



Грешнякова В.А.¹ ✉, Горячева Л.Г.^{1,2}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Острый гепатит неизвестной этиологии у детей: новая угроза? (краткое сообщение)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.06.2022

Принята: 27.06.2022

Контакты: veramamayeva@gmail.com

Резюме

На фоне успехов здравоохранения, в том числе вакцинопрофилактики, и повышения уровня санитарного контроля проблема острых гепатитов с тяжелым течением несколько потеряла свою актуальность. Основной проблемой инфектологии в последние годы стал SARS-CoV-2. Однако мир столкнулся с новой вспышкой заболевания, этиология которого до настоящего времени достоверно не установлена. Мишенью в этом случае стала печень, а восприимчивой группой населения – дети. В апреле 2022 г. ВОЗ сообщила о выявлении случаев тяжелого острого гепатита неясной этиологии у детей. На конец мая 2022 г. известно о 650 случаях заболевания у детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет в 35 странах мира. В $\approx 10\%$ случаев гепатит осложнился формированием печеночной недостаточности, что потребовало трансплантации печени. Зарегистрировано как минимум 11 летальных исходов. По первым данным, заболевание не имеет связи с новой коронавирусной инфекцией и вакцинацией от нее. Основной рабочей гипотезой является аденовирусная этиология гепатита. Поиски возбудителя продолжаются. В соответствии с определением рабочего случая ВОЗ в качестве вероятного случая заболевания рассматривается «острый гепатит (не А – не Е) с уровнем печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) в сыворотке >500 Ед/л в возрасте 16 лет и младше с 1 октября 2021 г.». В статье собраны сведения, касающиеся этой патологии, опубликованные на данный момент, и рассмотрены основные версии относительно ее этиологии.

Ключевые слова: острый гепатит неясной этиологии, острый гепатит у детей, неverified гепатит, аденовирусы, аденовирусная инфекция, трансплантация печени, печеночная недостаточность, вспышка гепатита у детей в Европе

Greshnyakova V.¹ ✉, Goryacheva L.^{1,2}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Acute Hepatitis of Unknown Aetiology in Children: A New Threat? (short message)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Contacts: veramamayeva@gmail.com

Abstract

Against the backdrop of advances in health care, including vaccination, and an increase in the level of sanitary control, the problem of acute hepatitis with a severe course has somewhat lost its relevance. SARS-CoV-2 has become the main problem of infectology in recent years. However, the world is faced with a new outbreak of the disease, the aetiology of which has not yet been reliably established. The target in this case was the liver, and the susceptible population was children. In April 2022, WHO reported the detection of cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. To date, 169 cases of the disease have been reported in children aged 1 month to 16 years in 12 countries. In 10% of cases (17 children), hepatitis was complicated by the formation of liver failure, which required liver transplantation. According to the first data, this disease has no connection with a new coronavirus infection and vaccination against it. The main working hypothesis is adenoviruses, because they were found in at least 74 patients. The search for the pathogen continues. According to the WHO working case definition, a probable case is considered to be "acute hepatitis (non-A-non-E) with serum transaminase levels >500 U/L at age 16 years and younger from 1 October 2021". The article contains information related to this pathology, published at the moment and considers the main versions regarding its aetiology.

Keywords: acute hepatitis of unknown aetiology, acute hepatitis in children, unverified hepatitis, adenoviruses, adenovirus infection, liver transplantation, liver failure, outbreak of hepatitis in children in Europe

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия благодаря совершенствованию мер санитарной профилактики, повсеместному внедрению вакцинации от гепатита В и массовому лечению пациентов с гепатитом С проблема острых гепатитов потеряла свою актуальность, особенно среди детского населения. Случаи острых вирусных гепатитов в европейском регионе стали единичными, преимущественно завозными. На фоне такого благополучия вспышка острого гепатита неуточненной этиологии, возникшая в Европе, а позже распространившаяся и за ее пределы, стала неожиданностью.

Ретроспектива событий

Первые сообщения о случаях тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии пришли из Шотландии. 31 марта 2022 г. Управление общественного здравоохранения сообщило о госпитализации в Королевскую детскую больницу в Глазго в первые 3 недели марта пяти детей в возрасте 3–5 лет с диагнозом «острый гепатит неясной этиологии». Течение заболевания у всех детей было тяжелым, трое из пяти были переведены в профильное отделение для решения вопроса об экстренной трансплантации печени, и одному из них она была проведена. Все дети были обследованы, вирусные гепатиты А, В, С, D, Е были исключены. При ретроспективном анализе выяснилось, что аналогичные случаи происходили и ранее. Так, с 1 января 2022 г. были госпитализированы 8 детей младше 10 лет с аналогичными клиническими ситуациями [1]. 5 апреля Шотландия уведомила о сложившейся ситуации ВОЗ.

Следом за Шотландией новости о случаях острого гепатита неуточненной этиологии пришли из других регионов Соединенного Королевства. 12 апреля Агентство по безопасности здравоохранения Великобритании сообщило о 64 случаях, зарегистрированных в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии (помимо 13 в Шотландии). Шестерым детям проведена трансплантация печени [2]. 13 апреля о 3 случаях тяжелого острого гепатита у детей сообщила Испания. При этом все три случая произошли в разных регионах страны. Одному из детей проведена трансплантация печени. Самому младшему ребенку на момент заболевания было 22 мес., самому старшему – 13 лет [3].

15 апреля ВОЗ опубликовала информационную сводку о вспышке гепатита и призвала все страны выявлять, расследовать потенциальные случаи, соответствующие определению случая, и сообщать о них [3]. В тот же день Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщил о 9 случаях тяжелого острого гепатита неизвестной этиологии у детей 1–6 лет, первый из которых датировался ноябрем 2021 г. Одному из 9 детей проведена трансплантация печени [4].

К концу апреля заболевание вышло за пределы Европы и США [5]. 19 апреля о 12 случаях острого гепатита неясной этиологии сообщило Министерство здравоохранения Израиля [6]. По данным на 21 апреля, количество пострадавших детей достигло 169 человек. Случаи острого гепатита неизвестного происхождения зарегистрированы в 12 странах: 114 случаев в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии, 13 – в Испании, 12 – в Израиле, 9 – в США, 6 – в Дании, 5 – в Ирландии, 4 – в Нидерландах, 4 – в Италии, 2 – в Норвегии, 2 – во Франции, по одному случаю в Румынии и Бельгии [7]. 25 апреля получено сообщение о первом случае заболевания в Азии (Япония) [8].

В дальнейшем распространение заболевания набрало серьезные обороты, и к 26 мая количество случаев, по сообщению ВОЗ, достигло 650, при этом еще 99 случаев ожидали классификации [7, 9, 10]. На рис. 1 представлен график с динамикой заболеваемости – с момента сообщения о первых случаях до момента публикации последнего отчета ВОЗ. Ко времени подготовки этой статьи самым свежим является отчет ВОЗ от 27 мая 2022 г. [10].

Заболевание распространилось практически по всему миру. О зарегистрированных случаях поступили сообщения из 35 стран, включая Западную и Восточную Европу, Северную и Южную Америку, Азию, Тихоокеанский и Ближневосточный регионы: Аргентина, Австрия, Бельгия, Болгария, Великобритания, Голландия, Германия,

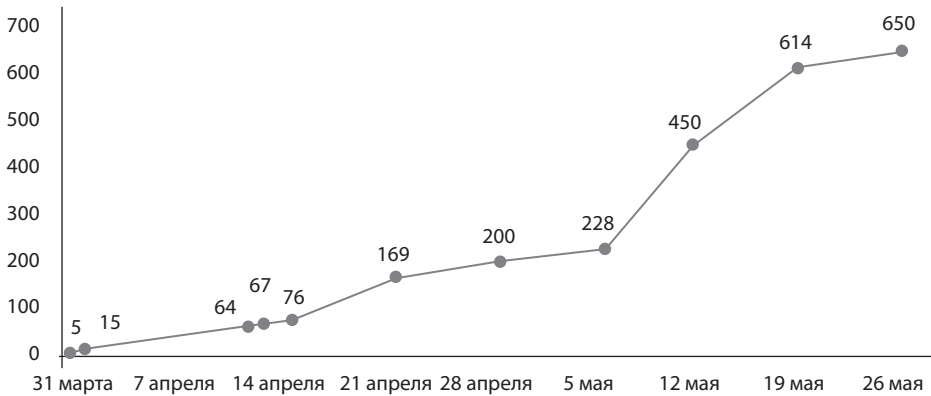


Рис. 1. Количество зарегистрированных случаев острого гепатита неясной этиологии у детей в мире

Греция, Дания, Израиль, Индонезия, Ирландия, Испания, Италия, Канада, Кипр, Коста-Рика, Мальдивы, Мексика, Молдова, Норвегия, Панама, Палестина, Португалия, Польша, Румыния, Сербия, Сингапур, Словения, Словакия, США, Франция, Швеция, Южная Корея, Япония [7, 9, 10].

За первые недели июня отмечено снижение показателей заболеваемости, однако это снижение, по всей видимости, является иллюзорным и объясняется тем, что в первые недели после призыва ВОЗ об информировании обо всех случаях заболевания поступало большое количество извещений с ретроспективными данными. В настоящее время большинство сообщений касается новых случаев заболевания. Для наглядности приведем график (рис. 2), представленный в Бюллетене о текущей



Рис. 2. Количество случаев (в неделю) по дате начала заболевания или дате госпитализации (адаптировано из оригинала European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 10 June, 2022) [11]

ситуации по гепатиту неясной этиологии у детей в Европе, опубликованный Европейским бюро ВОЗ и Европейским центром по контролю за заболеваемостью (ECDC) 10.06.2022 [11]. Под «неделей» на данном графике подразумевается неделя начала заболевания, либо неделя госпитализации, или неделя уведомления на национальном уровне (в случае если нет данных о дате начала).

Примечательно, что во всех зарегистрированных случаях нет данных о какой-либо эпидемиологической связи – заболевание носит спорадический характер. Гендерных различий среди заболевших детей не обнаружено, соотношение мальчиков и девочек приблизительно равное. Абсолютное большинство заболевших (77,9%) – дети <5 лет [11].

Клиническая картина

ВОЗ приводит следующее определение рабочего случая [7]:

- подтвержденный случай: в настоящее время не разработано;
- вероятный случай: человек с острым гепатитом (не вирусный гепатит А–Е) с уровнем печеночных трансаминаз в сыворотке >500 МЕ/л (АСТ или АЛТ) в возрасте 16 лет и младше с 1 октября 2021 г.;
- связанный с эпидемией: человек с острым гепатитом (не вирусный гепатит А–Е) любого возраста, который находится в тесном контакте с вероятным заболевшим с 1 октября 2021 г.

Обо всех случаях, подходящих под определение «вероятных», ВОЗ просит информировать организацию.

Заболевание отличается тяжелым течением с высокой частотой формирования осложнений в виде острой печеночной недостаточности. По данным ВОЗ, как минимум 14,1% детей были госпитализированы в реанимационное отделение, 12% пациентов проведена трансплантация печени [10]. Данные относительно летальности разнятся. ECDC сообщал об 11 случаях гибели детей (5 – в США, 5 – в Индонезии, 1 – в Палестине) [12]. В то же время ВОЗ информирует о 9 летальных исходах, не уточняя регионы [10].

По данным ECDC, в дебюте заболевания у большинства детей отмечались желудочно-кишечные симптомы, включая боль в животе, диарею и рвоту в предшествующие недели [13]. Среди случаев, расследованных в Англии, наиболее распространенными симптомами были желтуха (74%), рвота (73%), ахолия стула (58%), диарея (49%) и тошнота (39,5%). Другие симптомы включали вялость (55,6%) и лихорадку (29,6%). Респираторные симптомы были зарегистрированы только в одной пятой (19,8%) всех случаев [14]. Эти клинические данные согласуются с теми, которые описаны среди случаев, зарегистрированных в Шотландии, хотя ни в одном из шотландских случаев не было зарегистрировано лихорадки [1].

Схожая клиническая картина описана и у детей, заболевших в Алабаме, США (табл. 1) [15].

В сообщении Baker J.M., Buchfellner M., Britt W. и соавт., данные которого содержатся в таблице, представлена любопытная информация относительно гистологического исследования образцов ткани печени. Биопсия печени была проведена 6 пациентам. Гистологически были обнаружены признаки гепатита различной степени активности. Каких-либо вирусных включений не обнаружено. Иммуногистохимических признаков аденовируса не обнаружено, при электронной микроскопии аденовирус

Таблица 1
Симптомы, результаты лабораторных исследований и клинические исходы в группе детей с острым гепатитом и аденовирусной инфекцией (N=9), Алабама, октябрь 2021 г. – февраль 2022 г. (адаптировано из [14])

Характеристика	Количество
Симптомы в дебюте	
Рвота	7
Диарея	6
Лихорадка	5
Респираторные симптомы	3
Осмотр при поступлении	
Иктеричность склер	8
Гепатомегалия	7
Желтуха	6
Печеночная энцефалопатия	1
Печеночные тесты	
АЛТ (Ед/л)	1,724 (603–4,696)
АСТ (Ед/л)	1,963 (447–4,000)
Общий билирубин (мг/дл)	7 (0,23–13,5)
Аденовирус (цельная кровь)	9/9
Исход	
Выздоровление	7
Трансплантация печени	2
Летальный исход	0

также не обнаружен [15]. Гистопатологические исследования случаев заболевания в Европе продолжаются, но результаты пока не опубликованы [16].

Гипотезы этиологии заболевания

Достоверно установить причину вспышки пока не удалось, поиски возбудителя продолжаются. Данных, подтверждающих воздействие на заболевших детей какого-либо токсического фактора, содержащегося в пище, напитках, лекарственных препаратах, игрушках или где-либо еще, до настоящего момента не получено [1–3]. Эпидемиологическое расследование, проведенное сразу после начала вспышки в Великобритании, не смогло выявить никакого предмета или продукта, который был бы подозрителен на предмет потенциального токсического воздействия [2, 3]. Тем не менее полностью исключить токсический генез заболевания нельзя.

Все дети были обследованы на вирусные гепатиты (А–Е) – данных не получено [1–17]. В единичных случаях были обнаружены маркеры герпетических или других инфекций, однако их обнаружение было единичным и, вероятно, являлось следствием реактивации герпетической инфекции или сопутствующей патологией. В табл. 2 представлены сводные данные по обследованию пациентов на инфекционные заболевания, содержащиеся в отчете ECDC и Европейского бюро ВОЗ от 10.06.2022 [11]. Важно отметить, что это данные, полученные из различных центров, и спектр обследования, а также количество пациентов, обследованных по той или иной нозологии, значительно разнятся.

Таблица 2

Результаты обследования пациентов с острым гепатитом неуточненной этиологии (адаптировано из [11])

Возбудитель (исследование)	Положительно	Отрицательно	Сомнительно
SARS-CoV-2 (n=273)	10,6% (n=29)	89,0% (n=243)	0,4% (n=1)
ЦМВ (n=217)	8,3% (n=18)	91,2% (n=198)	0,5% (n=1)
ВЭБ (n=202)	17% (n=35)	82% (n=165)	1% (n=2)
Аденовирус (n=293)	54% (n=158)	46% (n=135)	
ВПГ1 (n=127)	2,4% (n=3)	96,9% (n=123)	0,8% (n=1)
Рино-синцитиальный вирус (n=110)	5% (n=5)	95% (n=105)	
Парвовирус (n=97)	3% (n=3)	97% (n=94)	
Вирусы гриппа (n=77)	4% (n=3)	96% (n=74)	
ВГЧ 7-го типа (n=97)	25% (n=24)	74% (n=72)	1% (n=1)
ВИЧ (n=60)		100% (n=60)	
Варицелла-зостер вирус (n=58)	2% (n=1)	98% (n=57)	
Микоплазма (n=48)	4% (n=2)	94% (n=45)	2% (n=1)
ВГЧ 7-го типа (n=68)	37% (n=25)	63% (n=43)	
Энтеровирус (n=47)	15% (n=7)	85% (n=40)	
Лептоспиры (n=30)		100% (n=30)	
Парагрипп (n=17)		100% (n=17)	
Бокавирус (n=9)	11% (n=1)	89% (n=8)	
Легионелла (n=8)		100% (n=8)	
Парэховирус (n=4)		100% (n=4)	

Аденовирус группы F. Основной гипотезой в настоящее время является аденовирусная этиология заболевания. Первично аденовирус в качестве возбудителя неуточненного гепатита был заподозрен на основании того, что из 13 пациентов в Шотландии первые зарегистрированные случаи (11) были дополнительно обследованы на кишечные аденовирусы и у 5 из них получены положительные результаты [1]. Более того, аденовирус группы F (41-й тип) был обнаружен у 9 из 9 (100%) первых пациентов в Алабаме, США [4].

По последним данным ВОЗ, из 650 зарегистрированных случаев 181 случай был исследован на аденовирус в различных биологических средах. При этом 110 (60,8%) образцов дали положительный результат. Примечательно, что уровень положительных результатов был самым высоким в образцах цельной крови (69,5%) [10].

В Великобритании, стране с максимальным количеством зарегистрированных случаев, из числа пациентов, обследованных на аденовирус методом ПЦР цельной крови, 68,9% продемонстрировали положительные результаты [17]. При этом в большинстве случаев аденовирус был выделен из цельной крови пациентов. При анализе отдельных аденовирус-отрицательных случаев было отмечено, что в некоторых из них были исследованы только образцы отделяемого из зева и носа или образцы фекалий либо тестировалась сыворотка или плазма, а не цельная кровь. Поэтому в этих «отрицательных» случаях окончательно исключить аденовирусную этиологию невозможно [17]. Важно отметить, что в Соединенном Королевстве в настоящее время наблюдается значительный рост аденовирусной инфекции среди населения после низких показателей циркуляции данного возбудителя ранее, во время пандемии

COVID-19. Нидерланды также сообщили об увеличении циркуляции аденовирусов в популяции [7]. По статистическим данным, в 2020 и 2021 годах отмечался спад заболеваемости аденовирусной инфекцией в Европе, вероятно, ввиду карантинных мероприятий, обусловленных пандемией новой коронавирусной инфекции [1, 7]. С учетом раннего возраста большинства заболевших детей, велика вероятность того, что до момента текущего заболевания они не контактировали ранее с аденовирусом. Кроме того, возможно, причиной более тяжелого, чем в типичных случаях, течения заболевания может быть длительная изоляция, предшествовавшая болезни. Также можно предположить мутацию вируса с формированием нового, гепатотропного, штамма. Не исключено и распространение ранее неизвестного вируса, однако для его обнаружения, безусловно, потребуется большое число исследований. ВОЗ подчеркивает, что, несмотря на очевидную ассоциацию заболевания с аденовирусом, он может быть случайной находкой из-за расширенного лабораторного тестирования. Нельзя исключить рост циркуляции аденовирусов в общей популяции [10]. Необходимо изучение уровня инфицированности аденовирусом общей популяции, проведение исследований по типу случай – контроль. Данная работа проводится в настоящее время в Великобритании, публикация первых результатов ожидается в конце июня 2022 г. [14].

Ведущей теорией на сегодняшний день является сочетание аденовируса с каким-либо кофактором, однако идентифицировать его до настоящего времени достоверно не удалось [10, 11]. Один из возможных вариантов мы рассмотрим далее.

SARS-CoV-2. На фоне пандемии COVID-19, предшествовавшей вспышке острого гепатита неуточненной этиологии у детей и, по сути, сопровождающей ее в настоящее время, первым «подозреваемым» в возникновении заболевания был SARS-CoV-2. Более того, ранее были опубликованы работы, сообщавшие о развитии гепатита у пациентов с COVID-19. Так, в препринте статьи Rawat S.K., Asati A.A. и соавт. сообщается о 37 случаях острого гепатита, ассоциированного с COVID-19 у детей. Заболевание зарегистрировано через 2–6 недель после заражения SARS-CoV-2 во время вспышки дельта-варианта в Индии. В отличие от текущей вспышки неуточненного гепатита, случаи, описанные в Индии, характеризовались более легким течением: желтухи не отмечено, нарушений белково-синтетической функции печени не описано ни у одного пациента, ни у кого не было fulminантной печеночной недостаточности, летальных исходов не зарегистрировано [18].

Действительно, РНК SARS-CoV-2 была обнаружена у части пациентов, однако частота ее обнаружения в целом коррелирует с эпидемиологической ситуацией по COVID-19. Так, по данным ВОЗ, SARS-CoV-2 выделен из респираторных образцов в 12,2% случаев [11]. При этом в более ранних публикациях, в частности в новостной сводке ВОЗ от 23.04.2022, сообщалось о положительных результатах ПЦР-теста на коронавирус у 20 пациентов, у 19 из которых также были положительные результаты обследования на аденовирус [7]. Важно заметить, что, как и в случае с аденовирусом, далеко не все пациенты были протестированы на COVID-19, что не позволяет исключить, что обследовали пациентов, имеющих какие-либо респираторные симптомы, и коронавирусная инфекция была сопутствующим заболеванием.

На фоне общей настороженности исключалась и связь с предшествовавшей вакцинацией от COVID-19, однако абсолютное большинство заболевших детей (77,9%), как упоминалось ранее, младше 5 лет, а детей в этом возрасте от новой

коронавирусной инфекции в настоящее время не вакцинируют. ВОЗ сообщает, что из 63 случаев, в которых были предоставлены сведения о вакцинации от COVID-19, привиты были лишь 10 человек (15,9%) [11].

SARS-CoV-2 и аденовирус. Несмотря на то что тестирование на антитела к SARS-CoV-2 было проведено лишь единичным пациентам (результаты серологического обследования на SARS-CoV-2 известны у 26 пациентов, из них 19 (73,1%) имели положительный результат), с учетом текущей иммунологической ситуации, можно предположить, что большинство детей все-таки перенесли ранее новую коронавирусную инфекцию [10]. Сообщалось, что 11 из 12 израильских пациентов переболели COVID-19 в последние месяцы [20].

Заслуживающая внимания версия опубликована в журнале *Lancet* в совместной работе Brodin P. (Англия) и Arditi M. (США) [19]. Одним из исходов коронавирусной инфекции, как предполагается, может стать формирование резервуара вируса в организме человека [21]. При персистенции SARS-CoV-2 в организме возможна повторная экспрессия вирусных белков через эпителий кишечника, что провоцирует иммунную активацию [22]. Эта повторная активация может быть обусловлена суперантигеном спайкового белка SARS-CoV-2, в результате возможна выраженная неспецифическая активация Т-клеток. Предполагается, что эта активация иммунных клеток, опосредованная суперантигеном, может лежать в основе мультисистемного воспалительного синдрома у детей [21, 23]. Ранее сообщалось о случаях острого гепатита в структуре мультисистемного воспалительного синдрома, однако возможность коинфекции другими вирусами не изучалась [24]. Исходя из вышеизложенного, авторы предполагают, что данные случаи тяжелого гепатита у детей могут быть следствием инфицирования аденовирусом детей, ранее перенесших COVID-19, у которых в организме сформировался резервуар SARS-CoV-2. В подтверждение теории авторы приводят результаты исследования на мышах, проведенного еще в 2005 году. Тогда было показано, что аденовирусная инфекция у мышей вызывает сенсibilизацию к стафилококковому энтеротоксину В и приводит к формированию токсического шока с острой печеночной недостаточностью и гибелью мышей. Такая реакция обусловлена нарушением иммунного ответа с избыточной продукцией IFN- γ и IFN- γ -опосредованному апоптозу гепатоцитов [25]. Экстраполируя эти данные на текущую ситуацию, авторы предполагают возможность суперантигенного механизма SARS-CoV-2 в организме ребенка, инфицированного аденовирусом 41F.

Афлатоксин. Еще одна любопытная гипотеза предложена Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней. В публикации общества подчеркивается, что при наличии вспышек заболевания в нескольких странах необходимо исключать пищевую причину [26]. Пищевые продукты, произведенные в какой-либо стране, зачастую распространяются через сеть дистрибьюторов по всей Европе и даже за ее пределами. В качестве примера приводится вспышка гемолитико-уремического синдрома в нескольких европейских странах из-за заражения кишечной палочкой проростков бобов в 2011–2012 гг. [27]. Предполагается, что текущая вспышка гепатитов у детей быть вызвана пищей, зараженной афлатоксинами. Афлатоксины – это различные ядовитые вещества, продуцируемые некоторыми видами плесени, в частности *Aspergillus*. Грибы растут в почве, разлагающейся растительности и на различных продуктах питания и товарах, таких как сено, кукуруза, пшеница, просо, сорго, маниока, рис, перец чили, семена хлопка, арахис, лесные

орехи, семена кунжута, семечки подсолнуха и различные специи. Афлатоксины вызывают поражение печени, которое может быть острым и хроническим. Воздействие большого количества афлатоксина вызывает острый некроз печени, и дети особенно восприимчивы к его воздействию [16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На момент подготовки статьи официальных сообщений о регистрации случаев тяжелого острого гепатита неуточненной этиологии у детей в странах СНГ нет. Однако причиной этого может быть несовершенство систем регистрации инфекционных заболеваний и отсутствие единой информационной системы. Кроме того, если рассматривать аденовирус как основную причину заболевания, можно ожидать появления случаев неуточненного гепатита чуть позже, т. к. для большей части европейского региона СНГ характерен подъем заболеваемости осенью. Независимо от наличия или отсутствия случаев заболевания в отдельно взятой стране и городе, необходима настороженность в отношении его потенциального возникновения.

ВОЗ призывает все страны выявлять, расследовать потенциальные случаи, соответствующие приведенному выше определению, и сообщать о них. При обнаружении такого случая необходимо провести сбор образцов цельной крови, сыворотки, мочи, стула, респираторных секретов и биоптатов печени (при наличии). Это особенно важно в том случае, если возможности локальной лаборатории ограничены в плане проведения полной диагностики для установления причины заболевания. В такой ситуации рекомендуется собирать и хранить образцы для будущего тестирования, типирования и/или направления к специалистам. Несмотря на отсутствие подтвержденной эпидемиологической связи между заболевшими, диагностированными к настоящему времени, любые эпидемиологические связи между случаями могут дать подсказки для отслеживания источника заболевания. Временная и географическая информация о случаях, а также все контакты заболевших должны быть проанализированы на наличие потенциальных факторов риска. Крайне необходимо собрать дополнительную информацию для оценки потенциальной роли инфекций, включая аденовирус, SARS-CoV-2 (в том числе перенесенное ранее заболевание), а также исследовать другие потенциальные факторы (другие инфекции, токсины, лекарства) и другие возможные заболевания [10].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marsh K., Tayler R., Pollock L. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):2200318. Available at: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
2. UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. London: UK Health Security Agency. 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>
3. 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>
4. CDC Alerts Providers to Hepatitis Cases of Unknown Origin, 21.04.2022. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0421-hepatitis-alert.html>
5. Update: Hepatitis of unknown origin in children, 19.04.2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>
6. The Israeli Ministry of Health has received reports of 12 cases of hepatitis among children. The cause of the infection is unknown. Press release. 04/19/2022. Available at: <https://www.gov.il/ru/departments/news/19042022-01>

7. World Health Organization (23 April 2022). *Disease Outbreak News; Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
8. *About acute hepatitis of unknown etiology in children. Press release from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. 04/25/2022 (available in Japanese)*. Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25423.html
9. *Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. ECDC. 13.05.2022*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>
10. *Acute hepatitis of unknown aetiology in children – Multi-country, 27.05.2022*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON-389>
11. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. *Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 10 June, 2022*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-weekly-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin>
12. *Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children, 11.05.2022*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>
13. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. *Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 31 May, 2022*. Available at: <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/>
14. UK Health Security Agency. *Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England*. London: UKHSA; 2022. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing>
15. Baker J.M., Buchfellner M., Britt W. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children – Alabama, October 2021 – February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:638–640. Available at: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1externalicon>
16. *Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. ECDC, 28.04.2022*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20220420-218-erratum.pdf>
17. *Acute hepatitis of unknown aetiology: technical briefing 3*. UK Health Security Agency, 19.05.2022. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf
18. Rawat S.K., Asati A.A., Jain A., Mishra N., Ratho R.K. Covid-19 associated hepatitis in children (CAH-C) during the second wave of SARS-CoV-2 infections in Central India: is it a complication or transient phenomenon? *medRxiv* 2022. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21260716v7>
19. Brodin P., Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022. Published Online May 13, 2022. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00166-2)
20. Efrati I. *Israel examining 12 cases of kids' hepatitis after WHO warning*. HAARETZ. April 21, 2022. Available at: <https://www.haaretz.com/israel-news/israel-examining-12-cases-of-kids-hepatitis-after-who-warning-1.10752779> (accessed 12 May 2022).
21. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022;55:201–209.
22. Yonker L.M., Gilboa T., Ogata A.F. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021;131:149633.
23. Porritt R.A., Paschold L., Rivas M.N. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021;131:e146614.
24. Cantor A., Miller J., Zachariah P. Acute hepatitis is a prominent presentation of the multisystem inflammatory syndrome in children: a single-center report. *Hepatology.* 2020;72:1522–1527.
25. Yarovinsky T.O., Mohning M.P., Bradford M.A. Increased sensitivity to staphylococcal enterotoxin B following adenoviral infection. *Infect Immun.* 2005;73:3375–3384.
26. De Valdeiros S.R., Cunha F., Beeching N. *Hepatitis in children – could it be aflatoxins?* ESCMID Emerging Infections Task Force (EITaF) 28.04.2022. Available at: https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research_Projects/EITaF/EITaF_2022_04_28.pdf
27. Frank C., the HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med.* 2011;365:1771–80. doi: 10.1056/NEJMoa1106483