



# Результаты мониторинга вероятных случаев острого тяжелого гепатита неясной этиологии у детей в городе Москве в 2022 году

Сайфуллин М. А.<sup>1</sup>, Мазанкова Л. Н.<sup>2</sup>, Ртищев А. Ю.<sup>1</sup>, Абрамова Е. Н.<sup>3</sup>, Антипят Н. А.<sup>3</sup>, Зверева Н. Н.<sup>1</sup>, Иванова О. А.<sup>3</sup>, Коликова М. А.<sup>1</sup>, Рахалина А. А.<sup>4</sup>, Румянцев К. К.<sup>3</sup>, Самков А. А.<sup>3</sup>, Тюрин И. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

<sup>4</sup>ГБУЗ Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

Весной 2022 г. в Европе было отмечено необычное увеличение количества случаев тяжелого острого гепатита неясной этиологии (ТОГНЭ). В качестве неотложных ответных мер Всемирная организация здравоохранения рекомендовала провести активную работу по выявлению таких заболевших на международном уровне. С целью мониторинга ТОГНЭ в г. Москве пациенты с подозрением на гепатит направлялись в инфекционную клиническую больницу №1. **Цель:** изучение структуры заболеваний, соответствующих критериям вероятного случая ТОГНЭ у детей в 2022 году. **Материалы и методы:** проведен анализ медицинских карт детей, госпитализированных с диагнозом «гепатит» с 1 мая по 31 декабря 2022 г. с оценкой эпидемиологических данных (возраст, пол, парентеральные манипуляции, контакты с больными, выезды за рубеж), клинических (лихорадка, желтуха и т.п.) и лабораторных показателей. **Результаты:** проанализировано 164 завершённых случая у детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет. Критериям вероятного ТОГНЭ соответствовало 36 детей. Возрастная медиана в данной группе составила 7 лет [2,25; 11], больше половины составили девочки (21 (58,3%). Неинфекционный генез установлен у 15 (41,6%). Инфекционное заболевание верифицировано у 11 (30,5%), из них аденовирусная инфекция выявлена у 2 детей. У 9 (25%) детей этиология гепатита не установлена. **Заключение.** К значимому повышению печеночных трансаминаз среди госпитализированных детей приводят как инфекционные, так и неинфекционные заболевания. Большинство острых гепатитов с неуточненной этиологией протекали по типу острого инфекционного заболевания и завершились выздоровлением. Роль аденовирусов в развитии тяжелых гепатитов у детей в нашем исследовании не подтверждена.

**Ключевые слова:** дети, гепатит, вирусный, неясной этиологии, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, аденовирус, COVID-19, инфекции, токсический гепатит

## Results of monitoring probable cases of acute severe hepatitis of unknown etiology in children in Moscow in 2022

Sayfullin M. A.<sup>1</sup>, Mazankova L. N.<sup>2</sup>, Rtischev A. Yu.<sup>1</sup>, Abramova E. N.<sup>3</sup>, Antypat N. A.<sup>3</sup>, Zvereva N. N.<sup>1</sup>, Ivanova O. A.<sup>3</sup>, Kolikova M. A.<sup>1</sup>, Rakhalina A. A.<sup>4</sup>, Rummyantseva K. K.<sup>3</sup>, Samkov A. A.<sup>3</sup>, Tyurin I. N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

In the spring 2022, the number of cases of severe acute hepatitis of unknown etiology was unusual increased in Europe. As an immediate response, the World health organization recommended active efforts to identify such cases at the international level. For monitoring of acute hepatitis in Moscow, patients with suspected liver disease were sent to Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1. **The goal:** study of the structure of diseases occurring with liver damage in children hospitalized in 2022. **Materials and methods:** analysis of medical records of children hospitalized with a diagnosis of hepatitis from May 1 to December 31, 2022. Epidemiological data (age, gender, parenteral manipulations, contacts with patients, travel abroad), clinical (fever, jaundice, etc.), laboratory parameters were assessed. **Results:** A total of 164 completed cases of hepatitis in children aged 5 months to 17 years were analyzed. 36 children met the criteria for probable severe acute hepatitis of unknown etiology. Age median was 7 years [2.25; 11]. Girls made up more than half (21 (58.3%). Non-infectious genesis was established in 15 (41.6%). The infectious disease was verified in 11 (30.5%), of which adenoviral infection was detected in 2 children. In 9 (25%) children the etiology of hepatitis was not established. **Conclusion.** Various infectious and non-infectious diseases among hospitalized children lead to a significant increase in liver transaminases. Most acute hepatitis with unspecified etiology proceeded as an acute infectious disease and ended in recovery. The role of adenoviruses in the development of severe hepatitis in children was not confirmed in our study.

**Keywords:** children, hepatitis, viral, unknown etiology, alanine aminotransferase, aspartate transaminase, adenovirus, COVID-19, infections, toxic hepatitis

**Для цитирования:** Сайфуллин М.А., Мазанкова Л.Н., Ртищев А.Ю., Абрамова Е.Н., Антипят Н.А., Зверева Н.Н., Иванова О.А., Коликова М.А., Рахалина А.А., Румянцев К.К., Самков А.А., Тюрин И.Н. Результаты мониторинга вероятных случаев острого тяжелого гепатита неясной этиологии у детей в городе Москве в 2022 году. Детские инфекции. 2024; 23(4):40-45. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-40-45

**For citation:** Sayfullin M.A., Mazankova L.N., Rtischev A.Yu., Abramova E.N., Antypat N.A., Zvereva N.N., Ivanova O.A., Kolikova M.A., Rakhalina A.A., Rummyantseva K.K., Samkov A.A., Tyurin I.N. Results of monitoring probable cases of acute severe hepatitis of unknown etiology in children in Moscow in 2022. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):40-45. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-40-45

### Информация об авторах:

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович (Sayfullin M.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; dr\_sayfullin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>

Мазанкова Людмила Николаевна (Mazankova L.), д. м. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Ртищев Алексей Юрьевич (Ritshev A.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; rtishchev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

Абрамова Елена Николаевна (Abramova E.), зав. отделением ИКБ №1; elenaabramova72@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-6138-1739>

Антип Наталья Александровна (Antipyat N.), заместитель главного врача ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Зверева Надежда Николаевна (Zvereva N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

nadezhda\_zvereva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>

Иванова Ольга Александровна (Ivanova O.), зав. отделением ИКБ №1; olga.mart.safonova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-7262-7791>

Коликова Мария Александровна (Kolikova M.), клинический ординатор РНИМУ им. Н.И. Пирогова; maria.kolikova-mari@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0007-5861-6210>

Рахалина Антонина Анатольевна (Rakhalina A.), врач-педиатр, Морозовская детская клиническая больница; antoinette\_2020@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3263-5145>

Румянцева Кира Константиновна (Rumyantseva K.), врач-педиатр ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0009-0001-3813-6195>

Самков Алексей Александрович (Samkov A.), зам. главного врача ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Тюрин Игорь Николаевич (Tyurin I.), д.м.н., главный врач ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

В апреле 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о регистрации неожиданно резкого увеличения числа случаев тяжелого острого гепатита неясной этиологии (ТОГНЭ) среди детей младше 10 лет на территории Соединенного Королевства. В качестве неотложных ответных мер было рекомендовано провести активную работу по выявлению таких заболевших на международном уровне [1]. Агентством санитарно-эпидемиологической безопасности Соединенного Королевства (UKHSA) были предложены рабочие определения случаев [2], которые в последующем были пересмотрены и в последней редакции определены ВОЗ и Европейским центром контроля заболеваемости (ECDC) в качестве критериев [3]:

■ Вероятные случаи. Пациенты в возрасте 16 лет и младше, с проявлениями острого гепатита (не вызванного вирусами гепатита А–Е) и уровнями АСТ или АЛТ выше 500 МЕ/л после 1 октября 2021 г.

■ Эпидемиологически связанные случаи. Пациенты любого возраста с проявлениями острого гепатита (не вызванного вирусами гепатита А–Е), которые после 1 октября 2021 г. имели тесный контакт с пациентом, отнесенным к вероятному случаю.

На фоне активации глобального эпидемиологического надзора к 8 июля 2022 г. из 35 стран мира были получены оповещения о 1010 вероятных случаях ТОГНЭ, соответствующих определению ВОЗ, у 22 детей наступил летальный исход. При этом почти половина (48%) всех сообщений приходилась на страны Европейского региона ВОЗ, где основная доля заболевших по-прежнему выявлялась в Соединенном Королевстве. На территории США к этому времени ТОГНЭ был диагностирован у 334 детей (33% от общего количества случаев) [4]. Параллельно с этим Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) совместно с Европейским региональным бюро ВОЗ (ЕРБ ВОЗ) производил сбор информации из стран Европейского региона ВОЗ через Европейскую систему эпиднадзора (TESSy). В итоге на 24 ноября 2022 г. была получена информация о 572 случаях ТОГНЭ из 22 стран Региона. Динамика поступления сообщений показала, что с июня 2022 г. стала наблюдаться отчетливая тенденция к снижению числа сообщений о ТОГНЭ в мире. В Европе количество заболевших резко возросло, начиная с 12-й недели года и оставалось стабильно высоким лишь до 18 недели включительно. Основываясь на последующих стабильных тенденциях и низкой заболеваемости, в конце 2022 г. ECDC и ЕРБ ВОЗ приняли решение прекратить рутинную регистрацию случаев заболевания в системе TESSy [5].

С момента выявления первых пациентов определение этиологии этого заболевания стало приоритетной задачей

для организации медицинских и противоэпидемических мер [1]. ВОЗ и ECDC предложили временные руководства по лабораторному тестированию на ТОГНЭ у детей [6, 7]. Вместе с тем, было отмечено, что существуют значительные проблемы в выявлении причин наблюдаемого увеличения числа случаев ТОГНЭ, является ли это истинным увеличением или частично следствием ослабления ранее введенных пандемических ограничений [8]. 11 июля 2022 г. ВОЗ запустила глобальное онлайн-обследование с целью оценки заболеваемости ТОГНЭ в 2022 г. по сравнению с предыдущими пятью годами [4]. Опираясь на результаты лабораторных исследований, одна из основных гипотез была основана на потенциальной роли аденовируса и/или SARS-CoV-2 в патогенезе ТОГНЭ. В расследовании UKHSA был применен метагеномный анализ, выявивший в некоторых биологических образцах аденоассоциированный вирус 2 (AAV2) и аденовирус 41F, а появлению и росту случаев ТОГНЭ у детей в Англии предшествовали вспышки заболеваемости как COVID-19, так и аденовирусной инфекцией, причем преимущественно среди детей младше 5 лет [9]. С учетом этого была выдвинута гипотеза о том, что механизм развития ТОГНЭ может иметь иммуноопосредованный характер (суперантиген-опосредованное гепатоцеллюлярное повреждение) в ответ на инфицирование аденовирусом 41F и одновременную персистенцию вируса SARS-CoV-2 в кишечнике [10, 11]. Последующие работы связывали ТОГНЭ с AAV2. В трех исследованиях AAV2 был обнаружен в 81–96% образцов от пострадавших детей. У некоторых пациентов выявлялась ко-инфекция с аденовирусами человека и вирусом герпеса человека 6, что означает, что эти вирусы-помощники могли способствовать репликации AAV2 и, таким образом, повреждению гепатоцитов [12, 13, 14]. По результатам дополнительных исследований UKHSA также не исключена роль пестицидов и других пищевых токсинов, таких как микотоксины (наряду с вирусным возбудителем), в развитии ТОГНЭ у детей [15].

Сразу после получения информации от ВОЗ на территории Российской Федерации был усилен контроль за регистрацией и полнотой расшифровки случаев острых гепатитов у детей\*. Ретроспективно был описан случай обнаружения ДНК аденовируса у ребенка с тяжелым острым гепатитом, диагностированным в октябре 2021 г., потребовавший трансплантации печени. На момент госпитализации аденовирус был расценен как случайная находка [16]. В городе Москве по данным системы АИС «ОРУИБ», с 1

\* Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11.05.2022 г. №02/9865-2022-32 «О регистрации случаев острого гепатита неясной этиологии среди детей»

октября 2021 г. по 30 апреля 2022 г. среди детей до 16 лет было зарегистрировано 20 случаев гепатитов неясной этиологии, из которых семь — в апреле 2022 г.

**Цель** исследования: определение структуры заболеваний у детей, госпитализированных по программе мониторинга тяжелых острых гепатитов неясной этиологии.

### Материалы и методы исследования

В соответствии с рекомендациями Управления Роспотребнадзора по городу Москве был разработан план по маршрутизации и обследованию детей, отвечающих рабочему определению случая ТОГНЭ. На основании Письма Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) от 18.05.2022 г. № 21-18-41344/22 всем детям с симптомами острого гепатита (обесцвечивание мочи и/или кала, желтуха, зуд, артралгия/миалгия, лихорадка, тошнота, рвота или боль в животе, вялость и/или потеря аппетита, гепатомегалия) госпитализация осуществлялась только в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (ИКБ №1). Дополнительно, всем детям с клиническими признаками острого гастроэнтерита, независимо от тяжести, при поступлении в какой-либо стационар г. Москвы проводилось биохимическое исследование крови для определения уровня трансаминаз. При выявлении повышения трансаминаз  $\geq 500$  ЕД/л также осуществлялся перевод в ИКБ №1.

При госпитализации в ИКБ №1, помимо обследования на вирусные гепатиты А, В, С, Е, всем детям проводилось иммунохимическое и молекулярно-биологическое (ПЦР) обследование на вирусы Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека (ВГЧ) 1, 2 и 6 типов, бактериологическое и ПЦР исследования на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы, кампилобактер, ротавирус, норовирус, ПЦР исследование носоглоточных смывов на респираторные вирусы, в т.ч. грипп, аденовирус. Обследование на SARS-CoV-2 проводилось методом ПЦР или иммунохроматографическим тестом. Всем детям, согласно санитарному законодательству\*, проводилось паразитологическое исследование кала. По показаниям проводились дополнительные методы этиологической диагностики. Всем детям проводилась визуализация гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы, селезенки и внутрибрюшных лимфоузлов ультразвуковым методом (УЗИ). При идентификации возбудителя при типичной для него клинической картине программа обследования прекращалась. При исключении инфекционной патологии дети переводились в многопрофильные стационары г. Москвы (преимущественно в ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница ДЗМ» (МДГКБ). Результаты анализа последующих случаев острых гепатитов у детей, госпитализированных в городе Москве в течение 2022 г., представлены в настоящей работе.

**Дизайн исследования:** сплошное ретроспективное описательное исследование. Объект наблюдения: медицинские карты, выписные эпикризы, результаты лабораторного обследования пациентов, госпитализированных в ИКБ №1. Расчет необходимой выборки не проводился в связи с отсутствием необходимости.

\* Санитарные правила и нормы СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»

**Критерии включения** в исследование: возраст до 18 лет; госпитализация в ИКБ №1 в период с 1 мая по 31 декабря 2022 года; направляющий диагноз «гепатит» и/или с выявленным повышением активности печеночных трансаминаз.

**Критерии исключения:** несоответствие критериям вероятного случая ТОГНЭ [3]; незавершенное обследование (выписка из стационара по требованию пациента или его законных представителей).

Критериям включения соответствовали 184 медицинских карты. Трое детей были госпитализированы дважды, ввиду чего их карты при статистической обработке были объединены в единый лист наблюдения. Были исключены 17 карт детей, выписанных по требованию родителей и 128 медицинских карт детей, не соответствующих определению вероятного случая ТОГНЭ: у 57 (34,7%) был диагностирован острый вирусный гепатит, у 71 (43,3%) — активность трансаминаз была менее 500 ЕД/л. Таким образом, окончательным объектом исследования стали 36 (21,9%) карт детей, госпитализированных с подозрением на гепатит и соответствующих критериям вероятного случая ТОГНЭ.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ MS Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 26.0. Для расчета количественных показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения в выборке рассчитывалась медиана и интерквартильные размахи. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (в группах с количеством наблюдений менее 10 доли не рассчитывались). Для долей качественных показателей рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) для долей на основе bootstrap. Проверку гипотезы о значимости различий между независимыми выборками осуществляли при помощи критериев  $\chi^2$  Пирсона — для оценки качественных бинарных характеристик, U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Согласие на обработку персональных данных было дано всеми пациентами или их официальными представителями при госпитализации в стационар. Исследование ретроспективное и дополнительных манипуляций, связанных с проведенным исследованием пациентам, не проводилось. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №231 от 28.08.2023 г.).

**Ограничения исследования.** В связи с тем, что часть пациентов была госпитализирована не в первые дни от начала заболевания, информативность прямых методов этиологической диагностики могла снизиться. Идентификация аденовирусов проводилась только в образцах из верхних дыхательных путей, кровь и другие образцы не изучались.

### Результаты и их обсуждение

**Задачи исследования:** дать общую характеристику пациентов, соответствующую определению «вероятный ТОГНЭ» (возраст, структуру установленных диагнозов, гендерные различия, сезонность, выезд за пределы России, парентеральные манипуляции сроки заболевания, сроки госпитализации).

Общая характеристика пациентов. Возраст пациентов составил от 5 месяцев до 17 лет включительно, медиана возраста — 7 лет [2,25; 11]; 21 (58,3% ДИ 42,1—74,3%) —

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика детей с выявленной ДНК аденовируса  
**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of children with detected adenovirus DNA

| Показатель                      | Девочка, 1 г. 4 мес.                                                            | Мальчик 2 г. 4 мес.                                            |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| День болезни при госпитализации | 22                                                                              | 2                                                              |
| Клиническая картина             | Три эпизода лихорадки с 18—22.10, с 28—30.10 экзантема; 7—9.11 храпящее дыхание | Рвота, водянистая диарея на фоне нормальной температуры тела   |
| АЛТ макс ЕД/л                   | 305                                                                             | 682                                                            |
| АСТ макс ЕД/л                   | 1242                                                                            | 1256                                                           |
| Желтуха                         | Нет                                                                             | Нет                                                            |
| Гепатомегалия                   | Да                                                                              | Да                                                             |
| Спленомегалия                   | Да                                                                              | Нет                                                            |
| Лимфаденопатия                  | Шейная лимфаденопатия                                                           | Мезаденит                                                      |
| Анти SARS-CoV-2 IgG (КП = 10)   | 17,6                                                                            | 70,9                                                           |
| Дополнительные факторы          | ДНК ВГЧ-6 в крови 60 копий/мл                                                   | РНК ротавируса гр. А в кале;<br>ДНК ВГЧ-6 в крови 120 копий/мл |

девочки, 15 (41,7% ДИ 25,7—57,9%) — мальчики. Сроки от начала заболевания на момент госпитализации составили от 1 до 88 дней, медиана — 9 дней [3; 15,75]. Из других детских стационаров были переведены 24 (66,7% детей), из дома госпитализированы 12 (33,3%) (1 самообращение, 5 — по направлению поликлиники и 6 по вызову скорой медицинской помощи). Дети госпитализировались во все месяцы исследуемого периода, 22 ребенка (61,1%) — в осенне-зимний период. За пределы РФ в течение 3 месяцев до заболевания выезжали 5 (13,9%) детей.

Активность АЛТ составила 74—3780 ЕД/л, медиана = 819 [531,25; 1600,25], АСТ 83—2450 ЕД/л, медиана = 646 [360,25; 1499,25]. Ни в одном случае РНК /антиген SARS-CoV-2 не были обнаружены.

В исследуемой группе 19 (52,7%) были выписаны домой из ИКБ №1, 15 (41,6%) — переведены в МДГКБ, 2 (5,5%) — в другие стационары г. Москвы.

Структура и клинические особенности заболеваний. В структуре вероятных случаев ТОГНЭ из 36 детей у одного ребенка гепатит исключен, диагностирован синдром рабдомиолиза на фоне гриппа (значительное повышение АСТ, креатинфосфокиназы). У 15 детей (41,7%, ДИ 25—57,6%) установлен неинфекционный генез гепатита (аутоиммунный гепатит — 9 детей, вторичное поражение печени на фоне холестаза, вызванным пороками развития желчевыводящих путей — 4, по одному — синдром Даббина-Джонсона и токсический гепатит на фоне полихимиотерапии).

У 11 детей (30,6%, ДИ 16,2—46,5%) диагностированы инфекционные заболевания: инфекционный мононуклеоз — 5 детей, аденовирусная инфекция — 2 случая, ротавирусный гастроэнтерит — 2 и по одному — кишечный иерсиниоз и норовирусная инфекция. Обнаружение ДНК аденовируса представило особый интерес в связи с рассмотрением аденовируса в качестве возможного триггера ТОГНЭ (табл. 1).

**Гепатиты неясной этиологии.** У 9 (25%, ДИ 11,4—40,7%) детей при проведенном обследовании генез гепатита за время медицинского наблюдения продолжительностью от 5 до 70 дней установить не удалось. Возрастных, гендерных различий, активности АЛТ и АСТ в сравнении с

детьми с установленной причиной гепатита мы не выявили. Прямой контакт с инфекционными больными имел 1 ребенок (острая кишечная инфекция). У троих имелись хронические соматические заболевания, из которых наиболее значимым была криптогенная эпилепсия, в связи с чем было невозможно исключить токсический эффект на фоне приема антиконвульсантов. Парентеральный анамнез в течение 6 предшествующих месяцев был установлен у 3 детей. Еще у троих детей заболевание развилось на фоне приема препаратов (поливитамин — 2, вальпроевая кислота — 1), но убедительно связь с приемом препаратов не была установлена. У 7 детей заболевание протекало остро, сопровождалось другими симптомами инфекционного заболевания: у 4 — с повышением температуры тела, у 3 — катаральный синдром, у 4 — диарея/рвота и завершилось выздоровлением (купирование клинических симптомов, регресс биохимических изменений). Двое детей были госпитализированы после выявления гиперферментемии при плановом обследовании. Один ребенок продолжает наблюдение с диагнозом «гепатит неясной этиологии», наблюдение за одним ребенком было прервано по причине потери связи. Клиническая характеристика пациентов с гепатитами неясной этиологии приведена в таблице 2.

Проведенный анализ показал, что среди детей, госпитализированных с подозрением на острый гепатит, критериям вероятного случая ТОГНЭ соответствовали 36 (21,9%) детей, из которых инфекционное заболевание было верифицировано только у одиннадцати. Повреждение печени при инфекционных заболеваниях наиболее часто было вызвано гамма- и бета-герпесвирусами, а также иерсиниями. Повышение трансаминаз при вирусных кишечных инфекциях не является типичным признаком для данной группы заболеваний, но встречается регулярно и описано в литературе [17]. Так как практически все этиологически верифицированные заболевания протекали с лихорадкой и требовали назначения лекарственной терапии, исключить лекарственного влияния на функциональное состояние печени у наших пациентов также невозможно.

Ввиду прошедшей волны ТОГНЭ в Западной Европе, отдельного обсуждения требуют дети с выявленной ДНК аденовируса. Аденовирусная инфекция была подтверждена

**Таблица 2.** Клинико-эпидемиологическая характеристика детей с гепатитами неясной этиологии ( $n = 9$ )

**Table 2.** Clinical and epidemiological characteristics of children with hepatitis of unknown etiology ( $n = 9$ )

| Признак                                         |                  | Количество пациентов |
|-------------------------------------------------|------------------|----------------------|
| Женский пол                                     |                  | 7                    |
| Хронические заболевания                         |                  | 3                    |
| Прием медикаментов на момент начала заболевания |                  | 3                    |
| Контакты с инфекционными больными               |                  | 1                    |
| Возможная связь с пищей                         |                  | 1                    |
| Выезд за границу                                |                  | 3                    |
| Парентеральные манипуляции за 6 мес.            |                  | 3                    |
| Лихорадка                                       | всего            | 4                    |
|                                                 | < 38,1 °C        | 2                    |
|                                                 | > 38,1 °C        | 2                    |
| Гепатомегалия                                   |                  | 7                    |
| Анорексия                                       |                  | 4                    |
| Катаральный синдром                             |                  | 4                    |
| Боль в животе                                   |                  | 3                    |
| Тошнота/рвота                                   |                  | 3                    |
| Диарея                                          |                  | 3                    |
| Желтуха                                         |                  | 5                    |
| Экзантема                                       |                  | 1                    |
| Спленомегалия                                   |                  | 1                    |
| Мезентериальная лимфаденопатия                  |                  | 1                    |
| Артрит/артралгии                                |                  | 1                    |
| Концентрация общего билирубина                  | до 20 мкмоль/л   | 4                    |
|                                                 | 21–85 мкмоль/л   | 4                    |
|                                                 | выше 85 мкмоль/л | 1 (124 мкмоль/л)     |
| Активность АЛТ                                  | 500–1000 ЕД/л    | 7                    |
|                                                 | больше 1000 ЕД/л | 2                    |
| Активность АСТ                                  | До 500 ЕД/л      | 1                    |
|                                                 | 500–1000 ЕД/л    | 5                    |
|                                                 | больше 1000 ЕД/л | 3                    |

только у двоих детей с выявлением ДНК аденовируса только в верхних дыхательных путях, не имела тяжелого течения и закончилась выздоровлением. Оба ребенка соответствовали критериям ВОЗ. У обоих детей коэффициент де Ритиса был значительно больше единицы, и в обоих случаях обнаружена ДНК ВГЧ-6, в связи с чем невозможно утверж-

дать об аденовирусе как о первичной или ведущей причине развития гепатита. Кроме того, по данным еженедельно публикуемого мониторинга Федерального центра по гриппу\*, доля аденовирусов в структуре ОРВИ в течение эпидемического сезона 2021/2022 была незначительной, в отличие от ряда западноевропейских стран и Великобритании [9].

Статистические данные о частоте гепатитов с неустановленной этиологией в открытом доступе представлены ограничено. По данным Института эпидемиологии и микробиологии имени Л. Пастера (г. Санкт-Петербург), доля острых вирусных гепатитов неустановленной этиологии в 2013–2015 г. составляла 2–3%, а за следующие 2 года – 2% от всех острых гепатитов [18]. В нашем исследовании этиология поражения печени не установлена у 9 человек (25%), однако у двух детей имело место не острое, а постепенное начало, само же заболевание имело затяжной характер течения. По всей видимости, большая часть острых гепатитов неясной этиологии представляла собой реактивные изменения со стороны печени на фоне неverified доступными методами инфекционных болезней (чаще всего острых кишечных инфекций), имела доброкачественное течение и не требовала дополнительной терапии.

Проведенное исследование показало широкий спектр возможных причин повышения активности трансаминаз, как общеизвестных, так и не считающихся специфическими в развитии синдрома цитолиза, в связи с чем наблюдение за такими детьми необходимо проводить мультидисциплинарно – с участием различных специалистов.

## Выводы

■ В структуре госпитализированных детей пациенты, соответствующие критериям вероятного случая ТОГНЭ, составили 21,9%, из них в 44,4% случаях инфекционная причина заболевания была исключена.

■ Ни у одного из госпитализированных детей не обнаружена взаимосвязь с COVID-19.

■ Аденовирусная инфекция путем выявления ДНК возбудителя в носоглоточных смывах была диагностирована только у двух детей, также инфицированных ВГЧ-6.

■ При наблюдении не установлено ни одного случая фульминантного гепатита.

■ У 9 госпитализированных детей этиологическую причину гепатита установить достоверно не удалось, у 7 из них заболевание протекало остро и закончилось выздоровлением, у двоих имело место затяжное течение.

\* [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation/laboratory\\_diagnostics/](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/)

## Список литературы:

1. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 15.04.2022 Он-лайн доступ <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland> от 18.12.2023:
2. UK Health Security Agency Guidance; Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 8.04.2022 Он-лайн доступ <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children> от 18.12.2023

## References:

1. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 15.04.2022 Available at <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland> from 18.12.2023:
2. UK Health Security Agency Guidance; Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 8.04.2022 Available at <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children> от 18.12.2023

3. WHO. Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 23.04.2022 Он-лайн доступ <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376> от 18.12.2023
4. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children — Multi-country. 12.07.2022 Он-лайн доступ: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> от 18.12.2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 25 November, 2022. Он-лайн доступ: <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/> от 18.12.2023
6. WHO. Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: interim guidance 17.06.2022 Он-лайн доступ <https://www.who.int/publications/i/item/who-unhhep-laboratory-2022.1> от 18.12.2023
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. 25.05.2022 Он-лайн доступ: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-diagnostic-testing-cases-severe-acute-hepatitis-unknown-aetiology> от 18.12.2023
8. Khader S, Foster I, Dagens A, Norton A, Sigfrid L. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—what is known? *BMC Med.* 2022; 20(1):280. doi:10.1186/s12916-022-02471-5
9. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 3; 19 May 2022. Он-лайн доступ: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing\\_3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf) от 18.12.2023
10. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(7):594–595. doi:10.1016/S2468-1253(22)00166-2
11. Gao Y, Wang L, Wang L, Lu F. Severe acute hepatitis in children with unknown aetiology, etiology analysis and the next action. *Viral Sin.* 2022; 37(5):778–782. doi:10.1016/j.virs.2022.07.004
12. Ho A., Orton R., Tayler R., Asamaphan P., et al. Thomson Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis. *Nature.* 2023; 617:555–563. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>
13. Morfopoulou S., Buddle S., Enrique O., Montaguth T., et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature.* 2023; 617:564–573. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>
14. Servellita V., Gonzalez A.S., Lamson D.M., Foresythe A., et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature.* 2023; 617:574–580. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
15. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England (2022): exposures from food, drink, and water sources. Final report of the IMT; 5 October 2022. Он-лайн доступ: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1158183/AHUA-EEL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1158183/AHUA-EEL.pdf) от 18.12.2023
16. Грешнякова В.А., Бехтерева М.К., Горячева Л.Г., Карев В.Е., Комарова А.М., Конев А.И., Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Середняков К.В. Случай тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии, потребовавшего трансплантации печени, у ребенка с аденовирусной инфекцией. *Журнал инфектологии.* 2022; 14(2):161–170. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-162-171>
17. Akelma, A. Z., Kütükoğlu, I., Köksal, T., Çizmeci, M. N., Kanburoğlu, M. K., Çatal, F., Namuslu, M. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45(5):362–367. doi:10.3109/00365548.2012.740573
18. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор, выпуск 11, под редакцией В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018:112.
3. WHO. Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 23.04.2022 Available at <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376> from 18.12.2023
4. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children — Multi-country. 12.07.2022 Он-лайн доступ: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> from 18.12.2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 25 November, 2022. Available at <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/> from 18.12.2023
6. WHO. Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: interim guidance 17.06.2022 Available at <https://www.who.int/publications/i/item/who-unhhep-laboratory-2022.1> from 18.12.2023
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. 25.05.2022 Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-diagnostic-testing-cases-severe-acute-hepatitis-unknown-aetiology> from 18.12.2023
8. Khader, S., Foster, I., Dagens, A. et al. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—what is known? *BMC Med.* 2022; 20(1):280. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02471-5>
9. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 3 (published 19 May 2022). Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing\\_3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf)
10. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(7):594–595. doi:10.1016/S2468-1253(22)00166-2
11. Gao Y, Wang L, Wang L, Lu F. Severe acute hepatitis in children with unknown aetiology, etiology analysis and the next action. *Viral Sin.* 2022; 37(5):778–782. doi:10.1016/j.virs.2022.07.004
12. Ho A., Orton R., Tayler R., Asamaphan P., et al. Thomson Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis. *Nature.* 2023; 617:555–563. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>
13. Morfopoulou S., Buddle S., Enrique O., Montaguth T., et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature.* 2023; 617:564–573. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>
14. Servellita V., Gonzalez A.S., Lamson D.M., Foresythe A., et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature.* 2023; 617:574–580. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
15. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England (2022): exposures from food, drink, and water sources. Final report of the IMT (published 5 October 2022). Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1158183/AHUA-EEL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1158183/AHUA-EEL.pdf)
16. Greshnyakova V.A., Bekhtereva M.K., Goryacheva L.G., Karev V.E., Komarova A.M., Konev A.I., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Serednyakov K.V. A case of severe acute hepatitis of unknown etiology requiring liver transplantation in a child with adenovirus infection. *Journal infectology=Journal Infectology.* 2022; 14(2):161–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-162-171>
17. Akelma, A. Z., Kütükoğlu, I., Köksal, T., Çizmeci, M. N., Kanburoğlu, M. K., Çatal, F., Namuslu, M. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45(5):362–367. doi:10.3109/00365548.2012.740573
18. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review, issue 11, edition by V.I. Pokrovsky and A.A. Totolyan. St. Petersburg Pasteur Institute, 2018:112. (In Russ.)

Статья поступила 08.08.24

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.