

# Клинические случаи вирусного гепатита E у детей

О. С. Поздеева, О. Г. Мохова, М. Н. Канкасова

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, РФ

В статье представлен анализ литературных данных по распространенности вирусного гепатита E, особенностям течения заболевания, в том числе у детей, описаны собственные случаи наблюдения вирусного гепатита E у детей.

Вирусный гепатит E является распространенной инфекцией во всем мире. Спорадические и групповые случаи заболевания регистрируются в том числе и на территории Российской Федерации. Выявлены эпидемиологические и клинические особенности течения заболевания в зависимости от генотипа. Во всем мире манифестными формами дети болеют редко. Инфицирование плода и новорожденных с развитием фульминантной формы гепатита характерно для развивающихся стран. Развитие хрониче-

[Metadata citation](#)

пах и разными клиническими проявлениями.

Регистрируемые случаи вирусного гепатита E на территории Российской Федерации у детей определяют необходимость обязательного обследования пациентов с синдромом цитолиза на данную инфекцию.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит E, дети

## Clinical cases of Hepatitis E in children

O. S. Pozdeeva, O. G. Mokhova, M. N. Kankasova

Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia

The article presents an analysis of the literature data on the prevalence of viral hepatitis E, the peculiarities of the course of the disease, including in children, and describes own cases of viral hepatitis E in children.

Viral hepatitis E is a common infection worldwide. Sporadic and group cases of the disease are also registered on the territory of the Russian Federation. Epidemiological and clinical features of the course of the disease depending on the genotype were revealed. Children rarely get sick with manifest forms all over the world. Infection of the fetus and newborns with the development of fulminant hepatitis is typical for developing countries. The development of chronic infection is described in children who have undergone liver transplantation. In the Udmurt Republic, during the period of rising incidence of viral hepatitis A, 4 cases of viral hepatitis E were registered in 2017 in different age groups and different clinical manifestations.

Registered cases of viral hepatitis E in children in the Russian Federation determine the need for mandatory examination of patients with cytolysis syndrome for this infection.

**Keywords:** viral hepatitis E, children

**Для цитирования:** О. С. Поздеева, О. Г. Мохова, М. Н. Канкасова. Клинические случаи вирусного гепатита E у детей. Детские инфекции. 2020; 19(1):64-67

[doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-64-67](https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-64-67)

**For citation:** O. S. Pozdeeva, O. G. Mokhova, M. N. Kankasova. Clinical cases of Hepatitis E in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):64-67

[doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-64-67](https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-64-67)

**Контактная информация:** Поздеева Ольга Сергеевна (Olga Pozdeeva), к.м.н., доцент, заведующая кафедры детских инфекций, Ижевск, Россия; PhD, Associate Professor, head of the Department of children's infections, Izhevsk, Russia; [izhdetinf@mail.ru](mailto:izhdetinf@mail.ru); [orcid.org/0000-0001-8216-3572](https://orcid.org/0000-0001-8216-3572)

Существенно изменились наши знания по вирусному гепатиту E за последние 40 лет с момента его открытия. Ранее известный как гепатит, передающийся водным путем и протекавший в виде водных вспышек в развивающихся странах, в настоящее время приобрел широкое распространение. Одна треть населения в мире инфицирована данным вирусом, включая и экономические развитые страны [1]. Ежегодно регистрируется до 20 миллионов случаев ВГЕ в мире и 70 000 летальных исходов в исходе данного заболевания [2, 3]. Только в Соединенных Штатах Америки ежегодно болеют более 2 миллионов человек [4]. Накопленные данные позволили выделить эпидемиологические и клинические особенности течения заболевания в развивающихся и промышленно развитых странах [1]. Вирус гепатита E (HEV) оказался способен вызвать не только классический острый гепатит, но и хроническую инфекцию. В процессе изучения этой проблемы установлены разнообразные HEV-ассоциированные внепеченочные проявления.

С целью изучения распространенности вирусного гепатита E, особенностей течения заболевания, в

том числе у детей проведен анализ литературных данных и собственных случаев наблюдения вирусного гепатита E у 4-х детей.

Выделено 4 генотипа вируса гепатита E. HEV1 и HEV2 обнаружены у людей в развивающихся странах и передаются через инфицированную воду. HEV1 встречается главным образом в Азии, а HEV2 — в Африке и Мексике. Характеризуются эндемичностью и вызывают эпидемии. Более 25% всех случаев острого спорадического и молниеносного гепатита в этих странах принадлежит вирусному гепатиту E (ВГЕ) [1].

Генотип HEV3 распространен по всему миру, включая страны Европы и в том числе Российскую Федерацию (РФ). Случаи аутохтонного ВГЕ зарегистрированы в Воронеже у лиц старше 18 лет [5], вспышечный характер заболевания описан у 12 пациентов в Коврове [6]. HEV4 встречается преимущественно в Юго-Восточной Азии, но был так же выделен у свиней на территории Европы [1, 7]. HEV3 и HEV4 инфицируют людей, свиней и другие виды млекопитающих и ответственны за спорадические случаи аутохтонного (местного) гепатита E как в разви-

вающихся, так и в развитых странах [1, 8]. Хотя инфекции HEV3 и HEV4 преимущественно связаны с употреблением сырой или недостаточно термически обработанной свинины, полный диапазон разновидностей животных, являющихся резервуаром HEV, все еще не известен. По данным ряда ученых, свинья считается основным хозяином вируса. Вирусный гепатит E был выявлен во всех развитых странах, где проводили его поиск. Уровень иммунного населения к HEV в Европе варьирует от 0,6% до 52,5% [3]. Эти данные оказались сопоставимы с уровнем серопозитивности населения сельских районов Китая, которая составляет 43% [9]. В РФ антитела (IgM и IgG) к ВГЕ в различных регионах регистрируются с колебаниями от 2,1% до 28,2% [10] и до 33,3% у пациентов с ВИЧ-инфекцией [11].

Гепатит E, вызванный вирусами HEV1 и HEV2, является антропонозной инфекцией, а вирусами HEV3 и HEV4 — зоонозой с фекально-оральным механизмом заражения от животных, в первую очередь свиней (опасно употребление в пищу не до конца прожаренной свинины печени и свиного мяса), так же возможен водный путь передачи. Хотя не исключается и антропонозный компонент спорадического гепатита E [1]. Выявлены и другие пути передачи, в том числе, при переливании препаратов крови от инфицированных вирусом гепатита E людей и вертикальный путь передачи (от беременной женщины плоду).

Острый ВГЕ независимо от генотипа обычно является острой самоограничивающейся болезнью продолжительностью до нескольких недель и схожей симптоматикой с вирусным гепатитом A. Клинические проявления сходны в развивающихся и промышленно развитых странах [2, 12]. Инкубационный период составляет от 15 дней до девяти недель (в среднем 40 дней). Прогноз для гепатита E в основном благоприятный, полное выздоровление наступает у подавляющего большинства пациентов. Проведенный сравнительный анализ особенностей течения ВГЕ в сравнении с ВГА у взрослых в РФ Малинниковой Е.Ю. с соавт. (2011) [6] позволил авторам выделить следующие особенности: более частая регистрация болевого синдрома, а так же сохраняющаяся гипербилирубинемия после нормализации уровня активности трансаминаз. Пациенты с хроническим заболеванием печени, независимо от генотипа вируса, чаще имеют неблагоприятный прогноз, в связи с развитием печеночной недостаточности [4].

В развивающихся странах примерно у 40% пациентов заболевание протекает с синдромом желтухи. В этих странах в группу риска по развитию тяжелых форм заболевания с неблагоприятным исходом попадают беременные женщины и лица с хроническим заболеванием печени, у которых смертность составляет до 20–25% и 70% соответственно [1, 3, 4], а смерт-

ность плода — до 80% и более. HEV1 и HEV2 вызывает заболевания у людей старше 15 лет (15–30 лет). Не наблюдается развития хронического течения инфекции, вызванного HEV1 и HEV2.

Острый ВГЕ, вызванный HEV3 и HEV4 в 67–98% имеет бессимптомное течение [3]. Манифестные формы HEV-инфекции в развитых странах преимущественно встречаются у мужчин среднего возраста и пожилых людей [1–3], средний возраст заболевших в Англии составил 63,5 года [12]. Отмечается устойчивое увеличение серопозитивности населения с возрастом. Автохтонные случаи HEV-инфекции в промышленно развитых странах у беременных женщин протекают благоприятно, описаны только единичные случаи летальных исходов [2, 4]. В очень редких случаях (1–3%) при наличии в организме человека хронических заболеваний печени у больного развивается фульминантная форма, смертность при этом может составлять 27% [2, 3].

HEV3 вызывает развитие хронического гепатита и цирроза у лиц с заболеваниями печени, реципиентов внутренних органов, пациентов с ВИЧ-инфекцией, гемобластозами и иммунодефицитами [1–4, 12, 13].

Внепеченочные проявления при HEV-инфекции включают развитие примерно у 5% пациентов неврологических проявлений, которые связывают с 1 и 3 генотипами вируса. Описаны случаи развития синдрома Гийена-Барре, паралича Белла, невралгической амиотрофии, атаксической нейропатии, судорог, псевдоопухли головного мозга, двустороннего пирамидного синдрома, полирадикулонейропатии, острого поперечного миелита и острого менингоэнцефалита. Так же к HEV-ассоциированным заболеваниям относят развитие панкреатита, миокардита, тромбоцитопении, гемолитической и апластической анемии, гемофагоцитарного синдрома, геморрагического васкулита, аутоиммунного тиреоидита, миозита, криоглобулинемии с кожными сыпями и гломерулонефритом, полиартрита [1, 4, 12, 14, 15, 16].

По данным зарубежной литературы, манифестные формы ВГЕ у детей встречаются редко. Так, в гиперэндемичном районе Юго-Западной Франции по ВГЕ всего 2% детей в возрасте 2–4 лет оказались серопозитивными [3]. В основном в литературе можно встретить описание последствий вертикальной передачи инфекции плоду и новорожденным от инфицированных матерей в развивающихся странах, что ведет к антенатальной гибели плода и преждевременным родам. ВГЕ у 1/3 новорожденных может иметь фульминантное течение с развитием летальных исходов [1]. Более высокая летальность при ВГЕ была описана у детей в возрасте до 2 лет в Уганде во время эпидемий (10–25%) [17]. Не исключается возможность инфицирования ребенка HEV через грудное молоко от больной матери [2]. Хроническая инфекция у детей с

быстро прогрессирующим циррозом описана у реципиентов солидных органов [18], в том числе перенесших трансплантацию печени [4]. В промышленно развитых странах редкие случаи заражения HEV3 беременных женщин не приводили к развитию инфекции у новорожденных [2].

Первые случаи ВГЕ в Удмуртской Республике (УР) были зарегистрированы в 2016 г. у взрослых в период повышенной заболеваемости вирусным гепатитом А. В 2016 и 2017 гг. были зафиксированы рекордно высокие показатели заболеваемости ВГА у детей — 59,39 и 29,27 на 100 тысяч населения соответственно, что превысило показатели по РФ в 6,2 и 4,1 раз. Поводом для обследования на ВГЕ послужили отрицательные результаты обследования на ВГА. Всего в 2017 году было зарегистрировано 4 случая заболевания детей в возрасте от 2 до 14 лет без гендерных различий. Только у 1 ребенка заболевание протекало в субклинической форме, у остальных детей — с развитием синдрома желтухи. У мальчика 11 лет заболевание осложнилось развитием тяжелой гемолитической анемии. Все случаи ОВГЕ были зарегистрированы с января по март. У всех больных диагноз ВГЕ был подтвержден определением анти-HEV IgM методом ИФА. Серологически и/или с помощью ПЦР исключались другие вирусные гепатиты (А, В, С, D), гепатиты, вызванные EBV- и CMV, а также лептоспироз и иерсиниозы. Анализ данных эпиданамнеза позволил установить, что все пациенты за последние полгода в эндемичные по ВГЕ страны не выезжали и не контактировали с лицами, прибывшими из этих регионов.

### Клиническое наблюдение

Приводим клинический пример течения спорадического случая автохтонного гепатита Е у ребенка в субъекте РФ (получено информированное согласие). Девочка Л., 14 лет госпитализирована 31.01.17 на 2-й день заболевания с жалобами на боли в животе, рвоту, повышение температуры тела до 37,2°C, выраженную слабость. Заболела 30.01.17 с появления многократной рвоты до 15 раз, болей в животе.

Эпидемиологический анамнез: девочка проживает в г. Ижевске в благоустроенной квартире совместно с родителями и дедом. В школе карантин нет. За пределы Удмуртской Республики с начала учебного года не выезжала. Употребляет фильтрованную некипяченую воду. Так же был собран пищевой анамнез, так как нельзя было исключить течение острой кишечной инфекции. 29.01.17 ходила в гости, где ела торт, шашлык из индейки, салаты. У дедушки 57 лет был эпизод однократной рвоты 30.01.17 (не обследован).

При поступлении состояние средней степени тяжести. Девочка вялая, преимущественно лежит. Кожные покровы бледные. Слизистая ротоглотки незначи-

тельно гиперемирована. Миндалины не увеличены. Склеры обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 86 в минуту. Язык обложен белым налетом. Губы сухие. Влажность слизистых снижена. Живот мягкий, болезненный в эпигастриальной области. Печень при пальпации не выступает за край реберной дуги, безболезненная. Очаговой симптоматики не было. Менингеальные симптомы отрицательные. В течение дня мочилась реже, чем обычно. Стул последний раз 30.01.17 оформленный. Предварительный диагноз при поступлении: ОКИ, гастрит, средней степени тяжести. Учитывая выраженность интоксикации на момент обращения (рвоты в течение дня уже не было), была назначена инфузионная терапия.

На следующий день (3-й день болезни) сохранялись боли в животе, выраженная слабость, отсутствие аппетита, температура выше 37,0°C не повышалась. Печень пальпировалась ниже края реберной дуги на 1 см, плотно-эластической консистенции, болезненная при пальпации. Обратили внимание на изменение цвета мочи — стала темной («коричневая»). Биохимия крови при поступлении: гиперферментемия (АЛТ — 5106 Ед/л, АСТ — 4898 Ед/л).

2.02.17 (4-й день болезни) отмечалась выраженная слабость, боли в животе, появилась краевая субиктеричность склер и кожи. Печень стала пальпироваться на 1,5 см ниже края реберной дуги, селезенка пальпаторно оставалась не увеличенной. Моча темная, цвет стула не изменен.

В б/х анализе крови: повышение общего билирубина до 47 мкмоль/л, за счет непрямой фракции — 31 мкмоль/л, так же наблюдалось повышение ЩФ — 563 Ед/л и ГГТП — 100,7 Ед/л; снижение ПТИ — до 56%. Общий белок 65 г/л с явлениями диспротеинемии альбумины 47%,  $\alpha$ 1-глобулины — 7%;  $\alpha$ 2-глобулины — 11%;  $\beta$ -глобулины — 13%;  $\gamma$ -глобулины — 22%; показатели тимоловой пробы (3 Ед) и фибриногена (1,5 г/л) были на нормальных значениях.

В гемограмме при поступлении наблюдался нейтрофилез (86%), других изменений не было. В анализе мочи при поступлении: гипостенурия (уд. вес 1008), протеинурия 1890 мг/л, эритроцитурия — до 3 в п/зр, цилиндрурия (зернистые цилиндры) — до 3 в п/зр.

До 5.02.17 (7-й день болезни) сохранялась выраженная слабость (все дни получала инфузионную терапию), снижение аппетита, повышения температура тела не наблюдалось. Боли в животе беспокоили до 6.02.17 (8-й день). Нормализация размеров печени произошла к 11.02.17 (13-й день). По результатам УЗИ обнаружены признаки незначительных диффузных изменений печени, деформированного желчного пузыря, косвенные признаки дискинезии желчного пузыря.

Показатели ПТИ нормализовались 4.02.17 (6-й день болезни) (получала викасол и преднизолон), билирубин к 17.02.17 (19-день болезни). При выписке АЛТ была 1,5N (65,3 Ед/л) при нормализации АСТ — 21,5 Ед/л, ЩФ — 339 Ед/л и ГГП — 54 Ед/л.

Обследована на маркеры ВГА 2-х-кратно методом ИФА, маркеры ВГВ и ВГС (методами ИФА и ПЦР крови), маркеры герпесвирусных инфекций 4, 5, 6 типов (методом ПЦР крови) — получены отрицательные результаты. Диагностика ВГЕ проведена методом ИФА — обнаружены IgM.

Таким образом, девочке выставлен окончательный диагноз: Острый вирусный гепатит, манифестная желтушная цитолитическая форма, средней степени тяжести.

### Заключение

Автохтонные случаи вирусного гепатита Е регистрируются на территории Российской Федерации, в том числе и у детей, что определяет необходимость обследования пациентов с синдромом цитолиза на данную инфекцию.

### Литература/ References:

1. Khuroo M.S., Khuroo N.S. Hepatitis E: an emerging global disease — from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat.* 2016; 23(2): 68—79. doi: 10.1111/jvh.12445.
2. Capai L., Charrel R., Falchi A. Hepatitis E in High-Income Countries: What Do We Know? And What Are the Knowledge Gaps? *J Viruses.* 2018; 10(6). pii: E285. doi: 10.3390/v10060285.
3. Johannes Hartl, Benjamin Otto, Richie Guy Madden, Glynn Webb, Kathy Louise Woolson, Levente Kriston, Eik Vettorazzi, Ansgar W. Lohse, Harry Richard Dalton, and Sven Pischke. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *J Viruses.* 2016; 8(8): 211. doi: 10.3390/v8080211.
4. Nassim Kamar, Harry R. Dalton, Florence Abravanel, and Jacques Izope. Hepatitis E Virus Infection. *J Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1): 116—138. doi: 10.1128/CMR.00057-13.
5. Целиковский А.В., Пritулина Ю.Г. Вирусный гепатит Е — новая инфекция в Воронежской области. Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. 2014; 2(3—1(8—1)):113—116. Tselikovskii A.V. Pritulina Yu. G. Viral hepatitis E—a new infection in the Voronezh region. *Aktual'nyye Napravleniya Nauchnykh Issledovaniy XXI Veka: Teoriya i Praktika.* 2014; 2 (3—1(8—1)):113—116. (in Russ.)
6. Малинникова Е.Ю., Зайцев О.В., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Сравнительная клиническая характеристика гепатитов Е и А при групповой заболеваемости. *Инфекционные болезни.* 2011; 9(4):11—16. Malinnikova E. Yu., Zaitsev O. V., Isaeva O. V., Kyuregyan K. K., Ilchenko L. Yu., Mikhailov M. I. Comparative clinical characteristics of hepatitis E and A in group morbidity. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases.* 2011; 9(4):11—16. (in Russ.)
7. Hakze-van der Honing R.W., van Coillie E., Antonis A.F., van der Poel W.H. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One.* 2011; 6(8):e22673. doi: 10.1371/journal.pone.0022673
8. Meng X.J. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet. Microbiol.* 2010; 140(3—4):256. doi:10.1016/j.vetmic.2009.03.017

9. Rong-Cheng Li, Sheng-Xiang Ge, Yan-Ping Li, Ying-Jie Zheng, Yi Nong, Qing-Shun Guo, Jun Zhang, Mun-Hon Ng, Ning-Shao Xia Seroprevalence of hepatitis E virus infection, rural southern People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(11):1682—1688. doi:10.3201/eid1211.060332.
10. Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Потемкин И.А., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Неврологические проявления гепатита Е. *Инфекционные болезни.* 2013; 11(1):16—20. Malinnikova E.Yu., Koptuyug V.G., Potemkin I.A., Ilchenko L.Yu., Mikhailov M.I. Neurological manifestations of hepatitis E. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases.* 2013; 11(1):16—20. (in Russ.)
11. Семенов Т.А., Зубкин М.Л., Борисова В.Н., Шилова В.С., Никитина Г.Ю., Воронина О.Л., Кокоева Ф.К., Ярош Л.В., Кудрявцева Е.Н., Кунда М.С., Кузин С.Н. Распространенность маркеров гепатита Е среди больных с соматической и инфекционной патологией. *Инфекционные болезни.* 2014; 12(1):27—33. Semenenko T.A., Zubkin M.L., Borisova V.N., Shilova V.S., Nikitina G.Yu., Voronina O.L., Kokoeva F.K., Yarosh L.V., Kudryavtseva E.N., Kunda M.S., Kuzin S.N. Prevalence of hepatitis E markers among patients with somatic and infectious pathology. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases.* 2014; 12(1):27—33. (in Russ.)
12. Harry R. Dalton, M. Saunders, Kathy L. Woolson. Hepatitis E virus in developed countries: one of the most successful zoonotic viral diseases in human history? *J Virus Erad.* 2015; 1(1):23—29.
13. Thomas Horvatits, Julian Schulze zur Wiesch, Marc Lütgehetmann, Ansgar W. Lohse, Sven Pischke. The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses.* 2019; 11(7): 617. doi: 10.3390/v1107061.
14. Nassim Kamar, Richard P. Bendall, Jean Marie Peron, Pascal Cintas, Laurent Prudhomme, Jean Michel Mansuy, Lionel Rostaing, Frances Keane, Samreen Ijaz, Jacques Izopet, Harry R. Dalton Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(2): 173—179. doi: 10.3201/eid1702.100856.
15. Hang Liu, Ying. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav.* 2020; Jan.10(1): e01496. doi: 10.1002/brb3.1496.
16. Fotios S. Fousekis, Ioannis V. Mitselos, Dimitrios K. Christodoulou. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol.* 2020; 26(1):16—23. doi: 10.3350/cmh.2019.0082.
17. Eyasu H. Teshale, Christopher M. Howard, Scott P. Grytdal, Thomas R. Handzel, Vaughn Barry, Saleem Kamili, Jan Drobeniuc, Samuel Okware, Robert Downing, Jordan W. Tappero, Barnabas Bakamutumaho, Chong-Gee Teo, John W. Ward, Scott D. Holmberg, Dale J. Hu. Hepatitis E Epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(1):123—129. doi: 10.3201/eid1601.090764.
18. Fateh Bazerbachi, Samir Haffar, Sushil K. Garg, John R. Lake. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016; 4(1):1—15. doi: 10.1093/gastro/gov042

### Информация о соавторах:

**Мохова Ольга Геннадьевна (Olga Mokhova)**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций, Ижевск, Россия; PhD, Associate Professor of the Department of children's infection, Izhevsk, Russia; verolgen@mail.ru; orcid.org/0000-0002-5621-779X

**Канкасова Маргарита Николаевна (Margaret Kankasova)**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций, Ижевск, Россия; PhD, Associate Professor of the Department of children's infection, Izhevsk, Russia; izhdetinf@mail.ru; orcid.org/0000-0001-9223-9155

Статья поступила 02.02.2020

**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.