New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal









AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (96) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
И.Ю. МАМАТОВА
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)

Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)

А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)

Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)

Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)

У.К. КАЮМОВ (Тошкент)

Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)

А.А. НОСИРОВ (Ташкент)

А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)

Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)

Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (96)

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

2026
Октябрь

Received: 20.09.2026, Accepted: 06.10.2026, Published: 10.10.2026

УДК 616.36-002.1-091.8

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ А (HAV): ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО, ЗАТЯЖНОГО, РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ *(обзор литературы)*

Шагиязова Лола Махмудовна https://orcid.org/0009-0007-1136-0123

Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан, ул. Фаробия, 2, Тел: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ ***Резюме***

Вирусный гепатит А (HAV) представляет собой острое инфекционное заболевание печени, морфологические проявления которого обусловлены сложным взаимодействием вируса с гепатоцитами и иммунными механизмами макроорганизма. Несмотря на преимущественно благоприятное течение инфекции, у части пациентов наблюдаются затяжные, рецидивирующие и холестатические формы заболевания, сопровождающиеся продолжительными функциональными и структурными нарушениями печёночной паренхимы.

В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о гистоморфологических изменениях гепатоцитов при HAV-инфекции с акцентом на разграничение прямого цитопатического действия вируса и иммунноопосредованного повреждения печёночной ткани. Проанализированы характерные морфологические признаки острого гепатита А, включая баллонную дистрофию гепатоцитов, ацидофильную дегенерацию, апоптоз, очаговый некроз, нарушение балочной организации печёночных долек и воспалительную инфильтрацию. Отдельное внимание уделено морфологическим особенностям затяжного, рецидивирующего и холестатического вариантов заболевания, а также изменениям желчных канальцев, внутрипечёночному накоплению желчных пигментов и реактивной перестройке гепатоцитов.

Обобщение литературных данных показывает, что повреждение гепатоцитов при HAV-инфекции преимущественно связано с иммунным ответом организма, тогда как непосредственное цитопатическое действие вируса не рассматривается в качестве основного механизма печёночного повреждения. При атипичных вариантах заболевания выраженность холестатических и воспалительно-дегенеративных изменений может существенно различаться. При этом морфологические признаки должны интерпретироваться с учётом клинической картины, биохимических показателей и вирусологического подтверждения диагноза.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, HAV, гепатоциты, гистоморфология, баллонная дистрофия, апоптоз, некроз, иммунноопосредованное повреждение, холестаз, рецидивирующий гепатит, затяжное течение, печёночная паренхима.

HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN HEPATOCYTES IN HEPATITIS A VIRUS (HAV) INFECTION: FEATURES OF ACUTE, PROLONGED, RELAPSING AND CHOLESTATIC COURSES *(literature review)*

Shagiyazova Lola Maxmudovna https://orcid.org/0009-0007-1136-0123

Tashkent State Medical University, 100109 Tashkent, Uzbekistan, 2 Farobiy Street, Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ ***Resume***

Hepatitis A virus (HAV) infection is an acute infectious liver disease characterized by a complex interaction between viral replication, hepatocyte responses, and host immune mechanisms. Although the disease generally follows a self-limited course, some patients develop prolonged,

relapsing, or cholestatic forms associated with persistent biochemical and structural abnormalities of the liver.
This review summarizes current evidence regarding the histomorphological changes in hepatocytes during HAV infection, with particular emphasis on distinguishing direct viral cytopathic effects from immune-mediated hepatocellular injury. The characteristic histological features of acute hepatitis A are discussed, including hepatocellular ballooning, acidophilic degeneration, apoptosis, focal necrosis, lobular disorganization, and inflammatory infiltration. Particular attention is given to the morphological patterns observed in prolonged, relapsing, and cholestatic disease, including bile canalicular alterations, intrahepatic bile accumulation, and reactive changes in hepatocytes.
Available evidence indicates that hepatocellular injury in HAV infection is predominantly associated with host immune responses rather than direct viral cytotoxicity. The severity and distribution of inflammatory and cholestatic changes may vary considerably among atypical clinical presentations. Histopathological findings should therefore be interpreted in conjunction with clinical, biochemical, and virological data.
Keywords: hepatitis A virus, HAV, hepatocytes, histomorphology, ballooning degeneration, apoptosis, necrosis, immune-mediated injury, cholestasis, relapsing hepatitis, prolonged course, liver parenchyma.

VIRUSLI A GEPATITIDA (HAV) GEPATOTSITLARDAGI GISTOMORFOLOGIK O'ZGARISHLAR: O'TKIR, CHO'ZILGAN, QAYTALANUVCHI VA XOLESTATIK KECHISHLARNING XUSUSIYATLARI *(adabiyotlar sharhi)*

Lola Maxmudovna Shagiyazova https://orcid.org/0009-0007-1136-0123

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, 100109 Toshkent, O‘zbekiston Farobiy ko‘chasi 2,
Tel: +998781507825 E-mail: info@tdmu.uz

✓ ***Rezyume***

Virusli gepatit A (HAV) - bu o'tkir yuqumli jigar kasalligi bo'lib, uning morfologik ko'rinishlari virusning gepatotsitlar va xo'jayinning immun mexanizmlari bilan murakkab o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladi. Infektsiyaning umumiy qulay kechishiga qaramay, ba'zi bemorlarda kasallikning uzoq davom etadigan, qaytalanuvchi va xolestatik shakllari kuzatiladi, bu jigar parenximasining uzoq muddatli funktsional va strukturaviy shikastlanishi bilan birga keladi.

Ushbu sharhda HAV infeksiyasida gepatotsitlardagi gistomorfologik o'zgarishlar haqidagi hozirgi tushunchalar o'rganiladi, virusning to'g'ridan-to'g'ri sitopatik ta'siri va immunitet vositasida jigar to'qimalarining shikastlanishi o'rtasidagi farqni aniqlashga urg'u beriladi. O'tkir gepatit A ning xarakterli morfologik xususiyatlari, jumladan, gepatotsitlarning sharsimon shakllanishi, atsidofil degeneratsiya, apoptoz, fokal nekroz, jigar lobulalarining trabekulyar tuzilishining buzilishi va yallig'lanish infiltratsiyasi tahlil qilinadi. Kasallikning cho'zilgan, takrorlanuvchi va xolestatik variantlarining morfologik xususiyatlariga, shuningdek, o't yo'llaridagi o'zgarishlarga, safro pigmentlarining jigar ichida to'planishiga va gepatotsitlarning reaktiv qayta tuzilishiga alohida e'tibor qaratiladi.

Adabiyotlar xulosasi shuni ko'rsatadiki, HAV infeksiyasida gepatotsitlarning shikastlanishi asosan organizmning immun javobi bilan bog'liq, virusning to'g'ridan-to'g'ri sitopatik ta'siri esa jigar shikastlanishining asosiy mexanizmi deb hisoblanmaydi. Kasallikning atipik variantlarida xolestatik va yallig'lanish-degenerativ o'zgarishlarning og'irligi sezilarli darajada farq qilishi mumkin. Morfologik xususiyatlar klinik ko'rinish, biokimyoviy parametrlar va tashxisning virusologik tasdiqini hisobga olgan holda talqin qilinishi kerak.

Kalit so'zlar: virusli gepatit A, HAV, gepatotsitlar, gistomorfologiya, sharlanish, apoptoz, nekroz, immunitet vositasida shikastlanish, xolestaz, takrorlanuvchi gepatit, cho'zilgan kurs, jigar parenximasi.

Актуальность

Вирусный гепатит А относится к наиболее распространённым инфекционным заболеваниям печени с фекально-оральным механизмом передачи. Возбудителем является вирус гепатита А (hepatitis A virus, HAV), относящийся к семейству Picornaviridae. Основной

мишенью вирусной инфекции является печёночная ткань, в которой реализуются процессы вирусной репликации, иммунной активации и воспалительного повреждения гепатоцитов.

Клинические проявления HAV-инфекции варьируют от бессимптомного или субклинического течения до выраженного острого гепатита, сопровождающегося желтухой, цитолизом и, в редких случаях, острой печёночной недостаточностью. В большинстве случаев заболевание завершается полным клиническим и функциональным восстановлением печени. Вместе с тем у определённой части пациентов отмечаются затяжное течение, рецидивирование клинических и биохимических проявлений, а также продолжительный внутрипечёночный холестаз [1, 2].

С патоморфологической точки зрения HAV-инфекция представляет особый интерес, поскольку выраженность повреждения печёночной паренхимы не всегда соответствует интенсивности вирусной репликации. В отличие от некоторых других вирусных инфекций, HAV не характеризуется выраженным прямым цитопатическим действием на гепатоциты. Основное значение в формировании морфологических изменений придают взаимодействию врождённых и адаптивных иммунных механизмов, включая участие Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов и различных медиаторов воспаления [2–4].

Важной проблемой современной гепатопатологии остаётся дифференцированная оценка изменений гепатоцитов при различных клинических вариантах гепатита А. Если при типичном остром течении преобладают баллонная дистрофия, апоптоз, очаговые некротические изменения и воспалительная инфильтрация, то при холестатическом варианте на первый план могут выходить внутриклеточное накопление желчных компонентов, каналикулярный холестаз и реактивные изменения эпителия желчных протоков.

При этом затяжное и рецидивирующее течение заболевания не следует отождествлять с хроническим вирусным гепатитом. Персистирующее хроническое поражение печени вследствие HAV-инфекции не считается установленным вариантом естественного течения данной инфекции [1, 2].

Таким образом, систематизация морфологических изменений гепатоцитов при различных вариантах HAV-инфекции имеет существенное значение для понимания патогенеза заболевания, интерпретации результатов морфологического исследования и дифференциальной диагностики других поражений печени.

Цель исследования

Обобщить и проанализировать современные научные данные о гистоморфологических изменениях гепатоцитов при вирусном гепатите А, определить основные механизмы повреждения печёночной паренхимы и охарактеризовать морфологические особенности острого, затяжного, рецидивирующего и холестатического вариантов заболевания.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена в формате обзорного исследования научной литературы. Методологическую основу составили сравнительный анализ, систематизация и критическая интерпретация опубликованных данных по вирусологии, иммунопатогенезу, клиническому течению и патоморфологии HAV-инфекции.

При подготовке обзора основное внимание уделялось публикациям, посвящённым:

- механизмам взаимодействия HAV с гепатоцитами;
- иммунным механизмам повреждения печёночной паренхимы;
- гистологическим признакам острого вирусного гепатита А;
- морфологическим проявлениям холестатического гепатита;
- затяжному и рецидивирующему течению HAV-инфекции;
- механизмам апоптоза, некроза и регенерации гепатоцитов.

Приоритет отдавался оригинальным исследованиям, специализированным обзорам по гепатопатологии и публикациям в международных рецензируемых научных изданиях.

Обзор не является систематическим обзором с количественным метаанализом; поэтому результаты представлены в форме критического нарративного обобщения литературы.

4. Основные механизмы повреждения гепатоцитов при HAV-инфекции

4.1. Особенности взаимодействия вируса с печёночными клетками

После проникновения в организм HAV достигает печени гематогенным путём и инфицирует гепатоциты. Вирус обладает положительно-смысловым одноцепочечным РНК-геномом и способен размножаться в печёночной ткани без выраженного непосредственного разрушения инфицированной клетки.

Одной из принципиальных особенностей патогенеза HAV-инфекции является относительно слабое прямое цитопатическое действие вируса. Экспериментальные исследования показывают, что репликация HAV в клеточных культурах обычно не сопровождается характерным цитопатическим эффектом, а повреждение печени у человека преимущественно связано с реакцией иммунной системы на инфекцию [3, 4].

Это положение имеет существенное морфологическое значение. Наличие баллонной дистрофии, апоптотических телец и некротических изменений не должно автоматически интерпретироваться как результат непосредственного вирусного разрушения гепатоцитов. Напротив, указанные изменения отражают совокупное воздействие воспалительных медиаторов, клеточных иммунных механизмов и внутриклеточных стрессовых реакций.

Вместе с тем современные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что механизмы повреждения печени сложнее первоначальной концепции исключительно цитотоксического действия вирусспецифических Т-лимфоцитов. Обсуждается участие NK-клеток, NKT-клеток, неспецифических CD8+ Т-лимфоцитов и механизмов внутренней клеточной гибели инфицированных гепатоцитов [3].

4.2. Иммунноопосредованное повреждение гепатоцитов

Иммунная реакция на HAV-инфекцию включает последовательную активацию врождённого и адаптивного иммунитета.

К основным клеточным участникам воспалительного процесса относятся:

- CD4+ Т-лимфоциты, участвующие в регуляции противовирусного иммунного ответа;
- CD8+ Т-лимфоциты, способные распознавать инфицированные клетки и участвовать в их повреждении;
- NK-клетки, реализующие цитотоксические механизмы врождённого иммунитета;
- NKT-клетки, объединяющие свойства врождённого и адаптивного иммунитета;
- клетки Купфера, обеспечивающие фагоцитоз клеточного детрита и регуляцию локального воспаления;
- моноциты и макрофаги, участвующие в продукции провоспалительных медиаторов.

Особое значение имеет взаимодействие иммунных клеток с гепатоцитами, содержащими вирусные антигены. Воспалительная реакция сопровождается высвобождением цитокинов и хемокинов, изменением проницаемости синусоидального эндотелия, привлечением иммунокомпетентных клеток и нарушением функциональной активности печёночных клеток.

В результате формируются морфологические признаки клеточного повреждения: цитоплазматическая вакуолизация, баллонная трансформация, эозинофильная дегенерация, апоптоз и очаговая гибель гепатоцитов [3, 5].

Современная концепция иммунопатогенеза HAV-инфекции также предполагает, что выраженность повреждения определяется не только интенсивностью противовирусного ответа, но и особенностями его регуляции. В обзоре Colasanti и соавторов (2025) подчёркивается необходимость пересмотра упрощённых представлений о ведущей роли исключительно вирусспецифических цитотоксических Т-клеток в развитии печёночного повреждения [5].

4.3. Основные механизмы клеточной гибели

В процессе HAV-инфекции могут реализовываться различные формы повреждения и гибели гепатоцитов.

Апоптоз представляет собой регулируемую форму клеточной гибели, характеризующуюся уменьшением объёма клетки, уплотнением цитоплазмы, конденсацией хроматина и

фрагментацией ядра. В гистологических препаратах выявляются округлые эозинофильные тельца, известные как тельца Каунсильмена (Councilman bodies).

Некроз сопровождается необратимым повреждением клеточных структур, нарушением целостности мембран и разрушением гепатоцитов. При выраженном воспалительном процессе могут возникать очаговые, сливные и мостовидные некротические изменения.

Баллонная дистрофия отражает выраженное нарушение внутриклеточного гомеостаза. Гепатоциты увеличиваются в размерах, цитоплазма становится бледной, разреженной, иногда приобретает мелкозернистый или вакуолизированный вид.

Важно подчеркнуть, что баллонная дистрофия, апоптоз и некроз являются морфологическими проявлениями клеточного повреждения, а не специфическими маркерами HAV-инфекции. Их диагностическое значение определяется сочетанием с другими изменениями и лабораторным подтверждением этиологии [3, 4, 6].

5. Гистоморфологическая характеристика гепатоцитов при остром вирусном гепатите А

5.1. Баллонная дистрофия гепатоцитов

Одним из характерных проявлений острого гепатита А является баллонная дистрофия гепатоцитов. При световой микроскопии выявляются увеличенные клетки с относительно светлой, разреженной цитоплазмой.

Изменения могут сопровождаться:

- увеличением объёма цитоплазмы;
- потерей нормальной зернистости;
- появлением мелких вакуолей;
- изменением соотношения ядра и цитоплазмы;
- вариабельностью размеров и формы гепатоцитов.

В отдельных участках печени наблюдается выраженная неоднородность клеточного состава. Баллонно изменённые гепатоциты располагаются среди относительно сохранных клеток, что формирует характерную картину неравномерного повреждения паренхимы.

По данным Cullen и Lemon, баллонная трансформация может быть особенно выражена в центролобулярных участках печёночных долек [4].

5.2. Эозинофильная дегенерация и апоптоз

Другим важным морфологическим проявлением является эозинофильная дегенерация гепатоцитов.

При окрашивании гематоксилином и эозином цитоплазма повреждённых клеток приобретает интенсивную розовую окраску. Одновременно наблюдаются уменьшение размеров клеток, уплотнение цитоплазмы и конденсация ядерного хроматина.

При дальнейшем развитии апоптотических изменений формируются округлые эозинофильные тельца. Они могут располагаться внутри печёночных балок, в синусоидальных пространствах или вблизи воспалительных клеточных скоплений.

Фрагменты погибших гепатоцитов удаляются преимущественно макрофагами и клетками Купфера. Данный процесс сопровождается активацией системы мононуклеарных фагоцитов [4, 6].

5.3. Очаговый некроз и нарушение балочной структуры

Очаговые некротические изменения представляют собой участки локальной гибели гепатоцитов, которые могут сопровождаться скоплением лимфоцитов и макрофагов.

При выраженном повреждении возникают небольшие зоны выпадения клеток (hepatocyte dropout), вследствие чего нарушается обычная радиальная организация печёночных балок.

Морфологически определяются:

- очаговые участки некроза;
- разобщение печёночных балок;
- локальное расширение синусоидальных пространств;
- скопления мононуклеарных клеток;
- реактивная гиперплазия клеток Купфера;

- участки компенсаторной регенерации.

При более тяжёлых формах могут формироваться мостовидные некрозы, соединяющие портальные тракты между собой либо портальные тракты с центральными венами. При массивном повреждении возникает субмассивный или массивный некроз печёночной паренхимы [4].

5.4. Воспалительная инфильтрация портальных трактов

Воспалительная реакция при HAV-инфекции имеет преимущественно мононуклеарный характер.

В портальных трактах определяются лимфоциты, макрофаги и в различном количестве плазматические клетки. Воспалительная инфильтрация может распространяться на periportalьные участки паренхимы и сопровождаться повреждением пограничной пластинки.

В отдельных случаях наблюдается интерфейсная активность, характеризующаяся проникновением воспалительных клеток в прилежащую печёночную паренхиму и повреждением periportalьных гепатоцитов.

Однако интерфейсный гепатит не является специфическим признаком HAV-инфекции. При его выраженности необходимо учитывать возможность аутоиммунного гепатита, лекарственного поражения и других причин воспалительного повреждения печени [4, 6].

5.5. Реакция клеток Купфера и синусоидального аппарата

Клетки Купфера играют важную роль в удалении погибших гепатоцитов и поддержании локального иммунного ответа.

При гистологическом исследовании могут выявляться:

- гиперплазия и гипертрофия клеток Купфера;
- увеличение количества макрофагов в синусоидальных пространствах;
- накопление клеточного детрита;
- наличие цитоплазматических пигментных включений;
- фагоцитоз апоптотических телец.

Активация макрофагальной системы отражает интенсивность воспалительного и репаративного процессов. Вместе с тем выраженность макрофагальной реакции не всегда прямо соответствует степени некротического повреждения гепатоцитов [4].

6. Морфологические особенности затяжного течения HAV-инфекции

Затяжное течение гепатита А характеризуется более продолжительным сохранением клинических и биохимических проявлений заболевания по сравнению с типичным острым вариантом.

У пациентов могут наблюдаться длительная астения, сохраняющаяся гипербилирубинемия, колебания активности аминотрансфераз и неполное восстановление функциональных показателей печени.

С патоморфологической точки зрения затяжное течение не характеризуется единственным специфическим гистологическим типом. Выявляемые изменения зависят от продолжительности заболевания, выраженности иммунной реакции, степени холестаза и индивидуальных особенностей регенерации печёночной ткани.

Возможные морфологические проявления включают:

1. Сохранение умеренной воспалительной инфильтрации портальных трактов.
2. Наличие отдельных очагов баллонной дистрофии гепатоцитов.
3. Персистирование небольших участков апоптотического повреждения.
4. Умеренное нарушение балочной организации печени.
5. Сохранение реактивной активности клеток Купфера.
6. Признаки компенсаторной регенерации печёночных клеток.

Особого внимания заслуживает сочетание воспалительно-дегенеративных изменений с признаками восстановления печёночной паренхимы. В период регенерации могут обнаруживаться утолщённые печёночные балки, двуядерные гепатоциты и увеличение количества митотически активных клеток [4].

В отдельных случаях затяжное течение сопровождается преобладанием холестатических изменений над признаками активного цитолиза. Это обстоятельство имеет значение для дифференциации затяжного гепатита с преимущественно воспалительным и преимущественно холестатическим компонентами.

Следует учитывать, что длительное сохранение гипербилирубинемии не обязательно свидетельствует о продолжающемся интенсивном разрушении гепатоцитов. При холестатическом варианте выраженное повышение билирубина может сочетаться с относительно невысокой активностью аминотрансфераз [1, 4].

7. Гистоморфологические особенности рецидивирующего гепатита А

Рецидивирующий вариант HAV-инфекции характеризуется повторным появлением клинических и лабораторных признаков гепатита после первоначального улучшения или периода относительного восстановления.

В отличие от хронического вирусного гепатита, рецидивирующее течение HAV-инфекции представляет собой повторное обострение в рамках острого инфекционного процесса.

По данным литературы, рецидивы могут сопровождаться повторным повышением активности аминотрансфераз, возобновлением желтухи и появлением симптомов интоксикации. При этом повторная фаза заболевания часто протекает менее тяжело, чем первичная [2, 7].

С морфологической точки зрения рецидивирование может сопровождаться повторной активацией воспалительного процесса в печёночной паренхиме.

Предполагаемые морфологические проявления включают:

- повторное появление баллонно изменённых гепатоцитов;
- увеличение количества апоптотических телец;
- очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию;
- реактивную активацию клеток Купфера;
- повторное нарушение балочной организации;
- сочетание участков повреждения с зонами регенерации.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что детальная морфологическая характеристика рецидивирующего HAV у человека изучена ограниченно. Повторное выполнение биопсии печени обычно не требуется, поэтому прямые сравнительные исследования биопсийных образцов первичной и повторной фаз заболевания немногочисленны.

Одним из обсуждаемых механизмов рецидивирования является недостаточная устойчивость отдельных компонентов специфического клеточного иммунного ответа. Экспериментальные исследования предполагают возможную связь рецидивирующего воспаления с особенностями сохранения HAV-специфических CD4+ Т-клеточных реакций [2].

Таким образом, рецидивирующее течение следует рассматривать как клинико-патогенетический вариант повторной активности острого процесса, а не как доказательство формирования хронического HAV-гепатита.

8. Холестатический вариант гепатита А: морфологические изменения гепатоцитов

8.1. Общая характеристика холестатического поражения

Холестатический вариант гепатита А представляет собой особую форму клинического течения, при которой на первый план выходят нарушения образования, секреции и внутрипечёночного транспорта желчи.

Клинически он может проявляться продолжительной желтухой, выраженным кожным зудом, повышением концентрации билирубина и относительно длительным сохранением холестатических биохимических показателей.

В отличие от типичного цитолитического варианта, при холестатическом течении уровень билирубина может оставаться высоким даже после существенного снижения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

В морфологическом отношении холестатический гепатит характеризуется сочетанием внутриклеточного накопления желчных компонентов, каналикулярного холестаза, цитоплазматических изменений гепатоцитов и реактивной перестройки билиарных структур [4, 8].

8.2. Внутриклеточный холестаз и накопление желчных компонентов

При нарушении оттока желчи происходит накопление желчных компонентов в гепатоцитах и желчных канальцах.

В гистологических препаратах выявляются:

- цитоплазматические гранулы и пигментные включения;
- желчные компоненты в каналикулярных пространствах;
- изменение окрашенности и структуры цитоплазмы;
- признаки холестатической дистрофии;
- отдельные участки клеточного набухания.

В некоторых случаях наблюдается так называемая перистая дегенерация гепатоцитов, при которой цитоплазма приобретает мелкосетчатую структуру вследствие внутриклеточного накопления желчных компонентов.

Данные изменения могут сочетаться с воспалительной инфильтрацией, однако степень воспалительной активности не всегда соответствует выраженности холестаза.

8.3. Каналикулярный холестаз

Одним из наиболее характерных признаков является образование желчных пробок в просвете желчных канальцев.

При микроскопическом исследовании выявляются:

- расширение желчных канальцев;
- скопление желчных пигментов;
- внутриканаликулярные желчные тромбы;
- деформация каналикулярных структур;
- локальное нарушение полярности гепатоцитов.

В ряде случаев изменения наиболее выражены в центролобулярных участках печени.

Каналикулярный холестаз может сопровождаться формированием холестатических розеток, возникающих вследствие радиального расположения гепатоцитов вокруг расширенного желчного канальца [4].

8.4. Реактивные изменения гепатоцитов и дуктулярная реакция

При продолжительном холестатическом процессе наблюдаются адаптационные изменения печёночных клеток.

Гепатоциты могут демонстрировать:

- увеличение объёма цитоплазмы;
- вакуолизацию;
- изменение клеточной полярности;
- нарушения межклеточных контактов;
- признаки репаративной активности.

В отдельных случаях выраженный некротический компонент сопровождается дуктулярной реакцией — пролиферацией мелких желчных протокоподобных структур, формирующихся в periportalьных участках.

Данный процесс следует рассматривать как реактивный компонент восстановления и перестройки повреждённой печёночной ткани, а не как специфический морфологический признак HAV-инфекции.

В исследовании Cullen и Lemon подчёркивается, что при выраженном холестазе могут одновременно наблюдаться каналикулярные желчные пробки, холестатические розетки и реактивные изменения печёночной паренхимы [4].

8.5. Особенности длительного холестатического течения

При продолжительном холестазе структурные изменения могут сохраняться даже после уменьшения выраженности воспалительной реакции.

Это объясняет клиническую ситуацию, при которой у пациента сохраняются желтуха и кожный зуд при относительно невысокой активности цитолитических ферментов.

В публикации Nikiforov и соавторов, посвящённой длительному холестатическому синдрому при гепатите А на фоне носительства HBV, рассматривались морфологические и морфометрические особенности печени. Авторы связывали развитие холестатического синдрома с репаративной

регенерацией печёночной ткани [9]. Однако результаты данного исследования необходимо интерпретировать с учётом сопутствующего HBV-инфекционного статуса пациентов.

В клиническом наблюдении Kushwaha и соавторов (2022) также описано продолжительное холестатическое течение HAV-инфекции, демонстрирующее возможность длительного сохранения нарушений печёночных показателей после острого заболевания [10].

Следовательно, холестатический вариант HAV-инфекции представляет собой не просто продолжительное повышение билирубина, а сложный морфофункциональный процесс, включающий нарушение каналикулярного транспорта желчи, внутриклеточный холестаз и адаптационную перестройку печёночной паренхимы.

9. Сравнительная характеристика морфологических изменений при различных вариантах HAV-инфекции

Для более точного понимания патоморфологических особенностей целесообразно сопоставить основные изменения печёночной паренхимы при разных клинических вариантах заболевания. Представленные данные показывают, что при типичном остром гепатите А преобладают воспалительно-дегенеративные изменения гепатоцитов. При затяжном и рецидивирующем течении сохраняется или повторно активируется воспалительный компонент, тогда как при холестатическом варианте основное морфологическое значение приобретают нарушения внутрипечёночного транспорта желчи.

Таблица 1. Сравнительная характеристика гистоморфологических изменений печени при различных вариантах HAV-инфекции

Морфологический показатель	**Острое течение**	**Затяжное течение**	**Рецидивирующее течение**	**Холестатическое течение**
Баллонная дистрофия	Характерна	Может сохраняться	Возможна повторно	Вариабельна
Апоптоз гепатоцитов	Выражен в активной фазе	Обычно менее выражен	Возможна повторная активация	Обычно не доминирует
Очаговый некроз	Возможен	Может сохраняться	Возможен при обострении	Вариабелен
Воспалительная инфильтрация	Преимущественно лимфоцитарная	Сохраняющаяся или уменьшающаяся	Повторно активирующаяся	Может быть умеренной
Активация клеток Купфера	Часто выражена	Может сохраняться	Возможна повторно	Возможна
Каналикулярный холестаз	От отсутствующего до умеренного	Может сохраняться	Возможен	Выражен
Желчные пробки	Возможны	Возможны	Вариабельны	Характерный признак
Холестатические розетки	Возможны	В отдельных случаях	В отдельных случаях	Могут быть выражены
Регенеративные изменения	В фазе восстановления	Могут сохраняться	Сочетаются с повторным повреждением	Могут сопровождать продолжительный холестаз
Выраженный фиброз	Не характерен	Не является типичным признаком HAV	Не является типичным признаком HAV	Не является обязательным признаком

Примечание: таблица представляет качественное обобщение опубликованных морфологических наблюдений, а не результаты прямого сравнительного биопсийного исследования. Признаки не являются специфичными исключительно для HAV.

10. Особенности регенерации печёночной ткани после HAV-инфекции

Печень обладает значительным регенеративным потенциалом, что имеет принципиальное значение для благоприятного исхода большинства случаев HAV-инфекции.

После уменьшения интенсивности воспалительной реакции активируются процессы восстановления печёночной паренхимы. В них участвуют сохранившиеся гепатоциты, клетки непаренхиматозного компонента и регуляторные механизмы тканевого микроокружения.

Морфологическими признаками репаративной регенерации являются:

1. Увеличение количества двуядерных гепатоцитов.
2. Появление митотически активных клеток.
3. Формирование утолщённых печёночных балок.
4. Постепенное восстановление радиальной организации долек.
5. Уменьшение количества воспалительных клеточных элементов.
6. Постепенная нормализация синусоидальной архитектоники.

В отдельных случаях при выраженном некротическом повреждении может наблюдаться дуктулярная реакция, отражающая активацию репаративных механизмов и перестройку повреждённой ткани [4].

Следует различать физиологическую регенерацию и формирование патологического фиброза. Для типичного острого HAV-гепатита прогрессирующее фиброзирование не характерно. Поэтому обнаружение выраженного фиброза при исследовании печени требует оценки других возможных причин хронического повреждения.

Особого внимания заслуживает восстановление гепатоцеллюлярной функции после холестатического варианта заболевания. Даже при уменьшении воспалительной активности нормализация желчного транспорта может происходить медленнее, что обусловливает сохранение клинических проявлений в период реконвалесценции.

11. Дифференциально-диагностическое значение гистоморфологических изменений

Гистологическая картина HAV-инфекции не обладает абсолютной этиологической специфичностью. Большинство выявляемых изменений может наблюдаться при других острых вирусных, лекарственных, токсических и аутоиммунных поражениях печени.

Поэтому морфологическое заключение должно формироваться с учётом клинических, биохимических и вирусологических данных.

Особенно важно дифференцировать HAV-инфекцию от следующих патологических состояний.

1. Острый гепатит B и E. Эти заболевания также могут сопровождаться баллонной дистрофией, апоптозом, очаговым некрозом и лимфоцитарной инфильтрацией. Окончательное разграничение требует серологических и молекулярно-биологических исследований.

2. Аутоиммунный гепатит. При аутоиммунном поражении возможно выраженное интерфейсное воспаление, плазмоклеточная инфильтрация и различные степени некровоспалительной активности. Диагностическое значение имеют аутоантитела, иммуноглобулин G и клинические данные.

3. Лекарственное поражение печени. Лекарственно-индуцированное повреждение может иметь преимущественно гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный тип. Морфологическая картина иногда практически неотличима от других причин острого гепатита.

4. Механическая билиарная обструкция. Выраженный холестаз требует исключения обструкции внепечёночных желчных путей, что осуществляется посредством ультразвукового исследования и при необходимости магнитно-резонансной холангиопанкреатографии.

5. Хронические холестатические заболевания печени. При длительном сохранении холестаза необходимо учитывать первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит и другие заболевания билиарной системы.

Таким образом, обнаружение холестатических изменений или выраженного апоптоза само по себе не позволяет установить HAV-этиологию заболевания. Диагноз должен подтверждаться обнаружением anti-HAV IgM в соответствующем клиническом контексте, а при необходимости — молекулярно-биологическими методами [1, 4, 6].

12. Значение морфологических исследований и ограничения современной доказательной базы

Несмотря на значительный прогресс в изучении иммунопатогенеза HAV-инфекции, морфологические исследования человеческой печени при данном заболевании имеют определённые ограничения.

Во-первых, биопсия печени редко выполняется при типичном остром гепатите А, поскольку диагноз обычно устанавливается на основании клинических и лабораторных критериев. Следовательно, значительная часть современных представлений о тканевых механизмах HAV-инфекции основана на ограниченном количестве биопсийных наблюдений и экспериментальных моделях [4].

Во-вторых, морфологическая картина зависит от времени получения биопсийного материала. Образцы, взятые в период максимальной активности воспаления, могут существенно отличаться от препаратов, полученных в фазе реконвалесценции.

В-третьих, затяжное и рецидивирующее течение характеризуются клинической неоднородностью. Поэтому невозможно однозначно утверждать, что определённый морфологический признак обязательно присутствует у каждого пациента с соответствующим вариантом заболевания.

В-четвёртых, экспериментальные модели не всегда полностью воспроизводят особенности иммунного ответа и гистопатологических изменений у человека. Результаты исследований на животных должны интерпретироваться с учётом этих ограничений.

В связи с этим перспективными направлениями дальнейших исследований являются:

- иммуногистохимическое изучение клеточного состава воспалительных инфильтратов;
- оценка экспрессии маркеров апоптоза в гепатоцитах;
- исследование активности макрофагов и клеток Купфера;
- анализ экспрессии белков, участвующих во внутриклеточном транспорте желчных кислот;
- сравнительная характеристика морфологических изменений при различных клинических вариантах HAV;
- сопоставление гистологических данных с динамикой билирубина, ALT, AST, ALP и GGT.

Особый интерес представляет комплексная оценка иммуногистохимических маркеров апоптоза и воспалительной активности, позволяющая более детально разграничить клеточную гибель и вторичные изменения, связанные с нарушением желчного транспорта.

Обсуждение

Анализ современной научной литературы позволяет рассматривать гистоморфологические изменения при HAV-инфекции как результат сложного взаимодействия вирусных и иммунных факторов, в котором ведущая роль принадлежит ответной реакции макроорганизма.

Принципиальным положением является отсутствие убедительных доказательств того, что выраженное непосредственное цитопатическое действие HAV служит основным механизмом повреждения гепатоцитов у человека. Несмотря на способность вируса размножаться в печёночных клетках, морфологические проявления заболевания преимущественно связаны с иммунной активацией и последующим воспалительным повреждением паренхимы [2–5].

При остром течении заболевания наиболее характерны баллонная дистрофия, апоптотические изменения, очаговый некроз, нарушение балочной структуры и мононуклеарная инфильтрация. Совокупность этих признаков отражает активную фазу некровоспалительного процесса.

При затяжном течении наблюдается более продолжительное сохранение отдельных воспалительных и дегенеративных изменений. Однако их выраженность может существенно различаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и преобладающего механизма повреждения.

Рецидивирующее течение представляет собой повторную активацию клинико-лабораторных проявлений после первоначального улучшения. В данном случае особое значение имеет разграничение повторной воспалительной активности и формирования хронического поражения печени.

Наиболее существенные морфологические отличия выявляются при холестатическом варианте HAV-инфекции. Здесь нарушения каналикулярного транспорта желчи и внутриклеточное накопление желчных компонентов могут преобладать над выраженностью некровоспалительных изменений. Поэтому высокая концентрация билирубина не всегда свидетельствует о продолжающемся массивном повреждении гепатоцитов.

Сопоставление клинических и морфологических данных позволяет сделать вывод о необходимости комплексного подхода к оценке HAV-инфекции. Морфологическое исследование должно дополнять, но не заменять клиническую и лабораторную диагностику.

Отдельно следует подчеркнуть, что данные о морфологии затяжного и рецидивирующего HAV у человека остаются ограниченными. Следовательно, при описании этих форм необходимо разграничивать непосредственно установленные гистологические признаки и патогенетические предположения, основанные на экспериментальных и клинических исследованиях.

Заключение

Проведённый анализ научной литературы позволяет сформулировать следующие положения.

1. Основным механизмом повреждения гепатоцитов при HAV-инфекции является иммунноопосредованный воспалительный процесс. Прямое цитопатическое действие вируса не рассматривается как ведущая причина формирования печёночных повреждений.
2. Морфологическая картина острого гепатита А характеризуется сочетанием дегенеративных, апоптотических и некротических изменений. Наиболее характерными признаками являются баллонная дистрофия, эозинофильная дегенерация, очаговая гибель гепатоцитов, нарушение балочной организации и лимфомакрофагальная инфильтрация.
3. Затяжное течение HAV-инфекции сопровождается длительным сохранением отдельных воспалительных, дегенеративных и репаративных изменений. Их выраженность определяется особенностями иммунного ответа и соотношением процессов повреждения и восстановления печёночной паренхимы.
4. Рецидивирующее течение характеризуется повторной активацией клинических и биохимических проявлений заболевания. Морфологические изменения могут отражать повторное воспалительное повреждение, однако доказательная база относительно специфических гистологических признаков рецидивирования остаётся ограниченной.
5. Холестатический вариант HAV-инфекции отличается преобладанием нарушений внутрипечёночного транспорта желчи. К характерным изменениям относятся каналикулярные желчные пробки, внутриклеточное накопление желчных компонентов, холестатические розетки и реактивная перестройка печёночной паренхимы.
6. Регенеративный потенциал печени имеет определяющее значение для восстановления её структуры и функции. Для типичного HAV-гепатита не характерно прогрессирование хронического фиброзирующего заболевания печени.

Таким образом, гистоморфологические изменения гепатоцитов при вирусном гепатите А представляют собой динамический процесс, включающий клеточное повреждение, воспалительную реакцию, нарушение желчного транспорта и последующую репаративную регенерацию. Разграничение этих механизмов имеет существенное значение для патоморфологической интерпретации различных клинических вариантов заболевания.

Перспективы дальнейших исследований связаны с проведением комплексных морфологических и иммуногистохимических исследований, направленных на уточнение роли отдельных популяций иммунных клеток, механизмов апоптоза и нарушений внутрипечёночного транспорта желчных кислот при затяжном, рецидивирующем и холестатическом течении HAV-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Poulsen H. Histological features of acute viral hepatitis. Ann Clin Res. 1976;8(3):139–150.
2. Desmet V. Histopathology of acute and chronic hepatitis. Acta Gastroenterol Belg. 1976;39(9–10):299–306.
3. Teixeira MR Jr, Weller IV, Murray A, Bamber M, Thomas HC, Sherlock S, Scheuer PJ. The pathology of hepatitis A in man. Liver. 1982;2(1):53–60. doi: 10.1111/j.1600-0676.1982.tb00178.x.

4. Abe H, Beninger PR, Ikejiri N, Setoyama H, Sata M, Tanikawa K. Light microscopic findings of liver biopsy specimens from patients with hepatitis type A and comparison with type B. Gastroenterology. 1982;82(5 Pt 1):938–947.
5. Kryger P, Christoffersen P. Liver histopathology of the hepatitis A virus infection: a comparison with hepatitis type B and non-A, non-B. J Clin Pathol. 1983;36(6):650–654. doi: 10.1136/jcp.36.6.650.
6. Okuno T, Sano A, Deguchi T, Katsuma Y, Ogasawara T, Okanoue T, Takino T. Pathology of acute hepatitis A in humans. Comparison with acute hepatitis B. Am J Clin Pathol. 1984;81(2):162–169. doi: 10.1093/ajcp/81.2.162.
7. Sciot R, Van Damme B, Desmet VJ. Cholestatic features in hepatitis A. J Hepatol. 1986;3(2):172–181. doi: 10.1016/S0168-8278(86)80023-X.
8. Coulepis AG, Anderson BN, Gust ID. Hepatitis A. Adv Virus Res. 1987;32:129–169. doi: 10.1016/S0065-3527(08)60476-5.
9. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. Medicine (Baltimore). 1992;71(1):14–23. doi: 10.1097/00005792-199201000-00002.
10. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev. 2001;14(1):38–58. doi: 10.1128/CMR.14.1.38-58.2001.
11. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, Dussaix E, Bismuth H, Féray C. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. Hepatology. 2003;38(3):613–618. doi: 10.1053/jhep.2003.50366.
12. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ; US Acute Liver Failure Study Group. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis, and outcomes. Hepatology. 2006;44(6):1589–1597. doi: 10.1002/hep.21439.
13. Jung YM, Park SJ, Kim JS, Jang JH, Lee SH, Kim JW, Park YM, Hwang SG, Rim KS, Kang SK, Lee HS, Yun HS, Jee YM, Jeong SH. Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. J Med Virol. 2010;82(8):1318–1326. doi: 10.1002/jmv.21822.
14. Yoon EL, Yim HJ, Kim SY, Kim JH, Lee JH, Lee YS, Lee HJ, Jung SW, Lee SW, Choi JH. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. Korean J Hepatol. 2010;16(3):329–333. doi: 10.3350/kjhep.2010.16.3.329.
15. Zhou Y, Callendret B, Xu D, Brasky KM, Feng Z, Hensley LL, Guedj J, Perelson AS, Lemon SM, Lanford RE, Walker CM. Dominance of the CD4+ T helper cell response during acute resolving hepatitis A virus infection. J Exp Med. 2012;209(8):1481–1492. doi: 10.1084/jem.20111906.
16. Saboo AR, Vijaykumar R, Save SU, Bavdekar SB. Prolonged cholestasis following hepatitis A virus infection: revisiting the role of steroids. J Glob Infect Dis. 2012;4(3):185–186. doi: 10.4103/0974-777X.100588.
17. Feng Z, Li Y, McKnight KL, Hensley L, Lanford RE, Walker CM, Lemon SM. Human pDCs preferentially sense enveloped hepatitis A virions. J Clin Invest. 2015;125(1):169–176. doi: 10.1172/JCI77527.
18. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9):a031708. doi: 10.1101/cshperspect.a031708.
19. McKnight KL, Lemon SM. Hepatitis A virus genome organization and replication strategy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(12):a033480. doi: 10.1101/cshperspect.a033480.
20. Feinstone SM. History of the discovery of hepatitis A virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(5):a031740. doi: 10.1101/cshperspect.a031740.
21. Cullen JM, Lemon SM. Comparative pathology of hepatitis A virus and hepatitis E virus infection. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(4):a033456. doi: 10.1101/cshperspect.a033456.
22. Colasanti O, Burm R, Huang HE, Riedl T, Traut J, Gillich N, et al. Comparison of HAV and HCV infections in vivo and in vitro reveals distinct patterns of innate immune evasion and activation. J Hepatol. 2023;79(3):645–656. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.023.
23. Colasanti O, Yu H, Lohmann V, Shin EC. Redefining the immune landscape of hepatitis A virus infection. Exp Mol Med. 2025;57(4):714–723. doi: 10.1038/s12276-025-01431-2.
24. World Health Organization. Hepatitis A [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 Jul 28 [cited 2026 Oct 31]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a.
25. Bomfim EYM, Viana JVM, Vanin GC, Kajita MS, da Silva MV. Prolonged cholestatic hepatitis A in an unvaccinated international traveler. Cureus. 2026. doi: 10.7759/cureus.101110.

Поступила 20.09.2025