

Гепатит А у путешественников: эпидемиология и профилактика

Т.А. Семеновко (semenenko@gamaleya.org)

ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России,
Москва

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

В статье рассматриваются вопросы, связанные с медициной путешествий – активно развивающейся отраслью медицины, сфокусированной на защите здоровья лиц, совершающих поездки. Представлен материал о вспышках гепатита А (ГА) в мире. На основании международного опыта сделано заключение, что ГА является одним из самых распространенных у путешественников инфекционных заболеваний, которые можно предупреждать с помощью иммунопрофилактики, также сделан вывод о необходимости вакцинации против ГА лиц, выезжающих в регионы с промежуточным или высоким уровнем эндемичности по данной инфекции.

Ключевые слова: медицина путешествий, гепатит А, вакцинопрофилактика

Hepatitis A in Travelers: Epidemiology and Prevention

T.A. Semenenko (meddy@inbox.ru)

Federal State Institution «Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of named N.F. Gamaleya» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

State Educational Institution of Higher Professional Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

The article considers the topic of travel medicine which is an actively developing branch of medicine with focus on health protection of travelers. There is a presentation of data about Hepatitis A (HA) outbreaks around the world. On the basis of the international experience it was shown that HA is one of the most widespread vaccine-preventable infectious diseases related to travel. The conclusion about vaccination necessity against HA for the travelers visiting overseas destinations with high or intermediate endemicity level is drawn.

Key words: travel medicine, hepatitis A, vaccine prevention

Медицина путешествий – активно развивающаяся отрасль медицины, сфокусированная на защите здоровья лиц, совершающих поездки. В 1988 году состоялась первая международная конференция по туристической медицине, а спустя три года на второй конференции в Атланте (США) было создано Международное общество медицины путешествий (ISTM; <http://www.istm.org>), которое эффективно функционирует в области предоставления образовательной информации специалистам и обществу. В 1994 году вышел первый номер Journal of Travel Medicine, который освещает медицинские аспекты туристической индустрии и является весьма авторитетным изданием.

В настоящее время медицина путешествий включает множество направлений, в частности «инфекционные и тропические болезни», «общественное здоровье», «профессиональные болезни», «гигиена», «профилактическая медицина», и постепенно выделяется в отдельную отрасль здравоохранения. В компетенцию специалистов по медицине путешествий входят вопросы, связанные с сохранением

здоровья лиц, совершающих поездки за пределы своих стран, но основной акцент делается на инфекционных заболеваниях и мерах их профилактики [1].

Существует много причин для поездок в другие страны: туризм, иммиграция, бизнес, участие в спасательных операциях, военные миссии, паломничество и др. В последние годы даже выделена особая группа путешественников, получившая название «лица, посещающие друзей и родственников» – ПДР (visiting friends or relatives – VFR), которая весьма многочисленна и часто подвергается риску инфицирования [2]. Международный туризм расширяет географию, и вовлеченность людей в этот увлекательный процесс такова: 1995 год – 528 млн туристов; 2011 год – 990 млн; 2012 год – более 1 млрд человек [3]. Страны мира, даже наиболее экзотические для европейцев, становятся все более открытыми и доступными для путешествий, и потому важно понимать, что инфекционные болезни не знают границ. Приблизительно у 15% туристов, вернувшихся из развивающихся стран, отмечаются симптомы различных заболеваний, а 8% – требуется медицин-

ская помощь [4]. Это касается не только взрослых, так как 7 – 10% родителей берут в поездки детей [5]. Поэтому врачи-педиатры должны быть информированы о характерных для путешествий болезнях, их дифференциальной диагностике, оценке и тактике дальнейшего лечения у детей, возвращающихся из поездок. ВОЗ ежегодно публикует сборник статей, посвященных актуальным проблемам международных путешествий («Международные путешествия и здоровье» – International travel and health), с целью информирования национальных органов здравоохранения, практикующих врачей, туроператоров и туристических агентств, авиаперевозчиков, судоходных компаний и пр. (www.who.int/ith). Экспертами ВОЗ разработаны Международные медико-санитарные правила (International Health Regulations), и около 200 государств мира предпринимают усилия по их внедрению на национальном, региональном и глобальном уровнях.

Гепатит А (ГА) остается одним из самых распространенных у путешественников инфекционных заболеваний, которые можно предупреждать с помощью вакцинации [6]. Возбудителем инфекции является РНК-содержащий вирус ГА (ВГА), который реплицируется в гепатоцитах и, активируя иммунный ответ, вызывает воспалительные и некротические изменения в ткани печени. ВГА передается главным образом фекально-оральным путем при употреблении контаминированных пищевых продуктов и воды или через прямой контакт с инфицированным человеком. Инкубационный период для ГА составляет в среднем 28 дней, клинические проявления варьируются от бессимптомных до тяжелых форм заболевания. Симптомы ВГА-инфекции, характеризующиеся лихорадкой, недомоганием, потерей аппетита, тошнотой, абдоминальным дис-

комфортом, желтухой и пр., могут длиться от недели до нескольких месяцев. У детей младше 6 лет ГА в 50 – 70% случаев может протекать бессимптомно или с умеренно выраженной симптоматикой с характерными лабораторными признаками нарушений функции печени. Острый ГА не переходит в хроническую форму инфекции, но у 10% зараженных людей отмечается пролонгированное или рецидивирующее течение заболевания более 6 – 9 месяцев [7]. ГА, как правило, заканчивается выздоровлением и формированием стойкого пожизненного иммунитета (анти-ВГА IgG), однако приблизительно в 0,3% случаев инфекция приводит к острой печеночной недостаточности (при фульминантном ГА) и летальному исходу, риск которых увеличивается с возрастом и наличием хронического заболевания печени [8].

ГА распространен во всем мире, однако неравномерно, показатели заболеваемости варьируют от 5 – 10 на 100 тыс. населения в индустриально развитых странах Европы и США до 300 на 100 тыс. населения и выше в эндемичных регионах. По данным официальной статистики, ежегодно в мире ВГА поражает 1,4 млн человек, но, по мнению экспертов ВОЗ, истинная заболеваемость этой инфекцией может быть в десятки раз выше [9]. В 2010 году ВОЗ опубликовала очередной обзор на тему глобальной распространенности ВГА-инфекции и восприимчивости населения к ней [10]. На основании анализа результатов исследований серопревалентности анти-ВГА IgG, опубликованных в более чем 500 научных статьях, установлены регионы мира, характеризующиеся различным риском заболеваемости ГА (рис. 1).

В соответствии с проведенным анализом страны с разной активностью эпидемического процес-

Рисунок 1.

Страны с промежуточным или высоким уровнем риска заболеваемости ГА

(источник: *Public Health Information and Geographic Information Systems. WHO, 2012*)



са ГА могут быть отнесены к регионам с высоким, промежуточным или низким уровнем эндемичности – в зависимости от социально-экономического уровня и санитарно-гигиенических условий [11]. В слаборазвитых странах с высоким уровнем распространенности инфекции большинство детей (> 90%) переносят ГА до достижения 10-летнего возраста. Ввиду иммунитета, приобретенного в детском возрасте, случаи ГА среди коренного взрослого населения встречаются редко. В развивающихся странах и в государствах с переходной экономикой более низкая подверженность заражению ВГА в раннем детстве означает, что средний возраст, при котором развивается инфекция, сдвигается к старшим возрастным группам. Как ни парадоксально, повышение уровня жизни и улучшение санитарно-гигиенических условий могут приводить к появлению неиммунной прослойки и более высоким показателям заболеваемости среди подростков и взрослых людей, в том числе и к крупным эпидемическим вспышкам ГА. В большинстве промышленно развитых стран с высоким уровнем санитарии показатели заболеваемости ГА низки. Случаи заболевания могут обнаруживаться в среде подростков и взрослых, входящих в группы высокого риска: потребители инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие секс с мужчинами, лица, совершающие поездки в регионы с высокой эндемичностью, а также в изолированных сообществах, например в замкнутых религиозных общинах.

В странах с низкой и средней эндемичностью рекомендуется проводить вакцинацию против ГА среди лиц, которые подвергаются риску заболевания в связи с выполнением ими своих профессиональных обязанностей или предполагаемой поездкой в эндемичные регионы [9].

В России в последние годы отмечаются значительные изменения в интенсивности эпидемического процесса ГА, которые проявляются в снижении уровня заболеваемости с 30,1 на 100 тыс. населения (2005 г.) до 5,78 на 100 тыс. населения (2013 г.). Особенностью ГА на современном этапе являются смещение максимальных показателей заболеваемости на старшие возрастные группы, включая подростков в возрасте 15 – 19 лет и взрослых 20 – 39 лет, и уменьшение роли детей как значимой группы риска [12]. Так, в структуре заболеваемости в 2012 году доля взрослого населения составила 53,1% от общего числа заболевших, школьников – 30,9%, детей 3-х – 6 лет – 12,7%, детей 1 – 2-х лет – 2,9%, детей до года – 0,4% [13]. Таким образом, уменьшение циркуляции ВГА приводит к изменению популяционного иммунитета и увеличению числа лиц, восприимчивых к инфекции.

Это имеет особое значение в контексте риска инфицирования ВГА при поездках в такие популярные среди российских туристов эндемичные страны, как Турция, Египет, Хорватия, Тунис, Марокко, Таиланд, Китай и др. В прошлом риск ВГА-

инфекции у непривитых путешественников составлял 300 на 100 тыс. населения в течение месяца поездки в развивающуюся страну при наличии хороших условий питания и проживания и 2000 на 100 тыс. населения – при их отсутствии. В настоящее время, в связи с повышением качества предоставляемых услуг и улучшением санитарных условий, показатель риска заболевания ГА для неиммунных путешественников, которые посещают страны с высоким или средним уровнем эндемичности, сократился до 6 – 30 на 100 тыс. населения в месяц [14].

О вспышках и спорадических случаях ГА в мире сообщают достаточно часто. Например, в сентябре 2008 года 26 случаев ВГА-инфекции у лиц, проводивших отпуск в Египте, были зарегистрированы во Франции. Проведенные клинико-эпидемиологические исследования позволили установить, что все заболевшие совершали речной круиз по Нилу, однако конкретный источник инфекции не был идентифицирован [15]. Связь с путешествием в Египет в этом же году была подтверждена и бельгийскими эпидемиологами, изучившими анамнез у 10 больных ГА, совершавших речной круиз по Нилу в это же время [16].

Более крупная вспышка произошла также в Египте в 2004 году, когда 351 турист из девяти европейских стран, приехавший на отдых в четырехзвездочный отель в Хургаде, был заражен ВГА, что произошло, вероятно, из-за употребления контаминированного апельсинового сока. У всех туристов отсутствовал прививочный анамнез, и у большинства заболевших диагноз ГА был подтвержден обнаружением анти-ВГА IgM [17].

За последний год отмечена серия вспышек ГА в индустриально развитых странах, однако их эпидемиологическое расследование позволило установить связь с эндемичными территориями. С ноября 2012 года отмечено увеличение числа случаев ГА в ряде европейских стран (Дания, Англия, Германия, Нидерланды, Норвегия и Швеция), для которых данная инфекция не является характерной. К 24 апреля 2013 года зарегистрировано 80 случаев ГА у лиц в возрасте 3 – 75 лет, все они отдыхали в Египте на курортах Шарм-эль-Шейх и Хургада в престижных отелях по системе «Все включено». Результаты лабораторных исследований позволили установить принадлежность изолятов ВГА, полученных от заболевших туристов, к генотипу 1В, циркулирующему преимущественно на территории стран Африки и Ближнего Востока [18].

В этом же году крупная вспышка ГА произошла в восьми американских штатах. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Федерального департамента по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), она была обусловлена употреблением в пищу контаминированной ВГА замороженной смеси ягод с зернами граната, выпущенной фирмой Townsend Farms Inc. и реализованной через

сети продуктовых магазинов Costco. По данным на 20 сентября 2013 года, заболело 162 человека в возрасте от 1 года до 84 лет, преимущественно женщины. Никто из пострадавших не был вакцинирован против ГА. При лабораторном анализе установлена принадлежность изолятов ВГА, полученных от госпитализированных больных ($n = 71$), к генотипу 1В, что позволило сделать вывод об общем источнике инфицирования – зернах граната из Турции. По рекомендации CDC и FDA была активно проведена вакцинация против ГА [19].

С августа 2012 по апрель 2013 года произошла вспышка ГА с 28-ю лабораторно подтвержденными случаями в Боснии и Герцеговине. Первым заболевшим был семилетний ребенок из местной цыганской общины, впоследствии заболели люди из разных возрастных групп, но преимущественно 7 – 15 лет. Вспышка выявила наиболее важную эпидемиологическую особенность ГА в настоящее время – высокую восприимчивость населения к инфекции в связи со снижением циркуляции ВГА и как следствие – снижением уровня специфического иммунитета в последние годы [20].

С января 2013 года установлено нехарактерное для Северной Италии увеличение числа случаев ГА. В интегрированной системе контроля за инфекционной заболеваемостью сообщили о 352 случаях ГА за январь – май 2013 года, что на 70% больше по сравнению с тем же периодом предыдущего года. Вспышку не удалось полностью купировать, и органы здравоохранения продолжают ее изучать и выявлять пути передачи возбудителя для контроля за эпидемической ситуацией [21].

Эти и другие факты еще раз свидетельствуют о необходимости обязательной вакцинации против ГА лиц, выезжающих в регионы с промежуточным или высоким уровнем эндемичности по данной инфекции [22].

Несмотря на то что ВГА был открыт в 1973 году, потребовался длительный период времени для создания вакцины. В результате многолетних исследований в 1991 году впервые была разработана и зарегистрирована инактивированная вакцина против ГА – Хаврикс™, а с 1992 года начались ее промышленный выпуск и широкое использование более чем в 100 странах мира. В качестве основы вакцины используется инактивированный штамм ВГА, размноженный в культуре клеток и адсорбированный на гидроксиде алюминия в качестве адъюванта. Наряду с вакциной Хаврикс (фирма «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия) позднее были зарегистрированы вакцины, полученные по сходной технологии: Аваксим (фирма «Авентис Пастер», Франция), Вакта (фирма «Мерк, Шарп и Доум», США), Альгавак М (ЗАО «Вектор-БиАльгам», Россия) и др. [23].

Полный курс иммунизации моновалентными вакцинами включает введение двух доз препарата с интервалом 6 – 12 месяцев или более. Первая доза вакцины обеспечивает защитные титры анти-ВГА в течение года, а двукратное введение – дли-

тельную защиту (до 25 лет) [24]. Детям в возрасте 12 месяцев или старше необходимо ввести как минимум одну дозу вакцины против ГА, предпочтительно не позднее чем за две недели до поездки за рубеж, для выработки анти-ВГА в защитных титрах.

Существует и комбинированная вакцина – одновременно против ГА и гепатита В, введение которой осуществляется по схеме: 0 – 1 – 6 месяцев. Для путешественников в эндемичные области предложена ускоренная схема: 0 – 7 – 21 день, однако для поддержания длительного иммунитета рекомендуется введение дополнительной дозы вакцины через 12 месяцев. Иммуногенность комбинированных препаратов эквивалентна иммуногенности моновалентных вакцин, что было установлено после завершения сравнительных испытаний. Антитела к ВГА сохраняются в течение по крайней мере 20 лет. Для лиц, подвергающихся воздействию ВГА, вакцина против ГА может обеспечить эффективную иммунную защиту.

Убедительные данные о выраженной профилактической эффективности, высокой иммуногенности, безопасности и слабой реактогенности инактивированных вакцин против ГА у иммунокомпетентных лиц ставят на повестку дня вопрос об адекватности реагирования на вакцину отдельных категорий населения с иммунодефицитными состояниями, включая пациентов с хроническими заболеваниями печени, почек, ВИЧ-инфицированных лиц и др. Общие рекомендации в отношении данных больных сводятся к тому, что они должны быть привиты против ГА в связи с повышенным риском инфицирования и вероятностью развития тяжелой формы заболевания [25].

Представляется важным информировать о возможности предотвращения заражения ВГА с помощью специфической и неспецифической профилактики лиц, направляющихся в эндемичные по ГА регионы, независимо от цели поездки.

Таким образом, анализ результатов исследований, проведенных в последние годы, позволяет прийти к заключению, что вакцины против ГА обеспечивают надежный и продолжительный защитный эффект благодаря сочетанному действию механизмов гуморального и клеточного иммунитета. Накапливается информация, подтверждающая способность вакцин индуцировать и поддерживать состояние иммунологической памяти в отношении ВГА, даже при отсутствии детектируемых антител. И если введение бустерной дозы вакцины не является необходимым из-за продолжительной защиты, обеспеченной первичной иммунизацией, то массовая вакцинация детей, живущих в регионах со средним уровнем эндемичности, представляется вполне оправданной. Эта стратегия не только обеспечит длительный протективный иммунитет против ГА, в том числе и во взрослом возрасте, но также даст ощутимый экономический эффект в связи с более низкими затратами на прививки [25].

Литература

1. WHO: International travel and health. 2012. <http://www.who.int/ith/en/index.html>
2. Gautret P, Freedman D. Travel medicine, a speciality on the move. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010; 16 (3): 201, 202.
3. United Nations World Tourism Organization. World Tourism Barometer November 2012; 10: 1 – 8. Available at: <http://mkt.unwto.org/en/barometer/november-2012-volume-10>
4. Feja K.N., Tolan R.W. Jr. Infections related to international travel and adoption. *Adv. Pediatr.* 2013; 60 (1): 107 – 139.
5. Office of Travel and Tourism Industries, International Trade Administration, U.S. Department of Commerce. Profile of U.S. resident travelers visiting overseas destinations: 2011 outbound. Available at: http://tinet.ita.doc.gov/outreachpages/download_data_table/2011_Outbound_Profile.pdf
6. Aasheim E.T., Seymour M., Balogun K., Ngui S.L., Williams C.J., Shankar A.G. Acute hepatitis A in an elderly patient after care worker travel to high endemicity country. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jul 23; 9 (11). Epub ahead of print.
7. Wu D., Guo C.Y. Epidemiology and Prevention of Hepatitis A in Travelers. *Journal of Travel Medicine*. 2013; 1 – 6.
8. Keeffe E.B. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006; 117: 227 – 237.
9. WHO: Hepatitis A. Fact sheet № 328. Updated July 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/index.html>
10. Jacobsen K.H. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: World Health Organization. 2009.
11. Jacobsen K.H., Wiersma S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010; 28: 6653 – 6657.
12. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сталевская А.В. Возрастная характеристика эпидемического процесса гепатита А в федеральных округах России в современный период. Обоснования необходимости введения плановой вакцинопрофилактики гепатита А у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 1: 20 – 24.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2013: 176.
14. Askling H.H., Rombo L., Andersson Y., Martin S., Ekdahl K. Hepatitis A risk in travelers. *J. Travel Med.* 2009; 16: 233 – 238.
15. Couturier E., Roque-Afonso A.M., Letort M.J., Dussaix E., Vaillant V., de Valk H. Cluster of cases of hepatitis A with a travel history to Egypt, September–November 2008, France. *EuroSurveillance*; 2009; 14 (Issue 3).
16. Robesyn E., Micalessi M., Quoilin S., Naranjo M., Thomas I. Cluster of hepatitis A cases among travelers returning from Egypt, Belgium, September through November 2008. *EuroSurveillance* 2009; 14 (Issue 3).
17. Frank C., Walter J., Muehlen M., Jansen A., van Treeck U., Hauri A.M. et al. Major outbreak of hepatitis A associated with orange juice among tourists, Egypt, 2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 156 – 158.
18. MacDonald E., Steens A., Stene-Johansen K., Lassen S.G., Midgley E., Lawrence J. et al. Increase in hepatitis A in tourists from Denmark, England, Germany, the Netherlands, Norway and Sweden returning from Egypt, November 2012 to March 2013. *Eurosurveillance*; 18 (Issue 17).
19. Multistate outbreak of hepatitis A virus infections linked to pomegranate seeds from Turkey. URL: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Outbreaks/2013/A1b-03-31/index.html> (Дата обращения: 23.09.2013)
20. Dakic Z., Musa S. Hepatitis A outbreak in Bijeljina, Bosnia and Herzegovina, August 2012 – April 2013. *Eurosurveillance*. 18 (Issue 21).
21. Rizzo C., Alfonsi V., Bruni R., Busani L., Ciccaglione A.R., De Medici D. et al. Ongoing outbreak of hepatitis A in Italy: preliminary report as of 31 May 2013. *Eurosurveillance*; 18 (Issue 27).
22. Семенов Т.А. Современная стратегия профилактики гепатита А. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2008; 6: 17 – 21.
23. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н., Хасанова В.А., Лыткина И.Н., Шулакова Н.И. и др. Гепатит А: 20-летний путь от селективной до плановой вакцинации против этой инфекции в отдельных зарубежных странах и регионах России. В мире вирусных гепатитов. 2013; 3: 5 – 7.
24. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты. Москва; 2007: 349.
25. Семенов Т.А. Гуморальный и клеточный иммунный ответ при иммунизации инактивированными вакцинами против гепатита А. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2006; 6 (31): 18 – 22.

References

1. WHO: International travel and health. 2012. <http://www.who.int/ith/en/index.html>
2. Gautret P, Freedman D. Travel medicine, a speciality on the move. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010; 16 (3): 201, 202.
3. United Nations World Tourism Organization. World Tourism Barometer November 2012;10:1 – 8. Available at: <http://mkt.unwto.org/en/barometer/november-2012-volume-10>
4. Feja K.N., Tolan R.W., Jr. Infections related to international travel and adoption. *Adv. Pediatr.* 2013; 60 (1):107 – 139.
5. Office of Travel and Tourism Industries, International Trade Administration, U.S. Department of Commerce. Profile of U.S. resident travelers visiting overseas destinations: 2011 outbound. Available at: http://tinet.ita.doc.gov/outreachpages/download_data_table/2011_Outbound_Profile.pdf
6. Aasheim E.T., Seymour M., Balogun K., Ngui S.L., Williams C.J., Shankar A.G. Acute hepatitis A in an elderly patient after care worker travel to high endemicity country. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jul 23; 9 (11). [Epub ahead of print.]
7. Wu D., Guo C.Y. Epidemiology and Prevention of Hepatitis A in Travelers. *Journal of Travel Medicine*. 2013; 1 – 6.
8. Keeffe E.B. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006; 117: 227 – 237.
9. WHO: Hepatitis A. Fact sheet № 328. Updated July 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/index.html>
10. Jacobsen K.H. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2009.
11. Jacobsen K.H., Wiersma S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010; 28: 6653 – 6657.
12. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Stalevskaya A.V. Age characteristics of the epidemic process of hepatitis A in the federal districts of Russia in the modern period. The rationale for the introduction of routine hepatitis A vaccination in children. *Pediatric pharmacology*. 2012; 1: 20 – 24 (in Russian).
13. On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2012: The State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2013: 176 (in Russian).
14. Askling H.H., Rombo L., Andersson Y., Martin S., Ekdahl K. Hepatitis A risk in travelers. *J. Travel Med.* 2009; 16: 233 – 238.
15. Couturier E., Roque-Afonso A.M., Letort M.J., Dussaix E., Vaillant V., de Valk H. Cluster of cases of hepatitis A with a travel history to Egypt, September – November 2008, France: *EuroSurveillance*; 2009; 14 (Issue 3).
16. Robesyn E., Micalessi M., Quoilin S., Naranjo M., Thomas I. Cluster of hepatitis A cases among travelers returning from Egypt, Belgium, September through November 2008. *EuroSurveillance*; 2009; 14 (Issue 3).
17. Frank C., Walter J., Muehlen M., Jansen A., van Treeck U., Hauri A.M. et al. Major outbreak of hepatitis A associated with orange juice among tourists, Egypt, 2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 156 – 158.
18. MacDonald E., Steens A., Stene-Johansen K., Lassen S.G., Midgley E., Lawrence J. et al. Increase in hepatitis A in tourists from Denmark, England, Germany, the Netherlands, Norway and Sweden returning from Egypt, November 2012 to March 2013. *Eurosurveillance*; 18 (Issue 17).
19. Multistate outbreak of hepatitis A virus infections linked to pomegranate seeds from Turkey. URL: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Outbreaks/2013/A1b-03-31/index.html> (Date of application: 23.09.2013)
20. Dakic Z., Musa S. Hepatitis A outbreak in Bijeljina, Bosnia and Herzegovina, August 2012 – April 2013. *Eurosurveillance*. 2013; 18 (Issue 21).
21. Rizzo C., Alfonsi V., Bruni R., Busani L., Ciccaglione A.R., De Medici D. et al. Ongoing outbreak of hepatitis A in Italy: preliminary report as of 31 May 2013. *Eurosurveillance*; 18 (Issue 27).
22. Семенов Т.А. The current strategy to prevent hepatitis A. *Epidemiology and Vaccination*. 2008; 6: 17 – 21 (in Russian).
23. Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I., Yershova O.N., Hasanova V.A., Lytkina I.N., Shulakova N.I. et al. Hepatitis A 20 - year journey from selective to routine vaccination this disease in some foreign countries and regions of Russia. In the world of viral hepatitis in 2013, 3: 5 – 7 (in Russian).
24. Mikhailov M.I., Shakhgildyan I.V., Onishchenko G.G. Enteric viral hepatitis. Moscow; 2007; 349 (in Russian).
25. Семенов Т.А. Humoral and cellular immune response by immunization with inactivated vaccine against hepatitis A. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2006; 6 (31): 18 – 22 (in Russian).