):213–221. doi: 10.3181/00379727-160-40422. PubMed PMID: 217023.
105. Quiros-Tejeira, R. Dec 02, 2022. Overview of hepatitis A virus infection in children. Iegūts no: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children> [skatīts 20.02.2023.].



106. Racaniello, V. R. 2007. *Fields Virology*. 5th ed. *Picornaviridae: the viruses and their replication*. 795–805. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
107. Regan, D. G., Wood, J. G., Benevent, H., Ali, H. et al. 2016. Estimating the critical immunity threshold for preventing hepatitis A outbreaks in men who have sex with men. *Epidemiology and Infection*. May; 144(7): 1528–1537. doi: 10.1017/S0950268815002605. PubMed PMID: 26566273; PubMed Central PMCID: PMC9150569.
108. Removille, N., Origer, A., Couffignal, S., Vaillant, M. et al. 2011. A hepatitis A, B, C and HIV prevalence and risk factor study in ever injecting and non-injecting drug users in Luxembourg associated with HAV and HBV immunisations. *BMC Public Health*. 11:351–362.
109. Riess, M., Enkirch, T., Sundqvist, L., Lundberg Ederth, J. 2021. High impact of molecular surveillance on hepatitis A outbreak case detection in Sweden: a retrospective study, 2009 to 2018. *Eurosurveillance*. Mar 4; 26(9):1900763. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.9.1900763. PubMed PMID: 33663645; PubMed Central PMCID: PMC7934221.
110. Robertson, B. H., Jansen, R. W., Khanna, B., Totsuka, A. et al. 1992. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *Journal of General Virology*. Jun; 73 (Pt 6):1365–1377. doi: 10.1099/0022-1317-73-6-1365. PubMed PMID: 1318940.
111. Rodriguez-Lazaro, D., Cook, N., Ruggeri, F. M., Sellwood, J. et al. 2012. Virus hazards from food, water and other contaminated environments. *FEMS Microbiology Reviews*. Jul 12; 36:786–814. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00306.x.
112. Savicka, O., Zeltmatis, R., Storoženko, J. 2022. Molecular epidemiology of hepatitis A outbreaks and sporadic cases, Latvia, 2017–2019. *Eurosurveillance*. Mar; 27(11):2100415. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.11.2100415. PubMed PMID: 35301978; PubMed Central PMCID: PMC8971918.
113. Scallan, E., Hoekstra, R. M., Angulo, F. J., Tauxe, R. V. et al. 2011. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerging Infectious Diseases*. Jan; 17(1): 7–15. doi: 10.3201/eid1701.P11101. PubMed PMID: 21192848; PubMed Central PMCID: PMC3375761.
114. Severi, E., Georgalis, L., Pjinacker, R., Lopalaco, P. et al. 2022. Severity of the clinical presentation of hepatitis A in five European countries from 1995 to 2014. *International Journal of Infectious Diseases*. May; Vol.118,34–43. doi:10.1016/j.ijid.2022.01.053.
115. Chauval, D. 2019. Immunization against Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Feb 1; 9(2):a031682. doi: 10.1101/cshperspect.a031682. PubMed PMID: 29661808; PubMed Central PMCID: PMC6360863.
116. Shieh, Y. C., Khudyakov, Y. E., Xia, G., Ganova-Raeva, L. M. et al. 2007. Molecular confirmation of oysters as the vector for hepatitis A in a 2005 multistate outbreak. *Journal of Food Protection*. Jan; 70(1):145–150. doi: 10.4315/0362-028x-70.1.145. PubMed PMID: 17265873.
117. Shin, E.-C., Jeong, S.-H. 2018. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. Sep; 8(9): a031708. doi: 10.1101/cshperspect.a031708. PubMed PMID: 29440324; PubMed Central PMCID: PMC6120688.
118. Sinclair, R. G., Jones, E. L., Gerba, C. P. 2009. Viruses in recreational water-borne disease outbreaks: a review. *Journal of Applied Microbiology*. Dec 1; 107(6):1769–80. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04367.x. PMID: 19486213.
119. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). 04.07.2020. Iegūts no: <https://www.spkc.gov.lv/lv/hepatits-0> [skatīts 05.08.2022.].
120. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). Epidemioloģijas biļeteni. 1990.–2021. gads. Iegūts no: <https://www.spkc.gov.lv/lv/epidemiologijas-biletteni> [skatīts 05.03.2022.].
121. Spradling, P. R., Martin, A., Feinstone, S. 2009. *Clinical Virology*. Hepatitis A Virus. 1083–1108. Washington DC: ASM Press.

122. Stene-Johansen, K., Tjon, G., Schreier, E., Bremer, V. et al. 2007. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. *Journal of Medical Virology*. Apr;79(4):356–365. doi: 10.1002/jmv.20781. PubMed PMID: 17311331.
123. Sulbaran, Y., Gutierrez, C. R., Marquez, B., Rojas, D. et al. 2010. Hepatitis A virus genetic diversity in Venezuela: exclusive circulation of subgenotype IA and evidence of quasispecies distribution in the isolates. *Journal of Medical Virology*. Nov;82(11):1829–1834. doi: 10.1002/jmv.21856. PubMed PMID: 20872708.
124. Sun, Y., Laird, D. T., Shieh, Y. C. 2012. Temperature-dependent survival of hepatitis A virus during storage of contaminated onions. *Applied and Environmental Microbiology*. Jul; 78(14): 4976–4983. doi: 10.1128/AEM.00402-12. PubMed PMID: 22544253; PubMed Central PMCID: PMC3416355.
125. Sunthornchart, S., Linskins, R. W., Nathephisarnwanish, V., Levine, W. et al. 2008. Prevalence of hepatitis B, tetanus, hepatitis A, human immunodeficiency virus and feasibility of vaccine delivery among injecting drug users in Bangkok, Thailand, 2003–2005. *Addiction Journal*. Oct;103(10):1687–95. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02303.x. PubMed PMID: 18705685.
126. Tamura, K., Stecher, G., Peterson, D., Filipowski, A. et al. 2013. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Molecular Biology and Evolution*. Dec; 30(12):2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197. PubMed PMID: 24132122; PubMed Central PMCID: PMC3840312.
127. Tang, J. W., Shetty, N., Andrews, J. 2009. *Viral hepatitis*. Ch.19; 491–494. West Sussex: Wiley Blackwell.
128. Tapparel, C., Siegrist, F., Petty, T. J., Kaiser, L. 2013. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infection, Genetics and Evolution*. Mar;14:282–293. doi: 10.1016/j.meegid.2012.10.016. PubMed PMID: 23201849.
129. Ticehurst, J. R., Racaniello, V. R., Baroudy, B. M., Baltimore, D. et al. 1983. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Oct;80(19):5885–5889. doi: 10.1073/pnas.80.19.5885. PubMed PMID: 6310601; PubMed Central PMCID: PMC390180.
130. Tortajada, C., de Olalla, P. G., Diez, E., Pinto, R. M. et al. 2012. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989–2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infectious Diseases*. Jan 20. doi: 10.1186/1471-2334-12-11. PubMed PMID: 22264382; PubMed Central PMCID: PMC3282664.
131. Tortajada, C., de Olalla, P. G., Pinto, R. M., Bosch, A. et al. 2009. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008 – March 2009. *Eurosurveillance*. Apr 16;14(15):19175. PubMed PMID: 19371516.
132. Vandamme, P., Banatvala, J., Fay, O., Iwarson, S. et al. 2003. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet*. Sep 27; 362(9389):1065–1071. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14418-2. PubMed PMID: 14522539.
133. Vantarakis, A., Papapetropoulou, M. 1999. Detection of enteroviruses, adenoviruses and hepatitis A viruses in raw sewage and treated effluents by nested-PCR. *Water, Air, & Soil Pollution*. Aug; 114:85–93.
134. Vaughan, G., Goncalves, R., Forbi, J. C., de Paula, V. S. et al. 2014. Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*. Jan; 21:227–243. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.023>. PubMed PMID: 24200587.
135. Vaughan, G., Rossi, L. M. G., Forbi, J. C., de Paula, V. S. et al. 2013a. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013a; Jan; 21:227–43. doi: 10.1016/j.meegid.2013.10.023. PubMed PMID: 24200587.
136. Vaughan, G., Xia, G., Forbi, J. C., Purdy, M. A. et al. 2013b. Genetic relatedness among hepatitis A virus strains associated with food-borne outbreaks. *PLoS One*. Nov6; 8(11):e74546. doi:10.1371/journal.pone.0074546. PubMed PMID: 24223112. PubMed Central PMCID: PMC3819349.

137. Venter, J. M. E. 2004. *The incidence of hepatitis A virus in selected water sources and associated risk of infection in South Africa. MSc darbs*. Pretoria: University of Pretoria.
138. Villar, L. M., de Paula, V. S., Diniz-Mendes, L., Guimaraes, F. R. et al. 2007. Molecular detection of hepatitis A virus in urban sewage in Rio de Janeiro, Brazil. *Letters in Applied Microbiology*. Aug;45(2):168–73. doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02164.x. PubMed PMID: 17651213.
139. Wheeler, C., Vogt, T. M., Armstrong, G. L., Vaughan, G. et al. 2005. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *New England Journal of Medicine*. Sep;353:890–897. doi: 10.1056/NEJMoa050855.
140. World Health organization. 2009. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: WHO. 2009. 1–431. World Health organization. Iegūts no: <https://www.who.int/> [skatīts 20.07.2022.].
141. World Health organization. 2011. The immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. Geneva: WHO. 1-50. Iegūts no: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326501> [skatīts 05.03.2022.].
142. World Health organization. 2020. Hepatitis A fact sheet. Jul 2023. Iegūts no: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> [skatīts 05.08.2023.].
143. World Health organization. 2017. Who global hepatitis report, 2017. ISBN 978-92-4-156545-5.
144. Xu, Z. Y., Wang, X. Y. 2014. Live attenuated hepatitis A vaccines developed in China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 10(3):659–666. doi: 10.4161/hv.27124. PubMed PMID: 24280971; PubMed Central PMCID: PMC4130259.

## Pateicības

Vispirms vēlos pateikt lielu paldies manai mammai un dēlam par atbalstu un palīdzību. Gribu teikt vissirsnīgāko paldies arī plašākajam un šaurākajam ģimenes un draugu lokam par mīlestību, uzmundrinājumu, sapratni un rūpēm visā darba tapšanas laikā.

Vēlos pateikties manai darba vadītājai asoc. prof. Jeļenai Storoženko par sākotnējo iedrošinājumu un idejas novērtējumu.

Paldies arī maniem darba konsultantiem *Dr. biol.* Tatjanai Kolupajevai par atbalstu un unikālo iespēju pilnveidot savas zināšanas laboratorisko izmeklējumu jomā, SPKC Infekcijas slimību riska analīzes un profilakses departamenta direktoram Jurijam Perevoščikovam un SPKC bijušajai darbiniecei Ritai Korotinskai par kopējo datu savākšanu.

Mana visdziļākā pateicība pienākas arī visam SIA “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Laboratorijas dienesta Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijas, Nacionālās mikrobioloģijas references laboratorijas kolektīvam, īpaši laboratorijas speciālistam Reinim Zeltmatim, par filoģenētisko koku kopējo uzbūvi.

Un, protams, pateicības Rīgas Stradiņa universitātei – par doto iespēju studēt doktorantūrā, papildināt zināšanas un izstrādāt šo darbu, kā arī RSU Infektoloģijas katedras vadītājai profesorei Ludmilai Vīksnai un RSU Statistikas mācību laboratorijas darbiniecei Jeļenai Perevoščikovai.

## **Pielikumi**

## RSU Ētikas komitejas atļauja

Veidlapa Nr. E-9 (2)

## RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 4 /08.09.2018.

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007  
Tel. 67061596

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
3. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
5. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
6. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
7. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	
8. Docents Kristaps Circenis	Dr.med.	
9. Lektore Ilvija Razgale	Mg.soc.d.	
<b><u>Pieteikuma iesniedzējs:</u></b>	<b>Oksana Savicka</b>	
	Medicīnas fakultāte, Doktorantūras nodaļa	

**Pētījuma nosaukums:** "Molekulāri epidemioloģiskais hepatīta A vīrusa raksturojums Latvijā"

**Iesniegšanas datums:** 02.08.2018.

**Pētījuma protokols:** Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts izmantojot sasaldētos un arhivētos asins paraugus un izdarot atbilstošas analīzes, pārbaudes, mērījumus), iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, un konfidencialitāte ir ievērota un nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām

**Izskaidrošanas formulārs:** nav nepieciešams

**Piekrīšana piedalīties pētījumā:** nav nepieciešama

**Komitejas lēmums:** piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers Tituls: Dr. miss., prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 08.09.2018.



## SPKC Ētikas komitejas atļauja



Slimību profilakses un kontroles centrs

Duntes iela 22, K-5, Rīga, LV-1005, tālr. 67501590, fakss 67501591, e-pasts [pasts@spkc.gov.lv](mailto:pasts@spkc.gov.lv)

Rīgā

20.12.2018 Nr. 6.1-3/13  
Uz 13.12.2018. Nr. 6.1-3/13

Oksanai Savickai  
Kalsnavas iela 2c-42,  
Rīga, LV-1035

**Par atļaujas izsniegšanu izmantot  
medicīniskajos dokumentos fiksētos pacienta  
datus konkrētā pētījumā**

Slimību profilakses un kontroles centrs (turpmāk – Centrs) ir saņēmis Oksanas Savickas (turpmāk – Iesniedzējs) iesniegumu (Centrā reģistrēts 13.12.2018. ar Nr.6.1-3/13), kurā lūgts izsniegt atļauju medicīniskajos dokumentos fiksēto pacienta datu izmantošanai pētījumā “*Molekulāri epidemioloģiskais hepatīta A vīrusa raksturojums Latvijā*” (turpmāk – Iesniegums).

Iesniegumam pievienoti šādi dokumenti:

- 1) pētījuma zinātniskās vadītājas Dr. med. J.Storoženko un pētnieces O.Savickas dzīvesgaitas apraksts un izglītības dokumentu kopijas;
- 2) pētījuma apraksts/protokols – teorētiski metodoloģisko priekšnosacījumu izklāsts;
- 3) Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas lēmums.

Centrs atbilstoši Ministru kabineta 2015. gada 4. augusta noteikumu Nr.446 “Kārtība, kādā atļauj izmantot pacienta datus konkrētā pētījumā” 5.punktam ir izvērtējis minēto Iesniegumu un tam pievienotos dokumentus un secinājis, ka atbilstoši šo noteikumu 6.punktam pastāv nosacījumi lēmuma pieņemšanai par atļaujas izsniegšanu:

- plānotā pacienta datu izmantošana nepieciešama pētījuma mērķu sasniegšanai un ir samērīga;
- pētījuma mērķi nevar sasniegt, izmantojot neidentificējamus pacienta datus dažādās datubāzēs un reģistros;
- ir paredzēta plānotā pētījuma rezultātu publicēšana;
- persona ir norīkojusi personas datu aizsardzības speciālistu, kas ir reģistrēts Datu valsts inspekcijā;
- pētījuma vadītāja un pētnieka zinātniskā kvalifikācija ir atbilstoša tam, lai sekmīgi veiktu pētījumu.

Ņemot vērā iepriekš minēto un pamatojoties uz Ministru kabineta 2015. gada 4. augusta noteikumu Nr.446 "Kārtība, kādā atļauj izmantot pacienta datus konkrētā pētījumā" 5. un 6.punktu,

**nolemju:**

**izsniegt atļauju** izmantot medicīniskajos dokumentos fiksētos pacienta datus pētījumā "*Molekulāri epidemioloģiskais hepatīta A vīrusa raksturojums Latvijā*".

Saskaņā ar Ministru kabineta 2015. gada 4. augusta noteikumu Nr.446 "Kārtība, kādā atļauj izmantot pacienta datus konkrētā pētījumā" 11.punktu un Administratīvā procesa likuma 79. panta pirmo daļu šo lēmumu viena mēneša laikā no tā spēkā stāšanās dienas var apstrīdēt Veselības ministrijā. Veselības ministrijas lēmumu var pārsūdzēt tiesā Administratīvā procesa likuma noteiktajā kārtībā.

Pielikumā: Atļauja izmantot medicīniskajos dokumentos fiksētos pacienta datus pētījumā "Molekulāri epidemioloģiskais hepatīta A vīrusa raksturojums Latvijā" (Nr.8) uz 1 lpp.

Direktore

G.Rožkalne 67387679  
gunta.rozkalne@spkc.gov.lv



I.Gavare





Slimību profilakses un kontroles centrs

Duntes iela 22, K-5, Rīga, LV-1005, tālr. 67501590, fakss 67501591, e-pasts [pasts@spkc.gov.lv](mailto:pasts@spkc.gov.lv)

## ATĻAUJA

izmantot medicīniskajos dokumentos fiksētos pacienta datus pētījumā  
“Molekulāri epidemioloģiskais hepatīta A vīrusa raksturojums Latvijā”.

Nr.8

Izsniegta OKSANAI SAVICKAI

**Pētījuma mērķis:** izpētīt hepatīta A vīrusa (HAV) genotipu izplatību Latvijas teritorijā un pēc iegūtām sekvencēm un filoģenētiskā koka uzbūves izanalizēt homoloģiju un piederību pie dažādiem izdalītiem HAV klasteriem no citām valstīm.

**Pētniecībai nepieciešamā medicīniskā dokumentācija:** stacionāra medicīniskās kartes, laboratorisko izmeklējumu rezultāti, dati par vīrushepatīta A (VHA) gadījuma reģistrāciju no Valsts infekcijas slimību uzraudzības un monitoringa sistēmas (VISUMS).

**Ārstniecības iestāžu saraksts, no kurām ir paredzēts pieprasīt pētniecībai nepieciešamo medicīnisko dokumentāciju:** Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Slimību profilakses un kontroles centrs.

**Pētāmo datu kategorijas:**

No Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra pacientu medicīniskajām kartēm: slimības diagnoze, saslimšanas datums, pacienta vārds, uzvārds, ID kods, ārstniecības iestāde, ārstējošais ārsts, no kura tika saņemti klīniskie materiāli laboratoriskiem izmeklējumiem, VHA laboratorisko izmeklējumu rezultāti, demogrāfiskie dati (dzimums, vecums, reģions), klīniskā un laboratorā diagnoze, hroniskas un blakussaslimšanas, hospitalizācijas ilgums, sekas izrakstīšanas brīdī.

No Nacionālās mikrobioloģijas references laboratorijas testēšanas pārskatiem: informācija par bioķīmiskiem, seroloģiskiem un genotipēšanas izmeklējumiem.

No Slimību profilakses un kontroles centra: informācija par vīrushepatīta A saslimšanas gadījumu: pacienta vārds, uzvārds, ID kods, dzimums, vecums, slimības diagnoze, ārstniecības iestāde, ārsts, kas paziņojis, dzīvesvieta, pacienta dzimšanas valsts/rezidences valsts, saslimšanas un vēršanās pie ārsta datums/vieta, hospitalizācijas datums/vieta, vakcinācijas dati pret VHA, informācija par iespējamo inficēšanās avotu (piem., kontakts ar VHA pacientu, inficēšanās no ūdens vai pārtikas, intravenozo narkotiku lietotāji, MSM personas vai nezināms).

**Personas, kurām būs pieejama identificējama medicīniskā dokumentācija:** Oksana Savicka (p.k. 290182-10110).

Lēmuma par atļaujas izsniegšanu datums, vieta, lēmuma numurs: 2018. gada 20. decembris, Rīga, Nr.6.1-3/8

ATĻAUJA derīga līdz 2019. gada 31. decembrim  
ATĻAUJA izsniegta 2018. gada 20. decembrī

Slimību profilakses un kontroles centra direktore

 Iveta Gavare

## RAKUS Ētikas komitejas atļauja

**aslimnīca**  
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

SIA Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca  
Reģistrācijas Nr.: 40003951628  
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija  
Tālr.: 67 042 400, fakss: 67 042 786  
E-pasts: aslimnica@aslimnica.lv, www.aslimnica.lv

ZINĀTNES DAĻA  
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija  
Tālr.: 67 303 180  
E-pasts: zinatne@aslimnica.lv

APSTIPRINĀTS  
ar SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes  
slimnīca” valdes 2019. gada 22. janvāra lēmumu  
Nr. V1/01-01/19/31

Rīgā

Rīgas Stradiņa universitātes  
studentei  
**Oksanai Savickai**

2019. gada 17. jūlijā  
Nr. ZD/08-06/01-19/210

### ATĻAUJA AKADĒMISKĀ PĒTĪJUMA VEIKŠANAI

Zinātnes daļa ir izskatījusi Jūsu iesniegto akadēmiskā pētījuma „*Molekulāri epidemioloģiskais hepatīta A vīrusa raksturojums Latvijā*” dokumentāciju, kas reģistrēta Zinātnes daļā ar numuru **AP-133/19** un apstiprina akadēmiskā pētījuma veikšanu SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” (turpmāk – Iestāde) stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”, vadītāja Baiba Rozentāle.

Atbildīgais par pētniecības norisi Iestādē ir Jeļena Storoženko.

Zinātnes daļā iesniegti un izskatīti:

1. Pieteikums par akadēmiskā pētījuma AP-133/19 veikšanu.
2. Pētījuma protokols,
3. Oksanas Savickas konfidencialitātes apliecinājums,
4. Ētikas komitejas atzinums, izsniegts 2018. gada 2. augustā
5. Slimību profilakses un kontroles centra atļauja Nr. 8. izmantot medicīniskajos dokumentos fiksētos pacienta datus pētījumā. Atļauja derīga līdz 2019. gada 31. decembrim.

Retrospektīvā pētījumā plānots iegūt un analizēt stacionāra Latvijas Infektoloģijas centrs 2012.-2019. gada 200 pacientu ar hepatītu datus.

Atļauja derīga līdz 2019. gada 31. decembrim.

Dr. med. Daiga Šantare



(paraksts)

Speciāliste akadēmisko pētījumu jautājumos  
Zinātnes daļa

Šantare, 67303179