



Oksana Savicka

Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa raksturojums Latvijā

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

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes
Nozare – veselības un sporta zinātnes
Apakšnozare – infekcijas slimības

Rīga, 2024



Oksana Savicka

ORCID 0000-0003-0047-3644

Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa
raksturojums Latvijā

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

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – veselības un sporta zinātnes

Apakšnozare – infekcijas slimības

Rīga, 2024

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas dienesta Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijā, Nacionālajā mikrobioloģijas references laboratorijā

Promocijas darba vadītāja:

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

Zinātniskais konsultants:

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

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Angelika Krūmiņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. biol. profesors **Jānis Kloviņš**,
Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Dr. med. profesors **Saulius Čaplinskas**,
Mykolas Romeris universitāte, Lietuva

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Rīgas Stradiņa universitātes Veselības un sporta zinātņu promocijas padomes atklātā sēdē 2024. gada 9. maijā plkst. 15.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Indra Zeltiņa**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	6
Darba mērķis.....	8
Darba uzdevumi.....	8
Darba hipotēze.....	9
Darba novitāte.....	9
Personīgais ieguldījums.....	9
1. Materiāli un metodes.....	10
1.1. Pētījumā iesaistītie pacienti.....	10
1.2. Pētījuma dizains.....	10
1.3. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	11
1.4. A hepatīta reģistrēti gadījumi Latvijā.....	11
1.5. A hepatīta vīrusa diagnostika.....	13
1.5.1. Seroloģiskā diagnostika.....	13
1.5.2. Molekulāri bioloģiskā noteikšana.....	14
1.5.3. Molekulāri epidemioloģiskā un filoģenētiskā analīze.....	15
1.6. Datu statistiskās apstrādes metodes.....	15
2. Rezultāti.....	16
2.1. Molekulāri epidemioloģiskie dati.....	16
2.2. HAV subģenotipu filoģenētiskā analīze.....	20
2.2.1. HAV subģenotipa IA rezultāti.....	21
2.2.2. HAV subģenotipa IB rezultāti.....	27
2.2.3. HAV subģenotipa IIIA rezultāti.....	31
2.3. Demogrāfiskie dati.....	34
2.4. Laboratoriski apstiprinātu gadījumu dati.....	35
2.5. Dati par hepatīta simptomiem, hospitalizāciju un vakcināciju.....	36
3. Diskusija.....	41
Secinājumi.....	52
Priekšlikumi.....	54
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu.....	55
Literatūras saraksts.....	56
Pateicības.....	61

Darbā izmantotie saīsinājumi

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>)
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
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
ml	mililitrs
µl	mikrolitrs
MSM	vīrieši, kuriem ir sekss ar vīriešiem (angļu val. – <i>MSM: men who have sex with men</i>)
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija (angļu val. – <i>polymerase chain reaction</i>)
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RAKUS LIC	Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas
NMRL	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
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs

TBE buferis trīs-Borate EDTA buferis
U vienība (angļu val. – *unit*)
VHA A vīrushepatīts

Ievads

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 izraisītie 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 pārnesšanas 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 pārnesšanas 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 savukārt 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 arī 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 sanitārajiem apstākļiem; ar vidēju izplatības līmeni – jaunattīstības valstīs ar pārejas ekonomiku, kur sanitārie apstākļi ir mainīgi; ar zemu izplatības līmeni – attīstītājās 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 subgenotipu izplatību, kā arī netika pētīts, vai var vienlaikus cirkulēt vairāki genotipi, kas rada papildu riskus uzliesmojumam izplatībai. Līdz ar to pētnieciskā darba tēma uzskatāma par aktuālu.

Darba mērķis

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

Darba uzdevumi

1. Noteikt HAV subgenotipus ar sekvencēšanas metodi laika periodā no 2008. līdz 2021. gadam, izmantojot sasaldētos un arhivētos asins paraugus.
2. Uzbūvēt filoģenētisko koku un analizēt 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 inficēšanās 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.

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījumā iesaistītie pacienti

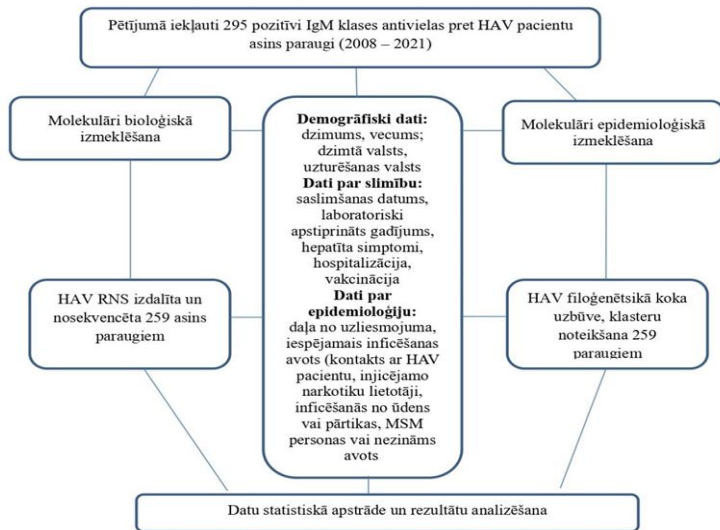
Pētījums “Molekulāri epidemioloģiskais A hepatīta vīrusa raksturojums Latvijā” tika uzsākts 2018. gadā Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas dienesta Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijā, Nacionālajā mikrobioloģijas references laboratorijā (RAKUS LIC NMRL). Tika analizēti 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°C RAKUS LIC NMRL. 259 asins paraugu izdalītajās nukleīnskābēs tika noteiktas HAV nukleotīdu secības tālākai vīrusa subģenotipa 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 pie dažādiem izdalītiem HAV klasteriem no citām valstīm vai/un no vietējiem gadījumiem. Pētījuma uzbūvi skatīt 1.1. attēlā.

1.2. 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 atļaujas.



1.1. attēls. Pētījuma uzbūve

1.3. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

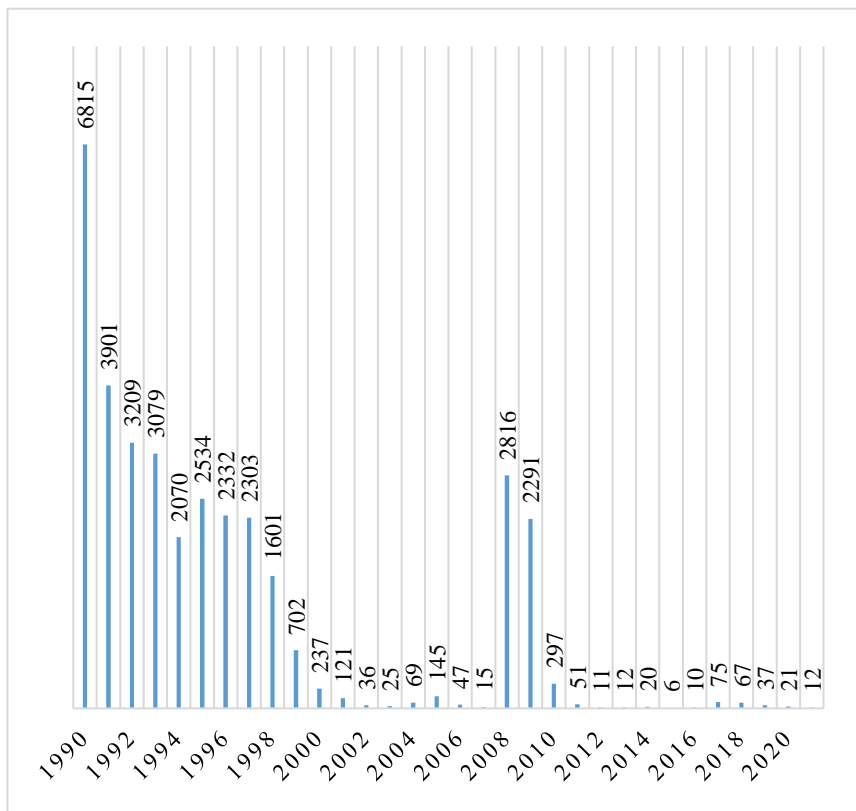
Iekļaušanas kritērijs – pētījumā iekļauti 295 pozitīvi IgM klases antivielas pret HAV pacientu paraugi. Molekulāri bioloģiskai un molekulāri epidemioloģiskai analizēšanai par derīgiem atzīti 259 paraugi, kuriem izdalīta HAV RNS, kas kalpoja kā iekļaušanas kritērijs.

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

1.4. 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 laikā no 2008. līdz 2009. gadam un no 2017. līdz 2018. gadam (skatīt 1.2. attēlu) (Epidemioloģijas biļeteni, SPKC).



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

1.5. A hepatīta vīrusa diagnostika

1.5.1. 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: plāksnes virsmas pārklāšana ar paraugu; inkubācija ar primāro antivielu; mazgāšana, lai noņemtu nesaistītās antivielas; inkubēšana ar sekundāro antivielu, kas konjugēta ar noteikšanas enzīmu; mazgāšana, lai noņemtu nesaistītās antivielas; substrāta pievienošana, kas nepieciešama enzīmu reakcijai; reakcijas apstādināšana; 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 ependorfā 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).

1.5.2. 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 μ l seruma. Iegūtā RNS tika eluēta 60 μ l ražotāja izstrādātā buferī un uzglabāta -70 °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-PKĶR un sekvencēšanu pēc *Sangera*. RT-PKĶR 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-PKĶR veikšanai tika izmantoti šādi reaģenti: praimeris, $5 \times$ RT *buffer Superscript III*, *Invitrogen*; PCR *Nucleotide Mix* 10mM, *Roche*; *Superscript III* RT 10000 U (200 U/ μ l), *Invitrogen*; RNaseOUT 5000 U (40 U/ μ l), *Invitrogen*; 0,1 M DTT, *Invitrogen*; *Taq polymerase buffer*, *Roche*; $10 \times$ *Faststart Taq polymerase buffer*, *Roche*; *Taq Polymerase* 5 U/ml; *Faststart Taq Polymerase* 5 u/ μ l. Gela elektroforēzei tika izmantoti: agaroze, *GelRed dye*, $5 \times$ 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*.

1.5.3. 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.

1.6. 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 % α -kļūdu, tādējādi, ja rezultātos iegūtā *p* vērtība bija mazāka par 0,05, tika noraidīta nulles hipotēze un testa rezultāts tika atzīts par statistiski nozīmīgu.

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

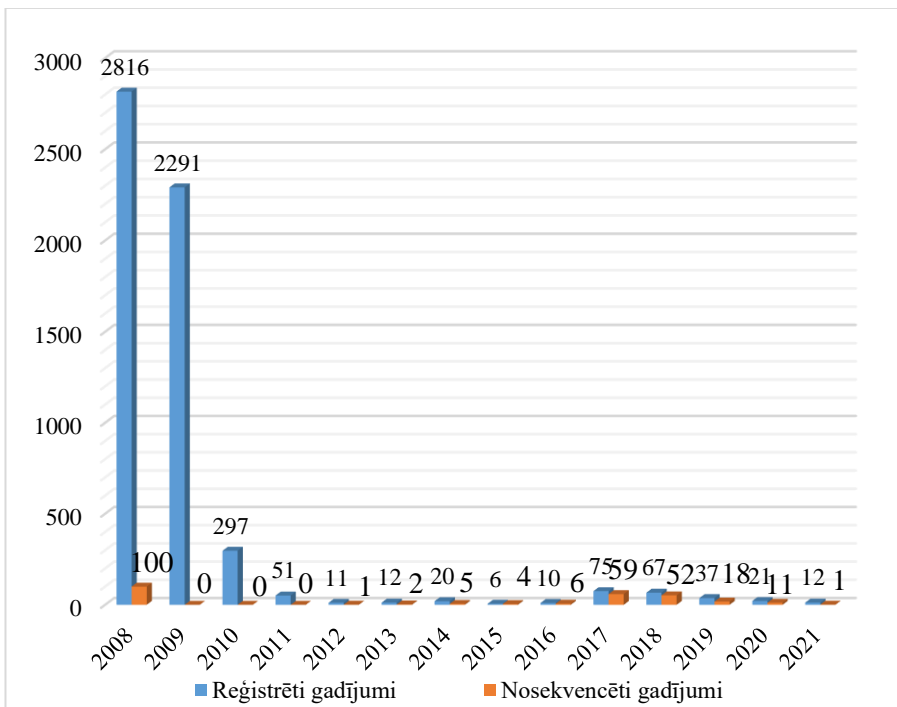
Saistības noteikšanai starp mainīgajiem tika lietota korelācijas analīze, Spīrmena rangu korelācijas koeficients (*Spearman's rank correlation coefficient, rs*).

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

2. Rezultāti

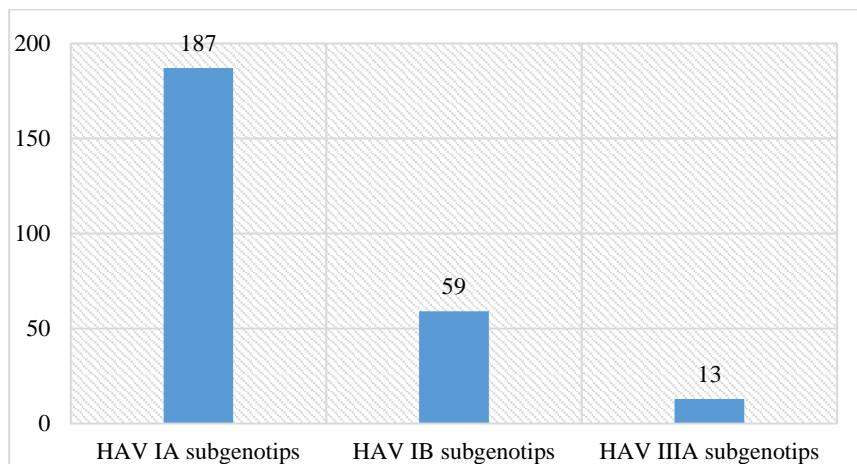
2.1. Molekulāri epidemioloģiskie dati

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 2.1. attēlu).



2.1. 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 2.2. attēlu, 2.1. tabulu).



2.2. attēls. HAV subgenotipi no 2008. līdz 2021. gadam

2.1. tabula

HAV subgenotipu sadalījums pēc gadiem

	Gads											Kopā	
	2008	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Skaitis	%
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, tie pieder vienam no trim izdalītiem klasteriem 2016.–2017. gadā: VRD_521_2016, n = 30; RIVM-HAV16-090, n = 7; V16-25801, n = 2 (skatīt 2.2. tabulu).

2.2. tabula

HAV celmi, asociēti ar uzliesmojumiem starp MSM

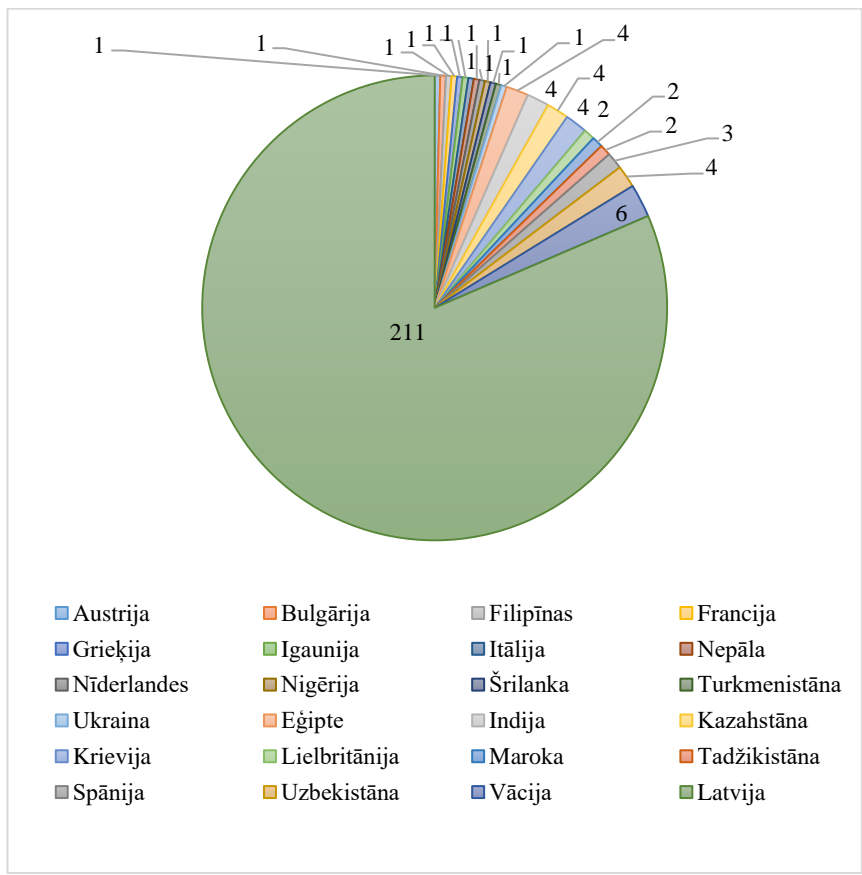
HAV subgenotipa celmi	Nosekvencētu gadījumu skaits, gadi		Kopā	
	2017	2018	Skaitis	%
IA (VRD_521_2016)	27	3	30	17,1
IA (RIVM-HAV16-090)	5	2	7	3,7
IA (V16-25801)	2	0	2	1,2

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, Nīderlande, 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), Turkmenistāna (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 2.3. attēlu).



2.3. attēls. Iespējamā vīrusa izcelsmes valsts

2.2. HAV subģenotipu filoģenētiskā analīze

Filoģenētiskajā kokā tika iekļauti 259 Latvijas HAV sekvences ar HAV subģenotipiem 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.

2.2.1. 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 uzliesmojuma 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 pacienti, 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 2.3. tabulu).

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

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

HAV subgenotipa IA klasteris	Vīrusa cirkulācija pēc gadiem	Skaitis
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

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.

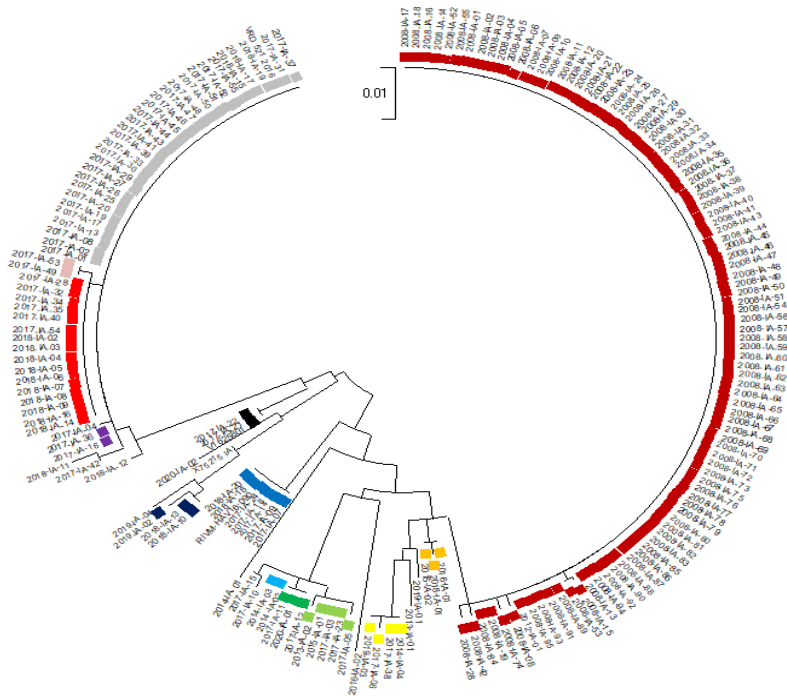
Sporādiski gadījumi veidoja 12/187 (6,4 %) sekvenču. Gadījumi tika reģistrēti: viens 2013. gadā, viens 2014. gadā, viens 2016. gadā, četri 2017. gadā, divi 2018. gadā, divi 2019. gadā, viens 2020. gadā. 11 gadījumos infekcijas avots nav zināms, un vienam bija kontakts ar HAV pacientu. Divi gadījumi tika saistīti ar ceļošanu uz Kazahstānu, viens uz Vāciju, Uzbekistānu, Maroku, Filipīnām. Pārējie bija vietējie (skatīt 2.4. tabulu un 2.4. 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

2.4. tabulas turpinājums

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
Iespējama 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	1	0	0	0	
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	



2.4. 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).

2.2.2. 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. gada 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 subgenotipa IB vīrusu cirkulācija dažādos (vairāk par diviem) gados ceturtajā, piektajā un septītajā klasterī (skatīt 2.5. tabulu).

2.5. tabula

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

HAV subgenotipa IB klasteris	Vīrusa cirkulācija pēc gadiem	Skaits
Ceturtais	2018	1
	2019	1
	2020	1
Piektais	2018	18
	2020	2
Septītais	2017	2
	2018	1
	2019	1
	2020	2

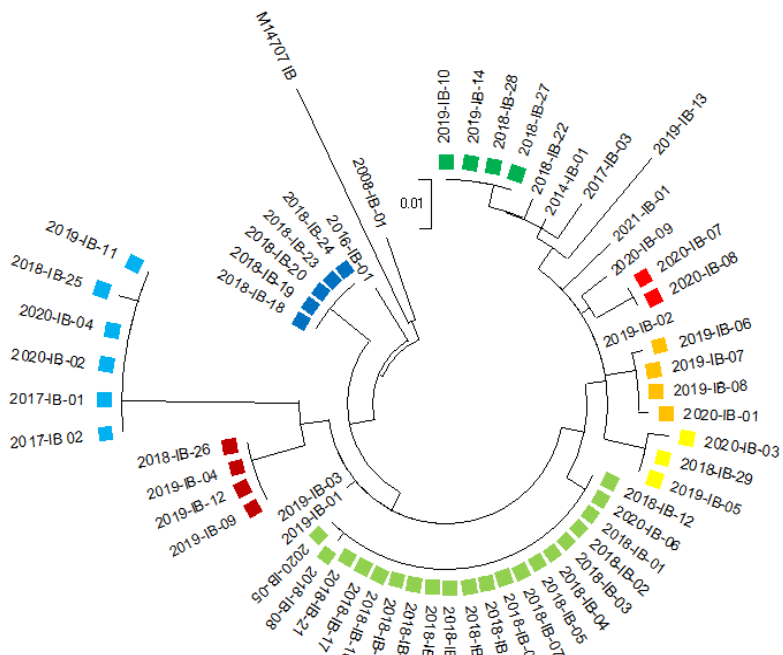
Astotais klasteris sastāv no 5/59 (8,5 %) identiskām sekvencēm, visi tika reģistrēti 2018. gadā. Iespējamais infekcijas avots četros gadījumos tika saistīts ar kontaktu ar HAV pacientu, visi gadījumi bija vietējie.

Sporādiski gadījumi veidoja 11/59 (18,6 %) sekvences. 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 2.6. tabulu un 2.5. attēlu).

Astoņiem subgenotipa HAV IB gadījumiem, kuri tika saistīti ar ceļošanu, bija tieša saite ar HAV subgenotipa IB ģeogrāfisko izplatību.

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



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

HAV IB referene M14707 ir iekļauta salīdzināšanai no *GeneBank* datubāzes.
 Subģenotipa HAV IB klasteris 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).

2.2.3. HAV subgenotipa IIIA rezultāti

HAV subgenotipa IIIA rezultāti parādīja, ka 13 HAV sekvenču 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 sekvenču, 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 sekvenču ar izcelsmes valsti Pakistānu.

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

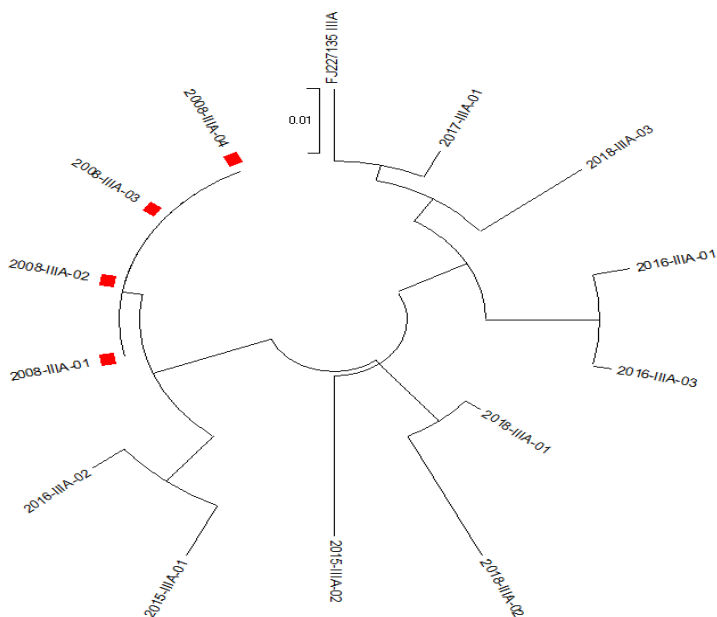
Trešais zars sastāv no 2/13 (15,4 %) līdzīgām sekvenču, gadījumi tika reģistrēti 2018. gadā un saistīti ar ceļošanu Indijā, kā arī viens gadījums tika saistīts ar Indijas pilsoni, kura rezidences valsts bija Latvija, abos gadījumos infekcijas avots nav zināms.

Ceturtais zars sastāv no 2/13 (15,4 %) līdzīgām sekvenču, 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 %) sekvenču, gadījums tika reģistrēts 2015. gadā un saistīts ar ceļošanu Kazahstānā, infekcijas avots nav zināms (skatīt 2.7. tabulu un 2.6. attēlu).

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	5. 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 Uzbekistāna	0	0	0
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



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

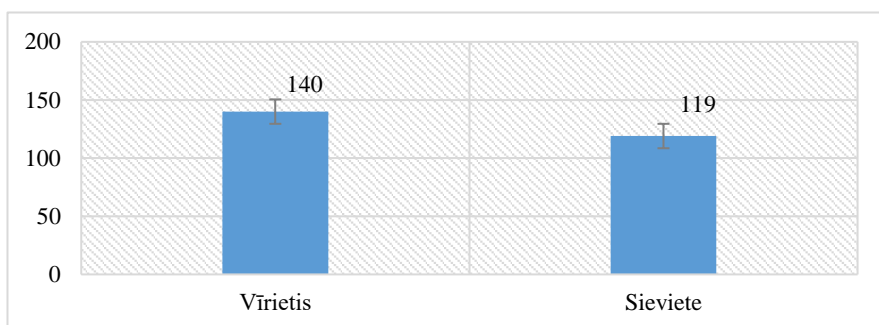
HAV IIIA reference FJ227135 no *GeneBank* FJ227135 ir iekļauta salīdzināšanai no *GeneBank* datubāzes. Subgenotipa HAV IIIA 1. klasteris ir atzīmēts ar krāsas stabiņu (sarkans stabiņš).

Visiem 13 gadījumiem ir tieša saite ar subgenotipa HAV IIIA izplatību Āzijas reģionā.

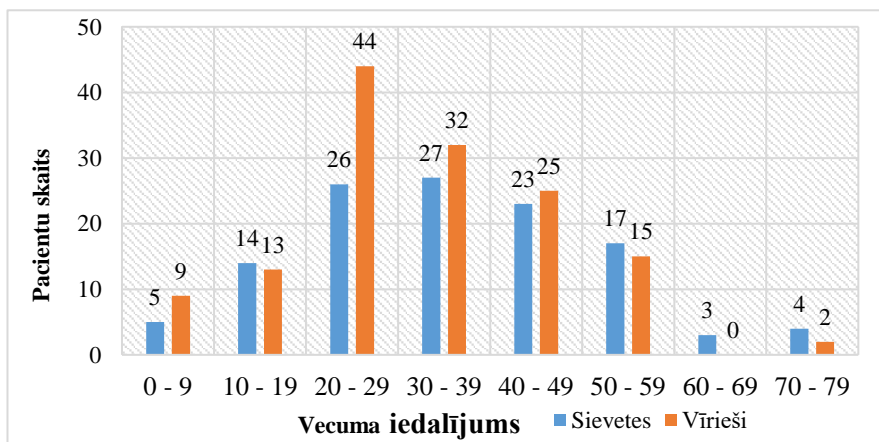
2.3. Demogrāfiskie dati

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 2.7. 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 2.8. attēlu).

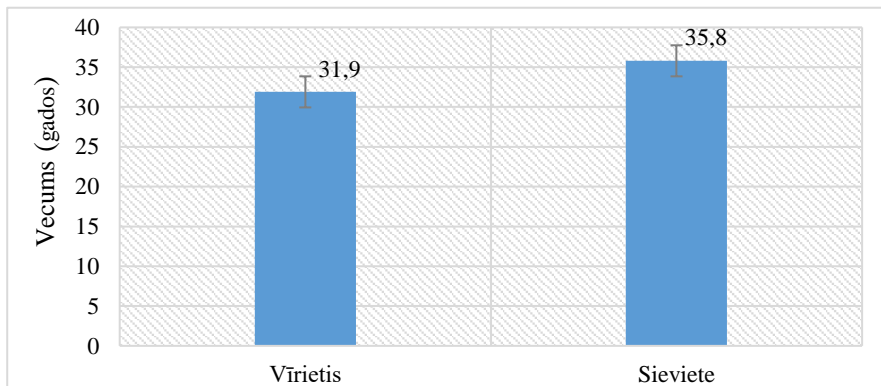


2.7. attēls. A vīrushepatīta pacientu sadalījums pēc dzimuma



2.8. attēls. Pētījuma pacientu iedalījums dzimuma un vecuma grupās

Salīdzinot pacientu vecumu diagnozes noteikšanas brīdī, vīriešu un sieviešu vecums statistiski nozīmīgi atšķiras ($p = 0,049$) (skatīt 2.9. attēlu).

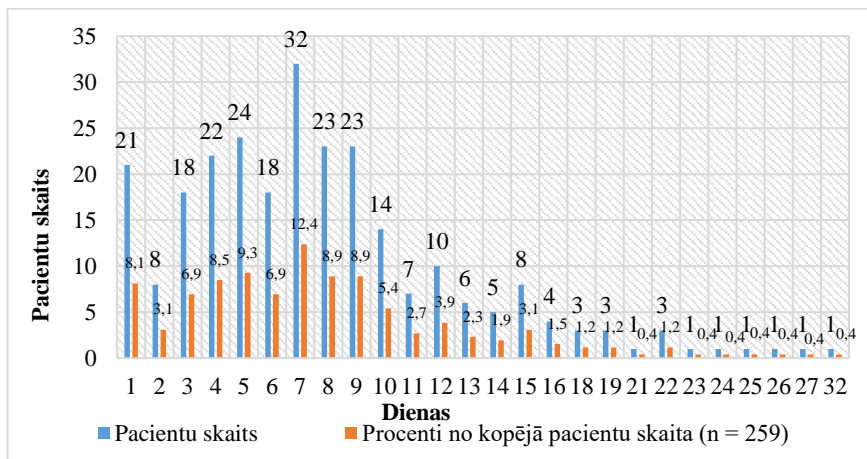


2.9. attēls. A vīrushepatīta pacientu sadalījums pēc vecuma un dzimuma

2.4. 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 ($SD \pm 5,3$ 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 2.10. attēlu).

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



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

2.5. Dati par hepatīta simptomiem, hospitalizāciju un vakcināciju

Hepatīta simptomi bija visiem 259 pacientiem. Kopā hospitalizēto pacientu skaits bija 242/259 (93,4 %), nehospitalizēto pacientu skaits – 17/259 (6,6 %) (skatīt 2.11. attēlu).

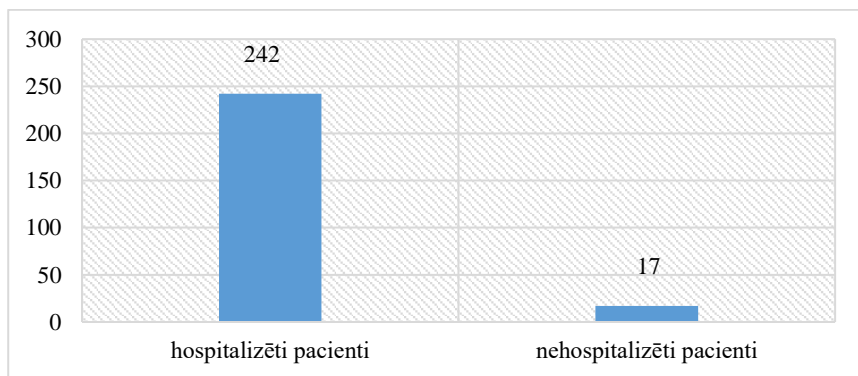
Starp hospitalizētiem pacientiem pieaugušie bija 205/242 (84,7 %) un bērni – 37/242 (15,3 %). Vidējais vecums starp hospitalizētiem pacientiem bija 33,7 gadi (SD ± 14,9 gadi) ar mediānu 32 gadi, sadalījums starp dzimumiem bija nevienmērīgs: vīrieši – 54,1 % (n = 131), sievietes – 45,9 % (n = 111). Starp 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 ($SD \pm 16,0$) 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 HAV subgenotipiem statistiski nozīmīgi neatšķiras ($p = 0,837$).



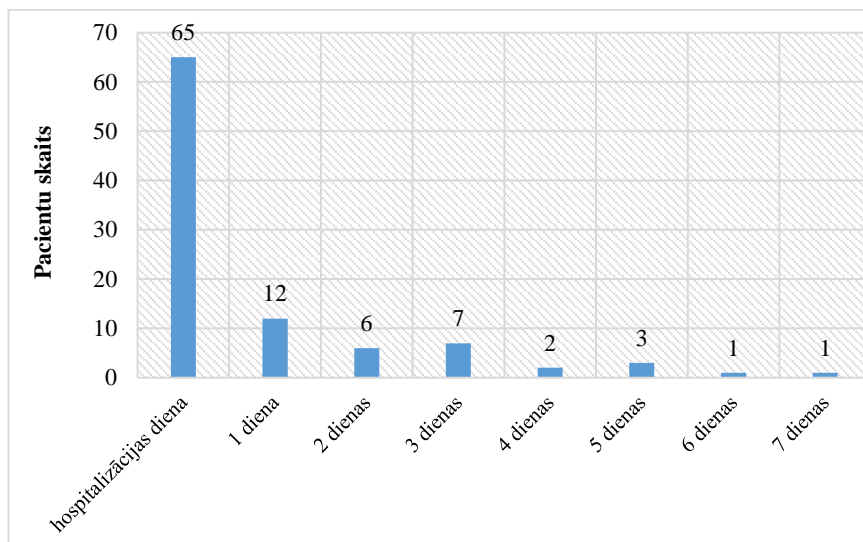
2.11. attēls. **Hospitalizēto un nehospitalizēto pacientu skaits**

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

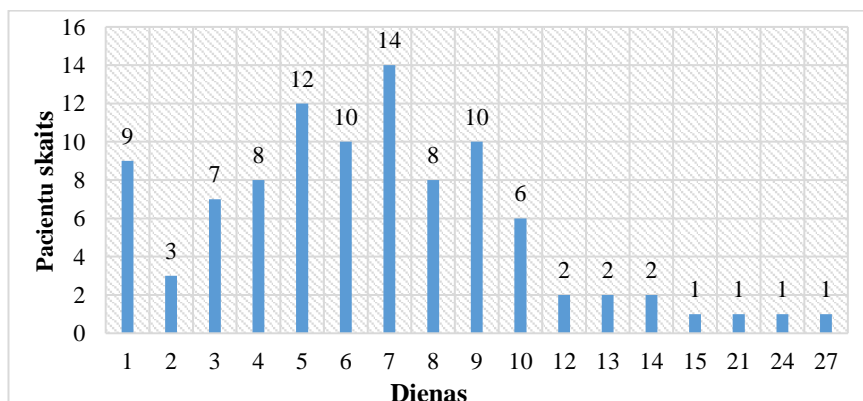
65 gadījumos laboratoriski apstiprināta VHA diagnoze tika noteikta hospitalizācijas dienā, pārējiem 32 gadījumiem vidējais laiks no hospitalizācijas datuma līdz laboratoriski apstiprinātam gadījumam bija 2,5 dienas ($SD \pm 1,7$ dienas) ar mediānu 2 dienas (skatīt 2.12. attēlu).

Pacienti tika hospitalizēti no saslimšanas datuma vidēji 6,9. dienā ($SD \pm 4,5$ 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 2.13. attēlu).

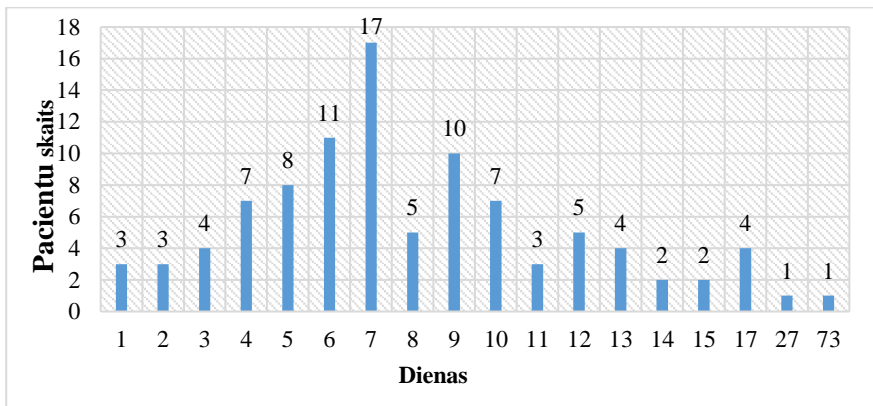
Hospitalizācijas dienu skaits izmeklētai grupai vidēji bija 8,7 dienas (SD ± 7,8 dienas) ar mediānu 7,0. Minimālais dienu skaits bija viena diena, maksimālais – 73 dienas (skatīt 2.14. attēlu).



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



2.13. attēls. Slimības diena pēc hospitalizācijas



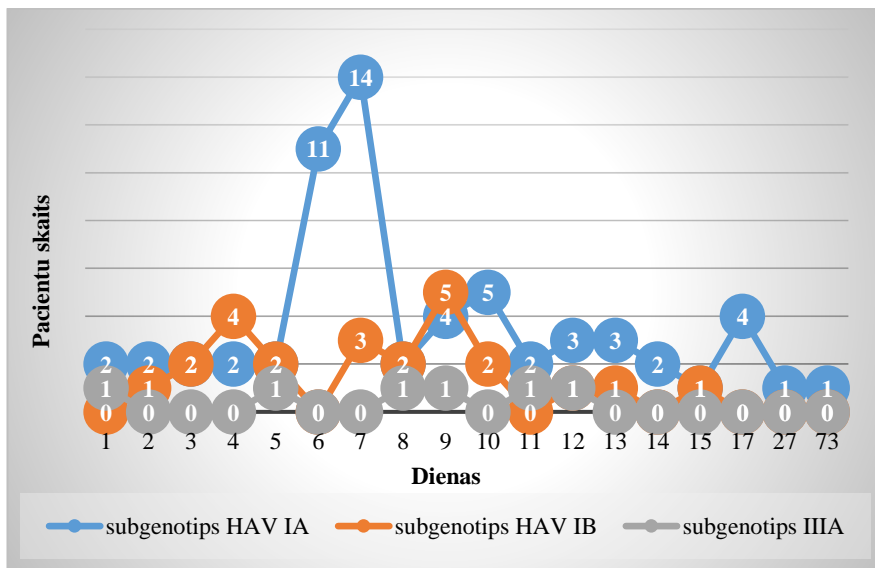
2.14. attēls. Hospitalizācijas dienu skaits

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).

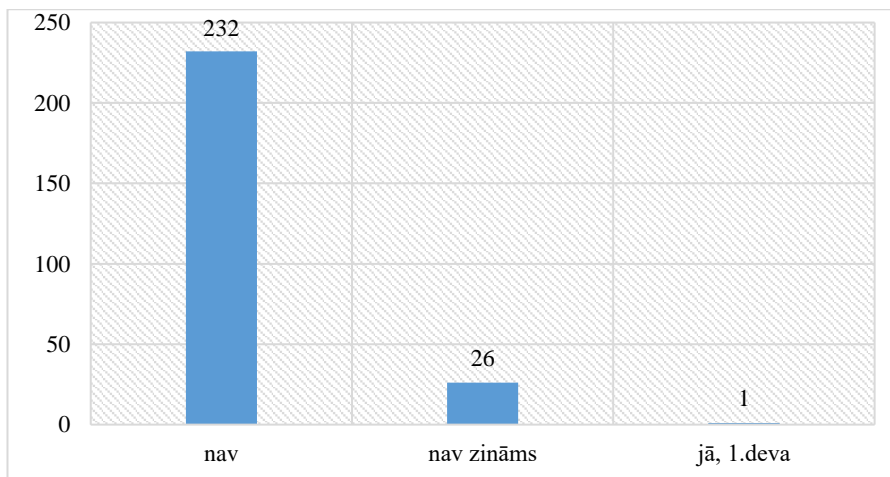
Pacientu skaits ar subgenotipu HAV IA bija 69,1 % (n = 67), ar subgenotipu HAV IB 24,7 % (n = 24), ar subgenotipu HAV IIIA 6,2 % (n = 6). Vidējais hospitalizācijas dienu skaits ar HAV subgenotipu IA bija 9,3 dienas, (minimālais dienu skaits bija viena diena, maksimālais – 73 dienas), ar subgenotipu IB 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 2.15. attēlu).

Dati par izmeklējamās grupas vakcināciju parādīja, ka pārsvarā pacienti netika vakcināti 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 2.16. attēlu).



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



2.16. attēls. Vakcinācija pret HAV

3. 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 reizi 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 reģistrēti 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 tika 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 saslīmstība ar VHA bija viszemākā, tomēr infekcijas ieviešanas 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 izkārnījumos 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, kuriem bija kopīgs inficēšanās avots, pārsvarā starp MSM personām (ECDC, 2018; Ndumbi et al., 2018), kā 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 trīs HAV subgenotipi ir atrasti Latvijā – 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) sievietes, līdzīgi dati ir arī no Infekciju slimību eirouzraudzības atlasā, 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 atšķirības dzimumu starpā 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 atšķirās, statistiski nozīmīga atšķirība tika konstatēta. Salīdzinot vecuma datus no Infekciju slimību cirouzraudzības 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, valstīs, 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 norādīts, ka hospitalizācija notika vidēji 7,8 dienas (Niroshama et al., 2016), bet pētījumā, kurš 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 bija 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 laika 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 valstīs 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), dati 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 vakcinēti, 10,0 % gadījumu bija ar nezināmu vakcinācijas statusu un 0,4 % bija saņemtā 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; plāno ceļot uz valstīm, kurās ir reģistrēts A hepatīta uzliesmojums (saslimstības pieaugums); 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. Tika apkopoti HAV dati no 2009. līdz 2018. gadam. Šis pētījums bija pirmais visaptverošais novērtējums par tipēšanas datu, balstīts 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 sekvenčām no Latvijas, ievadot visu pieprasīto informāciju.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. **Savicka, O.**, Zeltmatis, R., Storoženko, 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., Storozenko, J., Rozentale, B., Korotinska, R., Perevosicikovs, 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., Storozenko, J., Rozentale, B., Korotinska, R., Perevosicikovs, 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. Beard, M. R., Lemon, S. M. 1999. Hepatitis A Virus (*Picornaviridae*). *Encyclopedia of Virology*. 2nd edition, volume 1, 631–639. Norwich: Academic Press.
2. Beate, 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Department of health, New York state. Rev: Dec 2019. Iegūts no: https://www.health.ny.gov/diseases/communicable/hepatitis/hepatitis_a/fact_sheet.htm [skatīts 20.02.2023.].
7. Dotzauer, A. 2008. *Encyclopedia of Virology*. Hepatitis A Virus. 3rd ed. 343–350. Slovenia: Academic Press.
8. 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. Iegūts 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.].
9. 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.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2020. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2008-2020. Hepatitis A. Iegūts no: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-a/surveillance/atlas> [skatīts 29.06.2022.].
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2008. Technical meeting on hepatitis A outbreak response. Iegūts no: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/technical-meeting-hepatitis-outbreak-response> [skatīts 04.07.2022.].
12. 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. Iegūts no: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj. [skafīts 03.03.2022.].

13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kumar, V., Das, S., Jameel, S. 2010. The biology and pathogenesis of hepatitis viruses. *Current Science*. 98:312–325.
20. Luquero, F. J., Vallejo, F., Fuente, L., del 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). HAVNET. Bilthoven: RIVM. 16 Dec 2019. Iegüts no: <https://www.rivm.nl/en/havnet> [skatīts 09.01.2022.].
25. Ndumbi, 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.
26. 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.
27. 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.
28. Perevoscikovs, J., Lucenko, I., Magone, S., Brila, A. et sl. 2009. Community-wide outbreak of hepatitis A in Latvia in 2008 – an update. *Eurosurveillance*. Jan 22;14(3):19092. PubMed PMID: 19161728.
29. 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.
30. Pinto, R. M., Saiz, J. C. 2007. Enteric hepatitis viruses. *Human Viruses in Water*. 39–57. Oxford, UK: Elsevier.
31. Quiros-Tejeira, R. Dec 02, 2022. Overview of hepatitis A virus infection in children. Iegüts no: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children> [skatīts 20.02.2023.].

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). Iegūts no: <https://www.spkc.gov.lv/lv/hepatits-0> [skatīts 05.08.2022.].
40. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). Epidemioloģijas biļeteni. 1990.–2021. gads. Iegūts no: <https://www.spkc.gov.lv/lv/epidemiologijas-bileteni> [skatīts 05.03.2022.].
41. 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.

42. Tamura, K., Stecher, G., Peterson, D., Filipski, 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.
43. Tang, J. W., Shetty, N., Andrews, J. 2009. *Viral hepatitis*. Ch.19; 491–494. West Sussex: Wiley Blackwell.
44. 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.].
45. World Health organization. 2020. Hepatitis A fact sheet. Iegūts no: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> [skatīts 05.08.2023.].
46. World Health organization. 2017. Who global hepatitis report, 2017. ISBN 978-92-4-156545-5.

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 Korotinskaī par kopējo datu savākšanu.

Mana visdziļākā pateicība pienākas arī visam SIA “Rīgas Austrumu klīniskās 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.