

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕПАТИТА НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПОТРЕБОВАВШЕГО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, У РЕБЕНКА С АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.А. Грешнякова¹, М.К. Бехтерева¹, Л.Г. Горячева¹, В.Е. Карев¹, А.М. Комарова¹, А.И. Конев¹, Ю.В. Лобзин^{1,2,3}, А.Н. Усков¹, Н.В. Скрипченко^{1,4}, К.В. Середняков^{1,4}

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

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

A case of severe acute hepatitis of unknown etiology requiring liver transplantation in a child with adenovirus infection

V.A. Greshnyakova¹, M.K. Bekhtereva¹, L.G. Goryacheva¹, V.E. Karev¹, A.M. Komarova¹, A.I. Konev¹, Yu.V. Lobzin^{1,2,3}, A.N. Uskov¹, N.V. Skripchenko^{1,4}, K.V. Serebnyakov^{1,4}

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

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье приведено клиническое наблюдение тяжелого острого гепатита неясной этиологии, приведшего к трансплантации печени, у ребенка 16 лет, произошедшее в конце октября 2021 г. Ребенок поступил на поздних сроках болезни (около 2 недель) с клиникой печеночной недостаточности, проявлявшейся в виде периферических отеков, асциты, желтухи. В дебюте заболевания отмечалась боль в животе, разжиженный стул до 7 раз в сутки ежедневно. Общее самочувствие девочки выражено не страдало, лихорадки, интоксикационного синдрома не было, продолжала посещать школу. В течение последующих дней стала отмечать появление отеков на нижних конечностях, увеличение в размерах живота. С 10–11-го дня болезни наблюдалось потемнение мочи, ахолия кала, пожелтение склер и кожного покрова. Осмотрена педиатром, проведен биохимический анализ крови, по результатам которого девочка была экстренно госпитализирована с диагнозом «Острый гепатит». По тяжести состояния госпитализирована в ОРИТ. При поступлении предъявляла жалобы на боли в животе, желтуху, отеки, слабость.

При осмотре: желтушность кожи и склер, геморрагическая сыпь в месте наложения жгута, кровоточивость из мест инъекции, гепатомегалия, анasarca. В анализах крови прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, повышение АСТ (со снижением показателей в динамике на фоне прогрессирования печеночной недостаточности), снижение общего белка и альбумина, фибриногена, протромбина по Квику. Лабораторно исключены вирусные гепатиты А–Е. Единственным диагностиро-

Abstract

The article presents a clinical observation of severe acute hepatitis of unknown aetiology with liver transplantation in a 16-year-old child, which occurred in October 2021. Initial symptoms were abdominal pain, diarrhea. The general well-being of the girl did not suffer, there was no fever, no intoxication syndrome. Over the next days, she began to notice the appearance of edema on the legs, an increase in the size of the abdomen. From the 10-11th day of illness – darkening of urine, acholia of feces, jaundice were observed. She was examined by a pediatrician, a biochemical blood test was performed, according to the results the girl was hospitalized with a diagnosis of acute hepatitis. According to the severity of the condition, she was hospitalized in the ICU. On admission she complained of abdominal pain, jaundice, edema, and weakness. On examination: jaundice, scleral icterus, hemorrhagic rash at the site of the tourniquet, bleeding from injection sites, hepatomegaly, anasarca. In blood tests: progressive anemia, thrombocytopenia, increased AST (with a decrease in dynamics against the background of progression of liver failure), a decrease in total protein and albumin, fibrinogen, prothrombin according to Quick. Laboratory excluded viral hepatitis A-E. The only infectious agent diagnosed was group F adenovirus in feces. By the third day of hospitalization developed of multiple organ failure, DIC. On the 4th day of hospitalization, the child was transferred to a specialized hospital, where an emergency liver transplantation was performed. The operation was successful, the child was discharged in a stable condition.

ванным инфекционным агентом был аденовирус группы F в кале. К 3-му дню госпитализации, несмотря на проводимую терапию (включая непрерывную процедуру экстракорпоральной гемокоррекции), ухудшение состояния с развитием полиорганной недостаточности, ДВС. На 4-е сутки госпитализации ребенок переведен в профильный стационар, где была проведена экстренная трансплантация печени. Операция прошла успешно, ребенок выписан в стабильном состоянии.

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

Введение

Казалось, что в последние годы на фоне успехов здравоохранения, в том числе и вакцинопрофилактики, проблема острых гепатитов с тяжелым течением уходит в прошлое. 31 марта 2022 г. Управление общественного здравоохранения Шотландии сообщило о госпитализации в течение 3 недель 5 детей в возрасте 3–5 лет с клиникой тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии. 3 из 5 детей были переведены в профильное отделение для решения вопроса об экстренной трансплантации печени, и одному из них она была проведена. При ретроспективном анализе обнаружено еще 8 случаев с аналогичной клинической картиной у детей в возрасте младше 10 лет, диагностированных с 1 января 2022 г. [1]. Вскоре после этого Агентство по безопасности здравоохранения Великобритании сообщило о 64 случаях, зарегистрированных в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии (помимо 13 в Шотландии). 6 детям потребовалась трансплантация печени [2]. 13 апреля о 3 случаях тяжелого острого гепатита у детей в 3 различных регионах сообщила Испания. 1 из детей проведена трансплантация печени. По данным Европейского центра по контролю за заболеваниями (ECDC), клинически у большинства детей в дебюте заболевания отмечались желудочно-кишечные симптомы, включая боль в животе, диарею и рвоту в предшествующие недели. Лабораторно на момент первичного обследования отмечалось повышение АЛТ >500 Ед/л [3]. Среди пациентов, диагностированных в Шотландии, отмечались более высокие показатели цитолиза с повышением АЛТ >2000 Ед/л. У многих пациентов гепатит протекал в желтушной форме. Все дети были обследованы на предмет вирусных гепатитов А, В, С, Е — данных не получено. 11 из 13 пациентов в Шотландии были дополнительно обследованы на кишечные аденовирусы, у 5 получены положительные результаты [1].

15 апреля ВОЗ опубликовала информационную сводку о вспышке гепатита и призвало все страны выявлять, расследовать и сообщать о потенциаль-

Key words: Acute hepatitis of unknown aetiology, acute hepatitis in children, jaundice, unverified hepatitis, adenoviruses, adenovirus infection, liver transplantation, liver failure, outbreak of hepatitis in children in Europe.

ных случаях, соответствующих определению случая [4]. Вслед за этим 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. 1 из 9 детей проведена трансплантация печени. При углубленном обследовании у всех пациентов в фекалиях были выявлены аденовирусы группы F (41 типа) [5]. 6 детям проведена биопсия печени, по результатам которой обнаружен гепатит различной степени активности. Каких-либо вирусных включений не обнаружено. Иммуногистохимических признаков аденовируса не обнаружено, при электронной микроскопии аденовирусы также не обнаружены [6].

По данным на 19 мая 2022 г., количество пострадавших детей достигло 614 человек. Случаи острого гепатита неизвестного происхождения зарегистрированы в 34 странах мира, включая страны Западной и Восточной Европы, Северной, Центральной и Южной Америки, Ближнего Востока, Юго-Восточной и Восточной Азии [7]. Зарегистрировано по меньшей мере 14 летальных случаев: 6 в Индонезии, 5 в США и по 1 в Ирландии, Мексике и Палестине [7].

Достоверно установить причину вспышки пока не удалось, поиски возбудителя продолжаются. Основной гипотезой в настоящее время является аденовирусная этиология заболевания. По данным ВОЗ, аденовирус был обнаружен как минимум в 74 из 169 случаев, подтвержденных на 23.04.2022 г. В тех случаях, когда верификация возбудителя проводилась молекулярно-генетическим методом, идентифицирован аденовирус группы F. SARS-CoV-2 был идентифицирован в 20 случаях из тех, которые были протестированы. Кроме того, у части пациентов была обнаружена ко-инфекция SARS-CoV-2 и аденовируса [8].

Важно отметить, что в Великобритании, где на сегодняшний день зарегистрировано большинство случаев острого гепатита неизвестного происхождения, в настоящее время наблюдается значительный рост аденовирусных инфекций среди

населения, после низких уровней циркуляции данного возбудителя ранее, во время пандемии COVID-19. Нидерланды также сообщили об увеличении циркуляции аденовирусов в популяции [8].

ВОЗ определила следующие критерии определения рабочего случая «острого, тяжелого гепатита неизвестного происхождения у детей»: в качестве *вероятного* случая рассматривается: человек с острым гепатитом (при исключении вирусных гепатитов А–Е) с уровнем трансаминаз в сыворотке >500 Ед/л (АСТ или АЛТ) в возрасте 16 лет и младше с 1 октября 2021 г. Критерии подтвержденного случая пока не разработаны [8].

Аденовирусы являются общепризнанной причиной диареи у детей и занимают 3–4-е место в этиологической структуре вирусных кишечных инфекций человека (ОКИ) [9–11]. В семейство аденовирусов входят 5 родов вируса, способных вызывать заболевания у птиц, рыб, рептилий, земноводных и млекопитающих (в том числе человека). Аденовирусы человека (*Human adenovirus* – HAdV) принадлежат к роду *Mastadenovirus*. К настоящему времени описано около 70 различных серотипов, относящихся к 7 группам (HAdV-A, B, C, D, E, F, G) [12]. Помимо желудочно-кишечного тракта, вирусы способны поражать респираторный тракт, конъюнктиву, быть причиной стойкой лихорадки. Тип В2 может вызывать заболевания мочевыводящих путей и печени [9]. Основной группой, обладающей тропностью к желудочно-кишечному тракту, является группа F (40/41 тип) [13–14].

Поражение печени при инфекции, вызванной аденовирусом группы F, является нетипичной ситуацией. Однако в нашей практике мы столкнулись со случаем тяжелого течения острого гепатита у ребенка, установить этиологию которого на момент госпитализации не удалось. Единственным инфекционным агентом, выявленным у пациента, был аденовирус группы F, выделенный из кала. На тот момент клиническая ситуация была истолкована как токсическое поражение печени неустановленного генеза, а аденовирусная инфекция рассматривалась в качестве сопутствующего заболевания, возможно, утяжелившего течение гепатита. Но в свете новых данных о вспышке тяжелого острого гепатита неизвестной этиологии, основным «подозреваемым» в развитии которого на данный момент является аденовирус, мы не можем исключить его роль в развитии заболевания у данного ребенка.

Клинический случай

Девочка С., 16 лет госпитализирована в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с 17.10.2022 по 21.10.2022 г. Поступила экстренно с жалобами на боли в жи-

воте, желтушность кожных покровов, отечность стоп, затруднение дыхания.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 2 недель. С 04.10 стала беспокоить боль в животе, разжиженный стул до 7 раз в сутки ежедневно. Общее самочувствие девочки выражено не страдало, лихорадки, интоксикационного синдрома не было, продолжала посещать школу. В течение последующих дней стала отмечать появление отеков на нижних конечностях, увеличение в размерах живота. С 14.10 наблюдалось потемнение мочи, ахолия кала. С 15.10 – пожелтение склер и кожных покровов. Осмотрена педиатром, был назначен биохимический анализ крови (результаты не предоставлены), по результатам которого 17.10. девочка была направлена на экстренную госпитализацию в ДНКЦИБ с диагнозом «Острый гепатит». По тяжести состояния госпитализирована в ОРИТ. В связи с жалобами на боли в животе осмотрена хирургом, который заподозрил желчекаменную болезнь, калькулезный холецистит, перитонит. Через несколько часов после поступления пациентка была переведена в хирургическое отделение многопрофильного стационара. После осмотра в профильном стационаре хирургическая патология исключена. Проведено МСКТ брюшной полости: «Конкрементов не обнаружено. Визуализируется асцит, гидроторакс, диффузные изменения печени. Размеры печени не увеличены». После исключения хирургической патологии девочка вновь была переведена в ДНКЦИБ. При дополнительном расспросе девочка вспомнила, что 2 недели назад ела грибы (со слов, лисички), присланные из Архангельской области (сушеные) в виде супа. Отец также употреблял в пищу этот суп – здоров. Родители отмечают, что в начале лета похудела более чем на 10 кг, отказывалась от еды, отмечалось учащение диуреза, стула. Не могут исключить, что девочка принимала что-то с целью похудения.

При поступлении:

Состояние очень тяжелое. Сознание ясное (15 баллов по шкале ком Глазго). Психический статус: вялая, быстро истощается, на вопросы отвечает правильно, ориентирована во времени и пространстве. Гемодинамика стабильная. По витальным функциям компенсирована на фоне медикаментозной поддержки. Рост 173 см, вес 92 кг (на фоне обширных отеков). Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы насыщенно желто-лимонного цвета (рис. 1), петехиальная сыпь в месте наложения жгута, манжеты, кровотоки-вость из мест инъекции. Над правой ключицей – татуировка. Тургор кожи нормальный. Влажность нормальная. Температура тела 36,8°C. Склеры иктеричны. Видимые слизистые оболочки иктеричны. Зев «спокойный». Миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не уве-

личены, безболезненны, эластичны. Отеки: анасарка — отечность голеней, стоп, кистей рук, увеличение в размере живота за счет асцита. Костная система развита удовлетворительно, движения в суставах в полном объеме. Молочные железы без патологии. ЧСС 90 уд/мин. Артериальное давление 110/56 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Шум сердца не определяется. Число дыханий 24 в мин. Дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах. Хрипов нет. Перкуторно: притупление тона в нижних отделах легких. Язык влажный, с налетом желтого цвета. Живот при поверхностной пальпации мягкий, болезненный при пальпации, преимущественно в правом подреберье и эпигастрии. Печень: правая доля +2,0 см ниже края реберной дуги, левая доля — по краю. Край печени умеренно болезненный при пальпации, закругленный, плотноватый. Селезенка +2,0 см. Стул 1 раз в сутки жидкий, желто-зеленого цвета. Диурез снижен, моча темно-коричневая. С утра 19.10.2021 г. — анурия (диурез не более 10 мл/ч).

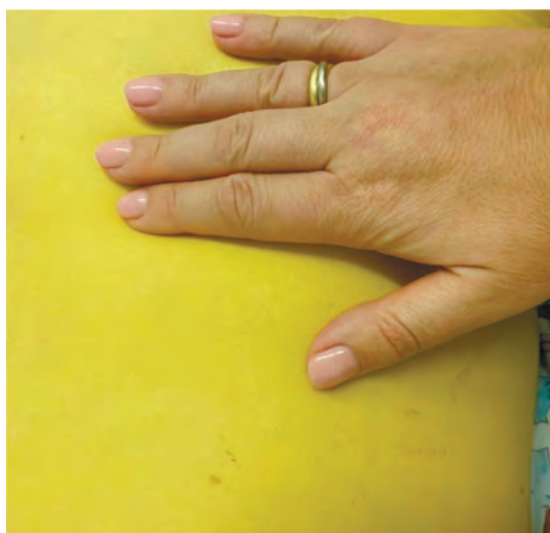


Рис. 1. Кожный покров пациента (на фото рука врача находится на животе ребенка)

При обследовании: прогрессирующие явления гемолиза эритроцитов тяжелой степени ($E_r 1,33 \times 10^{12}$, $Hb 47$ г/л), прогрессирующая тромбоцитопения тяжелой степени (48×10^9), ретикулоцитоз. Пробы Кумбса (прямая и холодовая) — отрицательны. Компоненты системы комплемента С3 и С4 — в пределах референсных значений (С3 1,3 г/л; С4 0,27 г/л). Гипокоагуляция на фоне снижения белково-синтетической функции печени, дефицита К-зависимых факторов свертывания крови. Снижение белково-синтетической функции печени — гипоальбуминемия (25 г/л после трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП),

снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 18%, фибриногена до 1,8 г/л — после трансфузии СЗП, снижение трансферрина, минимальное снижение альфа-1-антитрипсина. Гипербилирубинемия до 964 мкмоль/л, смешанная, преимущественно за счет прямой фракции (732 прямая/232 непрямая). Синдром цитолиза с высокими коэффициентом де Ритиса — нормальными показателями АЛТ на фоне повышения АСТ до 328 Ед/л (макс.) с последующим снижением показателей.

В ИФА крови маркеры вирусных гепатитов А, В, С, D, Е — отрицательны, антитела к ВИЧ, иерсиниям, антигены энтеровирусов — не обнаружены. В ПЦР крови ДНК ВЭБ, ЦМВ, вирусов герпеса человека 6 типа, РНК энтеровирусов не обнаружены. В ПЦР отделяемого из зева РНК SARS-CoV-2 не обнаружена. В посевах отделяемого из зева, носа, мочи роста патогенной флоры нет, мочевого катетера, крови — материал стерил.

Циркулирующие иммунные комплексы в норме, уровень гамма-глобулинов не повышен. ANF, AMA-M1-M9, АГМА, ANCA, LKM-1 — в пределах референсных значений.

Уровни церулоплазмينا и меди сыворотки в пределах нормы, экскреция меди с мочой не исследована ввиду анурии. Подробные результаты лабораторного обследования и динамика показателей представлены в таблице.

УЗИ брюшной полости и почек: увеличение печени, селезенки. Умеренное расширение воротной вены. ЭХО-признаки отека стенок желчного пузыря, сгущения желчи. Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Жидкость в брюшной полости и малом тазе. Повышение эхогенности синусов почек. Увеличение левой почки.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости: КТ-признаки множественных сливающихся очагов в прикорневых и задних отделах обоих легких (больше слева) — вероятно, воспалительного характера по типу бронхопневмонии; нельзя исключить отек легких. КТ-признаки двустороннего малого гидроторакса. КТ-признаки диффузных изменений печени с наличием узелков (вероятно, регенераторных). КТ-картина отека стенок желчного пузыря. Асцит.

КТ головного мозга: КТ-признаков объемных образований, геморрагических изменений, значимых очаговых изменений в мозговой ткани, смещений и дислокаций не выявлено.

ЭКГ, Эхо-КГ — без значимых отклонений.

Консультирована гематологом: нельзя исключить течение гемолитической анемии на фоне неуточненного заболевания печени или инфекции.

В терапии: трансфузии СЗП, Ег-массы №1, альбумин 20% 100 мл/сут, лактулоза, гепа-мерц, дицинон, альфа нормикс, оmez, церукал, лазикс.

Таблица

Результаты лабораторного обследования пациента

Показатель	Ед. изм.	Норма	17.10.2021	18.10.2021	19.10.2021	20.10.2021	21.10.2021
Венозная кровь							
Лейкоциты	10E ⁹ /л	(4,0 – 9,0)	21,1	20,700	27,0	14,71	16,200
Эритроциты	10E ¹² /л	(3,5 – 5,0)	2,93	1,90	1,62	1,81	1,67
Гемоглобин	г/л	(120 – 150)	99	65	58	62	58
Гематокрит	%	(36 – 48)	28,2	19,5	17,0	19,0	17,5
Тромбоциты	10E ⁹ /л	(150 – 400)	133	116	56	40	38
Лимфоциты, абс.	10E ⁹ /л	(0,76 – 3,33)	1,2	1,70	1,20	1,51	1,20
Нейтрофилы, абс.	10E ⁹ /л	(1,88 – 6,48)	18,5	17,10	22,50	12,35	14,00
Клетки смешанной фракции, абс.	10E ⁹ /л		1,7	1,9	3,3	0,85	1,0
Ретикулоциты, количество	10E ⁹ /л	(40,0 – 80,0)			200,1	163,0	
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	мм/ч	(2 – 15)	17	35	36		
Сыворотка							
АЛТ		(0,0 – 40,0)	28,4	21,20	22,00	31,00	22,00
АСТ		(0,0 – 38,0)	328,0	58,00	138,00	164,00	91,00
Мочевина	ммоль/л	(2,78 – 8,07)	5,24	7,17	7,71	7,58	7,03
Креатинин	мкмоль/л	(44,0 – 80,0)	72	70,00	69,00	77,00	69,00
Глюкоза		(3,50 – 5,80)	5,5	6,00	4,36	5,76	6,33
Щелочная фосфатаза	ед/л	(0 – 187)	51		19,00	22,00	16,00
Холестерин общий	ммоль/л	(0,00 – 5,20)			1,65		
КФК-МВ	ед/л	(0,0 – 25,0)		14,00	18,00	14,00	11,00
КФК	ед/л	(0 – 123)		187			138,00
Билирубин общий	мкмоль/л	(0,0 – 15,0)		964,80	821,20	694,40	780,50
Билирубин прямой	мкмоль/л	(0,0 – 5,0)		732,90	672,20	637,70	663,60
Билирубин непрямой	мкмоль/л			231,90	149,00	56,70	116,90
ЛДГ	ед/л	(135 – 250)	805	785,00	916,00	815,00	757,00
Ферритин	мкг/дл	(2,2 – 18,0)			132,4	124,0	82,4
Железо		(8,8 – 27,0)			23,20		
Фосфор	ммоль/л	(0,70 – 1,60)			1,73		
ГГТ	ед/л	(0,0 – 32,0)		66,80	53,60	47,60	
Амилаза	ед/л	(28 – 100)			20,00		21,00
Триглицериды	ммоль/л	(0,00 – 1,70)		0,50	0,51	0,44	
С-реактивный белок	мг/л	(0,00 – 5,00)			5,60	4,40	3,40
Белок общий	г/л	(60,0 – 83,0)	64,6	65,20	60,00	55,00	58,00
Альбумин		(35 – 52)	25,0	29,00	30,00	29,90	33,90
Прокальцитонин	нг/мл						3,92
Медь	мкмоль/л	(12,6 – 24,4)			19,3		
Калий (K ⁺)	ммоль/л	(3,6 – 5,6)	4,1	4,0	4,2	3,5	3,4
Натрий (Na ⁺)	ммоль/л	(134 – 150)	130	135	140	134	136
Кальций (Ca ²⁺)	ммоль/л	(1,00 – 1,29)	1,6	1,06	1,05	1,09	0,97
Альфа-1-антитрипсин	мг/дл	(140 – 230)			100,80		
Церулоплазмин	мг/дл	(20,0 – 58,0)		30,5	26,6		
Трансферрин	мг/дл	(230 – 430)			118		
Иммуноглобулины G	г/л	(8,0 – 16,0)			12,99		
Уровень ЦИК	Ед, ОП	(50 – 135)			92		

Окончание таблицы

Показатель	Ед. изм.	Норма	17.10.2021	18.10.2021	19.10.2021	20.10.2021	21.10.2021
Сыворотка ХЛИА							
ВИЧ Комбо (ХЛИА)					Отрицательно		
Сыворотка ИФА							
anti-HAV IgM					Отрицательно		
Hbs Ag					Отрицательно		
HbsAB					Положительно		
anti-Hbcor (суммарн)					Отрицательно		
Гепатит D anti-HDV IgM					Отрицательно		
Гепатит D anti-HDV сумм.					Отрицательно		
anti-HCV общий					Отрицательно		
anti-HEV IgM					Отрицательно		
IgM к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i>					Отрицательно		
IgG к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i>					Отрицательно		
МРКС							
Антигены энтеровирусов					Отрицательно		
Кровь цельная венозная (ПЦР)							
Вирус гепатита В ДНК					Отрицательно		
Вирус гепатита С РНК					Отрицательно		
Энтеровирус РНК					Отрицательно		
Вирус Эпштейна – Барр ДНК					Отрицательно		
Вирус герпеса 6 типа ДНК					Отрицательно		
Цитомегаловирус ДНК					Отрицательно		
Кал (ПЦР)							
ДНК <i>Shigella</i> /EIEC					Отрицательно		
ДНК <i>Salmonella</i>					Отрицательно		
ДНК <i>Campilobacter</i>					Отрицательно		
Ротавирус группы А					Отрицательно		
Норовирусы 2 генотипа					Отрицательно		
Астровирусы					Отрицательно		
Аденовирусы группы F					Положительно		
ДНК <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>					Отрицательно		
ДНК <i>Yersinia enterocolitica</i>					Отрицательно		
EIEC					Отрицательно		
ЕНЕС					Отрицательно		
ЕАгЕС					Отрицательно		
ЕРЕС					Отрицательно		
Отделяемое из носа и зева (ПЦР)							
РНК SARS-CoV-2			Отрицательно				
Плазма							
Фибриноген	г/л	(2 – 4)		1,8	1,6	1,4	1,2
Протромбин по Квику	%	(70 – 100)		–	18,0	21,0	18,0

С 19.10.2021 г. пульс-терапия — метипред 1000 мг/сут, инфузионная терапия с дотацией по электролитам, инотропная, вазопрессорная поддержка (добутамин, норадреналин). 18.10.2021 г. в 22:30

была начата операция экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) — продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ (CVVHDF)). Длительность операции — 65 ч 30 мин. Операция

прекращена в связи с переводом пациентки. Кроме того, 18.10 с 23:00 проводилась операция гемосорбции с использованием колонки «Цитосорб» (CytoSorb). Длительность операции — 12 ч. Две операции выполнялись одновременно. ЭКГК выполнялись на аппарате «MultiFiltrate» (Fresenius Medical Care). Гемофильтр — AV 1000. Замещающий р-р: MultiPlus K2 (Fresenius Medical Care). Модификация р-ра: KCl 4%. Диализный р-р: MultiPlus K2 (Fresenius Medical Care). Скорость кровотока — 110–250 мл/мин. Ультрафильтрат (удалено) — 8450,0

На фоне экстракорпоральной терапии удавалось поддерживать относительно стабильное состояние ребенка, однако оно оставалось очень тяжелым. Тяжесть была обусловлена нарастающей печеночной недостаточностью с прогрессирующей энцефалопатией, гепато-ренальным синдромом, прогрессирующей гипокоагуляцией по типу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В динамике нарастание периферических отеков — верхних конечностей до плеча, нижних — до бедра, прогрессирующее увеличение объема живота.

20–21.10. — прогрессирующее ухудшение состояния, обусловленное полиорганной недостаточностью с ведущими острой печеночной и почечной недостаточностью, компенсированной дыхательной недостаточностью, ДВС-синдромом-3, острой сердечно-сосудистой недостаточностью-2.

Ввиду признаков декомпенсированной печеночной недостаточности по результатам врачебного консилиума принято решение о необходимости экстренной трансплантации печени по жизненным показаниям.

21.10. ребенок переведен в профильный стационар, в тот же день проведена трансплантация органа. По результатам гистологического обследования печени: Острый гепатит (длительностью течения не менее 1,5–2 мес.) с неравномерным поражением ткани печени, с исходом в коллапсирование и коллагенизацию крупных массивов паренхимы, с реактивными регенераторными разрастаниями незрелых гепатоцитов и формированием узлов-регенератов, внутриклеточным и капиллярным холестазом, сохраняющимся клеточно-опосредованным иммунным повреждением. Результаты представлены на рисунке 2.

Проведенная операция была успешной, ребенок выписан из стационара в стабильном состоянии.

Обсуждение

Данный клинический случай явился крайне сложным в плане дифференциальной диагностики. В качестве причин рассматривались как инфекционные, аутоиммунные, токсические при-

чины острого гепатита, так и скрыто протекавшая хроническая патология печени с декомпенсацией (с такой позиции аденовирусы рассматривались как триггер декомпенсации). Крайне тяжелое состояние ребенка обусловило проведение обследования в сжатые сроки. Ввиду данных о преднамеренном снижении веса, предшествующим возникновению заболевания, и неоднозначных сведениях анамнеза, полученных от родителей, которые не могли исключить, что девушка принимала какие-то вещества с целью похудения, токсическое поражение печени рассматривалось в качестве основной вероятной причины. Кроме того, настораживало употребление в пищу грибов (клиническая картина была схожа с таковой при воздействии аматоксина, однако не соответствовали сроки инкубации). На момент госпитализации мы не могли ни подтвердить, ни опровергнуть эту версию, что, в целом, нередкое явление для токсических повреждений, когда не удается детектировать вещество, оказавшее токсическое действие. При взгляде через призму сложившейся эпидемической ситуации данный случай, вероятно, требует переосмысления. Безусловно, он не вполне соответствует рабочему определению вероятного случая «острого, тяжелого гепатита неизвестного происхождения у детей», предложенному ВОЗ, т.к. максимальный уровень АСТ при обследовании в стационаре составил 328 Ед/л, с прогрессирующим его снижением, а уровень АЛТ к моменту госпитализации и вовсе был в пределах нормы. Однако, принимая во внимание поздние сроки обращения за медицинской помощью и развившуюся к моменту поступления печеночную недостаточность, невысокие показатели печеночных трансаминаз являются её закономерным следствием. Не вызывает сомнений, что в случае диагностики заболевания на более ранних сроках лабораторно были бы обнаружены более высокие уровни АЛТ и АСТ, и данный случай полностью бы уложился в критерии ВОЗ.

В свете новых данных о потенциальной роли аденовирусов группы F в возникновении тяжелых острых гепатитов у детей данный клинический случай является дискуссионным.

Необходим повторный анализ данных по мере появления новой научной информации в отношении связи аденовирусов с тяжелыми гепатитами у детей.

Заключение

По статистическим данным, в 2020 и 2021 гг. отмечался спад заболеваемости аденовирусной инфекцией в Европе, вероятно, ввиду карантинных мероприятий, обусловленных пандемией новой коронавирусной инфекции [1, 6]. С учетом раннего возраста большинства заболевших детей, велика

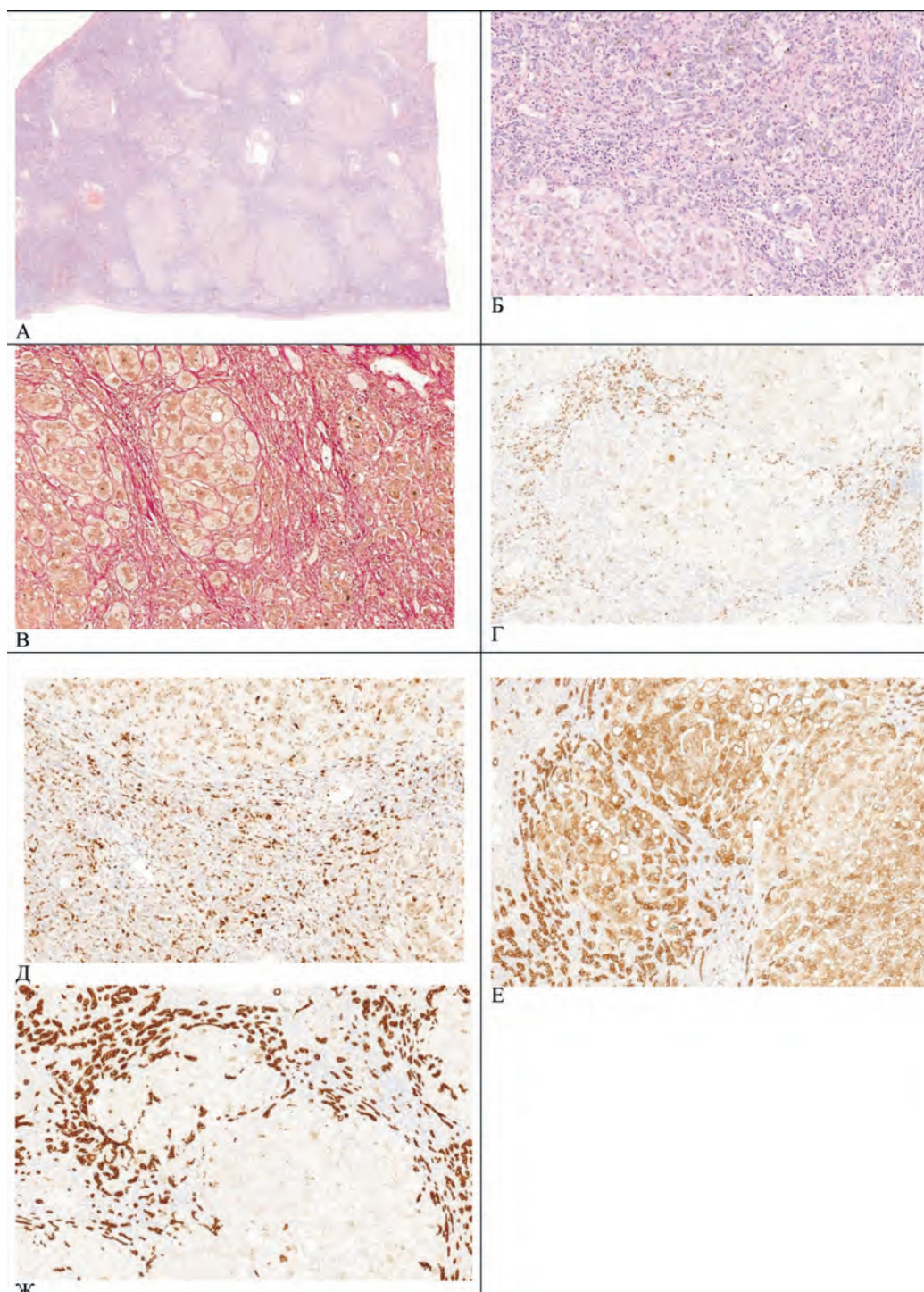


Рис. 2. Печень реципиента: А, Б, В — коллабирование паренхимы печени, коллагенизация стромы и формирование множественных фокусов регенерации паренхимы («узлы-регенераты»), А, Б — окраска гематоксилином и эозином, В — окраска пикрофуксином по Ван Гизону, А — ув. $\times 50$, Б, В — ув. $\times 200$; Г — распространенная инфильтрация Т-лимфоцитами коллабированной паренхимы печени, ИГХ (CD3, клон SP7, Diagnostic BioSystems, США), DAB, ув. $\times 200$; Д — распространенная макрофагальная инфильтрация стромы и паренхимы печени, ИГХ (CD68, клон Kp-1, Cell Marque, США), DAB, ув. $\times 200$; Е — гепатоцеллюлярная дифференцировка клеток «узлов-регенератов», ИГХ (Keratin18, клон DC10, Thermo Fisher Scientific, США), DAB, ув. $\times 200$; Ж — обширная билиарная (проточковая) метаплазия ложных желчных ходов («псевдодуктули») в толще полей коллагенизированной стромы, ИГХ (Keratin19, клон A53-B/A2.26, Thermo Fisher Scientific, США), DAB, ув. $\times 200$

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 и не один месяц. В современных условиях, когда преобладают вирусные инфекции, а иммунный статус населения в связи с затяжной пандемией COVID-19 изменен, не исключена повышенная активность иных вирусов, традиционно не относящихся к гепатотропным, но мишенью которых может быть в том числе и печень. Несмотря на то, что роль аденовирусов в возникновении текущей вспышки неуточнённого гепатита к настоящему времени не доказана, целесообразно включать обследование на него в спектр диагностических мероприятий при острых неverified гепатитах. Всем пациентам с желтухой и повышением печеночных ферментов выше 500 ед/л рекомендовано обследование как на вирусы гепатита А, В, С, D, Е, так и на аденовирусы, а по показаниям при соответствующей клинической картине — и на другие инфекционные вирусные агенты.

Литература

1. Marsh K., Tayler R., Pollock L. et al., Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):pii = 2200318. <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 from: <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. European Centre for Disease Prevention and Control. Update: Hepatitis of unknown origin in children <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>
4. Acute hepatitis of unknown aetiology — the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland 15.04.2022 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>
5. CDC Alerts Providers to Hepatitis Cases of Unknown Origin. 21.04.2022 <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0421-hepatitis-alert.html>
6. Baker J.M., Buchfellner M, Britt W, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021 — February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:638 — 640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 15-21 May 2022, week 20. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-15-21-may-2022-week-20>
8. 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>
9. Епифанова, Н.В. Роль аденовирусов в возникновении острой кишечной инфекции у детей (аналитический обзор) / Н.В. Епифанова, Н.А. Новикова // МедиАль. — 2014. — № 2 (12). — С. 45 — 57.
10. Комарова, А.М. Астровирусные гастроэнтериты у детей / А.М. Комарова, К.Д. Ермоленко, М.К. Бехтерева // Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 39 — 43.
11. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 60 — 66.
12. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020: baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187
13. Qiu, Fz., Shen, Xx., Li, Gx. et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study. *BMC Infect Dis* 18, 450 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3340-1>
14. Higgins RR, Peci A, Cardona M, Gubbay JB. Validation of a Laboratory-Developed Triplex Molecular Assay for Simultaneous Detection of Gastrointestinal Adenovirus and Rotavirus in Stool Specimens. *Pathogens*. 2020 Apr 27;9(5):326. doi: 10.3390/pathogens9050326. PMID: 32349251; PMCID: PMC7281709

References

1. Marsh K., Tayler R., Pollock L. et al., Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):pii = 2200318. <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 from: <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. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>
4. Acute hepatitis of unknown aetiology — the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland 15.04.2022 <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>
5. CDC Alerts Providers to Hepatitis Cases of Unknown Origin. 21.04.2022 <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0421-hepatitis-alert.html>
6. Baker J.M., Buchfellner M, Britt W, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021 — February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:638 — 640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 15-21 May 2022, week 20. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-15-21-may-2022-week-20>
8. 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>
9. Epifanova N.V., Novikova N.A. The role of adenoviruses in the occurrence of acute intestinal infection in children (analytical review). *MediAl.* No. 2 (12) May 2014. 45-57
10. Komarova A.M., Ermolenko K.D., Bekhtereva M.K. Astroviral gastroenteritis in children // *Children's infections*. — 2020. — Т. 19. — No. 3. — S. 39-43.

11. Lukyanova A. M., Bekhtereva M. K., Ptichnikova N. N. Clinical and epidemiological characteristics

12. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020; baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187

13. Qiu, Fz., Shen, Xx., Li, Gx. et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study. BMC Infect

Dis 18, 450 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3340-1>

14. Higgins RR, Peci A, Cardona M, Gubbay JB. Validation of a Laboratory-Developed Triplex Molecular Assay for Simultaneous Detection of Gastrointestinal Adenovirus and Rotavirus in Stool Specimens. Pathogens. 2020 Apr 27;9(5):326. doi: 10.3390/pathogens9050326. PMID: 32349251; PMCID: PMC7281709

Авторский коллектив:

Грешнякова Вера Александровна — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: veramamayeva@gmail.com

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16; e-mail: mkbehtereva@mail.ru

Горячева Лариса Георгиевна — д.м.н., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

Карев Вагим Евгеньевич — заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии, заведующий лабораторией патоморфологии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Комарова Анна Михайловна — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: annlukjnova@yandex.ru

Конев Александр Иванович — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: ylobzin@mail.ru

Усков Александр Николаевич — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: aouskov@gmail.com

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Середняков Константин Владимирович — заведующий отделением анестезиологии — реанимации Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры анестезиологии — реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-911-134-11-21, e-mail: spbnny@yahoo.com